수질성 갑상선 암종 12례의 임상적 고찰

원자력병원 이비인후 두경부외과,[1] 서울 성애병원 이비인후과,[2] 서울 이비인후과[3]
이장한[1] · 심윤상[1] · 이용식[1] · 이국행[1] · 박상준[2] · 박석진[3]

A Clinical Study of Medullary Thyroid Carcinoma : 12 Cases

Jang Han Lee, MD[1], Yoon Sang Shim, MD[1], Yong Sik Lee, MD[1], Guk Haeng Lee, MD[1], Sang Jun Park, MD[2] and Seok Jin Park, MD[3]

[1]Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Seoul,
[2]Department of Otolaryngology,Sung Ae Hospital, Seoul, 3ENT Clinic, Dr. Park's, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Medullary thyroid carcinoma (MTC) accounts for about 5-10% of all thyroid cancers worldwide, but only for 2-4% in Korea. Its prognosis is relatively poorer than well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC). We performed this study to find the adequate treatment methods through the analysis of clinical features and treatment process : of 12 MTC cases. **Materials and Methods** : We conducted retrospective chart review about 12 cases of pathologically proven MTC treated from 1991 to 1996 at the department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea Cancer Center Hospital. We analyzed their clinical features, treatment modalities and treatment outcomes. **Results** : Male/female ratio was 1:1 (6 : 6) with the mean age of 46.2 (19-73) years. Mean follow-up periods were 26.8 (3-48) months and MTC accounted for 2.7% of all thyroid cancers during the period of 1991 to 1996. We performed surgical procedures in all cases. In 5 cases of disease-free status, complete surgical removal of tumor was performed in the first operation, and no recurrence occurred during the follow-up period. In the other 5 cases, incomplete surgical removal was inevitable due to carotid artery invasion or mediastinal extension, etc. These patients received many additional surgery and radiotherapy, but their condtion did not improve. In one case, we performed complete excision but he expired with double primary cancer ; one other case who was confirmed as MEN type 2b had been suspicious of recurrence, but she was lost during the follow-up period. **Conclusion** : We confirmed that MTC has relatively poorer prognosis than WDTC, and completeness of surgical excision is important. Persistent tumor is a major cause of mortality, and the tumor is unable to remove through the other methods. So early diagnosis and treatment is the most important prognostic factor. We recommend that aggressive and meticulous surgical removal is important in MTC management. **(Korean J Otolaryngol 1999; 42:627-33)**

KEY WORDS : Medullary thyroid carcinoma · Completeness of surgical resection · Calcitonin.

서 론

갑상선 결절은 매우 흔한 질환이며, 이중 약 5% 정도에서 갑상선 암이 발생한다. 병리조직학적으로는 대부분 분화성 갑상선 암종(well-differentiated thyroid carcinoma)이며, 약 90% 정도를 차지한다. 한편 수질성 갑상선 암종(medullary thyroid carcinoma)은 갑상선의 신경릉(neural crest) 기원으로 칼씨토닌을 분비하는 부여포 C세포(calcitoninproducing parafollicular C-cell)에서 발생하는 종양으로 약 5 10% 정도가 발생한다고 보고되고 있으나, 국내에서는 문헌 보고가 적고, 정확한 통계를 낼 수는 없으나 1995년과 1996년 보건 복지부 보고서에 의하면 약 1.9 3.8%로 나타나 발생율이 낮은 편이다. 특이한 것은 가족력이 약 20% 정도에서 보고되며, 다른 내분비 질환과 동반하여 나타난다. 예후는 분화성 암종보다는 불량하며, 조기에 림프절 전이와 원격 전이가 일어난다고 알려져 있다.

저자들은 본 병원에서 실제 경험한 12예의 수질성 갑상선 암종의 임상 양상 및 치료후의 경과를 분석함으로써 적절한 치료지침을 얻고자 본 연구를 시행하였다.

논문접수일 : 1999년 1월 28일 / 심사완료일 : 1999년 3월 31일
교신저자 : 이장한, 139-706 서울 노원구 공릉동 215-4
원자력병원 이비인후-두경부외과
전화 : (02) 974-2501 · 전송 : (02) 978-2005
E-mail : ghlee@kcchsun.kcch.re.kr

Table 1. Pathologic classification of thyroid carcinoma (Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea cancer center hospital, 1991 - 1996)

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Total	%
Papillary carcinoma	35	75	60	82	107	111	470	79.0
Follicular carcinoma	6	3	2	8	8	9	36	6.1
Medullary carcinoma	1	4	4	2	2	3	16	2.7
Anaplastic carcinoma	2	11	2	10	16	10	51	8.6
Others	1	5	2	3	5	5	22	3.7
Total	45	98	71	71	138	138	595	100

