

원격 전이로 재발한 갑상선 유두암에 대한 임상적 고찰

한국원자력의학원 원자력병원 이비인후-두경부외과

김남영 · 김경현 · 박성호 · 이국행 · 이병철 · 이명철 · 최익준

= Abstract =

Clinical Manifestations of Papillary Thyroid Carcinoma Recurred as Distant Metastases

Nam Young Kim, MD, Kyoung Hun Kim, MD, Sung Ho Park, MD, Guk Haeng Lee, MD,
Byeong Cheol Lee, MD, Myung-Chul Lee, MD, Ik Joon Choi, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Background and Objectives: This study aimed to analyze the features of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) recurred as distant metastases (DM). **Materials and Method:** We retrospectively reviewed and analyzed clinical records of 63 patients who were treated for PTC recurred as DM between 2000 and 2006. Univariate and multivariate analyses of various clinical factors were performed. **Results:** Male patients were 12, and female patients were 51. The 5- and 10-year survival rates for PTC recurred as DM were 85% and 73%, respectively. Size of tumor, multiplicity of tumor, lateral neck node metastasis, and RAI ablation therapy with other treatments such as surgery were associated with survival rate ($p < 0.005$) in univariate analysis. The lateral neck node metastasis [$p = 0.039$, hazard ratio = 2.2 (95% CI. 1.18~3.24)] and multiple organ DM [$p = 0.041$, hazard ratio = 2.18 (95% CI. 1.03~2.89)] were related to the survival in multivariate analysis. **Conclusion:** PTC recurred as DM is uncommon (2.2%). The size of tumor, the multiplicity of tumor, lateral neck node metastasis and RAI ablation therapy with other treatments for DM were revealed as associated factors for the survival. Evaluation of DM should be considered in patients with PTC during long-term follow-up.

KEY WORDS : Thyroid Papillary Carcinoma · Distant Metastases.

서 론

갑상선 유두암은 갑상선에 발생하는 가장 흔한 악성종양으로 다른 갑상선 암에 비해 상대적으로 악성도가 낮으며 10년 생존율이 90% 이상으로 좋은 예후를 보인다.¹⁾ 하지만, 갑상선 유두암은 림프관을 통해 쉽게 퍼질 수 있으며 그 결과는 재발, 국소 전이, 원격 전이 등으로 나타나고 궁극적으로는 사망에 이를 수 있다. 경부 림프절 전이의 빈도가 매우 높게 발생하여 생존율에 미치는 영향에 대한 많은 연구가 진행되고 있지만 보고자 마다 차이가 있어

림프절 전이는 생존율의 예측인자라기보다는 국소 재발의 독립적인 위험인자로 간주되고 있다.²⁾

갑상선 유두암은 혈행성 전이를 잘 일으키는 갑상선 여포암에 비해 원격 전이의 발생률이 낮은 것으로 보고되고 있고, 원격 전이에 대한 보고들은 있으나 갑상선 유두암에 대한 수술적 치료를 받은 후 추적관찰기간에 발생한 원격 전이에 대한 보고는 아직 부족하다.³⁾ 이에 저자들은 초치료 후 원격 전이로 재발한 갑상선 유두암에 대한 임상양상과 관련되는 인자들을 알아보고 추적관찰 기간 중 주의 깊게 살펴야 할 예후인자에 대한 연구를 시행하였다.

Received : September 23, 2015 / Revised : October 27, 2015

Accepted : October 31, 2015

교신저자 : 최익준, 01812 서울 노원구 노원로 75
한국원자력의학원 원자력병원 이비인후-두경부외과
전화 : (02) 970-1271 · 전송 : (02) 970-2450
E-mail : ijchoir1@gmail.com

대상 및 방법

2000년 1월부터 2006년 12월까지 본원에서 갑상선 수술을 시행 받고 조직학적으로 갑상선 유두암으로 진단받고

결 과

방사성 요오드 치료를 시행 받았던 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 추적관찰 기간은 최소 60개월에서 132개월로 평균 91개월이었다. 성별, 나이, 병리 결과, 암종의 크기와 다발성, 갑상선 피막외 침범, 최초 치료 방법과 전이 부위와 그에 대한 치료, 동위원소치료 횟수와 용량을 조사하였다. 원격 전이를 진단하기 위해서 경부 전산화 단층촬영 및 양전자단층촬영, 뼈스캔, I-131 전신스캔 등에서 보이는 영상의학적 소견과 세침 흡인 세포검사를 통해 확진 하였다.

