

갑상선 수질암의 단일 기관의 25년간 임상 경험과 RET 원 종양유전자 검사 결과 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실

정종주 · 이용상 · 강상욱 · 성태연 · 이승철 · 남기현 · 장항석 · 정웅윤 · 박정수

Medullary Thyroid Carcinoma: 25-year Experience and the Results of the RET Proto-oncogene Screening Test

Jong Ju Jeong, M.D., Yong Sang Lee, M.D., Sang-Wook Kang, M.D., Tae-Yon Sung, M.D., Seung Chul Lee, M.D., Kee-Hyun Nam, M.D., Hang-Seok Chang, M.D., Woong Youn Chung, M.D. and Cheong Soo Park, M.D.

Purpose: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare thyroid tumor and its clinical course is quite variable. The aim of this study was to retrospectively analyze our clinical and laboratory data for 25 years to review the clinicopathologic characteristics, the operation methods, the tumor recurrence and the prognosis of medullary thyroid carcinoma. We also reevaluate the limits of the previous diagnostic and treatment modalities. The positivity for and the location of the RET mutation are also evaluated. Finally, we want to contribute to a systemic approach for the diagnosis, treatment, patient management and clinical study of medullary thyroid carcinoma.

Methods: We conducted a retrospective review of the records of 77 patients with MTC that were seen at our hospital from 1982 to 2007. The medical records were reviewed for the demographic data, the laboratory data and the clinical course, the treatment, the long-term outcome and the RET proto-oncogene mutation. The mean follow-up period was 69.6 months (range: 6~201).

Results: There were 50 females and 27 males. The mean patient age was 44.2 years (range: 1~80). There were 16 cases of the sporadic form (79.2%) and 16 cases of the hereditary form. At diagnosis, 73 patients (94.8%) had local disease and 4 patients (5.2%) had distant metastasis. The patients with the hereditary form were younger than the pa-

tients with the sporadic form ($P=0.004$), and they had more multicentric ($P=0.002$) and bilateral tumor ($P<0.001$). The initial surgery consisted of total thyroidectomy in 74 patients (96.1%), and lateral neck dissection in 41 patients (53.2%) (therapeutic: 23, prophylactic: 18), except for 3 cases with less than total thyroidectomy. Forty-four patients (57.1%) achieved a long-term remission state, 13 patients (16.9%) had biochemical persistent disease, and 20 patients (26.0%) had metastasis. The 5- and 10-year survival rates were 86.5% and 74.1% respectively. On univariate analysis, tumor size (more than 2 cm), extracapsular invasion, involvement of the neck nodes and distant metastasis at the time of diagnosis were the significant prognostic factors of persistent or recurrence disease.

Conclusion: Patients with MTC generally have a favorable outcome. The presence of distant metastasis at the time of diagnosis is predictive of persistent or recurrence disease by multivariate analysis. In order to achieve an early diagnosis and administer prompt treatment, we suggest that optimal RET oncogene screening and counseling should be performed for medullary patients and their relatives. (*Korean J Endocrine Surg* 2009;9:1-6)

Key Words: Medullary thyroid carcinoma, Remission, Prognosis, RET proto-oncogene

중심 단어: 갑상선 수질암, 질병 관해, 예후, RET 원 종양유전자

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

부여세포(Para-follicular cell)에서 기원하는 갑상선 수질암은 전체 갑상선암의 3~10%를 차지하는 비교적 드문 질환으로 알려져 있다.(1) 갑상선 수질암은 임상적으로 75~80%는 산발성(Sporadic)으로 20~25%는 유전성(Hereditary)으로 발생하고, 유전성은 다발성 내분비선종(MEN) 2A, MEN 2B 및 non-MEN의 가족형 수질암으로 분류할 수 있으며, 특징적인 임상양상이 복합적으로 발현된다.(2) 여포세

책임저자 : 정웅윤, 서울시 서대문구 성산로 250번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2100, Fax: 02-313-8289
E-mail: woungyoun@yuhs.ac

