

유두상 갑상선 암의 측경부 림프절
전이 및 도약 전이의 특성

연세대학교 대학원

의 학 과

박 재 현

유두상 갑상선 암의 측경부 림프절
전이 및 도약 전이의 특성

지도교수 장 항 석

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2011 년 12월

연세대학교 대학원

의 학 과

박 재 현

박재현 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2011 년 12월

감사의 글

학문적으로 미숙한 저의 외과학 석사학위논문 수여를 위해서 아낌없는 가르침과 조언을 주신 여러 선생님께 감사의 인사를 전하고자 합니다.

먼저 본 논문이 완성되기까지 세심한 지도와 많은 격려로 이끌어 주신 지도교수 장항석 교수님께 깊이 감사드립니다. 또한, 바쁘신 와중에도 귀중한 시간을 내주시어 논문에 대한 충고를 해 주시고 연구자로서의 기본소양과 자세를 가르쳐주신 박정수 교수님께 감사드리며, 논문 계획에서부터 심사 과정까지 완성된 논문을 제출 할 수 있도록 조언해주시고 지도해주신 김경래 교수님, 홍순원 교수님께 감사의 인사를 드립니다.

끝으로 사랑으로 키워주시고 우리 가족을 위해 늘 기도하시는 아버지, 항상 분에 넘치는 사랑을 주시고 기도로 응원해주시는 장인어른과 장모님께 감사드리며, 언제나 제 편이 되어 힘을 주는 아내 경운과 삶의 기쁨과 목표가 되어 주는 아들 지윤에게 지면을 통해서 감사하다는 말을 전합니다.

저자 씀

<차례>

국문요약	1
I. 서론	4
II. 재료 및 방법	6
1. 연구대상	6
2. 연구방법	7
III. 결과	9
1. 임상적 특성	9
2. 림프절 전이 상태	9
3. 도약 전이와 순차 전이의 비교	12
IV. 고찰	16
V. 결론	19
참고문헌	20
ABSTRACT	25

그림 차례

그림 1. Distribution pattern of lateral neck node
metastasis according to tumor location... 12

표 차례

표 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics·····	10
표 2. Status of Lymph Node Metastasis·····	11
표 3. Comparison of clinicopathologic variables between skip and sequential metastasis·····	13
표 4. Multivariate analysis of the association of between skip metastasis and clinicopathologic variables·····	15

국문요약

유두상 갑상선 암의 측경부 림프절 전이 및 도약 전이의 특성

배경 및 목적: 림프절 전이는 유두상 갑상선암 경과의 일반적인 기전으로, 중심구획 림프절은 림프절 전이가 가장 호발 하는 구역으로 알려져 있다. 측경부 림프절은 이차 림프절 전이 발생 구역으로 중심구획 림프절 전이 후 발생하는 것으로 생각되고 있다. 하지만 유두상 갑상선 암에서 “도약전이” 즉, 중심구획 림프절 전이 없이 발생한 측경부 전이가 보고되고 있다. 본 연구는 원발 종양의 위치에 따른 측경부 림프절 전이양식 및 도약 전이와 순차 전이의 비교를 통해 도약 전이의 특성에 대해 알아 보고자 하였다.

재료 및 방법: 2006년 1월부터 2009년 12월까지 36 개월간 연세대학교 의과대학 강남 세브란스 병원 갑상선암 센터에서 측경부 림프절 전이를 동반한 유두상 갑상선암으로 단일 외과의에게 수술 받은 147 명의 환자들을 대상으로 연구를 진행하였다. 종양의 위치는 상부, 중앙, 하부, 협부 등 4개로

구분하였다. 원발 종양의 위치에 따른 측경부 림프절 전이의 특성을 확인하였으며, 도약 전이군 (“Skip” metastasis group) 과 순차 전이군 (“Sequential” metastasis group) 의 비교를 통하여 도약전이의 특성을 분석하였다.

