

갑상선 수질암의 임상적 고찰

경북대학교 의과대학 외과학교실

육종필 · 신정혜 · 황승욱 · 정진향 · 박호용

The Clinical Characteristics, Prognostic of Medullary Thyroid Cancer

Jongpil Ryuk, M.D., Junghye Shin, M.D., Seunguk Hwang, M.D., Jinhyang Jung, M.D. and Hoyong Park, M.D.

Purpose: Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare disease and the clinical course of MTC many vary. In this study, we analyzed the factors influencing the prognosis of MTC.
Methods: The study group consisted of 37 patients with MTC seen at KNUH between July 1985 and July 2003. We analyzed the medical records of MTC surgical cases in a retrospective study to analyze treatment results and utilized the Kaplan-Meier and chi-squared tests to determine the correlation of prognosis and recurrence.

Results: The median age of patients was 39 years and 7 patients had a family history and accompanying disease. No metastases were detected at the time of diagnosis. The majority of the sizes of tumors were under 4 cm in 22 cases and 24 cases (64.9%) showed unilateral tumor locations. Twenty cases (48.6%) showed lymph node metastasis, and invasion of the surrounding organs was seen in 5 cases (13.5%) of these cases. A total thyroidectomy and central neck dissection was performed in all cases. In 17 cases, a modified radical neck dissection was performed initially. Recurrence was detected in 13 out of 37 cases. The most common site of recurrence was the neck, followed by the lung and liver. We analyzed the factors that affected recurrence and it was found that lymph node metastasis and the TNM stage had a statistically significant relationship. No factor showed relevance to prognosis by multivariate analysis. The survival rates were 89.2% for 5 years and 83.8% for 10 years.

Conclusion: We could not find any statistical significance for a factor relevant to the prognosis of the patients by multivariate analysis. However, as the 10 year-survival

rate was 83.8%, we can expect improvement in the treatment of MTC with surgical management (total thyroidectomy and central neck dissection) and constant follow-up. (**Korean J Endocrine Surg** 2007;7:22-27)

Key Words: MTC (medullary thyroid cancer), TNM stage, Prognosis

중심 단어: 갑상선 수질암, TNM 병기, 예후

Department of Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

서론

갑상선 수질암은 전체 갑상선암의 5~10%를 차지하는 비교적 드문 질환으로 알려져 있다.(1) 갑상선 수질암은 부여포세포(parafollicular)에서 기원하는 갑상선암으로, 부여포세포에서는 칼시토닌(calcitonin)과 carcino embryonic antigen (CEA), serotonin, prostaglandin, vasoactive intestinal peptide (VIP), somatostatin 등 여러 가지 protein이나 peptide를 분비한다.(2) 이 중 혈장 칼시토닌과 CEA는 갑상선 수질암 환자의 거의 모든 예에서 증가되어 있으며, 혈장 calcitonin 측정은 갑상선 수질암의 진단 시 특이도가 높은 검사법으로 보고되고 있으며, 혈청 CEA치는 calcitonin 치 측정보다 민감도와 특이도는 낮지만, 수술 후 원격 전이의 발생이나 예후 인자로서는 CEA가 더 우수하다는 보고가 있다.(3,9) 갑상선 수질암은 임상적으로 산발성(sporadic) 또는 유전성(hereditary)으로 발생하는데, 75~80%는 산발적으로 발생하고, 20~25%에서는 다발성 내분비선종(MEN) IIa이나 IIb 형에 동반되거나 혹은 갑상선 수질암 단독으로 상염색체에 우성 유전되는 가족 내 발생을 보인다. 가족성으로 발생하는 갑상선 수질암의 경우 조기 진단이 가능하므로 비교적 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.(4)

갑상선 수질암은 진단 시 비교적 빠른 림프절 전이를 보이며, 갑상선 호르몬 치료로 억제되지 않으며, 방사성 동위원소 요법이나 항암요법, 방사선에도 반응하지 않으므로, 갑상선 수질암의 치료는 조기에 발견하여 갑상선 전절제술 및 중앙 경부 림프절 광청술, 혹은 전이 부위의 근치적 수술

