

Clinical Characteristics of Papillary Thyroid Microcarcinoma

Jae Won Kim¹, Dong Youl Lee¹, Young Up Cho²,
Chang Hyo Kim¹, Yoon Suk Oh¹ and Young-Mo Kim¹

¹Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, ²General Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

갑상선 유두상 미세암종의 임상적 특징

김재원¹ · 이동율¹ · 조영업² · 김창효¹ · 오윤석¹ · 김영모¹

인하대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,¹ 외과학교실²

Received October 4, 2008
Revised February 9, 2010
Accepted February 16, 2010

Address for correspondence
Young-Mo Kim, MD
Department of Otolaryngology-
Head & Neck Surgery,
Inha University College of Medicine,
Sinheung-dong 3-ga, Jung-gu,
Incheon 400-711, Korea
Tel +82-32-890-3472
Fax +82-32-890-3580
E-mail ymk416@inha.ac.kr

Background and Objectives Most papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) carry a favorable prognosis, but a few patients present with aggressiveness. We classified PTMC according to the tumor size, and investigated the treatment, pathological finding and clinical behavior.

Subjects and Method Out of 714 patients submitted to surgical treatment for well differentiated thyroid cancer between 1996 and 2006, 179 (25%) patients had been identified as PTMC. These records were reviewed retrospectively, and followed up for 4 to 114 months (mean 43.3 months).

Results The incidentaloma was 53 from 179 PTMC. The surgical procedures were hemithyroidectomy (n=79) or total thyroidectomy (n=100) including completion thyroidectomy. In the pathologic finding, 46 cases (25%) had extrathyroidal extensions and 37 cases (20%) had lymph node metastasis. In the total thyroidectomy cases, 35 cases had multiplicity, including 18 bilateral cases. When mass sizes were divided into those either bigger or smaller than 5 mm, statistical significance was found only in the extrathyroidal extensions ($p=0.023$). There were 2 recurrences in the total thyroidectomy cases and 4 in hemithyroidectomy, but without any statistical difference. With respect to size, there was only 1 recurrence in patients whose mass size was smaller than 5 mm and 5 in patients whose mass size was bigger than 5 mm; there was no statistical difference, however.

Conclusion Pathologically, extrathyroidal extension was more common in cases with tumor size more than 5 mm. This finding could be the evidence of poorer prognosis in these cases. However, there was no difference in the recurrence rate between the groups of different sizes and thyroidectomy methods. Therefore, surgical options should be carefully decided in the treatment of PTMC.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:166-71

Key Words Thyroidectomy · Papillary thyroid cancer · Recurrence.

서 론

갑상선의 유두상 미세암종은 세계보건기구(WHO)에서 경부 림프절 전이의 유무와 상관없이 최대 장경이 1 cm 이하인 유두상 암종으로 정의하고 있으며, 대부분은 임상적으로 증상을 보이지 않고 진행양상도 매우 느린 특징을 가지고 있어서 그 진단은 쉽지 않다. 실제로 Ito 등¹⁾은 1993년부터

2001년까지 9년 동안 갑상선 유두상 미세암종의 환자들에게 아무런 치료를 하지 않고, 추적관찰 하여 평균 3.8년의 추적관찰 기간 동안 70%의 환자에서 암종 크기의 변화가 없다는 것을 보고할 만큼 그 진행은 매우 느리다. 따라서 과거에는 비갑상선 질환으로 사망한 환자의 부검 소견에서 또는, 양성 갑상선 질환으로 수술을 받은 환자의 검체에서 우연히 발견되는 경우가 대부분이었다.²⁾ 그러나 최근에

초음파 유도하 세침흡인생검(ultrasound guided fine needle aspiration biopsy)과 보다 정확한 병리학적 검사가 뒷받침되어 그 발병률이 늘어나고 있다.^{1,3)} 대부분의 좋은 예후에도 불구하고 재발, 원격 전이, 사망의 보고도 있어 그 치료에 대한 관심이 늘고 있다.⁴⁻⁶⁾

또한, 갑상선 유두상 미세암종 안에서도 5 mm를 기준으로 나누었을 경우 림프절 전이와 갑상선 피막침습이 5 mm 초과에서 더 높다는 연구가 보고된바 있다.⁷⁾ 본 저자들은 갑상선 유두상 미세암종을 5 mm 크기를 기준으로 분류하고, 또한 수술 방법에 따라 분류하여 임상적, 병리학적 양상을 분석하여 적절한 치료 방법을 설정하는 데에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

