10년 전 갑상선 수질암이 진단된 노인 환자에서 전립선암과 대장암이 독립적으로 병발된 증례 1예

예수병원 내분비대사내과

송선경 · 김기회 · 백초옥

An Elderly Patient With Prostate Cancer and Colon Cancer 10 Years
After a Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma

Sun Kyung Song, MD, Ki Hoi Kim, MD, Cho-Ok Baek, MD

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

Medullary thyroid carcinomas (MTC) are rare tumors that account for approximately 5–10% of all thyroid malignancy in the West. The reported incidence of MTC is less than 5% in Korea. Its prognosis is relatively good with a 15-year survival rate of 64–84%. The incidence of thyroid cancer has been increasing rapidly worldwide and the overall survival of patients with thyroid cancer is excellent. The occurrence of second primary malignancy (SPM) among survivors of thyroid cancer is a concern, together with life expectancy. Recent studies reported a 6–45% increase in the risk of developing SPM after the diagnosis thyroid cancer. We reported a patient with prostate and colon cancer that were diagnosed 10 years after the diagnosis of medullary thyroid carcinoma.

Key Words: Thyroid cancer, Medullary, Colonic neoplasms, Prostatic neoplasm

서 론

갑상선 수질암은 갑상선의 부여포 C세포에서 기원하는 종양으로 서양에서는 전체 갑상선암의 5–10%에서 발생한다고 보고되고, 한국에서는 전체 갑상선암의 2–4% 내외로 보고되고 있는 드문 종양이다¹⁾. 갑상선 수질암은 비교적 천천히 자라는 편에 속하고, 조기에 경부 또는 종격동 림프절 침범이 관찰되며, 약 5% 정도의 환자가 원격전이를 한다²⁾. 전체적인 예후는

분화암과 역형성암의 중간에 속하여, 5년 생존율은 81–97%, 15년 생존율은 64–84% 정도이다³⁾. 갑상선 수질암을 포함하여 갑상선암은 타장기 암보다 높은 평균 생존율을 보이고 있고, 이에 갑상선암이 진단된 후 발생하는 갑상선 이외의 원발성 암에 대한 여러 연구가 있었다. 그러나 이 연구들의 대부분은 분화암을 대상으로 한 연구로 수질암의 이차적 원발성 암의 발생률에 대한 연구 및 증례 보고는 매우 부족한 실정이다.

본 저자들은 10년 전 갑상선 수질암을 진단받았으나, 치료하지 않고 경과 관찰하던 환자에서 전립선암과 대장암이 발견된 증례를 경험하고, 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증 례

2006년 4월, 73세 남자 환자가 개인의원에서 시행한 흉부

▶ Received: May 8, 2015 ▶ Revised: May 13, 2015

▶ Accepted: May 22, 2015

Address for correspondence: Cho-Ok Baek, MD

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, 365 Seowon-ro, Wansan-gu, Jeonju 560-750, Korea

Tel: +82-63-230-1372, Fax: +82-63-230-1309

E-mail: chok109@hanmail.net

전산화 단층촬영에서 갑상선 결절 및 림프절 비대 소견 발견되어 정밀 검사를 위하여 내원하였다. 과거력상 2002년 제2형 당뇨병을 진단받고 경구혈당강하제를 복용하고 있었고, 내원 1개월 전 폐결핵을 진단받고 1개월째 약물 치료 중이었다. 사회력에서 음주력은 없었으나 50갑년의 흡연력이 있었고, 가족력상 특이 소견 없었다. 이학적 검사상 양측갑상선에서 촉진되는 종괴나 갑상선 비대는 없었으나 좌측 쇄골상 부위에 커진 림프절이 촉진되었고, 흉부 청진에서 호흡음, 심음은 정상이었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $5,000/\text{mm}^3$, 혈색소 16.9g/dL , 혈소판 $112,000/\text{mm}^3$, 당화혈색소 (HbA1C) 8.3% 였고, 혈청 생화학 검사상 blood urea nitrogen 19mg/dL , creatinine 0.9mg/dL , aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase $21/31\text{ IU/L}$ 였다. 갑상선기능 검사상 thyroid-stimulating hormone $3.14\text{ }\mu\text{IU/mL}$, free T4 1.11 ng/dL 였고, 소변 검사상 glucose 4+ 외 특이 소견 없었다. 개인의원에서 촬영한 흉부 전산화 단층촬영에서 우상엽과 우하엽에서 활동성 폐결핵 소견과 함께 약 2.5 cm의 좌측 쇄골상 림프절 종괴가 관찰되었고, 동시에 좌측 갑상선에서 약 1 cm 정도의 저음영 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 갑상선 초음파검사 결과 갑상선 좌상엽에 $1.5\text{ cm} \times 1.2\text{ cm}$ 크기의 저음영의 경계가 불분명한 결절(Fig. 2A)과 우엽에서 1 cm 미만의 저음영과 등음영의 결절들이 5개 관찰되었다. 또한 다수의 1 cm에서 1.5 cm 크기로 커진 좌측 내경정맥 림프절과 $2.6\text{ cm} \times 1.6\text{ cm}$ 크기의 좌측 쇄골상 림프절이 관찰되었다(Fig. 2B). 갑상선 좌상엽의 결절에 대하여 세침흡인세포검사를 시행하였고, 갑상선 수질암이 추

