

갑상선 미세유두상암에서 중심경부림프절 전이의 관련인자와 양상

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실,¹ 내과학교실²

김용완¹ · 왕수건¹ · 이진춘¹ · 이병주¹ · 이진우¹ · 김용기² · 김인주² · 손석만²

Clinically Related Factors and Features of Central Compartment Neck Lymph Nodes in Thyroid Micropapillary Carcinoma

Yong-Wan Kim, MD¹, Soo-Geun Wang, MD¹, Jin-Choon Lee, MD¹, Byung-Joo Lee, MD¹, Jin-Woo Lee, MD¹, Yong-Ki Kim, MD², In-Ju Kim, MD² and Seok-Man Son, MD²

¹Department of Otorhinolaryngology; ²Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Despite the overall excellent prognosis for patients with thyroid papillary microcarcinoma (PMC), PMC is associated with central compartment lymph node metastasis. The aim of this study is to evaluate the effect of clinical and pathological factors affecting the central compartment lymph node metastasis in thyroid PMC. **Subjects and Method** : We undertook a retrospective study of 161 patients treated between January, 2003 and June, 2007 for papillary thyroid microcarcinoma by total thyroidectomy and central compartment neck dissection (n=161) with or without comprehensive lateral neck dissection. Following factors were included to analyze the relationship of tumor size and central compartment lymph node metastasis ; sex, age, extracapsular extension, lymphovascular tumor emboli, multifocality, bilaterality, AMES risk group, lateral cervical lymph node involvement. **Results** : In 109 of 161 patients (67.7%), tumor size between 5–10 mm was significantly related with extracapsular extension ($p=0.027$) and also with the AMES high risk group ($p=0.007$). In 75 of 161 patients (46.6%), central compartment lymph node metastasis were found. By univariate analysis, tumor multifocality, bilaterality, and lateral lymph node involvement were related with central compartment lymph node metastasis. But on multivariate analysis, tumor bilaterality ($p=0.008$) and lateral lymph node involvement ($p=0.018$) were significantly related with central compartment lymph node metastasis. **Conclusion** : Prophylactic neck dissection of central compartment lymph nodes in PMC should be recommended as a routine procedure particularly for patients with tumor bilaterality and metastatic lymph nodes in the lateral neck. (Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52:232-6)

KEY WORDS : Thyroid · Papillary microcarcinoma · Lymphatic metastasis · Neck dissection.

서 론

갑상선 미세유두상암은 WHO 정의에 따르면, 직경이 1 cm 이하인 유두상암이다.¹⁾ 대부분은 만져지지 않고 임상적으로도 뚜렷하지 않아, 과거에는 주로 갑상선 양성질환에서 갑상선 절제술을 시행 받은 경우나 갑상선 이외의 다른 질환으로 시행한 부검의 예에서 발견되었다. 미세유두상암의 사망률은 0~1%로 대부분 매우 우수한 예후를 보이지만, 때때로 림프절 전이나 원격 전이와 같은 공격적인 양상을 보이기도 한다. 최근에는 초음파 유도하 세침흡인검사로 진단

되어 치료받는 미세유두상암이 증가하고 있다.¹⁾ 하지만 갑상선 미세유두상암에서 갑상선 전절제술을 할 것인지 아니면 갑상선 엽절제술을 시행할지, 그리고 중심경부림프절 청소술을 할 것인지 안 할 것인지, 중심경부림프절 청소술을 한다면 양측을 할 것인지 일측을 시행할 것인지에 대한 논란이 있다. 본 연구의 목적은 미세유두상암의 임상적, 병리학적 요소를 조사하여 중심경부림프절 전이의 양상과 관련인자를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2003년 1월부터 2007년 6월까지 갑상선 미세유두상암으로 진단되어 갑상선 전절제술과 예방적 중심경부림프절

논문접수일 : 2008년 6월 10일 / 심사완료일 : 2008년 12월 26일
교신저자 : 이병주, 602-739 부산광역시 서구 아미동 1가 10
부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실
전화 : (051) 240-7675 · 전송 : (051) 246-8668
E-mail : voicelee@pusan.ac.kr

청소술을 시행 받은 161명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 모든 예는 수술 전에 신체검사 및 컴퓨터촬영 또는 초음파검사상 중심경부림프절 전이가 의심되는 경우는 없었다. 15예에 있어서는 측경부 전이가 있어 측경부림프절 청소술을 시행하였다. 환자는 남자가 24예, 여자가 137예였으며, 연령은 21세에서 86세까지로 평균 48.3세였다.