책임저자 : 박호용, 대구시 중구 삼덕동 2가 50
☎ 700-721, 경북대학교병원 외과
Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510
E-mail: phy123@mail.knu.ac.kr
게제승인일 : 2007년 3월 18일

을 하는 것이 치료의 원칙이다.(5)

갑상선 수질암 환자들의 임상양상은 매우 다양하며 예후 인자들에 대해서 많은 연구가 시행되었으나 이러한 예후인자들의 중요성에 대한 논란이 끊이지 않고 있다. 이에 저자들은 갑상선 수질암의 임상적 양상 및 치료 방법, 예후에 관계되는 인자, 림프절 전이 양상, 재발, 생존률에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법

1985년 7월부터 2003년 7월까지 본원 외과에서 수술을 시행받았던 37명의 갑상선 수질암 환자들을 대상으로 하였으며, 37명의 갑상선 수질암 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 통계처리 및 분석은 SPSS 12.0 for windows를 이용하여 임상병리학적 특성과 재발 부위와의 관계는 chi-square test를 이용하였으며, 수술 후 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며. 0.05 미만의 P value를 유의수준으로 하였다.

결 과

1) 환자분포

갑상선 수질암 환자 37명의 평균 연령은 39.43세(± 12.80)였고, 남자가 12명이었고 여자가 25명으로 남녀비는 1 : 2.1이었다. 갑상선 수질암의 가족력이 있었던 환자는 7 (18.9%)명이었고, MEN IIA형과 MEN IIB 형에 해당되는 환자는 각각 1명씩이었다. 산발성 갑상선 수질암 및 가족성 갑상선 수질암의 특징을 비교하였으며, 가족성 갑상선 수질암 환자가 비교적 발생 연령이 젊고, 양측성인 경우가 많으며 재발이 적었다(Table 1).

2) 임상양상

환자들의 증상은 전경부종괴가 32명(86.53%)으로 가장

많았으며 그밖에 경부불쾌감, 피로감 및 불안감 등의 증상을 나타내었다.

종양의 평균 크기는 4.09 cm (± 1.93)이었으며, 크기가 4 cm 이하인 경우가 22예(59.5%)로 가장 많았고 위치는 양측성이 13명(35.1%), 편측성이 24 (64.9%)명으로 편측성이 많았다. 편측성 중 좌측이 16명, 우측이 7명, isthmus가 1명으로 좌측이 우측에 비해서 많았다.

3) 진단

수술 전 검사에서 갑상선 수질암으로 진단을 내린 경우가 8명(21.6%)이었으며, 그 외 양성인 경우가 6명(16.3%), 갑상선 여포종양인 경우가 9명(24.3%), 갑상선 여포암인 경우가 5명(13.5%), 갑상선 유두암인 경우가 4명(10.8%)이었으며, 5명(13.5%)의 환자는 세침흡입검사 시의 조직 검체가 불충분하여 진단이 어려웠다. 수술 전 진단은 세침흡입검사(31명) 및 침생검(6명)을 이용하였다. 침생검을 한 경우는 수술 전 세침흡입검사만으로는 진단이 애매한 경우에 시행하였고, 최근에는 출혈에 의한 합병증으로 시행되고 있지 않다. 수술 전 진단 시 전이가 있었던 예는 없었으며, 수술 전 진단된 8명 외 나머지 29명은 술 후 조직검사에서 진단되었다.

갑상선 스캔상 냉결절이 32명(86.4%)으로 대부분을 차지하였고, 2명이 열결절, 3명의 환자에서는 특별한 소견이 관찰되지 않았다. 수술 전 칼시토닌 측정 예는 11명으로, 평균 2,438.45 pg/ml ($\pm 3,608.98$)였다. 수술 전 routine으로 칼시토닌을 측정하지는 않았으며, 수술 전 측정한 모든 환자에 있어서 칼시토닌 수치가 증가하였다. 수술 후 칼시토닌 수치는 10명의 환자에서 감소하였으며, 1명의 환자에서는 수술 후 칼시토닌 수치를 측정하지 못하였다.

