

다발성 유두상 갑상선암의 임상병리학적 특성 분석

인제대학교 의과대학 부산백병원 외과학교실

이민욱 · 하태권 · 유성목 · 김상효

Analysis of the Clinicopathologic Characteristics of Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma

Min Wuk Lee, M.D., Tae Kwun Ha, M.D., Sung Mock Ryu, M.D. and Sang Hyo Kim, M.D.

Purpose: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignancy that develops from the thyroid gland and its prognosis is quite excellent. One of the characteristic behaviors of PTC is that it often occurs at multiple foci. The purpose of this study was to investigate the clinicopathologic features and risk factors of multifocal papillary thyroid cancer.

Methods: A retrospective review was carried out on 624 patients with PTC and who underwent surgery from January 2005 to December 2007. Two hundred twenty-nine of them were found to have multiple tumor foci (≥ 2 foci). The risk factors that included gender, age at diagnosis, tumor size, capsular invasion, extrathyroidal extension (ETE), cervical lymph node (LN) involvement, the TNM classification, local recurrence and distant metastasis were comparatively analyzed between the solitary PTC and multifocal PTC groups.

Results: The enrolled patients were 59 male and 565 females. The mean age was 46 years (range: 15~77 years). Age ($P=0.025$), tumor size ($P=0.027$), capsular invasion ($P<0.001$), ETE ($P<0.001$) and cervical LN metastasis ($P=0.002$) were the significantly related factors for multifocal papillary thyroid cancer. However, gender was not significantly related with multifocality.

Conclusion: The results of this study showed that multifocal tumors were significantly associated with age, tumors size, capsular invasion, ETE and cervical LN metastasis in patients with PTC. LN metastasis was mostly influenced by multifocality in the PTC patients. It seems certain that total thyroidectomy and formal central node dissection with post-

operative adjuvant therapy are essential treatment for these patients, and closely surveying the nodal status is needed on the follow up of patients with multifocal PTC. (Korean J Endocrine Surg 2010;10:24-28)

Key Words: Papillary thyroid carcinoma, Multifocality, Lymph node metastasis

중심 단어: 유두상 갑상선암, 다발성, 림프절 전이

Department of Surgery, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

서 론

유두상 갑상선암은 갑상선에서 발생하는 암 중 가장 흔하며, 수술 후의 생존율이 90% 이상에 이를 정도로 비교적 양호한 예후를 갖는다.(1) 흔히 국소 림프절에 전이를 일으키는 것으로 알려져 있으며, 갑상선의 절절이나 계통적 전이에 의한 림프절 병소로 발견된다.(2) 또한, 갑상선 각 엽에 다발성 종양을 가지는 것이 특징 중의 하나이다. 수술이 후 발견되는 이러한 종양의 다발성 빈도는 22~80%에 이르며, 양쪽 엽에서 동시에 발견되는 다발성 병소는 33~60% 이상인 것으로 기관마다 다양한 보고를 하고 있다.(3-6) 갑상선 유두상암의 다발성은 국소 림프절 전이 및 원격전이의 발생 위험을 증가시킬 뿐 만 아니라, 분화 갑상선암에서 3개 이상의 병소가 있을 경우 사망률을 증가시킨다는 보고도 있으나,(7,8) 갑상선 위험 인자 분류에 포함되어 있지 않는 등, 국소 재발이나 예후와는 연관성이 없다는 주장도 있어 임상적 의의에 대한 다른 견해들이 있다.(9,10) 이에 저자들은 본 병원 수술예의 고찰을 통하여 다발성 유두상 갑상선암의 임상적 특징을 알아보려고 하였다.

방 법

2005년 1월부터 2007년 12월까지 인제대학교 부산백병원 외과에서 갑상선암으로 수술을 시행 받고 조직학적으로 유두상 갑상선암으로 진단된 624명의 환자를 대상으로 의무기록을 조사하여 후향적 연구 분석을 하였다. 수술 후 병리