중심경부림프절의 구분

중심경부림프절은 전기관부(pretracheal), 동측과 반대측 기관부(paratracheal), 갑상선 주위 림프절(perithyroidal), Delphian 림프절로 구분하였다. 전기관부, Delphian 림프절, 동측 측기관부 림프절, 동측 갑상선 주위 림프절 전이를 병소측(ipsilateral) 중심경부림프절, 반대측 측기관부와 반대측 갑상선 주위 림프절에 전이된 것을 반대측(contralateral) 중심경부림프절 전이로 구분하였다.

중심경부림프절 전이에 관련되는 인자

중심경부림프절 전이에 영향을 주는 인자를 알기 위해 성별, 나이(40세 기준), 종양의 크기(5 mm 기준), 갑상선암종의 피막외 침범(extracapsular extension), 림프혈관 내 종양색전(lymphovascular tumor emboli), 다발성(multifocality), 양측성(bilaterality), AMES 위험인자, 측경부 림프절 전이 등의 인자들이 중심경부림프절 전이에 미치는 영향을 조사하였다. AMES 위험인자에서 젊은 사람(남자에서 40세 이하, 여자는 50세 이하일 경우)에서는 원경 전이가 없어야하고, 나이 많은 사람에서는 피막 외 침범이 없고 크기가 5 cm 미만일 경우 저위험 군으로 정의하였고, 그 외의 경우는 고위험 군으로 정의하였다.²⁾

중심경부림프절 전이 양상

중심경부림프절 전이가 있을 경우 병소측, 반대측 혹은 양측 전이 양상과 중심경부림프절 전이에 관련되는 여러 인자(성별, 나이, 종양의 크기, 피막외침범, 림프혈관 내 종양색전, 다발성, 양측성, AMES 위험인자, 측경부 림프절 전이)와 상관관계에 대해 조사하였다.

통계적 검증

여러 가지 인자가 중심경부림프절 전이에 미치는 영향을 알기 위해 단변량분석으로 Chi-square test를 이용하였다(SPSS 14.0). 중심경부림프절 전이에 영향을 주는 확인하기 위해 다변량 분석(Multiple logistic regression)을 시행하였다(SAS 9.1). *p*값이 0.05 이하를 통계적으로 의미 있다고 하였다.

결 과

미세유두상암의 크기와 관련된 인자

전체 161예 중 52예(32.3%)는 크기가 5 mm 이하였고, 109예(67.7%)는 크기가 5 mm 초과이면서 1 cm 이하(5~10 mm)였다. 크기가 5~10 mm인 예는 5 mm 이하인 예보다 피막 외 침범을 하는 높은 빈도를 보였다(*p*=0.027). AMES 위험인자에 따른 고위험군은 5~10 mm 군에서는 33.7% (30/89)로, 5 mm 이하군의 8.3% (4/48)에 비해 높은 빈도를 보였다(*p*=0.007). 그 외 다른 인자(성별, 나이, 림프혈관 내 종양색전, 다발성, 양측성, 측경부 전이)는 미세유두상암의 크기와는 관련이 없었다(Table 1).

중심경부림프절 전이에 관련된 인자

전체 161예 중 75예(46.6%)에서 중심경부림프절 전이가 있었다. 단변량 분석에서 성별, 나이, 피막 외 침범, 림프혈관 내 종양색전, AMES 위험인자는 중심경부림프절 전이와 연관성이 없었고(*p*>0.05) (Table 2), 다발성과 양측

Table 1. Factors related with tumor size

Factors	Tumor size		<i>p</i> value
	≤ 5 mm	5-10 mm	
Sex			
Female	44	93	0.906
Male	8	16	
Age			
≤ 40	12	31	0.472
> 40	40	78	
Extracapsular extension			
Absent	34	51	0.027
Present	18	58	
Lymphovascular tumor emboli			
Absent	51	103	0.430
Present	1	6	
Multifocal involvement			
Absent	41	75	0.184
Present	11	34	
Bilateral involvement			
Absent	42	82	0.435
Present	10	27	
AMES risk criteria			
Low	48	89	0.007
High	4	30	
Lateral cervical LN metastasis			
Absent	49	97	0.390
Present	3	12	

