

Management of Follow-up after Surgery of Papillary Thyroid Micro-carcinoma (미세갑상선암의 치료전략)

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

정 재 훈

국내 갑상선암의 현황

최근에 국내에서 진단되는 갑상선암은 매우 빠른 속도로 그 수가 증가하고 있다. 국립암센터에서 발표한 2002년도 암등록사업 자료를 보면 갑상선암은 전체 암의 4.9%로 6위를 차지하였고, 여자에서 발생한 암의 9.5%로 3위를 차지하였다. 조선일보에서 발표한 2004년, 2005년 건강보험공단 자료에 의하면 2004년도 여자 암의 15%로 2위를 차지 하였던 갑상선암이 2005년도에는 16.7%(약 13,000명)로 유방암을 제치고 여자 암 1위로 등극하였다. 갑상선암은 생존율이 높아 유병율이 발생률의 최소 10배 이상이고, 학회에서 조기진단을 홍보하거나 권유하지 않음을 고려할 때 최소 10만명 이상의 갑상선암 환자가 병원을 주기적으로 방문한다고 보아도 좋다.

최근에 갑상선암 환자 수가 급증하는 이유는 암 발생 자체가 증가하는 이유 외에 초음파와 같은 진단 기술의 발달과 이를 일상적으로 환자 진료에 도입한 것이 주된 이유라고 생각한다. 이러한 점은 최근에 전남대학에서 발표한 전라남도 지역의 갑상선암 발생 현황을 보면 알 수 있다. 국내 갑상선암 환자의 90% 이상이 갑상선 유두암(papillary thyroid carcinoma)이고, 유두암 중 종양의 직경이 1cm 이하인 경우를 특별히 갑상선 미세유두암(papillary thyroid micro-carcinoma)이라고 정의한다. 갑상선 미세유두암은 의사가 촉진으로 만져지지 않고 초음파나 CT 등으로 발견되는 수준이다. 최근에 진단된 갑상선암의 40~50%가 갑상선 미세유두암임을 고려할 때, 갑상선암의 급증 이유가 주로 조기진단에 기인함을 시사하고 있다.

미세갑상선암의 특징

본문에서는 미세갑상선암을 갑상선 미세유두암에 국한하여 설명하고자 한다. 왜냐하면 미세갑상선암의 90% 이상이

갑상선 미세유두암이고, 유두암 이외의 다른 갑상선 미세암에 대한 자료가 많지 않고, 크기에 따른 치료 전략이 크게 다르지 않기 때문이다.

과거에 갑상선 미세유두암은 부검을 하였을 때 우연히 발견되기 때문에 잠복암(occult carcinoma)이라고도 불렀었다. 실제로 이러한 갑상선 잠복암은 대개 그 크기가 0.2~0.3cm 이하이었으며, 전형적인 갑상선 유두암과 달리 남녀간의 발생빈도 차이가 없었고, 연령에 따른 발생빈도의 차이도 없었다. 또한 후향적으로 분석하면 악성종양이지만 양성종양과 같은 예후를 가지고 있다고 생각하였다. 그러나 최근에 급증하고 있는 갑상선 미세유두암도 과거의 잠복암과 같은 성상을 가지고 있는지는 확실하지 않다. 최근 수년 사이에 갑상선 미세유두암 환자가 급증하였기 때문에 과거에 갑상선 미세유두암으로 진단되어 수십년간 추적관찰을 한 경우가 드물어서 장기간의 예후를 전향적으로 분석한 자료가 적다.

최근 10년간 삼성서울병원에서 갑상선 미세유두암으로 수술 받은 1139예의 병리조직소견을 분석하면 1cm 보다 큰 전형적인 갑상선 유두암에 비하여 공격성(aggressiveness)이 다소 떨어지지만 생각보다는 높은 빈도의 여러 지표 발견할 수 있었다. 종양의 공격성을 나타내는 지표들인 갑상선 주위 조직으로의 침윤이 44%에서 발견되었고, 그리고 림프절 침윤이 23%, 다발성 종양이 29%, 그리고 양측성 종양이 20%에서 각각 발견되었다(아직 발표하지 않았음). 이는 과거에 발표되었던 미세유두암의 공격성 지표들의 빈도와 큰 차이가 없었다. 최근에 서울대학교병원에서 BRAF 유전자의 돌연변이 빈도를 발표한 바 있었다. BRAF 유전자의 변이는 국내 갑상선 유두암의 60~80%에서 발견될 정도로 갑상선 유두암의 가장 흔한 유전자 변이이다. 갑상선 미세유두암에서의 BRAF 변이가 67%에서 발견되었고, 1cm 보다 큰 전형적인 유두암에서도 66%에서 변이가 발견되었다. 또한 갑상선암과 연관된 여러 단백질의 발현양상도 두

군간에 차이가 없음을 보고하였다. 이러한 자료들은 갑상선 미세유두암이 과거의 개념과는 달리 전형적인 갑상선 유두암과 같은 성상을 지녔고, 일종의 갑상선 유두암의 초기 단계일 수도 있을 것이라는 생각을 할 수 있다.