책임저자 : 김상효, 부산시 진구 개금동 633-165

Ⓢ 614-735, 인제대학교 부산백병원 외과

Tel: 051-890-6347, Fax: 051-898-9427

E-mail: hnkim80@hotmail.com

게재승인일 : 2010년 2월 12일

본 논문의 요지는 2009년 대한외과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

적 진단에 따라 암병소가 1개인 경우를 단일성, 암병소가 2개 이상인 경우에, 병소가 포함된 갑상선 엽과는 관계없이 다발성으로 정의하였으며, 229명(36.7%)의 환자에서 다발성 유두상암이 확인되었다. 추적 관찰기간의 중앙값은 34개월(범위: 1~56)이었고 이들의 남녀 성비, 종양 크기(1 cm 이상 혹은 이하), 병리 보고에서 피막 침범, 갑상선의 침범, TNM 분류, 국소 재발 및 전신 전이 등을 단일성 및 다발성 그룹으로 분류하여 각각의 그룹과 관련된 연관인자들을 분석하였다. 진단 시 연령은 AJCC (American Joint Committee on Cancer)의 TNM (6th edition)분류에 따라 45세를 기준으로 구분하였다. 통계분석은 단변량 분석은 Chi-square test를, 다변량 분석은 multiple logistic regression analysis를 시행하였으며, P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 단일성, 다발성 유두상 갑상선암의 임상적 특징

성별에 따른 환자 수는 여자 565예, 남자 59예였으며, 평균 연령은 46세(15~77세)였다. 종양의 크기는 평균 1.15 cm였다. 종양크기에 따른 다발성 암종의 발생빈도는 최대 원발 종양의 크기를 1 cm를 기준으로 분류 하였을 때, 다발성 그룹에서 종양의 크기가 커질수록 발생 빈도가 증가함을 알 수 있었다($P=0.027$). 다발성 그룹에서 피막침범을 보인 예는 27예(11.8%), 주변 구조물까지 침범한 경우는 80예

(34.9%)이었으며, 침범 빈도는 갑상선 주변 연부조직, 근육, 기관 순이었다. TNM stage로 두 그룹을 분류하였을 때, 다발성군에서 높은 병기의 빈도 비율이 증가하였으며, 통계적으로 유의하였다($P=0.004$). 획득된 경부 림프절의 수는 1~27개로 다양하였으며, 평균 절제된 림프절 수는 5.82개였다.

다발성과 관련 하여 통계적으로 유의한 연관인자로는 연령($P=0.025$), 종양의 크기($P=0.027$), 피막 침범($P<0.001$), 갑상선의 침범($P<0.001$), 경부 림프절전이($P=0.002$) 등이었다. 성별은 다발성과 통계적 유의성을 가지지 못하는 것으로 나타났다(Table 1). 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 인자를 가지고 시행한 다변량 분석에서 다발성에 가장 유의한 연관인자는 경부 림프절 전이($OR=1.782$, $P=0.024$)였으며, 연령($OR=1.565$, $P=0.01$)과 갑상선의 침범($OR=1.518$, $P=0.005$) 또한 다발성에 있어서 통계적으로 유의한 연관인자였다(Table 2).

Table 2. Multivariate analysis of related factors between solitary and multifocal papillary thyroid carcinoma

	Odds ratio	P value
Lymph node metastasis	1.782	0.024
Age (45≤)	1.565	0.01
Extrathyroidal extension	1.518	0.005
Tumor size	1.201	0.303
Capsular invasion	1.183	0.535

Table 1. Clinicopathologic characteristics of 624 patients with solitary & multifocal papillary thyroid carcinoma

		Total (n=624)	Solitary (n=395)	Multifocal (n=229)	P value
Gender	Female	565 (90.5%)	359 (90.9%)	206 (90.0%)	0.702
	Male	59 (9.5%)	36 (9.1%)	23 (10.0%)	
Mean age		46	44.66	48.26	0.025
	< 45	294 (47.1%)	205 (51.9%)	89 (38.9%)	
	≥ 45	330 (52.9%)	190 (48.1%)	140 (61.1%)	
Tumor size mean		1.15 cm	1.11 cm	1.22 cm	0.027
	≤ 1 cm	317 (50.8%)	214 (54.2%)	103 (45.0%)	
	> 1 cm	307 (49.2%)	181 (45.8%)	126 (55.0%)	
Capsular invasion		72 (11.5%)	45 (11.4%)	27 (11.8%)	<0.001
ETE		161 (25.8%)	81 (20.5%)	80 (34.9%)	<0.001
Cervical lymph node metastasis		226 (36.2%)	125 (31.6%)	101 (44.1%)	0.002
TNM (SI/SII/III/IV)			312/2/69/12	144/3/71/11	0.004
Local recurrence		12 (1.9%)	4 (1.01%)	8 (3.5%)	0.03
Distant metastasis		0	0	0	
Dissected lymph node		5.82±5.55	5.27±4.99	6.78±6.33	
Surgery					
TT/CND		361 (57.8%)	205 (51.9%)	156 (68.1%)	
TT/MND		46 (7.4%)	23 (5.8%)	23 (10.0%)	
Lobectomy/CND		217 (34.8%)	167 (42.3%)	50 (21.9%)	

ETE = extra-thyroidal extension; TNM = Tumor-Node-Metastasis; SI = stage I; SII = stage II; SIII = stage III; SIV = stage IV; TT = total thyroidectomy; CND = central neck dissection; MND = modified neck dissection.

