

갑상선 수질암의 임상적 특성 및 예후 인자

장혜원 · 이지인 · 허규연 · 김재현 · 김선옥 · 민용기 · 이명식 · 이문규 · 김광원 · 정재훈

성균관대학교 삼성서울병원 내분비-대사내과

Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors of Medullary Thyroid Carcinoma

Hye Won Jang, Ji In Lee, Kyu Yeon Hur, Jae Hyeon Kim, Sun Wook Kim, Yong-Ki Min, Myung-Shik Lee, Moon-Kyu Lee, Kwang-Won Kim, Jae Hoon Chung

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Studies on the clinicopathological characteristics and prognostic factors of medullary thyroid carcinoma (MTC) in Korea are very rare.

Methods: We enrolled 56 MTC patients who underwent surgery at Samsung Medical Center from 1995 to 2006. We analyzed their gender, age at diagnosis, the pathologic findings, the TNM stage, the association with multiple endocrine neoplasia (MEN), RET protooncogene mutation and the, serum basal calcitonin levels before and after the surgery. We investigated the overall survival and the prognostic factors.

Results: The mean age at diagnosis was 46 years and the male/female ratio was 1:2.7. Fine needle aspiration cytology detected 61% of the MTC. The mean tumor size was 2.6 cm (range: 0.2-9.0 cm). Fifty-two percent of patients had the TNM stage more than III at the time of diagnosis. Distant metastasis was found in 5.3% (3/56) of the patients, either at the time of diagnosis or during the follow-up period. Hereditary MTC comprised of 23% of the patients and the disease developed at a younger age (38 years vs. 48 years, respectively, $P < 0.05$) with more bilaterality. RET protooncogene mutations were found in 27% (9/33) of the patients and most of them were in codon 634. After the primary surgery, the serum basal calcitonin levels were persistently elevated over 13 ng/L in 49% of the patients. The overall 5-year survival rate was 95.5%. Tumor size and distant metastasis were the significant prognostic factors for survival by univariate analysis ($P < 0.05$).

Conclusion: There were no significant differences in the clinicopathological characteristics of MTC and survival in Korea compared to those of the Western countries. (*Endocrinol Metab* 25:183-191, 2010)

Key Words: Medullary carcinoma, Survival rate, Thyroid

서론

갑상선 수질암은 갑상선의 부여포 C세포(parafollicular C cell)에서 기원하며, 전체 갑상선암의 3-10%를 차지하는 드문 종양이다[1]. 수질암의 진단은 다른 갑상선암과 마찬가지로 미세침흡인 결과를 근간으로 하지만, 현미경소견이 매우 다양하게 나타나므로 현미경 소견만으로는 진단이 쉽지 않은 경우가 종종 있다. 갑상선 수질암

세포에서 분비되는 칼시토닌(calcitonin)은 수질암의 종양표지자로서, 수질암의 진단과 수술 후 잔류암 판정 및 재발을 예측하는데 중요한 역할을 한다. 전통적으로 칼시토닌 기저치 혹은 펜타가스트린이나 칼슘 자극 후 칼시토닌 수치가 갑상선 수질암의 조기 진단에 이용되어왔다.

갑상선 수질암은 임상적으로 산발형(sporadic)과 유전형(hereditary)으로 구분하며, 산발형이 전체 수질암의 약 70-75%를 차지한다. 산발형과 유전형 수질암 사이에는 임상상과 예후에 차이가 있어, 산발형이 보다 늦은 나이에 발생하고, 주로 편측성 종괴의 형태로 나타나며 예후도 더 나쁜 것으로 알려져 있다[2]. 또한 유전형 수질암의 경우 RET 원종양유전자의 점돌연변이가 발생 이전에 관여하며, 점돌연변이의 종류에 따라 연관된 임상상에 차이가 있는 것으

Received: 29 March 2010, Accepted: 26 May 2010

Corresponding author: Jae Hoon Chung

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3434, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: thyroid@skku.edu

로 나타난다[3]. 최근 연구 결과에 따르면 한국인 유전형 갑상선 수질암에서 보이는 RET 원종양유전자 점돌연변이는 서양과 차이가 있는 것으로 보고되고 있다[4].

수질암의 예후는 역형성암보다는 좋으나 분화암보다는 나쁘다. 수질암은 비교적 초기에 림프절 침범이 관찰되며, 림프절 전이가 있는 경우 나쁜 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 수질암은 분화암과는 달리 방사성요오드 치료에 반응하지 않으므로, 종양이 재발하거나 원격전이가 동반된 경우 외과적 절제술 이외 다른 치료법이 없는 실정이다. 따라서 나쁜 예후를 예측할 수 있는 인자를 찾아내어 이를 동반한 경우에 보다 적극적인 치료를 시도하는 것이 필요하다.

국내 수질암의 임상상에 대한 보고는 매우 적고, 주로 유전형 수질암에 대한 산발적인 증례 보고의 형식으로 이루어진 것이 대부분이다. 또한 수질암의 예후와 관련된 인자에 대한 보고는 더욱 드물다. 이에 본 연구에서는 단일 의료기관의 후향적인 자료분석으로 국내 갑상선 수질암의 임상적 특성을 살펴보고, 예후에 관여하는 인자들을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1995년 6월부터 2006년 12월까지 삼성서울병원에서 갑상선 수질암으로 진단받고 수술 받은 56명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 갑상선 수질암은 병리학적 소견상 갑상선 수질암에 해당하며 종양인자인 혈청 칼시토닌의 기저치 또는 펜타가스트린 자극 치가 13 ng/L 이상으로 상승되어 있는 경우로 정의하였다. 현미경 소견만으로 수질암의 진단이 애매한 경우 칼시토닌 또는 chromogranin A에 대한 면역조직화학염색을 추가로 시행하여 양성을 보이는 경우 수질암으로 판단하였다. 산발형 수질암은 다발내분비종양(multiple endocrine neoplasia, MEN)과 무관하고, 갑상선 수질암이나 갈색세포종, 부갑상선기능항진증의 가족력이 없는 경우로 정의하였다. 유전형 수질암은 갑상선 수질암의 가족력이 있으나 MEN과 무관한 가족형(familial) 수질암과, 갈색세포종 및 부갑상선기능항진증 또는 점막신경종을 동반하는 MEN 2A 및 MEN 2B로 정의하였다.