Table 2. Age and sex distribution

Age	Male	Female	Total
- 19	-	1	1
20 - 29	1	-	1
30 - 39	1	1	2
40 - 49	1	2	3
50 - 59	1	1	2
60 - 69	1	1	2
70 -	1	-	1
Total	6	6	12

Table 3. Clinical presentations of patients (N=12)

Clinical presentation	Number of patients
Neck mass	12
Anterior	6
Lateral	6
Left	3
Right	2
Bilateral	1
Diarrhea	4
Hoarseness	2
Facial flushing, abdominal pain, high BP,etc (postoperative)	1

Table 4. Preoperative fine needle aspiration cytology

	Number of patients
Medullary carcinoma	8
Papillary carcinoma	1
Metastatic carcinoma	2
Total	11

대상 및 방법

1991년 1월부터 1996년 12월까지 만 6년간 원자력병원 이비인후-두경부외과를 방문하여 수술적 치료를 시행하고, 병리조직학적으로 수질성 갑상선 암종으로 확진된 12명의 환자를 대상으로 후향적 조사를 하였다. 환자의 임상 양상과 진단, 병기 분류, 수술의 완전성, 수술후의 calcitonin 치의 변화 및 추적 관찰, 예후 등에 대한 임상적 고찰을 시행하였다. 생존율은 Kaplan - Meier method를 이용하여 계산하였다.

결 과

발생 빈도

동 기간 중 원자력병원 이비인후-두경부외과에서 갑상선 암종으로 입원한 환자는 595명이었고, 이중 유두상 암종이 79.0%로 제일 많았으며, 수질성 암종은 2.7%의 빈도를 보였다. 12예중에서 11예가 산발적 유형(sporadic type)으로 나타났고, 1예는 다발성 내분비 종양(MEN) type 2b로 진단되었다(Table 1).

임상 양상

남녀는 각각 6명이었다. 진단시 연령 분포는 19세에서 73 세까지였고, 평균 연령은 남자는 48.2세, 여자는 44.2세, 전체는 46.2세였다(Table 2).

내원 당시의 12예 모두에서 경부 종괴를 주증상으로 호소하였으며, 이중 전경부 종괴가 6예, 측경부 종괴가 6예였다. 주증상 발현후 내원까지의 기간은 1년 이하가 7예, 1년 이상이 5예였으며, 15년이 지난 후에 내원한 경우도 있었다. 다른 증상으로는 설사를 호소한 경우가 4예(33.3%), 애성이 2예(16.7%) 등이었고, 1예(8.3%)에서는 갑상선 수술 후 안면 홍조와 복부 통증, 고혈압 등을 호소하였는데, 크롬친화성 세포종을 동반한 다발성 내분비 종양을 의심하였고, 복부 단층촬영과 설 점막 조직검사로 확진하였다(Table 3).

세침흡인 세포검사와 혈청학적 검사

수술 전에 시행한 세침흡인 세포검사는 대상 환자 12예 중 11예에서 시행하였는데 이중 수질성 암종을 시사한 경우가 8예로 72.7%의 정확도를 보였다. 이 외에 유두상 암종 1예, 전이성 암종 2예로 전 예에서 악성소견을 세침흡인 세포검사에서 예측할 수 있었다. 참고로 술중 동결절편검사

Table 5. Treatment, follow-up and outcome of 12 patients

	Case	TNM	Treatment	F/U* Period	Outcome
1	M/51	T2N1aM0	TT†, ND‡	33	Alive and well
2	M/31	T4N1aM0	TT, ND	29	Alive and well
3	F/47	T2N1aM0	TT, ND	17	Alive and well
4	F/52	T2N0M0	TT	48	Alive and well
5	F/46	T4N1aM0	TT, ND	43	Alive and well
6	M65	T4N0M0	TT	6	Died of CVA‖
7	F/19	T3N0M0	TT	20	Lost, may be died of disease
8	F/35	T2N1aM1	TT, ND	3	Died of disease
9	F/66	T4N1aM0	TT, ND	44	Died of disease
10	M/29	T2N1bM0	TT, both ND, MD§	30	Died of disease
11	M/40	T4N1bM0	TT, ND, MD	39	Died of disease
12	M/73	T4N1aM0	TT, ND	9	Died of disease

*F/U : follow-up †TT : total thyroidectomy ‡ND : neck dissection
§MD : mediastinal lymph node dissection ‖CVA : cardiovascular accident

는 2예에서 시행되었으며, 모두 수질성 암종으로 확인되었다(Table 4).

술전 혈중 calcitonin 검사는 7예에서 시행하였는데, 모두에서 300 pg/ml이상(정상치<30 50 pg/ml이하)으로 정상치보다 높게 나타났으며, 이중 4예는 1000 pg/ml 이상이었다. 또 술전 CEA(carcinoembryonic antigen)은 4예에서 시행하였으며, 각각 5.32, 62.39, 97.27, 148.45 ng/ml(정상치는 1 5 ng/ml)였다.

