

유두 미세 갑상선암: 임상병리적 특성과 치료전략

¹연세대학교 의과대학 외과학교실, ²아주대학교 의과대학 외과학교실

이잔디² · 윤지섭¹ · 남기현¹ · 정웅운¹ · 소의영² · 박정수¹

Papillary Thyroid Microcarcinoma: Clinicopathologic Characteristics and Treatment Strategy

Jandee Lee, M.D.², Ji Sup Yun, M.D.¹, Kee-Hyun Nam, M.D.¹, Woong Youn Chung, M.D.¹, Euy-Young Soh, M.D.² and Cheong Soo Park, M.D.¹

Purpose: The clinical importance of papillary microcarcinoma (PTMC) is debatable. Because PTMC is being diagnosed with increasing frequency, it is important to describe the clinical and histological characteristics that confer aggressive behavior to this cancer. This study was carried out to evaluate the clinical and histological characteristics of PTMC and to determine an appropriate treatment strategy for such cases.

Methods: From Jan. 2000 to Dec. 2005, 1,255 patients with small papillary carcinoma, which measured less than 2.0 cm in its greater dimension, underwent total thyroidectomy at our institution. Among these patients, 633 (50.4%) had a thyroid carcinoma less than or equal to 1 cm in diameter (Group A). The clinicopathologic features and treatment outcome of these patients were evaluated and compared with the remaining 622 cases (49.6%) (Group B).

Results: For the patients with PTMC (Group A), there were 70 men and 563 women with a median age of 44 years (range; 12~86). During a mean follow-up of 32.5 ± 18.2 months, 6 patients (0.9%) developed locoregional recurrences and 3 patients (0.5%) showed distant metastases. There was no disease-related mortality in both groups. The disease of group B was more likely to show extracapsular invasion ($P < 0.001$), invasion to adjacent structures ($P < 0.001$), and lateral neck node metastasis ($P < 0.001$) than that of group A. However, there were no significant differences in multifocality ($P = 0.189$), bilaterality ($P = 0.203$), the locoregional recurrence rate ($P = 0.065$) and the distant meta-

stasis rate ($P = 0.325$) between the two groups. On multivariate analysis, locoregional recurrent disease was associated with central lymph node metastases ($P = 0.033$) and lateral neck node metastases ($P = 0.022$).

Conclusion: Despite PTMC having less aggressive clinicopathologic parameters as compared with clinical cancer (> 1 cm), some PTMCs show aggressive clinical behavior and locoregional recurrence. The treatment of PTMC should be individualized based on its tumor risk profiles and the clinical presentations. Moreover, performing close follow-up is essential, especially for those patients who present with cervicolar lymph node metastases. (*J Korean Surg Soc* 2007;72:276-282)

Key Words: Papillary microcarcinoma, Clinicopathologic characteristics, Locoregional recurrence, Treatment strategy

중심 단어: 유두 미세 갑상선암, 임상병리학적 특징, 국소재발, 치료전략

¹Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²Ajou University College of Medicine, Suwon, Korea

서 론

유두 갑상선암은 전체 갑상선암의 약 85~90% 이상을 차지하며, 예후가 매우 양호하다. 특히, 크기가 1 cm 이하인 유두 미세암은 전체 유두 갑상선암의 약 30~40% 이상을 차지하며, 점차 그 빈도가 증가하고 있는 추세이다.(1,2) 유두 미세암의 경우 질병 관련 사망률이 1% 이하이며, 국소 재발을 및 원격전이 확률도 각각 5.0%, 2.5% 이하로 매우 양호한 예후를 보인다고 알려져 있다.(2-4)

대부분의 유두 미세암은 영상학적 검사에서 우연히 발견되는 우연암(incidentaloma)으로 직경 1 cm 이상의 임상암(clinical cancer)으로 진행될 확률이 약 2% 정도로 보고되어 있다.(3-7) 하지만, 일부 공격적인 성향을 가진 경우에는 원발 종양의 크기와 상관없이 측경부 림프절 전이를 보이거나, 원격전이도 동반될 수 있다.(5-8) 따라서 종양의 크기 자

