갑상선 유두암에서 중심구획 림프절의 미세전이가 재발에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

김 법 우

갑상선 유두암에서 중심구획 림프절의 미세전이가 재발에 미치는 영향

지도교수 장 항 석

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2014 년 6 월

연세대학교 대학원

의 학 과

김 법 우

김법우의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 장 항석 인

심사위원 김 경래 인

심사위원 홍 순원 인

연세대학교 대학원

2014 년 6 월

감사의 글

먼저 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 따뜻한 지도로 이끌어 주신 장항석 교수님께 진심으로 고개숙여 감사 드리며, 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 김경래, 홍순원 교수님께 깊이 감사드립니다. 또한 늘 많은 가르침을 주시는 박정수 교수님을 비롯한 외과학교실 모든 교수님들과, 함께 옆에서 격려해준 아내에게도 감사의 말씀을 전합니다. 끝으로, 지금까지 사랑과 격려를 아끼지 않으신 양가 부모님, 사랑하는 아들 도윤과, 딸 도아에게 감사 드리며 이 모든 분께 논문을 바칩니다.

2014년 6월

저자 씀

<차례>

국문요약 ····· 1

Ⅰ. 서론 ····· 3
II. 재료 및 방법 ····· 6
1. 대상환자 ····· 6
2. 정의 ····· 6
3. 통계방법 ····· 7
III. 결과 ····· 8
IV. 고찰 ····· 13
V. 결론 ····· 17

참고문헌 ····· 18
ABSTRACT ····· 21

그림 차례

Fegure 1. Kaplan-Meier curve and the log-rank test for disease free survival of PTC patients without central node metastasis and with micrometastasis and macrometastasis. ····· 11

Fegure 2. Kaplan-Meier curve and the log-rank test for disease free survival of PTC patients without central node metastasis and with micrometastasis. ····· 11

Fegure 3. Kaplan-Meier curve and the log-rank test for disease free survival of PTC patients without central node metastasis and with macrometastasis. ····· 12

Fegure 4. Kaplan-Meier curve and the log-rank test for disease free survival of PTC patients with micrometastasis and macrometastasis. ····· 12

표 차례

Table 1. Demographics and histopathology of the study population grouped by size of metastatic deposit in central node ····· 9

Table 2. Risk factors for cancer recurrence by Cox models ····· 10

국문요약

갑상선 유두암에서 중앙구획 림프절의 미세전이가 재발에 미치는 영향

갑상선 유두암의 수술적 치료에서 중심구획 림프절 곽청술의 효과에 대해서는 여전히 논쟁 중에 있다. 유방암에서는 액와 림프절의 미세전이가 예후에 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 알려지고 있는데, 갑상선 유두암에서는 중앙구획 림프절의 미세전이의 영향에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 본 연구에서는 갑상선 유두암에서 중심구획림프절의 미세전이가 재발에 미치는 영향에 관하여 연구하고자 하였다.

세브란스병원에서 1989년부터 1999년까지 갑상선 유두암으로 편측 갑상선절제술이나 갑상선 아전절제술을 받은 환자 233명을 연구대상으로 하였다.

모든 환자에서 치료적 혹은 예방적 중앙구획림프절 절제술을 시행하였다. 환자 군은 중앙구획림프절 내의 전이 암의 크기에 따라 전이가 없는 군 (Group I), 전이 암의 크기가 2mm 미만인 미세전이 군 (Group II), 그리고 2mm 이상의 전이 군 (Group III) 세 군으로 나뉘었다. 세 그룹간의 임상적, 조직학적 특징, 재발여부, 무병생존기간 등을 후향적으로 평가하였다. 평균 경과관찰 기간은 13.4년 이었다.

결과는 233명의 환자 중 Group I 은 134명 (57.5%), Group II 는 39명 (16.7%), 그리고 Group III 는 60명 (25.8%)이었다. 세 환자군 사이에 성별, 나이 등에서는 유의한 차이는 보이지 않았으나, 재발율에서는 Group I 10.4%, group II 12.8%, 그리고 group III 36.7%로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). 다변량 분석에서는 Group III가 Group I보다 3.1배의 재발의 상대적 위험도를 보였으나, Group I과 Group II사이에는 유의한 차이를

보이지 않았다.