임상 병기(AJCC, 1997)

진단 당시 이학적 검사와 방사선학적 검사를 이용한 임상적 병기는 2기가 3명, 3기가 8명, 4기가 1명이었다. 경부 림프절 전이는 9예(75%)에서 있었으며, 이중 2예에서 상부 종격동 림프절 전이가 있었다. 원격 전이는 1예(8.3%)에서 관찰되었으며, 간 전이였다.

다발성 내분비 종양(MEN type 2b)

19세 여자 환자로 술전 세침흡인 세포검사에서 유두상 암종으로 진단되어 갑상선 전 절제술을 시행하였으나, 술후 수질성 암종으로 확진되었으며, 수술 후 2일째 안면 홍조와 복통, 혈압 상승 등이 나타나 크롬친화성 세포종(pheochromocytoma)이 의심되었고, 복부 전산화 단층촬영을 시행하였다. 그 결과 양측 부신에서 크롬친화성 세포종을 확인하여 양측 부신 절제술을 시행하였다. 환자는 또한 혀의 앞부분에 약 5 mm 크기의 돌출 종괴가 발견되어 절제한 결과 신경섬유종(neurofibroma)으로 판명되었다. 환자는 다발성 내분비 종양 2b로 확인되어 가족력을 조사하였으나, 다른 가족에서는 갑상선 질환의 가족력이 없었다. 술

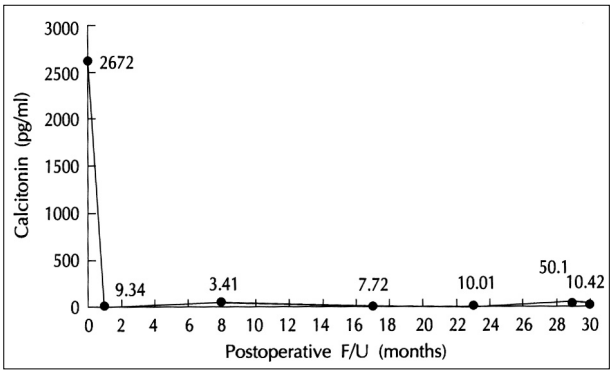

Fig. 1. Change of calcitonin level during follow-up (Case 1, M/51).

후 검사한 calcitonin은 120 pg/ml이었고, 환자는 술후 MIBG 150 mCi를 이용한 동위원소치료를 시행하였다. 술후 12개월째 시행한 calcitonin은 7.36 pg/ml이었으나, 술후 20개월의 calcitonin은 706.1 pg/ml로 재발을 의심하는 소견을 보였으나, 이후 환자는 내원하지 않았고, 엽서 등에도 응답이 없었다.

치 료

전 환자에서 모두 갑상선 전 절제술과 중앙경부 림프절 청소술을 시행하였고, 경부전이가 있었던 9예에서는 기능적 경부 청소술을 시행하였으며, 이중 반대측 전이와 종격동 전이가 의심된 2예에서는 양측 경부 청소술과 종격동 림프절 청소술도 아울러 시행하였다(Table 5).

재발과 추적 관찰

평균 추적 관찰기간은 26.8개월(3 48개월)이었고, 술후 4예에서 경부 재발이 발생하였고, 이중 1예는 술후 8개월

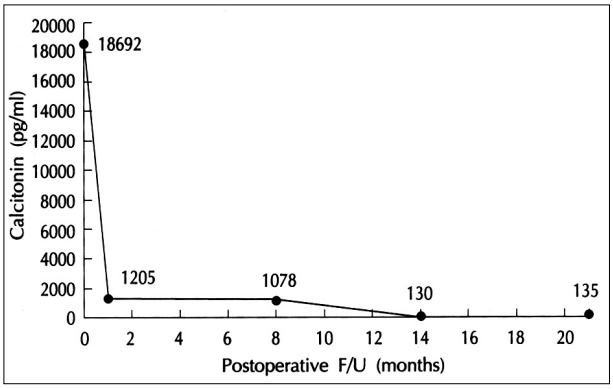

Fig. 2. Change of calcitonin level during follow-up (Case 2, M/31).

