

갑상선 미세유두암의 병리학적 소견 및 수술적 고려*

인제대학교 의과대학 부산백병원 외과학교실,¹ 인제대학교 의과대학 동래백병원 외과학교실²
이현철¹ · 김운원² · 오상훈² · 김상효¹

= Abstract =

Pathologic Finding and Surgical Consideration in Micropapillary Carcinoma of the Thyroid*

Hyun-Chul Lee, MD¹, Woon-Won Kim, MD², Sang-Hoon Oh, MD², Sang-Hyo Kim, MD¹
Department of General Surgery,¹ College of Medicine, Inje University, Busan Paik Hospital, Busan, Korea
Department of General Surgery,² College of Medicine, Dongrae Paik Hospital, Busan, Korea

Objectives : The incidence of micropapillary thyroid carcinoma (MPC) which is very good prognosis is increasing due to ultrasonography and accurate fine needle aspiration cytology. MPC defined papillary thyroid carcinoma below 1cm. According to the size, histopathologic feature is different, lymph node metastasis and capsular invasion occur occasionally. So, we consider different treatment according to the size of MPC.

Materials and Methods : We reviewed and analyzed the record of 216 MPC patients operated at department of general surgery Busan Paik Hospital since 1995 January to 2005 December retrospectively.

Result : The sex ratio was 1 : 9.29 (male ; 21, female ; 195). Total thyroidectomy 20cases (9.3%), subtotal thyroidectomy 141cases (65%), lobectomy 52cases (24%), completion operation 3cases (1.4%) were done. Combined diseases were follicular carcinoma 4cases, follicular adenoma 11cases, thyroiditis 46cases, nodular hyperplasia 44cases. Lymph node metastasis 56cases and capsular invasion 56cases were presented. Group A (<5mm) was 53cases, group B (5-10mm) was 163cases. Group B showed higher lymph node metastasis and capsular invasion (P<0.05). Multiple carcinoma showed higher capsular invasion than single carcinoma (P<0.05). Complications were post operative bleeding 1case, husky voice 1case, hypocalcemia 1case.

Conclusion : We can consider more extensive operation in 5-10mm of MPC patients.

KEY WORDS : Micropapillary thyroid carcinoma · Lymph node metastasis · Capsular invasion.

서 론

갑상선 결절은 전 인구의 2~3%에서 발견되고 부검이나 건강검진에서 발견되는 예를 포함하면 훨씬 높다. 최근 건강에 대한 관심이 높아지면서 건강검진이나 초음파 검사가 보편화되면서 크기가 작은 갑상선 미세암을 발견하는 빈도 또한 증가하는 추세다. 갑상선암의 약 80%가 유두암이며 그 중

크기가 1cm 이하의 암을 갑상선 미세 유두암으로 분류하고 있다. 대개의 갑상선 미세 유두암은 비교적 양호한 예후를 보이지만 림프절 전이, 원격 전이를 보이기도 한다. 하지만 갑상선 미세 유두암의 수술 절제범위에서는 아직도 이견이 많다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2005년 12월까지 인제의대 부산 백병원 외과에서 수술로 진단된 216명의 갑상선 미세 유두암 환자들을 대상으로 임상적, 병리학적, 소견 및 수술 술식 등을 후향적으로 분석하였으며 통계적인 방법으로는 chi-square test를 이용하였으며 P-value가 0.05 미만인 경우 의미있는 결과로 간주하였다.

*이 논문은 2006년 교내 학술연구조성비보조로 이루어졌음.
교신저자 : 김운원, 609-819 부산광역시 금정구 부곡3동 223-83
인제대학교 의과대학 동래백병원 외과학교실
전화 : (051) 607-8133 · 전송 : (051) 512-2966
E-mail : drkww@lycos.co.kr

Table 1. Distribution according to age

Age	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-
No of patients	2	10	59	81	46	17	1

Table 2. Procedure of operation

Total thyroidectomy	2	1 %
with CND	12	6 %
with MND	6	3 %
Subtotal thyroidectomy	13	6 %
with CND	122	56 %
with LND	2	1 %
with MND	4	1.9%
Lobectomy & Ischmectomy	29	13 %
with CND	23	11 %
ompletion thyroidectomy	1	0.4%
with CND	2	1 %
Total	216	100%

