

# 임상적으로 중심구역 림프절 전이가 의심되지 않는 환자에서 중심구역 림프절 절제술의 필요성에 대한 고찰

충북대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 마취통증의학교실

공병호 · 박진우 · 방승욱<sup>1</sup> · 김동주

## Can We Omit Prophylactic Central Lymph Node Dissection in Patients with Clinically LN Negative Papillary Thyroid Microcarcinoma?

Byeong-Ho Ghong,  
 Jin-Woo Park, Seunguk Bang<sup>1</sup>,  
 Dongju Kim

Department of Surgery, Chungbuk National University, College of Medicine, Cheongju, <sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** Although papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) has very excellent prognosis, lymph node metastases are found frequently. This study identifies the risk factors of clinically negative cervical lymph node metastasis (cN0) and investigates the need for central lymph node dissection in cN0 PTMC.

**Methods:** From Jan. 1<sup>st</sup> 2007 to Dec. 30<sup>th</sup> 2013, 1593 patients received surgery for papillary thyroid carcinoma. Seven hundred and eleven patients were diagnosed with cN0 PTMCs. They all received thyroidectomy (total thyroidectomy or lobectomy) with prophylactic central neck dissection. We reviewed the medical records and analyzed the risk factors affecting central lymph node metastasis (CLNM).

**Results:** Of 711 PTMCs patients without clinical lymph node metastasis, 170 (23.9%) patients had CLNM. CLNM was frequent in males than females ( $P < 0.001$ ). The larger the primary tumor, the higher the risk of CLNM ( $P < 0.001$ ). Extra-thyroidal extension was an independent risk factor of CLNM ( $P < 0.001$ ). Recurrence rates in the CLNM negative group was 1.3%, and in the CLNM positive group 2.4%. The CLNM positive group recurred at a slightly higher rate, but not statistically significantly ( $P = 0.329$ ). Five year disease free survival in the CLNM negative was 96.8%, and in the positive group 94.1%, not a statistically significant ( $P = 0.630$ ).

**Conclusion:** In this study, male gender, the size of primary tumor, and extra-thyroidal extension were the risk factors of occult LNM but occult LNM in PTMC was not associated with recurrence rate or five-year disease free survivals. Therefore, we can omit prophylactic central lymph node dissection in patient with cN0 PTMC.

**Key Words:** Lymph node metastasis, Papillary thyroid microcarcinoma, Recurrence

**중심 단어:** 림프절 전이, 갑상선 미세유두암, 재발

Received July 25, 2016,  
 Revised August 17, 2016,  
 Accepted August 17, 2016  
 Correspondence: **Dongju Kim**  
 Department of Surgery, Chungbuk National University College of Medicine, 1 Chungdae-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea  
 Tel: +82-43-269-6033  
 Fax: +82-43-266-6037  
 E-mail: reallydong@hanmail.net

## 서론

갑상선 유두암은 예후가 매우 좋으며 특히 갑상선 미세유두암은 크기가 1 cm 혹은 그보다 작은 종양으로 매우 호의적인 갑상

선의 악성종양으로 알려져 있다.(1) 초음파 유도하 세침 흡인 검사는 갑상선 결절을 진단하는 중요한 방법으로 3 mm 미만의 작은 결절도 진단이 가능해 졌으며(2,3) 이로 인하여 최근 갑상선 미세유두암의 빈도가 급속도로 증가하였으며 이와 함께 갑상선

미세유두암의 수술 또한 늘어나고 있다. 비록 갑상선 미세유두암이 매우 좋은 예후를 가지는 것임에는 확실하나 림프절 전이가 높은 빈도로 발견되고 있으며 국소재발 또한 발생할 수 있으며 드물게는 폐, 뼈로의 원격전이 또한 발견될 수 있다.(4,5) 수술 전 림프절 전이여부를 확인하기 위하여 초음파를 통한 평가를 권고하고 있으나(6) 영상학적 진단기술이 매우 발달하였음에도 불구하고 수술 전 중심구역림프절의 전이 여부에 대한 확인은 어려운 실정이다. 수술 전 림프절 전이가 발견되지 않은 갑상선 미세유두암에서도 수술 후 림프절 미세전이를 포함한 림프절 전이가 적지 않은 빈도로 발견될 수 있으나 이러한 미세 전이가 환자의 임상적 경과에 미치는 영향은 확실하지 않다. 갑상선 미세유두암에서 중심구역 림프절 절제술은 통상적으로 시행하지는 않지만 몇몇 연구에서는 임상적으로 중심구역에서 림프절 전이가 의심되지 않아도 예방적인 중심구역 림프절 절제술을 권고하기도 한다.(7,8) 그러나 중심 구역 림프절 절제술은 부갑상선 기능저하증 및 되돌이 후두신경의 손상을 유발할 가능성이 있어 갑상선