2000년부터 2006년까지 갑상선 유두암으로 수술적 치료를 받은 환자는 2,981명이었으며, 128명(4.3%)에서 원격전이 확인되었다. 이 중 수술 전 및 방사성 동위원소 치료 전에 원격전이가 확인 되었거나 조직학적으로 갑상선 유두암의 아형을 보인 65명을 제외하고, 초회 방사성 동위원소 치료시 원격전이가 없었던 63(2.2%)명의 환자를 대상으로 하였다. 결과에 대한 통계적 검증을 위해 MedCalc version 13.0(MedCalc Software, Belgium)을 사용하였으며 chi-square test를 통하여 단변량 분석(univariate analysis)을 시행하였고, 누적생존율은 Kaplan-Meier 방법에 의해 계산하였으며, 이를 바탕으로 콕스 비례 위험 회귀(Cox proportional-hazard regression)를 통해 다변량 분석(multivariate analysis)을 시행하였다. 통계학적 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

Table 1. Clinicopathological characteristics of 63 recurred as distant metastases(DM) with papillary thyroid cancer(PTC)

Clinicopathological features		Number(%)
Number of patients		63
Gender	Male	12(19%)
	Female	51(81%)
Median age (years)		56.3 (48-71)
Median size(mm)		31.2 (26-36)
Multiplicity		24(38%)
Central neck node metastasis		62(98%)
Lateral neck node metastasis		20(32%)
Extrathyroidal extension		61(97%)

Table 2. Treatment summary of PTC recurred as DM

Clinical characteristics		Number(%)
Initial treatment	TT + CND	41(65%)
	TT + CND and LND	22 (35%)
Mean RAI number	Before recurred as DM	1.1±0.3
	After recurred as DM	1.4±0.6
Mean RAI dose(mCi)	Before recurred as DM	136±21
	After recurred as DM	197±63
Mean duration until DM after operation(months)		35±7

TG; thyroglobulin, TT; total thyroidectomy, CND; central neck dissection, LND; lateral neck dissection

63명의 환자 중 남자가 12예, 여자가 51예였으며, 평균 연령은 56세였다. 종양의 평균 크기는 31 mm 였고, 종양의 다발성을 보인 경우가 24예(38%), 중심경부 림프절 전이를 보인 경우가 62예(98%), 측경부 림프절 전이를 보인 경우가 20예(32%), 갑상선 피막외 침범(extrathyroidal extension)을 보인 경우가 61예(97%)였다(Table 1).

초 치료시 갑상선 전절제술을 시행한 경우가 41예, 갑상선 전절제술과 측경부 림프절 절제술을 함께 시행한 경우가 22예였고, 초치료부터 원격전이로 재발하기까지 걸린 시간은 평균 35개월 이었다(Table 2).

원격전이 부위로는 폐 전이만 있는 경우가 37예(58%), 뼈 전이만 있는 경우가 7예(11%), 폐와 뼈 전이가 동시에 있었던 경우가 14예(22%), 폐와 간 전이가 동시에 있었던 경우가 2예(3%), 폐와 뼈, 콩팥 전이가 동시에 있었던 경우가 1예(2%), 폐와 뼈, 간 전이가 동시에 있었던 경우가 1예(2%), 폐와 뼈, 뇌 전이가 동시에 있었던 경우가 1예(2%)였으며, 단일 기관 전이가 44예(69%) 다발성 기관 전이가 19예(31%)였다(Table 3).

원격전이 부위에 대한 치료는 모든 환자가 공통적으로 방사성 요오드 치료를 시행 받았으며, 그 중 16예에서 수술적 치료를 시행 받았고 이는 척추에 대한 치료 7예, 다리 뼈에 대한 치료 4예가 있었고, 폐 전이에 대한 수술은 2예가 있었다. 방사선요법을 시행한 경우가 8예였고, 골반과 척추에 대한 치료였다. 사이버나이프(CyberKnife)는 수술 후 호전이 전혀 없었던 환자들 2예에서 완화치료를 목적으로

Table 3. Sites of distant metastases of 63 patients recurred with distant metastasis who have no initial distant metastasis