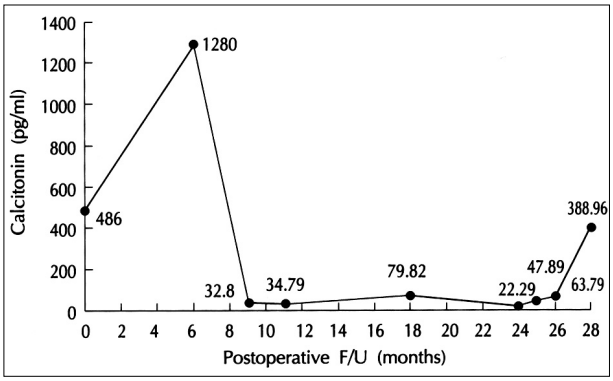

Fig. 3. Change of calcitonin level during follow-up (Case 10, M/29).

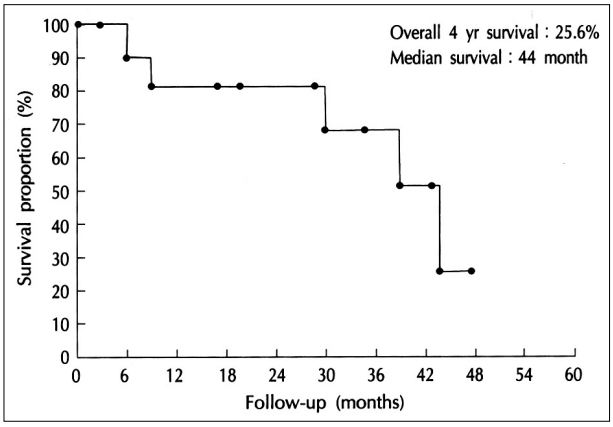

Fig. 4. Overall survival rate with Kaplan-Meier method.

재발의 증거없이 현재 추적 관찰중인 5명의 환자는 수술로 완벽한 제거가 가능했던 환자들로 술후 시행한 MIBG scan상 조영 증가도 없었다. 이 환자들은 추적 관찰 중 검사한 calcitonin치도 상승하는 소견을 보이지 않았다. 수질성 암종으로 사망한 5명의 경우 모두 내원 당시 상부 종격동의 침범과 경동맥, 대동맥궁, 기관, 식도, 심부 근막 등의 침범이 확인된 상태였고, 초 수술시 완전한 제거가 불가능하였으며, 이후 재발되어 여러 차례에 걸친 수술과 방사선 조사, 항암화학요법 등을 병행하였으나 모두 사망하였다. 나머지 2예중 1예는 소세포 폐암(small cell lung cancer) 환자에서 갑상선 종괴가 발생하여 수술을 하였던 중복암 증례로 사망 원인은 암에 의한 것이 아니라 뇌졸중으로 확인되었다. 또 다른 1예는 다발성 내분비 종양으로 추적 관찰중 재발이 의심되었으나 더 이상 추적되지 않았다(Table 5).

종양 표식자의 하나인 calcitonin 추적 검사를 지속적으로 시행한 3예중 무병 생존하고 있는 2례(증예 1, 2)는 수치가 감소하였으나, 재발 후 사망한 1례(증예 10)에서는 감소 후 다시 증가하는 양상을 보여 주었다(Figs. 1 3).

예 후

12예의 생존율을 Kaplan - Meier 방법으로 계산하였다. 4년 생존율은 25.6%이었으며, 평균 생존 기간은 44개월이었다(Fig. 4).

고 찰

수질성 갑상선 암종은 신경릉(neural crest) 기원의 갑상선의 부여포 C - 세포(parafollicular C - cell)에서 발생하며, 중요 분비호르몬은 술후 추적 검사의 지표가 되는 칼씨토닌(calcitonin)을 비롯하여 CEA(carcinoembryonic antigen), CGRP(calcitonin gene - related peptide), Cg A (chromogranin A), somatostatin, amyloid, prostagrandins, serotonin, substance P, NSE(neuron - specific enolase), histaminase, ACTH(adrenocorticotropic hormone), VIP(vasoactive intestinal peptide), melanin 등의 다양한 물질을 분비한다.[1)2)]

수질성 갑상선 암종은 전체 갑상선 암종 중 약 5 10% [2-6)]정도로 보고되어 있다. 반면에 한국에서는 보건 복지부에서 조사한 95년, 96년의 암 등록 조사자료 보고서에서는 1. 9%,[7)] 3.8%[8)]였으며, 일반외과 학회지에서 나타난 자료를 정리하면 약1.4%[9)]였다. 본 연구에서는 91년부터 96년까지의 갑상선 암종 중 2.7%였다. 이비인후 - 두경부외과의 문헌 보고는 증례 보고[10)11)]나 병리조직학적 분류[12)] 등의 수준으로 발생 빈도를 알 수는 없었다. 남자와 여자의 발생 빈도는 대부분의 보고에서 큰 차이가 없거나 약간 여자에서 많았다고 하였고,[1-4)6)] 저자들의 경우에도 1 : 1로 같았다. 연령별 발생 빈도는 어떤 연령에서나 발생하며, 산발형 수질성 암종의 경우 50대 이상이 많다는 보고가 거의 일치하나, 가족형 암종은 산발형보다는 어린 연령에서 발생한다는 보고가 대부분이었으나, 20대 미만에서 40대까지

약간의 차이가 있었다.[2)3)6)] 저자들의 증례에서는 산발형이 12예중 11예로 대부분이었고, 평균 연령은 48.6세였다. 가족형은 1예로 MEN type 2b였고, 19세로 다른 보고와 마찬가지로 어린 연령에서 발생하였으나, 가족 중에서 다른 환자를 발견할 수는 없었다.