4) 수술

수술적 치료는 갑상선 전절제술을 원칙으로 중앙 경부 림프절 광청술을 전 환자에서 시행하였고, 수술 전 초음파상 측정부 림프절 전이가 의심된 17명(45.9%)의 환자에서 측정부 림프절 광청술을 시행하였으며, 좌측 경부 림프절 광청술은 6명, 우측 경부 림프절 광청술은 8명, 양측 경부 림프절 광청술을 시행한 경우는 3명이었다.

수술 후 합병증이 있었던 예는 1예로 회귀신경손상이었다.

5) 병기분류

AJCC (american Joint committee on cancer, 1992) 분류법에 따른 병기분류상 종양의 크기가 T1인 경우는 1명, T2인 경우는 17명, T3 인 경우는 14명, T4인 경우는 총 5명이었다. 수술 시 림프절 전이는 20명(48.6%)였으며 주위장기 침입은 5명(13.5%)으로 ribbon muscle이 가장 많았다.

술 후 병기는 Table 2와 같았으며 III기였던 환자가 20명

Table 1. Clinical characteristics of patients with sporadic and hereditary MTC

	Sporadic (n=28)	Familial (n=7)	MEN IIA (n=1)	MEN IIB (n=1)
Male : Female-ratio	1 : 2.1	1 : 1.3	0 : 1	0 : 1
Mean age (year)	43.0 (± 10.8)	31.6 (± 12.8)	20	15
Mean tumor size (cm)	4.4 (± 1.9)	3.2 (± 1.9)	3.0	2.0
Bilaterality	6/28	5/7	1/1	1/1
Recur	11/28	0/7	1/1	1/1

Table 2. Stage of medullary thyroid carcinoma according to AJCC classification

Stage	TNM	No.	Percentage
I	T1N0M0	1	2.7
II	T2N0M0	7	18.9
	T3N0M0	7	18.9
	T4N0M0	2	5.4
III	T2N1M0	10	27.0
	T3N1M0	7	18.9
	T4N1M0	3	8.2
IV		0	0
Total		37	100

Stage I = T1N0M0; Stage II = T2-4N0M0; Stage III = any T N1M0; Stage IV = any T, any N, M1.

(54%)으로 대부분의 환자들이 수술당시 진행된 병기 상태였음을 알 수 있었다.

6) 재발 및 생존율

술 후 환자의 추적 관찰은 임상 검진, calcitonin과 CEA

Table 3. Recurrence site of MTC

Recurrence site	No.	Percentage
None	24	64.8
Neck	7	18.9
Lung	4	10.8
liver	2	5.4
Total	37	100

Table 4. Evaluation of clinicopathologic variables as risk factor for recurrent MTC

Clinicopathologic variable		No. of recurrence				P value
		No recurrence (n=24)		Recurrence (n=13)		
		Count	Col %	Count	Col %	
Sex	Male	9	37.5	3	23.1	0.48
	Female	15	62.5	10	76.9	
Age	<45	16	66.7	7	53.8	0.50
	≥45	8	33.3	6	46.2	
Family history	Negative	17	70.8	13	100	0.04
	Positive	7	29.2	0	0	
Tumor no	Single	14	58.3	10	76.9	0.31
	Multiple	10	41.7	3	23.1	
Location	Unilateral	14	58.3	10	76.9	0.31
	Bilateral	10	41.7	3	23.1	
Invasion	Negative	21	87.5	11	84.6	1.0
	Positive	3	12.5	2	15.4	
Treatment	STT	2	8.4	0	0	0.45
	NTT	11	45.8	8	61.5	
	TT	11	45.8	5	38.5	
Stage T	T1	1	4.1	0	0	0.40
	T2	13	54.2	4	30.8	
	T3	7	29.2	7	53.8	
	T4	3	12.5	2	15.4	
Stage N	N0	13	54.2	4	30.8	0.30
	N1	11	45.8	9	69.2	
Stage (TNM)	I	1	4.1	0	0	0.11
	II	13	54.2	3	23.1	
	III	10	41.7	10	76.9	