결과: 종양의 위치 별 빈도는 중앙 39.5%, 상부 38.8%, 하부 26.5%, 협부 4.0% 였으며, 측경부 림프절 전이는 3 구역 (level III)에서 가장 호발 하였고 (87.8%), 5 구역 (level V)에서 드물게 발생하였다 (11.6%). 측경부 림프절에서 원발 종양의 위치에 따른 전이된 림프절 분포의 통계학적 차이는 없었다 ($p=0.95$). 도약 전이는 21.8% 의 환자에서 관찰되었다. 도약 전이군 과 순차 전이군의 비교 결과, 도약 전이군 에서, 종양의 위치가 상부에 위치한 경우 ($p=0.007$), 종양의 크기가 1cm 이하인 경우가 많았으며 ($p=0.005$), 다발성 병변의 빈도는 낮았다 ($p=0.042$). 또한, 도약 전이군 에서, 전이된 측경부 림프절의 수가 적었으며 ($p<0.001$), 측경부 단일 구역 림프절 전이의 빈도가 높았다 ($p<0.001$). 도약 전이의 호발 위치는 측경부 림프절 3 구역이었다 (96.9%).

결론: 원발 종양의 위치는 측경부 림프절 전이의 분포 양식을

예측할 수 없었지만, 원발 종양이 갑상선 상부에 위치할 경우 도약 전이 발생과 관련이 있었으며, 1cm 이하, 단일 병변의 특징 갖는 원발 종양에서 도약 전이의 빈도가 높았다. 따라서 수술 검 검사상 이러한 특징을 갖는 환자에서 도약 전이의 가능성을 인지해야 할 것으로 사료 된다. 또한 도약 전이의 병리학적 특징을 고려해볼 때, 도약 전이는 갑상선과 측경부 구역간의 직접적인 림프절 전이가 일어나는 유두상 갑상선 암의 진행 중 비교적 초기에 나타나는 현상이라 판단된다.

핵심되는 말: 유두상 갑상선 암, 측경부 림프절 전이, 도약전이

유두상 갑상선 암의 측경부 림프절 전이 및 도약 전이의 특성

<지도교수 장 항 석>

연세대학교 대학원 의학과

박 재 현

I. 서론

갑상선 암에서 림프절 전이는 갑상선외 종양세포 파급의 일반적인 기전으로¹⁻⁵ 유두상 갑상선 암 환자의 약 30~80%에서 림프절 전이가 발생하는 것으로 보고되고 있다.⁶⁻⁸ 중심구획, 측경부, 종격동 등은 갑상선 암에서 일반적으로 림프절 전이가 발생하는 구역으로 이중 중심구획 림프절은 유두상 갑상선 암에서 일차 림프절 전이가 발생하는 구역으로 생각되고 있으며, 림프절 전이가 가장 호발 하는 구역이다.⁹ 종격동은 갑상선 암에서 가장 드물게 림프절 전이가 발생하는 구역으로 중심구획 또는 측경부 림프절 전이 후 발생하는

것으로 생각되고 있다. 측경부는 속목정맥 주위의 림프절과 지방조직을 포함하는 구역으로 그 경계는 상하로 혀밑신경부터 빗장밑정맥까지, 앞뒤로 속목동맥부터 등세모근까지이며, 갑상선 암에서 중심구획 다음으로 림프절 전이가 많이 발생하는 구역이다. 측경부 림프절 전이는 종양의 생물학적 공격성 정도를 반영하기 때문에 갑상선 암의 AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM 분류 및 병기 체계에서 중심구획 림프절 전이만 있는 경우는 N1a, 측경부 림프절 전이가 있는 경우는 N1b로 구분하고 있다. 측경부 림프절은 이차 림프절 전이 발생 구역으로 중심구획 림프절 전이 후 발생하는 것으로 간주되고 있다.¹⁰ 하지만 유두상 갑상선 암에서 “도약 전이” 즉, 중심구획 림프절 전이 없이 발생한 측경부 전이가 보고되고 있으며 그 빈도는 2~38%까지 다양하게 보고되고 있다.¹¹⁻¹⁵

본 연구는 원발 종양의 위치에 따른 측경부 림프절 전이양식과 도약 전이의 특징에 대해 세부적인 정보를 제공함으로써 유두상 갑상선 암의 치료계획에 있어 도움을 주고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

