

Factors Associated with Metastatic Lymph Node Ratio, Extranodal Extension in the Central Compartment Node-Positive Papillary Thyroid Carcinoma

Chan Woo Park¹, Jun Woong Song¹, Bong Kwon Chun², Sung Won Kim¹,
Hyoung Shin Lee¹, Jong Chul Hong³, and Kang Dae Lee¹

¹Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ²Pathology, Kosin University College of Medicine, Busan; and

³Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

중심 경부 림프절 전이가 있는 갑상샘 유두암에서 전이 림프절 비율,
림프절 피막외 침범의 관련 인자 분석

박찬우¹ · 송준웅¹ · 천봉권² · 김성원¹ · 이형신¹ · 홍종철³ · 이강대¹

고신대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 병리학교실,² 동아대학교 의과대학 이비인후과학교실³

Received February 12, 2015

Revised March 27, 2015

Accepted March 31, 2015

Address for correspondence

Kang Dae Lee, MD, PhD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Kosin University

College of Medicine,

262 Gamcheon-ro, Seo-gu,

Busan 602-702, Korea

Tel +82-51-990-6470

Fax +82-51-245-8539

E-mail kdlee59@gmail.com

Background and Objectives Lymph node (LN) metastasis occurs in 30–80% of patients presenting for initial treatment of papillary thyroid carcinoma (PTC). The presence of LN metastasis is an independent risk factor for recurrence, which can add significant treatment morbidity. The LN ratio (LNR) and extranodal extension (ENE) have been shown to be important prognostic factors in PTC. The purpose of this study was to assess the characteristic features of LNR and ENE.

Subjects and Method We undertook a retrospective study of 411 patients treated between January, 2011 and December, 2013 for central compartment node-positive PTC by thyroidectomy and central compartment neck dissection (CCND) at our institution. We compared various clinicopathologic parameters such as age, gender, tumor size, multifocality, bilaterality, local invasion, extrathyroidal extension and aggressive variants between LNR and ENE.

Results The significant associated factors for high LNR (defined as higher than 0.5) in multivariate analysis were gender ($p=0.001$, odds ratio=2.285) and multifocality ($p=0.027$, odds ratio=2.092). On the other hand, the significant associated factors for ENE in multivariate analysis were primary tumor size ($p=0.023$, odds ratio=1.965) and local invasion ($p=0.043$, odds ratio=1.870).

Conclusion Being male, multifocality, large primary tumor size (defined as larger than 1 cm) and local invasion were revealed as associated factors for LNR and ENE. Therefore, elective CCND should be considered for patients with PTC, for whom a thorough investigation of associative factors should be made before surgery.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(7):475-80

Key Words Lymphatic metastasis · Papillary carcinoma · Thyroid neoplasm.

서론

갑상샘 유두암은 5년 생존율이 94% 이상인 경과가 양호한 암으로 알려져 있다.¹⁾ 그러나 갑상샘 유두암은 경부 림프절 전

이의 빈도가 매우 높게 발생하여 초진 시 경부 림프절 전이가 30%에서 80% 정도까지 발견되고,¹⁾ 임상적으로 경부 림프절 전이가 촉진되지 않는 경우에도 미세 림프절 전이 빈도가 21%에서 82%까지 보고되고 있다.²⁾ 림프절 전이가 생존율에 미

치는 영향은 보고자마다 차이가 있어^{3,4)} 림프절 전이는 생존율의 예측인자라기보다는 국소 재발의 독립적인 위험인자로 간주되고 있다.⁵⁾ 그러나 분화 갑상샘암의 국소 재발은 기관(trachea), 식도, 되돌이 후두신경, 총경동맥, 내경정맥 등 주요 구조물이 위치한 경부에서 빈번히 일어나므로 이는 환자의 삶의 질에 실제적인 영향을 미친다고 할 수 있다.

