

갑상선 유두상 미세암에서 수술범위를 결정하는 데 수술 전 초음파의 유용성

왈레스기념 침례병원 외과, ¹영상의학과, ²병리과

전종현 · 홍사민 · 박진현 · 백선미¹ · 정민희² · 봉진구

The Usefulness of Preoperative Ultrasonography on Decision of Operative Extent in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma

Chong Hyun Jeon, M.D., Sa Min Hong, M.D., Jin Hyun Park, M.D., Sun Mi Paik, M.D.¹, Min Hee Jeong, M.D.² and Jin Gu Bong, M.D.

Purpose: Usually papillary microcarcinoma (PMC) grows very slowly with a good prognosis, although it frequently metastasizes to regional lymph nodes and shows multiple tumor formation in the thyroid. Therefore, how to treat papillary microcarcinoma has been controversial. Recently several studies reported that some ultrasonographic features may potentially reflect the biological aggressiveness of a lesion. We investigated which ultrasonographic findings can reflect aggressive characteristics and whether US can be helpful in selecting the appropriate surgical treatment of PMC.

Methods: We retrospectively reviewed the preoperative ultrasonographic findings and pathologic risk factors of 68 patients who had undergone surgical treatment for PMC at the Wallace Memorial Baptist Hospital from January 2004 to December 2005.

Results: The incidences of multifocality, extrathyroidal extension, and lymph node metastasis of PMC were 42.6%, 48.5% and 20.6%, respectively. The Mean sizes of PMC were no significant differences according to age, multifocality, extrathyroidal extension, lymph node metastasis, stage and AMES risk group, and tumor size more than 5 mm was not linked to pathologic prognostic factors. Cases demonstrating multiple nodules in the unilateral or bilateral lobes, as well as those with fine strong calcifications in the tumor on US, were directly linked to multifocality on pathologic finding. US is insensitive technique for detecting lymph node metastasis and its

sensitivity was only 14.3%, but its positive predictive value and specificity were high (100%).

Conclusion: The data suggested that complete surgery with appropriate nodal dissection should be performed in patients with PMC which their US demonstrating multiple nodules in the unilateral or bilateral lobes, fine strong calcifications echoes in tumor and US-detected node metastasis. (Korean J Endocrine Surg 2006;6:68-76)

Key Words: Thyroid, Papillary microcarcinoma, Ultrasonography, Surgery

중심 단어: 갑상선, 유두상 미세암, 초음파, 수술

Departments of Surgery, ¹Diagnostic Radiology and ²Pathology, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea

서론

1988년 WHO 분류에 의하면 최대직경 1 cm 이하의 유두상 갑상선암을 유두상 미세암(papillary microcarcinoma)으로 정의하고 있으며,⁽¹⁾ 이러한 유두상 미세암은 초음파가 널리 이용되기 전까지는 주로 양성 갑상선 질환의 수술 시 절제된 갑상선에서 우연히 발견되거나 목 부위에 만져지는 종괴가 없이 경부 림프절의 암전이에 의해 우연히 발견되는 경우가 대부분이었다. 그러나 최근 갑상선 질환에 대한 관심이 증가되면서 증상 없이 건강 검진목적이나 두경부 혹은 유방초음파 검사 시 동시에 시행한 갑상선 초음파 검사에서 우연히 만져지지 않는 작은 갑상선 결절이 발견되는 경우가 급속히 증가되고 있고 크기가 작은 갑상선 우연종(Incidentalomas)을 발견하는 빈도가 증가하고 있는 추세이며, 초음파 유도 세침흡인 검사의 정확도가 향상됨으로 인해 1 cm 이하의 유두상 미세암이 진단되는 경우 또한 매우 빠르게 증가되고 있다.⁽²⁾ 갑상선의 유두상 미세암은 전체 유두상암의 30%에 이른다는 보고가 있으며,⁽³⁾ 2003년 Ito등⁽²⁾은 1993년부터 2001년까지 세침흡인 검사로 진단된 유두상암의 25.5% (732/2,869)가 1 cm 이하의 유두상 미세암이었다고 보고하였고, Kim등⁽⁴⁾은 갑상선 질환으로 수술

책임저자 : 봉진구, 부산광역시 금정구 남산동 374-75

☎ 609-728, 왈레스기념 침례병원 외과

Tel: 051-580-1288, Fax: 051-583-7114

E-mail: jgbong@wmbh.co.kr

게재승인일 : 2006년 10월 24일

을 시행한 환자 중 유두상 미세암으로 수술 받은 환자의 비율은 1996년 8.2%, 1998년 12.3%, 2000년 20.0%로 전체 갑상선 유두상암 중 미세암이 차지하는 비율이 근래에 갈수록 증가하고 있으며 앞으로 그 비율은 더 증가할 것이라고 하였다.

초음파 검사에서 1 cm 이하의 작은 결절이라 하더라도 갑상선암을 의심할 수 있는 소견이 관찰되는 경우 세침흡인 세포검사를 시행하게 되며, 세포검사 결과 갑상선암으로 진단되거나 의심된 경우 외과적 수술이 필요하다는 데는 대체로 이견이 없으나, 수술의 절제 범위에 대해서는 아직도 논란이 많다. 즉 수술 후의 재발이나 갑상선 내로의 전이 및 다발성 전이 등의 문제가 있어 광범위한 수술을 해야 한다는 주장도 있고, 한편으로는 광범위한 수술의 경우 수술 후 합병증률이 높고 저위험군에서는 국소 재발률이나 사망률이 갑상선 전절제술에 비해 큰 차이가 없으므로 보다 작은 범위의 수술을 주장하기도 한다.(5,6)