및 경부 초음파, 폐, 복부 단층 촬영 등을 통하여 전이병소를 검사하였다. 추적기간은 평균 10년 2개월(± 5 년 11개월)이었다. 재발한 환자는 전체 37명 중 13명으로 경부 재발이 7명으로 가장 많았으며, 그 외 폐전이, 간전이 순이었다(Table 3). 경부 재발 시에는 변형 측경부 림프절 광청술을 추가로 시행하였다.

재발유무와 임상양상들의 유의관계를 분석한 결과 Table 4와 같았으며 가족력이 없는 군에서 유의하게 재발이 많은 것을 확인할 수 있었다.

전체 생존율은 5년 89.2%, 10년 83.8%였다(Fig. 1). 생존율과 임상양상들의 유의관계분석은 Table 5와 같으며 다인자 분석에서 유의하게 의미 있는 인자는 없었다.

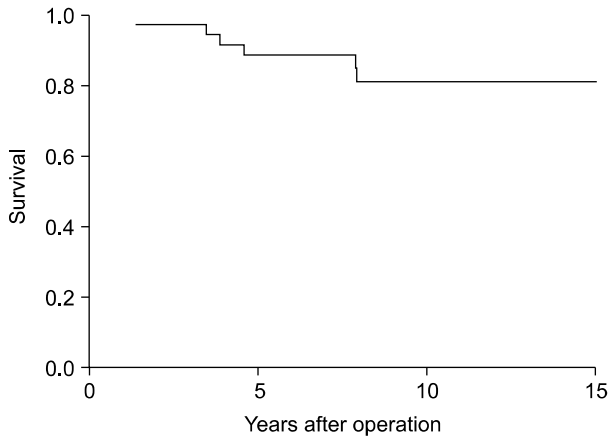


Fig. 1. Overall survival of MTC.

Table 5. Clinical prognostic variables for patients with MTC in univariate and multivariate analysis

Clinicopathologic variables	Univariate	P value	Multivariate	P value
Sex	NS	0.20		
Age	S	0.01	NS	0.21
Family history	NS	0.19		
Tumor no	S	0.04	NS	0.76
Location	S	0.04	NS	0.76
Invasion	NS	0.67		
Treatment	NS	0.52		
Neck dissection	NS	0.37		
Stage T	NS	0.29		
Stage N	NS	0.18		
Stage (TNM)	S	0.03	NS	0.13

고찰

갑상선 수질암은 칼시토닌(calcitonin)과 CEA를 생성하고 분비하는 부여포 세포에서 발생하는 갑상선 암으로 전체 갑상선암의 5~10%를 차지하는 비교적 드문 질환으로 알려져 있다.(1,2) 갑상선 수질암의 대부분은 특별한 증상이 없이 갑상선 결절의 형태로 발견되는데 산발성의 경우는 주로 단발성이고 편측에 발생하며, 50~60세에 발견되는데 드물게 안면홍조, 설사 등의 증상이 나타날 수 있다. 유전성으로 발생하는 경우 주로 다발성, 양측성으로 발생한다.(6,7) 갑상선 수질암의 진단은 초음파, 세침 흡인 검사, CT, MRI, calcitonin, CEA 등을 통하여 진단할 수 있으며, 갑상선 수질암은 calcitonin을 분비하는 부여포세포에서 발생하는 종양이므로 혈장 calcitonin 수치는 거의 모든 환자에서 증가되어 있다. 그러므로 혈장 calcitonin 측정은 갑상선 수질암 진단의 특이도가 높은 검사법으로, 혈장 calcitonin 수치가 현저히 증가되어 있다면 갑상선 수질암에 거의 진단적이며, 추가로 칼슘과 펜타가스트린 자극 검사를 시행하면 진단의 민감도를 높일 수 있다.(8) 혈청 CEA치는 calcitonin 치 측정보다 민감도와 특이도는 낮지만, 수술 후 원격 전이의 발생이나 예후 인자로는 CEA가 더 우수하다는 보고가 있다.(9)

