

국소 진행된 분화 갑상선 유두암에서의 외부 방사선 치료의 역할

연세대학교 원주의과대학 외과학교실

김주희 · 김광민 · 박준범 · 배금석 · 강성준

Role of External Beam Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Papillary Thyroid Cancer

Joo Hee Kim, M.D., Kwang Min Kim, M.D., Joon Beom Park, M.D., Keum Seok Bae, M.D. and Seong Joon Kang, M.D.

Purpose: External beam radiotherapy (EBRT) plays a controversial role in the management of differentiated thyroid cancer. We reviewed the outcomes of patients at our institution who had been treated with EBRT for advanced differentiated thyroid cancer.

Methods: Subjects included 35 patients who received thyroidectomy and EBRT at Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju Christian Hospital under the diagnosis of papillary thyroid cancer from January 1989 to September 2011.

Results: The 5 year overall locoregional control rate was 74.4%. No significant differences were found in locoregional progression-free survival for patients with complete resection, microscopic residual disease, or gross residual disease.

Conclusion: The results of our study have shown that EBRT is effective for locoregional control of selected locally advanced papillary thyroid cancer, even with gross residual disease. (*Korean J Endocrine Surg* 2012;12:107-111)

Key Words: Papillary thyroid cancer, External beam radiotherapy, Locoregional control

중심 단어: 갑상선 유두암, 외부 방사선 조사, 국소 재어울

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

서론

갑상선암은 내분비계 악성 종양 중 가장 흔하고, 갑상선에 발생하는 원발 종양 중 가장 흔한 것은 갑상선 유두암이다.(1) 갑상선 유두암의 치료에 있어서 가장 중요한 것은 수술적 치료이며, 이에 대한 보조 요법으로 흔히 방사성 동위원소 치료를 시행한다. 갑상선 유두암은 대부분 서서히 진행하며, 공격적인 성향을 띠는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 그러나 경우에 따라 갑상선 유두암은 최선의 치료를 시행하였음에도 재발을 하는 등 다양한 생물학적 형태를 보인다.(2) 이러한 공격적인 성향을 보이는 갑상선 유두암의 위험도 분류를 위해 갑상선 유두암의 예후와 연관된 임상 병리학적 인자들에 대한 수많은 연구들이 진행되어 왔다. 이러한 연구들을 종합해 보았을 때, 갑상선 주변 조직 침범, 주변의 림프절 전이 여부, 원격전이 여부, 나이, 성별 등의 임상 병리학적 인자들이 갑상선 유두암의 예후와 연관성이 있음을 밝히고 있다.(3-5) 이런 연구들의 결론은 이런 임상 병리학적 인자를 가지고 있는 경우에 더욱 공격적인 수술 후 치료 및 추적 관찰이 필요하다고 내리는 경우가 대부분이다. 갑상선 유두암의 수술 후 방사성 동위원소 치료를 제외하고, 공격적인 치료를 위해 시행할 수 있는 항암 화학 치료는 그 효과가 미미하다는 것이 현재의 대세이며, 외부 방사선 조사에 대해서는 그 효과에 대해 수많은 상반된 의견들이 있어 아직 논란의 여지가 있는 것이 현실이다.

갑상선 초음파의 보편화 및 전 국민적인 관심으로 인해 갑상선암의 유병률은 지속적인 증가 추세 속에 있다.(6) 그러나 갑상선 암의 수술적 치료에 대해서 여전히 논란의 여지가 있는 것이 현실이다.(7,8) 특히 세계 보건 기구에서 규정한 1 cm 이하의 갑상선 미세 유두암의 경우 수술적 절제의 범위와 더불어 국소적으로 진행된 갑상선 유두암에 있어서 주변의 신체 주요 장기의 병합절제가 과연 필요한가에 대한 문제이다. 이렇게 국소적으로 진행된 갑상선 유두암에 있어서 방사선 치료의 효능을 결정하는 것은 수술을 시행하는 내분비 외과의사에게 있어서 유용한 정보가 아닐 수 없겠다. 또한 이런 갑상선 유두암의 예후와 연관된 임상 병리학적 인자에 대해 파악하는 것은 이런 환자의 추적 관찰에 도움을 줄 수 있을 것이다. 따라서 본 연구에서는 국소

