

갑상선 미세 유두암에서 종양 크기의 구분에 따른 임상병리학적 특징의 분석

가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 외과학교실

조윤정 · 이동호 · 이상철 · 김세준 · 김정구 · 안창준 · 이관주

Analysis of Clinicopathologic Features of Papillary Thyroid Microcarcinoma According to Cut-off of Tumor Size

Yun-Jung Cho, M.D., Dong-Ho Lee, M.D., Sang-Chul Lee, M.D., Say-Jun Kim, M.D., Jung-Koo Kim, M.D., Chang-Joon Ahn, M.D. and Kwan-Ju Lee, M.D.

Purpose: Although the detected incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) has increased with development of ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy, the best treatment has not yet been established. Treatment decisions require information on many factors including lymph node metastasis, extrathyroidal extension, and bilaterality. With this aim, the present study analyzed clinicopathologic features of PTMC according to cut-off of tumor size.

Methods: The clinicopathologic features of patients with PTMC between January 2007 and December 2009 were reviewed retrospectively from medical records. Patients were divided according to tumors lesser than or equal to cut-off (Group I) and tumors exceeding cut-off (Group II).

Results: Both capsule invasion and lymphovascular invasion were significantly different at all cut-off diameters (5 ~ 9 mm). Central node metastasis revealed a difference in all cut-off values except 8 mm. Extrathyroidal extension differed at all cut-off values except 5 mm. Bilaterality displayed a statistically significant difference only at the 8 mm cut-off.

Conclusion: A cut-off of 5 mm represents a safe value to discriminate less aggressive from aggressive treatment for PTMC. (Korean J Endocrine Surg 2010;10:152-156)

Key Words: Papillary thyroid microcarcinoma, Tumor size,

Cut-off

중심 단어: 갑상선 미세유두암, 종양크기, 크기기준

Department of Surgery, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Daejeon, Korea

서 론

갑상선 미세유두암은 세계보건기구(WHO)에서 종양의 크기가 1 cm 이하인 갑상선 유두암으로 정의하고 있다. 최근 초음파 진단의 발달 및 미세침흡인 검사의 발달로 갑상선 유두암 내에서 미세유두암의 비율이 증가되고 있지만 치료에 있어서 차별화 되어 있지는 않은 상태이다. 사실상 유두암의 치료에 있어서 수술을 하지 않고 지켜보자는 의견부터(1) 일측엽 수술 및 갑상선 전절제술과 더불어 방사성요오드 치료에 이르기까지 다양한 치료가 적용되어 왔다.(2) 이러한 치료의 결정을 위해 연령, 종양의 크기, 림프절 전이, 갑상선 외 침범, 양측성 등의 특징들을 고려하게 된다. 갑상선 미세유두암의 치료를 덜 공격적으로 시행해도 된다면 일측엽만 절제하는 수술 또는 중앙경부림프절의 절제를 생략하는 수술을 고려할 수 있겠다. 이에 저자들은 갑상선 미세유두암 중에서도 덜 공격적인 수술방법을 적용시키기 위하여 양측성이 적게 발견되며, 림프절 전이가 적은 적절한 종양의 크기 기준을 찾아보기로 하였다. 갑상선 미세유두암을 5 mm에서 10 mm까지 종양의 크기에 따라 1 mm 간격으로 나누고 두 군으로 나누어 임상병리학적 특징들을 비교하였고 통계적으로 의미있는 크기 기준을 결정하고자 하였다.

방 법

2007년 1월부터 2009년 12월까지 대전성모병원에서 갑상선 미세유두암으로 치료받은 환자 318명을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 수술 방법은 일측엽 절제술 또는 갑상선 전절제술이 시행되었고 모든 환자들은 병변의 동측

책임저자 : 이관주, 대전시 중구 대흥동 520-2
☎ 301-723, 가톨릭대학교 대전성모병원 외과
Tel: 042-220-9520, Fax: 042-220-9565
E-mail: leekj@catholic.ac.kr
접수일 : 2010년 7월 13일, 게재승인일 : 2010년 8월 16일

또는 양측의 중앙경부 림프절 절제술을 같이 시행 받았다. 수술 전 초음파에서 갑상선 외 침범의 소견이 보이지 않고 임상적으로 림프절 전이가 의심되지 않는, 나이가 45세 이전의 환자를 위주로 일측엽 절제술을 적용시켰고 이 때 중앙경부림프절 절제술은 동측에서 시행했다. 수술 전 측경부의 림프절 전이가 확진 되었거나 의심되는 경우 측경부 림프절 절제술을 중앙경부림프절 절제와 함께 시행 받았고 연구 대상에 포함되었다. 갑상선 암이 아닌 수술을 시행 받고 유두암을 진단받은 환자는 제외되었다.

