

미분화 갑상선암의 치료

연세대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실*
장항석 · 윤종호 · 정웅운 · 이미경* · 박정수

= Abstract =

Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer

Hang-Seok Chang, M.D., Jong Ho Yoon, M.D., Woong Youn Chung, M.D.,
Mi Kyung Lee, M.D.,* Cheong Soo Park, M.D.

Departments of Surgery and Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

The clinical and pathological features of 35 cases of anaplastic thyroid cancer were studied. These tumors occurred in 12 men and 23 women ranging in age from 19 to 83 years(mean age : 61.7 years). A rapidly enlarging thyroid mass was the most common presentation. The duration of the presence of mass varied from 20 days to 12 months with an average of 2.7 months. Systemic metastasis at the time of initial examination was found in 14 patients(40.0%) and the lung was the most common site of involvement. The overall rate of distant metastasis was about 65.7%. The tumors were subdivided morphologically into giant cell type of 10 cases, spindle cell type of 7 cases, epidermoid cell type of 1 cases, and mixed giant cell and spindle cell type of 5 cases. The mean survival period of 6 among 35 patients who had biopsy alone was 1.4 months. The 22 patients underwent the incomplete combined treatment modalities (palliative surgery with or without chemotherapy or radiation therapy) survived for a mean period of 3.0 months, among them, 7 patients who had surgery combined with chemotherapy and radiation therapy showed mean survival period of 3.7 months. The mean survival of 7 patients who had complete combined treatment modality(curative surgery combined with chemotherapy and hyperfractionated radiation therapy) was 6.6 months, only one patient survived for 21 months and one patient has been alive for 1 month after operation, and the others survived for a mean period of 4.8 months. So far, as of July 31, 1998, 34 patients among 35 were died(one has been survived for 1 month) despite the various treatment modalities, and the main cause of death were failure of local control and systemic metastasis. None of the various treatment modalities gave consistently favourable results. However, a combination of surgery, radiation therapy and chemotherapy seemed to have a slight positive effect on survival. Furthermore, the aggressive treatment modalities will be indicated only in the early diagnosed and minimal cases.

KEY WORDS : Anaplastic thyroid cancer · Treatment.

서 론

미분화 갑상선 암은 가장 예후가 나쁜 암종의 하나로 알려져 있다. 이 질환은 요오드 섭취가 많은 지역에서는 전체 갑상선암의 5~14%를 차지하는 것으로 알려져 있고, endemic goiter 지역에서는 약 30%의 발생율을 보고하고 있다¹⁻⁴. 요오드 결핍 지역에서 요오드를 투여함으로써 병리조직학적으로 덜 공격적인 형태를 나타내는 경우가 증가하였다는 보고도 있으며 최근에는 갑상선암의 조기진단과 치료로 미분화 갑상선암의 발생빈도가 다소 둔화되고 있다는 보고도 있다^{4,5}. 미분화 갑상선암은 60대 이후에 호발하며 여성에서 빈도가 높으나 다른 갑상선암에 비해 여성의 호발정도가 심하지 않은 것으로 보고되고 대부분의 경우에서 특징적으로 갑자기 발생되고 급격히 자라는 갑상선종괴를 보이며⁶, 이러한 종괴의 성장은 80% 이상에서 이전부터 존재하고 있던 악성 혹은 양성 갑상선질환으로부터 시작된 것으로 알려져 있다⁷⁻⁹. 여러 가지 치료에도 불구하고 예후가 매우 불량하여 대부분 진단 후 수개월 이내 사망하며, 발견 당시 매우 큰 종괴를 형성하고 있고 이미 원격전이가 된 경우가 흔하여 외과적인 치료가 적합하지 않은 경우가 많다^{7,10-12}. 완치는 거의 불가능한 것으로 알려져 있으며 조기에 발견된 미분화암의 경우는 적극적인 치료의 대상으로 고려될 수도 있다¹³. 비록 이 질환에 대한 다병합요법의 필요성은 인정되고 있지만, 수술과 방사선요법, 항암요법이 어떻게 적절한 조합을 이룰 수 있는지, 얼마나 효과적인지는 잘 알려져 있지 않다^{14,15}. 더구나 본 질환의 발생 빈도가 낮기 때문에 정확한 진단과 임상경과, 치료에 대한 반응 및 치료결과에 대한 종합적인 연구는 다른 암종에 비해 많지 않은 실정이다.

