

원격전이가 최초 증상으로 발현된 분화 갑상선암

연세대학교 의과대학 외과학교실

이잔디 · 남기현 · 임치영 · 정웅운 · 박정수

Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting Distant Metastases as a Initial Sign

Jandee Lee, M.D., Kee-Hyun Nam, M.D., Chi-Young Lim, M.D., Woong Youn Chung, M.D. and Cheong Soo Park, M.D.

Purpose: Distant metastases, as the initial sign of a differentiated thyroid carcinoma, are extremely rare. The clinical characteristics for such cases remain to be established. This study was performed to characterize the clinical presentation, treatments, and outcome in such patients.

Methods: Between January 1986 and February 2005, of 4,525 differentiated thyroid cancer patients, 18 presented with distant metastases as the initial sign (0.4%). These comprised of 6 men and 12 women, with a median age of 49 years (range 9~66). Of the 18 patients, 8 (44.4%), 7 (38.9%), and 3 (16.7%) disclosed symptoms from lung, bone, and brain (16.7%) metastases, respectively. The median follow-up was 92 months, ranging from 18 to 198.

Results: The symptoms included cough and sputum (n=5), hemoptysis (n=2) and a lung mass (n=1) from lung metastases, back pain (n=3), a palpable mass (n=2) and a pathologic fracture (n=2) from bone metastases, as well as a headache with nausea (n=3) in all cases with brain metastases. The sites of metastases were the lung only in 7 (38.9%), bone only in 7 (38.9%) and multi-organ in 4 (22.2%). The histological diagnoses were a papillary carcinoma in 10 and a follicular carcinoma in 8. All patients underwent a total thyroidectomy followed by therapeutic radio-iodine therapy (RAI) and TSH suppressive treatment. For the metastatic lesions, aggressive treatment modalities, including surgical resection (n=9), external beam radiation (n=11), gamma-knife

surgery (n=1) and a combination of these, were performed. The 10 year overall and disease-free survivals were 91.7 and 51.4%, respectively. There was only one disease-related death (1.6%). Tumor multiplicity (p=0.023) and multi-organ metastasis (p=0.009) were significant predictors of a poor prognosis.

Conclusion: Clinical symptoms, history, physical examination, imaging studies and histological confirmation of distant metastatic lesions are important in the initial diagnostic approach. Even though distant metastasis presented as the initial sign, a 10-year disease-free survival rate of 50% was obtained. Radical resection of primary and metastatic lesions combined with high dose RAI treatment and/or external irradiation lead to long-term survival. (*J Korean Surg Soc 2006;71:105-111*)

Key Words: Distant metastasis, Initial sign, Differentiated thyroid carcinoma

중심 단어: 원격전이, 최초 임상증상, 분화 갑상선암

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

분화 갑상선암의 원격전이는 갑상선암의 임상경과 중 약 4~20% 정도로 보고되어 있다. 원격전이는 폐(72~76%) 및 골격계(19~23%)에서 호발하고, 중추신경계(1%), 간, 피부 등에서도 드물게 발생한다.(1-6) 원발 갑상선암 수술 후 최초 6개월 이내에 진단되는 동시성(synchronous metastasis) 원격전이는 전체 원격전이의 약 20~40% 정도의 빈도를 보이며, 유두상 갑상선암(25~60%)에 비해 여포상 갑상선암(37~80%)에서 더 많이 발생한다.(4-8) 원발 갑상선의 최초 진단이 원격전이의 임상 증상으로 이루어지는 경우는 매우 희귀하여 문헌상 보고된 예도 드물다. 따라서 원격전이가 최초 임상 증상으로 발현된 경우 원발 갑상선암의 진단이 용이하지 않고, 진단과정에서 불필요한 검사가 시행되거나 진단 기간이 지연될 수 있다.(5,8-11)

책임저자 : 박정수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2100, Fax: 02-313-8289
E-mail: y Surg@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2006년 1월 26일, 게재승인일 : 2006년 5월 23일
본 논문의 요지는 2005년 대한외과학회 추계학술대회에서 발표된 내용임.