게재승인일 : 2009년 3월 10일

포(Follicular cell)에서 기원하는 유두암 또는 여포암과는 달리 수질암은 방사성 동위원소 요법이나, 항암화학요법, 외부 방사선 조사 치료에 반응하지 않고, 근치적 절제술만이 유일한 치료법이어서 무엇보다도 조기진단에 의한 조기치료가 중요하다.(3) 수술범위는 갑상선 전 절제술 및 중앙경부 림프절 절제술을 기본으로 시행되고 있지만, 임상적으로 측정부 전이가 없는 경우에도 예방적으로 측정부 림프절 절제술 시행할 것인지에 대해서는 아직까지 논란의 대상이 되고 있다. 칼시토닌과 CEA 수치는 수술 전 진단과 수술 후 예후와 추적검사 등에 유용하게 이용되고 있다. 최근에는 유전성 갑상선 질환의 발생에 중요한 역할을 하는 RET 원 종양유전자 점 돌연변이에 대한 구체적인 연구들이 시행 되고, 갑상선 수질암의 임상상과 치료에 접목시키려는 연구들이 진행되고 있다. 특히, 유전성 수질암의 조기진단을 위해서 갑상선 수질암 진단 당시 연령이나 가족력 유무에 관계없이 갑상선 수질암으로 진단받은 모든 환자는 일차적으로 RET 돌연변이 검사를 하고, RET 돌연변이가 발견된 가족 구성원들도 모두 RET 유전자 변이를 분석하여 조기진단을 하여야 한다. 저자들은 단일기관의 25년 경험을 통해 갑상선 수질암의 임상양상, 수술방법과 범위, 재발 및 생존율 등을 알아보고, 그 동안의 진단 및 치료의 문제점을 알아보고자 하였다, 또한, 최근 본원에서 시행된 RET 돌연변이 양성율과 변이 위치를 조사하고, 그 동안 발표된 논문을 토대로 향후 국내 갑상선 수질암의 조기진단을 위해 RET 원종양 유전자 이상적인 검사방법을 제시하고자 한다.

방 법

1982년부터 2007년 12월까지 갑상선 수질암으로 수술적 치료 후 추적관찰이 가능하였던 77명을 대상으로 하였으며, 모든 대상환자의 의무기록을 토대로 성별, 연령, 임상양상, 종양의 크기, 피막 침습여부, 종양의 양측성 및 다발성, 수술 전 진단방법, 수술방법과 범위, 수술 전후 칼시토닌과 CEA 변화, 재발율, 생존율 및 가족력 등을 조사하였다. RET 원 종양유전자 검사가 시행되었던 5예 및 해당 가족 구성원에 대한 검사 과정 및 결과를 알아보았다. 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) 임상병리적 특성

대상환자 77명의 평균나이는 44.2세(1~80)였고, 남자는 27예, 여자는 50예(남녀 비 1 : 1.85)로 여자 환자가 많았다. 산발형은 61예(79.2%)였고, 유전형은 16예였다. 유전형 중

MEN 2A형은 8예, 2B형은 3예, non-MEN 가족성 수질암은 5예였다. 환자들의 증상은 전경부 종괴가 50명(64.5%)으로 가장 많았고, 종양의 평균 크기는 산발형과 유전형 각각 2.45 cm, 1.70 cm였다. 진단 당시 원격전이를 보인 환자는 산발형에서만 4예를 보였다. 4예 중 폐 전이가 2예, 폐와 골 전이가 같이 있는 경우가 1예, 골 전이와 간 전이가 같이 있는 경우가 1예였다. 유전성 수질암 환자에서 산발형 수질암 환자에 비해 발생연령이 젊고, 양측성, 다 중심성인 경우가 많았다(Table 1).