책임저자 : 강성준, 강원도 원주시 일산동 162번지
☎ 220-701, 연세대학교 원주의과대학 외과학교실
Tel: 033-741-0573, Fax: 033-744-6604
E-mail: mdkang@yonsei.ac.kr

접수일 : 2012년 1월 12일, 수정일 : 2012년 4월 2일,
게재승인일 : 2012년 4월 4일

적으로 진행된 갑상선 유두암 환자에 있어서, 방사선 치료의 효능 및 예후에 관련된 임상 병리학적 인자를 구명하고자 하였다.

방 법

1) 연구대상

1989년 1월부터 2010년 12월까지 국소적으로 진행된 갑상선 유두암으로 갑상선 절제술 및 외부 방사선 조사, 방사성 동위원소 치료를 받은 환자 35명을 대상으로 연구를 진행하였다. 외부 방사선 조사를 시행 받은 환자들은 수술 중 육안적으로 갑상선 밖으로 병소가 진행되어 미세 병소가 남아 있을 가능성이 높은 환자와 추가적인 수술이나 방사성 요오드 치료로 잘 낫지 않을 것 같은 육안으로 보이는 잔여병소가 있는 환자, 외측 경부 림프절을 포함한 림프절 전이가 광범위하게 진행된 환자들을 대상으로 하였다.

2) 치료 방법

35명의 환자 모두 갑상선 절제술을 시행 받은 후 2개월 이내에 목 전체와 상부 종격동 부위에 방사선 치료를 먼저 시작하였고, 방사선 치료가 종료된 후 방사성 동위원소 치료를 시행 받았다. 모든 환자는 갑상선 자극 호르몬 억제 요법을 시행하였다. 치료 후 추적 관찰은 갑상선 기능 검사 및 목 초음파, 목 컴퓨터 단층 촬영을 비롯한 영상의학적 검사를 통하여 국소 제어 정도를 파악하였으며, 2005년부터는 양전자 컴퓨터 단층 촬영(PET-CT) 장비를 도입하여 사용하였다.

3) 임상 병리학적 인자 조사

모든 임상 정보 및 병리 검사 결과는 후향적으로 분석하였으며, 본 연구에 사용된 임상 병리학적 인자는 나이, 성별, 수술 방법, 갑상선 주변 조직 침범 여부, 림프절 전이 여부, 원격전이 여부, TNM 병기, 수술 후 잔존 암 조직 여부, 방사선 치료의 용량 및 후유증이었다.

4) 통계 분석

본 연구의 핵심이 되는 절제연의 상태에 따른 국소 제어율의 차이를 확인하기 위해 Kaplan-Meier 생존 곡선을 사용하였으며, 국소 제어율과 연관된 임상 병리학적 인자를 확인하기 위한 단변량 분석을 시행하기 위하여 Cox proportional hazard model을 사용하였다. 모든 통계 분석은 SPSS (Version 18.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL)를 사용하였으며, P 값은 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미가 있다고 판단하였다.

결 과

본 연구 대상의 평균 연령은 52.8세(31~87세)였다. 남자가 10명(28.6%), 여자가 25명(71.4%)이었다. 전제 환자의 T 병기 중 T3는 4명(11.4%), T4는 31명(88.6%)였으며, N 병기에서 N0는 5명(14.3%), N1은 13명(37.1%), N2는 17명(48.6%)였다. 진단 당시 원격 전이가 관찰되었던 경우는 4명(11.4%)였다. American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM (AJCC/UICC TNM) 병기 중 1기는 10명(28.6%), 3기는 1명(2.0%), 4기는 24명(68.6%)였다. 원발 병변의 평균 크기는 3.4 cm (0.8~11.0)이었고,

