

갑상선 수질암의 단일 기관의
30년 임상 경험과 RET 원종양
유전자 검사 결과 분석

연세대학교 대학원

의 학 과

정 종 주

갑상선 수질암의 단일 기관의
30년 임상 경험과 RET 원종양
유전자 검사 결과 분석

지도교수 정 응 윤

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2012 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

정 종 주

정종주 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 정 응 윤 인

심사위원 박 전 한 인

심사위원 이 은 직 인

연세대학교 대학원

2012년 12 월

감사의 글

내분비/두경부 외과 의사로 부족한 저에게 항상 가르침과 격려를 해 주시며 본 논문을 완성하기까지 학문적인 지도 편달을 보내주신 은사 정웅윤 교수님께 진심으로 감사의 말씀을 올립니다. 또한 연구계획 및 진행에 있어서 자문을 해주신 박전환 교수님과 이은직 교수님께도 진심으로 감사드립니다.

외과 의사로 본 논문을 진행해 나갈 수 있도록 배려를 아끼지 않으신 모든 외과학 교실 교수님들께도 감사드립니다.

이번 연구에 암유전자 검사와 환자 및 보호자 교육에 도움을 주신 권인순 선생님과 갑상선암 클리닉 여러 선생님들께도 감사드립니다.

마지막으로 본인의 학업과 연구에 정진할 수 있도록 끊임없는 지원을 해주신 부모님과 장인어른, 장모님께 감사드리며 바쁜 외과 의사 생활을 잘 이해하고 도와준 아내 이미정 선생님과 두 딸 재인, 예인에게 고마운 마음을 전합니다.

저자 씀

<차례>

국문 요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	3
1. 연구 대상	3
2. 연구 방법	3
3. 통계처리 및 분석	4
III. 결과	4
1. 임상병리적 특성	4
2. 진단	4
3. 수술적 치료방법	5
4. 병기분류	6
5. 수술 후 칼시토닌 정상화와 관련된 예후인자 분석	7
6. 재발 및 생존율	9
7. RET 원 종양유전자 양성율과 변이 위치	15
IV. 고찰	15
V. 결론	18
참고문헌	19
ABSTRACT	21
게재 리스트	23

그림 차례

그림 1. 연구 대상군의 Kaplan-Meier OS.....	11
그림 2. 연구 대상군의 Kaplan-Meier DFS.....	12
그림 3. 산발성과 유전성 환자군의..... Kaplan-Meier OS 비교	13
그림 4. 산발성과 유전성 환자군의..... Kaplan-Meier DFS 비교	14

표 차례

표 1. 연구 대상군의 임상, 병리학적 특징.....	5
표 2. 연구 대상군의 진단당시 수술범위.....	6
표 3. 연구 대상군의 병기분류.....	7
표 4. 단변량 분석을 통한 질병 관해 인자분석..	8
표 5. 다변량 분석을 통한 생존율 인자분석.....	10

국문요약

갑상선 수질암의 단일 기관의 30년 임상 경험과 RET 원종양유전자 검사 결과 분석

갑상선 수질암은 현재 근치적 절제술만이 유일한 치료법이므로 조기진단에 의한 조기치료가 중요하다. 본 연구에서는 연세의료원 세브란스병원에서 30년 동안 치료한 수질암 환자들의 임상병리학적 고찰 및 RET 원 종양유전자 검사결과를 통해 향후 수질암 환자의 체계적인 진단, 치료 및 추적관리를 제시하고자 하였다. 1982년부터 2012년 2월까지 갑상선 수질암으로 수술적 치료 후 추적관찰이 가능하였던 121명을 대상으로 하였다. 2000년 이전 단지 26.9% (7/26)에 불과한 진단율이 현재는 66.9%로 높아졌고, 수술적 치료는 치료 시기, 병의 진행 정도와 산발형 혹은 유전형에 따라 다양하였지만, 대부분 갑상선 전 절제술과 중앙경부림프절 절제술 이상의 수술이 행해졌다 (n=116). 수술 후 총 37예 (30.5%)에서 고칼시토닌혈증을 보였는데, 영상진단법으로 재발 혹은 잔존암이 발견된 경우는 25예였다. 발견 병소에 대한 수술적 치료, 외부 방사선 조사 치료 및 항암화학요법에도 불구하고 총 10예에서 추적 관찰 중 사망하였다. 32명의 환자에서 RET 원종양유전자 돌연변이가 발견되었으며, 그 중 코돈 918 변이를 보였던 환자의 생후 14개월 된 아들은 유전자 검사 후 수술을 시행하여 C세포 과증식으로 판명되어 조기치료가 가능하였다.