2) 진단

수술 전 세침흡인세포검사서 수질암으로 진단된 경우는 45.5% (n=35)였고, 2000년 이전에는 단지 26.9% (7/26)에 불과 하였다. 그 외 갑상선 유두암을 포함한 악성 종양이 의심된 경우와 양성으로 판단 된 경우가 각각 41.6% (n=32)와 6.5% (n=5)였고, 수술 전 진단되지 않은 경우도 5예가 있었다. 수술 전 칼시토닌은 산발형에서 35예, 유전형에서 15예에서 측정되었고, 평균값은 각각 971.82±1,316.06 pg/ml, 1,517.06±2,887.76 pg/ml였다.

또한 CEA는 산발형 30예, 유전형 15예 측정되었고, 평균값은 각각 85.37±138.94 ng/ml, 70.20±115.5 ng/ml였다. 칼시토닌과 CEA에 대해 산발형과 유전형간의 통계학적 유의성은 없었다.

3) 수술적 치료방법

수술적 치료는 갑상선 전절제술과 중앙구획 림프절 청소술을 원칙으로 하였으며, 2000년 이전 일엽절제술을 한 경우가 3예 있었다. 산발형의 경우 전 절제술 및 중앙구획 림프절 청소술을 시행한 경우가 58예, 이중 치료적 측정부 림프절 청소술을 병행한 경우가 22예였고, 3예에서는 종격동 전이가 있어 종격동 림프절 청소술도 병행 하였다. 예방적

Table 1. Comparison of clinicopathologic characteristics between sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma

	Sporadic (n=61)	Hereditary (n=16)	P value
Age (yr), mean±SD	48.4±12.0	34±20.7	0.004
Male/Female	23/38	5/11	0.506
Tumor size (cm), mean±SD	2.45±1.35	1.70±1.12	0.050
Multiplicity	15	11	0.002
Bilaterality	11	10	0.000
Extracapsular invasion	20	4	0.369
Calcitonin at diagnosis (pg/L)	923.81±1,301 (n=35)	1,517±2,887 (n=15)	0.504
Distant metastasis at diagnosis	4	0	0.498
Recur	17	3	0.205

측경부 림프절 청소술을 병행한 경우가 10예였다. 유전형에서는 전 절제술 및 중앙구획 림프절 청소술을 시행한 경우가 16예였고, 이중 치료적 측경부 림프절 청소술을 병행한 경우가 1예, 예방적 측경부 림프절 청소술을 병행한 경우가 8예였다. 예방적 측경부 림프절 청소술을 시행한 경우 산발형과 유전형에서 각각 20.0%, 37.5%에서 림프절 전이 소견을 보였다(Table 2).

4) 병기분류

AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer, and International Union Against Cancer, 2002)분류에 따른 병기분류상 TNM 병기는 산발형에서 병기 I인 경우가 17예(27.8%), 병기 II인 경우가 9예(14.7%), 병기 III인 경우가 6예(9.8%), 병기 IVa, IVc인 경우가 각각 25예(40.9%), 4예였다. 유전형에서는 병기 I인 경우가 9예(56.3%), 병기 II인 경우가 4예(26.7%), 병기 III인 경우가 2예(13.3%)였고, 병기 IVa인 경우가 1예(6.7%), 병기 IVb, IVc인 경우는 없었다(Table 3).

5) 수술 후 칼시토닌 정상화와 관련된 예후인자 분석

예후인자로 나이(40세 기준), 성별, 산발형/유전형, 수술 범위, 종양의 크기(2 cm 기준), 종양의 다발성 혹은 양측성

Table 2. Types of primary surgery

Primary operation	Sporadic (n=61)	Hereditary (n=16)
Less than total thyroidectomy	3	0
Total thyroidectomy	58	16
Therapeutic lateral neck dissection	22 (36.1%)	1 (6.2%)
Unilateral	12	0
Bilateral	7	1
Mediastinum	3	0
Prophylactic lateral neck dissection	10 (16.4%)	8 (50%)
Unilateral	5	3
Bilateral	5	5
Node positive*	2/10 (20%)	3/8 (37.5%)

*Patients with lateral neck node metastasis in prophylactic neck dissection.