Table 3. Lymph node invasion, Capsular invasion, Vascular invasion, Multiplicity according to size of micropapillary carcinoma of thyroid

	Size		χ^2	P
	0-4mm 실 수 (%)	5-10mm 실 수 (%)		
Lymph node invasion				
No	49 (22.7%)	109 (50.5%)	13.326	.000
Yes	4 (1.9%)	54 (25.0%)		
Capsular invasion				
No	48 (22.2%)	112 (51.9%)	9.947	.001
Yes	5 (2.3%)	51 (23.6%)		
Vascular invasion				
No	51 (23.6%)	156 (72.2%)	0.027	.614
Yes	2 (0.9%)	7 (3.2%)		
Multiplicity				
Single	43 (19.9%)	124 (57.4%)	1.617	.656
Bilateral	5 (2.3%)	16 (7.4%)		
Multiple	5 (2.3%)	19 (8.8%)		
Bilateral & Multiple	0 (0.0%)	4 (1.9%)		

Table 4. Lymph node invasion, Capsular invasion, Vascular invasion according to multiplicity of micropapillary carcinoma of thyroid

	Single	Multiple			χ^2	P
		Bilateral	Multiple	Bilateral&Multiple		
실 수 (%)						
Lymph invasion						
No	128 (59.3%)	13 (6.0%)	15 (6.9%)	2 (0.9%)	4.869	.182
Yes	39 (18.1%)	8 (3.7%)	9 (4.2%)	2 (0.9%)		
Capsular invasion						
No	133 (61.6%)	10 (4.6%)	15 (6.9%)	2 (0.9%)	13.229	.004
Yes	34 (15.7%)	11 (5.1%)	9 (4.2%)	2 (0.9%)		
Vascular invasion						
No	160 (74.1%)	19 (8.8%)	24 (11.1%)	4 (1.9%)	2.727	.436
Yes	7 (3.2%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		

결 과

연령 및 성별 분포는 전체 환자중 남자는 21명, 여자는 195명이었고, 남녀비는 1 : 9.29로 여자가 많았으며, 40대 81명, 30대 59명, 50대 46명순으로 호발하였으며 평균 연령은 44.7세였다(Table 1). 세침흡입검사 결과는 216예 중 162예에서 수술전에 시행되었으며 이 중 118예에서 악성 중앙 의심(73%), 37예에서 양성, 2예에서 갑상선염, 5예에서 부적절한 검체였다. 수술 술식은 갑상선 전절제술 20예 (9.5%), 갑상선 아전절제술 141예(65%), 엽절제술 52예 (24%), completion 수술 3예(1.4%) 시행했다(Table 2). 수술중 동결절편 검사는 216예 중 207예에서 시행되었으며 171예에서 악성(83%), 24예에서 양성, 12예에서 갑상선염이었다. 공존된 질환은 여포성 암 4예, 여포성 선종 11예, 갑상선염 46예, 결절성 증식증 44예 등이었고, 림프절 전이가 56예(25.9%), 피막 침범 56예(25.9%), 양측성 25예(11.6%)였다. A군(5mm 미만) 53예, B군(5~10mm) 163예였으며, A군에서 보다 B군에서 림프절 전이 및 피막 침범율이 높았으며(P<0.05) (Table 3), 단일 결절보다 다발성 갑상선 미세 유두암에서 피막 침범율이 높았다(P<0.05) (Table 4).

경부측 림프절 광청술을 시행한 12예 중, 경부중앙 림프절 전이없이 경부측 림프절 전이가 1예 있었다. 합병증으로는 출혈 1예, 쇠목소리 1예가 있었으나, 약 6개월후 목소리는 되돌아 왔으며 저부갑상선증이 1예 있었다.