책임저자 : 박정수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2100, Fax: 02-313-8289
E-mail: yusrg@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2006년 11월 2일, 게재승인일 : 2007년 2월 5일

체가 단독으로 예후에 영향을 미치는 요인으로 판단될 수 있는지에 대해서는 아직도 논란이 있는 상태이다. 즉, 일부에서는 유두 미세암의 경우 임상암으로의 진행률이 적고 예후가 양호하므로 수술은 불필요하며 장기적인 추적 관찰만 해도 된다는 주장이 있는 반면에, 암종의 크기에 관계없이 갑상선 전절제술을 시행하는 것이 재발방지를 위해 안전하며 추적 관찰에도 용이하다는 상반된 의견들이 있다.(9-16)

본 연구에서는 대규모 환자군을 대상으로 유두 미세암의 임상병리학적 특징을 1 cm보다 크고 2 cm 미만인 유두상암과 비교하였다. 또한 대상군들의 단기 추적 관찰 기간 동안 국소 재발률 및 원격전이 발생률과 국소 재발에 영향을 미치는 인자들을 분석하여 적절한 치료전략을 세우고자 하였다.

방 법

1) 대상환자의 선택 및 환자군의 분류

2000년 1월부터 2005년 12월까지 병원에서 유두 갑상선암으로 갑상선 수술을 받은 환자 2,678명 중에서, 수술범위와 상관없이 암종의 크기가 병리조직 검사상 1 cm 이하인 유두 미세암은 1,355예(50.6%)였다.

유두상 미세암중 갑상선 전 절제술을 시행한 경우는 암종의 크기와 관계없이 수술 전 영상학적 검사 및 수술 소견에서 피막침범 혹은 주위 기관으로 침범이 의심되는 경우, 다발성 혹은 양측성인 경우, 측경부 림프절 전이나 원격전이가 의심되는 경우였다.

본 연구에서는 전체 환자 중 암종의 크기가 2 cm 미만이며, 갑상선 전절제술을 시행받은 1,255예(46.9%)를 대상으로 하였다. 갑상선 엽절제술을 시행받았거나, 엽절제술 후 반대편 엽에서의 암의 재발로 갑상선 완결 절제술(completion total thyroidectomy)을 시행받은 경우는 대상군에서 제외하였다. 수술범위를 갑상선 전절제술을 시행한 경우로 국한시킨 이유는 대상군의 양측성, 다발성 및 미세 림프절 전이 여부를 조직 병리 검사로 정확히 조사하고, 수술 후 방사성 요오드 스캔을 통한 원격전이 여부의 확인이 가능한 경우만을 포함하여 객관적인 비교를 하기 위해서였다. 모든 경우 예방적 중앙구획 림프절 청소술을 시행하였다.

측경부 림프절 청소술을 추가한 경우가 209예(16.7%)였으며, 이 중 양측 측경부 림프절 전이를 보인 경우는 14예(1.1%)였다. 측경부 림프절 청소술을 시행한 기준은 첫째, 수술 전 영상학적 검사에서 전이가 의심되는 림프절이 발견되어 미세침흡인검사(fine needle aspiration biopsy, FNAB)로 전이성 림프절이 확인된 경우, 둘째, 낭종성 림프절의 낭액을 흡인하여 티로글로불린(thyroglobulin, Tg) 수치 상승이 발견된 경우, 셋째, 영상학적 검사상 전이가 의심되는 림프절이 발견되었지만, FNAB 결과가 불분명하거나 FNAB를

시행하지 않은 경우에는 수술 중 의심되는 림프절을 추출하여 동결절편 검사의 결과에 따라 측경부 림프절 청소술 여부를 결정하였다. 물론, 측경부 림프절 청소술을 시행하지 않은 경우에도 림프절의 미세전이 여부를 완전히 배제하지는 못하지만, 임상적으로 발견된 림프절 전이 여부만을 고려하여 판단하였다. 즉, 측경부 림프절 청소술이 시행된 경우 모두 임상적 림프절 전이가 있다고 판단하였고, 측경부 림프절 청소술을 시행하지 않았던 증례들은 모두 전이가 없는 경우로 간주하였다.

