

폐 전이 유두상 갑상선암의 예후인자 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹한림대학교 의과대학 강동성심병원 외과학교실

남기현 · 윤종호¹ · 장항석 · 박정수

Analysis of Prognostic Factors in Patients with Pulmonary Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma

Kee-Hyun Nam, M.D., Jong Ho Yoon, M.D.¹, Hang-Seok Chang, M.D. and Cheong Soo Park, M.D.

Purpose: This study aimed to investigate the factors influencing long-term outcome after treatment in patients with pulmonary metastasis from papillary thyroid carcinoma.

Methods: Of the 2,832 patients with papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy at Yonsei University Medical Center from 1986~2003, 51 patients were identified to have a pulmonary metastasis. A retrospective review of 51 patients was done through medical records.

Results: The study group comprised 25 females and 26 males. The mean age at primary diagnosis was 45 years (range, 8~79 years). Mean follow-up was 36 months after diagnosis of pulmonary metastasis. Disease-specific survival rates at 5 and 10 years were 81% and 48%, respectively. By univariate log-rank survival analyses, age at diagnosis, postoperative radioactive iodine treatment, metastasis at diagnosis, multiple organ involvement, uptake of radioactive iodine by pulmonary metastasis and high dose of radioactive iodine treatment were significant. However, by multivariate Cox-regression analyses, age at diagnosis and high dose of radioactive iodine treatment were proven to be significant influencing factors for survival.

Conclusion: Young age at diagnosis and high dose of radioactive iodine treatment are the most significant prognostic factors positively influencing survival in patients with pulmonary metastasis from papillary thyroid carcinoma. (*J Korean Surg Soc* 2005;68:178-184)

Key Words: Papillary thyroid carcinoma, Pulmonary metastasis, radioactive iodine, Prognostic factor, Survival rate

중심 단어: 유두상 갑상선암, 폐 전이, 방사성 요오드, 예후인자, 생존율

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine and ¹Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

유두상 갑상선암은 가장 흔한 갑상선암으로 다른 형태의 갑상선암에 비해 예후가 좋고 원격전이가 드문 암이다. 유두상 갑상선암은 경부와 종격동 림프절 전이가 빈번하나 국소 림프절 전이가 생존율에는 큰 영향을 주지 않는다. 그러나 원격전이가 발생하면 불량한 예후를 보이며 원격전이 기관으로는 폐가 가장 호발하는 부위이다. 1987년 Hoie 등(1)은 91예의 원격 전이 유두상 갑상선암 중 흉곽 내 전이가 73예(80%)였고 원격 전이 유두상 갑상선암의 2년 내 사망률을 70%로 보고하였다. Dinneen 등(2)은 100예의 원격 전이 유두상 갑상선암 중 폐가 71예(71%)로 가장 많다고 하였으며, 폐로 전이되면 10년 사망률이 60% 이상으로 일반적인 유두상 갑상선암의 사망률보다 매우 높다고 하였다. Shoup 등(3)은 242예의 원격 전이 분화 갑상선암에서 폐 전이가 103예(43%)였으며 45세 이상군과 폐 전이 이외의 타 장기 병발이 나쁜 예후를 보인다고 하였다.

위와 같이 구미에서는 유두상 갑상선암의 폐 전이에 대한 연구가 많이 있으나 국내에서는 아직까지 이에 대한 연구가 많지 않은 실정이다. 본 연구에서는 최근 18년간 경험한 폐 전이 유두상 갑상선암 51예의 임상 특징과 치료결과 등을 후향적으로 분석하여 폐 전이 유두상 갑상선암의 생존율에 미치는 독립적인 예후인자가 있는지를 알아 보고자 하였다.

방 법

1986년 1월부터 2003년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 외과에서 유두상 갑상선암으로 수술을 받은 2,832예 중 폐 전이가 있는 51예를 연구 대상으로 하였다.

책임저자 : 박정수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5546, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysurg@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2004년 10월 11일, 게재승인일 : 2004년 12월 27일
본 논문의 요지는 2004년 추계외과학회에서 발표된 내용임.

원래는 52예였으나 1예는 유두상 갑상선암으로 갑상선 근절제술 후 17개월째 급성 호흡곤란과 중증 복수로 내원하여 흉부 및 복부 컴퓨터 단층 촬영 후 내원 당일 사망한 환자로서 검사결과 양측 폐에 다발성 전이 병소와 악성 간종양이 관찰되었으나 원발 병소가 불분명하여 본 연구에서 제외하였다.