미세유두암의 좋은 예후를 고려해 볼 때 환자의 삶의 질을 고려하지 않을 수 없다. American Thyroid Association 가이드라인에서는 T1 혹은 T2의 작은 갑상선 유두암이며 비침습적이고 임상적으로 림프절전이가 발견되지 않은 N0 갑상선 유두암에서 예방적인 중심구역 림프절 절제술 없이 갑상선 절제술을 권고하고 있다. 따라서 본연구에서는 임상적으로 림프절 전이가 의심되지 않은 환자에서 림프절 전이의 위험 인자 및 림프절 전이가 환자의 임상경과에 미치는 영향을 알아보고 예방적인 중심구역 림프절 절제술의 필요성에 대하여 확인해 보고자 하였다.

## 방 법

2007년 1월부터 2013년 12월까지 본원에서 갑상선 유두암으로 진단받고 수술한 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 수술 전 초음파를 시행하여 갑상선 유두암의 크기 및 성격을 확인하였고 림프절 전이여부에 대한 평가를 하였다. 갑상선 유두암

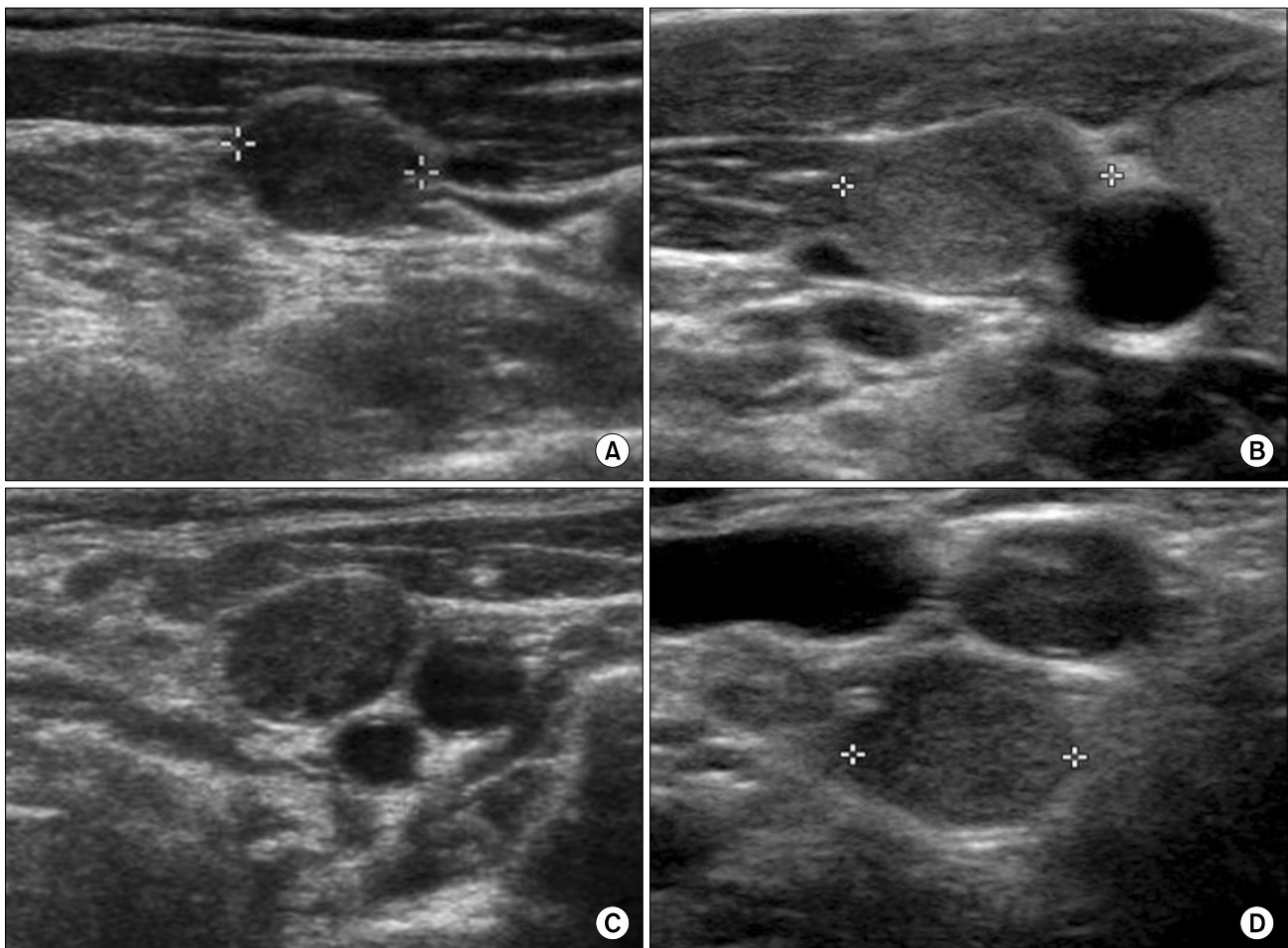


Fig. 1. Ultrasound images of central lymph node metastasis. (A) LNM with a loss of normal hilar echogenicity; (B) LNM with long diameter (> 5 mm) and increased echogenicity; (C) LNM with round shape; (D) LNM with extracapsular metastasis. LNM = lymph node metastasis.

**Table 1.** Characteristics of patients and tumors

Patients characteristics	n=711 (%)
Age Mean±SD (years)	49.03±11.57
<45	250 (35.2)
≥45	461 (64.8)
Sex	
Male	128 (18.0)
Female	583 (82.0)
Tumor characteristics	
Tumor size (mean, mm)	5.59 (±1.93)
Multi-focality	
Present	220 (30.9)
Absent	491 (69.1)
ETE	
Present	309 (43.5)
Absent	402 (56.5)
Lymph node status	
Extracted LN (mean, n)	2.45 (±3.62)
CLNM	
Present	170 (23.9)
Absent	541 (76.1)
CLNM (mean, n)	1.97 (±1.54)
CLNM size (mean, max, mm)	2.31 (±1.03)
Postoperative voice change and hypoparathyroidism	