대상군은 1 cm 이하의 유두 미세암을 Group A (n=633), 1 cm보다 크고 2 cm 미만인 경우를 Group B (n=622)로 분류하였다. 수술 당시의 연령, 성별, 증상 및 암의 진행 등의 임상적 및 병리학적 특징을 의무기록을 기초로 검토하였다. 개정된 제6판 AJCC (American Joint Committee on Cancer)(15) 병기 분류에 따라 수술 당시 연령을 기준으로 45세 미만인 군과 45세 이상인 군을 비교하였다. 병리 조직학적 소견으로 종양의 크기, 피막침범, 림프절 전이여부, 종양의 다발성 유무를 조사하였고, 다발성 종양인 경우에는 직경이 가장 큰 병변을 기준으로 하였다.

2) 치료 방법 및 추적관찰

갑상선 종양의 크기와 상관없이 갑상선 전 절제술을 시행받은 유두상 갑상선암 환자 중 방사성 요오드 치료에 동의한 경우에는 방사성 요오드(총량: 30~520 mCi)를 잔여 조직 소멸 또는 치료 목적으로 투여 받았다. 즉, Group A 587예(92.7%), Group B 587예(94.4%)에서 방사성 요오드 치료가 추가되었으며, 이 환자들은 치료 후 48시간 뒤에 방사성 요오드 전신 촬영을 시행하였다.

이후 모든 환자들은 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 억제를 위한 갑상선 호르몬 제제를 복용하였다. 대상환자들은 수술 후 3개월에서 6개월 간격으로 정기적인 진찰 및 영상학적검사, 혈액검사와 필요한 경우 핵의학 검사 등을 통해 갑상선암의 국소전이와 원격전이 여부를 추적 관찰하였다. 환자들의 치료성적은 검사결과에 따라 국소재발이나 원격전이의 증거가 전혀 없는 무병생존과 재발이나 전이를 보이지만 생존해 있는 유병생존으로 분류하였다. 추적기간은 평균 32.5±18.2개월이었다.

3) 통계학적 분석 방법

통계학적 분석은 SPSS 12.0 (2003 SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 처리하였으며, 양 군 간의 임상병리학적 특성에 대한 비교분석은 Chi-square test를 사용하였다. 추적 기간 동안의 질병 특이 생존율은 Kaplan-meier 방법으로 구했으며, 암종의 크기에 따른 생존율의 차이는 log rank test로 검정하였다. 국소 재발에 영향을 미치는 예후인자들의 다변량 분석은 Cox의 비례위험 모델(proportional hazards regression model)을 이용하였으며, 단변량 분석에서 유

의하다고 판정된 예후인자들을 다시 다변량 분석에 투입하였다. $P < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 정하였다.

결 과

1) 임상병리학적 특징 및 TNM 병기비교

진단 당시 평균연령은 46.4세(12~86)였으며, Group A가 44.3±10.6세, Group B가 46.4±11.7세로 차이가 없었다($P=0.513$). 모든 경우에서 두경부 방사선 노출의 과거력이나 방사성 요오드 치료를 받은 적은 없었다. 암의 국소 진행 정도를 양 군에서 비교해 보았을 때 피막 침범의 경우 Group A 56.9%, Group B 79.6%, 주위조직 침범 Group A