결론적으로 갑상선 유두암에서 중앙구획림프절 내의 2mm 이상 크기의 중앙림프절 전이는 재발에 미치는 영향이 크나, 2mm 이하의 미세전이는 전이가 없는 환자와 비슷한 정도로 재발에 미치는 영향이 적은 것을 알 수 있었다.

핵심되는 말: 갑상선 유두암, 미세전이, 재발

갑상선 유두암에서 중앙구획 림프절의 미세전이가 재발에 미치는 영향

<지도교수 장항석>

연세대학교 대학원 의학과

김 법 우

Ⅰ. 서론

2009년 국가 암 통계자료에 따르면 한국에서 가장 발생빈도가 높은 암은 갑상선 암으로 되어있다[1]. 또한 갑상선암은 미국에서도 지난 30년간 240% 이상 빠른 증가를 보이고 있다. 이는 아마도 고해상도 초음파의 도입과 초음파 유도하 세침흡입검사 등 진단기술의 발달로 과거에는 발견하지 못했던 작은 암이 많이 발견되고 있기 때문인 것으로 보고 있다[2]. 갑상선 유두암은 갑상선에서 발생하는 암의 95% 이상을 차지하며[2], 경부 림프절 전이가 매우 흔하게 발견되는 특징을 가지고 있다. 갑상선 유두암의 경부 림프절 전이의 빈도는 35%에서 80%까지 보고되고 있으며[3], 예방적 경부 림프절 곽청술을 시행할 때는 약 90%까지 미세전이를 볼 수 있다고도 한다[4].

갑상선 유두암은 인체에 발생하는 고형암 중 림프절 전이율은 높지만 장기생존에 미치는 영향은 적은 암으로 알려져 있다[3]. 최근의 일부 연구에서는 림프관을 통한 전이와 주변 조직 침범은 독립적인 예후 인자로 밝혀진바 있다[5]. 그러나 중앙구획 림프절의 미세전이가 예후에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여서는 아직까지 많은 연구가 이루어 지지 않고, 여전히 논란의 대상으로 남아있다. 중앙구획 림프절의 미세전이에 대한 정의는 아직 명확히 내려지지 않은 상태이나 다음과 같은 여러 가지 정의가 제시되어 있다[6].

1. 수술 전 영상검사에서 확인되지 않은 전이 림프절[7]
2. 수술 당시 전이 림프절로 의심되지 않았지만 최종 조직검사에서 확인된 전이 림프절[8]
3. H-E 염색에서는 확인되지 않고 특수 염색에서만 확인되는 전이 림프절[9]
4. 전이병소의 크기에 상관없이 전이 림프절의 전체 크기가 1cm 미만인 전이 림프절[10]
5. 전이병소가 2mm 이하인 전이 림프절[11]

본 연구에서는 여러가지 제시된 정의 중에서 Cranshaw 등[11]이 사용한, 또한 병리학에서 일반적으로 많이 사용되고 있는[12,13] 림프절 내 전이병소가 2mm 미만의 크기를 미세전이라고 받아들여 수술 후

재발에 어떠한 영향을 미치는지 장기간의 추적관찰을 통하여 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 대상환자

1989년부터 1999년까지 연세대학교 세브란스 병원에서 갑상선 유두암으로 편측갑상선절제술 혹은 아전갑상선절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 치료적 혹은 예방적 중앙구획 림프절 절제술을 받았으며 방사성 동위원소 치료는 받지 않았다. 재발로 인한 중도탈락 환자를 제외하고는 모든 환자에서 최소 10년 이상의 추적관찰을 하였다.

233명의 환자가 대상이 되었으며 의무기록과 병리조직검사 결과를 통하여 원발암의 크기, 암의 다발성 여부, 갑상선 피막침범 여부, 전체 림프절의 개수, 그리고 전이 림프절의 개수 등을 조사하였다. 또한 전이 병소의 크기는 두 명의 병리의사에 의하여 조직 슬라이드로부터 전이 병소의 최장경을 마이크로미터 단위로 측정하였다.

