

## 갑상선 수질암의 치료

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>외과학교실, <sup>2</sup>진단방사선과학교실

박정수<sup>1</sup> · 정웅윤<sup>1</sup> · 최기홍<sup>1</sup> · 김은경<sup>2</sup>

**박정수:** 오늘 토론할 증례는 갑상선 수질암입니다.

갑상선 수질암은 전체 갑상선암 중에서 약 5~10%로 되어 있으나 우리나라에서는 그 빈도가 낮아 2~3% 정도밖에 되지 않을 것으로 생각합니다. 아시다시피 수질암은 parafollicular c-cell에서 기원하며, 이 c-cell에서 calcitonin, CEA, ACTH, serotonin, prostaglandin, vasoactive intestinal peptide (VIP), somatostatin 등 여러 가지 protein이나 peptide를 분비하는 것으로 되어 있습니다. 이 중 serum calcitonin과 CEA가 진단과 수술 후 재발여부를 아는 데 많은 도움을 주고 있습니다. 수질암은 크게 나누어 sporadic form과 hereditary form이 있고 전자가 60~80%, 후자가 20~40%를 차지하고 있습니다. Hereditary form은 다시 MEN2A, MEN2B, non MEN familial medullary thyroid carcinoma (FMTC)로 분류됩니다. Hereditary form은 RET proto-oncogene의 point mutation과 관련이 있다는 것은 모두 잘 알고 있으며, 최근 gene screening이 활발해짐에 따라 hereditary form의 발견율이 증가하고 있습니다. 임상적으로 수질암의 특성은 sporadic form은 진단 시 이미 multicentricity가 30%, 림프절 전이율이 50~80%에 이르고, hereditary form은 80~100%의 multifocal lesions을 보이고, 림프절 전이율도 역시 높습니다. Screening test에서 발견된 경우라도 9~10%의 림프절 전이율을 보인다는 것입니다. 수질암 수술은 갑상선을 전부 떼어내는 total thyroidectomy를 해야 한다는 데는 이의가 없으나, 주위 림프절 절제범위(extent of node dissection)에 대해서는 아직도 controversy가 있습니다. 또 수술을 아무리 철저히 했다 하더라도 재발률이 높아 5년 생존율이 70%, 10년 생존율이 30%밖에 안 됩니다. 또 수술 후 추적 중 persistent 또는 recurrent hypercalcitoninemia를 보이는 경우가 50~80%나 됩니다. 이는 수술 후에도 medullary cancer cell이 남아 있거나 재발되었다는 것을 의미합니다. 재발부위가 발견되면 재치료가 어느 정도 용이하지만 무슨 수를 써도 발견이 안 되는 경우는 난처해집니다. 오늘은 수질암 환자를 치료하는 데 있어 수술적 치료와 수술 후 persistent hypercalcitoninemia를 보이는 환자의 치료적 접근에 대하여 토론하도록 하겠습니다. 먼저 증례부터 보고해 주십시오.

**최기홍:** 55세 여자 환자로 재발성 수질암 의심하에 2002년 3월 26일 입원했습니다. 환자는 1997년 6월 4일 좌측엽 갑상선 수질암으로 total thyroidectomy, central compartment node dissection, left modified neck dissection을 받은 병력이 있으며, 당시에는 갑상선 수질암인지 모르고 수술했습니다. 당시 원발병소 크기는 2.5×1×1 cm였고 thyroid capsule을 abutting하고 있었으며, 림프절 전이는 중앙경부 3개, level II 2, level III 6, level IV 5, level 0개였습니다. 병리조직 검사결과 수질암으로 나와 serum calcitonin과 CEA를 정기적으로 추적했는데 결과는 Table 1에 있는 바와 같습니다. 1998년 3월 calcitonin치가 증가하여 경부 초음파와 경부 및 chest CT scan을 시행했는데 negative finding이었습니다. 2001년 8월 PET scan에서도 negative였습니다. 2002년 7월 정규 추적검사로 serum calcitonin과 CEA를 측정한 결과 serum calcitonin과 CEA치가 각각 2,430 pg/ml, 4.75 pg/ml 나와 재발이 강력히 의심되어 경부 및 흉부 CT scan을 시행했습니다. CT scan상 경부와 종격동에 재발 소견이 의심되어 재수술을 위해 입원했습니다.