고 찰

갑상선 유두암은 갑상선 암의 약 80%를 차지하고 있으며 크기가 1cm 이하를 갑상선 미세유두암으로 정의하고 있다. 건강에 대한 관심의 증가와 초음파가 널리 보급되고 그에 따라 세침흡입세포 검사가 정확해짐으로 최근 들어 갑상선 미

세유두암이 갑상선암에서 차지하는 비율이 증가하여 30%에 이른다.¹⁾ 갑상선암의 일반적인 경우 예후인자는 환자의 성별, 나이,²⁾ 종양의 다발성이나 양측성, 주위 조직의 침범 유무, 림프절 침범 유무, 원격 전이 유무로 알려져 있다.³⁾ 갑상선 유두암은 미세전이를 포함해 림프절 전이를 63~80%까지 높은 전이를 보인다.⁴⁾ 대개의 갑상선 미세유두암은 좋은 예후를 보이지만 다발성 30%, 임파절 전이 30%, 혈관 침범 4.7%, 원격전이 2.7% 등의 공격적인 성향을 보이기도 한다.³⁾

예후 인자 중 가장 논란거리는 종양의 크기로 여러 연구에서 종양의 크기는 재발과 사망율에 연관된 인자로 대표되어 왔으며 종양의 공격성(다발성, 양측성, 갑상선외 침범, 임파절 침범) 등은 종양의 크기가 커짐에 따라 증가한다.³⁾

Kasai 등은 미소암 대 극미소암에서 임파선 전이의 차이를 보이며, 갑상선 외부로 종양의 침범이 일어나는 빈도에서 서로 차이를 보여 갑상선 유두미세암을 종양의 최대 직경에 따라 더 세분화하여 5~10mm인 것을 미소암(tiny), 크기가 5mm 미만인 것을 극미소암(minute)으로 하자는 제안을 하기도 했다.⁵⁾ Hazard 등은 갑상선 미세유두암의 조직학적 측면에서 다발성, 종양의 상피와 정상 갑상선 조직 사이의 변연부의 접촉 정도, 갑상선 미세유두암의 피막외 침범 등은 림프절 전이와 중요한 연관이 있다고 하였다.⁶⁾ 갑상선 유두암의 생물학적 공격 성향은 만져지지 않는 갑상선암 자체 병변에서 보다는 전이된 임파선에 의해 발현되어 진다는 보고가 있다.⁷⁾ Kasai와 Sakamoto는 5mm를 경계로 림프절 전이 뿐 아니라 혈관 침범에도 상관이 있으며 대개의 경우 림프절 전이는 동측의 임파선으로 전이되며, 반대측으로도 보이기도 하였다고 보고하였다.⁶⁾ 본 연구에서도 극미소암군보다 미소암군에서 림프절 전이의 차이를 보였을 뿐 아니라 피막 침범에서도 의미있게 높게 나왔으나, 혈관 침범에서는 유의한 차이를 보이지는 않았다. 다만 1예에서 중앙 림프절 전이를 거치지 않고 측경부 림프절로 전이를 보였다.

다발성은 갑상선암의 크기와 비례하여 갑상선외로 전파되는 아주 초기의 과정으로 암의 잔존과 재발에 중대하게 높은 비율과 관련이 있으며 암의 크기가 커짐에 따라 아주 나쁜 인자로 인식되어지는데 갑상선외로의 전파와 림프절 전이와 연관이 있기 때문이다.⁸⁾ 우연히 발견된 갑상선암과 임상적 증상이 있는 갑상선암은 그 예후에 있어 확연히 차이가 난다.⁸⁾ 우연히 발견된 암에서는 다발성이 드물고 갑상선외 침범뿐 아니라 림프절 전이를 보기 힘들다. 갑상선 미세암은 종종 20~46%까지 동측의 갑상선 내에 다발성을 띠기도 대개의 다발성 종양의 경우 임파선 전이는 갑상선 종양의 동측에 발생하나 양측에 있는 경우나 반대측에 생기는 경우도 있다.⁹⁻¹¹⁾ Sampson 등은 임파선 전이는 다발성 종

양과 혈관 침범이나 피막 침범이 있는 종양과의 연관성을 주장했다.