수질성 암종은 다른 갑상선 암종과는 달리 가족력이 있는 경우가 상대적으로 많다. 이는 RET proto-oncogene의 돌연 변이에 의한 결과라는 것이 최근의 연구에서 밝혀져 있고,[1)13)] RET proto-oncogene은 가족형 수질성 암종에서 매우 유용한 선별 검사이며, 가계 검사에서 양성이 나오면 예방적으로 갑상선 절제술을 시행하라고 하였다.[13)]

수질성 암종의 종류는 산발형과 가족형(유전형)으로 나누며, 가족형은 다시 다발성 내분비 종양(Multiple Endocrine Neoplasia) type 2a(Sipple's disease),[14)] MEN 2b, non-MEN으로 나뉘어진다.[15)]

산발형 수질성 암종은 가족력 없이 나타나는 수질성 암종으로 전체의 약 80%정도를 차지하며, 보통 단발성, 일측성으로 발생하고 C-세포 과증식(C-cell hyperplasia)과는 크게 관련이 없는 것으로 보고되고 있다.[1)4)6)] 종양은 매우 단단한 양상을 보이며 경계는 분명하지만 피막의 형성은 없다. 흥미로운 것은 일부에서는 유전자의 새로운 돌연변이로 인해 유전성 수질성 암종으로 변환되는 것으로 보고하였다.[2)]

가족형 수질성 암종은 약 10 20%를 차지하며,[1)4)6)] 이 중에서 MEN type 2a가 가장 많고, non-MEN type이 그 다음이고, MEN type 2b가 가장 적은 것으로 보고되고 있다.[1)5)] 산발형과는 달리 갑상선의 양측 엽을 동시에 침범하는 경우가 많으며, 특징적으로 여러 군데의 C-세포 과증식을 보인다. 이러한 C-세포 과증식은 수질성 암종의 전구병변으로 알려져 있으며, 주로 갑상선의 상극(upper pole)에 위치한다.[6)] 먼저 MEN type 2a는 상염색체 우성의 가족력이 있으며, 갑상선의 수질성 암종이나 C-세포 과증식을 보이고, 부갑상선 기능항진증이 나타나며, 크롬친화성세포종(pheochromocytoma)이나 부신수질증식(adrenal medullary hyperplasia)이 있고, 정상적인 표현형(phenotype)을 나타낸다. MEN type중에서 가장 흔히 나타나는 형이며, 크롬친화성세포종을 동반하는 수질성 암종은 그렇지 않은 경우보다 양측성 갑상선 병변이 10배정도 많이 발생하며, 이러한 가족에서 쿠씽 증후군, 당뇨병, 카시노이드 증후군 등이 잘 병발된다. 이런 질환들은 아민 대사의 장애이며, 세로토닌, 칼씨토닌, 프로스타글란딘의 증가를 나타낸다. MEN type 2b는 상염색체 우성의 가족력이 밝혀지기도 하고, 산발형인 경우도 있으며, 양측성 수질성 암종이나 C-세포 과증식이 있다. 그리고 드물게 부갑상선 질환이 있을 수는 있으나 대개는 없으며, 크롬친화성세포종이나 부신수질증식이 있고, 비정상적인 표현형이 나타난다. 그 예로는 다발성 점막 신경절종(multiple mucosal ganglioneuroma), Marfan 체형과 같은 근골격계 이상, 각막 신경의 과증식 등이 나타난다. MEN type 2a보다 어린 연령층에서 발생하며, 재발도 빈번하여 매우 나쁜 예후를 보인다. 마지막으로 가족력을 보이는 수질성 암종에서 다른 내분비 이상이 없는 경우(non-MEN, familial medullary thyroid carcinoma)도 있다. 이 경우에도 양측성이고 C-세포 과증식을 동반한다. 예후는 수질성 암종 중에서 가장 좋은 것으로 알려져 있으며, 역시 상염색체 우성으로 유전된다.[2)4)5)]