수술방법은 갑상선과 림프절 광청의 정도에 따라 분류하였고, 종양의 근치적 절제 여부에 따라 근치 절제와 비근치 절제로 구분하였다. 근치 절제는 종양이 육안적으로 완전히 제거된 경우이며 비근치 절제는 최종 병리조직검사 결과 절제 변연에서 암세포가 관찰되는 경우나 수술기록에서 비근치 절제로 명시된 경우로 하였다.

병리조직학적 소견으로는 종양의 크기, 피막 침습, 갑상선의 주변조직 침습, 종양의 다발성과 양측성 병소 유무, 림프절의 전이 유무를 조사하였다.

모든 대상 환자들은 수술 후 본원 외래에서 정기적인 진찰과 검사를 하였다. 수술 후 고위험군에 해당하여 잔여 갑상선 조직 제거(ablative radioactive iodine therapy)나 동시성 폐 전이의 치료 목적으로 방사성 요오드 치료(therapeutic radioactive iodine therapy)의 대상이 되는 43명의 환자들은 수술 후 4~6주에 방사성 요오드 치료를 한 후 48시간 뒤에 방사성 요오드 전신촬영을 하였다.

폐 전이는 갑상선암 치료 시 폐 전이가 발견된 동시성 폐 전이와 수술 후 외래 추적 관찰 중에 발견된 이시성 폐 전이로 분류하였다. 폐 전이는 흉부 X-선 검사나 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 또는 방사성 요오드 전신촬영으로 확인하였으며 최초 수술 후 6개월 이후에 진단된 폐 전이를 이시성으로 판단하였다. 폐 전이의 타장기로의 원격전이가 의심되는 환자들은 다른 적절한 진단술기를 통해 타장기 전이를 진단하였다.

폐 전이 치료로 고용량 방사성 요오드 치료를 시행한 군과 시행하지 않은 두 군으로 분류하였고, 방사성 요오드 치료를 하지 않은 군은 항암요법이나 외부 방사선 요법 혹은 대증적 치료를 받은 환자들로 구성되었다. 고용량 방사성 요오드 치료는 1회당 150~200 mCi의 용량으로 6~12개월 간격으로 수 차례 투여하였다.

생존한 환자들의 치료성적은 고용량 방사성 요오드 치료 후 흉부 X-선 검사, 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 방사성 요오드 전신촬영에서 폐 전이 병소가 완전히 소멸된 상태를 무병 생존으로 판정하였으며, 폐 전이 병소가 잔존해 있는 상태를 유병 생존으로 분류하였다.

사망원인은 사망 직전의 입원 기록과 사망진단서를 통하여 분석하였다. 생존율 분석에 사용된 연령은 갑상선암 진단시의 연령을 기준으로 하였고 연령별 생존율 비교를 위해 45세 미만군과 이상군으로 분류하였는데 이는 현재 American Joint Committee on Cancer 병기 분류 체계와 동일성을 유지하기 위함이었다.

생존기간은 동시성 폐 전이군은 최초 진단 시기부터, 이시성 폐 전이군은 폐 전이 진단시기부터 사망이 확인된 시기 혹은 2004년 3월까지로 한정하여 생존율을 조사하였다. 추적 소실된 예는 없었으며 평균 추적 기간은 36개월(범위, 2~182개월)이었다. 생존한 40예의 평균 추적 기간은 39개월(범위, 3~182개월)이었고 사망한 11예의 평균 추적 기간은 28개월(범위, 2~93개월)이었다.

통계분석은 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS 11.0을 이용하였다. 폐 전이 유두상 갑상선암의 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며, 예후인자들의 단변량 분석은 log rank test를 이용하였다. 다변량 분석은 Cox의 비례위험모델을 forward stepwise likelihood ratio 방법으로 하였다. 단변량 분석에서 유의하다고 판정된 예후 인자들을 다시 다변량 분석에 투입하였다. $P < 0.05$ 의 범위를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 최초 진단 시 임상증상

진단 시의 평균 연령은 45세(범위, 8~79세)였고, 성별분포는 남자가 26예, 여자가 25예로 남녀 비가 1.04 : 1였다(Table 1). 최초 내원 당시 전경부 종괴가 35예(68.6%)로 가장 많았으며 다음으로 측경부 림프절 축지가 7예(13.7%)이었다. 그 외의 증상으로는 애성 5예(9.8%), 객혈 및 기침과 같은 폐 전이 증상을 보인 경우가 3예(5.9%), 연하장애가 1예(2%) 있었다.