종양의 크기는 5, 6, 7, 8, 9 mm를 기준으로 나누었고 환자들을 각 크기 이하의 군(group I)과 그 크기를 초과하는 군(group II)으로 나누어 성별, 45세 기준의 나이, 중앙경부 림프절 전이, 피막 침범, 갑상선 외 침범, 혈관-림프관 침범, 수술의 방법, 양측성, 다발성에 대해 비교 분석하였다. 양측성은 갑상선의 양측엽에 모두 종양이 존재하는 경우로 정의하였고 다발성은 위치와 상관없이 개수가 2개 이상인 경우로 정의하였다. 통계처리는 Chi-square, Fisher's exact test를 이용하였고 P value가 0.05 미만인 경우를 통계학적인 의미가 있다고 판단하였다.

결 과

총 318명의 환자 중 남성은 18명(5.7%), 여성은 300명(94.3%)이었다. 피막 침범은 120명인 37.7%에서 관찰되었고 갑상선 외 침범은 79명(24.8%)에서 관찰되었다. 중앙경

부 림프절 전이는 113명인 35.5%에서 혈관-림프관 침범은 112명(35.2%), 양측성은 62명(19.5%), 다발성은 102명(32.1%), 수술은 갑상선 전절제가 252명(79.2%)에게 시행되었다 (Table 1).

Table 2와 Table 3은 종양의 각 크기에 따른 임상-병리학적 특징의 분석결과를 보여준다. 남녀 성별의 차이는 어느 크기에서도 보이지 않았다. 45세를 기준으로 환자를 나눈 경우, 5 mm 이하의 군에서보다 5 mm를 초과하는 크기의 종양을 갖는 군에서 45세 이상의 환자가 통계적으로 많았

Table 1. Clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma

	Patients (%)
Gender	
Male	18 (5.7)
Female	300 (94.3)
Capsule invasion	120 (37.7)
Extrathyroidal extension	79 (24.8)
Central node metastasis	113 (35.5)
Lymphovascular invasion	112 (35.2)
Type of surgery	
Lobectomy	66 (20.8)
Total thyroidectomy	252 (79.2)
Bilaterality	62 (19.5)
Multifocality	102 (32.1)

Table 2. Analysis of clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma according to 5 mm, 6 mm, and 7 mm cut-off

	Patients (%)								
	5 mm cut-off			6 mm cut-off			7 mm cut-off		
	Group I	Group II	P value	Group I	Group II	P value	Group I	Group II	P value
Gender			0.79			0.65			0.44
Male	8 (6.1)	10 (5.4)		11 (6.2)	7 (5.0)		14 (6.3)	4 (4.2)	
Female	124 (93.9)	176 (94.6)		167 (93.8)	133 (95.0)		208 (93.7)	92 (95.8)	
Age (years)			0.02			0.09			0.26
< 45	57 (43.2)	57 (30.6)		71 (39.9)	43 (30.7)		84 (37.8)	30 (31.3)	
≥ 45s	75 (56.8)	129 (69.4)		107 (60.1)	97 (69.3)		138 (62.2)	66 (68.8)	
Capsule invasion	35 (26.5)	85 (45.7)	0.001	50 (28.1)	70 (50.0)	< 0.001	70 (31.5)	50 (52.1)	0.001
ETE*	27 (20.5)	52 (28.0)	0.12	33 (18.5)	46 (32.9)	0.003	46 (20.7)	33 (34.4)	0.01
CN [†] metastasis	37 (28.0)	76 (40.9)	0.019	52 (29.2)	61 (43.6)	0.008	70 (31.5)	43 (44.8)	0.023
LV [‡] invasion	37 (29.8)	75 (41.7)	0.036	50 (29.8)	62 (45.6)	0.004	69 (33.0)	43 (45.3)	0.04
Type of surgery			< 0.001			0.002			0.003
Lobectomy	41 (31.1)	25 (13.4)		48 (27.0)	18 (12.9)		56 (25.2)	10 (10.4)	
Total thyroidectomy	91 (68.9)	161 (86.6)		130 (73.0)	122 (87.1)		166 (74.8)	86 (89.6)	
Bilaterality [§]	18 (19.8)	44 (27.3)	0.181	29 (22.3)	33 (27.0)	0.38	37 (22.3)	25 (29.1)	0.236
Multifocality	33 (25.0)	69 (37.1)	0.023	52 (29.2)	50 (35.7)	0.21	65 (29.3)	37 (38.5)	0.104

