

지속적인 고칼시토닌혈증을 보인 환자에서 ^{18}F -FDG-PET/CT로 발견된 잔류 갑상선 수질암 1예

김지연 · 변동원 · 서교일 · 진소영¹ · 유명희

순천향대학교병원 내분비대사 내과, 병리과¹

A Case of Residual Medullary Thyroid Carcinoma Detected by ^{18}F -FDG-PET/CT in Patient with Persistent Hypercalcitoninemia

Ji Yon Kim, Dong Won Byun, Kyo Il Seo, So-Young Jin¹, Myung Hi Yoo

Departments of Endocrinology and Metabolism, and Pathology¹, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare and challenging malignancy. In patients with residual MTC, the tumor detection rate is generally low for most of the currently available imaging techniques. Various imaging methods have already been used for the detection of residual tumor, but no modality has been shown to be superior to others. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -FDG PET/CT) has recently been proposed to identify residual MTC, but this procedure also has limitations as small masses are rarely detected. So, a multimodality imaging approach is recommended for detecting residual MTC. We report here on a case of residual MTC that was detected by ^{18}F -FDG PET/CT in a patient with persistent hypercalcitoninemia after total thyroidectomy and bilateral lymph node dissection. (*Endocrinol Metab* 25:365-369, 2010)

Key Words: Medullary carcinoma, Calcitonin, Positron-Emission Tomography

서 론

갑상선 수질암은 칼시토닌을 생산하여 분비하는 갑상선부여포세포 혹은 C 세포(parafollicular or C cell)에서 기원하는 신경내분비종양으로 다양한 임상경과를 나타낸다[1,2]. 1 cm 이하의 미세갑상선 수질암의 경우에도 초기에 림프절 전이를 하므로 진단 시 경부 및 종격동림프절 전이가 35-85%까지 발견되며, 원격전이도 잘해 진단 시 원격전이가 20% 정도 발견된다[3,4].

수술 후 기저 칼시토닌 혹은 펜타그스트린 자극 칼시토닌의 상승은 잔류 혹은 재발을 의미하며, 이는 갑상선 수질암 수술 후 흔하게 발생하며 특히 림프절 전이가 있는 대부분의 환자에서 볼 수 있다[1,2]. 갑상선 수질암 수술 후 지속적으로 칼시토닌이 상승되어 있는 경우 다양한 검사가 추천되지만 어떤 검사가 제일 적합한지에 대해

일치된 의견은 아직까지 없는 상태이며, 문헌보고가 많지는 않으나 최근 ^{18}F -FDG PET/CT를 임상에서 많이 이용하고 있다[4-8]. 그러나 크기가 작거나 천천히 진행되는 경우 민감도가 낮은 단점이 있어 아직까지는 잔류 갑상선 수질암 진단 시 다른 영상진단법에 보조적인 역할을 하고 있다[6,7,9]. 이에 저자들은 산발성 갑상선 수질암으로 13년 전 갑상선전절제술을 받은 후 지속적인 고칼시토닌혈증을 보인 환자에서 ^{18}F -FDG PET/CT로 잔류 갑상선 수질암을 발견하고 재수술을 시행한 사례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 김 ○ 임, 67세, 여자

주소: 지속적인 고칼시토닌혈증

현병력: 13년 전 본원 외과에서 갑상선 수질암으로 갑상선전절제술과 양측 경부림프절 절제술을 시행한 후 인근 병원에서 티록신을 투여하였으며, 본원 정형외과에 요통으로 입원 중 지속적인 혈청 칼시토닌 상승이 발견되어 추가적인 검사를 위해 내분비내과에 의뢰

Received: 4 May 2010, Accepted: 11 August 2010

Corresponding author: Myung Hi Yoo

Department of Endocrinology and Metabolism, Soonchunhyang University Hospital, 657 Hannam-dong, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea

Tel: +82-2-709-9190, Fax: +82-2-792-5812, E-mail: chkim@schmc.ac.kr

되었다. 13년 전 수술 당시 조직의 육안소견에서 갑상선 우엽에 피막으로 둘러싸인 1.8×1.5 cm 크기의 회백색 고형 난원형 종괴가 있었다(Fig. 1). 현미경소견에서 다각형 종양세포가 기둥(trabecula) 또는 동지(nest)를 형성하며 증식하고(Fig. 2A), 핵은 한쪽으로 치우쳐 있으며 미세하게 염색질이 뭉쳐 있고 세포질은 호산성 과립모양이었다(Fig. 2B). 면역조직화학염색에서 종양세포는 갑상선글로불린에 음성, 신경내분비표지자 및 칼시토닌에 양성으로 염색되고 간질 내 침착된 균질한 호산성 물질은 콩고레드염색 후 편광현미경검사에서 연녹색 복굴절이 나타나 갑상선 수질암으로 진단하였다. 내경정맥 림프절 23개 중 4개에서 전이가 있었다. 수술 전 혈청 칼시토닌 농도는 $> 1,000$ ng/L (정상범위 0-10), 수술 10일 후 시행한 혈청 칼시토닌 농도는 710.15 ng/L였다. 수술 1, 3년 후 시행한 혈청 칼시토닌 농도는 각각 899.8 ng/L, $1,811.5$ ng/L였으며, 당시 경부초음파검사와 컴퓨터단층촬영술에서 뚜렷한 병변의 위치를 찾을 수 없었다. 수술 후 3년 정도 정기적인 추적관찰 이후 간헐적인 외래 방문 시 시행한 혈청 칼시토닌 농도는 수술 5, 6, 9, 10, 11, 12년 후 각각 899.8 ng/L, $1,811.5$ ng/L, 894 ng/L, $1,002.7$ ng/L, $1,241.7$ ng/L, $1,152.3$ ng/L였으며, 당시 경부 진찰소견에서 촉진되는 종괴는 없었다.

과거력: 특이 과거력은 없었다.

가족력: 갑상선질환을 포함하여 특이 가족력은 없었다.



Fig. 1. Cut surface of the thyroid gland. An ovoid well encapsulated gray white solid nodule, measuring 1.8 cm in diameter, is seen in the right lobe.

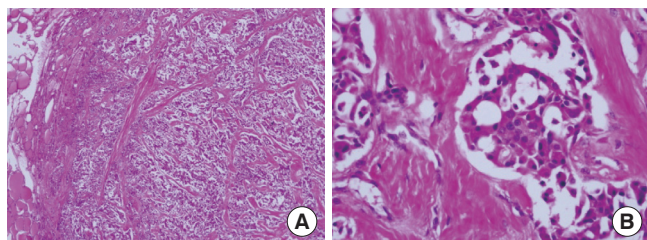


Fig. 2. Microscopic findings of the thyroid gland mass. (A) Thick trabeculae or nests of rare atypical polygonal cells are seen without areas of follicular arrangement (H&E, x 40). (B) Tumor cells have eccentric nuclei with finely stippled chromatin and abundant eosinophilic granular cytoplasm (H&E, x 400).

진찰 소견: 내원 당시 의식은 명료하였고, 혈압은 $128/78$ mmHg, 맥박수는 86회/분, 호흡수는 18회/분, 체온은 36.3°C 였다. 흉부, 복부 및 사지 소견에서 특이 소견은 없었으며, 경부 진찰에서 림프절은 만져지지 않았다.

검사 소견: 갑상선기능검사에서 갑상선자극호르몬 0.35 $\mu\text{IU/mL}$ (정상범위 $0.25-4.0$), 유리 T_4 1.53 ng/dL (정상범위 $0.7-2.0$), 총 T_3 91.27 ng/dL (정상범위 $60-190$)였으며, 혈청 칼시토닌은 $1,284.93$ ng/L으로 증가되어 있었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $8,400/\text{mm}^3$, 헤모글로빈 12.5 g/dL, 혈소판 $226,000/\text{mm}^3$ 이었고, 전해질검사에서 Na 144 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 105 mEq/L, BUN 11.1 mg/dL, creatinine 0.4 mg/dL, 총 칼슘 8.7 mg/dL, 인 3.2 mg/dL, 부갑상선호르몬은 42.66 pg/mL (정상범위 $8-76$)으로 정상이었다.

