

갑상선 수질암 10례의 임상적 분석

국립의료원 이비인후과

김상현 · 노호상 · 문준환 · 김정수 · 황동조 · 서정민

= Abstract =

The Clinical Analysis of Medullary Thyroid Carcinoma : 10 Cases

Sang Hyun Kim, M.D., Ho Sang No, M.D., Jun Hwan Moon, M.D.,
Jung Su Kim, M.D., Dong Jo Hwang, M.D., Jeong Min Seo, M.D.
Department of Otolaryngology, National Medical Center, Seoul, Korea

Background and Objectives : Medullary thyroid carcinoma(MTC) is a rare tumor derived from the parafollicular C cells of the thyroid gland accounting for 5 - 10% of all thyroid malignancies. In Korea, there has been a few case report of medullary thyroid carcinoma(MTC) but their clinical analysis were not exactly studied. So, we made clinical study of 10 patients diagnosed as medullary thyroid carcinoma.

Materials and Methods : We reviewed clinical data of 10 patients who were diagnosed as medullary thyroid carcinoma(MTC) from April 1973 to August 1998 at National Medical Center.

Results : The incidence of MTC was 2.3% of all thyroid cancer and their mean age were 44.2 years old. Preoperative thyroid scan showed cold nodule in all patients and thyroid function test(TFT) was within normal range. Of the 10 patents, only 4 patients had diagnosis of MTC in preoperative fine needle aspiration biopsy. All the patients underwent total thyroidectomy with central neck dissection. Two patients with cervical lymph node metastasis underwent total thyroidectomy, central neck dissection and modified neck dissection. Two patients (20%) showed recurrence at the site of neck, lung, mediastinum, bone and liver.

Conclusion : Most MTC is sporadic form and have peak incidence in the fifth decade and female preponderance. Preoperative fine needle aspiration biopsy is considered to be a clinically useful diagnostic method, but its accuracy is not considered as much high as others. Total thyroidectomy with central neck dissection may be an useful surgical modality in treating medullary thyroid carcinoma.

KEY WORDS : Thyroid carcinoma · Medullary carcinoma.

서 론

갑상선 수질암은 전체 갑상선암의 5~10%를 차지하는 비교적 드문 질환으로 칼시토닌을 생성하고 분비하는 부엽포 C세포(parafollicular C-cell)에서 발생한다고 알려져 있다¹⁾²⁾. 국내에서는 갑상선 수질암에 대한 간헐적인 증례 보고가 있고, 1997년 한국중양암등록본부 및 보건복지부 교신저자 : 김상현, 100-196 서울 중구 을지로 6가 18-79 국립의료원 이비인후과
전화 : (02) 2260-7244 · 전송 : (02) 2276-0534
E-mail : skimmc@chollian.net

보고서에 의하면 전체 갑상선암중 약 1.6%이며, 이 등에 의하면 갑상선 수질암은 약 2.7%로 보고하였다²⁾⁵⁾. 저자들은 임상적으로 드문 갑상선 수질암 10례의 임상 양상 및 치료경과에 대한 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1973년 4월부터 1998년 8월까지 국립의료원을 방문하여 의무기록 고찰이 가능하였던 갑상선암 434례중 갑상선 수질암으로 진단 받은 10례를 대상으로 후향적 조사를 하였다. 환자의 임상양상과 빈도, 진단, 병기분류, 치료, 예후 등

에 대한 임상적 고찰을 시행하였다.

결 과

1. 발생 빈도

1973년 4월부터 1998년 8월까지 국립의료원을 방문하여 갑상선암으로 진단 받은 434례중 갑상선 유두암은 79.5%로 가장 많았으며 그 외 여포암은 15.6%, 수질암은 2.3%, 갑상선 미분화암은 2.2%, 전이암은 1.4%이었다(Table 1).