2) 수술방법, 수술 소견, 수술후 보조치료

갑상선 절제범위는 갑상선 전절제술이 47예(92%)로 가장 많았고 아전절제술이 3예(6%), 완전 절제가 불가능하여 시행한 암 축소수술이 1예(2%)였다. 림프절 절제 범위는 29예(56.9%)에서 중앙경부와 측경부 림프절 광청술을 동시에 시행되었고, 18예(35.2%)는 중앙경부 림프절 광청술만 시행되었고, 3예(5.9%)는 림프절 절제술이 시행되지 않았다. 나머지 1예(2%)는 완전 절제가 불가능하여 림프절 조직 생검만을 하였다. 45예(88%)는 근치 절제였고 6예(12%)는 비근치 절제였다(Table 1).

수술 당시 갑상선의 주변장기들로의 국소 침윤을 보인 경우가 19예(37.3%) 있었다. 국소 침윤 장기들로는 기관이 9예로 가장 많았고, 다음으로 피대근 8예, 회귀성 후두 신경과 내경정맥이 각각 6예, 식도 5예, 흉쇄 유돌근 4예 순이었다.

33예(64.7%)에서 수술 후 150 mCi 내지 200 mCi의 고용량 방사성 요오드를 투여하였는데 이 중 21예(41.2%)는 동시성 폐 전이의 치료 목적으로, 12예(23.5%)는 폐 전이가 수술 직후 발견되지는 않았으나 국소 침윤과 다발성 림프절 전이 때문에 투여하였다. 10예(19.6%)는 갑상선 잔여조직 제거를 위해 30~60 mCi의 방사성 요오드가 투여되었으며, 나머지 7예(13.7%)는 방사성 요오드 치료 없이 갑상선 자극

Table 1. Clinicopathological characteristics of the patients with pulmonary metastases from papillary thyroid cancer

Characteristics	n=51	%
Demographics		
Median age (range)(y)	45 (8~79)	
<45	20	39.2
≥45	31	60.8
Gender		
Male	26	51.0
Female	25	49.0
Surgery		
Thyroid surgery		
Total thyroidectomy	47	84.3
Less than total thyroidectomy	3	13.7
Debulking	1	2.0
Node dissection		
CCND*+MRND [†]	29	56.9
CCND	18	35.2
Sampling	1	2.0
None	3	5.9
Complete resection		
Yes	45	88.2
No	6	11.8
Pathology		
Median tumor size (range)(cm)	3.4 (0.2~9.5)	
Capsule invasion		
Yes	42	82.4
No	9	17.6
Invasion to surrounding organ		
Yes	19	37.3
No	32	62.7
Lymph node metastases		
Yes	46	90.2
No	5	9.8
Postoperative adjunctive therapy		
RAI (ablation+therapeutic)	43	84.3
Radiotherapy	1	2.0
None	7	13.7
Pulmonary metastasis		
At primary diagnosis		
Yes	22	43.1
No	29	56.9
Site of metastases		
Lung only	37	72.5
≥2 organs	14	27.5
Metastasis related symptoms		
Yes	18	35.3
No	33	64.7
RAI [‡] uptake status		
Unknown	6	11.5
Absent	12	23.5
Present	33	65.0
RAI [‡] therapy		
Yes	45	88.2
No	6	11.8

*CCND = central compartment neck dissection; [†] MRND = modified radical neck dissection; [‡] RAI = radioactive iodine.

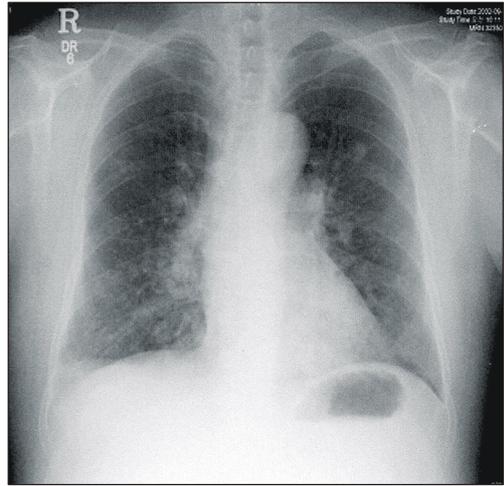


Fig. 1. Chest radiograph shows bilateral hemogenous lung metastases.