본 연구에서는 다발성 갑상선 미세유두암에서 단발성에서보다 림프절 전이나 혈관 침범에는 유의하지 않았으나 피막 침범에서는 유의한 차이를 보였다. 다발성 종양은 임파선과 원격 전이의 위험과 치료후에도 국소적 병변이 남거나 국소 재발의 위험을 높인다.^{12,13)} Bradin은 단발성의 갑상선 미세유두암의 재발은 1.2%였지만, 다발성의 갑상선 미세유두암에서는 재발은 8.6%로 보고하였고, 같은 연구에서 갑상선 전절제술후 재발은 2.3%, 엽절제 및 협부절제술후 재발은 8.2%였다.¹⁴⁾ 다발성이나 양측성의 갑상선암에서는 전절제술이나 근전절제술이 시행되며 이 술식은 엽절제술보다 재발율을 낮춘다.^{14,15)} (5% vs. 20%) 이런 이유로 다발성의 갑상선 유두암은 적극적인 치료를 받아야 한다.

유두암에서 조직학적 혈관 침범은 혈관을 통한 침범 경향을 높이는 징후의 하나이고 비교적 전이를 높이는 경향이 있다. 궁극적으로 나쁜 예후를 의미한다.^{16,17)} 저자의 경우 크기나 다발성에 따른 혈관 침범의 차이를 보이지 않았으며 혈관 침범율은 4.1%였는데, Gardner는 갑상선 유두암의 2~10%에서 조직학적 혈관 침범이 발생하며 갑상선 내던지 외던지 혈관 침범이 있을 시 종양의 높은 재발을 보인다고 했다.¹⁸⁾ 갑상선 미세유두암은 매우 좋은 예후를 보이거나 1.0%에서 질병 관련 사망율을 보이고 있고, 5.0%에서 림프절 재발율, 2.5%에서 원격 전이율을 보이고 있다.¹⁹⁾

갑상선 미세유두암의 치료로 갑상선 자극호르몬 억제 요법은 수술후 암의 재발율을 줄이는 방법으로 널리 인정받고 있으나, 그 외 갑상선 절제 범위, 경부 림프절 광청, 수술후 방사선 동위원소치료 등에 관해서는 일치된 견해를 보이고 있지 않다. 갑상선 미세유두암에서 크기만 다를 뿐 다른 일반적인 갑상선 유두암과 같은 임상적 특징을 가지며 다발성 및 양측성이 37~87%, 부분절제술은 재발율이 높고, 분화암이 미분화암으로 전환될 가능성을 없애고, 갑상선 조직을 완전히 제거함으로 방사선요오드 치료나 Thyroglobulin 측정으로 재발암이나 전이암에 대한 추적검사가 용이하여 갑상선 전절제 및 방사선요오드 치료와 갑상선 억제요법을 병용해야한다고 하였다.²⁰⁻²²⁾

미세암은 술전 진단, 임상상, 예후 인자 등과 관련하여 일반 암종의 특징을 가지고 있지 않고 소극적인 방법에 비해 뚜렷한 생존율의 차이가 없고 부갑상선의 기능 저하나 회귀신경 손상율이 상대적으로 높고 잠재암이 있어도 임상적으로 문제를 발생시키는 비율이 5~10%밖에 되지 않으므로 소극적인 엽절제술 및 협부절제술 혹은 아전절제술이 좋다고 주장하였다.²³⁻²⁶⁾ 저자는 5mm 미만이거나 우연히 발견된 잠재암에서는 엽절제술 및 협부절제술을 주로 시행하였고 5~10mm, 다발성이나 양측성 혹은 갑상선 피막 근처에

위치하거나 임상적으로 림프절 전이가 의심될 때 아전절제술이나 전절제술을 시행하였다.

갑상선 전절제술이나 근전절제술은 저부갑상선증이나 회귀신경손상의 위험이 높으나 숙련된 외과의에서는 저칼슘혈증은 6%, 회귀신경손상은 1%의 이환율을 보인다.²⁷⁾ 저자의 경우 출혈 1예, 권막소리 1예, 저칼슘혈청 1예로 낮은 이환율을 보였다.