Table 3. Comparison of cervical lymph node metastasis between solitary and multifocal papillary thyroid carcinoma

	Cervical lymph node metastasis		P value	Cervical lymph node metastasis (n=226)		P value
	LN (-)	LN (+)		N1a	N1b	
Solitary	270/395 (68.4%)	125/395 (31.6%)	0.002	102/125 (81.6%)	23/125 (18.4%)	0.517
Multifocal	128/229 (55.9%)	101/229 (44.1%)		78/101 (77.2%)	23/101 (22.8%)	

LN = lymph node; N1a = metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes); N1b = metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical or superior mediastinal lymph nodes.

Table 4. Characteristics of patients with recurrence

	Gender	Age (yr)	Tumor size (cm)	Tumor foci	Initial op	Re op	Time to recurrence (month)	Recurrence site
Case 1	M	41	1.2	2	TT/CND	B.MND	31	B.level III
Case 2	M	37	1.4	2	TT/CND	B.MND	12	B.level III, IV
Case 3	F	58	2.5	2	TT/CND	I.MND	9	Level III
Case 4	F	57	0.9	1	RL/CND	Completion/CND	56	Level VI
Case 5	F	22	3	2	TT/CND	I.MND	25	Level IV
Case 6	F	35	2.2	2	TT/CND	I.MND	15	Level III, IV
Case 7	F	36	0.8	2	TT/CND	I.MND	18	Level II, III
Case 8	F	42	1.6	2	TT/CND	I.MND	18	Level III, IV
Case 9	F	25	2.0	1	RL/CND	Completion/CND	35	Level VI
Case 10	F	44	1.9	1	LL/CND	Completion/CND	23	Level VI
Case 11	F	42	0.8	1	RL/CND	Completion/CND	19	Level VI
Case 12	F	21	2.6	2	TT/CND	I.MND	11	Level IV

TT = total thyroidectomy; RL = right lobectomy; LL = left lobectomy; CND = central neck dissection; B.MND = both modified neck dissection; I.MND = ipsilateral modified neck dissection.

로 재발을 확인한 다음 재수술을 시행하였다(Table 4).

2) 경부 림프절 전이

경부 림프절 전이가 있는 경우는 전체 624예 중 226예 (36.2%)였고, 단일 병소에서 림프절 전이가 있는 경우는 31.6% (125/395), 다발성 병소에서 44.1% (101/229)로 다발성 병소에서 경부 림프절 전이의 빈도 비율이 더 높았으며 통계적으로 유의하였다(P=0.002) (Table 3).

경부림프절 전이가 있는 226예 중 측경부 림프절 전이가 확인된 46예에서 다발성 그룹에서의 발생 비율은 22.8% (23/101)로 단일성 그룹의 18.4% (23/125)에 비해 높은 전이 비율을 보여주고 있으나, 다발성이 측경부 림프절 전이에 미치는 영향은 통계적으로 유의하지 않았다(P=0.517) (Table 3).

3) 국소 재발과 원격전이

국소재발은 다발성과 단일성에서 각각 3.5% (8/229), 1% (4/395)의 비율을 보였으며(P=0.03), 원격전이는 발견되지 않았다. 재발까지의 평균 추적기간은 22.7개월이었으며, 추적기간 동안 경부 초음파를 시행한 후 세침 흡입 세포검사

고 찰

갑상선 유두상암에서 다발성은 흔히 보여진다. 문헌적 보고에 따르면 다발성 암종에 대한 상대적 빈도는 22~80% 까지 이르는 것으로 나와 있으며, 조직학적으로는 다양성을 나타낸다. 병소의 발생에 대하여 서로 다른 암종들이 단일 악성 종양에서 연속적인 선내 전이를 통한 것인지, 아니면 독립적인 암종 인지에 대한 이견이 존재한다. Park 등 (11)과 Giannini 등(12)은 BRAF 돌연 변이율을 조사하여 다발성 암종은 각각 독립적으로 발생한다고 하였고, Sugg 등 (13)은 ret/PTC 재배열의 다른 분류를 통해 개별적인 암종의 발생이 다발성을 이룬다고 보고하였으며, Shattuck 등(14)은 X 염색체의 비활성화 형태가 서로 이질적임을 보임으로 병소가 독립적인 기원에서 발생한다고 하였다. 이러한 주장들은 갑상선 절제술 이후 남아있는 갑상선 조직이 재발을 유발할 수 있는 병소를 함유하고 있음을 암시하고 있다. 이에 반하여 McCarthy 등(15)은 X-염색체의 비활성화와 이질성 소실의 분석을 통하여 종양의 클론 형성능을 평가한 후