2006년 1월부터 2009년 12월까지 36 개월간 연세대학교 의과대학 강남 세브란스 병원 갑상선암 센터에서 측경부 림프절 전이를 동반한 유두상 갑상선암으로 단일 외과의에게 수술 받은 247 명의 환자들을 대상으로 연구를 진행하였다. 모든 환자는 수술 전 영상의학적 검사 및 원발 종양의 세침흡입 검사를 시행하였다. 수술 전 영상의학적 검사상 측경부 림프절 전이가 의심될 경우 세침흡입 검사 및 세침흡입 검사 후 세침 세척 갑상선 글로불린 (thyroglobulin) 측정 방법을 통해 측경부 림프절 전이를 진단 하였다.¹⁶ 갑상선 수술 또는 방사선 치료의 기왕력이 있는 경우, 유두상 갑상선 암 외에 다른 갑상선 악성 종양이 보고된 경우, 원발 종양의 위치 구분이 불가능한 경우, 양측 측경부 림프절 전이를 동반한 양측성 갑상선암으로 수술 받은 경우, 종경동 림프절 전이 및 원격전이가 있는 경우는 본 연구에서 제외하였다.

모든 환자는 갑상선 전절제, 중심구획 림프절 절제 및 변형 근치 경부 림프절 청소술을 시행 받았다. 중심구획 림프절 절제는, 양측 속목 동맥 사이에, 상하로 목뿔뼈에서 복장패임까지, 앞뒤로는 목근막의 앞은층에서 깊은층까지의 지방조직을 포함한 모든 림프절을 제거하였다.

측경부 림프절 절제는, 미국 두경부 학회 (American Head and Neck Society)에서 정한 4개의 구역 (level II-V), 즉, 상하로 턱밑샘에서 빗장밑정맥까지, 앞뒤로는 속목동맥부터 등세모근까지의 모든 림프절 및 지방조직을 제거하였다.¹⁷

2. 연구방법

각 환자의 임상 정보 및 종양의 위치, 크기, 다발성, 양측성, 피막침투, 림프절 전이 등 병리학적 특성을 분석하였다. 종양의 위치는 상부, 중앙, 하부, 협부 등 4개로 구분하였으며, 림프절 전이 위치 및 전이된 림프절 수를 확인하였다. 도약 전이는 중심구획 림프절 전이 없이 측경부 림프절 전이가 발생한 경우로 정의하였다.

¹³ 경부 림프절 구역(level)별 림프절 전이 빈도 및 특성을 분석하였으며, 원발 종양의 위치에 따른 측경부 림프절 전이의 특성을 확인하였다. 환자를 도약 전이군 (“Skip” metastasis group)과 순차 전이군 (“Sequential” metastasis group)으로 나누어 두군 간의 비교를 통하여 도약 전이의 특성을 분석하였다.

통계학적 분석은 연속변수인 경우 t-test를 사용하였으며, 명목변수의 경우 Chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 사용하였다. 원발 종양의 위치에 따른 측경부 림프절 전이의 특성분석을 위해 weighted least squares (WLS) 통계방법을 이용하였으며 도약 전이

와 관련된 독립 예측 인자들을 결정하기 위해 다변량 로지스틱 회기 분석 (Multiple logistic regression analysis)을 사용하여 95% 신뢰 구간에서 우도비 (Odds ratio)를 구하였다. p 값 0.05 미만을 유의 수준으로 하였다.

III. 결과

1. 임상적 특성

총 247명중 연구기준에 합당한 환자는 147명이었다. 평균 연령은 41.9세 (범위, 14~74) 였으며, 남녀 비는 1:6 이었다. 종양의 위치 별 빈도 중앙 39.5%, 상부 38.8%, 하부 26.5%, 협부 4.0% 였다.

다발성 및 양측성은 각각 26.5%, 39.5% 의 환자에 관찰되었다.