영상의학 소견: 10.2 mCi의 ^{18}F -FDG 주사 후 시행한 2시간 지연영상의 ^{18}F -FDG PET/CT에서 우측 경부림프절에서 섭취가 증가(평균 및 최대 standardized uptake value, SUV 2.52) 외에는 다른 부위의 전이는 관찰되지 않았다(Fig. 3). 경부초음파를 시행하였으며 ^{18}F -FDG PET/CT에서 잔류 갑상선 수질암이 의심되었던 우측 경부 부위에 비교적 경계가 분명한 $1.3 \times 1.0 \times 1.2$ cm, $0.7 \times 0.8 \times 0.7$ cm의 림프절 2개가 관찰되었으며, 양성 변화 및 석회화 소견은 보이지 않았다. 이 두 병변에서 초음파유도 미세침흡인세포검사를 시행하였다.

미세침흡인세포검사: 다수의 크고 응집력이 낮은 비정형세포가 군집을 이루거나 단독세포로 도말되었다. 배경에서 교질은 관찰할 수 없었다. 개개 세포는 핵이 한쪽으로 치우쳐 있고 핵의 대소부동증(anisonucleosis)이 심하였으며, 풍부한 호산성 과립성 세포질을 갖고 있어 갑상선 수질암에 합당하였다(Fig. 4).

치료 및 경과: ^{18}F -FDG PET/CT와 미세침흡인세포검사서 우측 경부림프절 전이로 확인되어 재수술을 시행하였다. 수술 시 2.0×1.1 cm의 우측 빗장위(supraclavicular) 림프절과 2.0×1.2 cm의 우측 종격동위(supramediastinal) 림프절 전이를 육안으로 확인하여

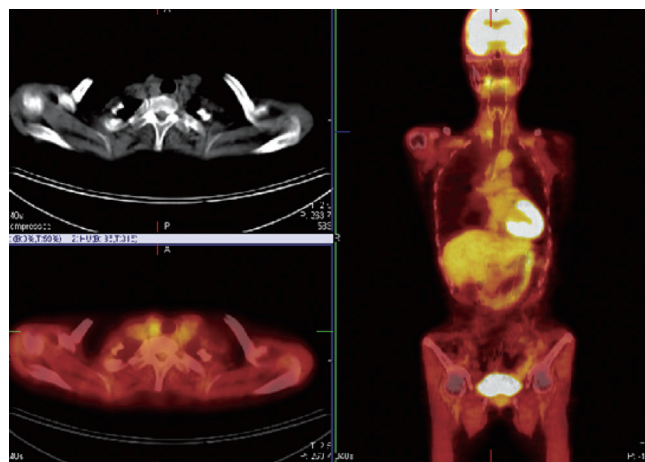


Fig. 3. ^{18}F -FDG PET/CT. The ^{18}F -FDG PET/CT shows increased uptake in right cervical lymph node.

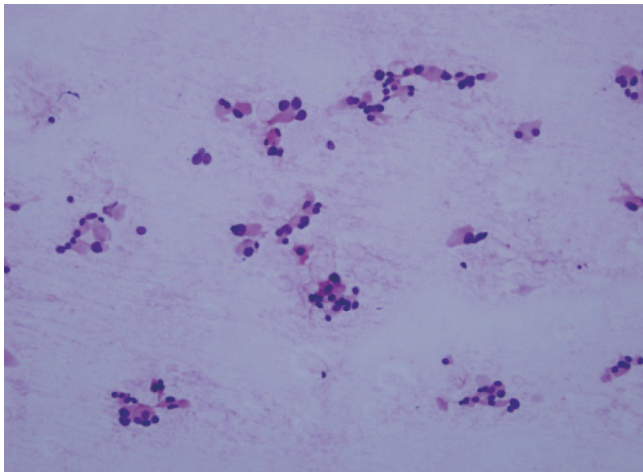


Fig. 4. Fine needle aspiration cytology of neck mass. Loose clusters of or individual tumor cells with eccentric nuclei and marked anisonucleosis are found (H&E, x 200).