1996년부터 2006년까지 이비인후과, 외과에서 갑상선 절제술을 시행 받은 환자 중 갑상선 유두상 암종으로 진단 받은 환자 714명의 의무 기록을 후향적으로 조사하여 이 중 병리 소견이 유두상 미세암종으로 진단받은 179명의 환자를 대상으로 하였다. 남녀 비는 16 : 163이고 평균연령은 47.4세이며 평균 추적관찰 기간은 43.3개월이었다. 문진상 우연종(incidentaloma) 여부 및 수술 전 시행한 세침 흡인 세포 검사 결과와 수술 방법, 경부 림프절 전이여부, 병리검사 결과, 추적관찰 기간 동안의 재발 여부를 조사하였고, 종양의 크기를 5 mm를 기준으로 두 군으로 분류하여 각각의 임상적 특징을 비교하였다. 저자들이 우연종으로 분류한 기준은 수술 전 진단명이 유두상 암종이 아니었던 모든 예를 포함하였다. 수술 후 동위원소 치료는 갑상선 전 절제술을 받은 환자 중에서 림프절 전이가 확인되거나 전신 전이 또는 잔존 갑상선 조직이 있는 경우에 시행하였다. 수술 후 추적 관찰 중 전이 여부의 평가를 위해 기본적인 이학적 검사 이외에 전갑상선 절제술을 받은 환자는 Thyroglobulin 수치와 Whole body I131 스캔을 시행하였다. 반측 갑상선 절제술을 받은 환자는 갑상선 초음파를 정기적으로 시행하여 반대측 갑상선 전이 여부를 평가하였다. 통계학적인 분석은 SPSS(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 두 군간의 차이에 대해 Chi-square test로 검증하였다.

결 과

179명의 환자 중 갑상선에서 세침흡인세포검사를 받은 환자는 154명으로, 갑상선 유두상 암종이 106예(68.8%), 결

절성 증식증(nodular hyperplasia)이 24예(15.5%), 여포성 종양(follicular neoplasm)이 4예(2.5%), 비정형성(atypia)이 8예(5.1%), 만성 림프구성 갑상선염(chronic lymphocytic thyroiditis)이 1예(0.6%), 11예(7.1%)에서는 검체가 부적합(unsatisfactory)하여 결과를 낼 수 없었다(Table 1). 갑상선의 종괴가 없이 경부 임파선 종대를 첫 증상으로 내원하여 임파선에서 세침흡인세포검사를 하여 갑상선 유두상 암종이 진단된 환자도 6예(3.3%)가 있었다(Fig. 1).

수술 전 갑상선 유두상 암종의 여부를 몰랐던 우연종은 53예(29.6%)였다(Table 2). 이를 종양의 크기에 따라 분류하였을 때, 5 mm 초과인 환자의 우연종은 10예(9.9%)였으나 5 mm 이하인 환자에서는 43예(55%)였으며 통계적으로도 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 이는 미세암종 안에서도 더 작은 5 mm 이하에서 우연종이 많다는 것을 의미한다. 우연종 중에서 식도암 1예는 pretracheal 림프절 전이로 갑상선 절제술을 받고 갑상선암이 함께 진단된 경우이며, 악성선 암종으로 수술받은 1예에서도 컴퓨터단층촬영 영상 우연종으로 갑상선암이 발견된 경우이다.

Table 1. Results of preoperative fine needle aspiration cytology (FNAC)

FNAC result	Number of patients (%)
Papillary carcinoma	106 (68.8)
Nodular hyperplasia	24 (15.5)
Follicular neoplasm	4 (2.5)
Atypia	8 (5.1)
Chronic lymphocytic thyroiditis	1 (0.6)
Unsatisfactory	11 (7.1)
Total	154 (100)

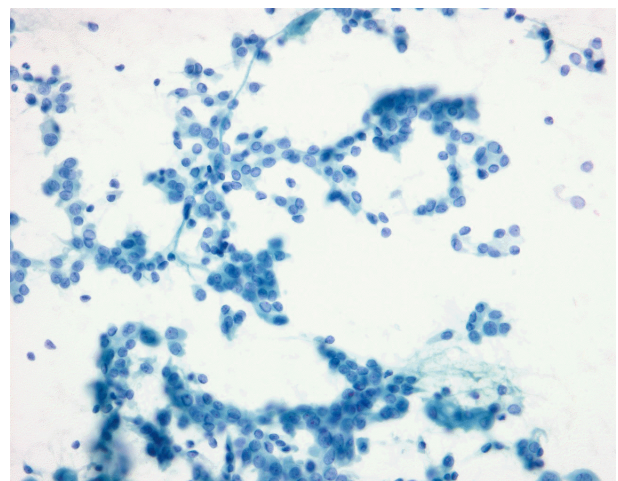


Fig. 1. Fine needle aspiration cytology in micropapillary carcinoma patient's lymph node. There is no detectable lesion in thyroid gland (Giemsa stain, $\times 100$).