임상상 분석을 위하여 대상 환자 56명의 성별, 진단 당시 연령, 미세침흡인세포검사 결과, 수술 후 병리조직 소견에 따른 종양의 크기, 갑상선외 조직침윤, 종양의 양측성 또는 다발성, 림프절 및 원격전이, MEN과의 연관성, 수술 전후의 칼시토닌 농도를 조사하였다. 유전형 갑상선 수질암 여부를 확인하기 위하여 RET 원종양유전자 점돌연변이 검사를 확인하였으며, 환자의 진단 당시 연령이 40세 미만이거나 병력 청취 결과 가족력 및 과거력상에서 MEN과의 연관성이 의심될 경우 24시간 소변 바닐릴만델산(vanillylmandelic acid,

VMA), 메타네프린(metanephrine), 부갑상선호르몬, 부신 전산화단층촬영을 시행하였다. 수술 후 기저 혈청 칼시토닌 농도가 지속적으로 상승되어 있거나, 정상화되었다 다시 상승한 경우에는 신체검진, 경부초음파, 흉부 컴퓨터단층촬영 또는 ^{18}F FDG-PET 스캔 등을 통하여 원격전이와 재발 유무 등을 확인하였다. 갑상선 수질암으로 수술을 시행한 후 혈청 칼시토닌이 13 ng/L 미만으로 정상화되었다가 다시 상승한 환자에서 임상적 또는 영상의학적 소견상 국소 재발 또는 원격 전이가 의심되거나 조직학적 검사로 확인된 경우 재발 또는 원격전이가 발생한 것으로 정의하였다.

대상 환자의 평균 추적 관찰 기간은 55개월(2-148개월)이었다. 생존 예측 인자를 알아보기 위하여 대상 환자들의 5년 생존율을 구하고, 생존과 관련 있는 인자로 성별, 진단 당시 나이, 종양의 크기(3.5 cm 이상 vs. 3.5 cm 미만), 림프절 및 갑상선의 조직 침범 여부, 종양의 양측성 여부, 진단 당시 수질암의 TNM 병기(III병기 이상의 진행 병기 vs. I 및 II 병기의 초기 병기), MEN과의 연관성, 그리고 수술 전 칼시토닌의 농도를 조사하였다.

2. 혈청 칼시토닌 측정

혈청 칼시토닌 농도는 상품화된 키트(MEDGENIX CT-U.S.-IRMA kit, BioSource Europe S.A., Belgium)를 이용하여 면역방사체측법(two-site immunoradiometric assay)으로 측정하였다. 검사 키트의 분석 감수성은 0.8 ng/L였고, 검사 내 및 검사 간 분산계수는 각각 2.4-3.4%와 3.6-5.4%였다. 수질암의 진단이 확실하지 않은 경우나 환자 가족 구성원의 선별검사를 위하여 일부에서 펜타가스트린(Peptavlon, Ayerst Laboratories Inc., Philadelphia, PA, USA) 자극검사를 시행하였다. 펜타가스트린 자극 검사는 8시간 이상의 금식 후 펜타가스트린 0.5 µg/kg을 정주 전 및 정주 후 2, 5, 10분째 채혈하여 칼시토닌 농도를 측정하였으며, 자극치가 100 ng/L 이상일 경우 양성으로 판단하였다. 수술 후 기저 칼시토닌 농도가 13 ng/L을 초과하는 경우 증가한 것으로 정의하였다.

3. RET 원종양유전자 점돌연변이 분석

EDTA 항응고제가 들어있는 시험관에 정맥혈을 채혈한 후 원심분리를 이용하여 백혈구를 분리하였다. 상품화된 키트(Wizard Genomic DNA Purification kit, Promega, USA)를 이용하여 백혈구에서 genomic DNA를 추출한 후 spectrophotometer를 이용하여 260 nm에서의 흡광도를 구하여 DNA 농도를 정하였다. 정 등[4]의 방법에 따라 중합효소 연쇄반응 및 직접 염기서열분석을 통해 RET 원종양유전자 점돌연변이 유무를 확인하였다. 요약하면 genomic DNA 200 ng, 2.5 mM dNTP 4 µL, 10X 완충액 5 µL, 특이 시발체 각 20 pmol/L 및 2 U의 Taq 중합효소, 멸균된 증류수 등으로 중합효소 연쇄반응을 위한 반응액 50 µL를 만들고, 9600 thermal cycler (Applied Biosystems, USA)를 이용하여 94°C에서 5분간 DNA를 변성반

응(denaturation) 시킨 후 94°C에서 30초, 64°C에서 45초, 72°C에서 30초간 각각 변성반응, 결합반응(annealing) 및 연장반응(extension)을 시키는 과정을 35회 반복 시행한 다음 72°C에서 10분간 최종 연장반응을 시행하여 중합효소 연쇄반응은 완료하였다. 중합효소 연쇄반응에 사용한 시발체는 다음과 같다.

exon 10F: 5'-GGGATTAAAGCTGGCTATGGC-3'
 exon 10R: 5'-CTTGTGTGGACCTCAGATGTGC-3'
 exon 11F: 5'-GCAGCCTGTACCCAGTGGTG-3'
 exon 11R: 5'-GAGACCTGGTTCTCCATGGAG-3'
 exon 13F: 5'-GCAGGCCTCTCTGTCTGAAC-3'
 exon 13R: 5'-GAAACAGGGCAGGAGCAGTA-3'
 exon 14F: 5'-CCCTGGCTCCTGGAAGAC-3'
 exon 14R: 5'-GGCTAGAGTGTGGCATGGTG-3'
 exon 16F: 5'-AGGGATAGGGCCTGGGCTTC-3'
 exon 16R: 5'-TAACCTCCACCCCAAGAGAG-3'

직접 염기서열분석을 위한 전처리로 중합효소 연쇄반응 산물 5 µL에 exonuclease-I 10 U와 shrimp alkaline phosphatase 2 U (USB Corp., Piscataway, NJ, USA)를 넣고 15분간 반응시킨 후, BigDye Terminator를 이용하여 cycle sequencing 반응을 시행하였고, ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Vernon Hills, IL, USA)에서 직접 염기서열분석을 실시하였다.