AMES : age, metastases, extent, and size (AMES) risk criteria, LN : lymph node

Table 2. Factors related with central compartment lymph node metastasis

Factors	Central LN metastasis		p value
	Absent	Present	
Sex			
Female	71	66	0.333
Male	15	9	
Age			
≤40	20	23	0.289
>40	66	52	
Size			
≤5 mm	33	19	0.078
5-10 mm	53	56	
Extracapsular extension			
Absent	49	36	0.255
Present	37	39	
Lymphovascular tumor emboli			
Absent	82	72	1.000
Present	4	3	
Multifocal involvement			
Absent	69	47	0.013
Present	17	28	
Bilateral involvement			
Absent	75	49	0.001
Present	11	26	
AMES			
Low	70	57	0.443
High	16	18	
Lateral cervical LN metastasis			
Absent	84	62	0.001
Present	2	13	

AMES : age, metastases, extent, and size (AMES) risk criteria, LN : lymph node

성, 측경부 전이 모두에서 중심경부림프절 전이와 통계학적으로 의미 있는 상관관계를 보였다($p=0.013$, $p=0.001$, $p=0.001$) (Table 2). 종양의 크기에서 5~10 mm인 경우에 5 mm보다 중심경부림프절 전이를 하는 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다($p=0.078$). 중심경부림프절 전이와 연관성을 보일 것으로 예상했던 크기, 피막 외 침범과 본 연구의 단변량 분석에서 의미 있었던 양측성, 측경부 전이를 묶어 시행한 다변량 분석에서는 양측성, 측경부 전이만 중심경부림프절 전이와 의미 있는 연관성을 보였다($p=0.008$, 0.018) (Table 4).

중심경부림프절 전이의 양성

중심경부림프절 전이가 있었던 75예 중 병소측에만 전이가 있었던 경우는 31예(41.3%)였고, 반대측에만 전이된

Table 3. Localization of central compartment lymph nodes involvement

Factors	Central LN metastasis		p value
	Ipsilateral only	Contra- or Bi-lateral	
Sex			
Female	29	37	0.292
Male	2	7	
Age			
≤40	10	13	0.802
>40	21	31	
Size			
≤5 mm	10	9	0.247
5-10 mm	21	35	
Extracapsular extension			
Absent	19	17	0.053
Present	12	27	
Lymphovascular tumor emboli			
Absent	30	42	1
Present	1	2	
Multifocal involvement			
Absent	23	24	0.083
Present	8	20	
Bilateral involvement			
Absent	24	25	0.065
Present	7	19	
AMES			
Low	24	33	1
High	7	11	
Lateral cervical LN metastasis			
Absent	27	35	0.395
Present	4	9	

AMES : age, metastases, extent, and size (AMES) risk criteria, LN : lymph node

경우는 20예(26.7%), 양측 중심경부 전이는 24예(32.0%)로 반대측 혹은 양측 모두에 전이가 있었던 경우는 총 44예(58.7%)였다. 피막 외 침범을 할수록, 다발성일수록, 양측성일수록 중심경부림프절 내 반대측 혹은 양측성 전이를 하는 경향을 보였으나, 통계학적 의미는 없었다($p=0.053$, 0.083 , 0.065) (Table 3). 성별, 나이, 크기, 림프혈관 내 중앙색전, AMES 위험인자, 측경부 전이는 중심경부림프절 내 병소측, 반대측 혹은 양측과는 연관성이 없었다($p>0.05$) (Table 3).

고 찰

갑상선 미세유두상암은 좋은 예후와 낮은 사망률로 인하여 치료 방법에 있어서 논란이 있다. 갑상선 미세유두상암

Table 4. Multivariate analysis of association between central LN metastasis and clinical factors

Factors	Central LN metastasis		p value
	Odds ratio	95% confidence interval	
Size	1.679	0.816– 3.455	0.160
Extracapsular extension	1.215	0.620– 2.379	0.571
Bilateral involvement	3.079	1.345– 7.049	0.008
Lateral cervical LN metastasis	6.649	1.377– 32.095	0.018