2. 임상양상

갑상선 수질암은 여자 9례, 남자 1례이었다. 진단시 여자는 23세부터 68세로 평균나이 43.4세, 남자는 1례로 51세 이었고 전체는 44.2세 이었다. 갑상선 수질암 10례 모두 산발형으로 가족력에서는 특이사항이 없었다(Table 2). 수술 전 주증상으로 10례 모두에서 갑상선 종물을 호소하였다. 종물의 위치는 일측에 9례, 양측에 1례를 보였으며, 크기는 1cm 이하는 없었고, 1~4cm의 크기가 6례, 4cm 이상이 4례이었다. 기타 증상으로 만성피로를 5례, 두통을 3례, 만성 설사를 3례, 호흡곤란을 2례, 애성을 1례에서 호소하였다(Table 3).

Table 1. Incidence of thyroid cancer(National medical center, 1973 - 1998)

Pathology	Number of patients(%)
Papillary carcinoma	346(79.5%)
Follicular carcinoma	68(15.6%)
Medullary carcinoma	10(2.3%)
Anaplastic carcinoma	10(2.2%)
Metastatic carcinoma	6(1.4%)
Total	430(100%)

Table 2. Age and sex distribution

Age	Male	Female	Number
0 - 9	0	0	0
10 - 19	0	0	0
20 - 29	0	2	2
30 - 39	0	1	1
40 - 49	0	3	3
50 - 59	1	2	3
60 - 69	0	1	1
Total	1	9	10

Table 3. Preoperative accompanying symptoms

Clinical presentation	Number
Chronic fatigue	5
Diarrhea	3
Headache	3
Dyspnea	2
Hoarseness	1

3. 임상검사

수술전 갑상선 기능 검사는 10례 모두 정상이었다. 수술 전 시행한 갑상선 스캔상 모두 냉결절을 보였고, 9례에서는 편측에 단발성으로, 1례에서는 양측에 다발성으로 관찰되었고 이는 수술소견 및 병리소견과 일치하였다.

수술전 시행한 세침흡인 세포검사서 갑상선 수질암으로 진단된 소견은 4례였으며 갑상선 여포암이 3례, 갑상선 유두암이 1례, 선종성 갑상선 종대는 1례, 갑상선 미분화암이 1례로 진단되었으나 이는 모두 수술 후 검체의 영구조직 검사서 갑상선 수질암으로 판명되었다(Table 4).

수술후 검체의 병리소견에서 갑상선내 암종의 위치는 상부 1/3에서 4례, 중부 1/3에서 2례, 하부 1/3에서 3례가 관찰되었고, 1례는 양측 갑상선에서 관찰되었다(Table 5).

4. 임상병기

진단 당시 이학적 검사와 방사선학적 검사를 이용한 임상적 병기는 2기가 8명, 3기가 2명이었다. 경부 림프절 전이는 2례(20%)에서 있었으며 원격전이는 없었다.

5. 치료 및 수술후 합병증

수술은 전 환자에서 갑상선 전절제술과 중앙경부청소술을 시행하였고, 경부전이기가 있었던 2례에서는 갑상선 전절제술, 중앙경부청소술 및 보존적 경부청소술을 시행하였다(Table 6). 수술 후 합병증으로서 2례에서 반회성 후두신경손상이 발생하였다.

6. 재발 및 추적관찰

재발은 1례는 수술 후 6년에 경부, 폐, 간 및 척추에 재발을 하였으며, 1례는 수술 후 5년에 경부, 폐, 종격동 및 척추에 전이가 되어 방사선치료를 시행하였다. 평균 추적 관찰 기간은 10년 1개월(2년 6개월~14년)이었고, 이중 3명이 추적 도중 소실되었다. 수술 후 5년 6개월에 1명이, 6년

Table 4. Preoperative fine needle aspiration cytology

	Number of patients
Medullary	4
Follicular	3
Papillary	1
Adenomatous goiter	1
Anaplastic	1
Total	10

Table 5. Tumor location

Location	Number
Unilateral	
Upper 1/3	4
Middle 1/3	2
Lower 1/3	3
Bilateral lobe	1
Total	10