4. 미세침흡인세포검사

수술 전 진단을 위해 갑상선초음파를 시행한 후 악성이 의심되는 결절에 대해 미세침흡인세포검사를 시행하였다. 악성 의심 소견은 저음영을 띄거나 주변과의 경계가 불분명하거나 미세석회화를 동반한 경우로 정의하였다. 미세침흡인세포검사는 21-23게이지 주사침이 달린 주사기를 이용하여 최소한 2회 이상 흡인하여 검체를 얻었으며, 다수의 결절이 존재하는 경우에는 가장 큰 결절을 비롯하여 모든 만져지는 결절에 대해 각각 세포검사를 시행하였다.

5. 통계 처리

임상상에 관한 자료는 t 검정, 카이-제곱 검정을 사용하여 분석하였고, 다중논리회귀분석을 시행하여 수술 후 지속적인 칼시토닌 상승과 연관된 인자를 조사하였다. 생존율과 예후인자 분석을 위하여 Kaplan-Meier 방법을 사용하였다. P 값 0.05 미만을 의미 있는 결과로 판단하였다.

결 과

1. 갑상선 수질암 환자의 진단

갑상선 수질암을 진단하게 된 경로를 살펴본 결과 총 56예 중

63% (35/56)는 경부 종괴를 주증상으로 내원하였고, 27% (15/56)는 뚜렷한 증상 없이 건강검진에서 시행한 경부 초음파상 우연히 갑상선 결절이 발견되거나 혈청 칼시토닌 농도가 증가하여 초음파를 시행하던 중 수질암이 발견되었다. 쉼 목소리를 호소한 경우가 5% (3/56)이었고, 갈색세포종이 있는 환자에서 수질암의 선별검사를 통해 발견된 경우가 5% (3/56)이었다.

대상 환자 56예 중 52예에서 수술 전 미세침흡인세포검사를 시행하였다. 61% (32/52)에서 갑상선 수질암이 의심되었으며, 갑상선 유두암을 포함하는 다른 악성 종양이 의심되었던 경우가 14% (7/52), 양성 소견을 보였던 경우가 17% (9/52), 여포성 종양을 포함한 미결정형(indeterminate)으로 나타났던 경우가 6% (3/52), 그리고 부적절한 검체로 진단을 내릴 수 없었던 경우가 2% (1/52)이었다. 갑상선 수질암에 대한 미세침흡인세포검사의 진단적 민감도는 61% (32/52)이었다(Table 1).

현미경 소견만으로 수질암의 진단이 애매하여 칼시토닌 또는 chromogranin A에 대한 면역조직화학염색을 추가로 시행한 경우는 각각 21예와 15예였다. 이 가운데 칼시토닌에 염색된 경우는 95% (20/21), chromogranin A에 염색된 경우는 100% (15/15)이었다.

수술 전 혈청 칼시토닌 농도를 측정된 52예의 칼시토닌 농도를 조사한 결과 1예를 제외한 51예에서 수술 전 혈청 칼시토닌 농도가 13 ng/L 이상으로 증가되어 있었다(Fig. 1). 수술 전 혈청 칼시토닌 농도의 중간 값은 970 ng/L (8-97,500)이었다. 혈청 칼시토닌 농도가 증가할수록 종양의 크기도 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았으며(Fig. 2), 이러한 경향은 산발형과 유전형 수질암으로 분류하여 분석하여도 동일하게 관찰되었다.

2. 갑상선 수질암 환자의 임상적 특성 및 병리조직소견

대상 환자 56예의 진단 당시 평균 연령은 46세(20-73세)이었고, 50대가 28% (16/56)로 가장 많았다. 남자가 26% (15/56), 여자가 74%

Table 1. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma

	Hereditary (n = 13)	Sporadic (n = 43)	Total (n = 56)
Presenting symptoms/sign			
Neck mass (%)	5 (38)	30 (70)	35 (63)
Hoarseness (%)	1 (8)	2 (4)	3 (5)
Screening of MEN (%)	3 (23)	0 (0)	3 (5)
General medical exam (%)	4 (31)	11 (26)	15 (27)
Fine needle aspiration	12	40	52
Medullary thyroid carcinoma (%)	8 (67)	24 (60)	32 (61)
Malignancy (%)	1 (8)	6 (15)	7 (14)
Benign (%)	1 (8)	8 (20)	9 (17)
Undetermined (%)	1 (8)	2 (5)	3 (6)
Inadequate specimen (%)	1 (8)	0	1 (2)

MEN, multiple endocrine neoplasia.

(41/56)로 여자에서 호발하였고, 유전형 수질암 환자는 13명으로 전체 대상 환자의 23%를 차지하였다. 산발형의 진단 당시 평균 연령은 48세(24-73세)이었고, 유전형은 38세(20-65세)로 유전형 환자의 나이가 더 어린 것으로 나타났다($P < 0.05$). 남녀 성별 구성비는 유전형(남자/여자 = 3/10)과 산발형(남자/여자 = 12/31)에서 모두 여자의 비율이 높았다.

종양의 크기는 평균 2.6 cm (0.2-9.0 cm)이었고, 갑상선의 조직침윤을 보이는 경우는 20% (11/56), 림프절 전이는 43% (24/56)에서 관찰되었다. 환자의 25% (14/56)에서 갑상선 양측 엽에 종양이 발견되었다.

대상 환자의 52% (29/56)가 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 분류에 따른 병기 III와 IV에 해당하였다. 병기 I은 16예, 병기 II는 11예, 병기 III는 7예, 병기 IV는 22예였다.