갑상선 수질암은 조기 진단 및 조기 치료가 중요시되고 있는데, 일반적인 치료는 유전성 갑상선 수질암인 경우 다발성, 양측성으로 발생하고, 산발성 수질암인 경우에도 20%에서는 양측성으로 발생하므로 갑상선 전절제술 및 중앙 경부 림프절 광청술을 시행하는 것을 원칙으로 하고 있다. 갑상선 전절제술 및 중앙 경부 림프절 광청술 시행 시 경부 림프절이 음성인 경우는 측 경부 림프절 광청술이 필요 없지만, 경부 림프절 및 측경부 림프절이 양성인 경우는, 측 경부 림프절 광청술을 시행해야 한다.(7,10)

갑상선 전절제술 후 환자의 추적 관찰은 주로 혈청 calcitonin치를 측정함으로써 이루어지는데, 추적 검사상 calcitonin치가 정상이거나 그 이하의 수치일 경우 재발이 없음을 나타내고, 술 후 calcitonin 치가 증가되거나, 지속적으로 증가되어 있는 경우에는 재발이나 전이성 질환을 생각해 보아야 한다.(8)

수술 후 calcitonin 수치가 증가되어 재발이나, 전이가 의심될 때에는 전이 및 재발병소를 확인하여야 한다. 림프절 전이는 주로 경부 및 종격동 상부에 발생하며, 원격 전이는 간, 종격동, 폐, 뼈로 전이된다. 재발 및 전이를 확인하기 위한 방법으로는 초음파, CXR, CT, MRI, 방사선 핵 주사법 등을 사용할 수 있다. 잔여 종양이나 재발이 의심되면, 경부 재수술을 고려하여야 하며, 재수술 시 수술의 범위는 일차 수술의 정도에 따라 결정되는데 적어도, 갑상선 전절제술 및 중앙 경부 림프절 광청술을 시행해야 한다. Gimm등(3)의 보고에 의하면 재수술 시 양측 측경부 림프절 광청술을

시행할 것을 권고하고 있으며, 재수술 시 40%의 환자에서 종격동 상부의 림프절 전이를 발견할 수 있었고, 10% 환자에서만 calcitonin 수치가 정상을 보였으며, 일차 수술 시 수술의 범위 및 전이 정도가 림프절 재발에 영향을 미친다고 보고하였다.

갑상선 수질암의 전이암에 있어서 수술 이외의 치료 방법은 효과가 입증되지 않았지만, 증상을 경감하기 위한 방법으로 Octreotide, 방사선 요법, 방사선 동위 원소 요법, 화학 요법 등을 사용할 수 있다. Octreotide는 calcitonin의 과다 분비에 의한 설사 증상의 치료에 효과가 있으나, 방사선 요법은 별 효과가 없는 것이 일반적인 의견이다.(5,7) 방사선 동위 원소 요법은 분화 갑상선암과 대조적으로, 갑상선 수질암의 부여포세포가 iodine을 흡수하지 못하여 효과가 없다고 보고되고 있다.(11) 화학 요법도 단일 요법이나 복합 요법이 시도되었으나 효과를 보지 못하였다고 알려져 있으나 최근, dacarbazine+5-fluorouracil 등의 복합요법을 사용하여 병의 진행이 억제되었다고 보고하였다.(12)

갑상선 수질암의 예후에 영향을 주는 인자로는 환자의 나이, 질병의 병기(종양의 크기, 림프절 및 원격 전이의 정도), 일차 수술의 범위가 주요한 인자로 보고되고 있다.(13, 16, 17)