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	
Gender	
Male	10 (28.6%)
Female	25 (71.4%)
Age of diagnosis	
Median (range)	52.8 (31~87)
<45	10 (28.6%)
≥45	25 (71.4%)
T stage	
T3	4 (11.4%)
T4	31 (88.6%)
N stage	
N0	5 (14.3%)
N1	13 (37.1%)
N2	17 (48.6%)
M stage	
M0	31 (88.6%)
M1	4 (11.4%)
TNM stage	
I	10 (28.6%)
II	0 (0%)
III	1 (2.0%)
IV	24 (68.6%)
Primary tumor size (cm)	
Median	3.4
Range	0.8~11.0
Number of positive node	
Median	5.6
Range	0~23
Surgical margin status	
Gross +	12 (34.3%)
Microscopic +	16 (45.7%)
Negative	7 (20.0%)
RT dose (cGy)	
Median	5935.3
Range	2000~7020

RT = External beam radiation therapy.

전이성 림프절의 평균 개수는 5.6개(0~23)였다. 수술 후 절제연에 암세포가 발견되지 않았던 경우가 7명(20.0%), 갑상선 절제술 시행 부위에 현미경적으로 암세포가 남아있다고 보여지는 경우가 16명(45.7%), 육안적으로 절제연에 암세포가 관찰되는 경우는 12명(34.3%)였다. 방사선 치료의 평균 용량은 5935.3 cGy (2000~7020)였다(Table 1).

연구 대상인 35명의 환자 중 34명(97.1%)에서 갑상선 전 절제술을 시행하였으며, 1명(2.9%)은 엽절제술을 시행하였다(Table 2).

Table 2. Type of surgery for 35 patients

Type of surgery	Number of patients (%)
Lobectomy	1 (2.9%)
Lobectomy+subtotal thyroidectomy	0 (0%)
Total thyroidectomy	34 (97.1%)

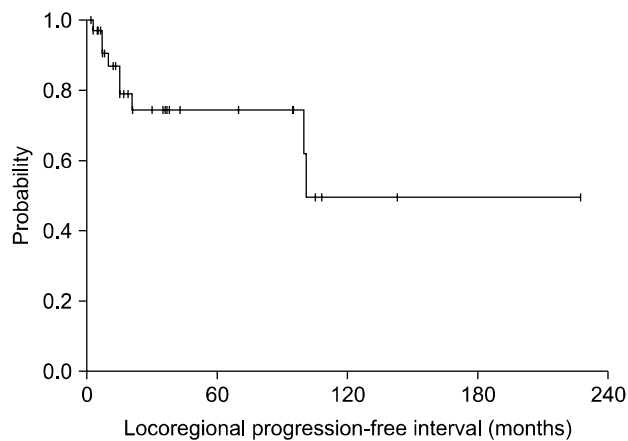


Fig. 1. Kaplan-Meier curve of locoregional control for 35 patients (Overall survival: 47 months).

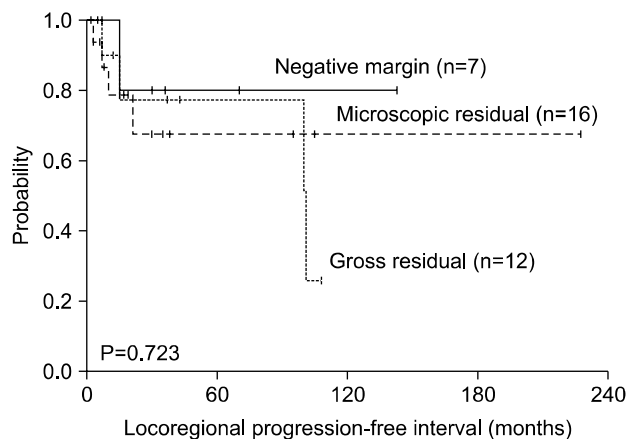


Fig. 2. Locoregional control rate for patients in negative margin, microscopic residual, and gross residual group.

전체 환자의 5년 국소 제어율은 74.4%, 10년 국소 제어율은 49.6%를 나타내었다(Fig. 1).