평균 55개월의 추적 관찰기간 동안 56명의 환자 가운데 총 3예 (5.3%)에서 원격전이가 동반되었다. 1예는 진단 당시에 골전이기가 있었고, 2예는 진단 당시 시행한 흉부 방사선검사나 골스캔 검사에서는 병변이 발견되지 않았다가 추적관찰기간 동안 각각 폐와 뼈, 간과 뼈에 새로운 원격전이가 발견되었다. 진단 당시 골전이기가 있었던 환자에서 설사가 동반되었으며, 안면홍조 등의 증상은 관찰되지 않

았다. 추적 관찰 중 원격전이가 발견된 2예에서 원격전이가 발견되기까지 걸린 시간은 처음 진단 시로부터 각각 6개월과 49개월 후였다. 3예 모두 산발형 수질암이었고, RET 원종양유전자 점돌연변이는 발견되지 않았다(Table 2).

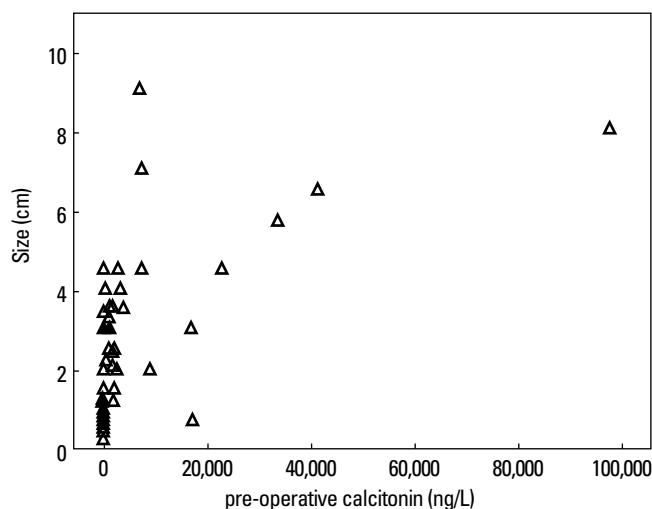


Fig. 2. Tumor size according to basal serum calcitonin levels.

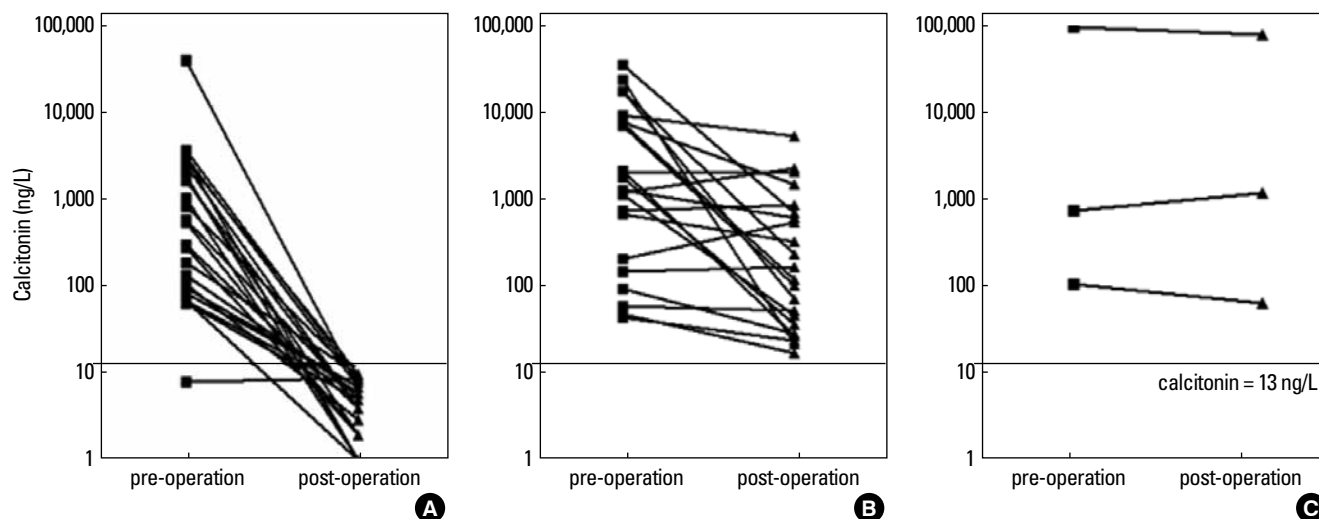


Fig. 1. Changes of serum calcitonin levels before and after surgery. A. Patients with normalized serum calcitonin level after surgery. B. Patients with persistent hypercalcitoninemia after surgery. C. Patients who passed away during follow-up.

Table 2. Clinical characteristics of three medullary thyroid carcinoma patients with distant metastasis

Sex	Age	Tumor size (cm)	Bilaterality	LN invasion	ET invasion	Metastatic sites	Intervals to metastasis (months)	Death	Interval to death (months)
M	57	2.2	(-)	(-)	(-)	Bone, liver	49	(-)	- [†]
M	60	4.0	(-)	(+)	(-)	Lung, bone	6	(+)	35
F	24	8.0	(+)	(+)	(+)	Bone	0*	(+)	28

*Detected at the time of diagnosis; [†]alive.

ET, extrathyroidal; LN, lymph node.

대상 환자들의 임상적 특성을 유전형 수질암과 산발형 수질암으로 구분하여 비교하였을 때 유전형 수질암 환자에서 종양이 더 흔하게 양엽에 발생하였다. 갑상선의 조직 침범 및 림프절 침범은 산발형에서 더 흔하게 관찰되고, 진행된 병기의 수질암의 빈도도 산발형에서 더 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P < 0.05$, Table 3). 유전형의 62%에서 수질암이 양측성으로 발생하였고, 69% (9/13)에서 갈색세포종을 동반하고 있었으며 이 가운데 77% (7/9)는 양측성 갈색세포종이었다. 부갑상선과증식증을 동반한 경우는 1예였다.