본 연구의 결과는 갑상선 수질암에 대한 정확한 조기 진단 및 치료를 위한 노력이 필요하며, 체계적인 RET 원종양유전자 돌연변이 검사를 통해 더 많은 환자와 가족 구성원의 제시한 선별검사가 시행되면 완치율을 현재보다 높일 수 있을 것으로 사료된다.

핵심되는 말: 갑상선 수질암, 진단, 치료, RET 원종양유전자

갑상선 수질암의 단일 기관의 30년 임상 경험과 RET 원종양유전자 검사 결과 분석

<지도교수 정웅윤>

연세대학교 대학원 의학과

정 웅 주

I. 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 여포세포 (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 전절제술 및 중앙경부 림프절 절제술이 기본으로 시행되고 있지만, 임상적으로 측경부 전이가 없는 경우에도 예방적으로 측경부 림프절 절제술을 시행할 것인지에 대해서는 아직까지 논란의 대상이 되고 있다. 칼시토닌과 CEA 수치는 수술 전 진단과 수술 후 예후와 추적검사 등에 유

용하게 이용되고 있다.³ 최근에는 유전성 갑상선 질환의 발생에 중요한 역할을 하는 RET 원종양유전자 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 원종양유전자 돌연변이 검사를 하고, RET 원종양유전자 돌연변이가 발견된 가족 구성원들도 모두 RET 원종양유전자 돌연변이를 분석하여 조기진단을 하여야 한다.⁴

본 연구는 연세의료원 세브란스병원의 30년 경험을 통해 갑상선 수질암의 임상양상, 수술방법과 범위, 재발 및 생존율 등을 알아보고, 그 동안의 진단 및 치료의 문제점을 알아보고자 하였다, 또한, 최근 연세의료원 세브란스병원에서 시행된 RET 원종양유전자 돌연변이 양성율과 변이 위치를 조사하고, 그 동안 발표된 논문을 토대로 향후 국내 갑상선 수질암의 조기진단을 위해 RET 원종양유전자 돌연변이 검출에 대한 이상적인 검사방법을 제시하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

1982년부터 2012년 2월까지 갑상선 수질암으로 수술적 치료 후 추적관찰이 가능하였던 121명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

모든 대상환자의 의무기록을 토대로 성별, 연령, 임상양상, 종양의 크기, 피막 침습여부, 종양의 양측성 및 다발성, 수술 전 진단방법, 수술 방법과 범위, 수술 전후 칼시토닌과 CEA 변화, 재발을, 생존율 및 가족력 등을 조사하였다. RET 원종양유전자 검사가 시행되었던 환자 및

해당 가족 구성원에 대한 검사 과정 및 결과를 알아보았다.

3. 통계처리 및 분석

SPSS 12.0 for windows 를 이용하여 임상병리학적 특성과 재발 부위와의 관계는 chi-square test를 이용하였으며, 수술 후 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며. 0.05 미만의 P value를 유의수준으로 하였다.

Ⅲ. 결과

1. 임상병리학적 특성

대상환자 121명의 평균나이는 46.2세 (1~80)였고, 남자는 44예, 여자는 77예 (남녀 비 1:1.75)로 여자 환자가 많았다. 산발형은 99예 (81.8%)였고, 유전형은 22예였다. 유전형 중 MEN 2A형은 15예, 2B형은 4예, non-MEN 가족성 수질암은 3예였다. 환자들의 증상은 전경부 종괴가 55명 (45.5%)으로 가장 많았고, 종양의 평균 크기는 산발형과 유전형 각각 1.99 cm, 1.90 cm 이었다. 진단 당시 원격전이를 보인 환자는 산발성에서 5예, 유전형에서 1예를 보였다. 6예 중 폐 전이가 4예, 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 66.9% (n=81)였고, 2000년 이전에는 단지 26.9% (7/26)에 불과하였다. 그 외 갑상선 유두암을 포함한 악성 종양이 의심된 경우와 양성으로 판단된 경우가 각각 24.0% (n=29)예와 4.1% (n=5)예였고, 수술 전 진단되지 않은 경우도 5예가 있었다.