2. 전이상태에 따른 분류

대상환자 233명을 전이상태에 따라 림프절의 전이가 없는 군은 Group I, 2mm 미만의 미세전이 군은 Group II, 그리고 전이의 크기가 2mm 이상인 군을 Group III로 나눌 수 있었는데 Group I 은 134명, Group II는 39명, Group III는 60명이었다.

3. 통계방법

통계 방법으로는 연속변수에 대해서는 One-way ANOVA, 범주형 변수에 대해서는 Pearson's chi square test를 사용하였다. 무병 생존율은 Kaplan-Meier method를 이용하였으며 그 차이는 log-rank test를 이용하여 계산되었다. 모든 통계분석에서 2-tailed *P*-value <0.05 인 경우에 통계적으로 유의 하다고 판정하였다. 통계프로그램으로는 SPSS Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill)을 사용하였다.

III 결과

233명의 환자 중 219명(94%)은 여성이었으며, 14명(6%)은 남성이었다. 평균나이는 38.7세(16-69)였으며, 평균 원발암의 크기는 1.65cm(0.1-5.0), 평균 절제된 림프절의 개수는 5.39개(0-20), 그리고 평균 전이 림프절의 개수는 2.42개(0-11)이었다. 평균 추적관찰 기간은 150.6개월(81-231)이었다.

세 그룹간의 원발암의 크기는 Group I 15.1mm, Group II 17.8mm, 그리고 Group III 18.8mm 로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 절제된 중앙구획 림프절의 개수 또한 세 군간에 유의한 차이를 보였다. 하지만 성별이나 갑상선암의 피막침범, 다발성 등은 세 군간의 통계학적인 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1.).

전체 재발은 41명(17.6%)에서 발생하였다. 전이 병소의 크기가 커질수록 재발률은 증가하였으며, 세 군의 각각의 재발률은 Group I 10.4%, Group II 12.8%, 그리고 Group III 36.7% ($p<0.001$) 이었다 (Table 1.).

Table 1. Demographics and histopathology of the study population grouped by size of metastatic deposit in central node

	Size of metastatic deposit in central node			P value
	Group I	**Group II**	**Group III**	
Number of patients (%)	134(57.5)	39(16.7)	60(25.8)	
Age, (mean)	40.7	37.6	34.70	0.001
Age 45≥ (%)	48(36.5)	9(23.1)	12(20)	0.051
Sex				0.584
Female (%)	125(92.7)	36(92.3)	58(96.7)	
Male (%)	9(6.7)	3(7.7)	2(3.3)	
Largest primary tumor diameter in mm	15.1	17.8	18.8	0.011
Extrathyridal extension (%)	70(51.8)	26(66.7)	39(65.0)	0.120
Multifocality (%)	27(19.7)	4(10.3)	11(18.3)	0.455
Nodal status (mean)				
dissected lymph nodes	3.73	4.72	6.73	0.001
metastatic lymph nodes	0	1.90	4.08	<0.001
TNM stage				0.926
I (%)	102(76.1)	30(76.9)	48(80.0)	
II (%)	3(2.2)	0	0	
III (%)	29(21.6)	9(23.1)	12(20.0)	
Patients Recurrence(%)	14(10.4)	5(12.8)	22(36.7)	<0.001
Follow-up months (mean)	104-231 (148.6)	113-228 (153.3)	105-220 (154.9)	

Group I, No central node metastasis ; Group II, microscopic central node metastasis (<2mm); Group III, macroscopic central node metastasis (≥2mm)

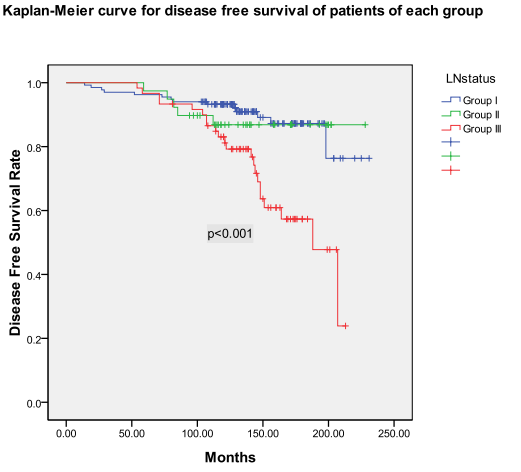
Cox 회귀분석을 통하여 재발 위험도에 대하여 다변량 분석으로 보았을 때 전이 병소의 크기가 2mm 이상인 Group III 군만이 유의한 차이(hazard ratio 3.131, 95 CI 1.55-6.325, p=0.001)를 보였다(Table 2.).