**박정수:** 임상적으로 경부 종괴는 만져지지 않았습니까?

**최기홍:** 경부의 thoracic inlet 근처에 촉지되는 종괴가 있었고, 기타 환자가 호소하는 불편한 증세는 없습니다.

**박정수:** CT scan 소견을 말씀해 주십시오.

**김은경:** 경부 pretracheal space, 즉 thoracic inlet 근처에

Table 1. Level of basal serum calcitonin and CEA

|                    | Calcitonin (ng/ml) | CEA (ng/ml) |
|--------------------|--------------------|-------------|
| September 11, 1997 | <5                 | 2.5         |
| March 14, 1998     | 619                | 2.9         |
| April 8, 1999      | 253.22             | 3.20        |
| January 6, 2000    | 300.02             | 3.34        |
| August 7, 2001     | 612.7              | 3.74        |
| July 12, 2002      | 2430.0             | 4.74        |
| August 6, 2002     | Second operation   |             |
| September 10, 2002 | 0                  | 3.63        |

mass shadow가 보이고, 우측 level III와 IV에도 enlarged된 림프절이 보입니다. 또 mediastinum 내 tracheal bifurcation 근처, tracheoesophageal groove 근처도 제법 큰 mass가 보입니다. 모두 recurrent 내지 metastatic lesion으로 생각됩니다(Fig. 1).

**정웅윤:** 이 정도로 recurr되었다면 과거 CT scan이나 PET scan에서 좀 나타나야 되는 것 아닙니까?

**김은경:** 그 당시 calcitonin이 증가했던 것으로 보아 recurrent lesions이 있었을 것이나 tumor size가 occult disease 정도면 안 나타날 수 있습니다. 전통적 방법으로 ultrasonography, CT scan, MRI, bone scan 등을 동원해 보아도 잘 안 보이는 경우가 많고, PET scan도 다른 갑상선암과는 달리 수질암에서는 놓치는 경우가 많습니다. PET scan 진단율은 60% 정도입니다.

**박정수:** 그전에 많이 사용하던  $^{201}\text{Tl}$  chloride,  $^{99\text{mTc}}$ (V) DMSA,  $^{121/131}\text{I}$ -MIBG는 어떻습니까?

**김은경:**  $^{99\text{mTc}}$ (V)DMSA로 잘 발견되었다는 보고도 있지만 현재 전통적인 scintigraphic technique은 신빙성이 그리 높다고 보지 않고 있습니다.

**박정수:** 골치 아프군요. 그러면 새로 나온 anti-CEA immunoscintigraphy나 somatostatin receptor scintigraphy는 어떻습니까?

**김은경:** Radiolabeled anti-CEA antibodies를 이용한 scintigraphy가 기존의 scintigraphy보다 detection rate가 76~100%로 높은 것으로 되어 있습니다. Somatostatin receptor scintigraphy도 detection rate가 높고, 이 두 가지를 병용하면 더 높은 진단율을 보인다고 합니다. 그러나 현재까지 보고된 증례수가 적어 확실한 결과는 두고 보아야 할 것입니다. Anti-CEA immunohistoscintigraphy로 발견된 증례는 예후가 나쁘고 somatostatin receptor scintigraphy로 발견된 증례는 예후가 비교적 좋다고 알려져 있습니다.

**정웅윤:** 환자를 추적하다 보면 calcitonin치가 쑥 올라가다가 떨어지고, CEA치만 증가하는 경우가 있는데 어떻게 해석해야 합니까?

**박정수:** 이는 medullary cancer cell의 dedifferentiation이 일어나 calcitonin 생성이 감소한 것으로 생각합니다. 따라서 예후가 더 나쁠 것으로 예측할 수 있습니다.

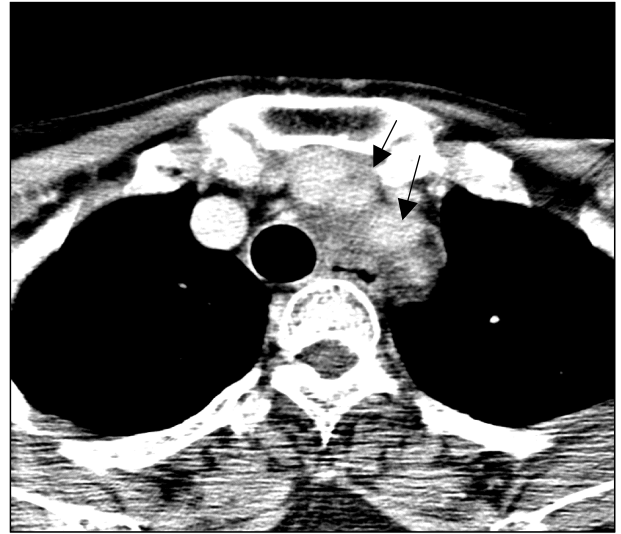
**정웅윤:** 영상진단 말고 다른 방법으로 재발부위를 알아보는 방법은 없습니까?