Distant metastatic sites	Number(%)
Lung only	37(58%)
Bone only	7(11%)
Lung + Bone	14(22%)
Lung + Liver	2(3%)
Lung + Bone + Kidney	1(2%)
Lung + Bone + Liver	1(2%)
Lung + Bone + Brain	1(2%)
Single organ	44(69%)
Multiple organs	19(31%)

Table 4. Treatment options of metastatic disease

Treatment		Number(%)
RAI +	Surgery	17(27%)
	Radiation therapy	8(13%)
	Cyber-knife	2(3%)
RAI alone		38(60%)

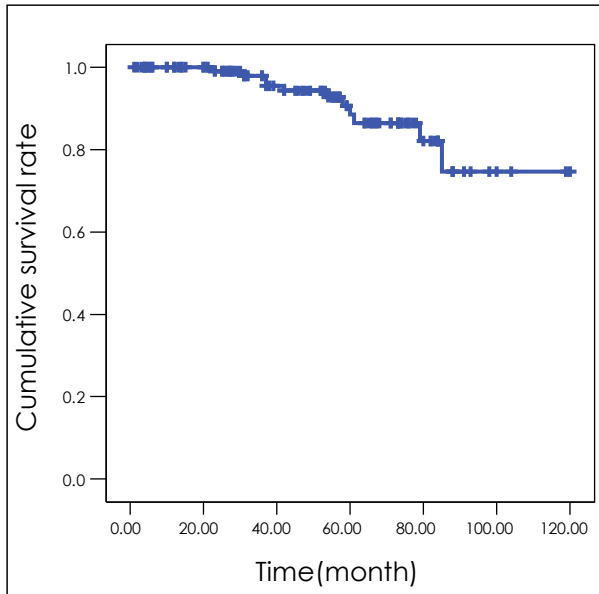


Fig. 1. Disease specific survival rates for papillary thyroid cancer patients with distant metastases. The 5- and 10-year disease specific survival rates were 85%, 73%, respectively.

로 시행 받았으며 치료부위는 골반과 경추였다(Table 4).

63명에 대한 5년 질병특이생존율(disease specific survival rate)은 85%, 10년 질병특이생존율은 73%로 확인 되었다(Fig. 1). 원격전이 후 생존율에 대한 임상 및 조직학적 인자를 분석하였는데 원발부위 크기($P = 0.028$), 종양의 다발성($P = 0.037$) 및 측경부 림프절 전이여부($P = 0.016$)가 생존율과 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내었고, 방사성 요오드 치료를 단독으로 받은 경우보다 다른 치료를 병행한 환자군($P = 0.019$)이 통계학적으로 유의하게 생존율이 높은 것으로 나타났다(Table 5).

원격전이 부위에 따른 생존율에 대한 단변량 분석에서는 폐 전이만 있는 경우와 뼈 전이만 있는 경우, 뼈와 폐 전이가 동시에 있는 경우($P = 0.027$)에서 통계학적으로 유의한 생존율 차이를 보였고, 다발성 원격전이 여부($P = 0.005$) 역시 차이를 보였다(Table 6).

유의했던 요소들에 대한 다변량 분석에서는 측경부 림프절 전이여부[$p = 0.039$, hazard ratio = 2.2(95% CI. 1.18~3.24)]와 다발성 원격전이여부[$p = 0.041$, hazard ratio = 2.18(95% CI. 1.03 ~ 2.89)]가 생존율과 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내었다(Table 7).

고 찰

갑상선 유두암은 암의 일반적인 특징인 전이나 침습이 흔하지 않아 전반적인 예후가 아주 좋은 것으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 실제로 Ito 등이 갑상선 유두상 미세암의 환자들에게 아무런 치료를 하지 않고, 9년 동안 추적관찰 하였고,

Table 5. Factors associated with 5-year survival rate

Factors	Number	5-year survival rate	<i>p</i> -value	
Tumor size(mm)	≥10	54	82%	0.028
	<10	9	89%	
Multiplicity	(+)	24	81%	0.037
	(-)	39	87%	
Lateral neck node metastasis	(+)	20	79%	0.016
	(-)	43	87%	
RAI alone		38	84%	0.019
RAI with other treatment		25	93%	

Table 6. Univariate analysis of metastatic sites related to the survival

Metastatic site	Number	5-year survival rate	<i>p</i> -value
Lung	56	91%	0.027
Bone	21	85%	
Lung+Bone	14	78%	0.005
Single organ	44	89%	
Multiple organs	19	67%	