Table 3. Stage of medullary thyroid carcinoma according to AJCC classification

Stage	Sporadic (n=61)	Hereditary (n=16)	Total (n=77)
I	17 (27.8%)	9 (56.3%)	26 (33.9%)
II	9 (14.7%)	4 (26.7%)	13 (16.1%)
III	6 (9.8%)	2 (13.3%)	8 (10.5%)
IVa	25 (40.9%)	1 (6.7%)	26 (34.2%)
IVb	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IVc	4 (6.6%)	0 (0%)	4 (5.3%)

여부, 피막침범유무, 진단 당시 림프절 전이, 원격전이 여부에 대하여 단변량 분석을 시행한 결과 종양의 크기가 2 cm 이하일수록(P=0.001), 피막 침범이 없을수록(P=0.023), 진단 당시 림프절 전이가 없을수록(P=0.031), 진단 당시 원격전이가 없을수록(P=0.008) 통계학적으로 유의하게 수술 후 칼시토닌 정상화를 보였고, 나머지 인자는 통계학적 의미는 없었다(Table 4). 다변량 분석에서는 진단 당시 원격전이가 없는 경우에만 통계학적으로 유의하게 칼시토닌 정상화를 보였다(P=0.001).

6) 재발 및 생존율

환자의 수술 후 추적 관찰은 임상검진, 칼시토닌, CEA로 하였으며, 질병 관해와 재발은 칼시토닌 정상 수치(<10

Table 4. Univariate analysis of factors associated with remission

	Remission patients/ All patients %		P value
	(44/77)		
Age			
≤40	16/28	57.1%	1.000
>40	28/49	57.1%	
Sex			
M	14/28	50.0%	0.634
F	30/49	61.2%	
Family partten			
Sporadic	34/61	55.7%	0.284
Hereditary	10/16	62.5%	
Tumor size			
≤2	32/44	72.7%	0.001
>2	12/33	36.4%	
Type of operation			
Total thyroidectomy	13/34	38.2%	0.247
Total thyroidectomy +lateral neck dissection	31/43	72.1%	
Multiplicity			
No	29/51	56.8%	0.252
Yes	15/26	57.7%	
Bialterality			
No	31/56	55.3%	0.554
Yes	13/21	61.9%	
Extracap*			
No	38/53	71.6%	0.023
Yes	6/24	25.0%	
Lymph node at diagnosis			
Negative	33/40	82.5%	0.031
Positive	11/37	29.8%	
Dis. meta [†] at diagnosis			
No	44/73	60.3%	0.008
Yes	0/4	0%	

*Extracap = extracapsular invasion; [†]Dis. meta = distant metastasis.

pg/ml) 유무로 결정 하였다. 재발이 의심되는 경우는 경부 초음파, 경/흉부 단층촬영 및 PET 등의 영상학적 검사를 진행하였다. 추적 기간은 평균 69.6±62.4개월(6~201)이었다. 수술 후 44예에서는 재발없이 추적 관찰 중이며, 13예는 재

발병소는 확인되지 않고 칼시토닌만 증가되어 있는 경우 (persistent hypercalcitoninemia), 칼시토닌 증가와 재발병소가 확인된(recurrent hypercalcitoninemia) 경우는 20예였다. 재발병소는 확인되지 않고 칼시토닌만 증가만 보인 13예

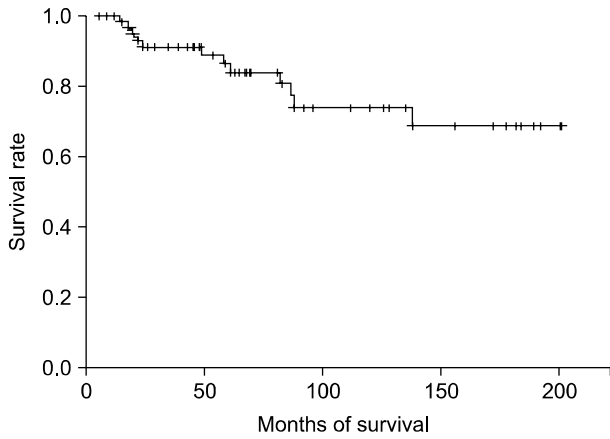


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves of patients with medullary thyroid cancer: Overall survival of MTC.