다른 보고에 의하면, 환자의 성별 및 갑상선 수질암의 유형(가족성 갑상선 수질암, MEN 2A, 산발성 갑상선 수질암, MEN 2B)도 주요한 예후 인자로 보고되고 있으며 가족력이 없는 경우에서 유의하게 재발이 많았고, 가족성 수질암이 MEN 2B나 산발성보다 예후가 좋았다.(14, 15) 하지만, 갑상선 수질암의 병기를 고려하거나 다변량 분석을 시행 시에 갑상선 수질암의 유형은 예후에 영향을 미치지 못하였다.(15) Sanziana등(16)은 갑상선 수질암의 예후에 영향을 주는 인자로 갑상선 수질암의 병기 및 환자의 나이가 주요한 인자로 보고하였으며, 갑상선 전절제술 및 중앙 경부 림프절 광청술의 정도가 환자의 생존율에 영향을 미친다고 보고하였다.

또한 오와 김(18)은 무병생존에 영향을 미치는 인자들의 단변량 분석결과 연령, 성별, 가족력, 수술방법, 술 후 CEA 수치에 따른 차이는 통계적으로 의미가 없었고, 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 병기와 술 후 calcitonin 수치가 무병생존에 영향을 미친다고 보고하였다.

본원에서 시행한 연구에서도 단변량 분석에서는 나이와 TNM 병기가 통계적으로 유의한 관계가 있었지만, 다변량 분석에서는 예후에 영향을 미치는 유의한 인자가 아니었다 (Table 5).

갑상선 수질암의 생존율에 관해서는, Electron등(17)은 5년 생존율을 I기인 경우 100%, II기인 경우 90%, III기인 경우 86.5%, IV기인 경우 55.5%로 보고하였고, 오와 김(18)은 5년 생존율을 74.8%로 보고하였다. Hassan등(13)은 갑상선 수질암의 10년 생존율을 65%, Sanziana등(16)은 I기, II기 인

경우 10년 생존율을 95.6%, III기인 경우 75.5%, IV기인 경우 40%로 보고하였다. 본원에서 시행한 갑상선 수질암의 10년 생존율은 83.8%로 적극적인 치료(갑상선 전절제술 및 중앙 경부 림프절 광청술)와 수술 후 추적 관찰을 지속적으로 하여 재발을 조기에 발견하고 치료한다면 향후 갑상선 수질암의 치료성적이 좋아질 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Falk SA. Thyroid disease-endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. New York:Raven Press, Ltd.; New York, 1990. p.501.
- 2) De Bustrors AC, Baylin SB. Medullary carcinoma of the thyroid. In: Braverman LE, Utiger RB, editors. The Thyroid. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1991. p.1166-83.
- 3) Gimm O, Sutter T, Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:156-65.
- 4) Farndon JR, Leight GS, Dille WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS, et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. Br J Surg 1986;73:278-81.
- 5) Block MA. Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. Otolaryngol Clin North Am 1990;23:453-73.
- 6) Hazard JB, Hawk WH, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathology entity. J Clin Endocrinol Metab 1959;19:152.
- 7) Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. The Am J Med 1997;103:60-9.
- 8) Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:826-9.
- 9) Saad MF, Fritsche HA, Samaan NA. Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1984;58: 889-94.
- 10) Dralle H, Scheumann GF, Proye C, Bacourt F, Frilling A, Limbert F, et al. The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicenter study. J Intern Med 1995; 238:357-61.
- 11) Saad MF, Guido JJ, Samaan NA. Radioactive iodine treatment of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:124-8.
- 12) Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol 1994;5:763-5.
- 13) 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.
 - 14) Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC, et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984;63:319-42.
 - 15) Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, Schroder S, Roher HD, Deckart H, et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *Clin Invest* 1993;71: 7-12.
 - 16) Sanziana R, Rong L, Julie AS. Prognosis of medullary thyroid carcinoma; demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Am Cancer Soc* 2006;107:2134-42.
 - 17) Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Am Cancer Soc* 2000;88:1139-48.
 - 18) Oh SK, Kim JS. Medullary carcinoma of the thyroid. *J Korean Surg Soc* 1999;56:49-58.
-