Table 2. Risk factors for cancer recurrence by Cox models

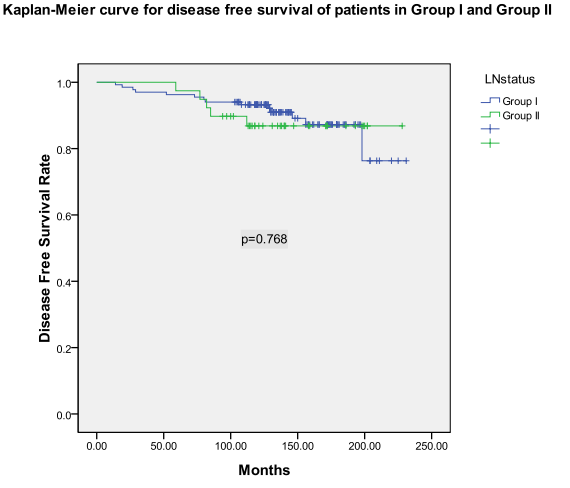
Variable	Risk ratio	95% CI	P value
Metastatic size			
Group I	1	Reference	
Group II	1.167	0.409-3.331	0.773
Group III	3.131	1.55-6.325	0.001
Age			
<45	1	Reference	
≥45	1.311	0.635-2.707	0.463
Primary tumor size			
< 1cm	1	Reference	0.298
1cm ≤ < 2cm	1.763	0.704-4.415	0.226
≥ 2cm	2.189	0.814-5.886	0.121
Extrathyroidal extension			
No	1	Reference	
Yes	1.168	0.609-2.240	0.639
Multifocality			
Unifocal	1	Reference	
Multifocal	0.748	0.31-1.805	0.518

Kaplan-Meier curve를 통하여 전이 병소 크기에 따른 세 군간의 재발률의 차이를 봤을 때는 세 군 사이에 통계적으로 차이가 있었다(Figure 1.). 하지만 각각의 그룹간의 차이를 다시 비교해 보면

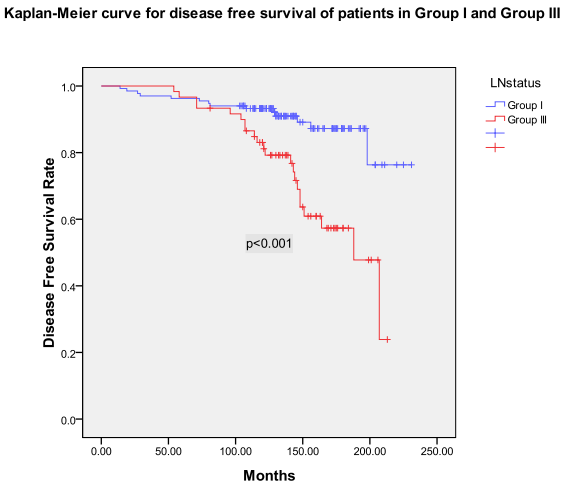
Group I과 Group II 사이에는 재발률의 차이가 없는 반면(Figure 2.), Group I과 Group III, 그리고 Group II와 Group III 간에는 재발률의 차이가 있었다(Figure 3., Figure4.).



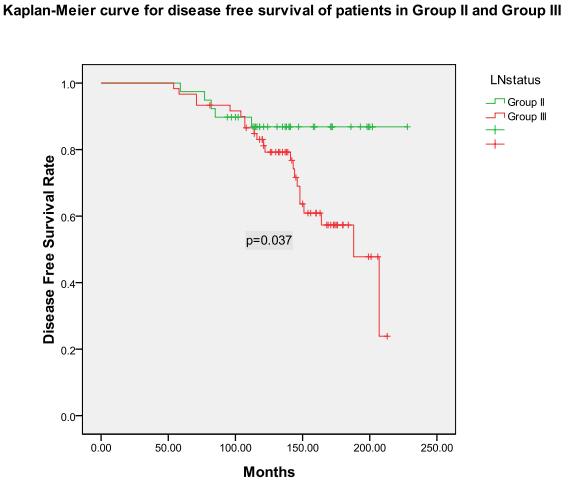
Fegure 1. Kaplan-Meier curve and the log-rank test for disease free survival of PTC patients without central node metastasis and with micrometastasis and macrometastasis