Fig. 2. I¹³¹ whole body scan shows bilateral hemogenous lung metastases.

호르몬 억제치료만을 했고, 1예(2%)는 경부 잔존암에 대한 외부 방사선 치료를 하였다(Table 1).

3) 병리조직 소견

종양의 평균 크기는 3.4 cm (0.2~9.5 cm)이었고 42예(82.4%)에서 피막 침습이 있었다. 다중심성 병소는 32예(62.7%)에서, 양측성 병소는 29예(56.9%)에서 관찰되었다. 46예(90.2%)에서 경부 림프절 전이 소견이 보였다(Table 1).

4) 폐 전이 진단 전, 후의 국소 재발 병변

26예(51%)에서 폐 전이 진단 전, 후에 국소적으로 경부 재발이 확인되었다. 재발 부위로는 측경부 림프절이 18예

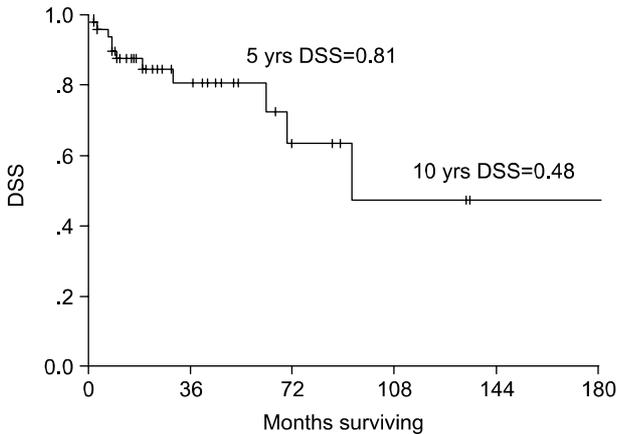


Fig. 3. Kaplan-Meier disease specific survival for patients with pulmonary metastases from papillary thyroid cancer.

(69.2%), 중앙경부 림프절이 7예(26.9%)였고 나머지 1예(3.9%)는 반대측 갑상선이었다.

5) 폐 전이 시기에 따른 분류, 진단 방법 및 타장기 병발 여부

최초 진단 시 발견된 동시성 폐 전이가 22예(43.1%)였고 수술 후 6개월 뒤에 발견된 이시성 폐전이가 29예(56.9%)였다.

18예(35%)는 흉부 X-선 검사에서만 발견되었으며(Fig. 1) 이 중 6예(11.5%)는 방사성 요오드 전신촬영을 하지 않았고, 나머지 12예(23.5%)는 방사성 요오드 전신촬영은 음성이었으나 흉부 X-선 검사에서 폐 전이 소견을 보였다. 25예(49%)는 흉부 X-선 검사와 방사성 요오드 전신촬영의 두 검사에서 폐 전이 소견을 보였으며, 8예(16%)는 흉부 X-선 검사는 음성이었으나 방사성 요오드 전신 촬영에서만 폐 전이가 발견되었다(Fig. 2). 따라서 방사성 요오드 전신촬영을 시행한 45예 중 33예(73%)에서 방사성 요오드 흡착이 있는 폐 전이가 진단되었다(Table 1). 폐 전이 진단 전, 후에 타장기에의 병발 전이가 14예(27.5%)에서 있었으며 뼈 전이가 8예로 가장 많았고 다음으로 뇌 전이 5예, 종격동 전이 3예, 간 전이 3예 순이었다.

