

재발한 분화갑상선암의 치료

울산대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울아산병원 내과²

김원배^{1,2}

Management of Recurrent Differentiated Thyroid Carcinoma

Won Bae Kim^{1,2}

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine¹, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center², Seoul, Korea

Patients with well differentiated thyroid carcinoma (WDTC) generally have good prognosis with appropriate therapy, but those with recurrences have higher disease specific mortality and poor quality of life requiring clinical attention. Recurrences occur in 5-20% as loco-regional form and as distant metastasis in 10-20% in long-term follow-up after initial therapy. Soft tissue recurrences as a form of local recurrence require aggressive therapy including wide excision and postoperative adjuvant therapy as they have dismal prognosis. There are controversies in proper management of loco-regional recurrences in neck lymph node, because improvement in clinical outcome of those patients through randomized, prospective study had never been documented and because it is not clear if lymph node recurrences could be a focus of further metastasis of cancer cells. Management includes surgery (compartment-oriented lymph node dissection), alcohol injection or radiofrequency ablation and simple observation. Adjuvant radioiodine therapy is not useful after re-operation, especially high dose radioiodine had been done as initial therapy. Recurrences as distant metastasis require thorough evaluation and proper management according to site and progression of each lesion. Palliative surgery if critical structure is endangered, radioiodine therapy in "radioactive iodine (RAI)-avid" lesions, external beam radiation therapy or IV bisphosphonate, embolization should be considered in bone metastasis according to clinical setting. RAI-avid lung metastasis can be managed with radioiodine, but there is no available therapeutic modality in "non-RAI-avid" lung metastatic lesions. Clinical trials using new targeted agents can be considered in those patients. There had been many trials to enhance/restore iodine uptake in metastatic lesions, but there is no clinically available agent yet. Further studies are required for development of agents to restore/enhance iodine uptake to improve efficacy of RAI therapy.

Key Words: Thyroid carcinoma, Recurrence, Metastasis, Management

서론

갑상선암은 내분비계의 암 중 가장 흔하며 최근 초음파검사 확대 등으로 국내에서는 발병률 1위의 암이 되었고, 갑상선암의 유병률 증가는 최근 10-20년간 세계적으로 나타나는 현상이다. 갑상선암의 대부분을 차

지하는 분화암(well-differentiated thyroid carcinoma, WDTC)은 자연 경과가 매우 양호할 뿐 아니라 갑상선 절제술 및 방사성요오드 치료법, 갑상선호르몬 억제 요법 등의 확립된 치료법들이 있어 인체에 발생하는 암 중 가장 예후가 양호한 암 중의 하나에 속한다.¹⁾

갑상선분화암은 진행이 매우 느리고 암으로 인한 사망률이 낮으므로 임상 경과를 논할 때 10년 이상의 장

Received April 29, 2013 / Revised July 9, 2013 / Accepted July 23, 2013

Correspondence: Won Bae Kim, MD, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: 82-2-3010-3913, Fax: 82-2-3010-6962, E-mail: kimwb@amc.seoul.kr

Copyright © 2014, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기 추적 경과를 가지고 논함이 타당하다. 10년 이상의 장기 추적 결과로 볼 때, 표준적인 치료를 하였을 때 완치율은 80% 이상으로 알려져 있으나 치료방법이나 완치 판정 기준 등에 따라 다를 수 있다. 이탈리아에서 평균 13년간 추적된 결과를 보면 갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 시행한 군에서 81%의 환자에서 무병 상태였고, 13%에서는 잔존암 또는 재발암이 있었고, 6%의 환자가 경과 관찰 중 사망하였다.²⁾ 그 보고에서는 경부 림프절절제술을 어느 정도로 하였는지에 대해서는 자세한 기술은 없었다. 일본에서 초기에 원격전이 없이 없었던 약 5800명의 환자에서 수술을 시행하고 약 10년간 추적한 결과에 따르면, 첫 수술 시 암의 크기에 따라 (<1 cm, 1-2 cm, 2-3 cm, 3-4 cm, >4 cm 군에서) 국소 재발이 3-18%의 환자에서 있었고, 원격전이가 0.2-8%의 환자에서 새로이 발견되었으며 0.2-4%의 환자가 관찰 기간 중 사망하였다.³⁾ 일본의 보고에서 대상 환자들은 약 1/2의 환자에게만 전절제술을 시행하였으나 경부 림프절절제술은 거의 모든 환자에게 시행하였고 고용량 방사성요오드 치료를 시행한 환자는 제외한 것이다.

이러한 장기 추적 결과들을 보면 표준적인 치료를 하여도 일부의 환자들은 암이 완치되지 않거나 재발함을 알 수 있고, 일부의 환자들은 암으로 사망한다. 물론 재발하는 경우의 2/3 이상은 국소 재발이며 원격전리로 재발하는 경우는 상대적으로 적다.