본 저자들은 최근 21년간 경험한 미분화 갑상선암 35예의 치료결과를 분석하여 치료의 문제점을 알아냄으로써 향후 본 질환을 치료하는데 도움을 얻고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1977년 1월부터 1998년 7월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 외과에서 갑상선암으로 치료를 받은

전체 1640예 중 미분화 갑상선암 35예(2.1%)를 대상으로 하여 임상양상, 종양의 크기, 병변의 진행정도, 원격전이 여부, 병리학적 소견, 치료방법, 사망원인에 대한 후향적 분석을 시행하였으며, 복합적인 치료방법에 따른 치료성과에 대한 분석을 실시하였다.

진단시의 평균 연령은 61.7세(최저 19세, 최고 83세)였고, 성별분포는 남자가 12예, 여자가 23예로 남녀 성별비는 1 : 1.9였다.

내원 당시 전 예에서 급격히 성장하는 전경부 종괴를 호소하였다. 12예(34.3%)는 기왕의 갑상선 종괴가 존재하였던 환자로서 최근에 갑자기 종괴가 성장하기 시작하였으며, 이들 중 2예는 유두상 갑상선암으로 수술을 받은 과거력이 있었다. 그 외의 증상으로는 호흡곤란, 예성, 연하장애, 체중감소, 목의 운동장애 등이 있었다(Table 1). 과거부터 갑상선 종괴를 가지고 있던 기간을 제외한 병력기간은 평균 2.7개월이었다.

내원 당시 종괴의 크기는 평균 직경 8.2cm(최소 2cm, 최대 20cm)이었다(Table 2). 질환이 경부에 국한되어 있던 경우가 21예였고 원격전이가 처음부터 나타났던 경우가 14예였다. 특히 경부병소는 전 예에서 갑상선을 넘어 림프절전이와 주변장기로의 침습소견을 보였다. 원격전이는 폐 6예, 폐와 뼈에 동시전이가 있었던 경우가 7예였고, 폐와 종격동전이가 있었던 경우가 1예였다(Table 3).

Table 1. Symptoms at initial examination(n=35)

Symptoms	No. of patients	%
Mass in thyroid region	35	100.0
with preexisting goiter	12	34.3
without preexisting goiter	24	65.7
Dysneas	17	48.6
Horseness	14	40.0
Dysphagia	14	40.0
Weight loss	6	17.1
LOM of neck	2	5.7
Neck pain	4	11.4

*LOM : limitation of motion

Table 2. Size of primary tumor at initial examination (n=35)

Size(diameter)	No. of patients	%
< 5cm	9	25.7
5 - 10cm	19	54.3
> 10cm	7	20.0

병리조직학적 소견으로는 giant cell 형이 10예로 가장 많았고, spindle cell 형이 7예, giant cell과 spindle cell의 혼합형이 5예였고 epidermoid 형이 1예였

Table 3. Extent of disease at initial examination(n=35)

Extent of disease	No. of patients	%
Localized to neck	21	60.0
Intrathyroidal lesion	0	
Extrathyroidal lesion	21	
Invasion to trachea, esophagus	13	
Invasion to strap muscle	11	
Recurrent laryngeal nerve invasion	13	
IJV, CCA invasion	7	
Cervical lymph node metastasis	21	
Distant metastasis	14	40.0
Lung	6	
Lung and bone	7	
Lung and mediastinum	1	

*IJV : internal jugular vein, CCA : common carotid artery

Table 4. Histologic features

	No. of patients	%
Subtype	35	100.0
Giant cell type	10	28.6
Spindle cell type	7	20.0
Epidermoid type	1	2.9
Giant cell + Spindle cell	5	14.3
Undetermined	12	34.3
Combined Disease	13	100.0
Papillary	5	38.5
Follicular	6	46.1
Papillary + Follicular	1	7.7
Epidermoid + Papillary	1	7.7

Table 5. Outcomes according to treatment modality(n=35)

Treatment Modality	No. of patients	%	DOD(months)
Biopsy only	6	17.1	1.4
Curative Surgery+(H)XRT+ChemoTx	7(1)*	20.0	6.6(8.3)*
Incomplete combined modality	22	62.9	3.0
Biopsy + XRT + ChemoTx	6	17.1	2.6
Palliative Surgery only	3	8.6	2.0
Palliative Surgery + XRT + ChemoTx	7	20.0	3.7
Surgery + XRT	6	7.1	3.3