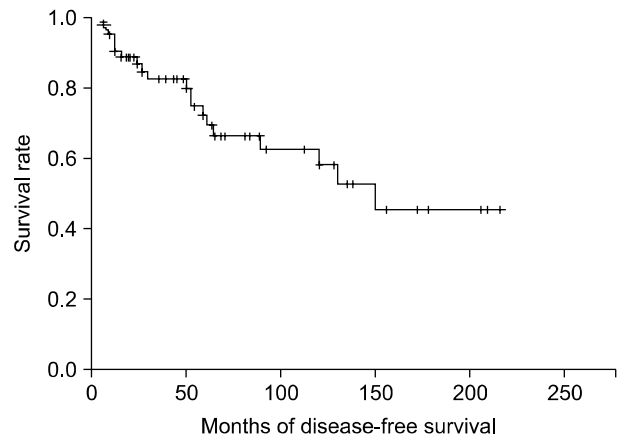


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves of patients with medullary thyroid cancer: Disease-Free survival of MTC

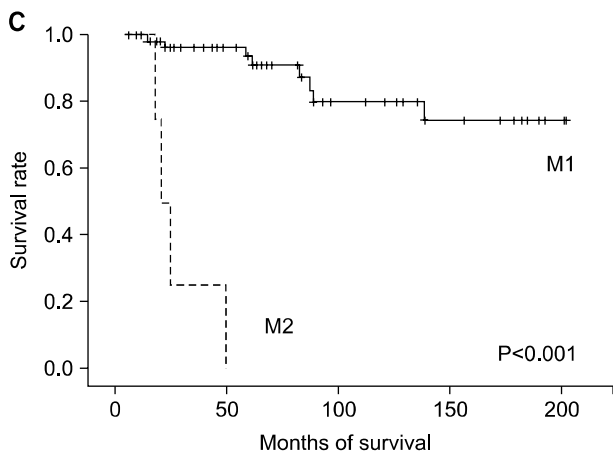
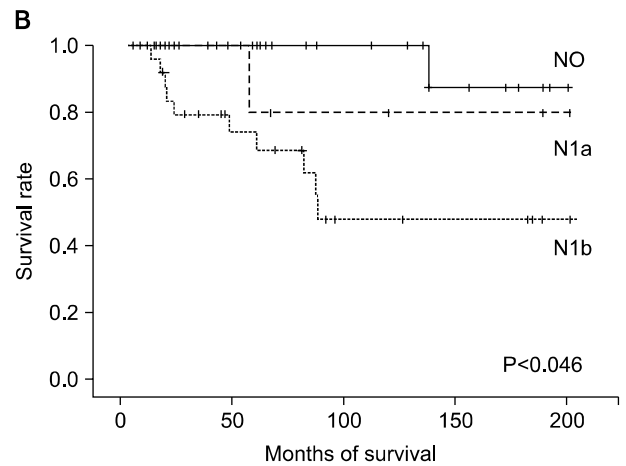
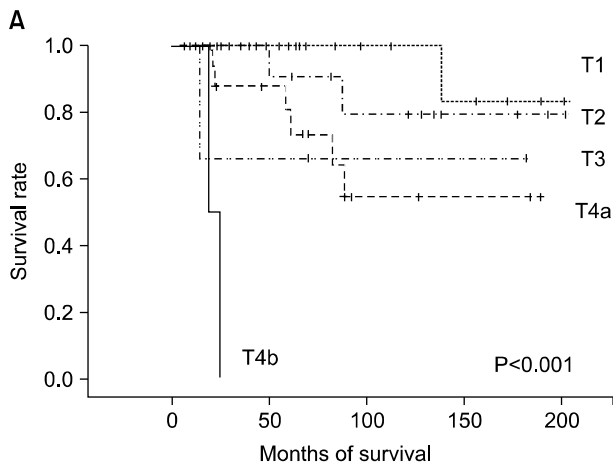


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves of patients with medullary thyroid cancer: (A) by T stage, (B) by N stage, (C) by M stage.