림프절 전이에 영향을 미치는 요인들로는 나이, 조직학적 분류, 갑상샘 피막외 침범, 원격전이, 갑상샘 종양의 크기, 다발성, 성별 등이 있다.^{6,7)} 최근 연구들에 따르면 위암, 대장암에서는 중요한 예후인자이지만 갑상샘 유두암에서는 상관관계가 불명확하였던 전이 림프절 비율(lymph node ratio)과 림프절 피막외 침범(extranodal extension)이 국소 재발률에 의미 있는 예후 인자들로 보고되고 있다.⁸⁻¹²⁾ 이에 본 연구는 갑상샘 유두암의 적절한 수술 범위 및 치료 전략을 수립하기 위해 갑상샘 유두암에서 전이 림프절 비율과 림프절 주변조직 침범의 임상양상과 관련되는 인자들을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대 상

2011년 1월부터 2013년 12월까지 본원 이비인후과에서 갑상샘 절제술과 중심 경부 림프절 절제술을 함께 받은 1154명의 환자 중에서 병리학적으로 갑상샘 유두암으로 진단되고 최소한 한 개 이상의 림프절을 획득하여 한 개 이상의 림프절 전이가 확인된 411명을 대상으로 의무 기록과 조직병리기록을 참고하여 후향적으로 분석하였다. 병리학적으로 림프절 전이가 확인되더라도 전이 림프절 수나 획득한 전체 림프절 수가 불명확한 경우는 제외하였으며 재발 후 완성형 갑상샘 절제술을 시행한 경우도 연구 대상에서 제외하였다.

임상적으로 림프절 전이나 갑상선외 침범이 없는 단발성의 미세 갑상샘 유두암의 경우 열절제술을 시행하였으며 그 외에는 전절제술을 시행하였다. 모든 환자에서 중심 경부 림프절 절제술을 시행하였으며 동측의 기관 주위 림프절(paratracheal)과 기관 앞 림프절(pretracheal) 절제술이 원칙이나 수술 전 양측 갑상샘 유두암으로 진단받은 경우에는 양측 중앙 림프절 절제술을 시행하였다.

방 법

모든 환자에 있어 성별, 나이, 종양의 다발성, 양측성, 갑상샘 피막외 침범 유무, 종양의 크기, 국소 침윤(local invasion), 공격적 변이종(diffuse sclerosing variant, tall cell variant, solid variant, columnar cell variant), 전이 림프절 비율, 림

프절 피막외 침범과 같은 임상병리학적 특징에 대하여 후향적 연구를 시행하였다. 절제된 중심 경부 림프절에 대한 전이된 림프절의 비율을 구하여 그 비율이 1/2 미만인 군과 1/2 이상인 두 군으로 나누어 임상양상 차이 여부를 확인하였고 전이 림프절에서 림프절 피막외 침범의 유, 무에 따라 두 군으로 나누어 임상양상 차이 여부를 확인하였다. 결과에 대한 통계적 검증을 위해 IBM SPSS statistics version 22.0(IBM, Armonk, NY, USA)을 사용하였으며 chi-square test를 통하여 단변량 분석(univariate analysis)을 시행하였고, 이를 바탕으로 이분형 로지스틱 회귀 분석(binary logistic regression test)을 통해 다변량 분석(multivariate analysis)을 시행하였다. 유의수준은 p -value 0.05 이하로 하였다.

결 과

환자는 남자가 94예(22.9%), 여자가 317예(77.1%)였으며,

Table 1. Patient clinicopathologic characteristics (n=411)

Characteristics	Number of patients (%)
Age	
<45 yrs	166 (40.4)
≥45 yrs	245 (59.6)
Gender	
Male	94 (22.9)
Female	317 (77.1)
Size of primary tumor	
<1 cm	173 (42.1)
≥1 cm	238 (57.9)
Extrathyroidal extension	
No	162 (39.4)
Yes	249 (60.6)
Multifocality	
No	239 (58.2)
Yes	172 (41.8)
Bilaterality	
No	285 (69.3)
Yes	126 (30.7)
Local invasion	
No	340 (82.7)
Yes	71 (17.3)
Aggressive variants	
No	393 (95.6)
Yes	18 (4.4)
Lymph node ratio	
<0.5	221 (53.8)
≥0.5	190 (46.2)
Extranodal extension	
No	325 (79.1)
Yes	86 (20.9)

연령은 14세에서 80세까지로 평균 47.2세였다. 종양의 크기가 1 cm 미만인 경우가 173예(42.1%)였고 1 cm 이상은 238예(57.9%)였다. 갑상샘 피막외 침범(extrathyroidal extension)은 249예(60.6%)에서 나타났으며 종양의 다발성을 보인 경우는 172예(41.8%)였고 양측성을 보인 경우는 126예(30.7%)였다. 국소 침윤(local invasion)은 71예(17.3%)에서 나타났고 공격적 변이종(aggressive variants)은 18예(4.4%)에서 나타났다. 절제된 중심 경부 림프절에 대한 전이 림프절의 비율이 1/2 이하가 221예(53.8%)였고 1/2 이상은 190예(46.2%)였다. 림프절 피막외 침범은 86예(20.9%)에서 나타났다(Table 1).