2006년 발표된 NCCN guideline에 의하면 수술 전 세침흡인 검사에서 유두상암으로 진단된 경우에는 갑상선 전절제술 혹은 근전절제술을 시행할 것을 추천하였지만, 방사선 피폭의 과격력이 없고 원격전이나 림프절 전이 등 다른 위험인자가 없으며 혈관 침윤 없이 한쪽 엽에만 국한되어 있는 1 cm 이하의 유두상 미세암의 경우 일엽절제술도 적절한 수술방법으로 추천하였다. 그러나 수술 후 조직검사 결과에서 공격적인 변종(aggressive variant)이나, 다병소성, 절제연 침범, 경부 림프절 전이가 있는 경우에는 완결 갑상선 절제술(completion thyroidectomy)을 시행할 것을 추천하고 있다.(7) 그러나 이러한 공격적 특성들은 수술 후 조직검사 결과에서 발견되는 경우가 많아 이미 일엽절제술을 시행한 환자인 경우 다시 완결 갑상선 절제술을 시행해야 하는 경우를 초래하므로 환자 및 외과의에게 부담을 주게 된다. 갑상선의 초음파 검사는 갑상선 결절을 가진 모든 환자의 진단에 있어 필수적인 검사로 추천된다.(7) 최근 갑상선 초음파 소견에서 불량한 예후를 예측할 수 있는 공격적인 특성을 가진 유두상 미세암을 구별할 수 있는 특징적 소견을 찾아 치료전략의 수립에 이용하고자 하는 연구들이 있다.(8-10)

이에 저자들은 갑상선의 유두상 미세암에서 수술 전 초음파 소견과 다병소성(multifocality), 양측성(bilaterality), 갑상선의 침윤(extrathyroidal extension) 림프절 전이 등 병리학적 예후인자를 조사함으로써, 유두상 미세암에서 국소 구역 전이를 발견하고 수술의 절제범위를 계획하는 데 수술 전 초음파 검사의 유용성을 알기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상 및 방법

2004년 1월부터 2005년 12월까지 왈레스기넘 침례병원

외과에서 갑상선 유두암으로 진단되어 갑상선 절제수술을 받은 환자 중 수술 후 병리조직검사 결과 10 mm 이하의 갑상선 유두상 미세암으로 판명된 68명의 환자들을 대상으로 후향적으로 조사하였다.

본원의 경우에는 유방검진을 위한 초음파 검사와 동시에 선별검사로 갑상선 초음파를 시행한 예가 많은데, 이때 발견된 갑상선 우연종의 빈도가 높아 2004년 1월부터 2005년 12월까지 2년 동안 본원에서 갑상선 질환으로 수술을 시행한 178예(악성 132예, 양성 46예) 중 38.2%(68예)가 1 cm 이하의 유두상 미세암이었다.

대상환자들에 대하여 의무기록을 토대로 환자의 연령과 병리기록에서 종양의 크기, 다발성 유무, 양측성 유무, 갑상선의 침윤 여부, 림프절 전이 여부, 수술방법, TNM staging, AMES risk category 등을 조사하였으며, 각 위험 인자 유무에 따른 평균 병리학적 종양 크기를 비교하였다.

대상환자 68예 전례에서 수술 전 초음파 검사를 시행하였다. 초음파 검사는 한명의 영상 의학과 전문의가 시행하였으며 초음파 기기는 ATL HDI 5000 (Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington, USA)의 7-15 MHz 선형탐촉자를 이용하였다.

초음파 검사에서 주병변 종양의 크기를 측정하였으며, 한쪽 엽 혹은 양쪽 엽에서 다발성 결절의 유무를 확인하였고, 종양의 경계가 방사상으로 불분명한 군(ill-defined edge margin)과 분명한 군(well-defined edge margin)으로 구분하였다. 또한 병변내 미세하고 강한 고음영(fine strong echoes)의 유무를 조사하였으며, 만약 존재하는 경우 여러 개의 미세한 점 모양의 강한 음영이 보이는 경우 미세한 석회화(fine calcification)군으로, 병변 내에 분명하게 굵은 석회화(coarse calcification)군으로 분류하였다(Fig. 1). 초음파 검사

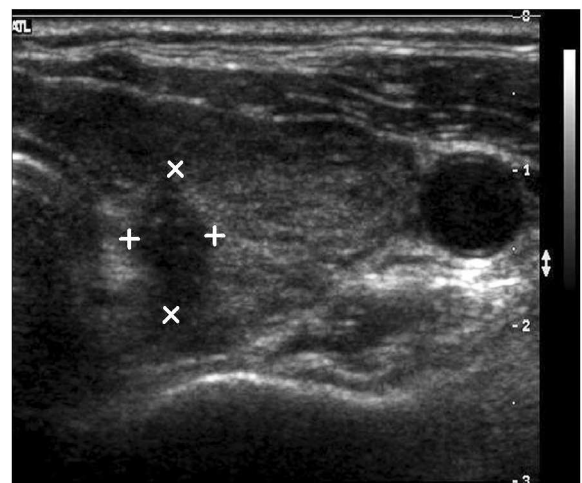


Fig. 1. Ultrasonography of a papillary thyroid microcarcinoma with an ill-defined edge and fine strong echoes.

에서 관찰되는 경부 림프절이 (1) 직경 1 cm 이상, (2) 저에코 양상이나 저에코와 고에코 영역이 교차하는 비균질성 양상, (3) 불규칙한 낭성 모양, (4) 내부 석회화가 존재, (5) 등글거나 전후직경이 증가된 돌출된 모양인 경우 림프절 전이 양성으로 진단하였다.(11) 2004년 12월까지의 이들 초음파 소견에 근거하여 갑상선 절제범위 및 림프절 절제범위를 결정하였으나 2005년 1월 이후에는 수술 전 세침흡인 검사 결과 유두상암으로 진단된 대부분의 경우에서 갑상선 전절제술 및 중앙 경부 림프절 광청술을 상용적으로 함께 시행하였다.