3. RET 원종양유전자 점돌연변이

RET 원종양유전자 점돌연변이 검사를 56예 중 33예에서 시행하

Table 3. Clinicopathologic features of MTC patients

	Hereditary MTC (n = 13)	Sporadic MTC (n = 43)	P-value
Sex (male : female)	3:10	12:31	NS
Age (years)	38.2 ± 14.1	48.1 ± 13.3	0.012
Stage III/IV	38% (5/13)	56% (24/43)	NS
Preoperative calcitonin (ng/L)	2,000 ± 2,558	6,901 ± 17,362	NS
Tumor size (cm)	2.3 ± 1.5	2.7 ± 2.1	NS
Extrathyroidal invasion	0% (0/13)	26% (11/43)	NS
Lymph node invasion	31% (4/13)	46% (20/43)	NS
Bilaterality	62% (8/13)	14% (6/43)	0.001
RET mutation	100% (7/7)	8% (2/26)	0.001
Distant metastasis	0% (0/13)	7% (3/43)	NS
Postoperative calcitonin (ng/L)	429 ± 1,461	2,124 ± 12,037	NS
Persistent hypercalcitoninemia	25% (3/12)	56% (22/39)	NS
Death	0%	7% (3/43)	NS
Follow-up (month)	53.0 ± 38	64.2 ± 42	NS

Values are expressed as mean ± standard deviation.
MTC, medullary thyroid carcinoma; NS, not significant.

였고, 27% (9/33)에서 RET 유전자 변이가 발견되었다. 7예는 MEN 2A 환자였고, 2예는 산발형 수질암이었다.

11번 엑손(exon)의 634번 코돈(codon)의 돌연변이를 보인 경우가 89% (8/9)로 가장 많았고, 631번 코돈 변이(D631Y, GAC to TAC, aspartate to tyrosine)가 1예였다. 634번 코돈 변이 8예 중 C634Y (TGC to TAC, cysteine to tyrosine) 변이가 4예로 가장 흔하였고, C634W (TGC to TGG, cysteine to tryptophan) 변이가 2예, C634R (TGC to CGC, cysteine to arginine) 변이가 1예, 그리고 C634S (TGC to AGC, cysteine to serine) 변이가 1예에서 각각 발견되었다(Table 4).

4. 갑상선 수질암의 예후 및 예후 인자 분석

수술 후 혈청 칼시토닌 농도의 중간 값은 18 ng/L (1-78,200)이었다. 수술 전 혈청 칼시토닌 농도가 증가되었던 51예 중 26예(51%)는 수술 6개월 이내에 칼시토닌 농도가 13 ng/L 미만으로 감소하였으며, 이들의 수술 전 혈청 칼시토닌 농도의 중간 값은 577 ng/L (8-41,400)였다. 반면, 나머지 25예(49%)는 수술 6개월 후에도 칼시토닌 농도가 정상화되지 않고 여전히 증가되어 있었으며, 이들의 수술 전 혈청 칼시토닌 농도의 중간 값은 1,281 ng/L (46-97,500)였다(Fig. 1).

수술 전 정상 칼시토닌 농도를 보인 1예는 24세 여자로 종양의 크기는 3 cm로 한쪽 엽에 국한되어 있었고, 갑상선의 조직이나 림프절 전이는 발견되지 않았다. 또한 67개월 동안의 추적관찰기간 동안 국소 재발이나 원격전이는 발견되지 않았다.

수술 후 혈청 칼시토닌 농도의 정상화와 관련된 인자를 알아보기 위하여 단변량 분석을 시행한 결과 성별이 남자인지, 종양의 크기가 크거나(3.5 cm 이상), 갑상선의 조직침윤 또는 림프절전이가 동반되어 있을 경우, 그리고 진단 당시 AJCC 분류로 III기 이상의 진행된 병기일 경우 수술 후에 지속적으로 혈청 칼시토닌이 상승되는 것으로 나타났다. 진단 당시 연령, 수술 전 혈청 칼시토닌 농도, 종양의

Table 4. Analysis of RET mutations and clinical features in nine RET-positive patients with medullary thyroid carcinoma

Sex	Age	Phenotype	Affected members	RET mutation			Stage*	Outcome
				Exon	Codon	Base pair change		
F	20	MEN 2A	3	11	634	TGC to CGC (C634R)	I (T1N0M0)	Remission†
F	26	MEN 2A	6	11	634	TGC to TAC (C634Y)	IVA (T3N1bM0)	Persistent
M	27	MEN 2A	1	11	634	TGC to TAC (C634Y)	I (T1N0M0)	Remission
F	30	MEN 2A	2	11	634	TGC to TAC (C634Y)	I (T1N0M0)	Remission
M	32	MEN 2A	2	11	634	TGC to TGG (C634W)	III (T3N0M0)	Remission
F	54	MEN 2A	3	11	631	GAC to TAC (D631Y)	I (T1N0M0)	Remission
F	51	MEN 2A	1	11	634	TGC to TGG (C634W)	II (T2N0M0)	Persistent
M	29	Sporadic	0	11	634	TGC to AGC (C634S)	IVA (T2N1bM0)	Persistent
F	35	Sporadic	0	11	634	TGC to TAC (C634Y)	III (T3N0M0)	Remission

*Tumor staging was evaluated using the pTNM staging system established by the American Joint Committee on Cancer; †We defined remission as the normalization of the serum calcitonin concentration (less than 13 ng/L) with no evidence of residual tumor or metastasis, as determined by an imaging scan.

ACG (T), threonine; AGC (S), serine; ATG (M), methionine; CGC (R), arginine; GAC (D), aspartate; MEN, multiple endocrine neoplasia; TAC (Y), tyrosine; TGC (C), cysteine; TGG (W), tryptophan.

Table 5. Risk factors of persistent hypercalcitoninemia after surgery in univariate and multivariate analysis

Variables	Univariate			Multivariate			
	P-value	Coefficient	S.E.	P-value	OR	Confident interval (95%)	
						Lower	Upper
Gender (Male)	0.001	2.806	1.096	0.010	16.54	1.932	141.612
Lymph node invasion	0.0001	2.143	1.080	0.047	8.52	1.027	70.716
Tumor size	0.200	-	-	-	-	-	-
Extrathyroid invasion	0.078	0.176	1.144	0.877	1.19	0.127	11.236
Age at diagnosis	0.985	-	-	-	-	-	-
Stage (III/IV)	0.001	0.685	1.151	0.552	1.98	0.208	18.946
Preoperative calcitonin	0.095	1.428	0.975	0.143	4.17	0.617	28.188
MEN	0.059	-1.170	1.032	0.257	0.31	0.041	2.346

양측성 유무, MEN과의 연관성 유무는 수술 후 혈청 칼시토닌 농도의 정상화와 관련이 없는 것으로 나타났다. 그러나 다변량 분석을 시행한 결과 성별과 림프절전이 유무만 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(Table 5).