Fegure 2. Kaplan-Meier curve and the log-rank test for disease free survival of PTC patients without central node metastasis and with micrometastasis



Fegure 3. Kaplan-Meier curve and the log-rank test for disease free survival of PTC patients without central node metastasis and with macrometastasis



Fegure 4. Kaplan-Meier curve and the log-rank test for disease free survival of PTC patients with micrometastasis and macrometastasis

Ⅳ. 고찰

Cranshaw[11]등은 167명의 갑상선암 환자에 대하여 6년간의 경과관찰을 통하여 2mm 이하의 미세전이는 국소 재발이나 원격전이에 영향을 미치지 않는다고 발표하였다.

하지만 이는 거의 모든 환자가 갑상선 전절제술을 시행 받은 뒤 림프절의 전이 상태에 따라 다양한 정도의 방사성 동위원소 치료를 받은 환자를 대상으로 한 후향적인 연구이었다. 또한 Jeon[14]등은 갑상선 전절제술과 방사성 동위원소치료를 받은 292명의 환자를 대상으로 전이 림프절의 비율이 높거나 혹은 전이 림프절의 전이 병소가 클수록 재발의 위험이 높아진다고 보고하였다.

본 연구에서도 2mm 이상 크기의 중앙림프절 전이 병소가 편측 혹은 아전 갑상선절제술을 시행 받은 갑상선 유두암 환자에서 재발의 예측 인자로 확인되었다. 또한 림프절 전이가 없는 군과 2mm 미만의 미세전이만 있는 환자 군 사이에는 재발율과 무병생존율에 차이가 없는 반면, 림프절 전이가 없는 군과 전이병소의 크기가 2mm 이상인 군, 그리고 미세전이 군과, 전이병소의 크기가 2mm 이상인 군 사이에서는 재발율과 무병 생존율에서 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다. 즉 2mm미만의 전이는 전이가 없는 환자와 차이가 없이 재발율과 생존율에 양호한 예후를 보였으나, 2mm이상의 전이는 의의있게 불량한 예후를 보였다는 것이다. 이 외에 나이, 다발성, 피막침범, 원발암의 크기 등은 재발을 예측할 수 있는 인자가 아닌 것으로 밝혀졌다.

일반적으로 갑상선 전절제술 이후에는 많은 환자들이 잔여갑상선제거 혹은 치료목적으로 방사성 동위원소 치료를 받는 경우가 많다. 따라서 중앙경부 림프절 전이의 상태에 따른 재발의

영향을 알아보기 위한 본 연구에서는 방사성 동위원소 치료의 영향을 배제 하기 위해 편측 혹은 아전 갑상선 절제술을 받은 환자로 포함기준을 제한하였다.

수질암이나 미분화암에서 림프절의 전이는 나쁜 예후와 연관되어 있는 것으로 알려져 있다[15]. 또한 Mazzaferri[16] 등은 갑상선 여포암에서 경부 림프절의 전이는 사망률과 밀접한 연관이 있지만, 갑상선 유두암에서는 사망률에 영향이 거의 없다고 보고 하였다. 이는 최근의 저 위험군의 분화 갑상선암은 10년 생존율이 거의 99%에 이른다는 연구와 같은 결과를 보이며[17,18], 또한 30000명 이상의 분화 갑상선암에 관한 Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) database[19]의 분석에서도 저 위험군에서는 림프절의 전이 여부가 생존율에는 영향을 적게 미친다고 보고하였다. 그러나 수술 당시 림프절 전이는 생존율에는 영향이 적다 할지라도[20], 재발의 가능성은 높이는 것으로 알려져 있다[5,21-23].