병리검사 결과에서 다병소성(multifocality), 양측성(bilaterality), 갑상선 외 침윤(extrathyroidal extension; tumor extending beyond the thyroid capsule, pT3 or pT4 at TNM staging), 경부 림프절 전이(neck node metastasis) 등을 갑상

선의 유두상 미세암에서 갑상선 전절제술(total thyroidectomy) 혹은 근전절제술(near-total thyroidectomy) 및 구역 림프절 절제술(regional node dissection)이 필요한 공격적 특성(aggressive features)을 가진 예후의 위험 인자라고 규정하였으며, 이들 위험인자들이 환자의 연령과 초음파 소견에서 종양의 크기, 종양의 경계, 미세석회화 유무, 다발성 결절의 유무, 반대엽의 결절 유무, 그리고 초음파상 전이의심 림프절의 유무에 따라 차이가 있는지 조사하였다.

2) 통계

갑상선 결절의 크기를 비교하기 위하여 student-t test를 이용하였고, 병리학적 예후의 위험 인자들과 초음파 검사 소견과의 상관성을 평가하기 위하여 Fisher's exact test와 χ^2 검증을 시행하였다. 통계처리는 SPSS 13.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois)을 이용하였으며, 통계적 유의수준은 P-value가 0.05 이하인 경우로 하였다.

Table 1. Demographic characteristics of papillary thyroid microcarcinoma (n=68)

Age (range) (years)	44.9 \pm 9.7 (18~67)
Under 45 years	32 (47.1%)
45 years or older	36 (52.9%)
Tumor size-path (range) (cm)	0.70 \pm 0.22 (0.2~1.0)
Tumor size-US (range) (cm)	0.70 \pm 0.30 (0.2~1.7)
Multifocality	
Single	39 (57.4%)
Multifocal	29 (42.6%)
Bilaterality	
Unilateral	52 (76.5%)
Bilateral	16 (23.5%)
Extrathyroidal extent	
Intrathyroidal	35 (51.5%)
Extrathyroidal	33 (48.5%)
Neck node metastasis	
No metastasis	54 (79.4%)
Metastasis	14 (20.6%)
Cenral (N1a)	13
Cental and lateral (N1b)	1
Operation	
Lobectomy	11
Lobectomy, CCND	3
Neartotal thyroidectomy	1
TT	12
TT, CCND	40
TT, CCND, uni-mRND	1
TNM staging	
Stage 1	60 (88.2%)
Stage 3	8 (11.8%)
AMES risk group	
Low risk	62 (91.2%)
High risk	6 (8.8%)

결 과

1) 임상적 특성

환자들의 평균 연령은 44.9 \pm 9.7세(18세~67세)였고, 병리

Table 2. Relationship between prognostic risk factors and pathologic mean tumor sizes in patients with papillary thyroid microcarcinoma

Prognostic risk factors	Mean tumor size (cm)	P-value
Age (range) (years)		0.224
Under 45 years	0.73 \pm 0.22	
45 years or older	0.67 \pm 0.21	
Multifocality		0.824
Single	0.70 \pm 0.19	
Multiple	0.71 \pm 0.24	
Bilaterality		0.517
Unilateral	0.69 \pm 0.21	
Bilateral	0.73 \pm 0.24	
Extrathyroidal extension		0.321
Intrathyroidal	0.67 \pm 0.23	
Extrathyroidal	0.73 \pm 0.20	
LN metastasis		0.144
No metastasis	0.69 \pm 0.20	
Metastasis	0.79 \pm 0.21	
TNM staging		0.865
Stage 1	0.70 \pm 0.22	
Stage 3	0.69 \pm 0.21	
AMES risk group		0.847
Low risk	0.70 \pm 0.22	
High risk	0.72 \pm 0.20	

Table 3. Comparison of multifocality according to age and ultrasonographic findings

Factors	Multifocality		P-value
	Single	Multifocal	
Age			0.506
<45 years	17	15	
≥45 years	22	14	
Tumor size (US-measured)			0.213
≤5 mm	13	14	
>5 mm	26	15	
Edge defined			0.921
Well-defined	13	18	
Ill-defined	26	11	
Strong echoes			0.019
Fine microcalcifications	23	6	
Coarse or no calcifications	26	11	
Multiple nodules*			0.002
No	23	6	
Yes	16	23	
Nodule in contra-lateral lobe			0.019
No	26	11	
Yes	13	18	
Lymph node metastasis (US-detected)			0.675
No	38	28	
Yes	1	1	

US = ultrasonography. *Sensitivity = 79.3% (23/29 patients); Specificity = 59.0% (23/39 patients); Positive predictive value = 59.0% (23/39 patients); Negative predictive value = 79.3% (23/29 patients).

조직검사 결과 미세암의 평균크기는 0.70 ± 0.22 cm(범위 0.2~1.0 cm), 초음파 소견에서 주병변의 평균크기는 0.70 ± 0.30 cm (0.2~1.0 cm)이었다. 병리 조직검사 결과 다병소성 병변인 경우는 29예(42.6%)였으며 이중 양측성 병변은 16예(23.5%)에서 관찰되었다. 갑상선 외 침윤이 있는 경우는 33예(48.5%)였으며 림프절 전이는 수술 시 림프절 절제를 동시에 시행한 44예(64.7%) 중 14예에서 확인되어 림프절 전이율은 20.6% (14/68)였다. 수술은 14예(20.6%)에서 일엽절제술을 시행하였고 54예(79.4%)에서 갑상선 전절제술 혹은 근전절제술을 시행하였으며 중앙 경부 림프절 절제술과 측경부 림프절 절제술은 각각 43예와 1예에서 시행되었다.