6) 폐전이 치료방법 및 생존여부

동시성 폐 전이 22예와 이시성 폐 전이 29예 중 23예, 도합 45예에서 고용량 방사성 요오드 치료를 하였다. 이시성 폐 전이가 있던 나머지 6예(11.8%)는 치료하지 못하였다. 고용량 방사성 요오드 치료 회수는 평균 2.9회(범위, 1~4회)였고, 치료 용량은 평균 576 mCi (범위, 150~800 mCi)이었다. 고용량 방사성 요오드 치료를 하지 못한 6예 중 5예는 폐 전이 진단 시 이미 뇌, 뼈, 심장에 병발 전이가 있었으며, 이 5예 중 3예는 불량한 전신상태로 사망하였고, 다

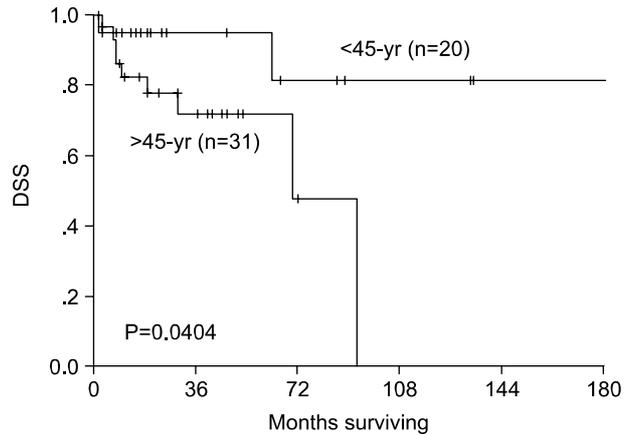


Fig. 4. Kaplan-Meier disease specific survival according to age.

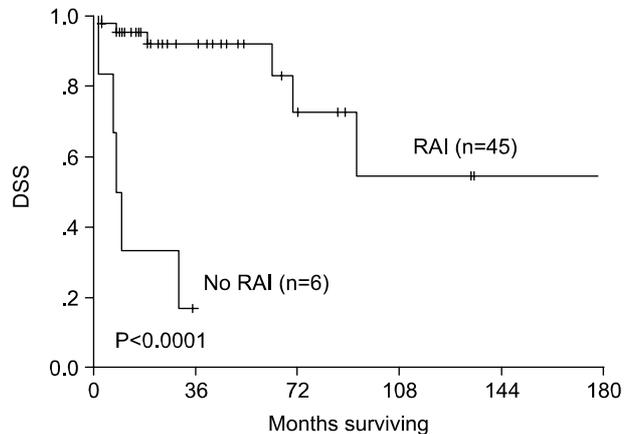


Fig. 5. Kaplan-Meier disease specific survival according to RAI therapy for pulmonary metastases.

른 각각 1예에서는 폐 전이 치료를 위해 외부 방사선 치료와 항암화학요법을 시행하였으나 치료 반응이 없어 사망하였다. 나머지 1예는 수술 후 71개월에 폐와 간 전이가 PET scan에서 동시에 발견된 증례로 불량한 전신 상태로 추가 치료를 하지 못한 경우이며 마지막 추적일까지 유병 생존하고 있었다.

폐 전이 치료 후 마지막 추적일까지 51예 중 21예(41.2%)는 무병 생존, 19예(37.3%)는 유병 생존이었으며, 11예(21.6%)는 사망하였다.

7) 질병 특이 생존율 및 예후인자 분석

폐 전이 유두상 갑상선암의 5년 및 10년 질병 특이 생존율은 각각 81%와 48%이었다(Fig. 3). 단변량 분석에서 통계적으로 유의하게 질병 특이 생존율에 영향을 주는 인자들은 45세를 기준으로 한 연령군(P<0.0404, Fig. 4), 최초 수술 후 보조치료(P=0.0448), 폐 전이 진단 시기(P=0.0402), 폐 전

Table 2. Univariate survival analysis in patients with pulmonary metastases from papillary thyroid cancer

Variable	n=51	No. of survival	5-yr DSS* (%)	P-values
Age				
< 45-yr	20	18	95	0.0404
≥ 45-yr	31	22	72	
Gender				
Male	26	19	75	0.4536
Female	25	21	87	
Complete resection				
Yes	45	36	83	0.3711
No	6	4	67	
Capsule invasion				
Yes	42	32	76	0.3980
No	9	8	100	
Invasion to surrounding organ				
Yes	19	16	95	0.3775
No	32	24	72	
Lymph node metastasis				
Yes	46	35	78	0.2580
No	5	5	100	
Postoperative RAI [†]				
Therapeutic	33	28	90	0.0448
Ablation	10	7	72	
None	8	5	58	
PM [‡] at diagnosis				
Yes	22	20	90	0.0402
No	29	20	74	
Site of metastases				
Lung only	37	35	93	0.0002
≥ 2 organs	14	5	54	
PM [‡] related symptoms				
Yes	18	15	85	0.4383
No	33	25	80	
RAI [†] uptake status for PM [‡]				
Unknown	6	1	20	<0.0001
Absent	12	9	81	
Present	33	30	94	
RAI [†] therapy for PM [‡]				
Yes	45	39	92	<0.0001
No	6	1	17	

*DSS = disease specific survival; [†] RA = radioactive iodine, [‡] PM = pulmonary metastasis.