WDTC 환자들의 암-특이 사망률을 낮추기 위해서는 초기에 암을 발견하여 적극적인 치료를 하면 될 것이나, 유병률이 워낙 높고 수술적 치료도 상당한 경험을 가지는 능숙한 외과의를 필요로 하는 질환이므로 비용-효율적인 관점 등에서 이러한 접근법이 타당한지에 대하여는 아직 알려진 바 없다. 암 사망률을 낮추기 위한 다른 방법으로 잔존암/재발암을 효과적으로 치료하거나, 원격전이된 암 치료법의 효과를 증대시키는 방법이 비용-효율적인 측면에서 더 좋은 해결책으로 생각되며 이를 위한 많은 연구들이 행해지고 있다.

국소 잔존암/재발암의 치료

초기 치료가 적절히 이루어진다면 잔존암/재발암을 줄일 수 있을 것이나 일부 환자에서는 그러한 결과가 불가피한 경우도 있다. 일반적으로 현재 갑상선유두암(papillary thyroid carcinoma, PTC) 환자의 초기 치료 후 국소 잔존암/재발암은 30% 정도까지 보고되고 있다. 최근까지도 이러한 재발암의 치료에 대한 체계적

인 권고 등은 없었으며, 2006년 및 2009년에 American Thyroid Association (ATA) guideline에서 처음으로 이런 환자들에 대한 권고가 이루어졌다.⁴⁾ 물론 그러한 진료 지침의 부재는 잘 고안된 전향적 연구가 없었다는 점에 기인한다. 국소 재발은 주로 PTC에서 발생하는 것이므로 아래에 기술한 것은 PTC에 관련된 것들이다.

경부 림프절절제술(광청술)

최근까지도 경부 잔존암/재발암의 치료 시 경부 림프절절제술(수술적 요법)과 방사성요오드 치료 간의 효용성 비교에 관한 연구는 매우 제한적이었으며 보고된 연구들도 후향적 연구인 관계로 선택 오류를 피할 수 없다.⁵⁻⁸⁾ 또한, 과거에는 민감도 높은 경부 초음파검사나 예민한 방법의 혈청 갑상선글로불린(Tg) 측정 등이 아닌 방법으로 판정하였으므로 관해 여부를 판단하는데 제한이 따랐다.

2009년 ATA guideline에서는 원격전이가 없다면 경부 잔존암/재발암 환자에서 수술적 치료가 일차적으로 권고되었으며 권고 수준은 “B”이었다. 그 후로 재발암에 대한 수술적 치료의 효용성에 관한 몇 편의 연구 결과들이 보고되었다. 이들 연구들은 수술 후 갑상선 자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)-자극 갑상선글로불린 치가 음전되는 것을 관해의 기준으로 한 것들로, 예전에 비해서 좀 더 엄격한 기준으로 완치 여부를 판정한 연구들이다. Al-Saif 등⁹⁾은 수술 후 TSH-자극 갑상선글로불린 치가 1.0 ng/mL 이하로 감소하는 경우는 전체의 29%에 불과함을 보고하였다. Schuff 등¹⁰⁾과 Clayman 등¹¹⁾은 2.0 ng/mL 이하를 기준으로 했을 때 1-3회의 경부광청술을 통해서 41-46%의 환자에서 관해를 보였다고 하였다. 본 교실에서 발표한 것은 (Yim 등¹²⁾) 1.0 ng/mL 기준으로 했을 때 51%의 환자에서 관해를 보였으며 2.0 ng/mL을 기준으로 했을 경우 관해율은 61%이었다.

Yim 등¹²⁾은 한 명의 외과 의사가 수술한 경우만을 포함하였으며 수술 전 TSH-자극 갑상선글로불린 치가 높은 경우 관해를 이룰 가능성이 적음을 보고하였다. 또한, 수술 시 제거한 림프절 개수, 수술의 범위, 방사성요오드 치료 동반 유무 등은 수술 성공률에 영향을 미치지 못하였고, 수술로 제거된 전이 양성 림프절 개수가 많은 것만이 수술 성공률을 증가시키는 유의한 인자임을 밝혔다. 또한, 제거된 림프절 중 전이 양성인 림프절의 개수와 수술 후 TSH-자극 갑상선글로불린치의 감소치 간에 유의한 양의 상관관계가 있음을 처음으로 보고하였다. 이는 전이를 포함하는 림프절이 수술적

치료로 잘 제거되면 완전한 관해를 기대할 수 있음을 객관적으로 잘 입증한 연구라는 점에서 그 가치가 크다.