이러한 좋은 예후를 갖는 분화 갑상선암에서도 일차 수술 후 발생하는 재발은 다양한 문제를 야기한다[16,24-26]. Hay 등[25]은 재발의 80%이상이 경부 림프절에서 일어나며, 그는 “nodes beget nodes” 즉, 전이 림프절이 다시 전이를 야기한다고 기술하였다. Onkendi 등[26]은 재발로 인하여 재수술한 환자들 중 40%에 가까운 환자들은 또 다른 재발을 겪게 된다고 하였다.

림프절의 예방적 곽청술 여부나 저 위험군 환자에서 수술범위의 결정은 아직도 논쟁중인 사안이다. 그러나 Ito 등[27]은 모든 갑상선 유두암환자에서 수술 전 초음파와 최종 병리 결과를 비교하였을 때 중앙구획 림프절의 전이예측에 대한 초음파의 민감도는 10.9%에

불과하다고 하였다. 그 이외에 다른 연구에서도 초음파의 민감도는 20%에서 31%정도로 보고되고 있다[28,29]. 뿐만 아니라 수술 중 만져지지 않는 림프절에서도 상당 수 전이 림프절이 존재하는 것으로 알려져 있기 때문에[27], 수술 전 영상 검사에서 전이 림프절이 발견되지 않더라도 전이 림프절로 인한 재발을 예방하기 위해 일차 수술에서 예방적 림프절 절제가 권유되고 있다. 예방적 절제술을 시행한 군에서 수술 후 thyroglobulin 수치가 유의하게 낮게 측정된다는 연구를 바탕으로 해서[30,31], 일부 국제 권고안에서도 예방적 중앙구획 림프절 절제술을 권고하고 있다[23,30,32-35].

이토록 많은 연구자들에 의해서 갑상선 유두암의 수술 범위, 특히 중앙경부 림프절 절제술의 여부, 경부 림프절 전이가 예후에 미치는 영향에 대한 연구는 많이 이루어 졌으나, 수술 전 발견되지 않았던 미세전이가 예후인자로서 어떤 역할을 하는지에 관한 연구는 최근에서야 드물게 보고되고 있다[14,36].

갑상선 유두암에서 수술 후 병기는 환자의 재발을 예측하고 평가하는데 중요하다. 그러나 TNM 병기나[37] 미국 갑상선 학회의 권고안[32]에서는 경부 림프절 전이의 개수나 비율, 림프절 내 전이 병소의 크기, 림프절 외부로의 침범 등에 대한 상태는 아직까지 반영되어 있지 않다.

본 연구에서는 갑상선 유두암에서 중앙구획림프절의 전이 병소의 크기에 따라 다른 예후를 보이고 있었는데, 현재의 병기 시스템은 림프절 전이 크기에 따른 예후 평가 없이 치료에 반영되고 있는 실정이다. 따라서 수술 이후의 조직학적 병리결과에 따른 병기 평가에서, 림프절 내 전이 병소의 크기에 따라 재발 가능성이 달라지므로 새로운 병기 시스템의 도입이 필요할 것으로 생각된다.

그 결과에 따라 완결갑상선절제술의 시행여부, 방사성 동위원소 치료 여부 및 정도, 그리고 갑상선 자극호르몬 억제 요법의 강도 등이 결정되어야 할 것이라고 사료된다.

Ⅴ. 결론

갑상선 유두암 환자에서 2mm이상 중앙경부 림프절 전이는 재발에 미치는 영향이 크나, 2mm이하의 미세전이는 재발에 미치는 영향이 적은 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Jung KW, Park S, Kong HJ, Won YJ, Lee JY, Seo HG, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. Cancer Res Treat 2012;44:11-24.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;295:2164-7.
3. Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 1998;31:823-31.
4. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R, et al. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1638-41.
5. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. Cancer 2006;106:524-31.
6. Randolph GW. Papillary cancer nodal surgery and the advisability of prophylactic central neck dissection: primum, non nocere. Surgery 2010;148:1108-12.
7. Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, et al. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. Endocr J 2013;60:113-7.
8. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. Laryngoscope 2003;113:2102-7.
9. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery 2002;131:249-56.
10. Macdonald KI, Taylor SM, Cavanagh J, Trites JR, Bullock MJ, Hart RD. Level VI node size as a predictor of malignancy in papillary thyroid cancer. J Otolaryngol Head Neck Surg 2010;39:136-41.
11. Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? Surg Oncol 2008;17:253-8.
12. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. Ann Surg 1971;173:44-6.
13. Siegel RJ. Surgical pathology of lymph nodes in cancer staging: routine and specialized techniques. Surg Oncol Clin N Am 1996;5:25-31.
14. Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, et al. The

prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 2013;168:219-25.
15. Ellenhorn JD, Shah JP, Brennan MF. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. Surgery 1993;114:1078-81.
16. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-28.
17. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. World J Surg 2000;24:934-41.
18. Horner M, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2009.
19. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery 2008;144:1070-7.
20. Steinmuller T, Klupp J, Rayes N, Ulrich F, Jonas S, Graf KJ, et al. Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg 2000;166:29-33.
21. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:414-24.
22. 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.
23. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg 1994;18:559-67.
24. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. World J Surg 2007;31:895-904.
25. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 2008;144:980-7.
26. Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, Farley DR, Thompson GB, Kasperbauer JL, et al. Reoperative experience with papillary thyroid cancer. World J Surg 2014;38:645-52.
27. 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;30:91-9.

28. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. Eur J Radiol 1998;29:4-10.
29. Solorzano CC, Lee TM, Ramirez MC, Carneiro DM, Irvin GL. Surgeon-performed ultrasound improves localization of abnormal parathyroid glands. Am Surg 2005;71:557-62.
30. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. Surgery 2006;140:1000-5.
31. Low TH, Delbridge L, Sidhu S, Learoyd D, Robinson B, Roach P, et al. Lymph node status influences follow-up thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2827-32.
32. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-214.
33. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. Surgery 2010;148:1100-6.
34. Alvarado R, Sywak MS, Delbridge L, Sidhu SB. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: Is there added morbidity? Surgery 2009;145:514-8.
35. Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Toda M, Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis. Arch Surg 1998;133:276-80.
36. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid 2012;22:1144-52.
37. American Joint Committee on Cancer ESB. AJCC Cancer Staging Manual. New York, NY: Springer; 2010.

ABSTRACT

Central lymph node micrometastasis is not associated with disease recurrence in papillary thyroid cancer

Bup-Woo Kim

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hang-Seok Chang)

Background: The routine central compartment neck dissection for the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma (PTC) is ongoing controversy. Recently central neck node metastases in PTC are regarded as poor prognosis factor which correlated with increased loco-regional recurrences. As well known in breast carcinoma, axillary lymph node micrometastasis (≤2mm) has no clinical influence on prognosis. In PTC, however, the significance of microscopic central nodes metastasis is not established. The aim of this study was to assess the influence of micro-metastasis in neck node on disease recurrence.

Materials and Methods: Between 1989 and 1999, a total of 233 patients who underwent less-than-total thyroidectomy with routine

central neck node dissection were enrolled in this study. Patients were classified into three groups according to the central node metastasis; no metastasis group (Group I), microscopic metastasis (≤2mm) group (Group II), and macroscopic metastasis (>2mm) group (Group III). The clinico-pathologic features, recurrence rate, and disease free survival rate between three groups were assessed retrospectively. The mean follow up period was 13.4 years.

Results: Of 233 patients, 99 (42.5%) had central neck node metastasis; 39 (16.7%) had microscopic metastasis and 60 (25.8%) had macroscopic metastasis. Demographics and tumor variables were similar between three groups. Recurrence rates increased with increasing size of metastatic foci: 10.4% in Group I, 12.8% in Group II, and 36.7% in Group III ($p<0.001$). In multivariate analysis, patients with macroscopic central node metastasis (Group III) had a 3.1-fold increased relative risk of recurrence compared with patients with no metastasis (Group I) and significantly decreased disease free survival (DFS). Furthermore, patients with microscopic central node metastasis (Group II) had neither a significantly increased risk of recurrence nor different DFS compared with

patients without central node metastasis (Group I).

Conclusion: Macroscopic central neck node metastases in PTC patients were correlated with higher disease recurrence; whereas, microscopic metastasis was not related to the disease recurrence rate.

Key Words : papillary thyroid carcinoma, macroscopic metastasis, microscopic metastasis