이의 타장기 전이(P=0.0002), 폐 전이 병소의 방사성 요오드 흡착유무(P=0.0137), 폐 전이 치료로서 고용량 방사성 요오드 치료유무(P<0.0001, Fig. 5)이었고, 통계적으로 의미가 없게 나온 인자들로는 성별, 갑상선 수술방법, 종양 크기,

Table 3. Multivariate survival analysis in patients with pulmonary metastases from papillary thyroid cancer

Variable	β	Relative risk (95% C.I.*)	P-values
Age	0.063	1.065 (1.010~1.123)	0.020
RAI [†] therapy for PM [‡]	2.628	13.847 (3.237~59.238)	<0.0001

*95% C.I. = 95% confidence interval; [†] RAI = radioactive iodine; [‡] PM = pulmonary metastasis.

피막 침습여부, 다중심성 및 양측성 병소, 갑상선의 국소 장기 침습, 국소 림프절 전이, 국소 경부 재발, 폐 전이 시 증상 발현 등이었다(Table 2).

다변량 분석에서는 연속변수로 투입한 연령(relative risk 1.065, 95% confidence interval 1.010~1.123)과 고용량 방사성 요오드 치료유무(relative risk 13.847, 95% confidence interval 3.237~59.238)가 질병 특이 생존율에 영향을 미치는 독립적 예후인자로 나왔다(Table 3). 즉 젊은 연령층과 고용량 방사성 요오드 치료를 받은 군이 양호한 생존율을 보였다.

고 찰

유두상 갑상선암의 원격전이 빈도는 약 1.4%에서 12.4% 까지 보고된 바가 있다.(1,4) 본 연구에서는 최근 18년간 경험한 유두상 갑상선암 2,832예 중에서 폐 전이가 증명된 예는 51예로서 1.8%의 빈도를 보였다.

여러 연구에서 원격 전이된 분화 갑상선암의 10년 사망률을 62~86% 정도로 보고하고 있다.(5-8) 본 연구에서는 폐 전이와 관련된 사망은 51예 중 11예였으며 5년과 10년 질병 특이 생존율은 각각 81%와 48%였다. Dinneen 등(2)은 50년 동안 Mayo Clinic에서 경험했던 원격 전이 유두상 갑상선암 100예를 대상으로 폐 전이 환자군의 5년 생존율이 타장기 전이 환자군의 5년 생존율보다 우수하다고 하였다. 본 연구에서도 48%의 10년 생존율을 나타내어 폐 전이가 타장기 전이에 비해 예후가 비교적 좋음을 반영하고 있다.

Mayo Clinic의 Ruegamer 등(9)과 Dinneen 등(2)은 원격전이 진단 시의 연령이 독립적인 예후인자로 40세 미만 환자군이 양호한 생존율을 보인다고 하였다. Shoup 등(3)은 60년 동안 경험했던 원격전이 분화 갑상선암 242예를 분석한 결과 진단 시 연령이 45세 미만군의 10년 생존율이 58%로서 45세 이상군의 생존율보다 우수하다고 하였다. Brink 등(10)은 14명의 소아 폐 전이 유두상 갑상선암 환자들을 장기간 추적한 결과 모든 환자들이 중간 추적 관찰치인 19년간 생존하고 있다고 하였다. 본 연구에서도 진단 시 연령이 단변량 및 다변량 분석에서 독립적인 예후인자로서 조사되었

다. 단변량 분석에서 45세 미만군과 45세 이상군의 5년 생존율이 각각 95%와 72%로서 두 군 간의 유의한 생존율의 차이를 보였고, 다변량 분석에서도 연속변수로 투입된 연령 변수가 통계적으로 유의한 결과로 나와 이전 보고들과 같이 진단 시 연령이 젊은 층일수록 생존율이 양호함을 알 수 있었다.