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

	Sporadic (n=99)	Hereditary (n=22)	<i>P value</i>
Age (yr)	50.0±12.5	33.5±16.5	0.000
Sex			
Male / Female	37 / 62	7 / 15	0.624
Tumor size (cm)	1.99±1.34	1.90±1.30	0.119
Multiplicity	21(21.2%)	16(72.7%)	0.000
Bilaterality	21(21.2%)	18(81.8%)	0.000
Extracapsular Invasion	29(30.5%)	7(35.0%)	0.695
Calcitonin at diagnosis (pg/ml)	827.59±1613.9	655.9±680.2	0.652
Distantant metastasis at diagnosis	5(5.0%)	1(4.5%)	0.890
Recurrence	21(21.2%)	4(18.2%)	0.496

수술 전 칼시토닌은 산발형에서 73예, 유전형에서 19예에서 측정되었고, 평균값은 각각 827.59±1613.9 pg/ml, 655.9±680.2 pg/ml였다. 또한 CEA는 산발형 65예, 유전형 15예 측정되었고, 평균값은 각각 118.7±507.9 ng/ml, 50.4±258.2 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 5예 있었다. 산발형의 경우 전절제술 및 중앙구획 림프절 청소술을 시행한 경우가 94예, 이 중 치료적 측경부 림프절 청소술을 병행한 경우가 34예였고, 3예에서는 종격동 전이가 있어 종격동 림프절 청소술도 병행하였다. 예방적 측경부 림프절 청소술을 병행한 경우가 23예였다. 유전형에서는 전 절제술 및 중앙구획 림프절 청소술을 시행한 경우가 22예였고,

이중 치료적 측경부 림프절 청소술을 병행한 경우가 6예, 예방적 측경부 림프절 청소술을 병행한 경우가 6예였다. 예방적 측경부 림프절 청소술을 시행한 경우 산발형과 유전형에서 각각 13.0%, 0%에서 림프절 전이 소견을 보였다. (Table 2)

Table 2. Types of primary surgery

Primary Operation	Sporadic (n=99)	Hereditary (n=22)
Less than total thyroidectomy	5(5.1%)	0
Total thyroidectomy	94(94.9%)	22(100%)
Therapeutic lateral neck dissection	34(34.3%)	6(27.3%)
Unilateral	21	2
Bilateral	13	4
Mediastinum	3	0
Prophylactic lateral neck dissection	23(23.2%)	6(27.3%)
Unilateral	13	1
Bilateral	10	5
Node Positive*	3/23 (13.0%)	0/6 (0%)

* Patients with lateral neck node metastasis in prophylactic neck dissection

4. 병기분류

AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer, and International Union Against Cancer, 2002)분류에 따른 병기분류상 TNM 병기는 산발형에서 병기 I인 경우가 50예 (50.5%), 병기 II인 경우가 17예 (17.2%), 병기 III인 경우가 26예 (26.3%), 병기 IVa, IVb인 경우가 각각 4예(40.9%), 2예(2.0%)였다. 유전형에서는 병기 I인 경우가 11예 (50.0%), 병기 II인 경우가 2예 (9.1%), 병기 III인 경우가 6예 (31.8%)였고, 병기 IVa인 경우가 1예 (4.5%), 병기 IVb, IVc인 경우는 없었다. (Table 3)

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

Stage	Sporadic(n=99)	Hereditary(n=22)	Total(n=121)
0	0(0%)	1(4.5%)	1(0.8%)
I	50(50.5%)	11(50.0%)	61(50.4%)
II	17(17.2%)	2(9.1%)	19(15.7%)
III	26(26.3%)	6(31.8%)	28(27.3%)
IVa	4(4.0%)	1(4.5%)	5(4.1%)
IVb	2(2.0%)	0(0%)	2(1.7%)

5. 수술 후 칼시토닌 정상화와 관련된 예후인자 분석

예후인자로 나이 (45세 기준), 성별, 산발형/유전형, 수술범위, 종양의 크기 (2 cm기준), 종양의 다발성 혹은 양측성 여부, 피막 침범 유무, 진단 당시 림프절 전이, 원격전이 여부에 대하여 다변량 분석을 시행한 결과 종양의 크기가 2 cm 이하일수록 ($p=0.000$), 피막 침범이 없을수록 ($p=0.000$), 진단 당시 림프절 전이가 없을수록 ($p=0.020$), 진단 당시 원격전이가 없을수록 ($p=0.000$) 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. ($p= 0.001$)