환자 중 10에서 추가 치료 없이 추적관찰 하였고, 나머지 환자들 중 양측 측경부 림프절 청소술을 시행한 경우가 1예, 외부 방사선 조사 치료를 시행한 경우가 1예, 항암 화학 방사선 요법을 시행한 경우가 1예였다. 칼시토닌 증가와 재발병소가 확인된 20예 중 국소재발을 보인 경우는 14예였고, 원격전이를 보인 경우는 6예였다. 이중 재수술을 한 경우는 10예, 외부 방사선 조사 치료는 3예, 항암화학요법은 1예, 수술과 외부 방사선 조사 치료를 병행한 경우가 2예, 4예는 환자가 치료를 거부하여 추가치료를 하지 않았다. 이중 9예는 추적 관찰 중 사망하였다. 5년과 10년 생존율은 각각 86.5%, 74.1%였고, 5년, 10년 무병 생존율은 각각 72.5%, 58.4%였다(Fig. 1, 2). TNM병기상 생존율은 각각의 병기가 높을수록 생존율은 통계학상 의미 있게 낮았다(Fig. 3).

7) RET 원종양유전자 양성율과 변이위치

5예에서 RET 원 종양유전자 돌연변이가 발견되었으며 해당 가족 구성원들에 대한 검사 권유로 2가계 12예 중 6예에서 추가로 돌연변이가 발견되었고, 나머지 3가계는 검사를 거부하였다. 돌연변이가 발견된 코돈의 위치는 618 (n=2), 634 (n=6), 918 (n=3)이었다. 특히, 코돈 918변이를 보였던 환자의 생후 14개월 된 아들은 유전자 검사 후 수술을 시행하여 C세포 과 증식만 나와 조기진단 및 치료가 가능하였다.

고 찰

부여세포에서 기원하는 갑상선 수질암은 전체 갑상선암에서 5~10%를 차지하는 비교적 드문 질환이다. 또한 유두암이나 여포암 같은 여포세포에서 기원하는 암과 다른 임상병리학적 특성을 보이며, 유전성 암이 발생하며, 칼시토닌 같은 특이 종양 표지자를 분비하는 종양이다. 갑상선 수질암의 증상은 대부분 특이증상 없이 갑상선 결절로 인한 전경부 종괴로 나타나며, 분비되는 여러 protein이나 peptide로 인해 드물게 안면 홍조, 설사와 같은 증상이 나타날 수 있다. 유전형인 경우 산발형에 비해 주로 젊은 나이에 양측성, 다중심성으로 발생한다.(4) 본 연구에서도 유전형인 경우 발생연령이 젊고, 종양이 양측성과 다중심성으로 나타나는 경우가 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 세침 흡인검사는 세포 모양이 다양하고, 판독의 숙련된 경험이 필요하여 다른 갑상선암 보다는 진단율이 높지 않다. 본 기관에서의 세침 흡인검사 진단율은 45.5%였고, 2000년 이전의 진단율은 26.9%임을 보았을 때, 수술 전 진단자체의 어려움과 판독의 경험이 중요함을 확인할 수 있었다. 칼시토닌은 진단 특이도가 높은 검사법으로 수치가 증가되어 있을 경우 진단에 많은 도움을 줄 수 있고, CEA는 칼시토닌 보다는 민감도와 특이도는 낮지만, 술 후 원격전이 유무판