절제된 중심 경부 림프절에 대한 전이 림프절의 비율(lymph node ratio)에 영향을 미치는 임상 및 조직학적 인자를 분석

하였는데 단변량 분석에서는 성별($p=0.001$), 갑상샘 피막외 침범($p=0.027$), 종양의 다발성($p=0.002$), 양측성($p=0.036$)과 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내었다(Table 2). 다변량 분석에서는 남성($p=0.001$, odds ratio=2.285[95% confidence interval(CI), 1.415~3.689]), 종양의 다발성($p=0.027$, odds ratio=2.092(95% CI, 1.086~4.030))이 전이된 림프절의 비율과 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내었다(Table 3).

림프절 피막외 침범(extranodal extension)은 단변량 분석에서는 성별($p=0.034$), 원발부위 크기($p=0.0002$), 갑상샘 피막외 침범($p=0.0002$), 국소 침윤($p=0.0001$)과 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내었다(Table 4). 다변량 분석에서는 원발부위 크기($p=0.023$, odds ratio=1.965(95% CI, 1.096~

Table 2. Univariate analysis of clinicopathologic factors related to lymph node ratio

Characteristics	Lymph node ratio (<0.5)	Lymph node ratio (≥ 0.5)	p value
Age			
<45 yrs	84 (50.6%)	82 (49.4%)	0.289
≥ 45 yrs	137 (55.9%)	108 (44.1%)	
Gender			
Male	36 (38.3%)	58 (61.7%)	0.001*
Female	185 (58.4%)	132 (41.6%)	
Size of primary tumor			
<1 cm	100 (57.8%)	73 (38.4%)	0.162
≥ 1 cm	121 (50.8%)	117 (49.2%)	
Extrathyroidal extension			
No	98 (60.5%)	64 (39.5%)	0.027*
Yes	123 (49.4%)	126 (50.6%)	
Multifocality			
No	144 (60.3%)	95 (39.7%)	0.002*
Yes	77 (44.8%)	95 (55.2%)	
Bilaterlity			
No	163 (57.2%)	122 (42.8%)	0.036*
Yes	58 (46.0%)	68 (54.0%)	
Local invasion			
No	188 (55.3%)	152 (44.7%)	0.175
Yes	33 (46.5%)	38 (53.5%)	
Aggressive variants			
No	208 (52.9%)	185 (47.1%)	0.108
Yes	13 (72.2%)	5 (27.8%)	

* $p < 0.05$

Table 3. Multivariate analysis of clinicopathologic factors related to lymph node ratio

Factors	Odd ratio	p value	Odd ratio (95% CI)	
			Lower	Upper
Gender	2.285	0.001*	1.415	3.689
Extrathyroidal extension	1.364	0.152	0.892	2.084
Multifocality	2.092	0.027*	1.086	4.030
Bilaterlity	0.787	0.498	0.393	1.575

* $p < 0.05$. 95% CI: 95% confidence interval

Table 4. Univariate analysis of clinicopathologic factors related to extranodal extension