분화 갑상선암은 성장 속도가 느리고 공격성이 적어 예후가 양호하지만, 원격전이 동반된 경우에는 불량한 예후를 보인다. 분화 갑상선암의 10년 생존율은 평균 80~95%로 알려져 있지만, 원격전이 동반 시에는 약 40%까지 생존율의 감소를 보인다.(1-3,7) 원격전이 장기 중에서는 폐전이의 경우 10년 생존율이 62~86%, 골전이 13~21%, 뇌전이 10% 미만이라고 보고되고 있다.(1-4,7,8) 또한, 원격전이 시 예후 예측 인자에 대해서는 다양하게 보고되고 있으며, 동시성 원격전이의 경우 이시성(metachronous)에 비해 양호한 예후를 보인다는 보고들이 있는가 하면, 이에 상반되는 주장도 있다.(1,4,12-16)

원격전이 시 치료방법은 원발 갑상선암의 완전한 수술적 제거 후 고용량 방사선 요오드 치료를 시행하는 것이 표준화된 치료법이다. 그 외의 치료방법으로 전이 부위에 대한 수술적 제거 및 외부 방사선 치료 등의 다양한 방법이 시도되어 왔지만, 각각의 치료 결과에 대해서 아직도 이견이 많은 상태이다.(3,6-8,13-19)

따라서 저자들이 경험한 사례들을 통해 임상병리적 특징과 치료결과에 대해 알아보고, 원발암과 원격 전이 부위에 대한 진단과 치료 방침을 제시하고자 본 연구를 진행하였다.

방 법

1986년 1월부터 2004년 12월까지 세브란스병원 외과에서 분화 갑상선암으로 수술을 받은 4,525명의 환자 중 진단 당시 혹은 원발암 수술 후 추적관찰 중 원격전이가 발견된 경우는 112예(2.5%)였다. 이 중 원격전이가 최초의 임상증상으로 발현된 환자는 18예로서 전체 분화 갑상선암 환자의 0.4%, 원격전이 환자의 16.1%에 해당하였다.

대상군은 최초 진단 당시 원격전이가 먼저 임상증상으로

발현된 경우로, 이러한 원격전이 부위의 임상증상을 통한 역추적으로 원발 갑상선암이 발견된 경우로 제한하였다. 즉, 내원 당시 과거력이나 이학적 검사상 갑상선의 암증을 의심할 만한 증거가 있거나, 원발암과 원격전이가 동시에 발견된 경우는 대상군에서 제외하였다.

원격전이가 최초의 임상증상으로 발현된 경우 원발암의 추적 진단 방법은 크게 2가지 경로를 통해서 이루어졌다. 첫 번째 추적방법은 9예(50%)의 대상군이 해당하였고, 원격전이 부위의 절제생검이나 세침흡입검사 등을 통한 조직병리검사로 전이성 갑상선암이 진단된 경우였다(Fig. 1). 두 번째 추적방법은 나머지 9예(50%)의 대상군으로 전이부위의 생검이나 세침흡입검사가 불가능하거나 실패한 경우에 해당하였으며, 전신적인 영상학적 검사를 통해 원발 종양의 추적 관찰이 이루어졌다. 이 중 6예의 경우 원격전이의 최종 진단은 원발 갑상선암 수술 후 방사성 요오드 스캔 및 혈중 티로글로불린(thyroglobulin, Tg) 수치로 확인되었다. 나머지 3예에서는 원발갑상선암 수술 후 원격전이 부위의 제거 수술이 다시 시도되어 조직학적 진단이 이루어진 경우였다(Fig. 2). 최종적으로 원격전이 부위의 조직병리검사가 가능하였던 12예 모두 면역화학염색법인 티로글로불린 염색법(thyroglobulin stain)을 통한 확인이 이루어졌다.

연구 방법은 이들 환자의 최초 진단 당시 성별, 연령, 방사선 조사의 과거력 등에 대해서 알아보고, 원발 갑상선암의 국소 진행정도 및 병리 조직소견에 대해서 조사하였으며, 특히, 종양의 크기, 피막 침습 유무, 다발성, 국소 장기 침범 유무, 림프절의 전이 유무 등에 대해서 확인하였다. 최초의 원격전이 부위의 임상증상에 대해 분석하고, 각각 원격 전이 장기별 분포 및 다발성 여부 등에 대해서 조사하였다. 또한, 방사성 요오드 스캔상 원격전이 부위의 흡착 유무에 대해서 알아보았다.

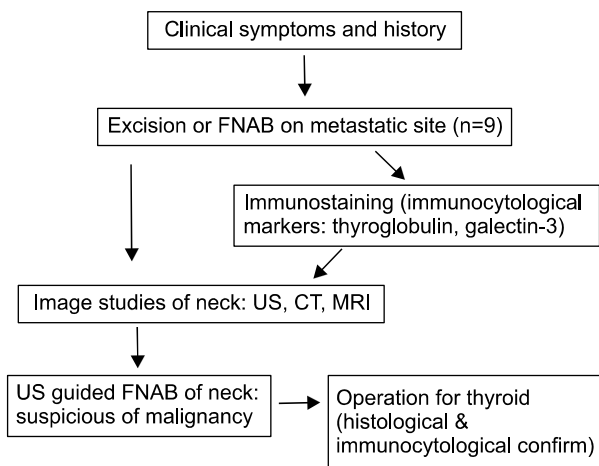


Fig. 1. Diagnostic approach I. Distant metastasis was confirmed histologically by excision or fine needle aspiration biopsy.