임상적으로 대부분 무통성의 갑상선의 종괴나 경부 종괴를 주소로 하여 내원하게 되며, 다른 증상 및 증후로는 안면 홍조, 설사, 쿠씽 증후군과 같은 내분비 이상 등이 있다.[1)2)16)] 경우에 따라서는 통증, 연하곤란, 애성과 같은 국소 침윤에 의한 증상을 동반하기도 한다. 또 부갑상선 기능항진증을 동반한 MEN 환자에서는 고칼슘혈증을 나타내며, 칼슘을 포함한 신장 결석을 동반하기도 한다. 다른 증상으로 안면 홍조가 약 10%의 환자에서 발생하고, 설사는 약 1/3의 환자에서 호소하며, 특히 진행된 병변의 경우에 높으며, 혈중 칼씨토닌 치가 매우 높은 환자에서 잘 발생한다. 그러나 설사의 기전은 대장에서의 짧은 통과시간 때문이라고 알려져 있다. 다발성 내분비 종양 증후군의 약 30 50%에서 크롬친화성 세포종이 발견되며, 부갑상선 기능항진증은 약 10 20%에서 나타난다. 전산화 단층촬영 등의 영상 검사에서의 특징은 석회화 음영을 보이는 것으로 약 1/2의 환자에서 나타난다. 또 어떤 환자에서는 골 형성을 보이기도 한다. 종격동으로의 림프절 전이가 빈번한 이유로 흉부 단순촬영에서 종격동 확대의 소견을 보이기도 한다. 갑상선 주사는 대부분 냉결절이며, 갑상선 호르몬 검사는 정상이다.[1)2)4)16)] 저자들의 증례 전부에서 갑상선 혹은 경부의 종괴를 주소로 내원하였으며, 설사 환자는 1/3이었으나 특별히 칼시토닌 치가 높은 환자에서 발생한 것은 아니었다.

기관주위 림프절이나 경부 림프절 전이가 조기에 발생하고, 원발 종양의 크기가 매우 작아도 생기는 것으로 알려져 있다. 전체적으로 약 50% 이상에서 림프절 전이를 나타내며, 산발형의 경우 약 1/3에서 초진시 전이가 있고, 가족형에서는 이보다 높아 70 80%라는 보고도 있고,[2)] 산발형, MEN 2b, MEN 2a의 경부 전이율이 각각 54%, 53%, 24%라는 보고도 있다.[17)] 병이 진행되면 혈류를 따라 원격전이를 하여 폐 전이가 가장 많으며, 다음으로 간, 골, 뇌, 부신 등을 주로 침범한다.[2)4)6)] 본원의 경우에는 경부 전이가 75%로 진행된 병변이 많았고, 원격 전이는 8.3%였고,

모두 간 전이였다.

수질성 암종의 기본적인 치료는 전체 갑상선 조직과 일차 림프절군을 모두 제거하는 갑상선 전 절제술과 중앙부 림프절 청소술이다.[2)4)17)] 산발형은 일측성으로 발생하는 경우가 많으므로 엽 절제술을 시행해도 된다는 주장도 있으나, 대부분에서 산발형이든 가족형이든 전 절제술을 권유하고 있다. 그 이유는 수질성 암종이 C-세포 기원이고, C-세포는 양측 갑상선에 미만성으로 산재 되어 있으며, 다발성 병소가 산발형은 30%, 가족형은 거의 100%이며, 가족형은 비록 초기 암종이라도 반대엽에 C-세포 과증식이 있는 경우가 많고, 산발형의 일부에서 유전자 돌연변이로 MEN 2a가 되는 것으로 밝혀졌기 때문이다. 수질성 암종은 심지어 어린이라 할지라도 조기에 림프절 전이가 일어나므로 중앙부 림프절 청소술이 필요하다. 하지만 광범위한 측경부 청소술은 필요하지 않고 측경부 림프절 청소는 전이가 있는 경우에 기능적 경부 청소술을 시행한다. 이때 근치적 청소술(radical neck dissection)과 보존적 청소술(functional neck dissection)은 예후에 별 차이가 없다.[17)] 갑상선 내에 국한된 경우는 갑상선 전 절제술과 주변 림프절의 표본을 채취하는 정도로 충분하지만, 주변 림프절 전이가 있거나 흉쇄유돌근 또는 내경정맥에 침윤된 경우는 광범위 경부 청소술이 필요하다. 술전 기능성 크롬 친화성 세포종이 발견되면 교감신경 차단제를 투여한 후 세포종을 먼저 제거하고 2주후에 갑상선 수술을 하거나 동시에 수술하도록 한다. MEN 2a에서 부갑상선 기능항진증이 동반되어 있는 경우는 부갑상선 4개중 1/2개만을 제외한 부갑상선 아전 절제술을 시행하거나 4개 모두를 제거한 후 일부를 팔의 근육에 이식하는 방법을 사용한다.[2)] 본원의 증례에서 치료에 성공한 경우는 완전한 수술적 절제가 가능하였던 경우로 술후 재발이 없었다.