PTC 재발 환자의 치료가 중요하다고 주장되는 이유는 그런 환자들에서 질병 특이 사망률이 증가한다는 사실에 근거한다. 하지만 최근에 예민한 초음파검사법 및 혈청 티로글로불린 측정법들이 이용되면서 아주 작은 크기의 재발 병소도 진단이 가능하게 되었는데, 과연 이러한 작은 크기의 재발암도 사망률을 증가시키는지는 상당히 의문스러운 것이 사실이다. 또한, 최근에 발표된 경부 림프절 수술의 효용성을 본 연구들을 살펴보면 재발의 경우도 정도가 경미한 “small-volume” recurrence의 경우에만 관해가 가능하며 전체적으로 관해율이 매우 낮고, 또한 이러한 수술들은 상당한 부작용을 수반하는 것이라는 점 등은 수술적 치료의 한계점을 보여주는 것이라 할 수 있다. 이러한 작은 크기의 잔존암/재발암을 제거해 주는 것의 임상적 의의에 관해 회의적인 시각도 많이 존재한다.¹³⁾

PTC 잔존암/재발암, 특히 경부 림프절 재발의 경우 적절한 치료가 무엇인지에 관한 해답은 두 가지 기본적인 물음에 대한 해답이 전제되어야 한다. 첫째는 “경부 림프절 전이 병변이 커져서 국소적인 문제를 일으키는 것이 얼마나 흔한가?” 이며, 둘째는 “림프절 전이 병변이 원격전이의 원인(발원 병소)이 되는가?”이다. 림프절 전이 병변이 원격전이의 원인이 된다면 모든 국소 재발 병변을 찾아서 철저하게 제거해 주는 것이 좋을 것이나 그렇지 않다면 국소적으로 문제가 되는 경우만 치료해도 충분할 것이다.

단, 경부 림프절 전이가 아닌 갑상선 부위(thyroid bed) 또는 갑상선 주위 연부 조직에 첫 재발을 한 경우는 림프절 전이에 비해 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 따라서, 이런 경우에는 수술적 요법 등을 통한 보다 적극적인 치료가 필요하다.

방사성요오드 치료

방사성요오드 치료가 PTC 치료의 중요한 요소의 하나임은 주지의 사실이나 최근에는 방사성요오드의 치료 효용성 자체에 관한 의문이 많이 제기되고 있다. 이는 최근에 진단되는 PTC들이 비교적 크기가 작은 초기 병변이 상대적으로 많아짐으로 해서 생기는 현상으로 추정된다. 실제로 Jonklaas 등¹⁵⁾은 stage II, III, IV의 경우 방사성요오드 치료가 유용하나 stage I 환자에서는 유용성을 입증하지 못한다고 하였다.

본 교실에서는(Yim 등¹⁶⁾) 재발한 PTC 환자에서 경부확청술 이후 시행하는 방사성요오드 치료가 추가적

인 효용성이 없음을 후향적 연구로 입증한 바 있다. 즉, 일차 치료로 갑상선전절제술 및 고용량 방사성요오드 치료를 받은 환자들에서 재발이 발견되어 림프절제거술을 받은 환자들 중 TSH-자극 갑상선글로불린 치가 2.0 ng/mL 이상으로 잔존암이 존재하는 것으로 추정되는 환자들에서 방사성요오드 치료를 시행한 군(n=23)과 시행하지 않은 군(n=22) 간에 TSH-자극 갑상선글로불린 치 및 4-5년간의 임상적 재발률에 있어 차이가 없음을 발표한 바 있다. 이는 PTC 환자에서 재발에 대한 경부 림프절절제술 후에는 추가적인 방사성요오드 치료가 필요 없음을 밝힌 최초의 연구이다.

따라서 첫 수술 후 보조적 치료로서 방사성요오드 치료를 받았다면 요오드 섭취능이 있는 PTC 세포 또는 병변들은 모두 파괴되었으므로, 그 후 재발한 암세포 또는 병변들은 요오드 섭취능이 없는 것들만 남아 있다고 판단하는 것이 합당함을 시사한다.

초음파-유도 경피 에탄올 주입술 및 고주파 치료

초음파-유도 경피 에탄올 주입술(ultrasound-guided percutaneous ethanol injection, UPEI)은 1980년에 간세포암의 치료에 처음 도입되었다. 1988년에는 Mayo Clinic에서 부갑상선 선종의 치료에 이용되었으며 1990년부터는 수술 불가능한 갑상선암의 치료에 이용되었다.¹⁷⁾ 1991년에는 Mayo Clinic에서 갑상선수질암 환자에서 수차례 경부확청술 후 재발한 경부 림프절 전이의 치료에 처음으로 이용되었는데, 측정부의 0.9 cm, 1.1 cm 크기의 림프절 전이 부위에 주입 후 소실되어 20년 후까지 재발 없이 유지되었음이 보고되었다.¹⁸⁾ 역시 Mayo Clinic에서 처음으로 PTC 환자의 경부 림프절 전이 치료에 이용되었는데, 1993년에 34세 남자 환자에서 이용되었다. 환자는 초기 치료 및 재발 후 경부확청술 후 2차 재발한 경우로 32 mm 크기의 전이 병변이었고 약 3차례의 UPEI를 통해 림프절 병변의 관해를 이루었음이 처음으로 알려졌다.¹⁹⁾

Lewis 등²⁰⁾은 14명의 환자에서 경부 림프절 전이 29개를 치료한 성적을 처음으로 보고하였는데, 평균 용적이 492 mm³에서 2년 후 20 mm³으로 감소하였고, 12명의 환자에서는 완전히 소실되었고 2명의 환자에서는 추가적인 재발로 수술적 치료를 받았다. 부작용으로는 주입 부위의 경미한 불편감을 호소하였고 중대한 부작용은 없다고 보고하였다.