Table 7. Multivariate analysis of metastatic sites related to the survival

Factors	Hazard ratio(95% CI)	<i>p</i> -value
Tumor size(>1cm)	1.47(0.72~2.22)	0.081
Multiplicity	1.28(0.54~2.02)	0.071
Lateral neck node metastasis	2.21(1.18~3.24)	0.039
Treatment with RAI alone	1.54(0.83~2.25)	0.31
Multiple organ metastasis	2.18(1.03~2.89)	0.041

평균 3.8년의 추적관찰 기간 동안 70%의 환자에서 암종 크기의 변화가 없다는 것을 보고할 만큼 그 진행은 매우 느리다.⁴⁾ 그러나 갑상선 유두암은 일부 환자에서 재발, 림프절 전이, 원격 전이 등의 침습성을 보이기도 하여 그 치료방법에는 많은 논란이 있으며 보고자 마다 수술방법 및 치료결과의 차이가 있어 그 권고안 역시 차이가 있다.²⁾

본 연구에서 원격 전이로 재발을 보인 갑상선 유두암 환자는 총 63명으로 남녀의 비율은 12:51(1:4.25)로 여성에서 많았고, 평균나이는 56.3세였다. 원발 종양의 평균 크기는 31.2 mm였고, 종양이 다발성을 보인 경우가 24예(38%), 중심림프절 전이를 보인 경우가 62예(98%), 측경부 림프절 전이를 보인 경우가 20예(32%), 갑상선 피막의 침범을 보인 경우가 61예(97%)였다. 여러 연구에서 병리학적 종류, 종양의 병기, 갑상선 피막의 침범 정도, 림프절의 전이 비율, 나이, 초치료의 방법 등이 재발과 관련이 있는 것으로 보고 된다.^{5,6)} 많은 요인들이 갑상선 유두암의 재발에 영향을 끼치고 있지만 아직 최종 결론에 도달하지 못 했으며,

최근 연구에서 갑상선 유두암의 재발의 비율이 늘어나고 있음을 보고하고 있다.⁷⁾ 더욱이 원격 전이를 일으키는 경우 환자의 생존율에 매우 큰 영향을 주기에 초치료 후 원격 전이로 재발한 갑상선 유두암에 대한 임상양상과 관련되는 인자들을 추적관찰 기간 중 주의 깊게 살펴야 할 필요가 있다.⁸⁾

원격 전이를 보인 갑상선 유두암 환자에서 10년 생존율은 26~60%로 보고자 마다 차이를 보이고 있고, 그 결과 재발 또는 전이에 대한 공격적이고 반복적인 치료를 시행하고 있으며, 특히 폐 전이가 있는 경우 반복적 방사성 요오드 치료가 행해진다.⁹⁻¹¹⁾ 본 연구에서 10년 생존율은 73%로 비교적 높게 나타났고, 사망의 원인은 원격전이의 악화에 따른 것으로 보인다. 원격 전이를 보이는 모든 환자에서 방사성 요오드 치료를 시행 하였다. 원발 종양의 크기가 10 mm 이상으로 크거나, 종양이 다발성을 보이는 경우 및 측경부 림프절 전이를 보였던 경우에서 5년 생존율이 통계학적으로 유의하게 낮았고, 방사성 요오드 단독치료를 시행하는 것보다 수술 및 방사선 치료 등의 전이부위에 대한 적극적 치료를 병행하는 것이 생존율에 유의한 결과를 나타내는 것으로 보아, 초치료 후 원격 전이로 재발한 경우 상기 인자들의 평가가 필요하고, 만약 확인 된다면 추적관찰을 자주하게 하고 원격 전이에 대한 적극적 치료를 하는 것이 생존율에 도움이 된다는 것으로 분석된다. 본 연구에서 원격전이에 대한 진단은 주로 양전자단층촬영 영 검사에서 의심 병변이 있을 경우 뼈스캔이나 흉부 전산화 단층촬영 등을 통해 원격전이에 대한 진단이 비교적 일찍 이루어 질 수 있었다. 하지만, 최근 원격 전이에 대한 평가를 하는 데 있어 중요한 검사인 양전자단층촬영 검사를 진행하는데 있어 여러 제한점이 있다. 본 연구를 통해 갑상선 유두암 환자의 2.2%에서는 원격전이를 보였음을 알 수 있고, 원격전이 여부가 생존율에 있어 중요한 인자이기에 정기적인 검사를 필요로 하며, 원격전이를 보인 경우 방사성 동위원소 치료, 수술 및 방사선 치료 등의 적극적인 치료가 필요함을 알 수 있다. 본 연구가 갑상선 유두암에 있어 원격 전이가 있는 경우 적극적인 치료를 필요로 한다는 점에서 양전자단층촬영 검사의 제한점을 없애는데 어느 정도 도움이 되었으면 하는 것이 저자들의 바람이다.