수술 후 보조치료로 방사성 동위원소 치료, 외부 방사선 조사, 항암 화학요법의 단독 혹은 병합요법을 시도하기도 하나 수술이 불가능한 정도의 광범위한 종괴이거나 침습이 심한 경우, 원격 전이가 있는 경우 등의 고식적 치료에 적용될 뿐 대체로 그 효과는 미미한 것으로 알려져 있다.[2)] 특히 수질성 암종은 방사성 옥소를 흡수하지 않는 경우가 대부분으로 방사성 동위원소 치료는 효과가 없다.[5)]

재발 혹은 전이된 종양의 치료에도 우선적으로 수술이 고려되며, 외부 방사선조사는 골 전이나 절제 불가능한 종양의 치료에 일부 적응이 되며, 항암화학요법은 아직까지 특별한 효과가 없다. 다른 치료로는 ^{131}I, ^{131}I-MIBG, ^{11}In-pentetreotide 등을 이용한 방사성 동위원소 치료, octretide, 인터페론 등이 사용될 수 있으나, 대부분 치료에는 한계가 있다.[1)18)]

수술 후 중요 분비 호르몬인 칼씨토닌은 추적 검사의 지표가 된다. 완전한 종양의 제거가 이루어져 칼씨토닌 치가 정상이 된 환자에서 6개월마다 칼씨토닌 치를 측정하여 재발의 유무를 평가할 수 있고, 암종배아항원(CEA)의 측정도 중요한 추적관찰 수단이 될 수 있다. 비록 컴퓨터 단층촬영이나 초음파검사에서 재발의 증거가 없더라도 칼씨토닌 치가 상승하면 핵의학 영상진단을 통해 재발의 증거를 발견할 수 있다.[2)] 칼씨토닌 치와 펜타가스트린 자극 검사는 치료의 성공 여부나 재발 유무를 결정하는데 유용하게 사용된다. 그리고 가족형의 경우 선별 검사로서 일정 간격의 칼씨토닌 치를 검사하는 것이 조기에 암의 발생을 진단할 수 있다.[4)] 최근에 잔존, 재발 또는 전이된 종양의 핵의학적 진단에는 201TlCl scan과 somatostatin receptor imaging이 이용된다.[19)] 저자들의 경우 수술이 성공적으로 이루어졌던 2예에서는 칼시토닌 치가 급격한 감소를 보였고, 재발이 있었던 경우는 먼저 칼시토닌 치가 상승하여 재발을 의심하고 다른 진단적 검사로 재발을 확인하였다.

수질성 암종의 예후는 분화성 갑상선 암종보다는 나쁘고, 역형성 암종보다는 좋다. 보고자마다 약간의 차이는 있으나 대체로 약 50 80%의 5 15년 생존율을 보인다고 하였다.[1)4)20)] 예후에 영향을 미치는 인자로는 유전적 RET 돌연변이의 형태, 성별, 칼시토닌을 비롯한 혈중 호르몬 치, 발생 연령, 병기, 수술의 완전성, 종양의 크기, DNA ploidy, 림프절 전이, 원격 전이 등 여러 가지 다양한 원인을 보고하고 있으나,[1)2)4)20)] 많은 보고들에서 각각의 분류에 따른 생존율의 차이는 그 요소의 차이라기보다는 진단 당시의 전이 유무나, 치료의 시기 등 조기 진단과 완전한 수술적 치료가 이루어 졌는가에 좌우되는 것이 대부분이었다. 일반적으로 가족형이 산발형보다 좋으며, 가족형 중에서는 2a가 2b보다 좋은 예후를 보인다. 젊은 환자, 양측성 병변일 경우에도 더 좋은 예후를 보인다. 그러나 경부 전이나 원격 전이가 진단 당시에 있었다면 생존율은 급격히 감소한다.[4)] 또 다른 보고에 의하면 갑상선에 국한된 경우에는 약 90%의 10 년 생존율을 나타내지만, 림프절 전이가 있으면 70%, 원격 전이가 있다면 20%의 생존율을 나타낸다고 하였다. Dottorini 등[20)]은 23년간 53명의 초치료한 수질성 암종에 대한 예후 인자에 대해 분석하였고, 단일 변수에 의한 예후 인자의 분석에서는 병기(stage), 원격전이(M stage), 림프절 전이(N stage), 종양의 괴사, 술후 칼씨토닌 치와 CGRP(calcitonin gene-related peptide) 등이 의미 있게 나타났으나, 복합 변수에 의한 분석에서는 병기(stage)만이 유일하게 의미 있다고 하였다. 결국 수질성 암종의 예후는

“얼마나 조기에 진단이 되었는가”와 “완전한 수술적 제거가 되었는가”가 가장 중요하다 하겠다. 특히 가족형의 경우 가계 조사를 통한 조기 진단과 치료가 무엇보다도 중요하며, 종양이 갑상선에 국한되어 있을 때 제거하는 것이 중요하며, 암종의 전구단계인 C-세포 과증식의 상태에서 제거하는 것이 가장 이상적이다.[1)] 또한 산발형 수질암 환자에 대한 자세한 가족력 청취와 가족에대한 basal calcitonin치, stimulated calcitonin치를 검사하여 혹시 있을 수도 있는 가족형 환자를 조기 진단하는 것이 중요하다.