*Extrathyroidal extension; [†]Central node; [‡]Lymphovascular; The case that was not described about lymphovascular invasion was excluded;

[§]The patients who underwent lobectomy were excluded.

Table 3. Analysis of clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma according to 8 mm and 9 mm cut-off

	Patients (%)					
	8 mm cut-off		P value	9 mm cut-off		P value
	Group I	Group II		Group I	Group II	
Gender			0.42			0.28
Male	16 (6.2)	2 (3.4)		17 (6.2)	1 (2.2)	
Female	244 (93.8)	56 (96.6)		256 (93.8)	44 (97.8)	
Age (years)			0.58			0.29
<45	95 (36.5)	19 (32.8)		101 (37.0)	13 (28.9)	
≥45s	165 (63.5)	39 (67.2)		172 (63.0)	32 (71.1)	
Capsule invasion	88 (33.8)	32 (55.2)	0.002	96 (35.2)	24 (53.3)	0.02
ETE*	57 (21.9)	22 (37.9)	0.011	62 (22.7)	17 (37.8)	0.03
CN [†] metastasis	87 (33.5)	26 (44.8)	0.102	91 (33.3)	22 (48.9)	0.04
LV [‡] invasion	84 (34.0)	28 (49.1)	0.03	90 (34.6)	22 (50.0)	0.05
Type of surgery			<0.001			0.004
Lobectomy	64 (24.6)	2 (3.4)		64 (23.4)	2 (4.4)	
Total thyroidectomy	196 (75.4)	56 (96.6)		209 (76.6)	43 (95.6)	
Bilaterality [§]	42 (21.4)	20 (35.7)	0.029	48 (23.0)	14 (32.6)	0.18
Multifocality	74 (28.5)	28 (48.3)	0.003	81 (29.7)	21 (46.7)	0.024

*Extrathyroidal extension; [†]Central node; [‡]Lymphovascular; The case that was not described about lymphovascular invasion was excluded;

[§]The patients who underwent lobectomy were excluded.

다(P=0.02). 5 mm를 제외한 나머지 크기를 기준으로 한 경우에는 45세를 기준으로 한 나이의 차이를 보이지 않았다. 피막침범의 경우는 모든 크기에서 그 크기의 이하 군과 초과하는 군에서 통계적 차이를 보였다. 갑상선 외 침범의 경우, 5 mm 이하 군과 초과 군에서 P value는 0.12로 통계적 유의성은 없었고 6, 7, 8, 9 mm에서는 P value가 각각 0.001 미만, 0.001, 0.011, 0.03으로 통계적 유의성을 보였다. 중앙 경부 림프절 전이는 5, 6, 7, 9 mm에서 그 이하 군과 초과 군에서 통계적 유의성으로 보였으나 8 mm 기준인 경우 P value가 0.102로 통계적 의의가 없었다. 혈관-림프관 침범은 모든 크기의 기준에서 그 이하 군과 초과 군에서 통계적 차이를 보였다. 양측성은 8 mm 크기가 기준일 경우만 그 이하 군보다 초과 군에서 많이 관찰되었다(P=0.029). 다발성은 5, 8, 9 mm 기준일 경우 P value가 각각 0.023, 0.003, 0.024로 그 이하 군보다 초과 군에서 더 많은 빈도를 보였다.

고 찰

초음파 및 초음파를 이용한 미세침흡인 검사법이 널리 이용되면서 갑상선 유두암, 특히 갑상선 미세유두암의 진단은 증가되고 있다.(3) 갑상선 미세유두암에 대한 관심이 높아지면서 이러한 질환의 치료를 기존의 갑상선 유두암과 동일하게 시행해야 하는가에 대한 논란이 있어왔다.