*One patient(M/19) is still alive for 1 month

※ Mean survival time of 6 patients(without survivor) : only one patient(F/63) survived for 21 months, and the mean survival time of the others was 4.8 months

*Tx : therapy *XRT : radiation therapy *(H)XRT : hyperfractionated radiation therapy

다. 나머지 12예에서는 정확한 세포형태의 구별이 어려웠다. 13예에서 다른 형태의 갑상선암을 동반하고 있는데 5예는 유두상암종이었고, 6예는 여포상암종이었다. 1예에서는 유두상암종과 여포상암종이 동시에 존재하고 있었고, 유두상암종과 표피양암종이 동반된 경우가 1예였다(Table 4).

결 과

전체 35예 중 6예(17.1%)에서는 조직생검만 시행하였고 어떠한 형태론든 수술이 가능했던 경우는 23예(65.7%)였다. 이 중 근치수술을 시행했던 경우는 7예(20.0%)에 불과하였으며 나머지 16예(45.7%)에서는 호흡곤란, 연하곤란 등 증상을 완화하고 화학요법이나 방사선요법을 용이하게 하기 위하여 여러 가지 형태의 갑상선절제술과 경부곽청술을 시행하였다. 경부곽청술은 6예(17.1%)에서 시행하였고 기관절개술이 필요했던 경우는 7예(20.0%)였다.

방사선치료는 보조요법 혹은 치료목적으로 26예에서 시행하였는데, 2예는 수술 전 치료였고 나머지는 수술 후 치료로서 시행되었다. 방사선치료량은 20예에서 5000 cGy 이상의 용량을 사용하였으며 나머지 8예에서는 5000cGy 이하의 용량이 사용되었다. 12예에서 고분할(hyperfractionated) 방사선치료가 시행되었다. 고분할 방사선치료방법은 Kim과 Leeper의 방법¹³⁾¹⁶⁾으로 저용량의 adriamycin(10mg/m² week)을 방사선치료 시작 1시간반 전에 주사하고 4~5시간 간격으로 1일 2회씩(1회당 160cGy) 방사선을 조사하는 것이다.

항암화학요법은 20예에서 다병합 요법의 한가지로서 방사선치료와 동반하여 adriamycin을 주축으로 한 치

Table 6. Distant metastasis

Site	No. at initial examination(%)	No. of overall mets(%)
Lung	6(42.9)	8(34.9)
Mediastinum	0(0)	2(8.7)
Brain	0(0)	1(4.3)
Lung + Bone	7(50.0)	8(34.9)
Lung + Mediastinum	1(7.1)	4(17.4)
Bone + Mediastinum	0(0)	1(4.3)
Total(metastatic rate)	14(40.0)	23(65.7)

*mets : metastasis

Table 7. Cause of death

	No. patients	%
Failure of local control	9	26.5
Failure of local control + Systemic metastasis	17	50.0
Systemic metastasis	8	23.5
Total	34	100.0

료가 시행되었다. Adriamycin만을 사용했던 경우는 15예였고 기타 약제와 병용하였던 예는 5예였다.

치료결과는 조직생검만 시행했던 6예의 경우 진단일로부터 평균 1.4개월만에 사망하였으며 incomplete combined modality를 시행한 경우 평균 3.0개월의 생존기간을 보였는데, 고식적인 수술만을 시행했던 경우 평균 생존기간은 2.0개월이었고 고식적인 수술과 방사선치료, 항암화학요법을 동반한 경우 3.7개월의 생존기간을 보였다. 근치적 수술과 고분할 방사선치료, 항암요법을 동반했던 7예는 평균 6.6개월 동안 생존하였는데, 이 중 현재 1개월째 생존해 있는 1예를 제외하면 생존기간은 8.3개월에 이른다. 그러나 이들 6예에서 오직 1예만 21개월 동안 생존하였고 이 예는 종양의 크기가 8cm이었으며 63세였고 근치적절제 후 고분할 방사선요법과 항암요법을 병행했던 경우로, 이전의 보고들과는 달리 종양의 크기, 연령 치료방법 등의 인자와 일정한 연관을 가지지 않는 결과를 보였다. 나머지 5예에서는 최단 1개월에서 최장 7개월 동안 생존하여 평균 4.8개월의 생존기간을 보였다(Table 5). 또 다른 장기생존 예는 11개월간 생존했던 경우로 종양의 크기가 6.5cm이었고 58세였으며, 고식적인 종양절제술 후 고분할 방사선요법과 항암화학요법을 실시하였다.