동시에 존재하는 암종은 같은 클론에서 유래하였음을 주장하여 선내전이와 암종의 전파와 다발성 유발에 중요한 역할을 한다고 제안하였다. 이처럼 유전적 변화 분석을 통해 얻은 결론들이 차이를 보임은 향후 종양의 발생 과정을 밝히는 데 더 많은 부가적인 분석이 추가 되어야 함을 시사한다.

다발성이 있는 갑상선암에서 반대쪽에 병소를 가지는 빈도는 두 엽 사이에 해부학적 구분이 없으므로 더 높은 것으로 알려져 있으며, 이러한 양측성이 나타나는 비율은 약 10~62%에 이른다.(16,17) 특히, 갑상선 미세 유두상암이 진단되었을 때 반대측 엽에서 암종이 발견될 가능성은 47~83%에 이른다고 보고되고 있다.(18,19)

갑상선암의 수술 이후 예후는 매우 좋은 것으로 알려져 있다. 그러나, 현재 유두상 갑상선암의 수술 시 절제 범위에 대해서는 아직도 논란의 대상이다. 갑상선 다발성 병소의 발생 기원에 대해 분자생물학적으로 다른 견해들이 존재한다 하더라도 두 이론의 치료에 대한 결론은 양측 갑상선 절제와 방사능 동위원소 치료를 통한 잔여 조직의 완전한 제거이다. 그러나 최근 초음파 이용의 증가와 미세침 흡입술의 기술적 향상으로 인한 갑상선암의 조기 발견으로 인해, 저위험군 환자에 대한 축소수술뿐만 아니라 장기적인 추적관찰만이 필요하다는 주장도 있다.

갑상선암의 위험 인자 분류 체계로 AGES (age, grade, extent, size), AMES (age, metastasis, extent, size), MACIS (metastasis, age, completeness of resection, local invasion, tumor size), TNM (tumor, node, metastasis) 등이 일반적으로 분화 갑상선암 환자의 예후를 결정하는데 사용되어지지만, 다발성 갑상선암의 종양학적 잠재성 등이 명확하게 밝혀져 있지 않으므로 인해서 대부분의 문헌 보고에서는 다발성과 예후와의 관계에 관한 보고 등이 없으나, Mazzaferri 등(8)은 분화 갑상선암에서 3개 이상의 병소를 가진 환자에서 사망률이 증가한다고 주장하였다.

본원의 연구에서는 다발성 유두상 갑상선암의 임상병리학적 분석을 통하여 연령, 종양의 크기, 피막침범, 갑상선의 침범, 경부 림프절 전이 등이 다발성과 통계적으로 의미 있는 연관인자였다. 또한 수술 이후 분석을 통하여 TNM stage 및 국소재발도 다발성과 유의한 관계가 있는 것으로 밝혀졌다.

연령은 45세를 기준으로 병기와 예후가 달라진다고 TNM 분류에서 알려지고 있으며, 유두상 갑상선암 환자의 연령이 45세 이하인 경우에 생존율이 높다고 Handahl 등(20)은 보고하였다. 본 연구에서는 45세 이상의 연령대가 전체의 52.9%를 차지할 뿐만 아니라, 다발성 그룹에서 61.1%로 48.1%인 단일성 그룹보다 높은 비율을 보여 연령이 증가할수록 다발성 비율이 증가하는 것으로 나타났다.

Kasai 등(21)은 종양의 크기를 더욱 세분화하여 크기에 따라 공격성이 다름을 주장하였고, 다른 연구에서는 원발

종양의 크기에 따른 공격성을 분석하여 임상양상의 차이를 제시하였다.(22) 본 연구에서도 종양의 크기가 커질수록 다발성의 빈도가 높은 비율로 나타남을 보이고 있다.