갑상선 미세유두암의 재발율은 2.1%에서 10%에 이르기까지 다양하다. 이는 종양의 크기가 1cm 이상인 전형적인 유두암의 재발율인 10~20%에 비하면 다소 낮아 보이나 큰 차이는 없다. 또한 갑상선 미세유두암도 전형적인 유두암과 마찬가지로 노년층 일부에서 미분화 과정을 거쳐 매우 치명적인 예후를 갖는 미분화암(역형성암, anaplastic or undifferentiated thyroid carcinoma)으로 성상이 바뀔 수가 있다.

갑상선 미세유두암 이외에 다른 종류의 갑상선 미세암들은 그 수가 매우 적어 미세암 고유의 특징이 규명된 바 없다. 여포암, 수질암, 저분화암 등의 미세암은 크기가 큰 종양에 비하여 비교적 좋은 예후를 가지고 있으나, 미분화암은 크기와 무관하게 매우 나쁜 예후를 가지고 있다.

미세갑상선암의 치료전략

갑상선 미세유두암의 분자생물학적 특징, 병리조직조건, 그리고 임상적인 결과 등을 분석하면 이는 전형적인 갑상선 유두암과 같은 성상을 가진 초기 단계로 생각할 수 있다. 따라서 갑상선 미세유두암의 치료전략은 전형적인 갑상선 유두암의 치료계획과 다르지 않다고 할 수 있다.

삼성서울병원의 최근 자료를 보면 갑상선 미세유두암 내에서도 크기가 환자의 예후에 영향을 미치는데, 종양의 크기가 0.3~0.4cm 이상에서는 그 미만보다 림프절 전이나 주위조직으로의 침윤이 현저히 증가하였고, 0.6cm 이상에서는 경부 측면 림프절 전이가 그 미만보다 유의하게 증가함을 알 수 있었다. 그리고 일부 예외적인 경우도 있었지만 원격 전이는 종양의 크기가 0.6cm 이상에서 발생하였다(아직 발표하지 않았음). 이러한 자료는 갑상선 미세유두암도 그 크기에 따라 약간의 성상 차이가 존재하고, 특히 그 중에서도 0.3~0.4 cm 미만의 크기를 가진 경우는 그 이상의 크기를 갖는 미세유두암과는 다른 성상을 가졌을 가능성이 높고, 이러한 것들이 과거의 잠복암과 동일한 종양이 아닌가 생각한다.

결론적으로 갑상선 미세유두암은 전형적인 갑상선 유두암의 치료전략과 동일한 전략으로 치료를 하여야 한다. 일차적으로 일부 갑상선에 국한된 경우를 제외하고는 림프절 절제술을 포함하는 갑상선전절제술 또는 이에 준하는 범위의 수술을 시행하고, 필요한 경우 방사성요오드 치료를 시행한

다. 또한 갑상선호르몬 억제치료를 병기정도에 따라 수준을 달리하되 평생하여야 한다.

References

- 1) Mazzaferri EL, Samaan NA. *Endocrine tumors. 1st ed., Boston, Blackwell Scientific Publications, Boston:1993. p.278-400.*
- 2) Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumor., Paris, Nucleon:1999. p.107-308.*
- 3) Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's the thyroid a fundamental and clinical text. 9th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Press:2005. p.428-449, 927-966.*
- 4) Thyroid carcinoma task force(Cobin RH et al.). *AAACE/AAES medical surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid carcinoma. Endocr Pract. 2001;7(3):203-220.*
- 5) *The American thyroid association guideline taskforce: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2006;16(2):1-33.*
- 6) 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(6):1139-1146.*
- 7) Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M. *Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer. 1998;1:83(3):553-559.*
- 8) Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. *Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? World J Surg. 2004;28(11):1115-1121.*
- 9) Renshaw AA. *Papillary carcinoma of the thyroid <or=1.0cm: rarely incidental or occult any more. Cancer. 2005;25:105(4):217-219.*
- 10) Bramley MD, Harrison BJ. *Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. Br J Surg. 1996;83(12):1674-1683.*
- 11) Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. *Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. Arch Surg. 1996;131(2):187-191.*
- 12) 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;1:98(1):31-40.*
- 13) Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y. *Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. Ann Surg. 2003;237(3):399-407.*
- 14) Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, Pearce EN, Braverman LE, Degli Uberti EC. *Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: Results of a retrospective study in 243 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6):2171-2178.*

- 15) Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, Kawamoto H. *Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. Cancer. 1999; 86(5):842-849.*
- 16) 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 cases. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3713-3720.*