진단 이후 여러 가지 형태의 치료에도 불구하고 질병의 진행은 계속되어 중국에는 대다수의 환자에서 원격

전을 보였다. 폐가 주 전이장소였으며 폐전이와 동반되어 뼈, 종격동전이라도 흔하게 관찰되었다(Table 6). 처음 진단 당시의 원격전이율은 40.0%였으나 최종적으로는 65.7%의 전이율을 보였다.

전체 환자의 진단 후 평균생존기간은 3.7개월(최단 1개월, 최장 21개월)이었고 사망원인으로는 국소재발과 전신전이가 17예로 가장 많았고 국소재발에 의한 기도폐쇄 9예, 원격전이 8예였다(Table 7).

고 찰

미분화 갑상선암은 대부분의 치료에 반응하지 않으며 거의 치유가 불가능한 것으로 알려져 있다¹⁸⁾¹⁹⁾. 수술적 치료, 항암화학요법, 방사선치료 중 어느 한가지 치료방법으로는 거의 치료효과를 얻을 수 없으며 이들 치료방법의 복합이 미분화 갑상선암의 치료성적을 조금이라도 향상시키는 데 필수적이라는 것은 잘 알려져 있는 사실이나 실제로는 시행이 불가능한 경우가 많은데, 이는 치료 중에도 종양이 급속히 성장하고 대부분 고령의 환자이므로 과중한 치료의 부담을 견디기 힘들 경우가 많기 때문이다²⁰⁾²¹⁾.

미분화 갑상선암의 근본적인 치료도 다른 암종과 마찬가지로 근치적인 절제술이다¹⁷⁾. 그러나 본 연구결과와 같이 대부분 진단 당시부터 이미 국소침윤이 심하거나 원격전이가 된 경우가 많아 근치적절제를 시행할 수 있는 경우는 드문 것으로 알려져 있다¹³⁾¹⁷⁾²²⁾. Venkatesh 등⁷⁾은 100명의 환자들 중에서 47%에서 갑상선 전절제술을 시행했고 8%에서는 아전절제술, 30%에서는 갑상선엽 절제술이 가능하였으며 조직생검만 시행했던 경우는 25%에 불과했다고 보고하였으나, Tann 등²³⁾은 21예 중에서 7예(33%)에서만 갑상선절제가 가능하였다고 보고하였다. 미분화 갑상선암에 대한 완전 절제나 국소전이에 대한 근치적 절제가 시행된 경우 좋은 결과를 보이는 것으로 보고되어 있으며²³⁾²⁴⁾, Tann 등²³⁾의 보고에서는 완전 절제가 된 경우 종양의 직경이 평균 5cm 이상인 경우에서도 장기간 생존하여 131개월의 중앙값을 보였으며, 불완전 절제의 경우 4.2개월의 생존을 보였고 2년 이상 생존한 경우는 없는 것으로 보고하였다. 그러나 대부분의 보고에서 종양의 크기가 작고 경부에 국한되어 있으며 원격전이가 없는 경우를 제외하고는 수술에 의한 생존기간 연장이 관찰되지 않

는 것으로 알려져 있다⁷⁾¹³⁾²⁵⁾²⁶⁾. 종양의 국소침윤을 제거하기 위해 후두절제술이나 기관절제술과 같은 vital organ을 제거하는 수술은 권장되지 않는데 그 이유는 국소침윤이 심한 경우 적극적인 수술을 시행한다해도 재발율이 더 감소한다는 증거가 없고 수술합병증만 높이는 결과를 초래하기 때문이다¹⁷⁾²⁷⁾. 저자들의 경우 근치적 절제술은 7예(20.0%)에 불과하였다. 이는 발견당시부터 이미 암이 진행되어 있는 경우가 대부분이었던 결과이며, 비교적 조기에 발견되었고 종양의 적출이 가능했던 이들 예에서 적극적인 절제술과 경부과척술을 시행하였으나 그 결과는 만족스럽지 못하여, 장기생존한 1예를 제외하면 기타 치료군과 큰 차이를 나타내지 않았다.