수술 후 혈청 칼시토닌 농도가 정상화되었던 26명의 환자 가운데 추적 관찰 기간 동안 국소 재발 또는 원격 전이가 발생한 경우는 한 예도 없었다.

평균 55개월의 추적 관찰기간 동안 대상 환자 56예 가운데 3예가 사망하였고, 5년 생존율은 95.5%이었다. 진단 후 사망까지 걸린 시간은 평균 58개월(28-113개월)이었다.

생존율에 영향을 미치는 인자들을 찾기 위한 다변량 분석 결과 갑상선 수질암의 크기가 3.5 cm 이상인 경우와 원격전이가 있는 경우가 생존율에 유의한 차이를 미치는 요인이었다. 환자의 성별, 연령, 종양의 양측성 여부, MEN과의 연관성, 갑상선의 조직 침범 및 림프절 침범은 생존율과 관련이 없었다. 진단 당시 병기와 수술 후의 지속적인 칼시토닌 상승여부는 사망한 환자들이 모두 III병기 이상 및 수술 후 칼시토닌이 지속적으로 상승한 군에 해당하여 통계적 비교가 불가능하였다. 다변량 분석은 사망 환자의 수가 적어 시행하지 못하였다.

고 찰

본 연구에서는 단일 삼차의료기관을 대상으로 하여 전체 갑상선암의 약 3-10%를 차지하는 매우 드문 종양인 갑상선 수질암의 임상적 특성을 산발형과 유전형으로 나누어 살펴보고 예후와 관련된 인자들을 살펴보았다. 유전형 수질암은 갈색세포종과 부갑상선과중식증과 동반되는 MEN 2A, 갈색세포종, 점막신경종, 거대결장 그리고 특징적인 외향을 보이는 MEN 2B, 그리고 다른 부위의 질환 없이 갑상선 수질암만 발생하는 가족성 수질암 세 가지 형태로 분류할 수 있다. 이 가운데 MEN 2A가 가장 흔한 형태로 전체 유전형 수질암의 약 65-75%를 차지하며, 대부분 35세 이전에 진단되며 남녀간

에 발생 빈도의 차이는 없는 것으로 알려져 있다[5]. 이에 반해 산발형은 주로 50-60대에 발생하고 보통 단발성이며 편측에 발생하고 예후도 유전형보다 나쁘다[2]. 본 연구에서 유전형 수질암 환자가 23% (13/56)를 차지하여 기존에 알려진 바와 차이가 없었고, 이들 모두는 MEN 2A이었다. 유전형 수질암 환자들의 평균 연령은 38세로 산발형 수질암 환자보다 의미 있게 어렸다. 남녀 비는 남자가 3명, 여자가 10명으로 여자가 많아 기존에 알려진 바와 차이를 보였으나, 이는 대상 환자가 적었기 때문으로 판단되며, 추후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 통계적인 유의성은 없었지만, 산발형 수질암 환자에서 종양의 크기가 더 크고 갑상선의 조직침범과 림프절 침범 비율도 높으며, 진행된 병기의 빈도가 높고 진단 당시 또는 경과 관찰 도중 원격 전이를 동반한 환자가 더 많은 것으로 나타나 유전형 수질암에 비하여 더 공격적인 양상을 띠는 것으로 나타났다. 또한 수술 후 종양표지자인 혈청 칼시토닌이 여전히 증가되어 있는 환자의 비율이 산발형 수질암 환자에서 더 높고, 추적 관찰 기간 동안 사망한 3명의 환자 모두 산발형 수질암 환자로 나타나 산발형 수질암이 유전형 수질암보다 나쁜 예후를 나타내는 경향을 보였다.

MEN 2A 환자에서 지금까지 알려진 RET 유전자 점돌연변이가 부위는 11번 엑손의 634번 코돈이 가장 흔하며(85-87%), 다음으로 620번, 618번, 611번, 609번의 순이다. 국내에서는 634번과 618번 코돈의 점돌연변이가 가장 흔하며, 631번, 630번이 드물게 보고된 바 있고, 서양과는 달리 620번 코돈 돌연변이는 드물다. 이들 점돌연변이는 cysteine residue에서 발생하는데 해외 보고에 따르면 634번 코돈의 cysteine이 arginine으로 치환되는 형태가 50%로 가장 흔한 것으로 되어 있다[6-8]. 국내에서는 cysteine이 tyrosine으로 바뀐 경우와 arginine으로 바뀐 경우가 동일한 빈도(40%)로 보고되고 있다. RET 돌연변이 양상과 특정 임상상과의 연관성에 대한 연구를 통해 환자의 예후를 예측하고 불필요한 선별 검사를 줄일 수 있는데, 지금까지 알려진 바에 따르면 11번 exon 634번 코돈의 변이는 갈색세포종 또는 부갑상선 기능항진증 발생과 연관되어 있다[9]. 반면 10, 13, 14,

15번 exon의 변이는 갈색세포종 또는 부갑상선 기능항진증의 발생과 연관성이 적다. 본 연구에서 56명의 환자 가운데 9명의 환자에서 RET 유전자 돌연변이가 관찰되었고, MEN 2A 환자가 7명, 산발형이 2명이었다. MEN 2A 환자에서는 634번 코돈의 돌연변이를 보인 경우가 6명(86%)으로 가장 많았고, 우리나라에서는 드문 631번 코돈의 돌연변이가 1명이었다. 634번 코돈 돌연변이를 보이는 환자들은 1명을 제외하고 모두 갈색세포종을 동반하였고, 631번 코돈의 돌연변이 환자도 갈색세포종을 가지고 있었다. 부갑상선과증식증을 동반하였던 1명의 환자는 634번 돌연변이를 보였다. 2명의 산발형 수질암 환자는 모두 634번 코돈의 돌연변이를 보였는데, 각각 29세 남자와 35세 여자 환자로 1명에서 양측성 수질암을 갖고 있었다. 산발형 수질암의 약 10%에서 RET 유전자 돌연변이가 관찰되나, 두 환자 모두 나이가 어리고, 갈색세포종이 MEN 2A 환자의 약 50%에서만 나타나며, 부갑상선과증식증은 15-20%의 환자에서만 발생할 수 있는 점 등을 고려하면, 이들이 유전성 수질암일 가능성을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 판단된다. 각각 5년과 12년 동안 추적 관찰중인 환자였었고, 추후 이들의 가족력에 대한 좀 더 자세한 조사와 지속적인 추적 관찰이 필요하다 하겠다.