LN : lymph node

은 26.8%의 갑상선막침범, 31.7%의 다발성 병변, 11.9%의 림프절 전이가 있어 전형적인 갑상선 유두상암과 동일하게 생각하고 추적관찰해야 한다고 하였다.³⁾ 크기로만 미세유두상암의 생물학적 공격성을 판단해서는 안 되며, 일반적인 갑상선 유두상암과 같이 갑상선 전절제술을 하는 것이 정확한 진단과 추적관찰에 필수적이다.⁴⁾ 그래서 미세유두상암에서라도 좋지 않은 조직형과 피막 외 침범, 림프절 전이가 있는 경우에는 갑상선 전절제술을 고려해야 한다.^{5,6)} Cappelli 등은 갑상선 유두상암으로 갑상선 전절제술 및 중심경부림프절 청소술을 시행한 484예의 보고에서 갑상선암의 크기에 관계없이 갑상선 전절제술과 방사선 요오드치료가 필요하며, 엽절제술은 술전 초음파상 결절 내 혈관상을 보이지 않을 때만 한정해야 한다고 주장하였다.⁷⁾ 반면, Shaha 등은 갑상선 미세유두상암이 중심경부림프절 전이나 피막 외 침범이 있을지라도 생존율에는 영향이 없으므로 엽절제술만을 시행할 것을 주장하였다.⁸⁾ 본 연구에서는 갑상선 미세유두상암은 중심경부림프절 전이가 75예(46.6%), 다발성은 45예(28%), 양측성 37예(23%), 피막 외 침범 76예(47.2%)이었다. 이러한 결과로 갑상선 미세유두상암에서 갑상선 전절제술을 시행하는 것이 타당하다고 생각된다.

갑상선 미세유두상암의 크기에 따라 minute(5 mm 미만)와 tiny(5~10 mm)에서 서로 다른 림프절 전이(59% vs 13%)와 피막 외 침범(10% vs 3%)을 보고한 연구가 있다.⁹⁾ 원발종양의 크기가 5 mm 이하로 작을수록 피막 외 침범의 빈도가 낮았고, 다발성과는 연관이 없다.¹⁰⁾ 한국인에서 발생한 갑상선 미세유두상암 300예에 대한 연구에서 5~10 mm의 경우에 5 mm 이하보다 피막 외 침범의 높은 빈도를 보이나, 림프절 전이와 연관이 없다는 비슷한 연구결과를 보고 하였다.¹¹⁾ 본 연구에서 갑상선 미세유두상암의 원발종양크기를 세분하여 5 mm 초과인 경우는 5 mm 이하인 경우보다 피막 외 침범의 빈도가 높았고, AMES 위험인자 분류상 고위험 군이 많았다. 따라서 5~10 mm인 경우 AMES 위험인자 분류상 고위험군일 빈도가 높으므로 보다 적극적인 수술적 치료를 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 그러나 크기에 따른 다발성, 림프절 전이는

연관성이 없어 기존의 연구와 일치하는 소견을 보였다.^{10,11)} 또한 중심림프절 전이는 5 mm 초과인 경우 증가하는 양상을 보였지만, 통계학적 의미는 없었다($p=0.078$).

갑상선 미세유두상암이 경부림프절로 전이되는 빈도는 3.1%에서 50%로 다양하게 보고되고 있다.¹²⁾ 갑상선 미세유두상암에서 다발성 및 피막 외 침범이 있을수록 측경부림프절 전이의 빈도가 높다.¹⁾ 또한 진단시 림프절 전이 및 다발성종양일 경우 경부림프절의 재발 빈도가 각각 6.2, 5.6배 높고, 림프절 전이가 있을 경우 원격 전이가 11.2배 높다.¹⁰⁾ 189명의 갑상선 미세유두상암 환자를 대상으로 한 연구에서 종양의 다발성과 림프절 전이는 매우 밀접한 관련성이 있어 다발성일 경우에는 갑상선 전절제술과 중심경부림프절 청소술이 필요하다고 하였다.¹³⁾ 최근 갑상선 미세유두상암의 중심경부림프절에 대한 52예의 연구에서 피막 외 침범, 측경부 전이가 있거나, 원발종양의 크기가 5 mm보다 클 경우 중심경부림프절 전이를 하는 높은 빈도를 보이므로 예방적 중심경부림프절 청소술을 고려해야 한다고 주장하였다.¹⁴⁾ 이와 달리 본 연구는 161예를 대상으로 한 연구로서 다변량 분석에서 원발종양의 다발성, 피막 외 침범일 경우, 통계학적 유의성은 없었고($p=0.016, 0.571$), 원발종양의 양측성, 측경부에 전이가 있는 경우에만 중심경부림프절 전이의 높은 빈도를 보였다($p=0.008, 0.018$). 원발종양의 양측성, 측경부에 침범한 림프절이 있는 경우, 중심경부림프절 절제술을 반드시 시행해야 할 것으로 생각된다. 반면에 Wada 등은 259명의 미세유두상암 환자에서 중심경부림프절 전이 및 측경부림프절 전이가 각각 64.1%, 44.5%이었으나, 예방적 경부 청소술을 시행한 군과 예방적 경부 청소술을 시행하지 않은 군에서 림프절재발에서 차이가 없어 측경부에 대한 예방적 경부 청소술을 필요하지 않다고 주장하였다.¹⁵⁾ 또한 Ito 등도 중심경부 청소술을 시행한 600명의 환자에서 측경부림프절 전이와는 달리 중심경부림프절 전이 유무는 무병생존율에 영향을 주지 않는다고 주장하였다.¹⁶⁾