Characteristics	Extranodal extension (absent)	Extranodal extension (present)	p value
Age			
<45 yrs	132 (79.5%)	34 (20.5%)	0.856
≥45 yrs	193 (78.8%)	52 (21.2%)	
Gender			
Male	67 (71.3%)	27 (28.7%)	0.034*
Female	258 (81.4%)	59 (18.6%)	
Size of primary tumor			
<1 cm	152 (87.9%)	21 (12.1%)	0.0002*
≥1 cm	173 (72.7%)	65 (27.3%)	
Extrathyroidal extension			
No	143 (88.3%)	19 (11.7%)	0.0002*
Yes	182 (73.1%)	67 (26.9%)	
Multifocality			
No	196 (82.0%)	43 (18.0%)	0.085
Yes	129 (75.0%)	43 (25.0%)	
Bilaterality			
No	229 (80.4%)	56 (19.6%)	0.339
Yes	96 (76.2%)	30 (23.8%)	
Local invasion			
No	281 (82.6%)	59 (17.4%)	0.0001*
Yes	44 (62.0%)	27 (38.0%)	
Aggressive variants			
No	311 (79.1%)	82 (20.9%)	0.890
Yes	14 (77.8%)	4 (22.2%)	

*p<0.05

Table 5. Multivariate analysis of clinicopathologic factors related to extranodal extension

Factors	Odd ratio	p value	Odd ratio (95% CI)	
			Lower	Upper
Gender	1.706	0.057	0.984	2.956
Size of primary tumor	1.965	0.023*	1.096	3.522
Extrathyroidal extension	1.761	0.077	0.941	3.295
Local invasion	1.870	0.043*	1.020	3.428

*p<0.05. 95% CI: 95% confidence interval

3.522)], 국소 침윤[p=0.043, odds ratio=1.870(95% CI, 1.020~3.428)]이 림프절 주변조직 침습과 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내었다(Table 5).

고 찰

갑상샘 유두암은 암의 일반적인 특징인 전이나 침습이 흔하지 않아 전반적인 예후가 아주 좋은 것으로 알려져 있으나 약 30~80%까지 중심 경부 림프절 전이의 발견을 보고하고 있다.¹⁾ 중심 경부 림프절 전이는 국소 재발이나 원격전이에 영향을 미칠 수 있는 중요한 예후인자이며 인접 구조물의 직

접적인 침범을 하여 불량한 예후의 원인이 될 수 있다.¹³⁾ 또한 중심 경부 림프절에 전이암이 재발한 경우에서 재수술은 되돌이 후두 신경이나 부갑상선이 손상될 가능성이 크므로 수술에 의한 합병증의 빈도가 증가하게 된다.¹⁴⁾ 갑상샘 유두암에서 중심 경부 림프절 전이의 위험도가 증가하는 경우는 다발성 종양을 가진 경우, 종양의 크기 5 mm 이상인 경우, 남성인 경우, 나이가 45세 이하인 경우, 갑상샘 피막의 침범이 있는 경우로 알려져 있다.^{6,7)}

최근의 보고에 따르면 절제된 림프절에 대한 전이된 림프절의 비율이 높거나 림프절 피막의 침범이 동반된 경우 높은 국소 재발률을 보이는 것으로 보고되고 있다.⁸⁻¹²⁾ 절제된 림

프절에 대한 전이된 림프절의 비율은 위암, 대장암에서는 중요한 예후인자이지만 갑상샘 유두암에서는 상관관계가 불명확하였다. 하지만 최근의 연구 결과에서는 절제된 중심 경부 림프절에 대한 전이된 림프절의 비율이 높은 경우 통계적으로 유의한 높은 국소 재발률과 낮은 생존율을 보이는 것으로 보고된 바 있다.⁸⁻¹⁰⁾ Vas Nunes 등⁸⁾은 절제된 경부 림프절에 대한 전이된 림프절의 비율이 1/3 이상인 군에서 무병 생존율이 의미 있게 낮다고 보고하였으며 Schneider 등⁹⁾은 절제된 경부 림프절에 대한 전이된 림프절의 비율이 0.42 이상일 때 유의하게 사망률이 높아진다고 보고하였다. 기준점이 되는 전이된 림프절의 비율 및 비율에 따른 등급 체계는 향후 정립이 필요하며 본 연구에서는 절제된 림프절에 대한 전이된 림프절의 비율의 기준을 1/2로 하였다. 중심 경부 림프절에 대한 전이된 림프절의 비율을 구하여 그 비율이 1/2 미만인 군과 1/2 이상인 두 군으로 나누어 임상양상 차이 여부를 확인하였으며 절제된 림프절에 대한 전이된 림프절의 비율이 1/2 이상일 경우는 남성, 종양의 다발성이 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내었다.