Table 1. Comparison of clinicopathologic characteristics between two groups

Variables	Group A n=633 (%)	Group B n=622 (%)	Total n=1,255 (%)	P-value*
Age (years)				
≥45	389 (61.5)	371 (59.6)	760 (60.6)	0.513
<45	244 (38.5)	251 (40.4)	495 (39.4)	
Gender				
Male	70 (11.1)	84 (13.5)	154 (12.3)	0.376
Female	563 (88.9)	53 (86.5)	1,101 (87.7)	
Extracapsular invasion				
Yes	360 (56.9)	495 (79.6)	855 (68.1)	<0.001
No	273 (43.1)	127 (20.4)	400 (31.9)	
Invasion to adjacent structure				
Yes	16 (2.5)	49 (7.9)	65 (5.2)	<0.001
No	617 (97.4)	573 (92.1)	1,190 (94.8)	
Multifocality				
Yes	258 (40.8)	231 (37.1)	489 (39.0)	0.189
No	375 (59.2)	391 (62.9)	766 (61.0)	
Bilaterality				
Yes	181 (28.6)	158 (25.4)	339 (27.0)	0.203
No	452 (71.4)	464 (74.6)	916 (73.0)	
Central neck node metastasis				
Yes	128 (20.2)	210 (33.8)	338 (26.9)	<0.001
No	505 (79.8)	412 (66.2)	917 (73.1)	
Lateral neck node metastasis				
Yes	74 (11.7)	135 (21.7)	209 (16.7)	<0.001
No	559 (88.3)	487 (78.3)	1,046 (83.3)	
Distant metastasis at presentation				
Yes	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	0.325
No	630 (99.5)	621 (99.8)	1,251 (99.7)	
Local recurrence				
Yes	6 (0.9)	14 (2.3)	20 (1.6)	0.065
No	627 (99.1)	608 (97.7)	1,235 (98.4)	

*Group A vs. Group B, Chi-square test.

2.5%, Group B 7.9%, 중앙 구획 림프절 전이 Group A 20.2%, Group B 33.8%, 측경부 림프절 전이는 Group A 11.7%, Group B 21.7%로 통계학적으로 유의하게 Group A가 Group B보다 덜 침습적으로 나타났으나($P < 0.05$), 다발성 병변($P=0.189$) 및 양측성($P=0.203$)의 빈도는 양 군 간에 차이가 없었다(Table 1).

Group A와 Group B의 병리조직 검사 결과를 TNM staging으로 비교하여 보았을 때 T 및 N 병기에 있어서는 Group B가 Group A에 비해 유의한 국소 진행 정도를 보였으나, 최종 Stage의 차이는 없었다(Table 2).

2) 무병 생존율 및 예후

추적기간 동안 질병관련 사망은 발생하지 않았으며, 전체 대상군 중 국소 재발 및 원격전이가 없는 무병 상태가 Group A 98.6%, Group B 97.6%였고, 두 군 간에 질병 특이 생존율의 차이는 없었다($P=0.345$). 국소 재발은 20예에서 발생하였으며, Group A 6예(0.9%), Group B 14예(2.3%)로,

Table 2. Comparison of TNM stages between two groups

TNM	Group A n=633 (%)	Group B n=622 (%)	Total n=1,255 (%)	P-value*
TNM				
T T1	273 (43.1)	127 (20.4)	400 (31.9)	<0.001
T3	344 (54.3)	446 (71.7)	790 (62.9)	
T4a	16 (2.5)	49 (7.9)	65 (5.2)	
N N0	463 (73.1)	330 (53.1)	793 (63.2)	<0.001
N1a	96 (15.2)	156 (25.1)	252 (20.1)	
N1b	74 (11.7)	136 (21.9)	210 (16.7)	
M M0	630 (99.5)	621 (99.8)	1,251 (99.7)	0.325
M1	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	
Stage				
I	371 (58.6)	310 (49.8)	681 (54.3)	0.625
II	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	
III	215 (33.9)	215 (34.6)	430 (34.3)	
IVA	44 (7.0)	96 (15.4)	140 (11.2)	
IVB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
IVC	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.2)	

6th edition TNM staging: Primary tumor (T)-T1 = tumor ≤2 cm; T2 = tumor >2 cm, to ≤4 cm, limited to the thyroid; T3 = tumor >4 cm or of any size with minimal extrathyroid extension; T4a = tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissue, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve; T4b = tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels. Regional lymph nodes (N)-N0 = no regional lymph node metastasis; N1 = regional lymph node metastasis 15, 16. *Group A vs. Group B, Chi-square test.