**박정수:** 수질암의 재발부위는 경부 림프절 부위가 가장 많고 다음으로 폐, 뼈, 간에 잘 전이되는 것으로 되어 있습니다. 경부 종괴가 발견되면 세침흡입검사로 확인하면 됩니다. 간혹 간 전이 여부를 알기 위해 laparoscopic exam을 해서 아주 작은 미세전이를 간에서 발견하기도 하고, highly selective hepatic venous sampling하여 calcitonin 측정하기도 합니다만 우리 병원에서는 아직 그런 경험은 없습니다.

**최기홍:** 모든 방법을 동원했는데도 serum calcitonin은 높는데 재발병소가 발견되지 않는 경우에는 어떻게 합니까?

**박정수:** 과거에는 lesion이 발견될 때까지 기다려 보자는 의견도 있었지만 최근에는 수술적 접근을 시도하는 경우가 많습니다. 과거에 total thyroidectomy가 안 되었다면 completion total thyroidectomy를 하고, 또 과거에 node dissection을 안했다면 bilateral neck node dissection을 시행합니다. 그만큼 측경부 림프절 전이 가능성이 높다는 이야기입니다. 이때 현미경을 이용한 미세수술기법을 시행하는 사람도 있습니다. 보고에 의하면 재수술 시 upper mediastinum 림프절 전이율이 40%나 발견되므로 최소한 brachiocephalic vessel 위쪽의 superior mediastinal node dissection까지는 포함하는 것이 좋습니다. 그래도 계속 calcitonin이 높게 나온다면 종격동, 폐, 뼈, 간 등 원격전이 여부를 계속해서 추적 조사해 보아야 할 것입니다. 이 환자의 2차 수술소견을 말씀해 주십시오.

**최기홍:** 2002년 8월 26일 재발된 갑상선 수질암으로 진단하고 수술에 임했습니다. 우측 경부 청소술을 시행했는데 육안으로 Level II, III, IV에 커져 있는 림프절이 있었습니다. Level II, III, IV, V를 다 포함하는 modified radical neck dissection을 했습니다. 우측 경부 청소술 후에 다시 central compartment neck node group 쪽으로 접근했더니 thoracic inlet 부근 pretracheal space에 여러 개의 커진 림프절들이 발견되어 이를 포함 brachiocephalic vein 근처까지



**Fig 1.** A CT scan showing Pretracheal and tracheoesophageal metastatic nodes in mediastinum (arrows).

지 dissection했습니다. 이 이후에 sternotomy를 해서 종격동을 완전히 노출한 후 tracheal bifurcation 근처까지 tracheoesophageal groove를 따라 node dissection했습니다(Fig. 2). Mediastinum에서 발견된 종괴 중 가장 큰 것은  $3 \times 2 \times 1.3$  cm이었습니다. 나중 병리조직검사 결과는 우측 경부에는 level III와 IV에서 각각 1개씩 전이 림프절이 있었고 thoracic inlet 근처 pretracheal space에는 7개의 전이 림프절이 발견되었습니다. Mediastinum에 있는 큰 mass도 전이림프절로 밝혀졌으며 그 외 superior mediastinum에도 1개의 전이 림프절이 더 있었습니다.

**박정수:** 수술 이후에 basal serum calcitonin과 CEA는 어떻게 되었습니까?

**최기홍:** 수술 다음날에 측정했는데 calcitonin은 zero, CEA는 3.63 ng/ml 나왔습니다.

**정웅윤:** 그러면 이 환자는 cure된 것으로 봐도 됩니까?

**박정수:** 아닙니다. Pentagastrin이나 calcium stimulation test 또는 이 두 가지를 병합한 stimulation test를 해서 negative로 나와야 cure되었다고 봅니다. CEA는 half-life가 길어 수술 직후에 한 것은 의미가 없고 적어도 수술 2~3주 후에 check해야 신빙성이 있을 것입니다.

**정웅윤:** 첫 수술 때 bilateral neck dissection하는 것은 어떻게 생각합니까?

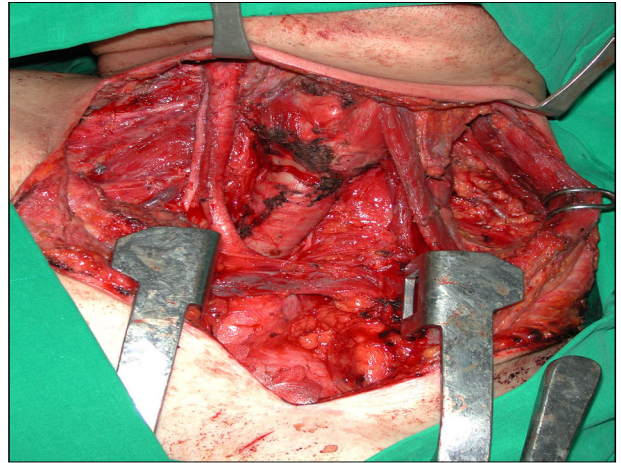
**박정수:** 아직 교과서에는 total thyroidectomy와 central compartment node dissection을 기본으로 하고 있고