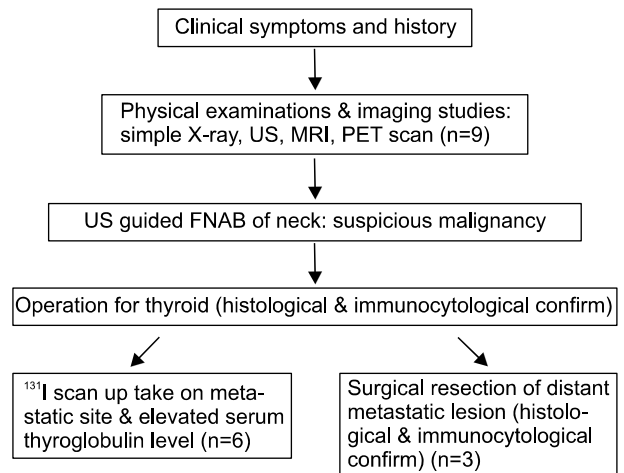


Fig. 2. Diagnostic approach II. Distant metastasis was not confirmed histologically but diagnosed by imaging studies (¹³¹I scan) and serum Tg level.

원발암에 대한 치료로 갑상선 전절제술 및 중앙 구획 림프절 절제술을 모든 예에서 시행하였으며, 측경부 림프절 전이가 의심된 4예에서는 변형 광범위 측경부 림프절 청소술(modified radical neck dissection)이 추가되었다.

원격전이에 대한 치료는 환자의 연령, 전신상태, 전이부위의 절제 가능 여부, 다발성 및 다 원격전이의 병발 유무 등에 따라 결정되었다. 절제 가능한 경우에는 가능한 수술적 제거술을 시도하였고, 외부 방사선 치료법 및 감마 나이프 수술법(gamma-knife surgery) 등이 시행된 경우도 있었으며, 필요 시 두 가지 이상의 방법이 병행되었다. 수술적 제거술이 단독으로 시행된 경우가 1예, 수술적 제거술 후 외부 방사선 치료가 시행된 경우가 8예, 감마 나이프 수술 후 외부 방사선 치료가 시행된 경우가 1예였으며 외부 방사선 치료 단독으로 시행된 경우가 3예에 해당하였다(Table 1). 모든 예에서 고용량 방사성 요오드 치료(200 mCi)가 추가되었으며, 치료 후 시행한 요오드 스캔상 원격전이의 잔존이 의심되는 경우에는 약 6개월 후 고용량 방사성 요오드 치료를 추가하였다. 방사성 요오드 치료는 요오드 스캔상 완치를 보일 때까지 반복하여 시도하였지만, 전체 방사선 조사량이 1,000 mCi를 초과하지 않도록 제한하였다. 이후 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 분비의 억제 효과를 위해 갑상선 호르몬 제제를 모든 대상군에서 복용하도록 하였다.

대상 환자들의 치료성적은 방사성 요오드 치료 종료 후 요오드 스캔 및 영상학적 검사상 원발 병소 및 원격 전이 병소가 완전히 소멸된 상태이고, T4 중단(T4 off) 후 TSH의 자극 상태에서 측정된 혈청 티로글로블린 수치가 10 ng/ml 이하를 무병 생존(disease-free survival)으로 판정하였다. 또한, 영상학적 검사상 전이 병소가 잔존해 있거나, 혈청 티로글로블린 수치가 증가된 경우를 유병 생존(disease-related survival)으로 분류하였다.

생존기간은 원격전이 진단시점부터 사망이 확인된 시기 혹은 2005년 12월까지로 한정하여 생존율을 조사하였다. 추적 소실된 예는 없었으며 평균 추적 기간은 92개월(18~

198개월)이었다. 원격 전이 분화 갑상선암의 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며, 임상병리적 특징과 치료 반응의 비교, 분석은 chi-square test로 검정하였으며, P < 0.05의 범위를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 원격전이 진단 시 임상적 특징 및 최초 임상증상

원격전이 진단 당시의 평균 연령은 49세(9~66)였고, 성별분포는 남자가 6예, 여자가 12예였다. 모든 예에서 두경부 방사선 노출의 과거력이나 동반된 내분비 질환은 없었다. 폐전이가 최초의 임상증상으로 발현된 경우는 8예(44.4%)였으며, 임상증상으로 기침, 객담이 5예로 가장 많았고, 객혈이 2예, 우연히 발견된 폐종괴가 1예였다. 골전이의 경우 총 7예(38.9%)중에서 요통 및 골반통이 3예, 촉진되는 종괴가 2예, 병적 골절이 2예였다(Fig. 3). 뇌전이의 경우 두통 및 오심 3예(16.7%) 모두에서 발현되었고, 그중 1예에서는 하지 마비 증상이, 1예에서는 하지의 저린 증상이 동반되었다.