Fig. 1. Chest computed tomography scanning demonstrating an enlarged lymph node in the left supraclavicular area (white arrow) combined with hypoechoic nodule with ill-defined margin in the left thyroid gland (red arrow).

정되었으며(Fig. 3), 좌측 내경정맥 림프절에 대하여 절제 생검을 시행한 결과 갑상선 수질암의 림프절 전이로 진단되었다(Fig. 4). 추가로 시행한 혈청 calcitonin 수치는 375 pg/mL (정상범위: $1\text{--}11.8\text{ pg/mL}$), carcinoembryonic antigen (CEA)은 5.5 ng/mL (정상범위: $0\text{--}5\text{ ng/mL}$)로 상승 소견을 보였고, 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬 수치 및 metanephrine 모두 정상범위를 나타내었다. 유전자검사를 시행하지는 않았으나 갑상선 수질암의 가족력은 없었고, 다발성 내분비 선종을 의심할 만한 소견도 없었다. 산발형 갑상선 수질암의 림프절 전이로 추정하여 추가적인 영상 검사 및 수술 필요성에 대하여 환자 및 보호자와 상의하였으나, 추가적 검사 및 수술 포함한 치료를 거부하여 이후 검사 및 치료는 진행하지 못하였다. 이후 환자는 경구혈당강하제와 혼합형 인슐린을 사용하면서 당뇨

Fig. 2. (A) Ultrasonogram (sagittal view) demonstrating a $1.5 \times 1.2\text{-cm}$ -sized hypo-echoic nodule with ill-defined margin in the left thyroid gland. (B) Ultrasonogram (transverse view) demonstrating a $2.6 \times 1.6\text{-cm}$ -sized mixed-echoic lymph node with well-defined margin in the left supraclavicular area.

Fig. 3. Cytology finding of the left thyroid nodule obtained by fine needle aspiration suggested medullary thyroid carcinoma (Papanicolaou, $\times 400$).

혈색소 7%대를 유지하며 비교적 양호한 혈당 조절 상태를 보였고, 호흡기내과 외래 추적 관찰하며 12개월 동안 결핵약제 복용 후 중단하였다. 주기적인 갑상선 초음파검사 및 calcitonin 수치를 측정하였다. Calcitonin 수치는 375 pg/mL에서 628 pg/mL로 증가하다가 2013년 이후 2,000 pg/mL 이상으로 측정 범위를 벗어나 높게 상승하였고, 갑상선 좌엽 내 결절 크기의 지속적인 증가와 좌측 내경정맥 및 쇄골상 림프절 크기 역시 증가 소견을 보였다. 환자는 특별한 국소 증상 및 원격 전이 의심 소견을 보이지 않은 상태로 외래 추적 관찰하던 중 간헐적인 배뇨 장애 호소 및 소변검사에서 혈뇨가 관찰되었고, 전립선 초음파상 전립선비대가 관찰되어 전립선비대증에 대한 약물 치료를 시작하였다. 지속적인 약물 치료에도 배뇨 장애 및 혈뇨가 악화되었고, 2014년 4월 측정된 prostate-specific antigen (PSA)이 764 ng/mL로 상승 소견을 보여 전립선 자기공명영