절제연 상태에 따른 국소 제어율의 비교 분석을 위한 Kaplan-Meier 생존 곡선에서 세군 간의 국소 제어율의 차이는 보이지 않았다(Fig. 2).

국소 제어율과 연관된 임상병리학적 인자를 확인하기 위한 단변량 분석에서 통계학적으로 유의한 영향을 미치는 임상병리학적 인자는 발견되지 않았다(Table 3).

외부 방사선 조사에 따른 급성 후유증으로는 구강 건조증이 8예(33.3%)로 가장 흔하였고, 피부와 관련된 후유증이 7예(29.2%)였으며, 쉼 목소리를 호소하는 경우가 5예(20.8%), 만성적인 호흡곤란을 호소하였던 경우가 3예(12.5%), 점막염이 발생하였던 경우가 1예(4.2%)였다(Table 4).

고 찰

갑상선 유두암은 대부분 갑상선 절제술 및 방사성 동위원소 치료, 갑상선 호르몬 제제를 이용한 갑상선 자극 호르몬 억제 요법을 사용하여 성공적으로 치료가 된다. 국소적으로 진행된 일부의 갑상선 유두암인 경우 치료 방법에는 그 외에도 외부 방사선 조사가 있을 수 있다. 국소 진행된 갑상선 유두암 환자에게 있어서 방사선 치료의 적응증은 주장하는 학자마다 약간의 차이는 있지만, 기관, 식도, 후두, 종격동, 되돌이 후두신경, 경정맥, 경동맥 등의 주변 조직을 직접 침윤하였거나, 둘러싸고 있는 경우 혹은 광범위하게 림프절 전이를 하고 있는 경우들이라고 여러 연구에

Table 3. Univariate analysis of locoregional progression free survival for clinicopathologic factors

Variable	Hazard ratio	95% CI	P
Age < 45 years	0.936	0.233 ~ 3.762	0.926
Sex (male vs female)	2.263	0.601 ~ 8.527	0.227
Tumor size	1.173	0.952 ~ 1.445	0.134
T stage (T3 vs T4)	25.874	0.008 ~ 80638.367	0.428
N stage (N0 vs N1, N2)	1.267	0.236 ~ 6.802	0.782
M stage (M0 vs M1)	1.196	0.143 ~ 10.019	0.869
TNM stage (T1, 2 vs T3, 4)	0.936	0.233 ~ 3.762	0.926

Table 4. Frequency of radiation therapy toxicity

Toxicity	Number of patients (%)
Xerostomia	8 (33.3)
Hoarseness	5 (20.8)
Skin	7 (29.2)
Dyspnea	3 (12.5)
Mucositis	1 (4.2)

서 주장하고 있다.(9-11) 이러한 주장들을 통합하고 하나의 지침을 마련하기 위한 노력들이 있었는데, American Thyroid Association에서는 수술 시에 육안적으로 갑상선 주변 조직의 침범이 있는 45세 이상의 환자에서 수술 후 현미경적인 잔존암이 있는 경우, 또한 이런 환자에서 육안적인 잔존암이 남아있으나, 이를 해결하기 위한 2차 수술 및 방사성 동위원소가 불가능하거나 효과적이지 않을 때 외부 방사선 조사를 시행할 수 있다고 규정하였다.(12) British Thyroid Association의 지침은 원발 병변이 주변 조직에 국소 침범을 하고 있으며 육안적인 혹은 현미경적인 잔존암이 있다고 판단되는 경우이며, 이중 특히 방사성 동위원소 치료에 효과가 없는 경우와 60세 이상이며, 병리학적으로 T4 병변을 가지고 있으며, 수술 후 림프절 조직 검사에서 광범위한 전이성 림프절의 주변 침범이 관찰되는 경우는 잔존암의 의심되지 않아도 시행한다고 주장하고 있다.(13) 이렇게 학자들마다 지침 및 효과에 대한 각기 다른 의견을 제시하고 있는 것이 현실이나, 외부 방사선 조사에 대한 연구 자체가 윤리적인 이유로 광범위한 무작위 대조 시험 자체가 불가능하고, 대부분 각자의 기관에서 임상 정보 및 병리 결과 등의 후향적 분석으로 연구가 진행되는 것이 대부분이므로, 하나의 공통된 의견을 내는 것이 어려운 것 또한 사실이다.(14)