Voice change (n, %)	92 (13)
Vocal cord palsy (n, %)	12 (1.7)
Transient hypocalcemia (n, %)	149 (27)
Permanent hypocalcemia (n, %)	29 (5.3)

SD = standard deviation; ETE = extra-thyroidal extension; LN = lymph node; CLNM = central lymph node metastasis.

의 크기가 1 cm보다 크거나 수술 전 초음파 상에서 혹은 초음파 유도하 세침 흡인 검사상에서 림프절 전이가 의심되거나 확인된 환자는 대상에서 제외하였다. 6번 경부림프절 구획에서 발견되는 림프절이 지방분이 소실되어 있고 저에코를 보이며 크기가 5 mm 이상일 경우, 원형이면서 고에코를 보이는 경우를 전이성 림프절이 의심되는 환자로 분류하였다(Fig. 1). 또한 종양의 되돌이 후두신경 및 주변 조직으로의 직접 침범으로 인한 목소리 변화 및 부갑상선 기능저하증으로 인한 편향을 없애기 위하여 육안상 갑상선 외 침범이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 1,370 명의 환자가 갑상선 유두암으로 진단받고 수술 받았으며 이 중에서 711명의 환자가 대상에 포함되었다. 모든 갑상선 미세유두암 환자에게 갑상선 전절제술 혹은 엽절제술을 시행하였으며 동측 혹은 양측 중심구역 림프절 절제술을 시행하였다. 갑상선 종양의 크기 및 성격에 따라 갑상선 종양의 크기가 1 cm보다 크고 갑상선 외 침범이 있어 보이거나 갑상선 협부에 종양이 위치한 경우에는 갑상선 전 절제술을 시행하였다. 중심구역 림프절 절제술은 통상적인 방법으로 상방으로는 상갑상선 동맥과 피라미드엽, 하방으로는 무명정맥, 측부로는 양측 경동맥을 기준으로 경부 림프절 6번 구역에 포함되는 모든 림프절을 포함하였다. 수술 후 최종 병리 검사상에서 갑상선 외 침범이 있거나 림프절 전이

**Table 2.** Multivariate analysis of risk factors for clinically negative central lymph node metastasis

	OR	P value	95% CI
Age	0.997	0.005	0.962~0.993
Sex	0.294	0.000	0.193~0.450
Tumor size	1.160	0.005	1.045~1.287
ETE	2.068	0.000	1.405~3.043

ETE = extra thyroidal extension; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