종양의 평균 크기는 1.4cm (범위, 0.2~3.5cm) 였으며, 1cm 이하의 종양이 32.7% 였다. T3 병변이 74.8%로 가장 많았으며, T1 또는 T2 병변은 22.5%, T4 병변은 2.7% 였다. (Table 1)

2. 림프절 전이 상태

총 제거된 림프절과 전이가 있었던 림프절의 수는 각각 52.5 (범위, 17~104)개, 10.2 (범위, 1~38)개였으며 측경부에서 제거된 림프절과 전이가 있었던 림프절의 수는 각각 41.0 (범위, 10~81)개, 5.3 (범위, 1~21)개였다. 측경부 림프절 전이는 3 구역 (level III)에서 가장 호발 하였으며 (87.8%), 5 구역 (level V)의 림프절 전이는 드물게 발생하였다 (11.6%). 반대쪽 측경부 림프절 전이의 빈도는 2.7% 였으며, 도약 전이는 21.8% 의 환자에서 관찰되었다. (Table 2)

원발 종양의 위치에 따른 측경부 림프절 전이의 특징을 확인한 결과, 원발 종양의 위치와 상관없이 림프절 전이는 3 구역에서 가장 호발

Table 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics

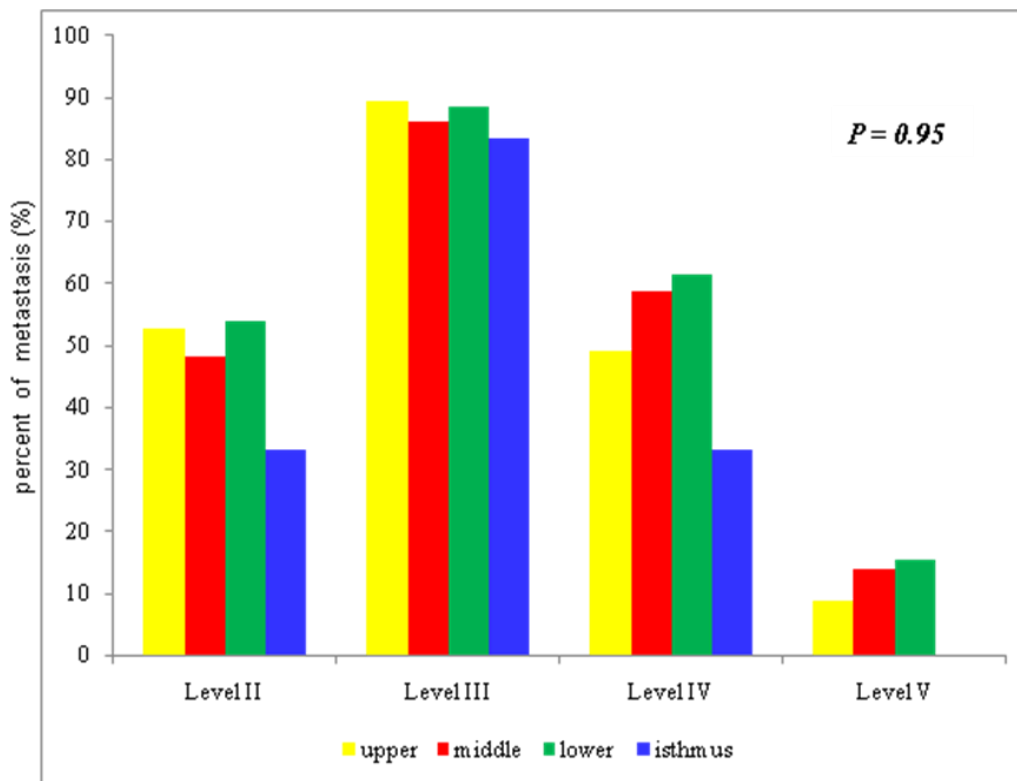
<i>Clinico-pathologic characteristics</i>		<i>Results (N=147)</i>
Age (years)	Mean (range)	41.88 (14 - 74)
	≥ 45	61 (41.5%)
	< 45	86 (58.5%)
Sex	M	21 (14.3%)
	F	126 (85.7%)
Tumor location	Upper	57 (38.8%)
	Middle	58 (39.5%)
	Lower	26 (17.7%)
	Isthmus	6 (4.0%)
Multifocality	yes	39 (26.5%)
	no	108 (73.5%)
Bilaterality	yes	58 (39.5%)
	no	89 (60.5%)
Tumor size (cm)	Mean (range)	1.39 (0.2 - 3.5cm)
	> 1cm	99 (67.3%)
	≤ 1cm	48 (32.7%)
Tumor extension	T1 or T2	33 (22.5%)
	T3	110 (74.8%)
	T4	4 (2.7%)