원격 전이는 폐 전이만 있는 경우, 뼈 전이만 있는 경우, 폐와 뼈 전이가 동시에 있었던 경우, 폐와 간 전이가 동시에 있었던 경우, 폐와 뼈, 콩팥 전이가 동시에 있었던 경우가 있었으며 기존의 연구에서 보고 되는 대로 폐와 척추가 주된 전이 기관이었다. 생존율에 대한 단변량 분석에서는 폐 전이만 있는 경우는 5년 생존율이 91%, 뼈 전이만 있는 경우에서 85%, 폐와 뼈 전이가 동시에 있는 경우 78%로 감소되는 양상을 보이고 이는 $p = 0.027$ 로 통계학적 유의한

결과를 나타냈으며, 다발성 기관전이가 있는 경우 역시 생존율이 감소하는 것으로 확인 되었다.

유의했던 요소들에 대한 다변량 분석에서는 측경부 림프절 전이가 있는 경우와 다발성 기관전이가 있는 경우에서 위험도가 높게 나온 반면, 종양의 다발성 여부는 단발성 종양과의 유의한 차이를 확인 하지 못했고 방사성 동위원소 치료를 단독으로 시행한 경우와 다른 치료를 병행한 경우도 유의하지 않았다. 하지만 추적 관찰 기간이 비교적 짧은 환자들이 포함 되어 있기 때문에 본 연구만으로 다른 치료를 병행하지 말아야 할 근거는 부족하다 할 수 있다.

본 연구는 갑상선 유두암에 대한 초치료 후 추적 관찰 기간에 관심 가져야 할 요소들과 비교적 흔하지 않은 원격 전이가 있는 환자에 대한 분석으로 암종의 임상적 특성에서 선행된 연구들과 비슷한 결과를 얻었지만, 매우 예후가 양호한 암종에 대한 연구라는 점에서 추적관찰 기간이 비교적 짧았다는 제한점을 가진다. 향후 연구에서는 긴 추적 관찰 기간과 함께 대조군과 비교한 연구를 통해 원격 전이를 일으키는 예후 인자들에 대한 연구 및 이에 대한 분자유전학적 분석이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 갑상선 유두암 · 원격 전이.

References

- 1) Lee CW, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):117-124.
- 2) Park CW, Song JW, Chun BK, Kim SW, Lee HS, Hong JC, et al. Factors associated with metastatic lymph node ratio, extranodal extension in the central compartment node-positive papillary thyroid carcinoma. *Korea J Otolaryngol.* 2015;58(7):475-480.
- 3) Kiminori S, Kaori K, Mitsuji N, Wataru K, Hiroshi S, Keiko O, et al. Follicular thyroid carcinoma with distant metastasis: outcome and prognostic factor. *Endocrine Journal.* 2014;61(3):273-279.
- 4) Ito Y, Uruno 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):381-387.
- 5) Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Trolle W, Pedersen HB, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2008: a national study of epidemiology and clinical significance. *Thyroid.* 2013;23(9):1159-1164.
- 6) Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clin Nucl Med.* 2013;38(1):25-28.
- 7) Lang BH, Lee GC, Ng CP, Wong KP, Wan KY, Lo CY.

Evaluating the morbidity and efficacy of reoperative surgery in the central compartment for persistent/recurrent papillary thyroid carcinoma. World J Surg. 2013;37(12):2853-2859.

- 8) Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, Higashiyama T, Ito Y, Kobayashi K, et al. *Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma. Endocrine Journal. 2013;60(4):415-421.*
- 9) Brink JS, van Heerden JA, McIver B, Salomao DR, Farley DR, Grant CS, et al. *Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. Surgery. 2000;128(6):881-86.*
- 10) Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. *Differentiated thyroid cancer presenting with distant metastases: a population analysis over two decades. World Journal of Surgery. 2013;37(7):1599-1605.*
- 11) Lee J & Soh EY. *Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors. Annals of Surgery. 2010;251(1):114-119.*