Table 4. Univariate analysis of factors associated with remission

	Remission patients / All patients (84/121)	%	<i>P value</i>
Age			
≤45	50/69	72.5%	0.261
>45	34/52	27.5%	
Sex			
M	27/44	61.4%	0.106
F	57/77	74.0%	
Family pattern			
Sporadic	69/99	69.7%	0.538
Hereditary	15/22	68.2%	
Tumor size			
≤2 cm	63/73	78.8%	0.000
>2 cm	17/42	21.3%	
Multiplicity (n=114)			
No	55/77	71.4%	0.704
Yes	25/37	67.6%	
Bilaterality (n=113)			
No	22/31	71.0%	0.537
Yes	57/82	69.5%	
Extracap*(n=115)			
No	66/79	83.5%	0.000
Yes	14/36	38.9%	
Lymph node at diagnosis			
Negative	68/76	89.5%	0.002
Positive	16/45	35.6%	
Dis. meta [†] at diagnosis			
No	84/115	77.0%	0.000
Yes	0/6	0%	

* Extracap = Extracapsular invasion † Dis. meta = distant metastasis

6. 재발 및 생존율

환자의 수술 후 추적 관찰은 임상검진, 칼시토닌, CEA로 하였으며, 질병 관해와 재발은 칼시토닌 정상 수치(<10 pg/ml) 유무로 결정하였다. 재발이 의심되는 경우는 경부 초음파, 경/흉부 단층촬영 및 PET 등의 영상학적 검사를 진행하였다. 추적 기간은 평균 66.8±66.7개월(1~357개월)이었다. 수술 후 84예에서는 재발 없이 추적 관찰 중이며, 12예는 재발병소는 확인되지 않고 칼시토닌만 증가되어 있는 경우(persistent hypercalcitoninemia), 칼시토닌 증가와 재발병소가 확인된(recurrent hypercalcitoninemia) 경우는 25예였다. 재발병소는 확인되지 않고 칼시토닌만 증가만 보인 12예 환자 중 10예에서 추가 치료 없이 추적관찰하였고, 나머지 환자들 중 양측 측경부 림프절 청소술을 시행한 경우가 1예, 외부 방사선 조사 치료를 시행한 경우가 1예였다. 칼시토닌 증가와 재발병소가 확인된 25예 중 국소재발을 보인 경우는 17예였고, 원격전이를 보인 경우는 8예였다. 이 중 재수술을 한 경우는 18예, 외부 방사선 조사 치료는 5예, 항암화학요법은 6예, 2예는 환자가 치료를 거부하여 추가치료를 하지 않았다. 이중 12예는 추적 관찰 중 사망하였다. 5년과 10년 생존율은 각각 89.4%, 80.5%였고, 5년, 10년 무병 생존율은 각각 79.45%, 66.7%였다. (Figure 1,2) 산발형과 유전형의 생존율은 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. (Figure 3,4) 생존율에 관한 다변량 분석 결과 수술 전 측경부 임파절 전이 여부, 수술 전 원격전이 진단 여부가 생존율에 영향을 미치는 예후인자로 나왔다. (Table 5)

Table 5. Multivariate analysis on survival in medullary thyroid carcinoma

Variables	Hazard ratio	95% CI	<i>P value</i>
Overall survival			
Lymph node at diagnosis	4.214	1.085–16.359	0.038
Distant metastasis at diagnosis	6.582	1.689–25.649	0.007
Disease free survival			
Extracapsular invasion	3.567	1.476–8.622	0.005
Lymph node at diagnosis	6.227	2.433–15.941	0.000
Distant metastasis at diagnosis	0.085	0.030–0.242	0.000
Persistent hypercalcitonemia	0.093	0.032–0.271	0.000