Table 6. Stage, treatment, follow-up and outcome

	Case	Stage	Treatment	F/U	Outcome
1	52/F	T3N0M0	TT, CND		Loss
2	51/M	T2N1bM0	TT, CND/MRND, RT	74mo	DOD
3	38/F	T2N0M0	TT, CND	142mo	NED
4	42/F	T2N0M0	TT, CND	32mo	NED
5	57/F	T2N1aM0	TT, CND/MRND, RT	66mo	DOD
6	40/F	T2N0M0	TT, CND	138mo	NED
7	68/F	T3N0M0	TT, CND		Loss
8	23/F	T3N0M0	TT, CND	168mo	NED
9	22/F	T2N0M0	TT, CND	146mo	NED
10	49/F	T3N0M0	TT, CND		Loss

TT : Total thyroidectomy, CND : Central neck dissection, MRND : Modified radical neck dissection
RT : Radiation therapy in recurrent case, NED : No evidence of disease, DOD : Die of disease

Table 7. Recurrent site

Site	Number
Neck	2
Mediastinum	2
Lung	2
Liver	1
Bone	1

2개월에 1명이 재발로 인해 사망하였으며 5례는 현재 생존해 있다(Table 7).

고 찰

갑상선 유두암이나 여포암이 갑상선 여포상피에서 기원하는데 반해 수질암은 신경릉(neural crest)으로부터 기원된, 칼시토닌을 분비하는 부여포세포에서 기원하는 종양으로 발생빈도는 전체 갑상선암의 약 5~10%로 보고되어 있다⁴⁾.

호발 연령은 40대, 50대이며, 여자에서 호발하며⁴⁶⁾, 80%는 산발적으로 발생하지만 20%에서는 상염색체 우성유전으로 가족력이 있는 경우에 발생한다. 본 연구에서는 조사기간 중 갑상선 수질암이 전체 갑상선암의 2.3% 이었으며 평균 연령은 44.2세이고 여자에서 호발하였다. 자세한 가족력 검사와 추적관찰중 가족력이 있는 경우는 관찰할 수 없었다.

수질암은 산발형, 가족형, 다발성 내분비 종양(Multiple Endocrine Neoplasia, MEN) 2a, MEN 2b의 4가지형으로 대별할 수 있는데, 산발형은 가족력 없이 나타나는 암종으로 단발성이고 일측성이며⁴⁾⁶⁾⁷⁾ 수질암의 80~90%를 차지하며 유발시험과 자세한 가족력 검사상 20%는 가족성 수질암으로 판명된다. 가족형은 다른 내분비병변 없이 수질암만을 발생하는 가족력이 있는 것으로, 주로 양측성, 다발성으로 나타나며 전반적으로 부여포세포의 증식이 동반된다.⁴⁾ 갑상선 수질암은 갈색세포종, 부갑상선 기능항진증과 더불어 MEN 2a를 이루고 30대 후반에 주로 발생하며, 갈색세포종, 점막신경종, 소화기 신경절종 등과 같이 MEN

2b의 한 부분으로도 발생하고 10대에 주로 발생하며 가장 예후가 좋지 않은 종류이다⁷⁾¹⁰⁾. 본 연구의 10례는 모두 산발형으로 가족력상 특이사항은 발견할 수 없었다.

임상증상으로 무통성의 갑상선 혹은 경부 종괴를 주소로 내원하며, 통증, 연하곤란, 애성, 호흡장애와 같은 국소 침윤에 의한 증상과 내분비 이상증상을 동반한다. 전신적인 증상은 설사가 가장 흔하고 수질암의 1/3에서 발생하며 이는 칼시토닌(calcitonin)치가 10ng/ml 이상인 경우에 특히 발생하고 이때는 예후도 불량하다. 본 연구에서는 10례 모두 수술전 칼시토닌의 측정은 이루어지지 않았다. 수술전 만성설사를 3례에서 호소하였으나 설사를 일으킬만한 특별한 원인을 발견할 수 없었으며, 수술후 만성 설사는 호전되었다. 이는 수술적인 종양의 제거후 칼시토닌 감소로 인해 만성적인 설사가 호전된 것으로 추측된다.