갑상선 미세유두암에서도 치료 방법에 논란이 있으나, 미소암과 극미소암에서도 림프절 전이나 피막 침범에 차이를 보이고 갑상선 미세유두암에서도 다발성을 보일 때 피막 침범에 유의하게 차이를 보이는데, 비록 초기병변에서 조직학적으로 혈관 침범이 원격 전이의 위험을 반영할 수는 없지만 원격 전이가 있는 모든 환자에서 임파선전이에 있어 피막 침범을 보이며, 진단시 경부 임파선 전이가 있을때 임파선 재발은 6.2배, 다발성 병변일때는 5.6배의 임파선 재발의 위험성을 보인다.¹⁹⁾

결론

갑상선 미세유두암의 예후가 아주 양호하고 원격 전이가 드물어 장기간의 추적검사가 필요하지만, 크기가 5~10mm 인 경우와 다발성 갑상선 미세유두암에서 림프절 전이와 피막 침범이 5mm 미만과 단발성인 경우에 비해 차이를 보여 수술 범위나 림프절제술, 갑상선호르몬 억제요법, 방사선 요오드 치료 등 보다 적극적인 치료를 고려해야 할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 갑상선 미세유두암 · 림프절 전이 · 피막침범.

References

- 1) Kim JH, Kim JH. Papillary microcarcinoma of the thyroid. *Korean J Surg.* 2001;61:485-490.
- 2) Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3710-3712.
- 3) Pellegriti G, Scollo C, Lummera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3713-3720.
- 4) Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. Developing patterns of metastases. *Cancer.* 1970;26:1053-1060.
- 5) Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinoma. *Cancer.* 1987;47:1767-1770.
- 6) Hazard JB. Small papillary carcinoma of thyroid: a study with special reference to so-called nonencapsulated sclerosing tumor. *Lab Invest.* 1960:9-86.

- 7) Iwao S, Akio Y, Akira S, Mitsuyasu K, Yoshihide F. *Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy.* *World J Surg.* 1998;22:731-737.
- 8) Barbaro D, Simit U, Meucci G, Lapi P, Orsini P, Pasquini C. Thyroid papillary cancers: microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers are they different disease? *Clinical Endocrinology.* 2005;63:577-581.
- 9) Hubert JP, Kierman W, Beahrs OH, McConahey WM, Wooln LB. Occult papillary carcinoma of thyroid. *Arch Surg.* 1980;115:394-398.
- 10) Sampson RJ, Wootner LB, Bahn RC, Kurland LT. Occult thyroid carcinoma Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer.* 1974;34:2072-2076.
- 11) Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:159-164.
- 12) Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. A study its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu.* 1985;20:1-44.
- 13) Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement in papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer.* 1992;70:1585-1590.
- 14) Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. Gustave Roussy Institute experience. *Cancer.* 1998;83:553-559.
- 15) Nagouchi S, Yamashita M, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long term follow-up of 876 patients. *Arch Surg.* 1996;13:187-191.
- 16) Jorda M, Gonzalez CF, Mora J, Herrero-Zapatero A, Oral C, Galera H. Prognostic factors in follicular carcinoma of thyroid. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:631-635.
- 17) Dounohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Abele JS, Clark OH. Do the prognosis of papillary and follicular thyroid carcinomas differ? *Am J Surg.* 1984;148:168-173.
- 18) Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2000;126:309-312.
- 19) Chow SM, Law SCK, Chan JCK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003;98:31-40.
- 20) Salvatdori B, Del BO R, Pilotti S, Grassi M, Cusumano F. Occult papillary carcinoma of the thyroid: questionable entity. *Eur J Cancer.* 1993;29:1817-1820.
- 21) Attie JN, Moskowitz GW, Margoileff D, Levy LM. Feasibility of total thyroidectomy in treatment of thyroid carcinoma. *Am J Surg.* 1979;138:555-560.
- 22) Clark OH. Total thyroidectomy. *Ann Surg.* 1982;196:361-370.
- 23) Ito J, Noguchi S, Murakami N, Noguchi A. Factors affecting the prognosis of patients with carcinoma the thyroid. *Surg Gynecol Obstet.* 1980;150:539-544.
- 24) 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.* *Surg.* 1992;112:1139-1147.
- 25) Block M. *Management of carcinoma of the thyroid.* *Ann Surg* 1977;185:133-144.
- 26) Farrar WB, Cooperman M, James AG. *Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid.* *Ann Surg.* 1980;192:701-704.
- 27) Bhattacharya N, Fried MP. *Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy.* *Arch Otolarygol Head Neck Surg.* 2002;128:1447-1462.