갑상선 미세유두암의 치료에 있어서 기존의 유두암과 동일하게 치료해야 한다는 의견부터 즉각적 수술 없이 추적

관찰을 하자는 의견까지 다양하다. Arora 등(2)은 갑상선 미세유두암에서 림프절 전이와 갑상선 외 침범과 같은 좋지 않은 특징이 기존의 갑상선 유두암에서 보이는 것과 비슷하다고 보고하였고 재발률에 있어서도 큰 차이가 없다고 (16.7% vs. 21.3%) 보고하였으며 미세유두암을 기존의 유두암과 동일하게 치료해야 한다고 주장하였다. 반면, Ito 등(1)은 기도와 가깝게 위치한 종양, 갑상선의 뒤쪽(dorsal surface)에 위치한 종양, 미세침흡인 검사에서 조직등급이 높은 경우, 임상적 림프절 전이가 있는 경우를 좋지 않은 특징이라 정의하며 이러한 특징을 갖지 않는 종양은 진단 당시 즉각적 수술을 시행하지 않고 추적관찰 할 수 있다고 보고하였다. 이 저자들은 340명의 환자들을 평균 74개월 동안 추적관찰 하였고 경과관찰 5년 후와 10년 후 종양의 크기 증가를 보인 경우는 각각 6.4%와 15.9%였고 림프절의 전이를 보인 경우는 각각 1.4%와 3.4%라고 보고하였다. 종양의 공격성과 관련하여 몇몇 연구에서는 갑상선 미세유두암은 기존의 유두암보다 공격성이 적다고 보고하였으며(4-6) 일부 연구들은 갑상선 미세유두암이 기존의 유두암이 갖는 공격성과 비슷한 특징을 갖는다고 보고하였다.(2,7,8) Hay 등(9)은 갑상선 미세유두암을 갖는 900명의 환자를 60년 동안 추적 관찰한 결과 매우 좋은 예후를 갖는다고 보고하였다. 질환과 관련된 사망률은 0.3%로 보고하였고 진단 시 림프절 전이가 있었던 경우 재발률이 림프절 전이가 없었던 경우보다 높게 관찰되었다(16% vs. 0.8%). 그 외 재발에 영향을 주는 인자로 다발성, 양측성을 언급하였다. 하지만 일

측엽 절제를 받는 경우와 전절제를 시행받은 경우 재발은 차이가 없다고 보고하였다.

본 연구에서 갑상선 미세유두암에서 중앙경부림프절 전이는 318명 중 113명으로 35.5%에서 관찰되었다. 이러한 빈도는 저자들이 이전에 발표한 논문에서의 빈도인 33.8%와 큰 차이가 없었고(10) Hay 등(9)이 보고한 30%와도 큰 차이가 없지만 이 등(11)이 보고한 26.3%보다는 높다. 림프절 전이의 빈도는 종양의 크기가 클수록 높아진다.(10) 본 연구에서도 8 mm 기준인 경우를 제외하고 모두 크기가 큰 군에서 림프절 전이의 빈도가 높았다. 8 mm 기준인 경우 림프절 전이의 차이가 없는 이유에 대해서 저자들은 특별한 이유를 찾지 못했다. 이러한 림프절 전이는 생존율에 영향을 주지는 않지만 국소 재발 및 원격전이에 영향을 줄 수 있다.(9,12) 수술 전 중앙경부 림프절 전이를 진단할 수 있다면 치료에 도움이 되겠지만 그 예측은 어렵다.(11) Ito 등(13)도 초음파를 통한 진단의 민감도를 10% 정도로 보고하였다. Ito 등(14)은 갑상선 미세유두암을 갖는 환자를 7 mm 기준으로 나누었을 때 7 mm 미만의 군에서보다 7 mm 이상의 군에서 림프절 전이가 더 많았다고 보고했다. 이는 본 연구에서 6 mm 기준으로 나눈 경우에 해당한다. 본 연구에서의 결과로는 크기가 클수록 림프절 전이가 많았기에 연구 결과만으로 림프절 절제술을 생략해도 될 크기의 기준을 정하기는 어려웠다.