Group B에서 단기간 국소 재발이 많은 경향을 보였으나 양 군 간에 의미 있는 차이는 없었다(P=0.065)(Table 1). 국소 재발은 최초 수술 후 평균 25.3개월(12~49개월)에 발견되었으며, 재발 양상 및 각각의 치료에 대해서는 Table 3에 자세히 기술하였다. 치료 방법 중 국소 전이의 수술적 제거 없이 동위 원소 치료만을 시행한 4예 모두 환자들이 재발 부위의 수술적 치료를 거부한 경우였다. 원격전이가 발생한 4예의 경우 Group A의 경우가 3예(0.5%)로 Group B 1예(0.2%)에 비해 오히려 높은 빈도를 보였으나, 통계학적 의의는 없었다(P= 0.325)(Table 1). 원격전이 4예 모두 동시성(synchronous) 폐전이 양상을 보였으며, 2예에서는 폐전이에 의한 증상이 먼저 발견되어 원발 갑상선암이 역추적으로 진단된 경우였고, 2예의 경우는 수술 후 방사성 요오드 치료 후 시행한 스캔에서 다발성 폐전이가 발견된 경우였다. 이러한 동시성 폐전이를 보인 4예 모두 고용량 방사성 치료(총량: 200~520 mCi)를 단일 혹은 수회 시행받은 후 양호한 치료 효과를 보였다.

3) 국소 재발에 영향을 미치는 요인들

단변량 분석에서 국소 재발률에 영향을 미치는 요인으로

Table 3. Characteristics and treatment of locally recurrent cases

Characteristics & treatment	Local recurrence (n=20)	
	Group A (n=6) (%)	Group B (n=14) (%)
Primary thyroid operation		
TT*, CCND [†]	3 (50)	6 (42.9)
TT, CCND, MRND [‡]	3 (50)	8 (57.1)
Recurrent site		
Central node	0 (0)	1 (7.1)
Operation bed	0 (0)	1 (7.1)
Central node+operation bed	0 (0)	1 (7.1)
LNLN [§] s/p TT	2 (33.3)	4 (28.6)
Ipsilateral LNLN [§] s/p MRND	2 (33.3)	5 (35.7)
Contralateral LNLN [§] s/p MRND	1 (16.7)	0 (0)
LNLN [§] s/p TT+central node	1 (16.7)	0 (0)
Contralateral LNLN [§] s/p MRND+central node	0 (0)	1 (7.1)
Contralateral LNLN [§] s/p MRND+operation bed	0 (0)	1 (7.1)
Treatment methods of recurrence		
Re-operation+high-dose RAI	4 (66.7)	14 (100)
High-dose RAI	2 (33.3)	0 (0)

*TT = total thyroidectomy; [†]CCND = central compartment node dissection; [‡]MRND = modified radical neck dissection; [§]LNLN = lateral neck lymph nodes; ^{||}RAI = radioactive-iodine therapy.

중양구획 림프절 전이(P=0.017), 측경부 림프절 전이(P=0.049)였으며, 다변량 분석에서도 중양구획 림프절 전이(P=0.033)와 측경부 림프절 전이(P=0.022)만이 유의한 결과를 보였다(Table 4).