Heilo 등²¹⁾은 69명의 PTC 경부 림프절 병소(109 병소)에 대한 UPEI 치료 성적을 보고하였는데, 109개 중 101개는 크기가 감소하였는데 이 중 92개는 완전 소실,

9개는 크기 감소를 보고하였다. 2개는 반응이 없었으며 4개는 증가하였고, 수술 전 혈청 Tg가 높았던 38명 중 30명에서 수술 후 음성으로 전환되었음을 보고하였다. 그 결과로 Heilo 등²¹⁾은 전이 병소가 적은 PTC 경부 림프절 전이 병변에 대하여 berry-picking surgery의 대안으로 UPEI를 이용할 수 있다고 하였다. 가능한 부작용으로 반회귀신경 손상, 부갑상선기능저하증 등이 발생할 수 있으나 현재까지의 보고들로는 약 10% 이하의 환자들에서 경미한 부작용만 관찰된다고 한다.²²⁾ UPEI는 수술에 숙련된 의사가 필요하고 부작용 등의 발생을 고려하여 아직까지는 대형 의료기관에서만 할 것을 권장한다.

고주파 치료(radiofrequency ablation, RFA)도 국내 몇몇 기관들에서 수술이 불가능한 경부 재발 갑상선암에서 시행되고 있으나 그 효용성 및 안전성에 대하여는 연구가 진행 중에 있다.

단순 경과 관찰

위에서 기술한 방법들은 경부 림프절에 전이된 암의 일부를 제거하는 방법들인데 실제로 그러한 치료가 임상적으로 유용한지는 그러한 치료를 통해서 임상적인 효과, 즉 무병-생존율 증가, morbidity 감소, 사망률 감소 등을 기대할 수 있는지 여부에 달려 있으나 아직 그러한 효과가 알려진 바 없다. 특히, 경부 림프절 전이가 임상적인 경과를 악화시키는 현상이 림프절 전이의 개수, 부위, 전이 정도/양상 등에 있어 어떠한 역치(threshold)를 갖는지 알아야 하는데 이것도 아직 명확하지가 않다. 따라서 이러한 점들이 밝혀질 때까지는 전이 병변을 관찰만 하는 것도 대안이 될 수 있다.

최근 Robenshtok 등²³⁾은 몇몇 위험 인자들을 제외한 “저위험군” 환자에서 측경부에 림프절 전이로 추정되는 림프절 종대를 가진 환자에서 치료 없이 3.5년간 경과 관찰만 행하였던 결과를 발표하였다. 즉, 일차 치료 후 경부 초음파검사 상 림프절 재발로 판단되는 림프절 종대가 있는 환자에서 수술 등 치료 없이 자연 경과를 초음파검사로 추적한 결과 림프절 종대가 유의하게 증가한 경우(처음에 비해 3 mm 이상 증가로 정의)는 전체 환자의 20%에서만 관찰되었고, 14%의 환자에서는 림프절 종대가 소실되었다. 나머지의 환자에서는 변화가 없었다. 재발 병소로 인해 국소적인 합병증이 발생한 경우나 질병과 관련된 사망은 관찰 기간 동안 없었다. 단, 이 연구에서도 조직학적으로 분화도가 나쁜 암, FDG-PET 스캔상 강한 양성의 림프절, 2 cm 이상의 림프절, 1-1.5 cm 이상의 림프절 종대가 다발성으로 관

찰되는 경우 등은 처음부터 제외되었다. 이 연구결과는 상당수의 환자에서 경부 림프절 재발이 있어도 빠른 진행을 보이지 않으므로 경과 관찰만 할 수 있음을 시사하는 소견이다. 그러나 이 연구의 제한점은 재발 병소를 대부분의 경우 세포 검사로 확인한 것이 아니고 초음파 소견으로만 진단하였으므로 대상 병소 중 양성 림프절 종대도 상당수 포함되어 있을 가능성을 배제할 수 없는 것이 가장 큰 문제이다.

국소 림프절 전이로 재발한 경우의 치료 중 초음파-유도 경피 에탄올 주입술, 고주파 치료 및 단순 경과 관찰 등은 아직 표준적인 치료는 아니며, 각 치료법의 적응증 등에 관하여 아직 논란이 있으므로 추후 연구를 통하여 추시되어야 한다.