2) 원격전이 양상

단독 전이(single metastasis)가 14예이고 다발성 원격 전이(multiple metastasis)가 4예였다. 단독 폐전이가 7예, 단독 골전이가 7예였으며, 다발성 전이 중 뇌 및 폐전이가 2예, 뇌 및 골전이가 1예, 폐, 골, 종격동 전이가 1예였다.

원격전이 장기별 분포 양상을 보면 폐전이 10예 중 단일 병변(single lesion)을 보이는 경우가 2예, 다발성 병변(multiple lesion)을 보이는 경우가 8예였으며, 대결절성 전이양상(macronodular pattern)을 보이는 경우가 5예, 소결절성 전이양상(micronodular pattern)을 보이는 경우가 5예였다.

Table 1. Treatment modalities for distant metastatic lesions

Site of metastasis	Treatment methods	Number
Lung	High dose *RI	9
	Surgery+high dose RI	1
Bone	Surgery+† XRT+high dose RI	6
	XRT+high dose RI	3
Brain	Surgery+XRT+high dose RI	2
	‡ Gamma+XRT+high dose RI	1

*RI = radioactive iodine treatment; † XRT = external beam irradiation therapy; ‡ Gamma = gamma knife surgery.

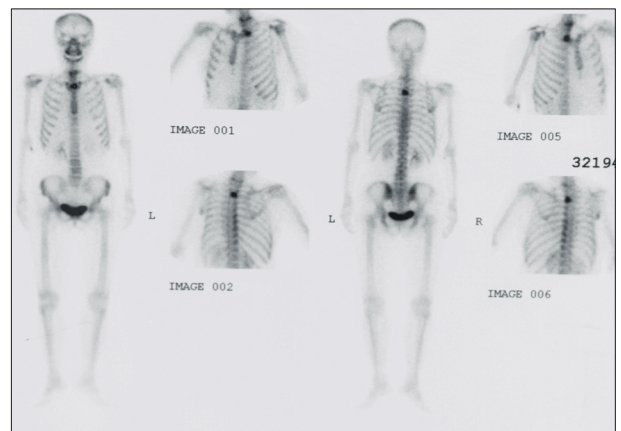


Fig. 3. A case who presented initial symptom as a back pain. Distant metastasis was failed to confirm by biopsy but diagnosed by imaging studies and elevated serum Tg level (184 ng/ml). WBBS shows abnormal uptake on C7~T1.

골전이 9예 중 척추 전이가 3예, 골반(pelvic bone) 및 천골(sacrum) 전이가 2예, 늑골(rib) 및 하악골(mandible) 1예, 견갑골(scapula) 1예, 흉골(sternum) 1예 및 두개골(skull) 1예였다. 뇌전이 3예 중 단일 병변을 보인 경우가 2예였으며, 각각 우측 두정엽(right occipitoparietal cortex) 병변 및 좌측 전두두정엽(left frontoparietal cortex) 병변이었다. 뇌전이 중 나머지 1예에서는 다발성 대뇌피질 병변을 보였다.

원격전이 병변의 방사성 요오드 흡착 여부를 살펴보면, 전체 22개의 병변 중 16개(72.7%)에서 요오드 흡착 양상을 보였다. 장기별로는 폐의 경우 80.0% (8/10), 골의 경우 66.7% (6/9) 및 뇌의 경우 66.7% (2/3)의 빈도였다.

3) 원발 갑상선암의 임상상 및 병리 조직 소견

원발 갑상선암의 평균 크기는 2.4 cm (0.5~3.4)였으며, 피막침범이 있었던 경우가 9예(50.0%), 띠근육 침범이 1예(5.6%), 반회 후두 신경 침범이 1예(5.6%)였다. 단일병소가 4예(22.2%), 다발성 병소가 14예(77.8%)였다. 중앙 구획 림프절 침범을 보인 경우가 7예(38.9%)였으며, 측경부 림프절 전이를 보인 경우는 4예(22.2%)였다. 조직학적으로 유두상 갑상선암이 10예(55.6%), 여포상 갑상선암이 8예(44.4%)였다.