치료방법으로 갑상선 전절제술을 시행한 경우가 100예였고, 그 중 갑상선 전절제술, 경부 청소술, 술 후 방사성 요오드 치료를 함께 시행한 경우가 25예, 갑상선 전절제술, 경부 청소술을 함께 시행한 경우가 6예, 갑상선 전절제술과 술 후 방사성 요오드 치료를 시행한 경우가 44예, 갑상선 전절제술만 시행한 경우가 25예였다. 경부 청소술을 시행한 31예 중에서 예방적 경부 청소술로 중심구획청소술을 받은 경우는 24예였으며, 7예는 치료적 목적으로 근치적 경부 청소술을 시행 받은 경우이다. 편측 갑상선 절제술을 시행한 경우는 79예였다(Table 3).

병리학적으로 전체 179예 중 피막 침범을 보였던 환자는 46예였다. 림프절 전이는 경부 청소술을 받은 31예 중 27예에서 있었으며 20명은 중심구획림프절로의 전이를 보였으나 전체 환자 중에서 선택적으로 시행 받은 것이기 때문에 통계적 의미를 분석할 수는 없었다. 갑상선 전절제술을

시행한 100예의 환자 중에서 다발성의 잠복 미세 병변이 있었던 경우는 35예였으며 이 중 18예에서 양측성의 병변을 보였다. 이를 종양의 크기를 5 mm를 기준으로 두 군으로 나누었을 때, 통계적으로 크기에 따라 의미 있는 차이가 있었던 병리학적 소견은 갑상선의 피막 침범이었다(Table 4). 종양의 갑상선 내의 위치를 상엽, 하엽으로 나누어 피막 침범 정도를 비교해 보았을 때, 상엽은 29%, 하엽은 25%로 상엽이 다소 높게 나타났으나 통계적 차이는 없었다.

환자들의 병기를 2002년에 분류된 AJCC 분류에 따라 분석하였을 때 갑상선 유두상 미세암종 환자 대부분이 I기였으나 III기, IV기 역시 존재하였고, 종양의 크기를 5 mm로 나누었을 경우 5 mm 이하인 경우는 III기 이상은 4명(5.1%)이지만 5 mm 초과인 환자에서는 III기 이상인 환자가 21명(20.7%)이었다. II기가 0명인 이유는 미세암종에서 45세 이상에서는 정의상 II가 없으며, 45세 이하의 환자

Table 2. Mode of diagnosis and surgical treatment of PMTC

mode of diagnosis	Tumor size		Surgical treatment	
	<5 mm	5 mm–1 cm	T/T	H/T
Nonincidental				
FNAC	25	81	68	38
U/S or CT	5	8	10	3
Lymph node	5	1	6	
Unkown		1		1
Total	35	91	84	42
Incidental				
FNAC or CT: nodular hyperplasia	21	3	3	21
FNAC: Atypia	6	2	3	5
FNAC: Unsatisfactory	8	3	5	6
FNAC: Follicular neoplasm	2	2	2	2
FNAC: Chronic lymphocytic thyroiditis	1		1	
Esophageal ca	1		1	
Thyroid cyst	2			2
R/O SMG ca	1			1
Graves disease	1		1	
Total	43	10	16	37

FNAC: fine needle aspiration cytology, SMG: submandibular gland, T/T: total thyroidectomy, H/T: hemithyroidectomy

Table 3. Treatment summary of papillary thyroid microcarcinoma

Surgical procedure	Number of Patients		
	SUM	<5 mm	5 mm–1 cm
Total thyroidectomy	100	29	71
+Central Neck dissection+ ¹³¹ I ablation	24	2	22
+Radical Neck dissection+ ¹³¹ I ablation	6	2	4
+Radical Neck dissection	1	0	1
+ ¹³¹ I ablation	44	15	29
Total thyroidectomy only	25	12	13
Hemithyroidectomy	79	47	32

Table 4. Histopathological characteristics of PTMC, classified in two subgroups according to the tumor size