원격전이 재발암의 치료

분화암의 치료 후 원격전이로 재발하는 경우는 국소 재발에 비해 상대적으로 적으나 진단과 치료 시 더 많은 경험과 기술을 필요로 한다. 원격전이는 분화갑상선암 환자의 주요 사망 원인이 되므로 사망률을 낮추기 위하여는 원격전이의 효과적인 치료가 필수적이다. 하지만 아직까지 원격전이에 대한 효과적인 치료법은 부족하며 향후 연구가 필요한 분야이다. 폐전이와 골전이가 대부분을 차지하며 폐전이의 경우 10년 생존율은 60% 정도이며 골전이의 경우는 25% 정도로 후자의 경우 예후가 더 불량하다.

원격전이를 가진 환자의 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 요소는 요오드 섭취능으로 대표되는 종양의 분화도이다. 분화도가 좋은(요오드 섭취능을 가진) 전이 병소를 가진 환자의 10년 생존율은 60% 정도인데 섭취능이 없는 전이 병변을 가진 경우는 10% 정도로 매우 불량하다. 종양의 분화도는 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)으로도 알 수 있는데 PET 스캔 음성인 경우는 10년 생존율이 90% 이상이나 양성인 경우는 40% 정도로 낮다.²⁴⁾

폐전이 병변의 진단은 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)이 가장 정확하나 요오드 섭취능을 가지는 병변인지를 확인하려면 요오드 스캔(123I 또는 131I)이 필수적이다. 혈청 Tg가 양성이고 요오드 스캔이 음성인 경우 fludeoxyglucose (FDG)-PET 스캔이 고위험 병변을 확인하는데 도움을 줄 수 있으나 병변이 작은 경우(5-8 mm 이하) 위음성의 가능성이 있어 주의를 요한다.

분화갑상선암의 원격전이 병변 치료의 원칙은 증상

을 유발하거나 점점 크기가 증가하는 병변에 대하여는 적극적으로 치료하지만, 증상이 없고 안정적인 병변은 TSH 억제요법만을 하면서 경과를 관찰한다는 것이다. 치료 수단은 전신적 치료법(갑상선호르몬 억제요법으로 TSH를 감소, 방사성요오드 치료, 임상 시험에 참여, 항암 화학요법 등)과 국소적 치료법(외부 방사선 조사, 수술, 경동맥색전술 등)으로 대별된다.

전신적 치료

1) 갑상선호르몬 억제요법

갑상선분화암의 전이 병소 치료 시 가장 기본적인 치료법은 갑상선호르몬 억제요법이며 생존율 증가와 재발의 감소 효과를 기대할 수 있다. 이러한 효과는 고위험군(stage III, IV)에서 명확하며 장기간 TSH를 0.1 mIU/L 이하로 감소시켜야 얻을 수 있다. 장기간 사용 시 심방세동이나 골 감소 등의 부작용과 치료 효과의 상대적인 중요도를 고려하여 적용하도록 한다.

2) 방사성요오드 치료(Radioactive iodine, RAI)

방사성요오드 치료는 전이 병소가 요오드 섭취능 양성인 경우(radioiodine-avid) 일차적인 치료법인데 이는 표적 치료의 원조이고 비교적 안전한 치료법이나, 많은 경우에 전이 병소가 요오드 섭취능이 없는 것이 문제이다. 또한, 과량 사용할 경우 침샘의 파괴, 골수 억제, 이차암 발생 등의 부작용이 가능하다. 미만성 폐전이의 경우 완치를 기대할 수 있으나 거대 결절 폐전이 병변은 완치 확률은 낮다. 골전이의 경우 방사성요오드만으로 완치되는 경우는 거의 없으며 치료 목표는 증상의 개선, 병변 크기의 부분적 감소 또는 크기 증가를 억제하는 것이다. 용량 계산은 고정 용량 투여법과 용량 계산을 통한(dosimetric approach) 투여법으로 나눌 수 있다. 이론적으로는 병변의 방사성 섭취능이 존재하는 한 계속 투여하면 치료 효과를 기대할 수 있으나 상기한 부작용 등을 고려하여 누적 투여량이 일정한계치를 넘지 않도록 하는 것이 필요하다. 방사성요오드 투여 후 종양 조직의 일시적인 팽창으로 임상 증상이 악화될 수 있다. 뇌전이의 치료, 척수 압박이 예상되는 척추골전이 병변의 치료, 병적 골절의 위험성이 높은 골전이 등은 투여 5-7일 후에 당류코르티코이드 투여로(Dexamethasone 4-8 mg/d) 이러한 부작용들을 줄일 수 있다.

3) 화학요법(Chemotherapy)

고전적인 항암 화학요법은(Doxorubicin, Taxanes) 중

양의 성장이 빠르면서 다른 치료법(방사성요오드 치료, 단순 경과 관찰, 임상 시험, 표적 치료 요법)이 가능하지 않을 때 사용할 수 있으나, 반응률이 낮고 부작용이 심한 것이 단점이다.