4) 원발 종양의 병리조직학적 특성에 따른 전이 양상

대상군에서 국소 림프절 전이를 보인 경우는 유두상 갑상선암이 6예(60%)로 여포상 갑상선암 3예(37%)에 비해 호발하였다. 원격전이 양상을 비교해보면 유두상암의 경우 단일 전이가 8예(80%), 다발성 전이가 2예(20%)이고, 여포상암의 경우 단일 전이가 6예(75%), 다발성 전이가 2예(25%)로 큰 차이를 보이지 않았다. 유두상암의 경우 단일 폐전이 5예, 단일 골전이 3예 외 뇌 및 골전이 1예, 뇌 및 폐전이 1예로서 단일 폐전이가 가장 높은 빈도를 보였다. 반면, 여포상암의 경우 단일 골전이 4예, 단일 폐전이 2예 외 뇌 및 폐전이 1예, 골 및 폐전이 1예로 단일 골전이가 가장 높은 빈도를 보였다.

5) 치료 결과

전체 18예 중 마지막 추적일을 기준으로 9예가 무병생존, 8예가 유병생존 상태이고 1예에서 질병 관련 사망(disease-specific death)을 보였다. 추적 관찰 기간 동안 원발 갑상선암 수술부위의 경부 국소 재발을 보이는 경우는 없었다. 유병생존 상태인 8예의 경우 7예에서는 방사성 요오드 스캔 등의 영상학적 검사상 원격전이 부위가 잔존해 있는 경우이고, 나머지 1예에서는 영상학적 검사상 이상소견은 없었으나 혈청 티로글로불린 수치만 높은 상태였다.

혈청 티로글로불린 수치는 진단 당시 평균 229.1 ng/ml (3.25~780)였으나 치료 후 평균 73.5 ng/ml (0.12~500)로 감소하였다. 원격전이에 대한 치료 후 티로글로불린 수치는

Table 2. Analysis of the clinicopathologic characteristics & treatment outcomes

Characteristics	Disease-free survival number (%)	P value
Gender		0.577
Female	9/12 (75%)	
Male	6/12 (50%)	
Age		0.599
<45	3/5 (60%)	
≥45	6/13 (46.2%)	
Capsular invasion		0.637
No	4/9 (44.4%)	
Yes	5/9 (55.6%)	
Strap muscle invasion		0.765
No	8/16 (50%)	
Yes	1/2 (50%)	
Pathology		0.058
Papillary	7/10 (70%)	
Follicular	2/8 (25%)	
Tumor size		0.134
≤1 cm	2/2 (100%)	
>1 cm	7/16 (43.8%)	
Central lymph node metastasis		0.629
No	6/11 (54.5%)	
Yes	3/7 (42.9%)	
Lateral cervical lymph node metastasis		0.490
No	8/14 (57.1%)	
Yes	1/4 (25%)	
Tumor multiplicity		0.023
No	4/4 (100%)	
Yes	5/14 (35.7%)	
Sites of distant metastasis		0.066
Single lung metastasis	4/7 (57.1%)	
Single bone metastasis	5/7 (71.4%)	
Multiple metastasis	0/4 (0%)	
Multiple distant metastasis		0.009
No	9/14 (64.3%)	
Yes	0/4 (0%)	
Radioiodine uptake on metastatic site		0.134
No	0/2 (0%)	
Yes	9/16 (56.3%)	
Thyroglobulin level after treatment		0.158
Normalize	8/13 (61.5%)	
Partial response	1/2 (50%)	
No change	0/3 (0%)	
Surgical resection of metastatic lesion		0.157
Yes	6/9 (66.7%)	
No	3/9 (33.3%)	
External irradiation therapy for metastatic lesion		0.629
Yes	5/11 (45.5%)	
No	4/7 (57.1%)	

13예(72.2%)에서 10 ng/ml 이하로 감소하였고 2예(11.1%)에서는 부분적 감소를 보였지만 여전히 높은 상태였으며, 3예(16.7%)에서는 전혀 감소를 보이지 않았다.

질병관련 사망을 보인 1예는 최초 내원 시 두통, 오심, 하지 저린 증상을 호소한 54세 남자 환자였다. 뇌전산화 단층 촬영상 좌측 전두정엽(fronto-parietal cortex) 종괴(약 2.4×1.7 cm)에 의한 뇌실질의 압박 및 뇌부종이 관찰되었고, 단순흉부촬영상 다발성 대결절성 폐결절이 발견되었다. 뇌종양의 폐전이 의심하에 두경부 외부방사선 치료(3,000 cGY) 후 뇌종괴 제거와 골파두개성형술(osteoclastic cranioplasty)을 시행하였다. 수술 후 뇌종괴의 병리조직 검사상 전이성 여포상암이 진단되어, 원발암 역추적을 위해 시행한 두경부 초음파상 약 3.0×2.5 cm 갑상선 종괴가 발견되었다. 갑상선 전절제술 및 중앙 구획 림프절 청소술을 시행하고 병리 조직 검사를 한 결과 여포상 갑상선암으로 최종 진단되었다. 기타 영상학적 검사상 뇌와 폐전이 이외 원격 전이 소견은 없었으며, 수술 후 4주 뒤 200 mCi 고용량 방사성 요오드 치료를 시행하였다. 하지만, 요오드 치료 후 시행한 스캔상 폐전이 부위의 방사성 요오드 흡착은 관찰되지 않았다. 수술 전 혈청 티로 글로불린 수치는 110.27 ng/ml였으며, 치료 후 53.3 ng/ml로 부분적 감소를 보였다. 추적 관찰 중 흉부 전산화 단층 촬영상 폐전이의 호전을 보이지 않아, 200 mCi의 고용량 방사성 요오드 치료를 6개월 간격으로 4회 추가하였으나, 치료에 큰 반응없이 원격전이 최초 진단 후 55개월만에 폐전이 및 뇌전이의 심화, 복강 내 전이로 인한 전신상태의 악화로 사망하였다.