TNM 병기는 60예(88.2%)가 1기였으며 8예(11.8%)가 3기였다. AMES 위험군 분류에서는 62예(91.2%)가 저위험군이었으며 6예(8.8%)는 고위험군이었다(Table 1).

Table 4. Comparison of bilaterality according to age and ultrasonographic findings

Factors	Bilaterality		P-value
	Unilateral	Bilateral	
Age			0.506
<45 years	26	6	
≥45 years	26	10	
Tumor size (US-measured)			0.336
≤5 mm	19	8	
>5 mm	33	8	
Edge defined			0.804
Well-defined	18	5	
Ill-defined	34	11	
Strong echos			0.327
Fine microcalcifications	22	9	
Coarse or no calcifications	30	7	
Multiple nodules			0.005
No	27	2	
Yes	25	14	
Nodule in contra-lateral lobe*			0.000
No	35	2	
Yes	17	14	
Lymph node metastasis (US-detected)			0.582
No	50	16	
Yes	2	0	

US = ultrasonography. *Sensitivity = 87.5% (14/16 patients); Specificity = 67.3% (35/52 patients); Positive predictive value = 45.2% (14/31 patients); Negative predictive value = 94.6%(35/37 patients).

2) 임상적 예후인자들과 병리학적 종양 크기의 비교

병리검사 결과지를 토대로 환자의 연령, 다병소성 혹은 양측성 여부, 갑상선의 침윤 여부, 림프절 전이 유무, TNM staging, AMES risk category 등 임상적 예후인자들에 따른 병리학적 종양크기를 비교한 결과 각 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3) 수술 전 초음파 소견과 병리학적 예후 인자 비교

수술 전 초음파 소견에서 병변 내 미세한 석회화가 관찰된 31예 중 18예(58.1%)에서, 석회화가 없거나 거시석회화가 관찰된 37예 중 11예(29.7%)에서 다병소성 병변을 보여 미세한 석회화를 동반한 종양에서 유의하게 다병소성 암종의 빈도가 높았다($P=0.019$) (Table 3). 또한 갑상선 내 다발성 결절이 관찰되거나 주종양의 반대엽에서 결절이 관찰되는 경우 다병소성 암종 및 양측성 암종의 빈도가 유의하게 높았다. 다발성 암종을 진단하는데 있어 초음파 검사의 민

Table 5. Comparison of extrathyroidal extent according to age and ultrasonographic findings

Factors	Extrathyroidal extent		P-value
	Intrathyroidal	Extrathyroidal	
Age			0.092
<45 years	13	19	
≥45 years	22	14	
Tumor size (US-measured)			0.124
≤5 mm	17	10	
>5 mm	18	23	
Edge defined			0.667
Well-defined	11	12	
Ill-defined	24	21	
Strong echos			0.983
Fine microcalcifications	16	15	
Coarse or no calcifications	19	18	
Multiple nodules			0.345
No	13	16	
Yes	22	17	
Nodule in contra-lateral lobe			0.138
No	16	21	
Yes	19	12	
Lymph node metastasis (US-detected)			0.232
No	35	31	
Yes	0	2	

US = ultrasonography.

감도, 특이도, 양성 예측치 그리고 음성 예측치는 각각 79.3%, 59.0%, 59.0%, 그리고 79.3%였으며, 양성성 암종의 진단에는 87.4%, 67.3%, 45.2% 그리고 94.6%였다(Table 3, 4).

초음파 소견에서 암종의 크기가 5 mm보다 큰 경우(56.1% vs 37.0%, $p=0.124$)와 림프절 전이가 의심된 경우(100% vs 47.0%, $p=0.232$)에 갑상선외 침윤의 빈도가 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 5).

수술 전 초음파 검사에서 측경부 림프절 전이가 의심되었던 1예는 수술 전 초음파 유도 세침 흡인 검사에서 전이 양성으로 진단되어 갑상선 전절제술 및 중앙구획 림프절 절제술, 편측 변형근치 경부 광청술을 시행하였으며, 중앙구획의 림프절 전이 의심 1예는 갑상선 전절제술 및 중앙구획 림프절 절제술을 시행하였다. 2예 모두에서 조직병리검사에서 림프절 전이 양성으로 진단되었다. 그러나 초음파 검사에서 전이 의심 림프절이 관찰되지 않았던 54예 중 12예(18.2%)에서도 조직병리검사에서 림프절 전이 양성으로 진단되었다. 수술 후 조직병리검사에서 림프절 전이 양성으로 진단된 14예 중 2예에서만 수술 전 초음파 검사로 림

Table 6. Comparison of neck node metastasis according to age and ultrasonographic findings

Factors	Neck node metastasis		P-value
	Negative	Positive	
Age			0.724
<45 years	26	6	
≥45 years	28	8	
Tumor size (US-measured)			0.732
≤5 mm	22	5	
>5 mm	32	9	
Edge defined			0.867
Well-defined	18	5	
Ill-defined	36	9	
Strong echos			0.710
Fine microcalcifications	24	7	
Coarse or no calcifications	30	7	
Multiple nodules			0.986
No	23	6	
Yes	31	8	
Nodule in contra-lateral lobe			0.229
No	27	10	
Yes	27	4	
Lymph node metastasis (US-detected)*			0.040
No	54	12	
Yes	0	2	

US = ultrasonography. *Sensitivity = 14.3% (2/14 patients); Specificity = 100% (54/54 patients); Positive predictive value = 100% (2/2 patients); Negative predictive value = 81.8% (54/66 patients).