현재까지 가장 효과적인 것으로 보고된 단일 항암화학제는 adriamycin이며 방사선치료와 병용했을 때 상승작용이 있는 것으로 알려져 있다²⁰⁾²⁸⁾²⁹⁾. 그러나 Schlumberger 등³⁰⁾, Tennvall 등³¹⁾의 보고와 같이 방사선요법과 병행 실시에도 불구하고 평균생존기간은 6개월에 불과하며 2년 이상의 생존율은 20% 미만에 머무는 등 이 치료방법에 대한 재평가 혹은 개선이 필요하다고 하겠다. 최근 인정되고 있는 치료방법으로는 adriamycin과 cisplatin을 고분할 방사선치료와 병행하는 것이 있으며, 유럽의 기관들이나 미국의 소수 기관에서는 수술적 방법에 이은 adriamycin과 고분할 방사선치료의 병합으로써 국소치료율을 증진시키고 생존기간을 늘일 수 있는 것으로 보고하고 있다⁸⁾¹⁶⁾³²⁾³³⁾. William 등³⁴⁾은 Southeastern Cancer Study Group의 doxorubicin과 cisplatin을 사용한 2단계 임상시험을 분석하였는데 7예의 환자들 중 1예에서만 부분적인 반응을 보였으며 상당한 부작용이 관찰되었고, Shima-oka 등³⁵⁾은 Eastern Cooperative Oncology Group을 통해 doxorubicin 단독치료와 doxorubicin, cisplatin의 병합요법을 무작위배정 임상시험을 이용해 비교분석하였는데 doxorubicin 단독요법에서는 5%의 부분반응을, doxorubicin과 cisplatin 병합요법에서는 18%의 반응율을 보여 병합요법이 우월한 효과를 가지고 있음을 보고하였다. Farnebo 등¹⁹⁾은 항암요법을 실시한 후 갑상선 절제의 가능성을 기술하였다. 그러나 항암화학요법 뿐만 아니라 적극적인 다병합요법 실시 중에도 병의 진행이 급속히 일어나 사망에 이르는 점을 고려할 때²¹⁾, 항암화학요법의 수술 전 치료로서의 역할은 재검토되어

야할 것으로 생각된다.

종양의 재발을 억제하기 위하여 수술 전, 후의 보조적 방사선치료로 소수에서 장기 생존자를 관찰할 수 있었다는 보고도 있었으나 많은 경우에서 고식적인 방사선치료만으로는 만족스럽지 못하다고 지적되고 있다³⁶⁾³⁸⁾. Junor 등³⁹⁾은 91예의 환자를 대상으로 수술후 방사선 조사를 시행하였고 50예에서 국소재발, 20예에서 원격전이를 관찰하여 방사선치료의 한계성을 보고하였으며 단지 환자의 증상을 완화하는데 의의가 있는 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 수술 후 보존적 방사선치료만을 추가했던 예에서는 뚜렷한 생존기간의 연장을 볼 수 없었다.

전통적인 방사선 조사요법의 한계를 개선하기 위한 방법으로 Simpson¹⁾은 수술적 절제가 불가능했던 32예의 환자에서 고분할 방사선요법을 도입하여 22%의 국소치료율과 6개월의 중간생존기간을 보고하였으며 방사선치료의 후유증으로 인한 사망을 3예 보고하였다. Kim과 Leeper¹⁶⁾은 고분할 방사선요법과 항암화학요법을 포함한 다병합요법을 시행하여 19예의 환자에서 84%의 관해율, 68%의 국소치료율을 보고하였다. 본 연구에서 근치적 수술이 불가능했던 예에서 고분할 방사선요법과 화학요법을 동반 시행한 경우에는 평균 2.6개월의 생존기간을 보여 매우 실망스러운 결과를 보였고 근치적 수술이 시행된 경우에는 고분할 방사선요법과 항암화학요법을 통해 좀더 나은 결과를 보였다. 이러한 결과를 볼 때 화학요법을 포함한 고분할 방사선요법만으로 획기적인 치료효과를 얻기는 힘든 것으로 생각되며 다만 근치적 절제가 이루어진 경우 보조요법으로 사용할 경우 도움을 얻을 수 있으리라 생각된다.