갑상선의 수술에서 일측엽 절제술을 선택한 경우 남겨진 반대쪽 엽에서의 재발이 문제가 될 수 있다. 신 등(15)이 보고한 연구에 의하면 갑상선 유두암에서 양측성은 35.7%의 환자에서 관찰되었고 이 환자들 중 66%에서는 수술 전 반대쪽 유두암이 확인되지 않은 상태로 전절제술을 시행 받았다. 그리고 양측성은 종양의 크기가 클수록 관련이 있었다. 본 연구에서 양측성은 19.5%에서 관찰되었다. 다발성 및 양측성이 갑상선 유두암에서 국소재발과 관련이 있다는 보고들이 있다.(16,17) Giordano 등(18)은 양측성은 단변량, 다변량 분석에서 모두 종양의 재발과 통계적 유의성을 보였다고 보고하였다. 본 연구에서 종양의 크기를 8 mm 기준으로 구분했던 경우 양측성이 통계적 의미를 보였기에 종양의 크기가 9 mm, 10 mm인 갑상선 미세유두암에서는 반대쪽 갑상선에 대한 종양의 유무에 대해 주의 깊은 관찰이 필요하다고 생각한다. 따라서 일측엽 절제술을 고려할 경우 8 mm 이하의 종양에서 고려하는 것이 좋겠다.

저자들은 본 연구가 갑상선 미세유두암을 1 mm 간격의 크기로 임상병리학적 특징을 분석했다는 점에서 의의가 있다고 생각하지만, 후향적 분석이라는 점과 장기간의 추적 관찰에 따른 재발률이 다루어지지 않았다는 점에서 더 많은 환자들에 대한 장기간의 전향적 연구로 각 종양의 크기에 따른 재발률 및 생존율을 분석한다면 더 좋은 결과를 얻으리라 생각한다.

결론

갑상선 미세유두암을 5 mm 부터 10 mm까지 1 mm 간격으로 구분하고 각각의 크기를 기준으로 임상병리학적 특징을 분석한 결과, 전반적으로 림프절 전이, 피막 침범, 갑상선 외 침범 및 혈관-림프관 침범은 크기가 증가될수록 빈도가 증가되었고 양측성은 8 mm를 기준으로 한 경우 통계적 의미를 보였다. 만약 갑상선 미세유두암에서 덜 공격적인 치료로 일측엽 절제술을 고려한다면 수술 전 초음파에서 반대쪽 병변이 관찰되지 않는 최소한 8 mm 이하의 종양에서 고려하는 것이 좋겠다. 하지만 중앙경부 림프절 절제술의 생략을 결정하는 경우는 그 기준을 정하기는 어렵고 종양의 크기가 작을수록 안전하다 하겠다. 저자들은 모든 결과를 고려할 경우 덜 공격적인 치료를 고려하는 경우 종양의 크기를 5 mm 기준으로 하는 것이 안전하다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34:28-35.
- 2) Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid* 2009; 19:473-7.
- 3) Mazzaferri EL, Sipsos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extent of tumor invasion. *Thyroid* 2008;18:597-602.
- 4) Ito Y, Urano T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.
- 5) Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:659-73.
- 6) Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Prognosis of patients with benign thyroid diseases accompanied by incidental papillary carcinoma undetectable on preoperative imaging tests. *World J Surg* 2007; 31:1672-6.
- 7) Lo CY, Chan WF, Lang BH, Lam KY, Wan KY. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg* 2006;30:759-66.
- 8) Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients.

- Eur J Surg Oncol 2006;32:1144-8.
- 9) Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 2008;144:980-7; discussion 87-8.
- 10) Lee KJ, Kim HR, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Sung GY, et al. Analysis of the relationship between central cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma and the associated factors according to the tumor size. J Korean Surg Soc 2008;75:156-61.
- 11) Lee NS, Bae JS, Jeong SR, Jung CK, Lim DJ, Park WC, et al. Risk factors of lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. J Korean Surg Soc 2010;78:82-6.
- 12) Harwood J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1978;136:107-12.
- 13) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. World J Surg 2006;30:91-9.
- 14) 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.
- 15) Shin IY, Lee KJ, Kim HR, Kim SJ, KIM JG, Lee DH, et al. Analysis of the relationship between bilaterality and other clinicopathological factors in papillary thyroid carcinoma. Korean J Endocrine Surg 2008;8:123-7.
- 16) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-28.
- 17) Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 1998;83:553-9.
- 18) Giordano D, Gradoni P, Oretti G, Molina E, Ferri T. Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma. Clin Otolaryngol 2010;35:118-24.