결 론

본 연구에서 저자들은 치료에 실패한 증례는 진단 당시 이미 상당히 진행된 경우로 특히 종격동과 경부의 중요 혈관 침범으로 수술적으로 완벽한 제거가 어려웠던 경우임을 확인하였다. 결론적으로 수질성 암종의 치료는 조기 진단이 필수적이며, 진단 후 가능한 빠른 시간에 적극적이고, 세밀한 수술로서 종양을 완전히 제거하는 것이 가장 중요하다. 그리고 혈청 칼시토닌 치는 추적 검사시 재발이나 잔존 종양의 평가에 매우 우수한 지표임으로 술후 정기적인 검사가 필요하다.

중심 단어 : 수질성 갑상선 암종 · 완전한 수술적 절제 · 칼씨토닌(Calcitonin).

REFERENCES

1) Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. *Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Am J Med 1997;103:60-9.*
2) Moosa M, Mazzaferri EL. Management of thyroid neoplasms. In: *Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book;1998. p.2480-518.*
3) Williams ED. *Medullary carcinoma of the thyroid. In: DeGroot LJ, editors. Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders;1989.*
4) Silver CE, Stern WB. Thyroid Disease and Surgery. In: *Bailey BJ. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Philadelphia: JB Lippincott Co;1993. p.1229-46.*
5) Hendrix RA. *Disease of the thyroid gland. In: Ballenger JJ, Snow JB Jr, editors. Otorhinolaryngology-Head and neck surgery 5th ed. Baltimore: A Lea & Febiger Book;1996. p.408-9.*
6) Austin JR, ElNaggar AK, Goepfert H. *Thyroid cancers II: Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcoma, squamous cell. Otolaryngol Clin North Am 1996;29:611-28.*
7) Annual report of cancer registry programme in the Republic of Korea, Jan. 1, 1995 Đec. 31, 1995. *Ministry of health and welfare, Republic of Korea. March, 1997.*
8) Annual report of the central cancer registry in Korea, Jan. 1, 1996 Đec. 31, 1996. *Central cancer registry center in Korea, Ministry of health and welfare, Republic of Korea. July, 1998.*
9) Shim YS. *The characteristics and management of thyroid carcinoma in Korea. A report of The 72nd Annual Congress of Korean Society of Otolaryngology. November 1;1998. p.31-3.*
10) Choi DR, Kim JG, Paek SD, Chun SH, Ko IH. *A case of medullary thyroid carcinoma. Korean J Otolaryngol 1993;36:1367-72.*
11) Koh JW, Lee JS, Kim SK, Jin YM. *A case of familial medullary thyroid carcinoma. Korean J Otolaryngol 1997;40:1675-80.*
12) Oh KK, Chang KM, Lee GH, Shim YS, Lim SM. *Thyroid carcinoma: An overview. Korean J Otolaryngol 1994;37:575-80.*
13) Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, *et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum Mol Genet 1993;2:851-6.*
14) Sipple JH. *The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med 1961;31:163-6.*
15) Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, Schuffenecker I, Zedenius J, Lips CJ, *et al. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: Report of the International RET Mutation Consortium. J Intern Med 1995;238:343-6.*
16) Rambaud JC, Jian R, Flourie B, Hautefeuille M, Salmeron M, Thuillier F, *et al. Pathophysiological study of diarrhoea in a patient with medullary thyroid carcinoma. Evidence against a secretory mechanism and for the role of shortened colonic transit time. Gut 1988;29:537-43.*
17) Russell CF, Van Heerden JA, Sizemore GW, Edis AJ, Taylor WF, Re-Mine WH, *et al. The surgical management of medullary thyroid carci-noma. Ann Surg 1983;197:42-8.*
18) Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. *Medullary thyroid carcinoma: Recent advances and management update. Thyroid 1995;5:407-24.*
19) Hoefnagel CA, Delprat CC, Zanin D, van der Schoot JB. *New radionuclide tracers for the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. Clin Nucl Med 1988;13:159-65.*
20) Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. *Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. Cancer 1996;77: 1556-65.*

수질성 갑상선 암종 12예의 임상적 고찰