Table 2. Status of Lymph Node Metastasis

<i>Variables</i>		<i>Results (N=147)</i>
Total Harvested LN	Mean (range)	52.5 (17 - 104)
Total Metastatic LN	Mean (range)	10.2 (1 - 38)
Harvested lateral neck node	Mean (range)	41.0 (10 - 81)
Metastatic lateral neck node	Mean (range)	5.3 (1 - 21)
Central compartment metastasis		115 (78.2%)
Lateral compartment metastasis		
Level II		74 (50.3%)
Level III		129 (87.8%)
Level IV		80 (54.4%)
Level V		17 (11.6%)
Contralateral LN metastasis		4 (2.7%)
Skip metastasis		32 (21.8%)

하였으며, 5 구역의 림프절 전이는 드물게 발생하였다. 측경부 림프절에서 원발 종양의 위치에 따른 전이된 림프절 분포의 통계학적 차이는 없었다 ($p=0.95$). (Figure 1)

Figure 1. Distribution pattern of lateral neck node metastasis according to tumor location



3. 도약 전이와 순차 전이의 비교

도약 전이군 과 순차 전이 군의 비교 결과, 평균 연령, 성비, 양측성 정도, 종양 침범 정도는 두 군간의 차이가 없었으나 도약 전이 군에서, 종양의 위치가 상부에 위치한 경우 ($p=0.007$), 종양의 크기가 1cm 이하인 경우 ($p=0.005$) 가 많았으며, 다발성 병변의 빈도는 낮았다 ($p=0.042$). 또한, 두 군간의 총 제거된 측경부 림프절의 수는 차이가 없었으나, 도약 전이 군에서, 전이된 측경부 림프절의 수 ($p<0.001$) 와 림프절 전이가 있었던 측경부

Table 3. Comparison of clinicopathologic variables between skip and sequential metastasis.

<i>Variables</i>	<i>Skip metastasis (n = 32)</i>	<i>Sequential metastasis (n = 115)</i>	<i>p value</i>
Age (years)			
Mean (range)	42.16 (14 - 63)	41.8 (24 - 74)	0.878
≥45	16 (50%)	45 (39.1%)	0.269
<45	16 (50%)	70 (60.9%)	
Sex			
M : F	6 (19%) : 26 (81%)	15 (13%) : 100 (87%)	0.402
Tumor location			
Upper	19 (59.4%)	38 (33.1%)	0.025
Middle	7 (21.9%)	51 (44.3%)	*(0.007)
Lower	4 (12.5%)	22 (19.1%)	
Isthmus	2 (6.2%)	4 (3.5%)	
Multifocality	4 (12.5%)	35 (30.4%)	0.042
Bilaterality	14 (43.8%)	44 (38.3%)	0.574
Tumor size (cm)			
Mean (range)	1.2 (0.2 - 3.0)	1.46 (0.2 - 3.5)	0.022
>1cm	15 (46.9%)	84 (73%)	0.005
≤1cm	17 (53.1%)	31 (27%)	
Tumor extension			

T1 or T2	6 (18.7%)	27 (23.5)	0.751
T3	26 (81.3%)	84 (73%)	
T4	0 (0%)	4 (3.5%)	
Harvested lateral neck node (range)	43.5 (21 - 81)	41.2 (10 - 80)	0.683
Metastatic lateral neck node (range)	3.3 (1 - 11)	5.8 (1 - 21)	<0.001
Number of involved lateral neck levels (range)	1.8 (1 - 3)	2.2 (1 - 4)	<0.001
Level II lymph node metastasis	11 (34.4%)	63 (54.8%)	
Level III lymph node metastasis	31 (96.9%)	98 (85.2%)	
Level IV lymph node metastasis	9 (28.1%)	71 (61.7%)	
Level V lymph node metastasis	1 (3.1%)	16 (13.9%)	
Single lateral neck level involvement	17 (53.1%)	23 (20%)	<0.001
Single lateral neck node metastasis	9 (28.1%)	14 (12.2%)	0.028