림프절절제술을 시행하였다. 절제된 림프절의 병리소견은 13년 전 갑상선 종괴의 병리소견과 유사하였다. 총 8개의 림프절 중 4개에서 전이가 있었고 림프절의 정상구조가 파괴되고 대부분은 전이암으로 대체되어 있었다(Fig. 5A). 큰 다각형세포가 판상 또는 기둥모양으로 증식하면서 간질 내 아밀로이드 침착이 있었다. 일부 간질 내 부정형 호산성 물질은 콩고레드염색 후 편광현미경검사에서 연녹색 복굴절로 확인되었다. 면역조직화학염색에서 신경내분비표지자 및 칼시토닌에 양성(Fig. 5B), 갑상선글로불린에 음성이었다. 수술 10일, 2개월, 6개월 후 시행한 혈청 칼시토닌은 각각 258.02 ng/L, 276.63 ng/L, 263.10 ng/L로 감소하였으나 정상화되지는 않았다. 현재 티록신을 매일 150 μg 투여하며 외래 추적관찰 중이며, 정기적으로 혈청 칼시토닌을 측정하고 있고 추가적인 ^{18}F -FDG PET/CT를 고려 중이다.

고 찰

갑상선 수질암은 칼시토닌을 생산하여 분비하는 비교적 드문 신경내분비종양으로[1,2], 전체 갑상선암의 2-10%를 차지한다[5,10,11]. 경부림프절 전이는 갑상선 수질암 환자에서 비교적 조기에 흔하게 나타나는 증상으로 Moley 등[12]은 촉진 가능한 암이 있는 환자의 75%에서 림프절 전이가 있다고 하였고, Machens 등[13]은 기저 혈청 칼시토닌이 40 ng/L 이상부터 림프절 전이가 시작된다고 하였다. 또한 조기에 원격전이라도 잘해 종격동, 폐, 간, 복부 림프절, 골, 드물게는 뇌, 피부에 병소가 발견되기도 한다[12].

수술 후 칼시토닌의 지속적인 상승 및 증가는 강력하게 잔류 혹은 재발을 의미하며[1,2], 이는 갑상선 수질암 수술 후 50-80%에서 발생하고 특히 림프절 전이가 있는 대부분의 환자에서 볼 수 있다[1,2,12]. 수술 후 칼시토닌 수치가 정상화되지 않고 상승되어 지속되

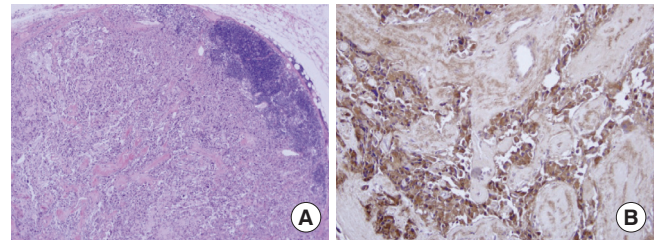


Fig. 5. Microscopic findings of neck mass. (A) The nodal architecture is mostly destroyed by metastasis of large atypical tumor cells resembling the original thyroid mass (H&E, x 40). (B) Tumor cells are strongly positive for calcitonin (immunohistochemistry for calcitonin, x 200).

는 경우에서도 장기간 생존하는 것으로 알려져 있으나, 이 종양에 대한 수술적 치료의 일차적 목표는 수술 후 칼시토닌의 정상화이다[1,2]. 저자마다 완치 및 재발의 정의가 다양하기 때문에 정확하게 알 수는 없으나[1,14,15], 수술 후 기저 칼시토닌과 펜타가스트린 자극 칼시토닌이 10 ng/L 이하인 경우를 생화학적 완치(biochemical cure)라고 정의하였을 때 생화학적 완치율은 30-44%이고, 생화학적 완치가 된 이후 펜타가스트린 자극 칼시토닌의 농도가 10 ng/L 이상인 경우를 재발로 정의하였을 때 재발률은 1% 정도이다[14,15]. 또한 잔류 혹은 재발암에 대한 재수술을 시행한 경우 완치율은 14-38%로 보고되고 있다[2,5].