Table 4. Univariate and multivariate analysis of clinico-histopathological characteristics in locally recurrent cases

Variables	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value*
Univariate analysis			
Age			
<45	1.00		
≥45	1.718	0.983~1.709	0.286
Gender			
Female	1.00		
Male	2.34	0.873~4.235	0.204
Size			
≥1 cm	1.00		
>1 cm	2.87	0.950~10.532	0.190
Extracapsular invasion			
No	1.00		
Yes	1.08	1.276~19.314	0.119
Invasion to adjacent structure			
No	1.00		
Yes	2.89	0.892~11.213	0.184
Bilaterality			
No	1.00		
Yes	4.15	0.755~37.812	0.207
Multifocality			
No	1.00		
Yes	1.82	1.325~17.212	0.106
Central compartment node metastasis			
No	1.00		
Yes	5.73	1.233~8.139	0.017
Lateral neck node metastasis			
No	1.00		
Yes	3.89	1.006~7.216	0.049
Postoperative radioactive iodine therapy			
No	1.00		
Yes	2.55	0.972~3.620	0.067
Multivariate analysis			
Central compartment node metastasis			
No	1.00		
Yes	4.54	1.082~6.507	0.033
Lateral neck node metastasis			
No	1.00		
Yes	5.27	1.173~7.534	0.022

*Univariate and multivariate Cox analysis.

고찰

유두 미세암의 경우 임상적인 발현 없이 영상학적 검사에서 우연히 발견되는 경우가 대부분이며, 영상 검사 기술의 발달로 그 빈도가 점점 증가하고 있는 추세이다.(1,2,17-19) 유두 미세암은 평생 임상암으로의 발현 없이 부검상 우연히 발견되는 경우(latent cancer)가 약 20~36% 정도로 보고되어 있다. 본 연구에서는 최근 6년간 본원에서 유두 갑상선암으로 수술받은 2,678예의 환자 중에서 미세 갑상선암의 경우는 1,355예(50.6%)로 매우 높은 빈도를 보였다. 이는 고해상도 초음파의 발달과 미세침흡인세포 검사의 정확도에 따른 결과일 뿐 아니라, 건강검진의 보편화와 유방암 검진 시 갑상선 초음파가 동시에 시행되어 발견되는 우연암의 빈도 증가 때문일 것으로 생각된다.

제6판 AJCC에서 T1 종양의 크기를 1 cm에서 2 cm까지로 범위를 확대함에 따라 유두 갑상선암 크기의 기준에 대한 변화가 있었다. 또한 중앙구획 림프절 전이 및 측경부 림프절 전이를 N1a (stage III) 및 N1b (stage IVA)로 구분하여, 제5판 AJCC에서 stage II에 해당하는 병기가 제6판에서는 stage IV로 변하면서, 측경부 림프절 전이를 중요한 예후인자로 인정하였다.(15-17) 저자들의 경우 T1 종양의 크기 기준인 2 cm 미만의 유두 갑상선암을 다시 미세암인 Group A와 1 cm보다 크고 2 cm 미만인 Group B로 분류하여 비교해 보았다. 유두 미세암(Group A)의 경우에도 피막침범, 주위 조직 침범, 중앙구획 림프절 전이 및 측경부 림프절 전이 등의 국소 진행 양상을 나타내는 요인들이 비교적 높은 빈도를 보였지만, Group B와 비교해서는 유의하게 발생 빈도가 적었다. 하지만, 다발성 병변 및 양측성 병변의 빈도는 양 군 간에 차이가 없었고, 단기 추적 관찰 기간 동안의 국소 재발률이나 원격전이 발생률에도 차이를 보이지 않았다. 또한, 병기별 빈도의 비교에 있어서는 Group B에 비해 Group A가 T 및 N 병기에서 유의하게 낮은 병기를 보였지만, 두 군 간에 stage별 빈도 차이는 없었다.