중심경부림프절 청소술의 유효성에 대해서는 아직 논란이 있고, 무작위 시험한 연구는 없다. 그러나 중심경부림프

절 청소술을 하는 경우 재수술 및 재발의 빈도가 감소되고, 무갑상선글로불린혈증(athyroglobulinemia)의 빈도가 증가한다는 연구가 있다.¹⁷⁾ 미국 갑상선학회에서 권고한 갑상선암 치료지침에서도 가능한 양측 중심경부림프절 청소술을 하는 것을 추천하고 있다.⁵⁾ 갑상선절제술 후 양측 중심경부림프절 청소술은 술 중 부갑상선 손상에 의한 저칼슘혈증 및 반회후두신경손상 가능성이 높다. 수술의 합병증을 감소시키기 위해 일부의 술자는 일측 중심경부림프절 청소술을 선호한다. Wada 등은 반대측 중심경부림프절에 전이가 있는 경우는 18.9%로 보고하였다.¹⁵⁾ 본 연구에서 반대측 중심경부림프절 전이가 반대측만 있는 경우 20예(26.7%), 양측 중심경부림프절에 전이가 있는 경우는 24예(32.0%)로 총 44예(58.7%)에서 반대측에 림프절 전이가 있었다. 종양의 피막 외 침범, 양측성, 다발성일 경우 반대측 중심경부림프절 전이의 빈도가 높은 경향을 보였으나, 통계학적인 의미는 없었다. 따라서 일측만 중심경부 청소술을 시행하는 것은 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

갑상선 미세유두상암의 치료는 논란이 많다. 크기가 5~10 mm일 경우 AMES 분류체계의 고위험일 가능성이 높으므로 보다 적극적인 수술적 치료가 필요할 것으로 생각된다. 원발종양의 양측성, 측경부림프절 전이가 있을 경우, 갑상선 전절제술과 함께 중심경부림프절 청소술을 시행하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 갑상선 · 미세유두상암 · 림프절 전이 · 중심경부 청소술.

본 연구는 2008년도 부산대학교 교내학술연구비(신임교수연구정착금)에 의한 연구임.

REFERENCES

1) Gülben K, Berberoglu U, Celen O, Mersin HH. *Incidental papillary*

microcarcinoma of the thyroid-factors affecting lymph node metastasis. Langenbecks Arch Surg 2008;393 (1):25-9.

2) Sanders LE, Cady B. *Differentiated thyroid cancer. Reexamination of risk groups and outcome of treatment. Arch Surg* 1998;133 (4):419-25.

3) Corapcioglu D, Sak SD, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Uysal AR, et al. *Papillary thyroid microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in papillary microcarcinomas. J Transl Med* 2006;4:28.

4) Ruggieri M, Genderini M, Gargiulo P, Del Grammastro A, Mascaro A, Luongo B, et al. *Surgical treatment of differentiated microcarcinomas of the thyroid. Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001;5 (3):85-9.

5) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee S, Mandel S, et al. *The American thyroid association guidelines taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2006;16 (2):109-42.

6) Pacini F. *Why do we need guidelines for differentiated thyroid cancer? Thyroid* 2006;16 (2):103-4.

7) Cappelli C, Castellano M, Braga M, Gandossi E, Pirola I, De Martino E, et al. *Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): A mono-institutional experience. J Surg Oncol* 2007;95 (7):555-60.

8) Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP. *Papillary microcarcinoma of the thyroid. J Surg Oncol* 2007;95 (7):532-3.

9) Kasai N, Sakamoto A. *New subgrouping of small thyroid carcinomas. Cancer* 1987;60 (8):1767-70.

10) 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.

11) Lee JH, Rhee Y, Lee S, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, et al. *Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in Korean patients. Endocr J* 2006;53 (5):627-32.

12) Lee SH, Jin SM, Rho YS, Kim JH, Lee SS, Choi HJ. *Clinical characteristics of thyroid micropapillary carcinoma. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2007;50 (7):627-31.

13) 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.

14) Lee SH, Lee SS, Jin SM, Kim JH, Rho YS. *Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma. Laryngoscope* 2008;118 (4):659-62.

15) Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. *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.

16) 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 (1):91-9.

17) White ML, Gauger PG, Doherty GM. *Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. World J Surg* 2007;31 (5):895-904.