상을 시행하였다. 전립선 자기공명영상에서 정낭과 방광 기저부로 침윤된 전립선암 의심 소견과 전립선 내 혈종이 함께 관찰되었고, 양측 외장골 림프절 전이 의심 소견도 보였다(Fig. 5). 추가로 시행한 전신 뼈 스캔상 뼈 전이 소견은 없었다. 전립선 조직검사를 시행하였으나, 전립선을 가득 채우고 있는 혈종으로 인하여 과사 섬유 조직만 나타났다. 병리학적으로 확진할 수는 없었으나, 임상 양상 및 영상학적 소견을 종합하여 전립선암으로 진단하였고, bicalutamide와 goserelin acetate로 호르몬 치료를 시행하였다. 이후 배뇨 증상 및 혈뇨 개선 효과를 보였고, PSA 764 ng/mL에서 7.64 ng/mL로 감소하였다. 지속적인 약물요법하며 외래 추적 관찰 중 설사 증상이 나타나 개인의원에서 복부 전산화 단층촬영을 시행하였고, 상행 결장의 대장암과 간 전이 의심 소견이 관찰되었다(Fig. 6). 대장내시경 시행 결과 상행결장에 3 cm 크기의 종괴가 발견되었고, 조

Fig. 4. Microscopic finding of the left internal jugular vein lymph node obtained by excisional biopsy. It was compatible with metastatic medullary carcinoma. (A) H&E, $\times 20$; (B) H&E, $\times 400$; (C) positive congo-red stain of amyloid, $\times 20$; (D) apple green birefringence of amyloid under polarized light, $\times 20$; (E) positive immunochemistry stain for synaptophysin, $\times 100$; (F) positive immunochemistry stain for chromogranin, $\times 100$.

Fig. 5. T2-weighted turbo spin-echo magnetic resonance image of prostate gland suggesting prostate cancer of the peripheral zone of prostate gland with direct invasion of seminal vesicle, bladder base, combined with metastasis in both external iliac nodes and, a large septated hematoma formation with fluid in the prostate gland.

Fig. 6. Abdominopelvic computed tomography suggesting ascending colon cancer (red arrow) with lymph node metastasis (white arrow) and liver metastasis (yellow arrow).

Fig. 7. Microscopic finding of the colon mass compatible with moderately differentiated adenocarcinoma (H&E, $\times 40$).

직검사 결과 중등도의 분화를 보이는 선암종으로 진단되었다 (Fig. 7). 갑상선 수질암의 전이를 배제하기 위해 시행한 synaptophysin 면역염색에서 음성으로 나타나 원발성 대장암임을 확인할 수 있었다.

현재 환자는 대장암 진단 이후 갑상선 수질암과 대장암에 대한 치료뿐만 아니라, 약물요법 중이던 전립선암에 대한 치료도 거부하여 혈당조절을 위해 인슐린과 경구혈당강하제만 유지하고 있다. 대장암 진단 이후 1년째 외래 추적 관찰 중으로, 가장 최근 측정된 종양표지자 검사에서 calcitonin은 2,000 pg/mL 이상으로 지속적으로 측정 범위 이상 측정되었고, PSA는 674 ng/mL, CEA는 188.3 ng/mL로 상승된 소견을 보였다. 현재 Eastern Cooperative Oncology Group 전신 활동도 점수는 2점 정도로 비노기과적 증상 및 배변 장애를 호소하고 있으나, 스스로 거동 및 일상생활은 할 수 있는 상태로 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

갑상선암은 한국을 포함하여 전 세계적으로 유병률이 급격하게 증가하고 있고, 평균 생존율이 매우 좋은 암 중의 하나이다. 갑상선암의 긴 기대 수명과 함께 환자들의 생존 기간 동안 갑상선암 이후 생기는 암에 대한 관심도 증가하고 있다. 갑상선암 이후 이차 원발암의 발생 위험도는 적게는 6%에서 많게는 45% 증가한다고 보고되고 있다^{4,5)}. 갑상선암 수술 후 방사선 요오드 치료나 외부 방사선 요법, 그리고 환경적, 유전적

소인 등이 원인으로 추측되고 있다⁶⁾. 그러나 이들 연구에 속한 환자들의 대부분이 분화성 갑상선암, 즉 갑상선 유두암과 여포암이고, 수술을 포함한 치료 이후 생존자들에게서 발생한 이차 암에 대한 연구가 대부분이다. 국내 수질암의 임상상에 대한 보고는 매우 적고, 주로 유전형 수질암에 대한 산발적인 증례 보고 형식으로 이루어진 것이 대부분이며, 본 증례와 같이 치료받지 않은 갑상선 수질암에 대한 임상 경과와 예후 및 이후 이차적으로 발생한 암에 대한 보고는 매우 드물다.