본 연구에서는 조직생검만을 시행했던 경우 다른 치료군 보다 생존기간이 짧은 것으로 나타났지만, 조직생검 후 다병합요법을 병행한 경우는 통계학적 의의는 없지만 생존기간이 연장되는 경향을 보여 어떠한 경우의 질환 진행상황에서도 적극적인 다병합요법이 중요한 의의를 가짐을 짐작할 수 있다. 또한 불완전한 병합 치료를 시행한 환자들 중에서도 가능한 한 광범위의 절제를 시행하고 다병합요법을 추가한 경우에서 기타 군보다 긴 생존기간을 보여 다병합요법과 함께 적극적인 절제가 예후에 중요한 영향을 미치는 것으로 생각된다. 근치적 수술과 다병합요법을 모두 시행했던 7예의 경우 현재 1달째 치료 중인 1예를 제외하면 평균 생존기간은

8.3개월로 다른 어떠한 치료방법 보다 월등한 결과를 나타내었다. 그러나 이들 환자의 생존기간은 21개월까지 생존했던 1예를 제외하면 평균 4.8개월(최단 2개월, 최장 8개월)로 기타 치료와 크게 다르지 않은 결과를 보였다. 이러한 결과는 적극적인 병합요법을 동원한 치료방법으로도 완치는 어려우며 다만 약간의 생존기간의 연장을 기대할 수 있음을 나타내는 것이다. 그러나 근치적 수술이 불가능했던 예와 근치수술이 시행되었지만 보존적 치료만을 시행했던 경우에는 장기 생존자를 관찰할 수 없었고 국소치료의 실패와 전신전이가 주요 사망원인이었던 점을 고려한다면 근치수술과 다 병합요법은 현재까지 가장 큰 의미를 가지는 치료방법이라 할 수 있다.

여러 연구에서 생존율에 대한 연구와 예후인자에 대한 분석을 통해 45세 이하의 젊은 연령과 질환이 경부에 국한된 경우, 갑상선 전절제술 등의 적극적인 수술과 방사선치료, 항암화학요법을 동반한 경우 생존기간을 연장시킬 수 있는 것으로 보고되어 있다⁷⁾. 24개월 이상의 장기생존자에 대한 분석에서도 통계학적 의미를 가지지는 않지만 젊은 연령, 경부에 국한된 경우와 적극적인 치료를 받은 경우에 좀더 나은 예후를 보이는 경향이 있는 것으로 보고되어 있다³⁷⁾. 그러나 본 연구에서는 2명의 환자만이 11개월, 21개월의 장기 생존기간을 나타내었는데, 단지 2예의 장기생존 환자의 결과로 어떠한 결과를 도출하는 것은 무리가 있을 것이며 앞으로 더 많은 치료 경험과 추적조사를 통한 연구 분석이 필요하리라 생각된다.

최근 갑상선암의 발생 전과정에 걸쳐 mutant N-ras oncogene이 관여하는 것으로 보고되었으며, 주로 분화도가 낮거나 미분화 갑상선암에서 p53 gene의 돌연변이가 관찰되는 것에 근거하여 p53의 mutation이 dedifferentiation이나 anaplastic transformation에 관여하는 것으로 생각되고 있다⁴⁰⁻⁴²⁾. 또한 Zeiger 등⁴³⁾은 실험적으로 갑상선 여포상세포에 adenovirus의 감염이 일어남을 보고하였다. 이상과 같은 연구 결과는 전신전이가 발생한 말기 저분화갑상선암이나 미분화갑상선암에서 p53 gene과 adenoviral vector를 이용한 유전자치료의 가능성을 보여주는 것이라 하겠다.

최근 들어 미분화갑상선암 치료의 또 다른 접근방법으로 가능성이 거론되고 있는 것으로 retinoids를 이용한 re-differentiation therapy가 있다. 실험을 통해

미분화 갑상선암조직이 re-differentiation되거나 적어도 de-differentiation 과정이 억제됨을 보고한 연구들이 있는데^{44,45)}, 이것은 다른 종양에서와 같이 retinoids가 미분화 갑상선암에서도 치료목적으로 혹은 주 치료방법에 보조적 요법으로 사용할 수 있음을 시사하는 것이다.