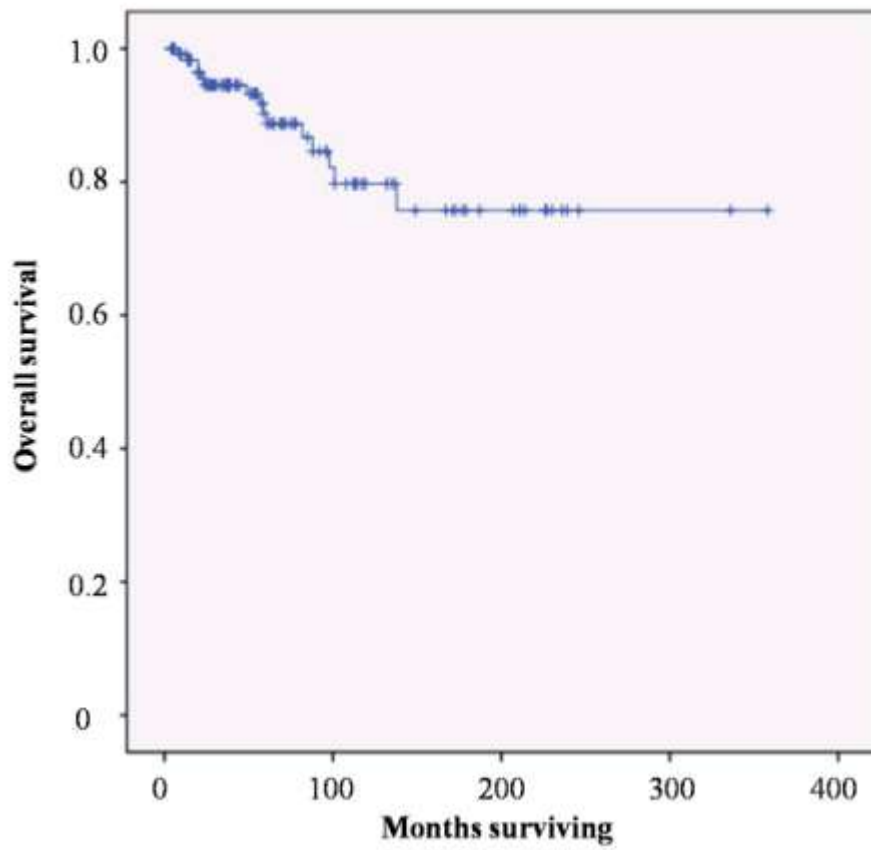


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves of patients with medullary thyroid cancer : Overall survival of medullary thyroid cancer.

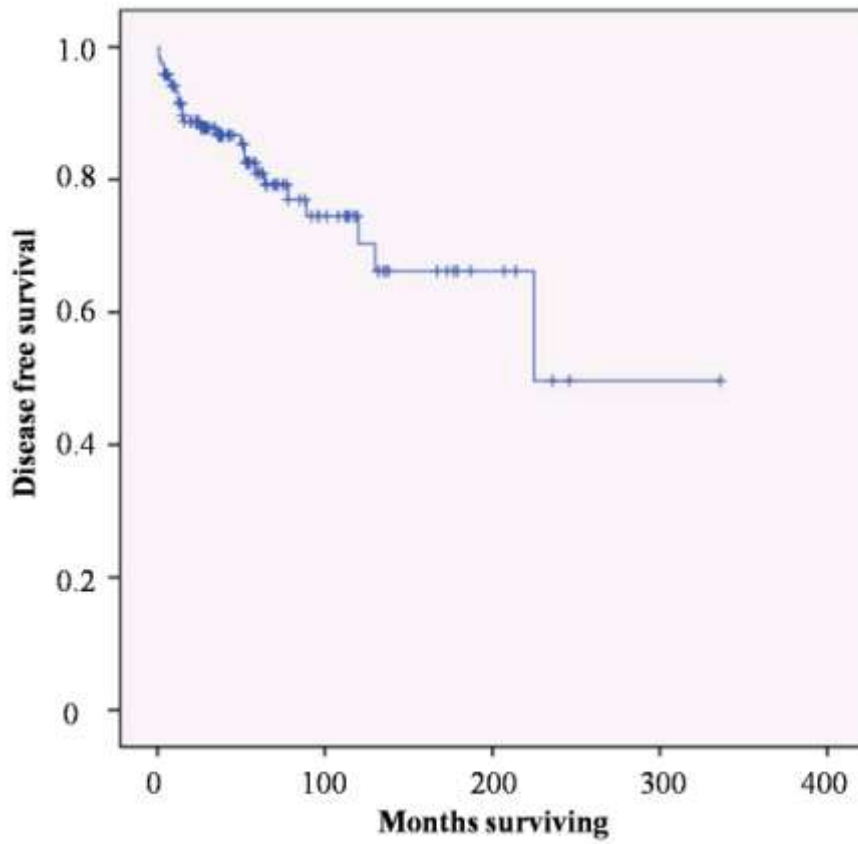


Figure. 2. Kaplan-Meier survival curves of patients with medullary thyroid cancer : Disease-Free survival of medullary thyroid cancer.