가 있었던 경우에는 방사선 요오드 치료(100 mCi I<sup>131</sup>)를 시행하였다. 분석을 위하여 최종 병리 검사상 림프절 전이가 있는 환자(N1)와 림프절전이가 없는 환자(N0)로 분류하여 두 그룹간 환자의 임상적 특성과 갑상선 미세유두암 그리고 림프절 전이의 양상을 비교 분석 하였다. 무병 생존율의 비교를 위하여 추적관찰 기간이 5년 이상인 환자 339명을 대상으로 비교 분석하였다. 통계적으로는 독립표본 t 검정과 카이제곱 검정(SPSS 19.0KO)을 이용하였고 무병 생존율의 비교를 위하여 Kaplan-Meier 생존분석을 시행하였으며 유의수준 0.05 미만을 통계적으로 유의하게 판단하였다.

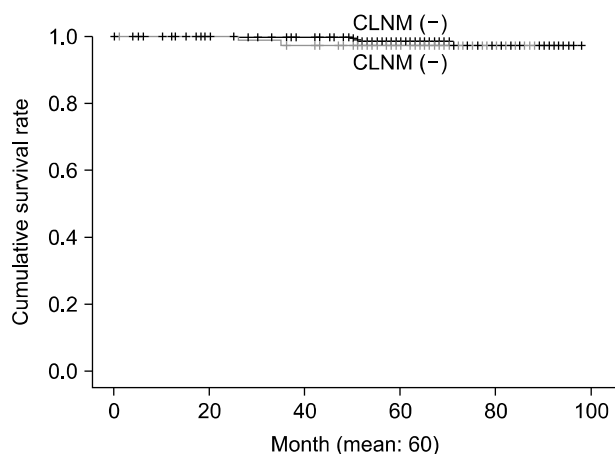
## 결 과

711명 환자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 환자의 평균 연령은 49.03±11.57세였으며 45세 미만의 환자는 250명(35.2%), 45세 이상은 461명(64.8%) 있었다. 남성환자는 128명(18.0%), 여성 환자는 583명(82.0%)이었다. 다발성 갑상선 미세유두암과 갑상선 외 침범이 있었던 환자는 각각 30.9%, 43.5%였으며 적출된 림프절의 평균 개수는 2.45개였다. 중심구역 림프절 전이는 170 (23.9%)에서 발견되었으며 림프절 전이의 평균 개수는 1.97 (±1.54)개였다. 전이성 림프절의 최대 크기는 2.31 (±1.03) mm였다. 수술 후 목소리 변화에 대한 불편감을 호소하는 환자는 92 (13%)이었고 되돌이 후두신경의 마비는 12명(1.7%)에서 발견되었다. 일시적으로 부갑상선 기능저하를 보이는 환자는 149명(27%)이었고 지속적인 증상을 동반한 저칼슘혈증을 보이는 환자는 29명(5.3%)이었다. 림프절 전이는 나이가 적은 환자에서 통계적으로 유의하게 많이 발생하였으나(P=0.004) 연령을 45세보다 많은 환자와 그 이하의 환자로 나누어 보았을 때는 림프절 전이의 통계적 차이를 보이지 않았다(P=0.183). 중심구역 림프절 전이가 없었던 군과 있었던 군에서 성별비는 86.7% vs 13.3%, 67.1% vs 32.9%로 남성환자에서 좀 더 빈번하게 발생하였고 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P<0.001). 갑상선 미세유두암의 크기가 클수록 많은 빈도로

**Table 3.** Correlation of clinical and histological features with central neck metastasis

	CLNM (-) (n=541)	CLNM (+) (n=170)	P value
Patient characteristics			
Age (mean)	49.72±11.55	46.81±11.41	0.004
Age (<45 years:≥45 years, %)	33.8:66.2	39.4:60.6	0.183
Sex (F:M%)	86.7:13.3	67.1:32.9	<0.001
Tumor characteristics			
Tumor size (mean, mm)	5.42±1.97	6.12±1.66	<0.001
Multi-focality (positive, n, %)	160 (29.6)	60 (35.3)	0.159
Bilaterality (positive, n, %)	130 (24.0)	31 (18.2)	0.115
Tumor number (n)	1.47±0.90	1.64±1.16	0.072
ETE (positive, n, %)	209 (38.6)	100 (58.8)	<0.001
		Recurrence	
Recurrence (-:+) (%)	98.7:1.3	97.6:2.4	0.329

CLNM = central lymph node metastasis; ETE = extra-thyroidal extension.