4) 새로운 표적 치료제들(New targeted agents)

갑상선분화암 중 전이암 또는 기존의 치료법으로 치료되지 않는(방사성요오드 치료 불응성) 암에 대하여 최근 임상시험 중인 약물들이 있는데 최근에 개발된 표적 치료제(targeted agent)들로서, tyrosine kinase 억제제 또는 혈관 신생 억제제들이다.²⁵⁾ 갑상선분화암 환자에서의 사용이 승인된(미국 FDA) 약제는 아직 없으나 곧 승인될 약제들이 있을 것으로 예상된다.

임상 시험 중인 약제들로는(팔호 안은 target) Vemurafenib (raf, RET), Sorafenib (PDGFR, raf, VEGFR), Tipifarnib (farnesyl transferase), Sunitinib (FLT3, Kit, PDGFR, VEGFR-2), Axitinib (VEGF, PDGFR, cKit), AZD6244 (MEK 1/2), Gefitinib (EGFR), Lenvatinib (VEGF, PDGFR, RET, cKit), Motesanib (VEGF, PDGFR, cKit), Pazopanib (PDGFR, VEGFR), Vandetanib (raf, RET, EGFR), Carbozantinib (Met, RET, VEGFR-2), XL281 (raf) 등이다. 대부분 약물의 경우, 일부 환자에서 partial remission을 유도하고 또 다른 일부 환자에서 stable disease를 유지하게 하는 효과가 있는 것으로 알려지고 있다. 이들 약물 중 sorafenib이 가까운 장래에 가장 먼저 FDA승인을 받을 것으로 예상된다. 또한, 이들 약제를 단독으로 사용 중 내성이 생기는 경우는 mTOR 억제제를 병용하는 치료법도 임상시험 중에 있다.

5) 경정맥 Bisphosphonate 제제의 투여

골전이 병소의 치료에 zoledronic acid, pamidronate 등이 이용될 수 있는데 이는 통증 감소 및 골전이 진행의 억제 효과 등을 기대하고 사용하는 치료법이다. 다른 고형암들, 특히 유방암이나 전립선암의 골전이에 이들 약제는 통증, 전이 병변의 진행 속도, 병적 골절의 발생 등을 감소시키는 것으로 알려졌다.²⁶⁾ 갑상선암의 경우도 같은 효과를 기대할 수 있음이 보고된 바 있다. 그러나 주사 요법의 적절한 주기나 치료 기간 등에 대해서는 향후 연구가 필요하다.

국소적 치료

1) 수술적 치료

크기가 큰 단일 전이 병소 또는 척추, 대퇴골, 경골,

상완골 등의 체중을 지지하는 골 부위에 전이로 골절이 염려되는 경우라면 수술을 고려한다.²⁷⁾ 정형외과 전문의의 도움이 필수적이며 기계적인 지지 방법(plate, nail, 인공 관절 삽입 등)에 관하여 대책을 마련한다. Vertebroplasty나 kyphoplasty, 경동맥 색전술 등의 덜 침습적인 방법도 고려할 수 있으나 이들 방법은 종양 감소, 통증 감소에는 도움이 되나 골격계의 안정화를 유도하지는 못한다. 척추의 경우는 inter-vertebral rod 등의 설치가 필요할 수 있다. 매우 큰 골전이 병변은 수술 전 색전술을 통해 수술 시 출혈 위험을 감소시키는 효과를 기대할 수도 있다.

2) 외부 방사선 조사

전이 병변으로 인한 국소 통증이나 종양 크기 감소를 위하여 방사선 치료(external beam radiation therapy, EBRT)를 시행할 수 있는데 주로 대상이 되는 부위는 골, 중심 흉부, 뇌 등이다. 종괴 감소를 목표로 한다면 45-50 Gy가 필요하며 (1.8-2.0 Gy씩 분할), 증상 경감 목적이라면 20-30 Gy (5-10 fraction) 정도가 필요한데, 해부학적인 부위와 종양의 총 부피 등을 고려하여 결정한다.²⁸⁾

원격전이 병소의 치료방법을 종합하면, 위의 여러 가지 치료법들을 임상적인 상황에 맞게 단독 또는 복합적으로 사용하여 치료하며 치료의 목표는 1) 질병-특이 생존율의 증대, 2) 증상의 경감, 3) 병변의 진행으로 인한 morbidity 감소, 4) 치료로 인한 부작용 최소화 등이다.