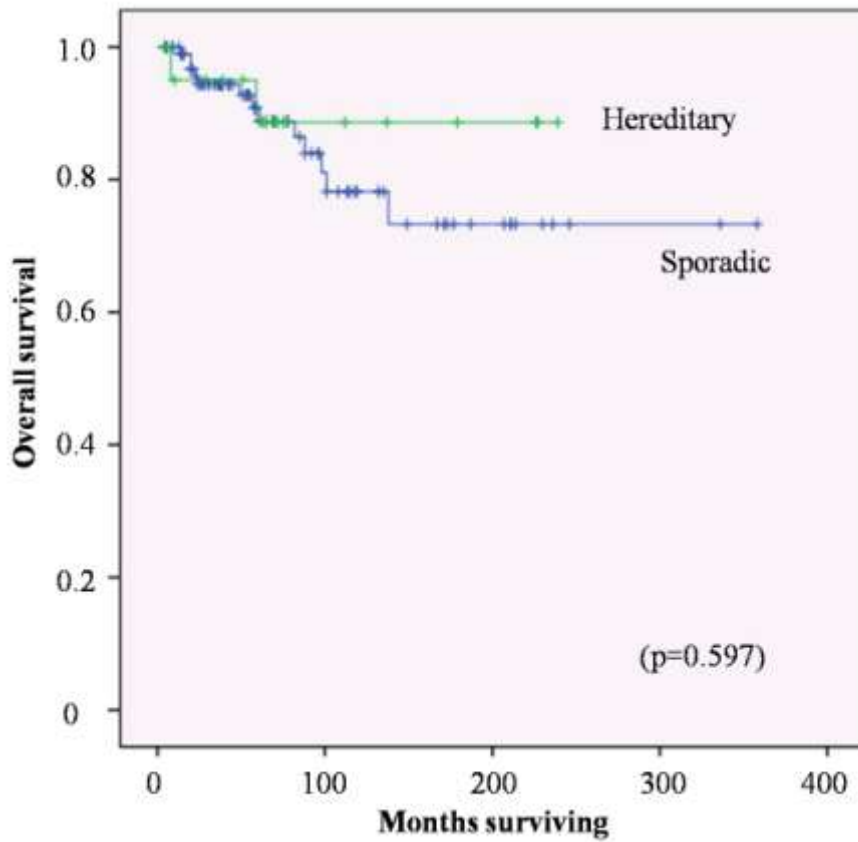


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves of patients with medullary thyroid cancer : Overall survival of sporadic vs. hereditary type.