**Fig. 2.** Recurrence-free survival curve. 5-year disease free survival in CLNM negative and positive group were 96.8% and 94.1%. It was not different statistically (P=0.630). CLNM = central lymph node metastasis.

림프절 전이가 발생하였고 림프절 전이가 없었던 군과 있었던 군에서 갑상선 미세유두암의 크기는 각각 5.42 mm와 6.12 mm로 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P<0.001$ ). 갑상선 외 침범 또한 림프절 전이와 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다( $P<0.001$ ). 임상적으로 중심구역 림프절 전이가 의심되지 않는 환자에서 중심구역 림프절 전이의 위험 인자만을 대상으로 다변량 분석을 시행하였을 경우 연령, 성별, 종양의 크기, 종양의 갑상선 외 침범이 독립적인 위험인자로 확인되었다(Table 2). 림프절 전이가 없었던 군과 있었던 군의 재발률은 각각 1.3%, 2.4%였으며 재발하기까지의 평균 기간은 31개월이었다. 림프절 전이가 있었던 군에서 약간 높은 재발률을 보이기는 하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.329$ ) (Table 3). 5년 무병 생존율은 림프절 전이가 있었던 군과 없었던 군에서 각각 96.8%와 94.1%로 이 역시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.630$ ) (Fig. 2).

## 고 찰

본 연구에서는 갑상선 미세유두암으로 갑상선 절제술과 예방적 중심구역 림프절 절제술을 시행받은 환자에서 림프절 전이의 위험인자와 예방적 절제술의 필요성을 분석하였다. 과거에는 갑상선 미세유두암이 다발성 결절이나 그레이브스 병 등의 다른 양성 병변으로 수술한 환자의 병리 검사상에서 동반된 병변으로 발견되거나 갑상선 관련 질환이 아닌 다른 질환으로 사망한 환자의 부검상에서 발견되는 경우가 있었다.(9,10) 현재는 갑상선 미세유두암의 진단 빈도가 증가하였으며 이로 인한 수술 또한 증가하였고 미세 유두암의 진단 및 치료에 대하여 논란이 되고 있다. 앞서 언급한 바와 같이 2015 American Thyroid Association 가이드라인에서는 림프절 전이가 발견되지 않은 저위험군의 갑상선 유두암에 있어서 갑상선 절제술 만으로도 충분할 수 있다고 보고 한 바 있다.(11) 그러나 갑상선 유두암에서 중심구역 림프절 전이는 빈번하게 발생하고 갑상선 미세유두암에서도 중심구역 림프절과 동측 측경부 림프절로의 전이도 드물지 않게 발견된다.(12) 갑상선 미세유두암에서 림프절 전이가 환자의 예후나 생존율에 미치는 영향은 확실하지 않지만 암의 재발과 관련이 있거나 드물게 갑상선 미세유두암으로 인한 사망이 보고되기도 하였다.(13,14) 그러나 갑상선 미세 유두암의 임상적 경과 및 생존율이 매우 좋기 때문에 환자의 삶의 질이 치료의 범위를 결정하는데 있어 중요한 지표가 될 수 있다. 특히 중심구역 림프절 절제술을 시행할 경우 술자마다 차이가 있겠지만 부갑상선 기능저하 및 되돌이 후두신경의 손상이 좀더 빈번히 발생할 수 있음은 잘 알려진 사실이다. 본 연구에서는 모두 예방적 중심구역 림프절 절제술을 시행하여 중심구역 림프절 절제술을 시행하지 않은 군과의 차이점은 확인할 수 없었으나 수술 후 되돌이 후두신경의 명확한 마비 없이도 목소리 변화의 불편감을 호소한 환자가 13%에서 발견되었다. 초음파 유도하 세침 흡인 검사상 림프절 전이