단이나, 예후인자로 더 좋다는 보고가 있다.(5) 본 기관에서도 예전에는 수술 전 칼시토닌, CEA 검사가 체계적이지 못했지만, 2000년 이후로는 체계적으로 수술 전후에 검사가 시행되고 있다. 갑상선 수질암은 다른 치료에 거의 반응하지 않아 수술이 유일한 효과적인 치료방법으로 알려져 왔다. 진단 당시 다수에서 병기가 진행된 상태로 발견되어진다. 따라서 조기진단에 의한 조기치료가 중요시되고 있다. 본 연구에서도 산발형인 경우 수술 당시 III기 이상인 경우가 57.3%를 차지했다. 그러나 유전형에서는 II기 이하인 경우가 83.0%였다. 이는 유전형 환자의 대부분이 2000년 이후 진단되었고, RET 원 종양유전자 검사로 조기진단 및 치료가 이루어져 병기가 낮았다고 사료된다. 유전형인 경우 대부분 양측성, 다중심성으로 발생하고, 산발형인 경우도 20~25%에서는 양측성으로 발생하므로 갑상선 전절제술 및 중앙구획 림프절 청소술이 원칙이며, 경부 림프절이 음성인 경우 측경부 림프절 청소술이 필요 없고, 양성인 경우에만 측경부 림프절 청소술이 필요하다고 알려져 왔다.(6) 하지만 다른 연구들에 의하면, 수술 중 경부 림프절 전이를 판단하는 것은 정확하지 않으며, 육안적으로 확인된 림프절 절제술이나, 선택적 림프절 절제술보다는 미세 광청술을 통한 중앙구획, 양측경부 림프절 구획, 종격동 림프절 구획 청소술 같은 체계적인 림프절 청소술(systematic compartmentectomy)이 재발을 줄이고, 생존율에 향상에 도움이 된다고 하였다.(7,8) 본 기관도 갑상선 전절제술 및 중앙구획 림프절 청소술을 기본 술식으로 하였으며, 최근 림프절 청소술 범위가 더욱 근치적 절제술로 확대되고 있다. 본 연구에서 예방적 측경부 림프절 청소술을 시행한 환자 18명 중 5예(27.8%)에서 림프절 전이 양성 소견을 보여 림프절 청소술 범위확대 필요성에 대해서는 다시 한 번 고려해 볼 사항으로 생각된다. 환자들의 수술 후 추적경과 관찰은 주로 혈청 칼시토닌 수치로 이루어지며, 수치가 정상 이하면 재발이 없는 것으로, 수치가 증가되거나, 지속적으로 증가되어 있으며, 재발이나 전이를 생각해 보아야 한다. 재발이나 전이가 의심되는 경우에는 병소를 찾기 위해 초음파, CT, MRI, 방사선 핵 주사법, PET CT 등의 여러 영상학적 진단 방법을 사용할 수 있으나, 현재까지는 병소를 찾는 데 많은 제한 점이 있다. 본 연구에서도 수술 후 칼시토닌 수치가 증가된 경우가 33예였고, 13예는 재발 및 전이 병소를 찾지 못했고, 20예에서는 재발 및 전이 병소를 찾아서 추가치료가 이루어졌다.

예후에 영향을 주는 인자로는 여러 보고들이 있는데, 환자의 나이, TNM 병기, 일차 수술범위가 중요한 인자로 보고되고 있다.(9,10) 또 다른 보고에 의하면 가족성 수질암과 MEN IIa가 산발형보다는 예후가 좋고, MEN IIb가 가장 안 좋은 예후를 보였으며, 가족력이 없는 경우에서 유의하게 재발이 많다고 하였다.(11) 국내보고들에 의하면 예후에 영향을 미치는 인자들로 나이, TNM 병기와 수술 후 칼시토

닌 수치가 영향이 있다고 보고하였다.(12,13) 그러나, 자극 검사 포함해서 칼시토닌 수치가 정상화된 후에도 4.9%는 재발이 발견되고, 수술 후 칼시토닌이 정상화되지 않은 환자라도 개인에 따라 많은 차이를 보이며 장기 생존하는 예도 있다는 점을 추적 검사 시 고려할 필요가 있다.(14)