*** : upper vs other locations**

구역의 수 ($p < 0.001$) 가 순차 전이 군에 비해 적었으며, 측경부 단일 구역 림프절 전이 ($p < 0.001$) 및 측경부 단일 림프절 전이 ($p = 0.028$)의 빈도가 높았다. 측경부 림프절 전이 빈도는 두군 모두 3 구역에서 가장 호발하였으며, 5 구역의 림프절 전이는 드물게 발생하였다. (Table 3)

일변량 분석결과 도약 전이와 통계학적으로 의미가 있었던 종양의 위치, 크기 및 다발성 유무를 이용해 다변량 로지스틱 회귀분석 (Multiple logistic regression analysis)를 시행한 결과, 종양의 위치 ($p = 0.022$)와 크기 ($p = 0.013$)에서 통계학적 연관성을 확인할 수 있었으며, 각각의 우도비 (Odds ratio)는 95% 신뢰 구간에서 2.676 (95% CI, 1.155–6.198), 2.915

(95% CI, 1.253–6.785)였다. (Table 4)

Table 4. Multivariate analysis of the association of between skip metastasis and clinicopathologic variables

<i>Variables</i>	<i>Odds ratio</i> <i>(95% confidence interval)</i>	<i>p value</i>
Tumor location		
upper vs other locations	2.676 (1.155 – 6.198)	0.022
Tumor size (cm)		
<1 cm vs. ≥1 cm	2.915 (1.253 – 6.785)	0.013
Multifocality	0.328 (0.104 - 1.037)	0.058

IV. 고찰

갑상선 및 갑상선 주변의 복잡하고 광범위한 림프관 때문에 갑상선의 림프배액은 모든 방향으로 흘러갈 수 있으며, 따라서 갑상선의 림프배액을 정확히 예측하기는 기술적으로 불가능하다. 그럼에도 불구하고, 갑상선의 림프배액 양식을 예측하고자 하는 연구가 시도되고 있다. 일부 저자들은 갑상선 좌우의 엽 (lobe)은 각각의 갑상선 내부 림프배액 체계를 갖고 있기때문에, 반대쪽 국소 림프절로의 림프배액은 일어나지 않는다고 보고하였으며,^{18, 19} 또 다른 저자들은 유두상 갑상선 암은 양측의 국소 림프절로 확산되는 경향이 있다고 보고하였다.²⁰⁻²²

일반적으로 경부 중심구획 구역은 갑상선 암으로부터 일차 림프배액이 일어나는 곳으로 생각되고 있으며, 측경부 구역은 이차 림프배액이 일어나는 곳으로 생각되고 있다.^{9, 10} 하지만 Ito 등은²³ 유두상 갑상선 암의 림프절 전이는 중심구획 림프절 및 측경부 림프절 모두 동등한 가능성으로 발생하기 때문에, 중심구획 림프절 전이 후 이차적으로 측경부 림프절 전이가 일어나는 것은 아니라고 보고하였다. 또한 원발 종양의 위치는 측경부 림프절 전이와 깊은 상관 관계가 있어서, 갑상선 상부에 위치한 종양세포는 상갑상선동맥과 주행을 같이 하는 림프관을 따라 측경부 림프절로

이동될 수 있다고 보고 하였다.²⁴

본 연구는 후향적 연구로서, 임상적으로 측경부 림프절 전이를 동반한 유두상 갑상선 암 환자 147명을 대상으로 경부 림프절 전이 양식에 대해 평가하였다. 모든 환자는 동시에 갑상선 전절제, 중심구획 림프절 절제 및 변형 근치 경부 림프절 청소술을 시행 받았으며, 모든 수술 과정은 동일한 한 명의 외과의에 의해 동일한 방법으로 시행되었다.