가 확인된 경우에는 치료적 림프절 절제술을 시행하는 것이 마땅하나, 중심구역 림프절은 전이여부를 수술 전 확인하는 것이 한계가 있어 중심구역 림프절 전이의 위험인자에 대한 고찰이 필요하며 예방적 중심구역 림프절 절제술 시행여부에 대해서 연구가 필요하다. Kasai와 Sakamoto(15)는 5 mm보다 작은 갑상선 유두암에 13%, 5 mm 이상 10 mm 이하의 갑상선 유두암에서는 59%의 림프절 전이를 보고하였다. 본 연구에서도 갑상선 미세 유두암의 크기가 수술 전 확인되지 않은 cN0 갑상선 미세유두암에서 중심구역 림프절 전이의 위험인자임을 알 수 있었고 원발 종양의 크기가 클수록 림프절 전이가 더 빈번하게 발생함을 알 수 있었다. 그러나 림프절 전이가 있었던 군과 없었던 군에서 갑상선 유두암의 평균크기가 5.42 mm와 6.12 mm로 통계적으로 유의한 차이에도 불구하고 그 차이가 크지 않아서 예방적 림프절 절제술의 필요성을 예측하는 인자로서의 기능은 어렵다고 본다. Noguchi 등(13)은 전이성 림프절에서 림프절 피막 침범은 갑상선 유두암에서 좋지 않은 예후 인자라고 보고한 바 있고 이러한 림프절 피막 침범은 치료적 림프절 절제술을 시행한 군에서 예방적 림프절 절제술을 시행한 군에 비하여 더 빈번히 발생함을 보고하였다. 림프절 피막 침범은 수술 전이나 수술 도중 확인하기가 어렵고 수술 전 림프절 전이가 발견되지 않은 군에서는 피막 침범 또한 통계적으로 유의하게 적은 빈도로 발생하는 것으로 보아서 예방적 림프절 절제술 여부를 결정하는 인자가 될 수 없을 것으로 생각된다. TNM 병기는 갑상선 유두암 환자의 예후를 예측하는 데 중요한 역할을 하며 림프절 전이는 갑상선 유두암의 크기보다 더욱 중요한 예후인자임을 알 수 있으나(16) TNM 병기가 수술 후의 결과이므로 갑상선 미세유두암에서 수술의 범위를 결정하는 기준으로는 사용하기가 어렵다. 따라서 갑상선 미세유두암에서 수술 전 림프절 전이가 없었던 환자에서 중심구역 림프절 절제술을 수술 전에 결정하는 것은 어려운 일이다. 본 연구에서는 갑상선 미세유두암에서 수술 전 초음파 상에서 림프절 전이가 없었던 군에서 예방적 중심구역 림프절을 시행한 환자 711명 중 170명(23.9%)의 환자에서 림프절 전이가 발견되었다. 이러한 림프절 전이의 위험 인자로 갑상선 미세유두암의 크기, 갑상선 외 침범, 남성 등이 있었으나 림프절 전이가 없었던 군과 있었던 군의 재발률은 각각 1.3%, 2.4%로 림프절 전이가 있었던 군에서 약간 높은 재발률을 보이기는 하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며( $P=0.329$ ) 5년 무병 생존율 또한 림프절 전이가 있었던 군과 없었던 군에서 각각 95.2%와 88.2%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.292$ ). 따라서 임상적으로 림프절 전이가 발견되지 않았을 경우에는 수술 후 림프절 전이가 발견된다고 하더라도 환자의 재발이나 무병 생존율에는 영향이 없음을 확인하였다.

본 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 연구이고 짧은 기간의 추적관찰 기간이라는 제한점이 있다. 또한 수술 방법에 있어서 갑상선 전절제술과 갑상선 엽절제술을 시행한 환자를 분류하지 않았고 엽절제술을 시행한 환자에서는 수술 후 방사선 요오드 치료를 시행하지 못한 한계가 있어 재발률의 평가가 정확히 이루어지지 않았을 수가 있어 좀더 진행된 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 여러가지 요인을 배제한 상태에서 임상적으로 림프절 전이가 없었던 환자에서 림프절 전이의 임상적 의의에 대하여 확인하였다는 점에서 본 연구의 중요성을 확인할 수 있겠다. 더 많은 선별된 환자를 대상으로 추적관찰을 시행한다면 좀 더 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

## 결론

수술 전 초음파 및 세침 흡인 검사상에서 림프절 전이가 의심되지 않는 환자군에서 예방적 절제술 이후 발견된 림프절 전이는 환자의 재발이나 무병 생존율에 영향을 미치지 않으므로 예방적 절제술은 생략하고 면밀한 추적관찰을 시행할 수도 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989;63:908-11.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
3. Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:240-8.
4. 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.
5. Harach HR, Franssila KO. Occult papillary carcinoma of the thyroid appearing as lung metastasis. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:529-30.
6. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006;141:489-96.
7. Williams ED. Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:181-3.
8. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999;46:209-16.
9. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol* 1988;90:72-6.

10. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990;65:1173-9.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
12. Attie JN, Setzin M, Klein I. Thyroid carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Am J Surg* 1993;166:428-30.
13. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008;32:747-53.
14. 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.
15. Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinomas. *Cancer* 1987;60:1767-70.
16. Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-4.