	Total	Tumor size		p-value
		<0.5 cm	0.5–1 cm	
Total cases	179	78	101	
Extrathyroidal invasion	46	3 (3.7%)	43 (42.5%)	<0.001
Variant*	3	1 (1.2%)	2 (1.9%)	0.524
Total thyroidectomy cases	100	29	71	
Multifocality	35	8 (27.5%)	27 (38.0%)	0.321
Bilaterality	18	4 (13.8%)	14 (19.7%)	0.484

*Variant: follicular carcinoma 2 cases, tall cell variant 1 case Chi-square test

Table 5. TNM staging & AMES risk in PMTC

AMES system		Tumor size	
		<5 mm	5 mm–1 cm
Low-risk patient		77	83
High-risk patient		1	18
TNM stage			
Under 45yr	I	26	43
	II	0	0
45 yr and older	I	48	37
	II	0	0
	III	2	18
	T3N0M0	2	14
	T1N1aM0	0	3
	T2N1aM0	0	0
	T3N1aM0	0	7
	IVA	2	3
	T4aN0M0	0	1
	T4aN1aM0	0	1
	T1N1bM0	2	0
	T2N1bM0	0	1
	T3N1bM0	0	0
	T4aN1bM0	0	0
	IVB	0	0
	IVC	0	0

AMES low-risk patients were young (men, younger than 41 years; women, younger than 51) without distant metastases and all older patients without extrathyroidal papillary carcinoma, without major invasion of the tumor capsule by follicular carcinoma or with a primary tumor less than 5 cm in diameter

에서는 M1인 환자가 없었기 때문이다. AMES 점수 체계에 따라 저 위험군과 고 위험군으로 나누었을 경우 저 위험군은 160명이었고, 고 위험군은 19명이었다. 이를 종양의 크기에 따라 분류하면 5 mm 이하에서 고 위험군은 1명(1.2%)이고 5 mm 초과에서는 18명(17.8%)으로 갑상선 유두상 미세암종 환자 중에서도 5 mm 초과인 환자에서 고 위험군이 통계적으로 의미 있게 많았다($p<0.001$) (Table 5).

추적관찰 기간 동안 사망한 예는 없었으며, 재발한 경우는 모두 6예(3.4%)로 재발까지의 평균 추적관찰 기간은 31개월이었다. 재발은 전 갑상선 절제술의 경우 림프절 전이 2예, 반측 갑상선 절제술의 경우 원발 부위 전이 4예였으며, 이

를 종양의 크기로 분류하였을 경우 5 mm 이하인 경우 1예, 5 mm에서 10 mm 사이인 경우는 5예였다. 우연종 여부 및 AMES 점수 체계에 따른 분류에서도 재발의 환자 수가 적어 통계적인 차이를 분석할 수는 없었다.

고 찰

갑상선의 유두상 미세암종의 예후는 매우 좋으며 그 진행 또한 느려 대부분의 환자는 무증상의 임상양상을 보이게 된다.¹⁾ 그러나 갑상선의 유두상 미세암종은 재발, 림프절 전이, 원격전이 등의 침습성을 보이기도 하여 그 치료방법에

는 많은 논란이 있다. Hay 등⁶⁾은 일차 치료로 갑상선 일엽절제술을 시행한 경우와 전절제술을 시행한 환자들의 비교에서 재발률이 각각 20%, 5%로 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보고하면서 전절제술을 수술적 치료로 권하였고, 예후인자로 가장 중요한 것은 진단시 림프절 전이의 유무와 일차 치료에서 시행한 수술 방법이라고 하였다. 또한, 다른 연구에서 암종의 다발성은 림프절 재발과 상관관계가 있는 중요한 예후인자라고 하여, 다발성이 있는 환자의 일차치료로 전절제술과 중앙 경부 청소술, 필요시에 방사성 요오드 치료를 시행하는 것이 좋다고 하였다.⁴⁾ American thyroid association(1996)⁸⁾과 American Association of Clinical Endocrinologists(1997)⁹⁾에서도 저위험군과 고위험군 모두에서 갑상선 양엽 절제술을 일차 치료로 권하였는데, 그 이유로는 갑상선의 유두상 미세암종에서 보고되는 다발성, 재발과 그에 따른 재수술의 가능성을 배제하고, 방사성 요오드 치료에 대한 민감도를 증가시키며, 갑상선로봇린 치를 측정하여 재발을 조기에 발견할 수 있게 하기 위함이었다.^{3,4,10-12)}

