갑상선 수질암의 외과적 치료
(Surgical Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma)

연세대학교 의과대학 외과학교실
정 웅 윤

갑상선 수질암(medullary thyroid ca.)은 1959년 Hazard 등에 의해 처음 정의된 parafolliclular cell 즉 C cell(neural crest 에서 유래한 amine precursor uptake and decarboxilation, APUD system) 에서 생긴 암종으로 갑상선암 전체의 5~10%를 차지한다. 갑상선 수질암의 약 70~80%는 산발성으로 간주되지만 나머지 20~30%는 MEN 2A나 MEN 2B(또는 3) 또는 가족성 수질성암(FMTC, familial non-MEN medullary ca.)의 형태로 나타난다. C cell은 calcitonin을 분비하므로 calcitonin은 수질암의 종양표지자가 된다. 또한 수질암은 calcitonin 외에도 CEA, histaminase, neuron-specific enolase, calcitonin-gene related peptide, somatostatin, thyroglobulin, TSH, adrenocortical releasing hormone, gastrin-related peptide 등 여러 가지 호르몬을 분비한다.

임상증상

산발성 수질암은 보통 단독으로 편측성 갑상선 종괴로 나타나며 진단시 경부림프절에 전이가 자주 발견된다. MEN 2A, MEN 2B, FMTC 같은 유전성 수질암은 다병소 (multicentricity)를 가지고 양측성 종괴로 나타나며, autosomal dominant로 유전된다. 수질암은 전체적으로 여성에서 남성보다 약간 많으며, 산발성 수질암은 40~50대에 많은데 비해 유전성은 10~20대에 많다. 가족성의 경우에 가장 더디게 진행되고 비교적 늦은 연령에 발생되는데, c-cell hyperplasia가 있다가 수질암으로 진행되므로 암 전구단계로 이해되고 있다. MEN 2B는 mucosal neuroma, galglion neuroma, pheochromocytoma가 있으므로 쉽게 외형상으로 진단이 가능하나, MEN 2A와 FMTC의 경우는 genetic testing, calcitonin testing, hyperparathyroidism과 pheochromocytoma 같은 endocrine neoplasia를 발견하여 진단을 내린다. 30%에서 설사가 증상으로 발현되기도 하는데 원인은 prostaglandin, serotonin, calcitonin의 분비의 영향이다.

수질암은 세침흡인세포검사나 갑상선엽 절제술로 진단을 할 수 있다. 만일 갑상선종괴가 수질암으로 밝혀지면 가족력과 부신이나 부갑상선의 이상 유무를 확인하여야 한다. 애성이나 연하곤란이 있으면 국소적으로 진행이 된 경우로 근치적인 치료를 고려해야 한다. 수질암이 수술 전에 진단된 경우는 CEA와 stimulated calcitonin level을 검사하여야 하는데, 혈청 basal calcitonin은 60%에서 상승되어 있고 stimulated calcitonin의 수치는 거의 모든 환자에서 상승된다. 그리고 CEA는 70%에서 올라가 있지만 이는 비특이적이라 신뢰도는 상대적으로 낮다.

외과적 치료

수질암에 대한 외과적 치료시 몇 가지 특성을 고려해야 한다. 첫째로 수질암은 수술 이외의 보조치료의 효과가 적어 고분화 갑상선암보다 예후가 불량하므로 근치적 수술의 중요성이 매우 높다. 둘째로 수질암은 유전성의 경우는 약 90%에서 산발성은 30%에서 다발성, 양측성으로 나타난다. 셋째로 유전자검사나 생화학적 검진으로 발견되는 소아의 수질암을 제외하고 성인의 수질성암은 50%이상에서 진단시 림프절 전이가 존재한다. 넷째로 수술후 자극 칼시토닌검사로서 수술의 완전여부를 검증할 수 있다.

따라서, 수질암에 대한 외과적 치료는 기본적으로 갑상선 전절제술을 해야 하며, 중앙구획 림프절 청소술이 추가되어야 한다. 즉, 모든 갑상선조직과 hyoid, innominate vessel, 경동맥, 기도사이의 모든 림프조직을 근치적으로 제거해야 한다. 이때 부갑상선은 보존이 어려워져 아예 자가이식을 하는 경우도 있다. 그러나, 일부에서는 일엽 갑상선 절제술 후 수질암으로 판명된 경우, 산발성이고, 조기암이며, 수술 후 칼시토닌수치가 정상으로 유지되면 완결 갑상선 전절제술 대신 경과관찰만을 시행하자는 주장도 있다.

측경부 림프절은 임상적으로 전이가 의심이 되는 경우에 치료적 목적으로 광범위림프절청소술을 시행하는 것으로 알

Table 1. Surgical strategy for patients with medullary thyroid carcinoma

	Primary operation	Reoperation
No evidence or suspicion of distant metastases	TT, C1-3, C4 only in the case of nodal involvement	Completion operation according to extent recommended for primary operation
Distant micrometastases	TT, C1+2 or 3(according to site of primary tumour), contralateral-cervicolateral and/or upper mediastinal compartmentectomy only in the case of nodal involvement	Completion operation according to extent recommended for primary operation
Distant macrometastases	TT plus selective removal of symptomatic lymph node metastases	Selective removal of symptomatic lymph node metastases

TT : total thyroidectomy, C1-4 : compartments according to the comparment classification[2]

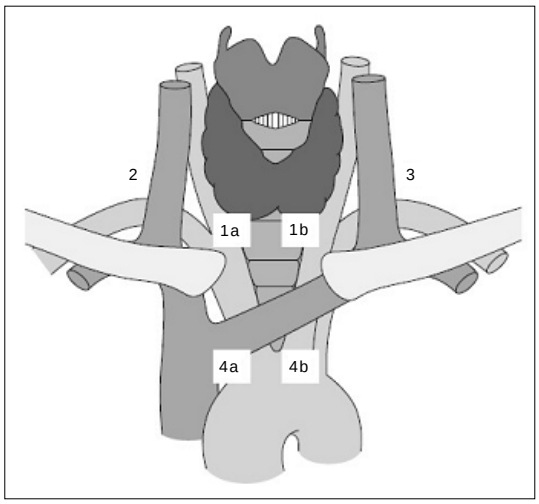

Fig. 1. Compartment classification. 1a : right cervicocentral, 1b : left cervicocentral, 2 : right cervicolateral, 3 : left cervicolateral, 4a : right upper mediastinal, 4b : left upper mediastinal.