수술 전 진단에 있어 가장 중요한 위치를 차지하고 있는 세침흡인 세포검사상 특징적인 세포군 사이의 아밀로이드 침착을 확인할 수 있다. 검체만 적절하다면 갑상선 수질암의 세침흡인검사는 90%정도의 정확성을 가지는 것으로 알려져있다¹¹⁾¹²⁾. 부여포세포의 분포와 밀접한 관련이 있는 갑상선 수질암은 부여포세포가 많이 분포하는 갑상선의 상1/3과 하2/3의 경계선부위의 상부갑상선에서 대부분 발생하는 데¹¹⁾ 본 연구에서는 상부 1/3에 4례, 중부 1/3에 2례, 하부 1/3에 3례가 발생하였고 1례에서는 전체 갑상선에 발생하여 전체적으로 볼 때 상부 1/3에 5례(50%)가 발생하였다.

병리조직학적으로도 산발형과 유전형을 감별할 수 있는데 다발성 또는 양측성인 경우는 유전형을 의심할 수 있고, 단발성 또는 일측성인 경우 산발형을 의심할 수 있으나, 산발형의 30%는 다발성으로 발생하기도 한다.³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾ 본 연구에서는 1례만 산발형이면서 양측성으로 발생하였다.

모든 가족형 갑상선 수질암 환자에서 칼시토닌 수치가 증가되어 나타나지 않으므로 유발시험을 시행해야 한다. 질환의 초기에도 칼시토닌 분비 자극 검사로 발견할 수 있는데 그 방법은 펜타가스트린 0.5ug/kg을 최소한 5초에 걸쳐 정

결 론

주하는 방법, calcium gluconate(2mg/Kg)를 2분에 걸쳐 정주하는 법이다. 남자 성인의 경우 350pg/ml, 여자의 경우 94pg/ml를 넘지 않는 것이 정상이다. 이 방법으로 수질암의 초기 단계인 C 세포 과다증식시 기저 칼시토닌이 상승되어 있지 않은 상황도 진단이 가능하다. 또한 술 후 혈청내 칼시토닌 및 CEA를 측정하며 이 결과는 치유 여부 및 술후 전이여부의 지표로 쓸 수 있다⁷⁾.

수질암의 치료는 수술적 치료가 주된 일차치료의 근간을 이루며, 특히 유전성인 경우 수술 전에 24시간 소변을 이용하여 VMA, metanephrine, epinephrine, norepinephrine 등을 측정하여 갈색세포종 여부를 반드시 확인하여야 하며, 갈색세포종의 동반이 확인된 경우는 갑상선 절제술을 시행하기 최소 2주전에 양측 부신전적출술을 먼저 시행하여야 한다. 폐, 간, 골로의 원격전이는 10% 내외로 낮으나 경부 림프절 전이는 50% 정도로 흔하다. 림프절 전이가 없는 경우 갑상선 전적출술 및 중심부 경부 청소술을 시행하며 측정부 림프절 전이가 있는 경우 갑상선 전적출술, 중심부 경부 청소술 및 보존적 경부 청소술이 요구된다. 본 연구에서 술전 경부전이는 2례(20%)에서 있었으나 원격전이는 없었다. 수술은 10례에서 모두 갑상선 전적출술과 중심부 경부 청소술을 시행하였으며, 경부 림프절전이가 있는 2례에서는 보존적 경부 청소술을 시행하였다.