프절 전이를 진단하여 초음파 검사의 민감도는 14.3%로 매우 낮았으며, 특이도, 양성 예측치 그리고 음성 예측치는 각각 100%, 100%, 81.8%였다(Table 6). 그 외 진단 시 환자의 연령과 초음파 소견에서 주 종양의 크기, 종양 경계 등은 병리학적 예후 인자들과 통계적인 상관관계가 없었다(Table 3~6).

고 찰

갑상선 결절의 진단에 있어 초음파검사는 필수적인 검사로 악성종양을 시사하는 소견은 미세석회화(microcalcifications), 불규칙한 혹은 미세소엽상 경계(irregular or microlobulated margin), 현저한 저음영(marked hypoechogenicity), 전후단경이 횡단경보다 큰 모양(shape that was more tall than it was wide) 등이 있다. Kim등(12)은 갑상선의 촉진되지 않는 고형 결절에서 초음파 소견으로 민감도 93.8%, 특이도

66%, 양성 예측도 56%, 음성 예측도 95.9%, 정확도 74.8%의 결과를 보고하고 이상의 악성종양을 시사하는 소견이 있는 경우 촉진 여부와 관계없이 세침흡인 세포검사를 시행하여야 한다고 주장하였다. 또한 Koike등(13)은 표면(margin), 모양(shape), 초음파 구성(echo structure), 초음파 에코(echogenicity), 석회화(calcifications)의 다섯 가지 항목에 점수를 부가하여 초음파 지표점수(ultrasonographic index point)를 산정하고, 초음파 지표점수로 악성 여부를 예측하였을 때 86.5%의 민감도와 92.3%의 특이도를 보였다고 하였으며, Papini등(14)은 촉진되지 않는 갑상선 결절의 초음파 및 색도플러 검사에서 불규칙 혹은 불분명한 결절 경계(OR 16.8, $P=0.001$), 결절 내 혈류 양상(OR 14.3, $P=0.0011$), 그리고 미세석회화(OR 4.9, $P=0.05$) 등이 악성종양의 독립적인 위험인자였다고 보고하였다.

2006년 발표된 ATA (American Thyroid Association) guideline에 의하면 일반적으로 1 cm보다 큰 결절에 대해서는 임상적으로 의미있는 암(clinically significant malignancy)의 위험성이 있으므로 세침흡인 세포검사를 시행하고, 1 cm 이하의 결절이더라도 초음파 소견에서 암종이 의심되는 경우에는 두경부에 방사선 피폭의 과거력이 있는 경우와 갑상선 암의 가족력이 있는 경우 등과 더불어 세침 흡인 세포검사를 시행할 것을 추천하고 있다.(6)

갑상선의 유두상암은 일반적으로 매우 서서히 진행되거나 오랫동안 잠복된 상태로 있어 예후가 매우 좋은 것으로 알려져 있으나 주변 림프절 전이와 갑상선 내 다발성 종양 형성이 흔하다는 특징도 있다. 이러한 특징은 부검연구에서 발견된 갑상선 잠복암(latent carcinoma)에 대한 연구에서도 관찰되는데, Lang등(15)은 1,020명의 연속 부검에서 63예(6.2%)에서 직경 0.5~10.5 mm의 잠재암을 발견하였는데 이들 중 46%는 다병소성 암종이었고 14%에서 림프절 전이가 있었다고 보고하였다.

또한 수술 후 절제된 표본들을 대상으로 한 연구에서도 유두상 미세암은 크기만 다를 뿐 크기가 큰 임상적 유두상암과 마찬가지로 갑상선 내 다병소성 암 발생 및 림프절 전이의 빈도가 높다고 보고되었는데, Mayo clinic의 유두상 미세암 환자 535예에 대한 연구 결과 갑상선 내 다병소성 질환 및 림프절 전이의 빈도가 각각 20% 및 32%로 보고한 바 있고,(16) Ito등(10)도 수술을 시행한 유두상 미세암 600예에서 다병소성 질환은 43.8% (263/600), 중앙 구획 림프절 전이는 43% (258/600)였다고 보고하였다. 또한 Papini등(14)은 연속적 전향적 연구에서 비촉지 갑상선암 31예에 대한 수술 후 다병소성은 12.9%(4/31), 림프절 전이는 19.4% (6/31)였으며, 갑상선 피막외 침윤(pT4 at TNM staging)의 빈도는 35.5%(11/31)였다고 보고하였다.

본 연구에서 갑상선 내 다병소성 암종의 빈도는 68예 중 29예로 42.6%였으며, 이중 16예(23.5%)는 양쪽 엽에서 암종이 발견되었고, 갑상선 외 침윤의 빈도는 48.5% (33/68)였

다. 또한 수술 전 세침흡인 검사로 측경부의 림프절 전이가 진단되어 편측 변형근치 경부 광철술(modified radical neck dissection)을 시행하였던 1예를 포함하여 44예에서 경부 림프절 절제술을 시행하였으며, 조직 병리검사 결과 14예(20.6%)에서 림프절 전이 양성으로 진단되었다.