Shoup 등(3)은 분화 갑상선암의 원격전이 진단시기에 따라 동시성과 이시성 원격 전이로 분류하였으며, 폐 전이 분화 갑상선암의 경우 동시성 폐전이군이 이시성 폐전이군에 비해 10년 생존율이 더 우수하다고 하였다. La Quaglia 등(11)은 21세 미만 원격 전이 분화 갑상선암 83예를 보고하면서 동시성 원격 전이군이 10년 추적 기간 동안 100% 생존하였고 그 중 31% 환자들은 유병상태라고 하였다. 본 연구의 단변량 분석에서는 동시성 폐전이군이 이시성 폐전이군보다 통계적으로 유의하게 5년 생존율이 높은 것으로 나타났지만 다변량 분석에서는 통계적으로 의미있게 나오지는 않았다.

Massin 등(7)은 갑상선 전절제술 후 방사성 요오드 치료를 추가함으로써 폐 전이 빈도를 90% 정도 감소시킬 수 있다고 하였으며 폐 전이 병소에 방사성 요오드가 흡착이 되는 환자군이 비흡착군에 비해 예후가 좋다고 하였다. Nemeec 등(6)도 폐 전이 분화 갑상선암에서 폐 전이 병소에 방사성 요오드가 흡착되는 환자군의 10년 생존율은 83.3%였고, 흡착이 안된 환자군의 10년 생존율은 0%라고 하였다. Samaan 등(12)도 폐 전이 분화 갑상선암 101예를 보고하면서 폐 전이 병소를 방사성 요오드 흡착이 되는 군과 흡착되지 않은 군으로 나누었을 때 각각의 5년 생존율이 61%와 29%로 차이가 있다고 하였다. 본 연구에서는 45세에서 폐 전이 진단을 위해 방사성 요오드 전신 촬영을 하였는데 이 중 33예에서 방사성 요오드 흡착을 보였고 이 33예의 5년 생존율은 94%이었다. 본 연구의 단변량 분석에서 방사성 요오드 흡착이 되는 폐 전이 33예의 5년 생존율이 방사성 요오드 전신촬영을 하지 못했거나 방사성 요오드 전신촬영에서 비흡착된 18예의 5년 생존율보다 우수한 것으로 나타났으나 다변량 분석에서는 연령 등의 다른 변수들의 교호작용으로 통계적으로 의미는 없었다. 그러나 방사성 요오드 흡착을 보인 33예 중에서 45세 미만의 환자들이 19명이 포함되어 젊은 연령일수록 방사성 요오드 흡착의 빈도가 높았고 좋은 예후를 보이는 경향이 있음을 알 수 있었다. Vassilopoulou-Sellin 등(13)은 소아 폐 전이 분화 갑상선암 19예에서 폐 전이를 진단하는데 흉부 X-선 검사는 위음성률이 42%로서 정확도가 떨어지나 방사성 요오드 전신촬영은 우수한 민감도를 보인다고 하였다. 따라서 흉부 X-선 검사는 음성이나 방사성 요오드 전신촬영에만 양성 소견을 보이는 경우는 미세 폐 전이이고 이 경우 방사성 요오드 치료 효과가 우수하다고 하였다.

여러 연구에서 분화 갑상선암의 폐 전이 치료방법으로 방사성 요오드 치료가 생존율을 향상시키는 예후인자라는

것은 잘 알려져 있다. 이번 연구에서도 폐 전이 치료방법으로 고용량 방사성 요오드 치료 군과 비치료 군의 5년 생존율이 각각 92%와 17%로서 두 군 간의 질병 특이 생존율은 단변량 및 다변량 분석에서 모두 통계적으로 유의하게 차이를 보여 독립적인 예후인자임을 알 수 있었다.

Dinneen 등(2)과 Shoup 등(3)의 다변량 분석 보고에서 폐 전이 이외의 타장기 병발 전이도 불량한 생존율을 보이는 독립적인 예후인자라고 하였다. 본 연구에서도 단변량 분석에서 단독 폐전이 군과 두 장기 이상 전이군과의 5년 생존율이 각각 93%와 54%로서 차이를 보였으나, 다변량 분석에서는 연령 등과 같은 다른 변수들의 교호작용으로 통계적으로는 의미가 없었다. 본 연구에서 두 장기 이상의 병발 전이를 보인 14예 중 11예가 45세 이상의 고령층임을 감안할 때 45세 이상의 연령에서 두 장기 이상 전이가 있으면 불량한 예후를 보일 것으로 생각되었다.