이상에서와 같이, 미분화 갑상선암의 치료성적을 향상시키기 위해서는 좀더 조기에 발견하여 광범위한 수술술식의 선택과 수술 후 항암요법, 방사선 치료를 병합하는 적극적인 치료를 시행하는 것이 가장 중요하다고 하겠다. 아울러 좀 더 나은 치료방법의 개발을 위해서는 현재 주목받고 있는 유전자 치료, 면역요법 등 분자생물학적 연구도 중요한 의미를 가질 것으로 생각되며, 좀더 많은 예의 치료경험과 장기추적조사를 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

이상의 결과와 여러 문헌에서 나타난 바와 같이 여러 가지 치료방법의 적용에도 불구하고 미분화 갑상선암은 아직도 치료성적이 매우 불량하며, 현재까지 여러 가지 조합의 항암화학요법과 고분할 방사선치료방법으로 종양관해율과 생존기간의 연장 면에서 긍정적인 효과를 얻었다고 하나 이것은 좀더 많은 경험과 오랜 기간의 추적을 통해 입증되어야 할 것이다. 다만 미분화 갑상선암의 치료에서 좀 더 조기에 발견하는 것이 매우 중요할 것으로 생각되며 근치적 절제술과 항암화학요법, 고분할 방사선치료를 동원한 적극적인 치료가 생존기간을 호전시키는데 의미가 있는 것으로 생각된다.

References

- 1) Simpson WJ : *Anaplastic thyroid carcinoma : a new approach. Canad J Surg.* 1980 ; 110 : 956-963
- 2) Tallroth E, Wallin G, Lundell G, Lowhagen T, Einhorn J : *Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. Cancer.* 1987 ; 60 : 1428-1431
- 3) Rosen IB, Asa SL, Brierley JD : *Anaplastic carcinoma of the thyroid gland. Textbook of Endocrine Surgery. W.B. Saunders Co.* 1997 : 127-132
- 4) Roher HD, Goretzki PE : *Management of goiter*

- and thyroid nodules in an area of endemic goiter. *Surg Clin N Am.* 1987 ; 67 : 233-249
- 5) Luze T, Totsch M, Banger I et al : *Fine needle aspiration cytology of anaplastic carcinoma and malignant haemangioendothelioma of thyroid in an endemic goiter area. Cytopathology.* 1990 ; 1 : 305-310
 - 6) Us-Krasovec M, Golouh R, Auerperg M, Besic N, Ruparcic-Oblak L : *Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. Acta Cytologica.* 1996 ; 40 : 953-958
 - 7) Venkatesh YSS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Geopfert H, Sanaan NA : *Anaplastic carcinoma of thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. Cancer.* 1990 ; 66 : 321-330
 - 8) Kim JH, Leeper RD : *Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination adriamycin and radiation therapy. A new approach. Cancer.* 1983 ; 52 : 954-957
 - 9) Ordonez NG, Hickey RC, Samaan NA : *Anaplastic thyroid carcinoma. Cancer Bull.* 1972 ; 39 : 318-323
 - 10) Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson NW : *Anaplastic spindle cell and giant cell tumors of thyroid gland. Cancer.* 1972 ; 30 : 113-127
 - 11) Adlinger KA, Sanaan NA, Ibanez M, Hill Jr CS : *Anaplastic thyroid carcinoma of the thyroid ; a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer.* 1978 ; 41 : 2267-2275
 - 12) Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez ML et al : *Anaplastic carcinoma of the thyroid : A review of 84 cases of spindle cell carcinoma of the thyroid. Cancer.* 1978 ; 41 : 2267-2275
 - 13) Demeter JG, De Jong SA, Lawrence AM, Paloyan E : *Anaplastic thyroid carcinoma : risk factors and outcome. Surgery.* 1991 ; 110 : 956-963
 - 14) Tubiana M : *Repopulation in human tumors : a biological background for fractionation in radiotherapy. Acta Oncol.* 1988 ; 27 : 83-88
 - 15) Tubiana E, Wallin G, Lowhagen T, Einhorn J : *Multimodal treatment in anaplastic giant thyroid carcinoma. Cancer.* 1987 ; 60 : 1428-1431
 - 16) Kim JH, Leeper RD : *Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. Cancer.* 1987 ; 60 : 2372-2375
 - 17) 박정수, 조영엽, 김춘규 : 미분화 갑상선암의 임상상 및 치료성적. *대한의학협회지.* 1989 ; 32 : 859-864
 - 18) Lindahl F : *Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1943-1968. Dan Med Bull.* 1975 ; 23 : 120
 - 19) Farnebo L, Tash O, Wallin G : *Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid In : vanHeerden JA(ed), Common problems in endocrine surgery. London Yearbook, 1989 : 33-34*
 - 20) Austin JR, El-Naggar A, Geopfert H : *Thyroid cancer II. Otolaryngol Clinica of North Am.* 1996 ; 29 : 611-627
 - 21) Cacangiu ML, Zampi G, Rosai J : *Poorly differentiated("insular") thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol.* 1970 ; 8 : 655-668
 - 22) Nel CJC, Heerden JA, Goellner JR et al : *Anaplastic carcinoma of the thyroid ; A clinicopathologic study of 82 cases. Mayo Clin.* 1985 ; 60 : 51-58
 - 23) Tann R, Finlay R, Driscoll D et al : *Anaplastic carcinoma of the thyroid : A 24 year experience. Head Neck.* 1995 ; 17 : 41
 - 24) Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K et al : *Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of thyroid. Head and Neck.* 1996 ; 18 : 36-41
 - 25) Demeter JG, DeJong SA, Lawrence AM et al : *Anaplastic thyroid carcinoma : risk factors and outcome. Surgery.* 1991 ; 110 : 956-963
 - 26) Werner B, Abele J, Alverdy A et al : *Multimodal therapy in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. Cancer.* 1984 ; 60 : 1428-1431
 - 27) Lev R, Judd ES, Beahrs OH, Wooler LB : *Anaplastic carcinoma of the thyroid : Evaluation of postoperative results. J Clin Endocrinol.* 1954 ; 14 : 1355-1361
 - 28) Poster DS, Bruno S, Penta T, Pina K, Cantane R : *Current status of chemotherapy in the treatment of advanced carcinoma of the thyroid gland. Cancer Clin Trials.* 1981 ; 4 : 301-307
 - 29) Wallgren A, Norin T : *Combination chemotherapy and radiation therapy in spindle and giant cell carcinoma of the thyroid gland. Acta Radiologica Therapy Physics Biology.* 1973 ; 12 : 17-20
 - 30) Schlumberger M, Parmentier C, Delisle M et al : *Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. Cancer.* 1991 ; 67 : 564
 - 31) Tennvall J, Lundell G, Hallquist A : *Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Cancer.* 1994 ; 74 : 1348-1354