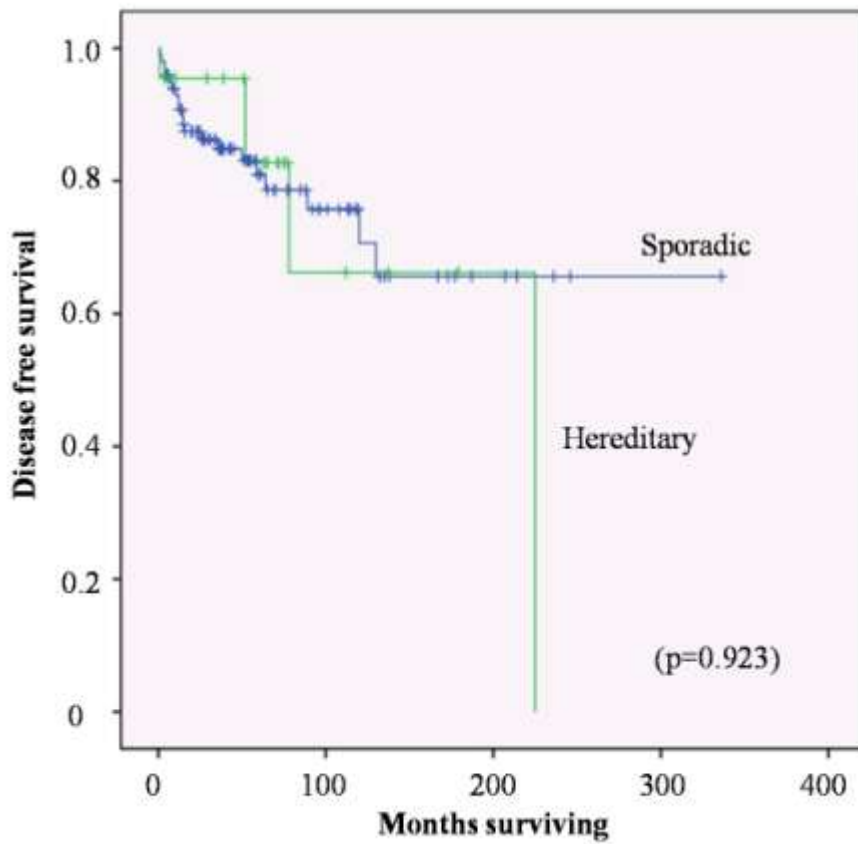


Figure 4. Kaplan-Meier survival curves of patients with medullary thyroid cancer : Disease free survival of sporadic vs. hereditary type.

7. RET 원종양유전자 양성율과 변이 위치

30예에서 RET 원종양유전자 돌연변이가 발견되었으며, 해당 가족 구성원들에 대한 검사 권유로 76명의 가족 중 43명에게서 돌연변이가 발견되었다.

산발형 8명 환자에서는 코돈 618, 618+691, 691, 691+904, 631, 768, 790의 변이가 발견되었고, 유전형 MEN 2A형 15명 환자에서는 코돈 600, 611, 634의 변이를 보였다. 유전형 2B형 4명 환자에서는 모두 코돈 918의 변이를 보였고, 가족형 3명 환자에서는 618, 691+904 변이를 보였다. 특히, 코돈 918변이를 보였던 환자의 생후 14개월 된 아들은 유전자 검사 후 수술을 시행하여 C세포 과증식만 나와 조기진단 및 치료가 가능하였다.

IV. 고찰

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.⁵ 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. 연세의료원 세브란스병원에서의 세침 흡인검사 진단율은 66.9%였고, 2000년 이전의 진단율은 26.9%임을 보았을 때, 수술 전 진단 자체의 어려움과 판독

의의 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, 수술 후 원격전이 유무판단이나, 예후인자로 더 좋다는 보고가 있다.⁶ 연세의료원 세브란스병원에서도 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 발견 된다. 따라서 조기진단에 의한 조기치료가 중요시되고 있다.⁷ 본 연구에서도 산발형인 경우 수술 당시 III기 이상인 경우가 32.3%를 차지했다. 그러나 유전형에서는 II기 이하인 경우가 66.9%였다. 이는 유전형 환자의 대부분이 2000년 이후 진단되었고, RET 원종양유전자 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.⁷ 하지만 다른 연구들에 의하면, 수술 중 경부 림프절 전이를 판단하는 것은 정확하지 않으며, 육안적으로 확인된 림프절 절제술이나, 선택적 림프절 절제술 보다는 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.^{8,9} 연세의료원 세브란스병원에서도 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 29명중 3예 (10.3%)에서 림프절 전이 양성 소견을 보여 림프절 청소술 범위확대 필요성에 대해

서는 다시 한번 고려해 볼 사항으로 생각된다. 환자들의 수술 후 추적경과 관찰은 주로 혈청 칼시토닌 수치로 이루어지며, 수치가 정상 이하면 재발이 없는 것으로, 수치가 증가되거나, 지속적으로 증가되어 있으면, 재발이나 전이를 생각해 보아야 한다.^{3,7} 재발이나 전이가 의심되는 경우에는 병소를 찾기 위해 초음파, CT, MRI, 방사선 핵 주사법, PET CT 등의 여러 영상학적 진단방법을 사용할 수 있으나, 현재까지는 병소를 찾는 데 많은 제한 점이 있다. 본 연구에서도 수술 후 칼시토닌 수치가 증가된 경우가 37예였고, 12예는 재발 및 전이 병소를 찾지 못했고, 25예에서는 재발 및 전이 병소를 찾아서 추가치료가 이루어졌다.