Hay 등(14)이 발표한 MACIS (Metastasis-Age-Completeness of resection, Invasion- Size) 점수 체계를 구성하는 예후인자들인 암의 크기, 종양의 불완전 절제여부, 갑상선의 침윤정도 등은 본 연구에서는 생존율에 유의한 차이를 보이지 않았다. Shoup 등(3)은 폐 전이와 관련된 증상 발현은 추적 관찰 중에 우연히 발견된 폐 전이에 비해 종양 세포들의 증가된 부하(burden)를 의미하므로 불량한 예후를 보인다고 하였으나, 이번 연구에서는 폐 전이와 연관된 증상 발현군과 비발현군 간의 유의한 생존율의 차이는 없었다.

이번 연구에서 최초 절제 범위에 따른 생존율의 차이는 발견하지 못하였으나 총 51예 중 47예에서 갑상선 전절제술이 시행된 점에 주목하여야 한다. Vassilopoulou-Sellin 등(13)은 갑상선 조직을 완전히 제거함으로써 폐 전이 병소에 방사성 요오드 흡착을 증대시켜 폐 전이 진단율을 향상시키고 방사성 요오드 치료 효과를 극대화할 수 있다고 하였다.

분화 갑상선암에서 방사성 요오드 흡착이 안 되는 폐 전이는 대개 고연령층에서 세포분화도가 나쁜 경우로 알려져 있는데 최근에는 이에 대한 원인으로 sodium-iodide symporter (NIS)의 발현 정도와 관련이 있다고 보고 있다.(15,16) NIS는 갑상선내에서 요오드의 능동 수송을 매개하는 세포막 단백질로 알려져 있는데 민 등(15)은 분화 갑상선암을 대상으로 NIS의 면역조직화학 염색을 통해 발현 정도를 관찰하여 분화 갑상선암 조직에서 NIS의 발현이 많을수록 재발 병소에 방사성 요오드 흡착이 잘 된다는 것을 보고하였고, Ward 등(16)은 NIS의 발현이 적을수록 분화 갑상선암이 불량한 예후를 보인다고 주장한 바 있어 NIS의 임상적 적용에 대한 향후 많은 연구가 필요하다.

결 론

폐 전이 유두상 갑상선암의 생존율에 관여하는 독립적인 예후인자는 진단 시의 연령과 폐 전이에 대한 고용량 방사

성 요오드 치료유무였다. 또한 원발암 진단 시의 연령이 45세 미만인 경우 동시성 폐 전이가 이시성 폐 전이보다 상대적으로 많았고, 이 경우는 방사성 요오드 흡착도 잘 되어 치료 효과가 좋고, 두 장기 이상의 전이 빈도도 적어 좋은 생존율을 나타내는 경향을 보였다. 앞으로는 전향적인 연구 모델을 통해 더 많은 수의 연구대상이 수집된다면 연령과 방사성 요오드 치료유무 외의 단변량 분석에서 보였던 다른 예후인자들도 통계적으로 유의한 독립적인 예후인자로 규명될 수 있으리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1-6.
- 2) Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh 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.
- 3) Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:191-7.
- 4) Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 1977;56:171-96.
- 5) Brown AP, Greening WP, McCready UR, Shaw HJ, Harmer CC. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 1984;57:323-7.
- 6) Nemeč J, Zamrazil V, Pohunkova D, Rohling A. Radioiodide treatment of pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer: results and prognostic factors. *Nuklearmedizin* 1979;18:86.
- 7) Massin JP, Savoie JC, Garner H, Guiravdon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implication for the primary tumor treatment. *Cancer* 1984;53:982-92.
- 8) 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.
- 9) Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-7.
- 10) 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;128:881-7.
- 11) La Quaglia MP, Black T, Holcomb III GW, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. a report from the surgical discipline committee of the children's cancer group. *J Pediatr Surg* 2000;35:955-60.
- 12) Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS Jr, Schultz PN, Haynie TP, et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1131-8.
- 13) Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, et al. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993;71:1348-52.
- 14) Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 and 1989. *Surgery* 1993;114:1050-7.
- 15) Min JJ, Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2001;28:639-45.
- 16) Ward LS, Santarosa PL, Granja F, da Assumpcao LV, Savoldi M, Goldman GH. Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Lett* 2003;200:85-91.