갑상샘 유두암의 림프절 전이 병소는 때때로 림프절의 피막을 넘어 주변 연부조직으로 침범한다. 실제 림프절 전이 병소의 주변 연부조직으로의 침범 여부는 두경부암의 수술 후 방사선 치료 여부를 결정하는 주요 인자 중 하나이고 국소 재발률의 예측인자이기도 하다.^{11,12)} 림프절 전이 병소의 림프절 피막외 침범은 세 가지로 나눌 수 있다. 첫 번째는 현미경에서 확인 가능한 미세한 크기의 림프절 피막외 침범이고 두 번째는 육안으로 확인 가능한 비교적 크기가 큰 림프절 피막외 침범, 그리고 세 번째는 전이 병소가 림프절을 완전히 대체하여 림프절의 구조가 남아 있지 않거나 실제로 림프절과는 관계없는 연부조직으로의 전이성 병변인 경우이다.¹⁵⁾ 이 중 첫 번째와 두 번째와 같은 림프절 피막외 침범의 경우도 통계적으로 유의한 높은 국소 재발률과 낮은 생존율을 보이는 것으로 보고된 바 있다.¹¹⁾ 또 다른 보고에서는 육안적인 림프절 피막외 침범뿐 아니라 현미경적인 림프절 피막외 침범의 경우에도 전체 생존율이 낮았으며¹²⁾ 이러한 림프절의 개수가 3개 이상일 때 수술 후에도 환부의 요오드 섭취가 지속적으로 관찰되는 현상(persistent disease)이 유의하게 증가한다는 결과를 보였다.¹⁶⁾ 이번 연구에서는 중심 경부 림프절 전이가 있는 갑상샘 유두암 환자들을 대상으로 절제된 전이 림프절에서 림프절 피막외 침범은 원발 부위의 크기가 1 cm 이상, 국소 침윤이 있을 경우에 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내었다.

본 연구에서는 수술 후 추적기간이 길지 않아 갑상샘 유두암에 있어 절제된 중심 경부 림프절에 대한 전이된 림프절의

비율, 림프절 피막외 침범과 국소 재발, 원격전이, 예후의 상관관계를 파악할 수는 없었으나 장기간의 추적관찰이 이루어진다면 예후 및 예후인자에 대한 보다 더 정확한 자료를 얻을 수 있을 것으로 생각되며, 이에 따른 적절한 치료계획을 수립할 수 있을 것으로 생각한다.

갑상샘 유두암은 경부 림프절로 전이가 잘 되기 때문에 예측 가능한 전이형태에 대한 명확한 이해가 있어야 적절한 수술적 치료가 가능하다. 본 연구에서 전이 림프절 비율, 림프절 피막외 침범과 유의성이 확인된 남성, 다발성 종양, 1 cm 이상의 원발부위 종양, 국소 침윤이 있는 환자들에게는 좀 더 철저한 중심 경부 림프절 절제술의 시행이 국소재발을 줄이는데 있어 중요한 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 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(6):692-4.
- 2) Attie JN. Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer: a safe procedure. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(2):315-24.
- 3) Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006;106(3):524-31.
- 4) Harwood J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1978;136(1):107-12.
- 5) Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26(1):22-8.
- 6) Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. *J Surg Oncol* 2011;103(6):615-8.
- 7) Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98(1):31-40.
- 8) Vas Nunes JH, Clark JR, Gao K, Chua E, Campbell P, Niles N, et al. Prognostic implications of lymph node yield and lymph node ratio in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23(7):811-6.
- 9) Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Impact of lymph node ratio on survival in papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(6):1906-11.
- 10) Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Lymph node ratio predicts recurrence in papillary thyroid cancer. *Oncologist* 2013;18(2):157-62.
- 11) Ito Y, Hirokawa M, Jikuzono T, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, et al. Extranodal tumor extension to adjacent organs predicts a worse cause-specific survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31(6):1194-201.
- 12) Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M, Katabi N, Fu W, Shaha A, et al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension. *Thyroid* 2012;22(6):575-84.
- 13) Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun* 2004;25(6):547-52.
- 14) 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(3):140-6.

- 15) Min HS. N stage: controversies and recent issues. *J Korean Thyroid Assoc* 2012;5(2):109-13.
- 16) Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of

papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5723-9.