갑상선 초음파의 해상도가 향상됨에 따라 수술 전 초음파 검사의 역할은 결절의 악성여부 예측 이외에도 결절의 다병소성 및 양측성 여부와 중앙 구획 및 측경부 림프절 전이 유무를 수술 전에 평가하여 수술 술식을 계획하는데 도움이 되며, 예후를 예측하는데 있어서도 중요한 역할을 하는 것으로 보고된다. Kouvaraki등(17)은 수술 전 고해상도의 초음파 검사를 시행하였을 때 원발성 갑상선암 환자의 20% (21/107)에서 이학적 검사로 알 수 없었던 연부조직 혹은 경부 림프절 전이를 추가로 발견할 수 있었다고 보고하면서, 수술 전 초음파 검사가 이들 환자들의 수술 술식을 변경시키고 보다 완전한 절제를 시행하게 함으로써 국소구역 재발을 감소시킬 수 있을 것이라고 주장하였다. 또한 Ito등(9,11)은 갑상선의 유두상 미세암의 초음파 소견에서 중앙 구획 림프절(central compartment node, level VI)의 전이가 의심되는 경우에는 무병생존율에 유의한 차이가 없지만,(11) 측경부 림프절(lateral node)에 전이가 있는 경우 유의하게 낮은 무병생존율을 보이며, 특히 초음파 소견으로 진단된 측경부 림프절전이가 있는 경우 병리학적 확진 여부에 관계없이 더욱 나쁜 무병생존율을 보였다고 보고하면서 초음파 소견의 측경부 림프절 전이(US-diagnosed lateral metastasis)는 병리검사에서 진단된 측경부 림프절 전이(pathologically confirmed metastasis)보다 더 강력한 예후 지표가 될 것이라고 주장하였다.(9)

유두상 미세암에서 다병소성 암종이 존재할 경우 경부 림프절 전이의 빈도가 높으며 불량한 예후를 보인다는 보고가 있다. Wada등(18)은 유두상 미세암에서 다병소성 암종 및 미세암의 크기가 5 mm보다 큰 경우 측경부 림프절 전이(lateral node metastasis)의 빈도가 높다고 하였으며, Chow등(19)은 유두상 미세암에서 진단 시 다병소성 질환이거나 림프절 전이 양성인 경우 재발 위험도는 각각 5.6배 및 6.2배 증가하고, 특히 구역 림프절 전이가 있는 경우는 원격전이(distant metastasis)의 빈도가 11.2배 증가하며, 미세암의 크기가 5 mm 이상인 경우 림프절 전이나 다병소성 질환의 빈도, 그리고 무병생존율은 차이가 없었지만 갑상선의 침윤(extrathyroidal extension)은 유의하게 많았다(4.3% vs 29.3%, $P<0.001$)고 보고하였다. 또한 Ito등(10)은 초음파 소견에서 미세암의 크기가 7 mm 이상인 경우, 2개 이상의 다발성 병변인 경우, 그리고 암종의 위치가 갑상선엽의 상부에 위치한 경우에는 병리학적 측경부 림프절 전이가 유의하게 많았으며, 이런 경우 측경부 림프절 전이 유무에 대해 주의 깊은 초음파 검사가 필요하다고 주장하였다.

그러나 본 연구에서는 연령을 포함한 다병소성, 양측성,

갑상선의 침윤, 구역 림프절 전이 등 공격적인 성향의 위험인자 유무, 그리고 TNM 병기와 AMES 위험군에 따른 종양의 평균크기는 차이가 없었으며, 초음파 검사에서 측정된 종양의 크기가 5 mm 이상인 군과 미만인 군 사이에 병리학 적 위험인자들의 빈도는 유의한 차이가 없었다. 또한 초음파에서 갑상선 내 다발성 결절이 관찰되는 경우에도 림프절 전이의 빈도는 차이가 없는 것으로 조사되었다(25.8% vs 26.1%, $P=0.986$).

초음파의 해상도가 매우 향상되었음에도 불구하고 유두상 미세암에서 다병소성, 갑상선의 침윤, 그리고 구역 림프절 전이를 예측하는데 있어 초음파 검사의 민감도는 매우 낮게 보고된다. Ito 등(10)은 다병소성 암종을 진단하는데 있어 수술 전 초음파 검사의 민감도, 특이도, 양성 예측치가 각각 52.9% (139/263), 85.2% (287/337), 73.5% (139/189)로 보고하였고, 본 연구에서는 각각, 79.3%, 59.0%, 59.0%로 조사되었는데, 이는 갑상선암과 동반된 양성 질환의 존재와 미세결절에 대한 초음파 검사의 진단적 한계 등이 수술 전 초음파 검사의 정확도를 낮추는 요인으로 생각된다.

Papini 등(14)은 초음파에서 종양의 경계와 갑상선 피막 사이에 뚜렷한 구분 없이 흉골갑상근(sternothyroid muscle)을 침범하는 소견은 갑상선 외 침윤을 보이는 종양의 27.3% (3/11)에서만 관찰할 수 있었으며, 림프절 전이는 33.3% (2/6)에서 수술 전 진단할 수 있었다고 보고하였다. 또한 Ito 등(10,11)은 구역 림프절에 대한 수술 전 초음파 검사의 민감도, 특이도, 양성 예측치가 중앙 구획 림프절에 대해서는 각각 10.5%, 99.1%, 90.0%, 측경부 림프절은 각각 38.3%, 92.7%, 80.6%로 매우 낮은 민감도를 보고하였으며, 특히 중앙 구획에서는 갑상선 자체와 공기가 차 있는 기관(trachea)에 의해 초음파로 작은 림프절을 검사하는데 방해받기 때문에 측경부 림프절에 비해 중앙구획 림프절에 대한 초음파 검사의 민감도가 더욱 낮았다고 보고하였다. 그러므로 초음파 검사로 탐지되는 측경부 림프절 전이(US-diagnosed lateral metastasis)가 강력한 예후 지표가 되는데 반해, 초음파 소견에서의 중앙 구획 림프절 전이(US-diagnosed central node metastasis)는 초음파 검사의 민감도가 매우 낮고, 초음파 소견에서의 중앙 구획 림프절 전이 유무에 따른 무병생존율이 유의한 차이가 없기 때문에 수술술식의 선택과 예후 예측 측면에서 측경부 림프절에 비해 그 임상적 중요성이 작다고 주장하였다. 본 연구에서 초음파 검사로 구역 림프절 전이는 병리학적으로 확인된 14예 중 2예(중앙구획 림프절 전이 1예, 중앙구획 및 측경부 림프절 전이 1예)에서만 수술 전에 진단할 수 있었다. 구역 림프절 전이에 대한 초음파 검사의 민감도(14.3%)는 매우 낮았지만 특이도와 양성 예측치는 모두 100%였다.