려져 있으나, 수술 후 지속적인 고칼시토닌혈증의 가장 중요한 원인이 측경부 림프절 전이가 원인이라는 보고가 나온 이후로 보다 적극적인 치료법이 제시되고 있다. 즉, 임상적으로 전이가 증명되지 않더라도 종양의 크기가 1cm 이상이면 환측 측경부 청소술은 물론 반대측 측경부 청소술까지 시행하자는 주장이 있으며, 측경부 림프절의 전이가 있는 경우에는 일차수술시 양측 측경부와 종격동 림프절 청소술까지 시행하여야 한다는 적극적인 수술적 치료를 주장하고 있다.

RET Proto-oncogene의 돌연변이 Carrier에 대한 예방치료

1993년 RET proto-oncogene의 돌연변이가 발견된 이후 임상에서 활발하게 활용되고 있다. RET proto-oncogene의 germ-line defects는 MEN 2A, MEN 2B, FMTC와 관련이 있으며, 돌연변이가 확인되면 수질암의 발생 가능성이 매우 높으므로 예방적 갑상선 전절제술을 시행한다. 최근에

Table 2. Risk groups in hereditary medullary thyroid carcinoma

	Level 1 (Intermediate risk)	Level 2 (High risk)	Level 3 (Highest risk)
Codon mutation	609	611	883
	768	618	918
	790	620	
	791	634	
	804		
	891		
Clinical syndrome (% of risk level)[a]	MEN2A (11%)	MEN2A (68%)	MEN2B (100%)
	FMTC (33%) Unclassified (56%)	FMTC (14%) Unclassified (18%)	

a : Data from Brandi et al. [4] and Yip et al. [9].

는 RET proto-oncogene의 codon 돌현변이 양상에 따라 임상적 발현 양상의 차이가 있음을 규명함에 따라 수술적 치료시기를 차별화 하고 있으며, 일부에서는 gene carrier에 대한 예방적 갑상선 전절제술에 내시경적 갑상선 절제술을 적용시킬 수 있다고 하였다.

수술 후 매년 stimulated calcitonin level 을 검사하여 재발유무를 관찰하여야 하며, MEN 2A인 경우는 부갑상선항진증과 갈색종의 발현유무를 계속 관찰하여야 한다.

Persistent or Recurrent Hypercalcitoninemia

수질암의 수술 후 계속 또는 재발성의 칼시토닌수치의 상승은 수질암이 남아있거나 재발하였다는 증거이다. 비교적 늦은 나이에 이미 칼시토닌이 상승되어서 진단을 받아 수술을 한 유전성 수질암의 경우에 이런 경우가 많은데 수술 후 50% 이상이 고칼시토닌증이 있었다는 보고도 있다. 이러한 고칼시토혈증의 경우에 림프절에 전이가 있는 경우가 많은데 Block같은 사람은 재발이 확인될 때까지 계속 관찰 할 것을 권한 반면 노르웨이의 연구 결과는 50%에서 사망하

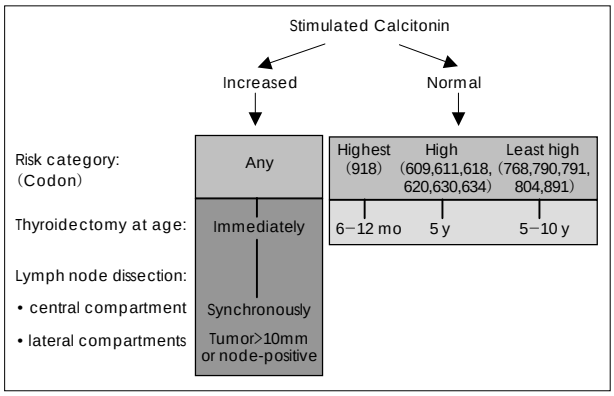

Fig. 2.

여 예후가 나쁘므로 예방적 림프절 곽청술을 시행해야 한다고 주장하였다.

잔류 또는 재발 수질암의 진단은 주의 깊은 경부 림프절에 대한 신체검사, 초음파, 컴퓨터단층촬영, MRI, selective venous catheterization, Nuclear imaging studies(201 Tl, 99m Tc DMSA, octreotide or pentatreotide scan) 등이 이용된다. 또한 간 전이가 있는 경우 아주 미세하게 결절이 퍼지므로 복강경적 검사가 이용되기도 한다.

잔류 또는 재발성 수질암의 경우에 적절한 재수술로 칼시토닌이 정상으로 돌아 왔다는 보고도 많다. 특히 Tisell 등은 11명의 환자들에게 확대경을 이용하여 쇄골부터 두개골 기저부까지의 아주 정교한 경부림프 곽청술, 즉, microdissection을 시행하여 좋은 결과를 얻었다고 주장하였다. 수술이 곤란한 경우에는 방사선치료와 adriamycin 같은 항암화학요법도 시도되지만 효과는 뚜렷하지는 않으므로 효과적인 치료법의 개발이 시급하다.