예후에 영향을 주는 인자로는 여러 보고들이 있는데, 환자의 나이, TNM 병기, 일차 수술범위가 중요한 인자로 보고되고 있다.^{10,11} 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.¹² 국내보고들에 의하면 예후에 영향을 미치는 인자들로는 나이, TNM 병기와 수술 후 칼시토닌 수치가 영향이 있다고 보고하였다.^{13,14} 그러나, 자극 검사를 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.

15

RET 원종양유전자는 상염색체 10번 단완에 위치하고 있으며, 21개의 exon으로 구성 되어 있다. 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.¹⁶ 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 원종양유전자 변이가 발견되므로 환자뿐 아니라 가족 구성원도 검사를 시행하여야 한다. 변이를 알고 있다면 우선 알려진 exon의 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 원종양유전자 돌연변이가 보고되고 있어서⁴ 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.⁴ 그리고, 40세 이전에 수질암으로 진단받거나, 병변이 다중심성인 경우에는 변이 가능성이 높다고 보고되고 있어서¹⁷ 산발형 환자에서는 위와 같은 경우에만 우선적으로 exon 13, 14, 15번 대해 검사를 진행해야 하고, 추후에는 exon 10, 11, 16번에 대한 검사를 진행하여야 하며, 향후에는 모든 산발형 환자도 유전자 검사를 진행되어야 할 것이다.

V. 결론

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

참고문헌

1. Falk SA. Thyroid disease-endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. New York:Raven Press, Ltd.; New York, 1990. p.501.
2. 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.
3. Block MA. Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:453-73.
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
5. 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.
6. 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.
7. 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(3):202-20.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.

13. Oh SK, Kim JS. Medullary carcinoma of the thyroid. *J Korean Surg Soc* 1999;56:49-58.

14. 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

15. 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'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265-73.

16. 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

17. Douglas E, Suzanne S, Gilbert C. Invited commentary: Medullary thyroid cancer: The importance of RET testing. *Surgery* 2007;141:96-9

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma: 30-year experience and the results of RET proto-oncogene screening test.

Jong Ju Jeong

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Woong Youn Chung)

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare thyroid tumor and its clinical course is very variable. The aim of this study retrospective analysis of clinical and laboratory datas for 30 years by reviewing the clinicopathologic characteristics, operation method, recurrence and prognosis of MTC patients. I also reevaluate the limits of previous modalities for diagnosis and treatment. The positivity and location of RET mutation are also evaluated. Finally, I want to contribute to make systemic approach for MTC in diagnosis, treatment, patient management and clinical study.

I conducted a retrospective review of the records of 121 patients with MTC from 1982 to 2012. Medical records were reviewed for demographic data, laboratory and clinical course, treatment, long-term outcome and RET proto-oncogene mutation. The mean follow-up period was 66.8 months (range, 1-357).

There were 77 female and 44 male. Mean age was 46.2 years (range, 1-80). Sporadic forms were 99 cases (81.8%) and hereditary form was 22 cases. At diagnosis, 115 patients (95.0%) had local disease and 6 patients (5.0%) had distant metastasis. The patients with hereditary form were younger than patients with sporadic form ($p=0.000$), and more

muticentric ($p=0.000$) and bilateral tumor ($p=0.000$). Initial surgery consisted of total thyroidectomy in 116 patients (95.9%), and lateral neck dissection in 69 patients (57.0%) (therapeutic; 40, prophylactic 29) except of 5 cases with less than total thyroidectomy. Eighty four patients (69.4%) achieved long-term remission state, 12 patients (9.9%) with biochemical persistent disease, and 25 patients (20.7%) with metastasis. The 5- and 10-year survival rates were 89.4%, 80.5% respectively. On univariate analysis, tumor size (more than 2 cm), extracapsular invasion, involvement of neck node and distant metastasis at the time of diagnosis were significant prognostic factors of persistent or recurrence disease.

Patients with MTC have generally 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 early diagnosis and treatment, I suggest that optimal RET oncogene screening and counseling should be performed in MTC patients and their relatives.

Key Words: medullary thyroid carcinoma, diagnosis, treatment, RET proto-oncogene

계재 List

1. Jeong JJ, Lee YS, Kang SW, Sung TY, Nam KH, Chung WY et.al. Medullary Thyroid Carcinoma: 25-year Experience and the Results of the RET Proto-oncogene Screening Test. Korean J Endocrine Surg 2009;9(1):1-6