갑상선 수질암 수술 후 지속적으로 칼시토닌이 상승되어 있는 경우 다양한 검사가 추천되지만 어떤 검사가 제일 적합한지에 대해 일치된 의견은 아직까지 없는 상태로, 여러 가지 영상 소견을 종합하는 것이 추천된다[5,6,11]. 펜타가스트린 자극 칼시토닌 검사외, 경부초음파, 경부와 종격동 컴퓨터단층촬영술, 간, 척추와 골반 자기공명영상, 골스캔 등을 시행할 수 있으며 이외에도 선택적 정맥도관삽입(selective venous catheterization) 등을 시행할 수 있다[5,7]. 핵의학 검사로는 소마토스타틴수용체신티그래피, ^{131}I metaiodobenzylguanidine (MIBG) 신티그래피, $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ dimercaptosuccinic acid (DMSA-V) 신티그래피, ^{18}F -dihydrosphenylalanine (DOPA) PET 등을 시행할 수 있다[4,5,7,15]. 간 전이를 확인하기 위한 침습적인 검사로 복강경 및 혈관조영술을 시행할 수 있으나 임상에서 많이 이용되고 있지 않다[6,7,10]. 2009년 미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA)에서 발표한 갑상선 수질암 진료 지침에 의하면, 수술 후 칼시토닌이 증가되어 있으면서 150 ng/L 이하로 측정되면 원격전이보다는 주로 갑상선 주위 병변의 가능성이 높으므로 경부초음파 검사를 시행하고, 150 ng/L 이상으로 측정되면 원격전이의 가능성이 높으므로 경부초음파 검사 이외에도 추가적인 영상 검사를 시행할 것을 권고하고 있다[11]. 일부 보고에 의하면 자기공명영상과 ^{111}In -pentetreotide 신티그래피의 잔류 혹은 재발 수질암을 진단하는 민감도는 각각 93%, 37%이며, 특이도는 71%, 37%로 알려져 있다[9].

최근 칼시토닌이 상승된 환자에서 재발 혹은 잔류암을 발견하기

위해 ^{18}F -FDG PET/CT가 임상에서 많이 이용되고 있는데 이에 대한 연구는 소수이며 대부분 대상 환자들이 적어 명확한 결론을 얻기 어렵다[4-8]. Rubello 등[8]은 19명의 재발성 수질암 환자 19명에서 초음파, 전산화단층촬영술, ^{111}In -pentetreotide 신티그래피, ^{18}F -FDG PET/CT를 사용하여 각각의 병변 발견율을 비교하였는데, ^{18}F -FDG PET/CT가 가장 민감한 검사라고 보고하였다. Rendl 등[16]도 32명의 갑상선 수질암 환자를 40년간 추적한 코호트 연구에서 4명의 환자에서 다른 영상검사에서는 발견되지 않은 병변이 ^{18}F -FDG PET/CT에서 발견되었다고 하였고, Szakáll 등[4]과 Nanni 등[5]은 경부와 종격동림프절 전이의 발견은 ^{18}F -FDG PET/CT가 다른 검사에 비해 유용하다고 보고하였다. 그러나 Giraudet 등[6]은 초음파, 전산화단층촬영술, 자기공명영상, 골스캔과 비교해 ^{18}F -FDG PET/CT가 재발성 갑상선 수질암 진단에 덜 민감하다고 하였으며, Simon 등[17]도 재발성 갑상선 수질암 진단의 민감도가 ^{18}F -DOPA PET, ^{111}In -pentetreotide 신티그래피, 전산화단층촬영술, 자기공명영상에 비해 ^{18}F -FDG PET/CT가 우월하지 않다고 하였다. 일반적으로, 갑상선 수질암은 천천히 진행하며 괴사나 석회화된 부분이 많고 크기가 작아 FDG 섭취율이 다른 암에 비해 낮아서 병변을 찾는 데 많은 제한점이 있다[7,9,13]. 다른 암의 경우 FDG 섭취율과 생존율이 밀접한 관계가 있으나 갑상선 수질암의 경우 관계가 적은 것으로 알려져 있다[6]. 이상의 내용을 종합해보면, 잔류 혹은 재발성 갑상선 수질암을 진단에 가장 좋은 검사법을 정하는 것은 어려우므로 ^{18}F -FDG PET/CT를 포함하여 다양한 영상소견을 종합할 것이 권장된다[4-8,11].