여러 연구들에서 외부 방사선 조사에 대한 5년 국소 제어율을 70~90% 정도로 보고하고 있다.(15,16) 본 연구에서도 외부 방사선 조사를 받았던 환자들에 있어서 5년 국소 제어율은 74.4%로 다른 연구와 큰 차이를 보이지 않았다.

국소 침윤된 갑상선암의 치료 중 가장 중요한 것은 수술적 절제임은 분명하다. 그러나 그 수술의 범위에 대해서는 논란의 여지가 있다. 가능한 절제연에 암세포를 남기지 않는 것, 즉 현미경적이든 육안적이든 잔존암 없이 완전한 외과적 절제를 시행하는 것이 가장 중요한 치료임은 모든 내분비 외과의사들이 동의하는 바이다. 그러나 되돌아 후두 신경, 식도, 기관, 후두, 경정맥 등의 병합 절제는 주요한 후유증을 남길 수 있다. 몇몇의 연구에서는 직접 침윤 정도가 심하여 잔존암이 남아있어도 방사성 동위원소 치료 및 외부 방사선 조사같은 보조 요법을 사용하여 치료 시에 생존율에 큰 차이를 보이지 않았다고 주장하였고,(17,18) 그 외의 다른 연구에서는 좀 더 적극적인 수술적 치료, 즉 갑상선암 조직과 침범한 주변 조직을 광범위하게 완전 절제하는 것이 국소 제어 및 생존율을 향상시키는 방법이라고 주장한다.(7,19) 본 연구에서는 국소 침윤되어 있는 갑상선 유두암 환자의 수술 후 절제연의 상황에 따라 국소 제어율을 비교해 보았을 때, 각 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서, 가능한 절제연에 암세포가 관찰되지 않도록, 완전 절제를 시도하되, 주변에 생명과 연관된 장기에 광범위한 침범이 되어 있는 경우에 면도식 절제술(shaving-off procedure)을 시도하여, 주변 장기를 보존하고 일부의 종양 세

포 또는 조직을 남겨 두더라도, 외부 방사선 조사를 통해 적절히 국소 제어를 할 수 있음을 확인할 수 있었다.

국소 침윤된 갑상선 암의 국소 제어율에 영향을 미치는 요인에 대하여, Schwartz 등(9)은 육안적 잔존암이 있는 경우와 원격전이가 있는 경우를 주장하였고, 국내 연구로는 김 등(16)이 성별, 나이, 병기, T병기, N병기 중 유의한 영향을 미치는 요인은 없었다는 보고가 있었다. 본 연구에서도 여러 임상 병리학적 인자 중 국소 제어율과 연관된 위험요인은 발견되지 않았다.

가장 적절한 방사선 치료의 술기는 어느 부위나 마찬가지로, 필요한 부위에 적절한 치료 용량을 분포하게 하고, 최대한 합병증의 발생을 줄이는 것이다. 경부 방사선 치료의 경우 경부의 동근 구조와, 기관 내부에 든 공기와, 척추뼈로 인해 치료 용량을 적절히 분포하는 것이 쉽지가 않다.(2) 따라서 최근 들어 이를 개선하고자 하는 여러 가지 노력들이 있다. 방사선 치료의 합병증으로는 피부 발적 등과 같은 피부의 부작용, 점막염, 피로감, 구강건조증과 같은 수술적 치료를 필요로 하지 않는 경미한 후유증에서부터, 기관절개술이나 위 조루술 등의 수술적 치료를 요하는 연하곤란이나, 호흡곤란 등의 합병증도 있다.(16,20) Terezakis 등(20)은 대상 환자의 1명만이 장기간 경피적내시경 위조루술을 시행한 판을 거치하였다고 보고하고 있으며, 김 등(16)은 직접적인 외부 방사선 조사로 수술적 치료를 요하는 후유증은 발생하지 않았다고 보고하고 있다. 본 연구에서도 수술적 치료를 요하는 주요 합병증은 발생하지 않았다.