새로운 시도들

저자 등은 최근 항산화제 역할을 하는 alpha lipoic acid (ALA)가 갑상선암 세포주인 TPC-1에서 sodium iodide symporter (NIS) 발현을 증가시킴을 처음으로 발견하였다.²⁹⁾ 그러한 증가의 기전은 NIS mRNA 발현의 증가가 주된 기전이었다. 이는 ALA가 기존의 방사성 요오드 치료 효과를 개선시키는 새로운 약제임을 시사한다. 하지만 NIS 단백질의 세포막 발현을 증가시키지는 못함으로 인해 요오드 섭취능을 개선시키는 효과는 미미하였다. 또한, 다른 종류들의 갑상선암 세포주들에서는 그러한 효과를 관찰할 수 없었다. ALA의 투여로 RAI 섭취능이 없는 전이 병변을 가진 환자들을 대상으로(n=13) 3개월간의 ALA 투여 후 요오드 섭취능 개선 여부를 임상 시험을 통해 살펴보았으나 개선된 예는 없었다.

한편, 저자 등은 ALA가 여러 종류의 갑상선암 세포주들에서 암세포의 전이에 있어서 초기 단계에 매우 중요한 단계인 EMT (epithelial mesenchymal transition) 과정을 억제함을 처음으로 발견하였다(unpublished data). 이는 ALA가 갑상선암의 전이를 초기 단계에서 차단할 수 있음을 시사하므로 새로운 치료제로서의 가능성을 시사한다.

결론

갑상선분화암은 일반적으로 예후가 양호하지만 재발한 경우는 질병-특이 사망률이 높으며 낮은 삶의 질이 초래되므로 임상적으로 중요하다. 분화갑상선암 환자의 초기 치료 후 5-20%에서는 국소 재발이 발견되며 10-20%에서는 원격전이 재발이 나타나는 것으로 알려져 있다. 국소 재발 중 2/3의 경우는 림프절에 나타나고 1/3은 경부 연조직에 나타나는데 후자의 경우 예후가 더 불량하다.

국소 재발 중 연부 조직 재발은 적극적인 치료가 필요한데, 우선 여러 가지 영상진단법으로 병소의 범위를 정확하게 판단하고, 분화도가 낮은 암일 가능성을 배제하기 위한 원래 종양의 병리학적 진단을 재검토하여야 한다. 그 후 광범위한 절제가 필요하며 치료의 성공 여부는 외과의의 숙련도에 의해 좌우될 정도로 외과적 치료가 중요하다. 수술 후에는 추가적인 방사선 치료가 대개 필요하다.

국소 재발 중 림프절 재발은 재발 병소의 치료 완결성 여부가 예후에 얼마나 영향을 끼치는지 확실하지 않으며, 림프절 재발 병소가 이차적인 원격전이 병소를 유발하는지 여부가 잘 알려져 있지 않은 관계로 최적의 치료나 치료 시기에 대하여 논란이 있다. 경부 림프절의 분획 절제가 일반적으로 권장되며, 재수술 후 완치율은 연구자에 따라 상이하나 TSH-자극 후 혈청 갑상선글로불린 농도 음전을 기준으로 한다면 30-50% 정도이다. 첫 수술 시 (고용량)방사성요오드 치료가 행해졌던 경우라면 추가적인 방사성요오드 치료는 필요 없는 듯하다. 최근 수술 대신 전이 림프절에 알코올 주입이나 고주파 열치료(radiofrequency ablation)가 시도되고 있다. 병변이 작거나 진행하는 경우가 아니라면 단순 경과 관찰도 좋은 대안이 된다.

원격전이 재발은 골전이의 경우 병변의 개수가 적고 국소적으로 문제를 유발할 것으로 생각되는 병소는 수술적 제거를 고려하여야 한다. 통증을 유발하는 골전이는 외부 방사선 조사가 도움이 될 수 있다. 폐전이

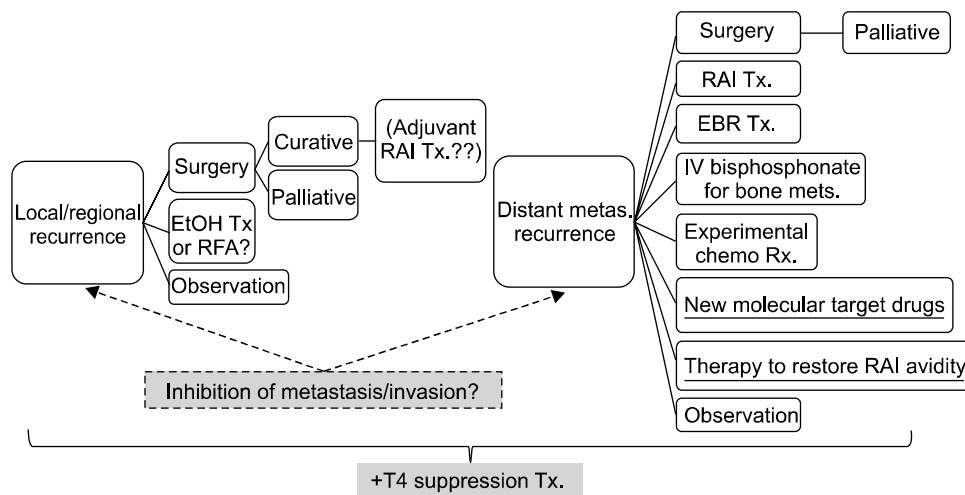


Fig. 1. Management of patients with recurrent well differentiated thyroid carcinoma.