6) 생존율 및 치료 반응 예측 인자 분석

10년 전체 생존율(10 years overall survival rate)은 91.7%였고, 10년 무병 생존율(10 years disease-free survival rate)은 51.4%였다. 각각의 임상병리적 특징들과 치료 결과의 관계를 분석한 결과 원발 종양의 다발성($P=0.023$) 및 타 원격전이 동반군($P=0.009$)에서 불량한 치료 결과를 보였다. 하지만, 원발암의 병리소견, 원격전이 장기, 원격전이 부위의 요오드 섭취능, 원격전이 부위의 수술적 제거 유무 등의 인자들은 예후에 통계적으로 의미 있는 영향을 주지는 않았다(Table 2).

고 찰

원격전이가 최초 임상증상으로 발현된 분화 갑상선암은 매우 드물어 문헌상 발표된 예가 적다.(5, 9-11) 연령별로 원격전이 진단은 60세 전후에서 빈발하다고 알려져 있다.(1-5,20) 저자들이 경험한 대상군은 전체 분화 갑상선암의 0.4%, 원격전이의 16.1%의 빈도를 나타내어 매우 낮은 빈도를 보였다. 또한 본 연구에서는 평균 49세에 원격 전이의 증상이 발현되었고, 전체적으로 9세에서 66세까지 다양한 연령분포를 보였다.

원격전이의 임상증상은 대부분 비특이적 증세로 발현된다. 따라서 전이 부위의 생검 등을 통한 조직학적 진단이 가능한 경우에는 원발 병소에 대한 진단적 접근이 용이하지만, 전이 부위의 조직병리검사를 통한 확진이 어려운 경우에는 원발암 추적을 위한 전신적인 영상학적 검사가 필요하다.(1-3,5-7) 본 연구에서는 9예의 경우 최초 발견 시 원격전이의 조직병리 진단이 가능하였고, 나머지 9예의 경우에는 전신적인 영상학적 검사 및 혈청 티로글로불린 등을 통해 원발 병소에 대한 우회적인 접근법이 시도되었다.

원격전이 동반 시 예후 예측 인자에 대해서는 많은 보고들이 있어 왔다. 원격전이 진단 당시의 연령, 전이장기, 다발성, 요오드 흡착 여부뿐 아니라 원발암의 특징 및 국소 진행 정도 등의 다양한 요소가 예후와 관계된다고 알려져 왔지만, 아직도 논란이 많은 상태이다.(1-5,7-11,16,21) 즉, 원격전이 진단 당시 연령이 높을수록 생존율이 낮다고 알려져 있지만, 관계가 없다는 주장도 있다.(7-11,16) 원격전이 장기별로는 폐전이의 경우 다른 원격전이보다 양호한 치료 결과를 보인다는 보고가 있으며, 특히 다발성 원격 전이의 경우에 단일 원격전이에 비해 불량한 예후를 보인다고 보고되어 왔다.(17,23) 요오드 스캔상 흡착을 보이는 경우 양호한 예후를 보인다는 주장이 있는가 하면, 상관관계가 없다는 보고도 있다.(1-5,20,22,23) 그 외에도 원발암의 크기, 피막침습, 국소 장기 침습, 측경부 림프절 침범 등이 예후와 관계있다는 보고들도 있다.(15,16,22,23) 본 대상군에서는 치료 결과에 영향을 주는 인자로 원발암의 다발성 여부 및 다발성 원격장기 전이만이 통계학적 분석상 의미 있는 결과를 보였다.