연구결과, 림프절 구역에 따른 측경부 림프절 전이 양식 및 원발 종양의 위치에 따른 전이 림프절 분포 양식은 이전에 발표된 연구에서처럼, 측경부 3구역이 측경부 림프절 전이의 호발 구역이었으며,^{4, 25} 원발 종양의 위치는 측경부 림프절 전이의 분포 양식을 예측할 수 없었다.^{9, 26}

갑상선 암의 림프절 전이 양식에서 순차 전이는 일반적인 현상으로 인식되고 있음에도 불구하고, 유두상 갑상선 암에서 도약 전이는 드물지 않게 발생하는 것으로 보고되고 있다.^{14, 15, 27} 하지만 도약 전이는 예측이 불가능한 것으로 알려져 있으며¹⁶ 도약전이의 임상적 의의 및 중요성에 대해서는 아직 보고된 바가 없다. 본 연구는 지금까지 발표된 유두상 갑상선 암에서의 도약 전이에 대한 가장 종합적인 정보를 제공한다. 원발 종양이 갑상선 상부에 위치할 경우,

1cm이하의 미세암일 경우, 단일 병변일 경우 도약 전이의 발생과 깊은 연관이 있었다. 도약 전이의 림프절 분포는 대부분 측경부 2, 3, 4 구역에 국한되었으며, 5구역에서는 극히 드물었다. 게다가, 도약 전이는 단일 구역 림프절 전이 및 단일 림프절 전이 빈도가 높았다. 도약 전이의 이러한 현상은 제한된 측경부 림프절 절제로 인한 위음성의 결과 때문이라는 보고가 있지만²⁸, 본 연구결과 도약 전이군과 순차 전이군에서 제거된 측경부 림프절의 숫자는 차이가 없었다.

본 연구 결과에 따르면, 유두상 갑상선 암에서 도약 전이는 갑상선암의 진행 과정 중 비교적 초기에 일어날 수 있는 현상이라 생각할 수 있는데, 이는 초기의 작은 암종에서 갑상선 내 림프계를 통한 중심구획 림프절 전이가 자리 잡히기 전에, 다른 어떠한 경로를 통해 측경부 림프절로 전이가 발생하기 때문이라 생각된다. 특히 이런 해석을 뒷받침하는 또 다른 증거로서는 측경부 전이가 도약 전이군에서 단일 구획에 나타나며 전이 림프절의 개수 역시 작은 것을 들 수 있다.

V. 결론

원발 종양의 위치는 측경부 림프절 전이의 분포 양식을 예측할 수 없었지만, 원발 종양이 갑상선 상부에 위치할 경우 도약 전이 발생과 관련이 있었으며, 이외에도 1cm 이하, 단일 병변의 특징 갖는 원발 종양에서 도약 전이의 빈도가 높았다. 따라서 수술 검 검사상 이러한 특징을 갖는 환자에서 도약 전이의 가능성을 인지하고 측경부 림프절의 세심한 검사가 필요할 것으로 사료 된다. 또한 도약 전이의 병리학적 특징을 고려해볼 때, 도약 전이는 갑상선과 측경부 구역간의 직접적인 림프절 전이가 일어나는 유두상 갑상선 암의 진행 과정에서 중심구획 림프절 전이가 발생하기 전에 병의 진행 중 비교적 초기에 나타나는 현상이라 판단된다.

참고문헌

1. Moley JF, DeBenedetti MK Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880-8.
2. Beenken S, Roye D, Weiss H, Sellers M, Urist M, Diethelm A, et al. Extent of surgery for intermediate-risk welldifferentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 2000;179:51-6.
3. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2000;135:895-901.
4. Sivanandan R, Soo KC Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 2001;88:1241-4.
5. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22-8.
6. Shaha AR Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31:823-31.