또는 골전이 병소가 요오드를 섭취한다면 방사성요오드 치료를 시행한다. 골전이의 경우 IV bisphosphonate 치료가 통증을 감소시키고 병의 진행을 억제하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있으나 최적의 용량 및 치료 기간은 알려져 있지 않다.

방사성요오드 섭취를 하지 않는 “RAI-refractory” 병소의 치료는 가장 어렵고 논란이 많은 부분이고, 아직까지는 임상에서 사용할 수 있는 약제가 없다. 병변이 진행되는 경우에는 최근에 개발된 새로운 표적 치료제들(new molecular target drugs)을 사용해볼 수 있겠으나 아직 이들 약물들은 임상 시험을 통한 사용만 가능하다. 암세포에서 방사성요오드 섭취를 복원시키는 치료에 대하여 많은 시도들이 있어 왔으나 아직까지는 유용한 약제가 없으며 저자 등은 새로운 시도로 “alpha lipoic acid”가 갑상선암세포에서는(*in vitro*) 요오드 섭취를 증가시킴을 밝혔지만 이도 환자의 전이 병변에서는 그러한 작용이 없는 것으로 사료된다.

국소 재발 및 원격전이 재발 모두에서 갑상선호르몬 억제요법은 공통적으로 필요한데, 어느 시점까지 갑상선호르몬 억제 요법이 임상적으로 유용한지에 관해서는 역시 알려진 바 없다(Fig. 1).

병소의 요오드 섭취능을 증대시키는 여러 가지 시도들이 지속되고 있으나 아직 임상적으로 이용 가능한 것은 없으며 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

중심 단어: 갑상선암, 재발, 전이, 치료.

References

- 1) Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective

cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89(1):202-17.

- 2) Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3943-9.
- 3) Ito Y, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, et al. Investigation of the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma by tumor size. *Endocr J* 2012;59(6):457-64.
- 4) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
- 5) Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). *Ann Surg* 1994;219(6):587-93; discussion 93-5.
- 6) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.
- 7) Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-63.
- 8) Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(7):819-24.
- 9) Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2187-94.
- 10) Schuff KG, Weber SM, Givi B, Samuels MH, Andersen PE, Cohen JL. Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer. *Laryngoscope*

- 2008;118(5):768-75.
- 11) Clayman GL, Shellenberger TD, Ginsberg LE, Edeiken BS, El-Naggar AK, Sellin RV, *et al.* Approach and safety of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2009;31(9):1152-63.
- 12) Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, *et al.* The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):2049-56.
- 13) Burman KD. Treatment of recurrent or persistent cervical node metastases in differentiated thyroid cancer: deceptively simple options. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2623-5.
- 14) Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma showing postoperative recurrence to the central neck. *World J Surg* 2011;35(4):767-72.
- 15) Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, *et al.* Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(12):1229-42.
- 16) Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, *et al.* Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3695-700.
- 17) Charboneau JW, Hay ID, van Heerden JA. Persistent primary hyperparathyroidism: successful ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of an occult adenoma. *Mayo Clin Proc* 1988;63(9):913-7.
- 18) Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, *et al.* Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. *Work in progress. Radiology* 1990;175(3):827-9.
- 19) Goletti O, Lenziardi M, De Negri F, Fiorini I, Lippolis PV, Cristofani E, *et al.* Inoperable thyroid carcinoma: palliation with percutaneous injection of ethanol. *Eur J Surg* 1993;159(11-12):639-41.
- 20) Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(3):699-704.
- 21) Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Haskjold OI, Groholt KK, Berner A, *et al.* Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2750-5.
- 22) Hay ID, Charboneau JW. The coming of age of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected neck nodal metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2717-20.
- 23) Robenshtok E, Fish S, Bach A, Dominguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2706-13.
- 24) Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, *et al.* Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-9.
- 25) Kojic KL, Kojic SL, Wiseman SM. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(3):345-57.
- 26) Muresan MM, Olivier P, Leclerc J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, *et al.* Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(1):37-49.
- 27) Gagey O, Court C, Ziad N, Schlumberger M. Pelvic and spinal giant metastases from thyroid carcinomas: report of 8 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2001;87(6):579-84.
- 28) Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):497-509, xi.
- 29) Choi HJ, Kim TY, Ruiz-Llorente S, Jeon MJ, Han JM, Kim WG, *et al.* Alpha-lipoic acid induces sodium iodide symporter expression in TPC-1 thyroid cancer cell line. *Nucl Med Biol* 2012;39(8):1275-80.