원격전이의 치료방법에 있어서 원발암의 완전한 수술적 제거 후 고용량 방사선 요오드 치료의 시행은 이미 표준화되어 있는 치료법이다. 그 외 원격전이 부위에 대한 치료방법으로 전이 부위에 따라 수술적 제거술, 외부 방사선 치료법, 감마 나이프 치료법, 선택적 동맥 색전술 등을 시행하고 있으나, 치료효과 및 적응증에 대해서는 아직도 논란이 많은 상태이다.(5,16,21-24) 특히 원격전이 부위의 수술적 제거술이 장기적인 생존율의 향상 및 통증 경감의 효과가 있다고 여러 문헌에서 보고 되었으나, 생존율에는 크게 영향을 미치지 못한다는 의견도 있다.(15,16,21-23) 저자들은 본 대상군 모두에서 원격전이 부위에 대해 적극적인 다양한 치료방법을 시도하였다. 하지만, 대상군 전체의 장기 생존율과 무병 생존율은 아주 양호한 결과를 보인 반면, 원격전이에 대한 각각의 치료방법이 치료결과에 통계학적 분석상 영향을 주지 않는다는 결과가 나왔다. 하지만 각각의 치료방법에 따른 치료반응을 분석하기에는 대상군이 부족하기 때문에 이 결과만으로 정확한 결론에 도달하기는 어렵다. 따라서 향후 전향적인 연구를 통한 대규모의 환자를 대상으로 하여 각각의 예후인자들에 대한 분석이 필요할 것으로 여겨진다.

원격전이의 경우 10년 생존율이 폐전이 62~86%, 골전이 13~21%, 뇌전이 10% 이하로 알려져 있다.(1,3,4,6-8) 원격전이 부위의 증상이 발현되는 경우에 생존율이 높다는 보고가 있는가 하면, 원격전이가 최초 임상증상으로 발현된 경우 10년 생존율은 43%를 보이므로 예후가 불량하다는 상반된 보고도 있어 아직 논란이 많은 상태이다.(1,5,8,22,23) 최근의 연구에서는 원격전이의 발현시기가 예후에 영향을 주는 것이 아니라, 원격전이 발견 시의 조기 진단과 치료가 양호한 치료결과를 가져왔다는 주장들이 있다. 즉 임상증상으로 혹은 동시성으로 발현된 원격전이의 경우 정확한 진단적 접근법을 통한 적절한 치료가 조기에 이루어지므로, 진단 및 치료가 지연되는 경우보다 양호한 예후를 보인다는 해석이다.(1,4,12-16) 본 연구에서는 원격전이가 임상증상으로 발현된 분화 갑상선암의 10년 평균 생존율은 91.7%였으며, 10년 무병생존율은 51.4%를 보였다. 즉, 전체 대상군들이 비교적 양호한 치료 결과와 높은 생존율을 보였는데, 이는 원격전이 진단 시 원발암에 대한 정확한 진단적 접근법을 통해 조기 진단이 이루어졌고 원격전이에 대한 적극적이고 적절한 치료가 이루어졌기 때문일 것으로 생각된다. 따라서 본 대상군들과 마찬가지로 원격전이의 발현 시기와 상관없이 정확한 진단과 적극적인 치료가 이루어진다면 생존율 향상에 도움을 줄 수 있으리라고 기대된다.

결 론

원격전이가 최초의 임상증상으로 나타난 경우 원발 갑상선암에 대한 진단으로 원격전이 부위의 생검 혹은 세침흡입 검사를 통해 진단이 가능하나, 불가능한 경우에는 방사성 요오드 스캔 및 혈청 티로글로블린 수치가 진단에 도움이 될 수 있다. 분화갑상선암의 원격전이 동반 시 예후가 불량하다고 알려져 있지만, 정확한 진단을 통한 적극적이고 적절한 치료를 원발암과 원격전이 부위에 적용한다면 비교적 양호한 예후를 기대할 수 있을 것이다. 그러나 원발암이 다발성이거나, 원격 전이 부위가 여러 장기로 나타나면 불량한 예후를 보인다. 향후 대상군이 더 많이 수집되고 전향적인 연구가 이루어진다면 특징적인 치료 반응 관련 인자를 규명할 수 있을 것이며, 가장 효과적인 치료법에 대한 지표가 확립될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Lin JD, Huang MJ, Juang JH, Chao TC, Huang BY, Chen KW, et al. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid* 1999;9:1227-35.
- 2) Mizukami Y, Michigishi T, Normomura A, Hashimoto T, Terahata S, Noguchi M, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinomas: a clinical and pathologic study. *Hum Pathol* 1990;20:283-90.
- 3) Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-7.
- 4) Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope* 2005;115:661-7.
- 5) Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997;174:474-6.
- 6) Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA, Nissan A, Brennan MF, Shah JP, et al. The role of operations for distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:636-43.
- 7) Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:243-9.
- 8) Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol.* 2005;63:87-93.
- 9) Rodrigues G, Ghosh A. Synchronous bony and soft tissue metastases from follicular carcinoma of the thyroid. *J Korean Med Sci* 2003;18:914-6.
- 10) Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Baysal T, Mizrak B. Follicular thyroid cancer presenting initially with soft tissue metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:27-9.
- 11) Wong GKC, Boet R, Poon WS, Ng HK. Lytic skull metastasis secondary to thyroid carcinoma in an adolescent. *HKMJ* 2002;8:149-51.
- 12) Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freeman S, Brennan M, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:191-7.
- 13) Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Candidate's thesis. *Laryngoscope* 2004;114:393-402.
- 14) Lin JD, Chao TC, Hsueh C. Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23-year retrospective study. *Endocrine Journal* 2004;51:219-25.
- 15) Mishra A, Mishra SK, Agarwal A, Das BK, Agarwal G, Gambhir S. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinicopathological profile and outcome in an iodine deficient area. *World J Surg* 2001;26:153-7.
- 16) Wood WJ Jr, Singletary SE, Hickey RC. Current results of treatment for distant metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1989;124:1374-7.
- 17) Niederle B, Roka R, Schemper M, Fritsch A, Weissel M, Ramach W. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results. *Surgery* 1986;