본 증례의 경우 수술 후 지속적으로 혈청 칼시토닌이 상승하였으나 수술 후 13년 동안 추적관찰 동안에는 영상검사에서 병변의 위치를 찾을 수 없었다. 이에 저자들은 산발성 갑상선 수질암 수술 후 지속적인 고칼시토닌혈증이 있는 환자에서 ^{18}F -FDG PET/CT를 시행하여 병변의 위치를 찾아 재수술 및 조직학적으로 림프절 전이에 의한 잔류 갑상선 수질암으로 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

갑상선 수질암은 비교적 드문 신경내분비종양으로 수술 후에 지속적으로 칼시토닌이 상승되어 있는 경우가 흔하다. 이러한 환자에서 잔류 병소를 찾기 위한 다양한 영상진단법이 이용되나 효율적인 진단법에는 논란이 있으며, 최근 ^{18}F -FDG PET/CT의 이용이 증가하고 있다. 저자들은 갑상선 수질암 수술 후 지속적인 고칼시토닌혈증이 있는 환자에서 ^{18}F -FDG PET/CT를 시행하여 병변의 위치를 찾아 재수술을 하여 림프절 전이에 의한 잔류 갑상선 수질암으로 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하여 다른 영상진단 검사에서 발견되지 않은 잔류 갑상선 수질암 병소의 진단에 있어 ^{18}F -FDG PET/CT가 유용할 수 있음을 제시하는 바이다.

참고문헌

1. Fernandez Vila JM, Peix JL, Mandry AC, Mezzadri NA, Lifante JC: Biochemical results of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 117:886-889, 2007
2. Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J: Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 32:754-765, 2008
3. Weber T, Klar E: Minimal residual disease in thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol* 20:272-277, 2001
4. Szakáll S Jr, Esik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, Agoston P, Trón L: ^{18}F -FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 43:66-71, 2002
5. Nanni C, Rubello D, Fanti S, Farsad M, Ambrosini V, Rampin L, Banti E, Carpi A, Muzzio P, Franchi R: Role of ^{18}F -FDG-PET and PET/CT imaging in thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 60:409-413, 2006
6. Giraudet AL, Vanel D, Lebouilleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, Ny Tovo N, Lumbroso J, Lassau N, Bonniaud G, Hartl D, Travagli JP, Baudin E, Schlumberger M: Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4185-4190, 2007
7. Ong SC, Schöder H, Patel SG, Tabangay-Lim IM, Doddamane I, Gönen M, Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP, Larson SM: Diagnostic accuracy of ^{18}F -FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med* 48:501-507, 2007
8. Rubello D, Rampin L, Nanni C, Banti E, Ferdeghini M, Fanti S, Al-Nahas A, Gross MD: The role of ^{18}F -FDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 34:581-586, 2008
9. Schott M, Willenberg HS, Sagert C, Nguyen TB, Schinner S, Cohnen M, Cupisti K, Eisenberger CF, Knoefel WT, Scherbaum WA: Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by pentagastrin-stimulated intravenous calcitonin sampling followed by targeted surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:405-409, 2007
10. Ball DW: Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:823-837, 2007
11. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19:565-612, 2009
12. Moley JF, DeBenedetti MK: Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 229:880-887, 1999
13. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H: Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 26:22-28, 2002
14. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, Krivitzky A, Modigliani E; French Medullary Study Group (GETC): complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:403-409, 2001
15. Koopmans KP, de Groot JW, Plukker JT, de Vries EG, Kema IP, Sluiter WJ, Jager PL, Links TP: ^{18}F -dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. *J Nucl Med* 49:524-531, 2008

16. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C: Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:497-505, 2008
17. Simon GH, Nitzsche EU, Laubenberger JJ, Einert A, Moser E: PET imaging of recurrent medullary thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 35:102-104, 1996