갑상선 수질암의 수술 전 진단은 쉽지 않은데, 이는 진단을 위해 시행하는 미세침흡인세포검사의 몇 가지 한계점에 기인한다 할 수 있다. 우선 미세침흡인세포검사의 갑상선 수질암 양성률이 기술적인 문제나 병리 판독 의사에 따라 다양하게 보고될 수 있다는 점을 들 수 있다. 갑상선 결절이 작거나 갑상선의 뒤쪽에 위치한 경우 기술적으로 접근하기 어려우며, 갑상선 수질암의 특징적인 소견으로 알려져 있는 아밀로이드 침착 등은 기본적인 검사에서는 놓치기 쉽다. 뿐만 아니라 수질암의 세포학적 소견은 갑상선 유두암이나 여포암, 역형성암과 유사하게 나타날 수 있어 미세침흡인세포검사로 진단하기가 쉽지 않다. 본 연구에서 수술 전 미세침흡인세포검사를 시행한 52명의 수질암 환자 가운데 32명이 미세침흡인세포검사에서 수질암을 진단 받아 약 61%의 민감도를 보였다. 이는 기존에 Bugalho 등[10]이 보고했던 것과 큰 차이는 없으나, 양성 결절로 판정하였거나 부적절한 검체가 얻어진 비율은 20%로 다소 높게 나타났다.

수질암 진단을 어렵게 하는 또 하나의 원인으로 수질암의 종양 표지자로서 칼시토닌 측정이 갑상선 결절 환자에서 일반화되어 있지 않다는 점을 들 수 있다. 국내에서 펜타가스트린을 사용할 수 없고, 30세 이하의 환자에서는 칼시토닌의 양성률이 낮으며, C 세포 증식증에서도 양성을 보일 수 있어 칼시토닌의 수질암 선별 검사로서의 한계가 지적되면서, 칼시토닌은 선별검사보다는 수술 후 추적 검사에 주로 이용되고 있다[11]. 본 연구에서 수술 전 혈청 칼시토닌이 상승하지 않았던 환자도 진단 당시 연령이 24세로 젊어 이러한 칼시토닌의 한계를 반증하는 한 예로 생각해볼 수 있다. 그러나 기저 혈청 칼시토닌 농도의 정상 상한치를 13 ng/L로 할 때 수질암 진단에 대한 민감도가 100%, 특이도가 93%로 그 진단적 유용성이 보고

된 바 있고[12], 본 연구의 대상 환자 가운데 5명은 진단 당시 다른 증상은 없이 혈청 칼시토닌 농도의 상승만 동반되어 있어, 칼시토닌이 수질암의 진단에 기여하는 바가 적지 않음을 확인할 수 있었다.

수술 전 칼시토닌 농도는 수질암의 크기와 관련이 있으며[13], 본 연구 결과에서도 수술 전 혈청 칼시토닌 농도가 높을수록 종양의 크기도 증가하는 경향을 확인할 수 있었다($P > 0.05$). 갑상선 수질암에서 혈청 칼시토닌이 증가하지 않는 경우가 보고된 바 있는데, 그 원인으로는 종양의 분화도가 나빠 칼시토닌을 생성하지 못하는 경우와, 칼시토닌을 생성할 수 있는 능력은 있으나 혈중으로 분비하는 단계에 이상이 있을 가능성이 제시되어 있다[14,15]. 본 연구에서 수술 전 칼시토닌이 정상 수치를 보였던 환자는 종양의 크기가 3 cm으로 작지는 않았으며, 5년 7개월 동안의 추적관찰기간 동안 국소 재발의 증거는 관찰되지 않았고, 병리조직에 대해 면역조직화학염색을 시행한 결과 칼시토닌은 양성이었다. 본 환자의 면역조직화학염색 결과에서 칼시토닌이 양성이었던 점을 감안하면 후자의 가능성을 생각해볼 수 있겠으나 현 상태에서 정확한 기전을 말하기는 어렵다 하겠다. 이 환자의 경우 추적관찰에 유용한 혈청 종양 표지자가 없으므로 신체 검진과 초음파 등을 이용한 정기적인 검사가 필요할 것으로 판단된다.

갑상선 수질암의 예후와 관련된 인자는 매우 다양하게 보고되고 있다. 이는 수질암의 발생 빈도가 낮고, 다양한 임상 경과를 보이며, 생존율과 관련된 예후 인자를 찾기 위해서는 장기간의 추적관찰이 필요하기 때문으로 생각된다.

본 연구 결과 약 49%의 환자에서 수술 후 혈청 칼시토닌 농도가 지속적으로 상승되어 있는 것으로 나타나, 수술 후 생화학적 완치에 이르지 못하는 비율을 38-57%로 보고하고 있는 기존 연구들과 [1,16] 유사한 결과를 보였다. 수술 후 혈청 칼시토닌의 정상화와 관련된 인자로 젊은 연령, 여자, 조기 병기, 작은 종양의 크기 등이 보고되고 있으며[16], 이 가운데 가장 중요한 요인은 림프절 전이인 것으로 알려져 있다[17]. 수술 전 칼시토닌 농도는 논란의 여지가 있어 관련 있다는 보고와[13] 관련 없다는 보고가[18] 혼재되어 있다. 본 연구에서 단변량 분석 결과 남자, 종양의 크기, 갑상선의 조직 침범, 림프절 침범, 그리고 진단시 병기가 수술 후 칼시토닌 농도의 정상화 여부와 상관관계가 있었고, 다변량 분석 후에는 종양의 크기만 유의한 인자로 나타나 림프절 전이의 중요성을 다시 한 번 확인하였다.