- 100:1088-97.
- 18) Verburg FA, Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:33-7.
- 19) Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. Therapeutic controversy: the use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4195-203.
- 20) Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstahl EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2041-5.
- 21) Marcocci C, Pacini F, Elisei R, Schipani E, Ceccarelli C, Miccoli P. Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1989;106:960-6.
- 22) Tickoo SK, Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Larson SM, Robbins RJ, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: a histopathologic study with clinical correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1440-7.
- 23) Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudeczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma-surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol* 2002;56:377-82.
-

Book: Journal

Cat: Original

Extra:

No: Jkss071-02-05

Issn: 1226-0053

Vol: 071

Num: 02

Regnum: 05

StartPage: 105

LastPage: 111

TotPage: 7

HSubject: 원격전이가 최초 증상으로 발현된 분화 갑상선암

ESubject: Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting Distant Metastases as a Initial Sign

HAuthor: 이잔다·남기현·임치영·정웅윤·박정수

EAuthor: Jandee Lee, M.D., Kee-Hyun Nam, M.D., Chi-Young Lim, M.D., Woong Youn Chung, M.D. and Cheong Soo Park, M.D.

HmainAuthor: 박정수

EmainAuthor: Cheong Soo Park

HPlace: 연세대학교 의과대학 외과학교실

EPlace: Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

HPublisher: 대한외과학회

EPublisher: J Korean surgical society

Publisher_date: 2006-07-30

HAbstract:

EAbstract: Purpose: Distant metastases, as the initial sign of a differentiated thyroid carcinoma, are extremely rare. The clinical characteristics for such cases remain to be established. This study was performed to characterize the clinical presentation, treatments, and outcome in such patients. Methods: Between January 1986 and February 2005, of 4,525 differentiated thyroid cancer patients, 18 presented with distant metastases as the initial sign (0.4%). These comprised of 6 men and 12 women, with a median age of 49 years (range 9~66). Of the 18 patients, 8 (44.4%), 7 (38.9%), and 3 (16.7%) disclosed symptoms from lung, bone, and brain (16.7%) metastases, respectively. The median follow-up was 92 months, ranging from 18 to 198. Results: The symptoms included cough and sputum (n=5), hemoptysis (n=2) and a lung mass (n=1) from lung metastases, back pain (n=3), a palpable mass (n=2) and a pathologic fracture (n=2) from bone metastases, as well as a headache with nausea (n=3) in all cases with brain metastases. The sites of metastases were the lung only in 7 (38.9%), bone only in 7 (38.9%) and multi-organ in 4 (22.2%). The histological diagnoses were a papillary carcinoma in 10 and a follicular carcinoma in 8. All patients underwent a total thyroidectomy followed by therapeutic radio-iodine therapy (RAI) and TSH suppressive treatment. For the metastatic lesions, aggressive treatment modalities, including surgical resection (n=9), external beam radiation (n=11), gamma-knife surgery (n=1) and a combination of these, were performed. The 10 year overall and disease-free survivals were 91.7 and 51.4%, respectively. There was only one disease-related death (1.6%). Tumor multiplicity (p=0.023) and multi-organ metastasis (p=0.009) were significant predictors of a poor prognosis. Conclusion: Clinical symptoms, history, physical examination, imaging studies and histological confirmation of distant metastatic lesions are important in the initial diagnostic approach. Even though distant metastasis presented as the initial sign, a 10-year disease-free survival rate of 50% was obtained. Radical

resection of primary and metastatic lesions combined with high dose RAI treatment and/or external irradiation lead to long-term survival. (J Korean Surg Soc 2006;71:105-111)

HKeywords: 원격전이, 최초 임상증상, 분화 갑상선암

EKeywords: Distant metastasis, Initial sign, Differentiated thyroid carcinoma

File_name: Jkss071-02-05.pdf