유두 갑상선암은 양호한 예후를 보이며, 특히 미세암의 경우에는 임상암으로 진행될 확률이 낮아서, 질병관련 사망률뿐 아니라 국소 재발률, 원격전이도 매우 드물다고 보고되고 있다. 또한, 부검 후 발견된 우연암의 경우 임상적인 발현이 거의 없다는 사실에 근거하여, 5 mm 이하의 미세암의 경우 암이 아닌 정상 소견(normal finding)으로 보아야 한다는 견해도 있다.(20,21) 즉, 유두 미세암의 경우는 치료가 필요 없으며, 주기적인 추적 관찰로 충분하다는 의견이다. 이러한 사실은 유두 미세암 환자를 수술적인 치료 없이 장기간 추적 관찰한 결과 최초 초음파 검사상 림프절 전이를 보였거나 다발성을 보인 경우를 제외하고는 임상암으로 진행될 확률이 거의 없다는 연구 결과에 근거한다.(9,10) 하지만, 이와 상반되는 의견으로 비록 확률은 적지만 유두 미세

암의 경우에도 측경부 림프절이나 종격동 림프절 전이 등 광범위한 국소 진행 상태를 보이거나, 원격전이가 동반되는 등 원발 종양의 크기와 상관없이 공격적인 형태로 발현되는 경우가 있으므로, 수술적 치료가 반드시 필요하다는 주장들이 있다. 또한, 엽 절제술 시 간과될 수 있는 다발성 병변 가능성, 잔존 갑상선에서의 재발 및 재수술의 난해성 문제, 전절제술 후 방사성 요오드 치료의 이점 및 재발 예측인자인 티로글로불린 수치의 효용성 등으로 병변의 크기와 상관없이 전절제술을 시행하자는 주장이 최근에는 증가하는 추세이다.(11-14) 또한, 최근에는 분자생물학적 기법으로 조사한 결과 미세암과 임상암과의 차이를 발견할 수 없어, 미세암은 일반적인 유두 갑상선암의 초기암이라고 보아야 한다는 의견도 대두되고 있다.(22-24) 저자들의 경우 유두 미세암의 경우 단기 추적 관찰 기간 동안 무병상태가 98.6%로 양호하였지만, 국소 재발률 0.9%, 원격전이 발생률 0.5%로 극히 일부에서 암종의 크기와 상관없이 공격적인 형태를 보인 경우도 있었다. 또한 국소 진행을 나타내는 여러 임상병리적 특징들이 임상암보다 빈도는 적지만 유두 미세암에서도 비교적 높은 발생률을 보이는 것을 확인하였다. 따라서 본 연구의 결과로 보아 유두 미세암의 경우에도 국소 진행형으로 공격적인 특징을 나타내는 경우가 있을 수 있으므로 피막 침범, 주위 조직 침범 및 측경부 림프절 전이 등의 위험요소를 보이는 환자에서는 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

최근에 크기가 작은 유두 갑상선암의 치료 범위와 관련된 예후 예측 인자에 대해서도 논란이 많다. 일부에서는 1.5 cm 이하의 작은 유두 갑상선암의 경우 림프절 전이 여부 및 diffuse sclerosing 아형 여부, 원격전이 유무가 가장 중요한 예후인자라는 보고가 있는가 하면, 작은 크기의 갑상선암에서 국소 재발을 예측할 수 있는 요소는 최초 갑상선암의 수술범위라는 주장도 있다.(7,8,17) 또한, 크기가 작은 암의 경우 다발성 병변 및 림프절 전이 여부가 가장 중요한 요소라는 보고 외에도, 다양한 요인들에 대해서 발표되고 있다.(25-28) 본 연구에서는 단기간의 추적 관찰 동안 국소 재발에 영향을 미치는 요인으로 단변량 분석 및 다변량 분석 모두에서 중앙구획 림프절 전이 및 측경부 림프절 전이만이 의미 있는 예후 예측 인자였다.