최근 유두상 미세암의 초음파 소견에서 불명확한 종양 경계(ill-defined tumor edge)와 종양내 미세하고 강한 고에코 음영(fine strong echoes)이 보이는 경우 이들 초음파 소견이

미세암에서보다 공격적인 생물학적 특성을 반영하는 지표가 될 것이라는 주장이 있다. 2005년 Ito 등(8)은 유두상 미세암에서 불명확한 경계를 가진 종양은 분명한 종양 경계(well-defined margin)를 가진 종양과 비교하여 나쁜 무병생존율($P=0.0477$)을 보이고, 측경부 림프절 전이의 빈도도 유의하게 높았다($P<0.0001$)고 보고하였다. 종양 내 미세하고 강한 고에코 음영이 나타나는 현상은 조직학적으로 상피내 작은 칼슘 침전 결정인 사모마체(psammoma body)에 의한 것으로 알려져 있으며,(20) 이러한 강한 에코음영은 원발성 종양 뿐만 아니라 전이된 림프절에서도 관찰된다고 보고된다. (21) Ito 등(8)은 미세하게 강한 고에코 음영을 가진 미세암에서 석회화가 없거나 거시석회화(coarse calcifications)를 가진 종양에 비해 통계학적 유의성은 없지만 나쁜 유병생존율($P=0.0902$)을 보이며, 유의하게 많은 측경부 림프절 전이가 있었다($P=0.0494$)고 보고하였다. 그러므로 수술 전 초음파 검사에서 불명확한 종양경계와 종양 내 미세하게 강한 고에코 음영이 보이는 경우는 구역 림프절에 대한 세심한 관찰과 더불어 보다 완전한 절제, 그리고 추적검사 시 주의가 필요하다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 종양경계에 따른 병리학적 예후의 위험인자들은 유의한 차이가 없었으며, 초음파 소견에서 주종양내 미세한 석회화가 관찰되는 경우 다병소성 암종의 빈도가 많았으나($P=0.019$) 양측성 암종, 갑상선의 침윤, 그리고 구역 림프절 전이의 빈도 등은 유의한 차이가 없었다.

갑상선의 유두상 미세암은 생물학적 특성이 다양하여 계속 잠복암(latent carcinoma)으로 남아 있는 경우에서부터 급속히 진행되는 경우나 조기에 원격전이를 일으키는 등 여러 양상으로 나타나므로 최적의 치료방법 역시 의견의 일치를 보지 못하고 있다. 즉 유두상 미세암의 경우 오랜 기간 동안 잠복된 상태가 안정되어 있어 생명에 위협적이지 못하므로 대부분을 차지하는 저위험 미세암은 주기적인 추적 관찰만 해도 충분하며, 추적 관찰 중 종양이 분명한 진행을 보이는 경우 수술을 권유해도 늦지 않다는 주장이 있다.(2) 반면, 유두상 잠재암은 크기만 다를 뿐 다른 임상적 유두상암과 비교하여 형태적, 임상적 그리고 예후적 특성은 다르지 않으며, 유두상 미세암에서도 양측성 혹은 다병소성의 빈도가 높고, 갑상선 일엽 절제술 시 잔여조직의 재발률이 비교적 높으며, 아전절제술 이상의 술식에서도 합병증이 적으므로 일반적인 유두상암과 마찬가지로 아전절제술 이상의 술식을 적용하는 것이 바람직하다는 보고들도 있다.(4,15,22) 또한 다른 한편으로는 저위험군의 악성종양에서 일엽절제술만 시행한 경우에도 사망률이 매우 낮으며, 수술의 범위를 확대할수록 합병증의 빈도 또한 증가된다는 점을 들어 일엽절제술 및 협부절제술만으로도 충분하다는 보고들도 있다.(5)

2003년 Ito 등(2)은 162명의 저위험 유두상 미세암에서 수술하지 않고 5년 이상 추적 관찰한 결과 72.3%는 초진단

시와 비교하여 변화가 없거나 오히려 크기가 줄었으며, 1 cm 이상으로 크기가 증가한 경우는 11.1% (18/162)였고, 추적기간 중 측경부 림프절 전이가 수술을 시행한 경우는 1.2% (2/162)에 불과하였다고 보고하면서, 저위험 유두상 미세암의 경우는 즉각적인 수술 없이 추적 관찰하는 것도 치료의 한 방법이 될 것이라고 주장하였다.

반면 1992년 Mayo clinic의 Hay등(16)은 유두상 미세암 535예에 대하여 추적 관찰한 결과 20년 종양 재발률(20 years tumor recurrence rate)은 6%였으며, 림프절 전이 양성 환자들($P < 0.0001$)과 일엽 절제술을 시행한 경우($P < 0.0001$) 재발률이 유의하게 높았다고 보고하면서 유두상 미세암의 경우 초기부터 양엽 절제술(bilateral lobar resection)을 시행할 것을 주장하였다.