lateral neck dissection은 전이가 의심이 갈 때 하는 것으로 되어 있습니다. 그러나 최근에 neck node에 대한 치료가 더 aggressive해지는 경향이 있습니다. MD Anderson 보고를 보면 육안적으로 증명된 갑상선 수질암 환자에서 primary tumor size와 관계없이 거의 모든 증례에서 동측 내경정맥림프절이 positive이고, 약 1/3의 환자에서 반대측 내경정맥 림프절도 positive라고 했습니다. 따라서 일측(sporadic form) 또는 양측 측경부림프절 청소술(hereditary form)을 해야 한다는 주장입니다. 그러나 Median sternotomy로 elective mediastinal node dissection을 하는 데에는 다소 회의적인 시각입니다. Mediastinal node가 확실히 positive 일대만 sternotomy하겠다는 이야기지요. 독일의 Henning Dralle 등은 갑상선 수질암 때 locoregional lymph node compartments를 Table 2에 표시한 바와 같이 4개로 나누어 설명하고 있습니다. 이 분은 lymph node dissection을 매우 aggressive하게 합니다. RET mutation carrier인 어린이 환자를 제외하고 모든 갑상선 수질암 환자에서 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> compartment node dissection을 하고, 이 중 C<sub>1</sub>에서 3개 이상, C<sub>2</sub> 또는 C<sub>3</sub> 중 어느 compartment라도 positive로 나오면 C<sub>4</sub> dissection을 하자는 것입니다. C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> nodes가 positive일 가능성이 높으므로 결국 모든 compartment node dissection을 하는 경우가 많다는 것입니다. 사실 첫 수술 시 sternum을 열고 elective mediastinal node dissection하기에는 환자나 surgeon에게 부담이 많으므로, 저는 MD Anderson 방침에 동조하고 있습니다. 아마도 오늘 수술하는 환자가 1차 수술 시 수질암이라는 것을 미리 알았다면 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> dissection까지 했을 것입니다.

**정웅윤:** 이 환자에서 수술 후 보조치료로 external radiotherapy는 생각 안하십니까?

**박정수:** 여기에도 controversy가 많습니다.

External radiotherapy로 재발률이 감소했다는 보고는 있지만 대체로 반대하는 의견이 많은 것 같습니다. 재발 시 재수술이 매우 어렵게 된다는 이유 때문이지요. 단 재수술 시 잔여 암조직이 남아 있다면 radiotherapy를 추가해야 할 것입니다. 오늘 토론한 증례는 재발한 갑상선 수질암으로 재수술 시 아주 aggressive하게 mediastinum까지 열고 node dissection을 한 경우입니다. 향후에 수질암 환자를 만나면 첫 수술 시 total thyroidectomy와 철저한



**Fig 2.** Surgical fields in mediastinum. The pretracheal nodes and nodes along the tracheoesophageal groove are dissected.

**Table 2.** Four locoregional lymphnode compartments.

- |                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ① Cervicocentral compartment (C <sub>1</sub> ): central compartment neck nodes                                                                                        |
| ② Right cervicolateral compartment (C <sub>2</sub> ): right lateral neck nodes                                                                                        |
| ③ Left cervicolateral compartment (C <sub>3</sub> ): left lateral neck nodes                                                                                          |
| ④ Mediastinal compartment (C <sub>4</sub> ): lymphnodes between the brachiocephalic vein and the tracheal bifurcation in the upper anterior and posterior mediastinum |

locoregional node dissection이 필요할 것으로 생각되고, 재발이 되더라도 실망하지 말고 적극적인 자세로 치료를 한다면 좀 더 좋은 결과를 얻을 수 있다고 생각합니다. 오늘 증례토론은 이것으로 끝내겠습니다.

일 시: 2002년 9월 18일 오전 8시

장 소: 연세의대 131호실

## REFERENCES

- 1) Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al. Medullary Thyroid Cancer: analysis of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6:305-10.
- 2) Dralle H, Damm I, Scheuman GFW, et al. Compartment oriented micro- dissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1994;14:112-21.
- 3) Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Shultz PN, et al. Surgical strategy for the treatment of medullay thyroid carcinoma. *Ann Surgery* 1999;230:697-707.
- 4) Gasparoni P, Rubello D, Fertin G. Potential role of fluorine 18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the staging of primitive and recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrind Invest* 1997;20:527-30.
- 5) Gimm O, Sutter T, Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familiar medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:156-65.
- 6) Gimm O, Ukkat J, Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998;22:562-8.
- 7) 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 anlysis. *Cancer* 2000;88:1909.
- 8) Tisell LE, Ahlman H, Wängberg B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1997;84:543-7.
- 9) Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Slander H. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1986;99:60.