- 32) Easton DF, Ponder MA, Cummings T et al : *The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome. Am J Hum Genet.* 1989 ; 44 : 208-215
- 33) Levendag PC, De Porre PMZR, van Putten WLJ : *Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 ; 26 : 125-128
- 34) Williams S, Birch R, Einhorn L : *Phase two evaluation doxorubicin plus cis-platinum in advanced thyroid cancer: Southeastern Cancer Study Group Trial Cancer Treat Rep.* 189 ; 70 : 405
- 35) Shimaoka K, Schoenfeld D, DeWys W et al : *A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cis-platin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer.* 1985 ; 56 : 2155
- 36) Jereb B, Stjernsward J, Lohagen T : *Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer.* 1975 ; 35 : 1293-1295
- 37) Smedal MI, Meissner WA : *The result of x-ray treatment in undifferentiated carcinoma of the thyroid. Radiology.* 1961 ; 76 : 927-935
- 38) Tubiana M, Lacour L, Monnier JP et al : *External radiation and radiotherapy and radioiodine in the treatment of 359 thyroid cancers. Br J Radiol.* 1975 ; 48 : 894-907
- 39) Junor E, Paul J, Reed N : *Anaplastic thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol.* 1992 ; 18 : 83
- 40) Kaga H, Lee JK, Vickery AL, Thor A, Gaz RD, Jameson JL : *ras oncogene mutation in benign and malignant thyroid neoplasm. J Clin Endocrinol Metab.* 1991 ; 63 : 1170-1173
- 41) Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS et al : *High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. Oncogene.* 1989 ; 4 : 159-164
- 42) Nakamura T, Yana I, Kobayashi T et al : *p53 gene mutation associated with anaplastic transformation of human thyroid carcinoma Jpn J Cancer Res.* 1992 ; 83 : 1293-1298
- 43) Zeiger MA, Takiyama Y, Bishop JO, Ellison AR, Saji M, Levine MA : *Adenoviral infection of thyroid cells : a rationale for gene therapy for metastatic thyroid carcinoma. Surgery.* 1996 ; 120 : 921-925
- 44) Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Weigle J, Kohrle J : *Retinoic acid increase sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid-cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in non-transformed FRTL-5 rat thyroid cell. Biochem Biophys Res Commun.* 1997 ; 240 : 832-838
- 45) Schmutzler C, Brtko J, Winzer R et al : *Functional retinoid and thyroid hormone receptors in human thyroid carcinoma cell lines and tissues. Int J Cancer.* 1998 ; 76 : 368-376