본 연구에서는 국소 침윤 소견을 보인 갑상선 유두암 환자에게 있어서 외부 방사선 조사의 효용성을 입증하고자 하였으며, 특히 수술 후 현미경적 또한 육안적 잔존암이 남은 환자들에게 적절한 국소 제어를 할 수 있는가에 대하여 조사해 보고자 하였다. 잔존암이 남지 않은 경우와 현미경적, 육안적 잔존암이 있는 경우에 국소 제어율의 차이는 관찰되지 않았고, 따라서, 수술 시행 시 완전 절제가 어려운 경우에 면도식 절제 시행 후 외부 방사선 조사 및 방사성 동위원소 치료를 시행하여도 외부 방사선 조사에 의한 심각한 후유증 없이 적절히 국소 제어를 할 수 있음을 확인할 수 있었다. 또한 국소 제어율과 연관된 임상병리학적 인자는 특별히 관찰되지 않았으며, 이렇게 국소 침윤된 갑상선 유두암 환자의 경우 모두를 주의깊게 경과 관찰을 시행해야 함을 알 수 있었다.

연구의 제한점으로는 증례수가 적다는 것으로, 좀 더 많은 증례를 모아 통계학적 유의성이 나타나는 요인이 있는지 확인해야 하겠으며, 또한 수술 후 추가적인 치료인 방사성 요오드 치료로 인한 효과를 배제할 수 없다는 점이 있다. 앞서 언급하였듯이, 국소적으로 진행된 갑상선 유두암에서 외부 방사선 치료의 효과를 연구하는 근본적인 제한점은 외부 방사선 조사에 대한 광범위한 무작위 대조 시험이 윤리적인 이유로 불가능하다는 것이다.

REFERENCES

- 1) Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
- 2) 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.
- 3) Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS Jr, Schultz PN, Haynie TP, et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1131-8.
- 4) Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20.
- 5) Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003;13:949-58.
- 6) Jabiev AA, Ikeda MH, Reis IM, Solorzano CC, Lew JJ. Surgeon-performed ultrasound can predict differentiated thyroid cancer in patients with solitary thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3140-5.
- 7) Lee YS, Chung WY, Chang HS, Park CS. Treatment of locally advanced thyroid cancer invading the great vessels using a Y-shaped graft bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:1039-41.
- 8) An SY, Kim KH. Surgical management of locally advanced thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:119-23.
- 9) Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1083-91.
- 10) Tuttle RM, Rondeau G, Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer Control* 2011;18:89-95.
- 11) Lee N, Tuttle M. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:971-7.
- 12) 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.
- 13) Brierley JD. Update on external beam radiation therapy in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2289-95.
- 14) Sia MA, Tsang RW, Panzarella T, Brierley JD. Differentiated thyroid cancer with extrathyroidal extension: prognosis and the role of external beam radiotherapy. *J Thyroid Res* 2010;2010:183461.
- 15) Esik O, Németh G, Eller J. Prophylactic external irradiation in differentiated thyroid cancer: a retrospective study over a 30-year observation period. *Oncology* 1994;51:372-9.
- 16) Kim TH, Yang DS, Kim CY, Choi MS. The role of external irradiation for the locally advanced papillary thyroid cancers. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1999;17:187-94.
- 17) McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck* 1994;16:165-72.
- 18) Lawson W, Som HL, Biller HF. Papillary adenocarcinoma of the thyroid invading the upper air passages. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86:751-5.
- 19) Friedman M, Danielzadeh JA, Caldarelli DD. Treatment of patients with carcinoma of the thyroid invading the airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:1377-81.
- 20) Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795-801.