그러나 Society of surgical Oncology practice Guideline(1997)¹³⁾에서는 저위험군의 경우는 일엽 및 협부 절제술을, 고위험군에서는 전절제술을 추천하였고, 최근 연구에서 단발성의 유두상 미세암종의 일차 치료로 갑상선 전절제술을 시행한 경우의 19.8%에서 다발성을 보였고 이중 매우 적은 환자에서만 재발을 보이기 때문에 일엽 및 협부 절제술과 추적관찰이 일차치료로 충분하다고 하였다. 또한, 갑상선의 양성 질환의 수술에서 유두상 미세암종이 우연히 발견된 경우(우연종)도 남아있는 반대측의 예방적 엽절제술은 필요 없고 추적관찰, 또는 방사성 요오드 치료를 권하기도 하였다.^{1,4,14)} 이는 일엽 절제술은 전절제술에 비하여 갑상선 기능을 보존하여 호르몬 보충 요법을 피하고, 부갑상선 기능저하증, 반회후두신경의 손상을 줄일 수 있다는 장점이 있기 때문이다.

갑상선 유두상 미세암종을 5 mm 크기로 나누었을 때, 5 mm 초과에서의 우연종이 5 mm 이하에서보다 상대적으로 적은 것은 앞서 언급한 진단 기술의 발달이 주요한 원인일 것이다. 병리검사 소견에서 다발성, 양측성, 갑상선 피막침습, 림프절 전이 등이 모두 5 mm 초과에서 높았지만 통계적으로 유의하게 높았던 것은 갑상선 피막침습이었다. 크기에 따른 병기의 비교에 있어서도 5 mm 초과인 환자가 II기 이상인 환자의 비율이 5 mm 이하인 환자보다 상대적으로 많다는 것을 확인 할 수 있었다. 또한 AMES 체계에 따라 분류하였을 때도 5 mm 초과인 환자에서 고위험군이 더 많다는 것을 확인할 수 있었다.

갑상선의 유두상 미세암종의 예후는 매우 좋지만 일부의 환자에서는 재발, 원격전이의 침습성을 보이기도 한다. 대부분의 연구에서 재발은 0~11% 정도이며, 드물지만 폐, 척추(vertebral column), 그 밖의 다른 장기로의 원격전이도 보고하고 있다.^{15,16)} 본 연구에서도 6예에서 재발이 관찰되었고, 진단시 매우 진행된 경부 림프절 전이를 보였던 경우도 있었다. 이 6예를 수술 방법이나 종양의 크기, 우연종의 여부, AMES 체계에 따라 분류하여도 통계적인 차이는 없었다. 하지만 추적 관찰 기간이 비교적 짧은 환자들이 포함되어 있기 때문에 본 연구만으로 수술 방법이나 종양의 크기에 따른 예후를 평가할 수는 없을 것이다.

본 연구는 갑상선의 유두상 미세암종을 분석한 것으로 암종의 임상적, 병리학적 특성에서 선행된 연구들과 비슷한 결과를 얻었지만, 매우 좋은 예후를 보이는 질병의 연구라는 점에서 그 추적관찰 기간이 비교적 짧았다는 제한점을 지닌다. 하지만 5 mm 초과인 유두상 미세암종에서 피막 침습이 높게 나타나는 점과 AMES 고위험군이 더 많았던 것은 갑상선 유두상 미세암종에 있어서 반측 갑상선 절제술보다 갑상선 전절제술을 시행하는 것이 더 합당한 치료라는 증거가 될 것이다.

Acknowledgments

This study was supported by a grant of Inha University.

REFERENCES

- 1) Ito Y, Urano 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(4):381-7.
- 2) Sampson RJ, Key CR, Buncher CR, Iijima S. Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. I. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 1969;209(1):65-70.
- 3) Orsenigo E, Beretta E, Fiacco E, Scaltrini F, Veronesi P, Invernizzi L, et al. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(10):1104-6.
- 4) 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(3):553-9.
- 5) Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21(2):159-64.
- 6) Hay ID, Grant CS, 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):1139-46; discussion 1146-7.
- 7) Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21(2):159-64.
- 8) Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156(19):2165-72.
- 9) Hay ID, Feld S, Garcia M. AACE clinical practice guidelines for the management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 1997;3:60-71.
- 10) Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma out-

- comes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3710-2.
- 11) 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(1):31-40.
- 12) 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;89:3713-20.
- 13) Shaha AR, Byers RM, Terz JJ. Thyroid cancer surgical practice guidelines. *Oncology* 1997;11:1228-34.
- 14) Dietlein M, Luyken WA, Schicha H, Larena-Avellaneda A. Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? *Nucl Med Commun* 2005;26(1):3-8.
- 15) Hubert JP Jr, Kiernan PD, Beahrs OH, McConahey WM, Woolner LB. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 1980;115(4):394-8.
- 16) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.