2006년 ATA guideline 권고안은 유두상 갑상선암에 대해 수술의 범위를 확대하면 고위험 환자들은 생존율이 향상되고 저위험 환자들에게는 재발률이 감소된다고 보고들(16,23,24)에 근거하여 유두상 갑상선암으로 진단된 대부분의 경우에서 갑상선 전절제술 혹은 근전 절제술을 권유하였으며, 또한 45세 이상의 고령인 경우에도 젊은 연령에 비해 높은 재발률이 보고되므로 전절제술 혹은 근전절제술을 추천하였다.(6,25) 그러나 종양크기 1 cm 미만으로 작고 단독결절이며 갑상선 내 국한되어 있고 림프절 전이가 없는 저위험 미세암에 한해서는 일엽절제술도 적절한 수술방법으로 추천하고 있으나, 그 이외의 일엽절제술을 시행한 모든 환자는 완결 갑상선 절제술(completion thyroidectomy)을 시행하여야 할 적응증에 포함하였다.(6)

2006년 NCCN 권고안에서는 양성 질환으로 갑상선 절제술 후 최종 병리검사에서 우연히 발견된 유두상 미세암의 경우에는 하나 혹은 그 이상의 부정적인 위험인자가 있더라도 일엽절제술이 충분한 치료방법이 될 것이나, 일엽절제술 및 협부 절제술을 시행한 환자에서 임상적으로 림프절 전이가 의심되는 경우, 반대엽에 병변이 있는 경우, 다병소성 암종, 절제연 침범, 그리고 tall cell, columnar cell, insular, oxyphilic, 저분화암 등과 같은 공격적 변종 종양 등은 대해서는 완결 갑상선 절제술을 시행할 것을 권유하고 있다.(7)

그러므로 국소 혹은 구역 재발의 위험을 감소시키고 생존율을 증가시키기 위해서는 고령의 연령, 방사선 피폭의 과거력이 있는 경우, 가족력이 있는 경우, 그리고 병리학적 위험인자인 다병소성 및 양측성 암종, 갑상선의 침윤, 구역 혹은 원격 전이 등 예후의 위험인자들을 가진 미세암 환자는 보다 완전한 절제가 필요할 것이다.

비록 유두상 미세암 환자의 대부분이 저위험군으로 분류되며 예후가 매우 양호하다고 보고되지만, 이들 저위험군 환자에서도 여전히 재발과 암사망이 발생하고 있어, 저위험군에 속해 있으나 실제로는 고위험인 환자들을 가려낼 수 있는 위험인자에 대한 더 많은 연구가 필요하며, 수술

전 초음파 검사도 그 소견에 따른 예후적 의의가 밝혀지면 수술전략수립에 도움이 되리라 기대된다.

결론

본 연구에서는 갑상선의 유두상 미세암에서 실제적인 예후 지표인 생존율과 무병 생존율에 대해서 조사하지는 못했지만, 간접적인 예후의 위험인자로 다병소성, 양측성, 갑상선의 침윤, 림프절 전이 등을 예측하는데 있어 진단 시 연령과 초음파 소견의 임상적 의의를 조사하였다. 본 연구에서는 진단 시 연령에 따른 예후의 위험인자는 유의한 차이가 없었지만, 45세 이상의 고령인 경우 젊은 연령에 비해 높은 재발률이 보고되므로 갑상선 근전 절제술 이상의 술식을 시행하는 것이 바람직하다고 생각하며, 또한 초음파 소견에서 종양 내 미세한 석회화가 관찰되는 경우, 다발성 결절이 관찰되는 경우, 그리고 전이 의심 림프절이 관찰되는 경우에는 적절한 구역 림프절 절제를 포함한 갑상선 전절제술 등 좀 더 완전한 절제가 필요할 것이라고 생각한다. 그러나 아직까지는 유두상 미세암의 위험인자에 대한 초음파 검사의 민감도가 매우 낮기 때문에 수술 전략 수립 단계에서 초음파 소견과 더불어 임상적인 위험인자, 수술범위에 따른 장단점, 그리고 환자의 의사를 충분히 고려하여 수술의 범위를 결정하여야 할 것이며 향후 임상적, 영상학적, 그리고 분자생물학적 예후 지표에 대한 더 많은 연구와 장기 추적연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Hodinger C, Williamson ED, Sobin LH. Histologic typing of thyroid tumours. WHO International Histologic Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin: Springer; 1988. p. 9-11.
- 2) Ito Y, Takashi U, Keiichi N, Yuuki T, Akihiro M, Kaoru K, et al. An observation trail without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.
- 3) Bramley MD, Harrison BJ. Papillary thyroid microcarcinoma of the thyroid gland. *Br. J Surg.* 1996;83:1674-83.
- 4) Kim JH, Yang JH. Papillary microcarcinoma of thyroid. *J Korean Surg Soc* 2001;61:485-90.
- 5) Shaha AR, Shar JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Surg Oncol* 1997;4:328-33.
- 6) The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:1-33.
- 7) The National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology-v.1.2006. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf. p1-70.

- 8) Ito Y, Kobayashi K, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, et al. Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2005;29:1007-12.
- 9) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of thyroid. *World J Surg* 2004;28:498-501.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002;178:681-91.
- 13) Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001;136:334-7.
- 14) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler feature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
- 15) Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol* 1988;90:72-6.
- 16) Hay ID, Grant 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;112:1139-47.
- 17) Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of pre-operative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-55.
- 18) Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. *Ann Surg* 2003;237:399-407.
- 19) 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;98:31-40.
- 20) Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995;23:179-84.
- 21) Ahuja AT, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. *Clin Radiol* 1995;50:229-31.
- 22) Salvadori B, Del Bo R, Pilotti S, Grassi M, Cusumano F. "Occult" papillary carcinoma of the thyroid: a questionable entity. *Eur J Cancer* 1993;29:1817-20.
- 23) Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-66.
- 24) Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 2004;114:393-402.
- 25) Dackiw AP, Zeiger M. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2004;84:817-32.