수술 후 약 50%에서 재발하는 것으로 알려져 있어서 술 후 추적검사가 꼭 필요한데 이는 수술 2주후에 혈청 칼시토닌치와 유발시험을 시행한다. 이때 칼시토닌치의 증가가 지속될 경우 잔존암 또는 재발을 의미한다. 재발 혹은 전이의 부위는 주로 Tl-201, Tc-99m DMSA, ¹³¹I-MIBG 등의 동위원소 검사로 찾을 수 있고, 치료는 일차적으로 수술이 고려되며, 외부방사선조사는 골 전이나 절제 불가능한 종양의 치료에 일부 적용이 된다. 항암화학요법은 효과가 없으며 ¹³¹I, ¹³¹I-MIBG 등을 이용한 방사성 동위원소 치료를 할 수 있으나 효과는 거의 없는 것으로 알려져있다¹⁾⁶⁾⁹⁾. 본 연구에서 수술전 경부 림프절 전이가 있었던 2례에서 수술 후 경부 재발과 폐, 종격동, 간 및 척추에 전이가 되어 수술적인 치료를 시행하지 않고 방사선치료를 시행하였다.

수질암의 예후는 5년 생존율 80%, 10년 생존율 65%이며, 일반적으로 MEN IIb가 가장 나쁘고 MEN IIa, 가족형이 산발형보다는 좋으며 남자보다는 여자가, 노년층보다는 젊은층이 좋다고 알려져 있다⁶⁻⁸⁾. 본 연구에서는 10례중 7례의 환자가 추적 관찰되었으며 추적 관찰 기간은 2년 6개월에서 14년으로 평균 10년 1개월이었다. 수술 전 경부 림프절 전이가 있었던 2례에서 경부 재발과 종격동, 폐, 간 및 골에 전이가 발생하여 방사선 치료를 시행하였으나 수술 후 5년 6개월에 1명이, 6년 2개월에 1명이 사망하였으며 5례는 현재 생존해 있고 10년 생존율은 50%이었다.

본 연구에서 갑상선 수질암은 전체 갑상선 암의 2.3%를 차지하고 모두가 산발형이었으며 평균나이 44.2세 이었고 여자에 호발하였다. 수술전 검사로 세침흡인세포검사가 진단적 가치가 있었으나 정확도는 높지 않은 것으로 사료된다. 갑상선 전적출술과 중심부경부청소술이 유용한 수술적 치료방법으로 사료된다.

중심 단어 : 갑상선암 · 수질암.

References

- 1) Lebbe JM, Diana LL, Bruce GR. Medullary thyroid carcinoma : Recent Advances and Management Update. *Thyroid*. 1995 ; 5 : 407-424
- 2) Annual Report of the Central Cancer Registry in Korea, 1997 : 73
- 3) Rosai J, Carcangiu M, Delellis RA. Tumors of the thyroid gland. *Atlas Tumor Pathol Fascicle*. 1990 ; 5 : 207-259
- 4) Austin JR, El-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers II : Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcoma, squamous cell. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996 ; 29 : 611-628
- 5) Lee JH, Shim YS, Lee YS, Lee KH, Park SJ. A Clinical Study of Medullary Thyroid Carcinoma : 12 Cases. *Korean J Otolaryngol*. 1999 ; 42 : 627-633
- 6) 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 : 60-69.
- 7) Silver CE, Stern WB. Thyroid Disease and Surgery. In : Bailey BJ. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. Philadelphia : JB Lippincott Co, 1993 : 1229-1246
- 8) Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer*. 1996 ; 77 : 1556-1565
- 9) Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma : Recent advances and management update. *Thyroid*. 1995 ; 5 : 407-424
- 10) Moosa M, Mazzaferri EL. Management of thyroid neoplasia. In : Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 3rd ed. St. Louis : Mosby Year Book, 1988 : 2480-518.
- 11) Mazzaferri EL, de loss Santos ET. Solitary thyroid nodular : diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 1988 ; 72 : 1177
- 12) Mazzaferri EL, Oertel JE. The pathology and prognosis of thyroid cancer. *Clin Surg Intern*. 1983 ; 6 : 18