지금까지의 연구 결과 수질암의 생존율과 관련된 인자들로는 진단 당시 연령과 원격전이 여부, 수술 범위, 림프절 침범 여부, 진단 당시 병기, 성별(여성 > 남성) 등이 있다[1,16,19]. 이밖에 종양의 크기, 발현 증상, MEN 2A와의 연관성, 수술 전 정상 CEA 수치, 수술 전 칼시토닌 농도, 생화학적 치유(칼시토닌의 정상화) 여부, 수술 후 칼시토닌 또는 CEA의 배가기(doubling time)가 관련 있는 인자로 보고되고 있다[20-23]. 본 연구에서는 수질암의 생존율과 관련된 인자로 단변량 분석 결과 갑상선 수질암의 크기와 원격전이가 유일하였다.

다변량 분석은 사망 발생 건수가 적어 시행하지 못하였으며, 대상 환자 수가 적고 추적 관찰 기간이 짧은 본 연구의 한계라 할 수 있다. 추후 보다 많은 환자를 대상으로 보다 오랜 기간의 추적 관찰 기간을 가진 후 다변량 분석을 통한 생존 인자에 대한 분석이 요망된다 하겠다.

요 약

배경: 우리나라 갑상선 수질암 환자의 임상적 특성 및 생존 인자에 대한 연구는 매우 드물다.

방법: 1995년에서 2006년까지 갑상선 수질암으로 수술 받은 56명의 환자를 대상으로 환자의 성별, 진단 당시 나이, 병리 소견, TNM 병기, MEN과의 연관성, RET 원종양유전자 점돌연변이 유무, 수술 전후의 혈청 칼시토닌 농도를 측정하였고, 생존 분석을 시행하여 5년 생존율과 생존인자를 조사하였다.

결과: 대상 환자 군의 평균 연령은 46세(20-73세)이었고, 남녀 비는 1:2.7(남자 15예, 여자 41예)이었다. 미세침흡인세포검사를 시행한 환자의 61% (32/52)에서 수술 전 갑상선 수질암을 의심하였다. 종양의 크기는 평균 2.6 cm (0.2-9.0 cm)이었고, 대상 환자의 52% (29/56)가 진단 당시 AJCC 분류에 따른 stage III 이상에 해당하였으며, 평균 55개월의 추적 관찰기간 동안 3명(5.3%)의 환자에서 원격전이가 동반되었다. 유전형(hereditary) 수질암은 전체 환자의 23% (13/56)를 차지하였고, RET 원종양유전자 점돌연변이는 27% (9/33)에서 발견되었으며, 대부분이 코돈 634 변이를 보였다. 수술 후 대상 환자의 49% (25/51)에서 혈청 칼시토닌 농도가 13 ng/L 이상 지속적으로 상승되어 있었다. 5년 생존율은 95.5%이었고, 단변량 분석 결과 종양의 크기와 원격전이가 유의한 생존인자였다($P < 0.05$).

결론: 우리나라 갑상선 수질암 환자들의 임상적 특성은 서양과 비교하여 큰 차이를 보이지 않았다.

참고문헌

- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH: Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 88:1139-1148, 2000
- Oh SK, Kim JS: Medullary carcinoma of the thyroid. *J Korean Surg Soc* 56:49-58, 1999
- Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, Sherman SI, Gagel RF, Lee JE, Evans DB: Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg* 138:409-416, 2003
- Chung YJ, Kim HH, Kim HJ, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Ki CS, Kim JW, Chung JH: RET proto-oncogene mutations are restricted to codon 634 and 618 in Korean families with multiple endocrine neoplasia 2A. *Thyroid* 14:813-818, 2004
- Gimm O, Sutter T, Dralle H: Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 127:156-165, 2001
- Bae SJ, Kim DJ, Kim JY, Park SY, Choi SH, Song YD, Ki CS, Chung JH: A rare extracellular D631Y germline mutation of the RET proto-oncogene in two Korean families with MEN2A. *Thyroid* 16:609-614, 2006
- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjöld M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM, et al: The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 276:1575-1579, 1996
- Kim HH, Kim HJ, Chung YJ, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Ki CS, Kim JW, Chung JH: Analysis of Ret proto-oncogene mutation in Korean patients with medullary thyroid carcinomas. *J Korean Soc Endocrinol* 18:360-370, 2003
- Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, Goldgar D, Conte-Devolx B, Leclerc L, Chabre O, Boneu A, Caron J, Houdent C, Modigliani E, Rohmer V, Schlumberger M, Eng C, Guillausseau PJ, Lenoir GM: Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'etude des Tumeurs à Calcitonine. *J Clin Endocrinol Metab* 83:487-491, 1998
- Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L: Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 91:56-60, 2005
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordini C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-5671, 2001
- Hahn JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH: Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11:73-80, 2001
- Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E: Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab* 85:919-922, 2000
- Bockhorn M, Frilling A, Rewerk S, Liedke M, Dirsch O, Schmid KW, Broelsch CE: Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 14:468-470, 2004
- Sand M, Gelos M, Sand D, Bechara FG, Bonhag G, Welsing E, Mann B: Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol* 4:97, 2006
- Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I: Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:265-273, 1998
- Dralle H, Scheumann GF, Proye C, Bacourt F, Frilling A, Limbert F, Gheri G, Henry JF, Berner M, Niederle B, et al: The value of lymph node dissec-

- tion in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study. *J Intern Med* 238:357-361, 1995
18. Ismailov SI, Piulatova NR: Postoperative calcitonin study in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 11:357-363, 2004
19. Kim JH, Woo SU, Kim SW, Nam SJ, Seo JM, Yang JH: A clinical study of prognostic factors in medullary thyroid cancer. *J Korean Surg Soc* 66: 301-306, 2004
20. Miyauchi A, Onishi T, Morimoto S, Takai S, Matsuzuka F, Kuma K, Maeda M, Kumahara Y: Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 199: 461-466, 1984
21. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF; GTE Study Group: Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6077-6084, 2005
22. Hinze R, Holzhausen HJ, Gimm O, Dralle H, Rath FW: Primary hereditary medullary thyroid carcinoma--C-cell morphology and correlation with preoperative calcitonin levels. *Virchows Arch* 433:203-208, 1998
23. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H: Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 88:1909-1915, 2000