RET 원종양 유전자는 상염색체 10번 단완에 위치하고 있으며, 21개의 exon으로 구성 되어있다. 21개 exon의 변이를 모두 검사하는 것은 효율-비용적인 문제가 있다. 현재까지 보고에 의하면 exon 10, 11, 13, 14, 15, 16의 6개 exon에서 가장 흔하게 변이가 발견되고 있다.(15) 따라서, 21개 모든 exon을 검사하기보다는 특정 exon 검사를 진행하는 것이 효율-비용적인 면에 있어서 바람직한 방향으로 생각이 된다. 그러나, 향후에는 변이가 흔하게 발견되는 6개의 exon뿐 아니라 드문 변이를 찾는 노력도 시행되어야 한다고 사료된다. 유전형 갑상선 수질암 환자에서는 95% 이상에서 RET 원종양 유전자 변이가 발견되므로 환자뿐 아니라 가족 구성원도 검사를 시행하여야 한다. 변이를 알고 있다면 우선 알려진 exon을 검사를 진행하고, MEN 2A에서는 exon 11, 10을 MEN 2B는 exon 16, 15을 우선적으로 검사를 진행해야 하고, 변이에 대한 정보가 없다면 가장 많은 변이를 보이는 exon 6개를 우선적으로 검사를 진행해야 한다고 생각한다.

산발형 갑상선 수질암 환자에서도 3~10%까지 RET 원종양 돌연변이가 보고되고 있어서(16) 유전적 검사 자체를 시행하지 않을 수 없는 실정이다. 그러나, 산발형 환자 모두에게 유전자 검사를 시행하는 것은 또한 비용적으로 문제가 될 것이다. 현재까지 보고에 의하면 exon 13, 14, 15에서 약 90%이상의 변이가 발견되고 10%에서는 exon 10, 11, 16에서 변이가 발견 된다고 알려져 왔다.(16) 그리고, 40세 이전에 수질암으로 진단받거나, 병변이 다중중심성인 경우에는 변이 가능성이 높다고 보고되고 있어서(17) 산발형 환자에서는 위와 같은 경우에만 우선적으로 exon 13, 14, 15번에 대해 검사를 진행해야 하고, 추후에는 exon 10, 11, 16번에 대한 검사를 진행하여야 하며, 향후에는 모든 산발형 환자도 유전자 검사를 진행되어야 할 것이다.

결론적으로 갑상선 수질암의 치료성적 향상을 위해서는 수술 전후 체계적인 환자 접근 및 치료가 중요하며, 또한 RET 원 종양 유전자 검사의 중요성을 인지하여 조기진단을 위한 임상 노력과 유전병이라고 알려지는 거부감을 줄이는 상담 프로그램 개발 및 가족 구성원을 계몽 교육을 할 수 있는 전문인력 확보 및 다 기관의 공동참여가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- Falk SA. Thyroid Disease-endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy. 1st ed. New York: Raven Press, Ltd.; 1990. p.501.
- Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *Br J Surg* 1986;73:278-81.
- Block MA. Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:453-73.
- 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.
- Saad MF, Fritsche HA, Samaan NA. Diagnostic and prognostic values of CEA in medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:889-94.
- American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001;7:202-20.
- Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1994;24:112-21.
- Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery* 2001;130:1044-9.
- 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.
- 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.
- Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984;63:319-42.
- Oh SK, Kim JS. Medullary carcinoma of the thyroid. *J Korean Surg Soc* 1999;56:49-58.
- Ryuk JP, Shin JH, Hwang SG, Jung JH, Park HY. The clinical characteristics, prognostic of medullary thyroid cancer. *Korean J Endocrine Surg* 2007;7:22-7.
- Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265-73.
- Burndt I, Reuter M, Saller B. A new hot spot for mutation in the ret proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:770-4.
- Wiench M, Wygoda Z, Gubala E. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1374-80.
- Douglas E, Suzanne S, Gilbert C. Invited commentary: medullary thyroid cancer: the importance of RET testing. *Surgery* 2007;141:96-9.