7. Shaha AR, Shah JP, Loree TR Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1996; 172:692-4.
8. McGregor GI, Luoma A, Jackson SM Lymph node metastases from well-differentiated thyroid cancer. A clinical review. *Am J Surg* 1985; 149:610-2.
9. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N Papillary carcinoma of the thyroid, I. developing pattern of metastasis. *Cancer* 1970;26:1053-60.
10. Ito Y, Miyauchi A Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008;32:729-39.
11. Roh JL, Park JY, Park CI Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007; 245:604-10.
12. Gimm O, Rath FW, Dralle H Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma *Br J Surg* 1998; 85:252-4.

13. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004; 139:43–5.
14. Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16:333–5.
15. Coatesworth AP, MacLennan K. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological study. *Int J Clin Pract* 2002;56:241–2.
16. Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura Y, Ito Y, et al. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2005; 29:493–5
17. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1153–8
18. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T Distribution of

lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:249-56.

19. Cruz LF, Astudillo E, Pera C Lymphography of the thyroid glands: is intraglandular dissemination of thyroid carcinoma possible? *World J Surg* 1977;1:647-54.
20. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003;13:949-58.
21. Noguchi M, Earashi M, Kitagawa H, Ohta N, Thomas M, Miyazaki I, et al. Papillary thyroid cancer and its surgical management. *J Surg Oncol* 1992;49:140-6.
22. Cranshaw IM, Carnaille B Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol* 2008;17:253-8.
23. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg* 2006;30:1821-8.

24. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg* 2004;28:1115-21.
25. Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:857-60.
26. Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999;23:970-3.
27. Pingpank JF Jr, Sasson AR, Hanlon AL, Friedman CD, Ridge JA. Tumor above the spinal accessory nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1275-8.
28. Hosch SB, Stoecklein NH, Pichlmeier U, Rehders A, Scheunemann P, Niendorf A, et al. Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance. *J Clin Oncol* 2001;19:1970-5.

ABSTRACT

Patterns of Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma; Sequential or Skip Metastasis

Jae Hyun Park

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hang-SeoK Chang)

Introduction: Lymph node metastases are common event in papillary thyroid carcinoma (PTC) patients. Central compartment is the most frequently involved level by PTC, and the lateral compartment is often regarded as the second line of metastasis. Skip metastasis is defined as the presence of lateral lymph nodes metastasis without central nodes involvement. In this study, we tried to analyze the patterns of lateral lymph node metastasis according to the locations of

primary tumor in thyroid gland, and also the characteristic of skip metastasis by the comparison of “Skip” and “Sequential” metastasis.

Materials and Methods: A total of 147 consecutive patients who underwent therapeutic lateral neck dissection for PTC were enrolled. The locations of the tumor were divided into four regions; upper, middle, lower, and isthmus. The patterns of lymph node metastasis by the location of primary tumor were evaluated. The clinical characteristics were compared between “Skip” and “Sequential” metastasis groups.

Results: The incidences of primary tumor locations were; middle portion (39.5%), upper (38.8%), lower pole (26.5%) and isthmus (4.0%) respectively. Level III nodes were the most frequently metastasized (87.8%), followed by level IV (54.4%), level II (50.3%), and level V (11.6%). The patterns of lateral neck node metastasis (LNM) were not significantly associated with the location of primary tumor. Skip metastasis was found in 32 patients (21.8%). The skip metastases were more

frequent when the tumor was located in upper pole ($p=0.007$), and the size of primary tumor was 1cm or less ($p=0.005$). However, it was less common in the multifocal PTC ($p=0.042$). In the cases with skip metastasis, the total number of LNM was smaller ($p<0.001$), and they were frequently confined to a single level ($p<0.001$). The most prevalent location of skip metastasis was Level III (96.9%).

Conclusions: The location of the primary tumor did not predict the patterns of LNM. Although it is not so frequent, the presence of the skip metastasis should be aware when the primary tumor is single, located in upper pole, and the size is 1cm or less. We consider that the skip metastasis is relatively early event in the progress of PTC caused by direct metastasis along the lymphatics between thyroid gland and lateral compartment before a nodal extension to central compartment is developed.

Key Words : papillary thyroid carcinoma, lateral neck node metastasis, skip metastasis