갑상선의 침범은 수술 후 갑상선암의 재발에 중요한 위험 인자이며 3배 이상 증가된 재발과 사망률을 보인다고 하였으며, 그 비율은 15.9~33.3%에 이른다고 보고 되고 있다.(9,23) 전체 대상 환자의 25.8%에서 갑상선의 침범이 있었으며 다발성과 관련된 경우는 34.9%였다. 갑상선 주변 연부조직, 근육, 기관 순으로의 침범 빈도를 보였다. 이는 다발성 암종의 국소적 침습성을 시사한다 하겠다. 다발성 그룹의 갑상선 피막 침범은 11.8%로 11.4%를 보인 단일성 그룹과 비교하여 빈도 비율에서 큰 차이가 나지는 않았으나, 갑상선의 침범과 연속과정임을 고려할 때 국소재발 및 원격전이에 중요한 요인이라 할 수 있다.

분화 갑상선암에서 경부 림프절의 전이는 약 20~50%까지 다양한 결과들이 알려져 있다.(24) 본 연구에서 다발성 그룹의 경부 림프절 전이는 229예 중 101예(44.1%)의 빈도를 보이며, 분화 갑상선암 경부 림프절 전이의 다른 보고들과 비슷한 결과를 보였을 뿐만 아니라 발생 비율에서 통계적 유의성을 가짐으로 다발성은 종양의 공격성으로써 의미를 부여할 수 있겠다. 반대측 혹은 양측의 림프절에 전이를 나타내는 N1b의 빈도는 다발성군에서 빈도 비율이 높았으나, 단일성군과 비교하여 통계적으로 유의성을 가지는 차이가 없었다.

TNM system은 분화 갑상선암 환자에서 환자의 예후를 결정하는 중요한 요인 중의 하나로 알려져 있으며,(25,26) 다발성에서 단일성보다 높은 병기의 빈도가 증가하였다.

국소재발은 다발성 그룹에서 3.5% 발생하여 통계적 유의하게 나왔으나, 재발의 발생기간이 긴 갑상선암의 특성을 고려할 때, 본 연구의 환자 추적기간이 길지 않아 다발성의 국소재발 및 원격전이와의 관련 여부는 결론을 내기가 어려웠으며, 장기간의 관찰과 추후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서 유두상 갑상선암의 다발성은 연령, 종양의 크기, 피막 침범, 갑상선의 침범, 경부 림프절 전이와 연관이 있으며, 이중 경부 림프절 전이가 다발성에 가장 유의한 연관이 있는 것으로 나왔다. 다발성은 예후 및 국소 재발을 나타내는 위험 인자 분류에는 포함되지 않음에도 불구하고 단일성 보다 중앙 경부 림프절 전이에 높은 연관성을 가졌다. 다발성 유두상 갑상선암이 진단되었을 경우, 기본적으로 갑상선 전절제술 및 예방적 중앙 경부 림프절 청소술을 시행하여야 하며, 재발에 대한 세밀한 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Sosa J, Udelsman R. Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:701-7.
- 2) Grebe SK, Hay ID. Follicular cell-derived thyroid Carcinomas. *Cancer Treat Res* 1997;89:91-140.
- 3) Gulcelik MA, Gulcelik NE, Kuru B, Camlibel M, Alagol H. Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2007;96:598-604.
- 4) Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992;70:1585-90.
- 5) Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
- 6) Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: Study of 299 cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.
- 7) Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2609-16.
- 8) 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.
- 9) Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor node metastasis (pTNM) staging of papillary and follicular thyroid carcinomas: Retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3553-62.
- 10) Chow M, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lan WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.
- 11) Park SY, Park YJ, Lee HS, Choi SH, Choe G, Jang HC, et al. Analysis of differential BRAF V600E mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2006;107:1831-8.
- 12) Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3511-6.
- 13) Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406-12.
- 14) Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangement in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4116-22.
- 15) McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:2412-8.
- 16) Hay ID, Gran CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-46.
- 17) Pasioka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992;16:711-6.
- 18) DeGroot LJ, Kaplan EL. Second operations for 'completion' of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1991;10:936-40.
- 19) Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81.
- 20) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53,856 cases thyroid carcinoma treated in the LIS, 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
- 21) Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinomas. *Cancer* 1987;60:1767-70.
- 22) Park HL, Kwak JK, Kang SS, Kim DY, Kang HG, Shin JY, et al. The analysis of tumor aggressiveness according to tumor size in occult papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2007;73:470-5.
- 23) Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:159-64.
- 24) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
- 25) Bierley JD, Panzeralla T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging system predictability of patient outcome: Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997;79:2414-23.
- 26) Passler C, Prager G, Schenba C. Application of staging system for differentiated thyroid carcinoma in an endemic goiter region with iodine substitution. *Ann Surg* 2003;237:227-34.