결국, 단기간의 대규모 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 유두 미세암의 경우에도 국소 진행의 정도 및 공격성을 나타내는 요인들이 1 cm보다 크고 2 cm 미만인 임상암 보다는 낮지만, 무시 못할 정도의 빈도를 보였다. 또한, 1 cm를 기준으로 한 종양의 크기가 국소 재발률 및 원격전이 발생률에 영향을 주지 않았으며, 국소 재발률에 영향을 주는 요소는 오직 중앙구획 림프절 전이 및 측경부 림프절 전이 뿐이었다. 향후 대상군들의 장기간의 추적 관찰이 이루어진다면 유두 미세암의 예후 및 예후 인자에 대한 더 정확한 자료를 얻을 수 있을 것이며, 이에 따른 적절한 치료 전략이

수립될 것으로 생각된다.

결 론

유두 미세암의 경우 비교적 양호한 임상 병리적 특징을 보이지만, 일부에서는 종양의 크기와 관계없이 국소 진행 형태로 표현되며, 임상암과 마찬가지로 공격성을 보일 수 있다는 사실을 확인하였다. 또한, 단기 추적 관찰 기간 동안 2 cm 미만의 크기가 작은 유두 갑상선 암에서 국소 재발을 예측하는 요소는 중앙 구획 림프절 전이 및 측경부 림프절 전이였다. 따라서, 유두 미세암의 경우에는 종양의 크기뿐만 아니라 각각의 임상 병리적 특징을 검토하여 이에 따른 적합한 치료 방침이 결정되어야 하며, 특히 국소 진행을 나타내는 위험요소를 보이는 경우에는 임상암과 동일하게 적극적인 치료 전략이 필요할 것으로 생각된다. 또한 중앙구획 림프절 전이나 측경부 림프절 전이가 동반된 경우에는 반드시 국소 재발 가능성을 염두에 두어 면밀한 추적관찰이 필요할 것이다.

REFERENCES

- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics 2004. *Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
- Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3710-2.
- Orsenigo E, Beretta E, Fiacco E, Scaltrini F, Veronesi P, Inverdnizzi L, et al. Management of papillary micorcarcinoma of the thyroid gland. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1104-6.
- 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.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128; current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
- 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.
- Falvo L, D'Ercole C, Sorrenti S, D'Andrea V, Catania A, Bemi A, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: analysis of prognostic factors including histological subtype. *Eur J Surg Oncol* 2003;588:28-32.
- Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinoma: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237:399-407.
- Ito Y, Uruno 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.
- 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.
- Marchesi M, Biffoni M, Faloci C, Biancari F, Campana FP. High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. *Eur J Surg* 2002;168:397-400.
- Hazard JB. Small papillary thyroid carcinoma of the thyroid: a study with special reference to the so-called nonencapsulated sclerosing tumor. *Lab Invest* 1960;9:86-97.
- Farkas EA, King TA, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. *Am Surg* 2002;68:678-82.
- Chow SM, Low 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.
- Shah JP, Kian K, Forastiere A, Garden A, Hoffman HT, Lee J, et al. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.77-87
- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. Thyroid gland. In: Irvin D. Fleming, editor. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.59-64.
- Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore A, et al. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;86:3713-20.
- Chun GW, Lee SD, Choi KH, Sea JK, Park YH. Clinical and follow-up study of thyroid cancer. *J Korean Surg Soc* 1985;28:280-7.
- Kim DH, Lee HJ. A clinical study on thyroid cancer. *J Korean Surg Soc* 1985;29:33-42.
- Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systemic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-8.
- Rosai J, Livolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003;11:249-51.
- Cvejic D, Savin S, Petrovic I, Paunovic I, Tatic S, Krgovic K, et al. Glaectin-3 expression in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Histopathology* 2005;47:209-14.
- Lantsov D, Meirmanov S, Nakashima M, Kondo H, Saeuko V, Nainke Y, et al. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: its association with tumor size and aberrant beta-catenin expression. *Histopathology* 2005;47:248-56.
- Sedliaron I, Saenko V, Lantsov D, Rogounovitch T, Namba H, Abrosimov A, et al. The BRAFT1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma. *Int J Oncol* 2004;25:1729-35.
- 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: 1139-46.
- 26) Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86;842-9.
- 27) 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.
- 28) Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:187-203.
-