Cho 등⁴⁾의 연구에서 이차 원발암의 빈도는 갑상선암 진단 이후 특히 10년 이내에 위험도가 증가하고, 특히 백혈병과 침샘암, 신장암, 전립선암, 폐암 그리고 유방암의 위험도가 증가함을 보고하였다. 또한 위암 및 자궁경부암에 대해서는 오히려 위험도가 감소한다고 보고하였고, 대장암의 standardized incidence ratio는 1.08로 보고하였다. 갑상선 수질암만을 분석하여 위험도가 증가하는 이차 원발암은 보고되지 않았으나, 총 1,117명의 갑상선 수질암 환자에서 두번째 원발암이 발생한 경우는 29명, 세번째 원발암이 발생한 경우는 0명이었다. 이번 증례처럼 갑상선 수질암 이후 두가지의 원발암이 더 발생한 경우는 Cho 등⁴⁾의 연구 및 증례 보고를 포함하여 보고된 적이 없어 의의 있는 증례라 할 수 있겠다.

이 환자는 갑상선 수질암 진단 이후 어떠한 치료도 하지 않은 상태에서 장기간 추적 관찰을 하던 중 10년째 두번째 원발암으로 추정되는 전립선암이 진단되었다. 비록 전립선암으로 의심되는 부위가 전립선 내 혈종과 혼재하는 양상이어서 조직 검사에서 전립선암이 확진되지 않았지만, 임상적으로 원발성 전립선암의 진단하에 bicalutamide와 goserelin acetate를 사용 후 증상 호전 및 PSA 수치가 감소하였고, 치료 중단 후 증상 악화 및 PSA 수치 상승 소견으로 보아 갑상선 수질암의 전립선 전이라기 보다는 이차적으로 발생한 원발성 전립선암으로 판단된다. 전립선암은 갑상선암과 마찬가지로 최근 한국에서 그 발생률이 급증하고 있는 암으로, 특히 갑상선암 이후 그 위험도가 증가하는 암 중의 하나로 보고되고 있다^{4,6,7)}. 전립선암이 진단되고 약 1년 후 설사 증상이 나타나면서 세번째 암인 원발성 대장암이 진단되었다. 당시 설사 외 혈변, 변비 등의 증상은 호소하지 않았다. 복부 전산화 단층촬영상에서 동시에 발견된 간 전이 병변은 조직검사를 시행하지 않아 원발 병변이 갑상선 수질암인지, 전립선암 혹은 대장암인지에 대한 명확한 판단은 어렵겠다. 동시에 촬영된 폐 및 종격동 영상에

서 전이를 의심할 만한 병변은 관찰되지 않았다. 갑상선 수질암의 경우 진행된 환자에서 설사 증상이 잘 나타나고, 이는 일반적으로 불량한 예후 인자로 생각된다. 설사의 원인은 불명이지만 종양에서 분비되는 프로스타글란딘, 세로토닌, 칼시토닌 등에 의한 것으로 생각된다⁸⁾. 물론 설사 증상이 갑상선 수질암이 진행되면서 발생한 것인지 대장암의 증상 중 하나로 나타난 것인지는 명확하게 판단하기는 어려우나, 갑상선 수질암을 치료하지 않는 상태로 경과 관찰 중이었고, 설사는 불량한 예후 인자 중 하나로 판단되므로 수질암에 대한 면밀한 추적 관찰이 필요하겠다. 뿐만 아니라, 수질암 환자에서 설사가 동반될 경우 수질암의 증상으로만 판단할 것이 아닌 대장암을 포함한 다른 질환에 의한 가능성도 충분히 고려해야 하겠다. 갑상선암 이후 이차암의 발생률이 높다고 보고되고, 본 증례와 같이 이차암뿐만 아니라, 삼차암이 발생한 경우도 있으므로 갑상선암 진단 이후에도 새롭게 발생하는 증상 및 징후에 대한 적극적인 추적 관찰 및 검사뿐만 아니라, 이차암에 대한 정기적인 검사가 필요하겠다.

갑상선 수질암의 전체적인 예후는 분화암과 역형성 암의 중간에 속하여 5년 생존율은 81-97%, 15년 생존율은 64-84% 정도이다^{3,9)}. 약 50%에서 진단 당시 경부 또는 종격동 림프절 침범이 관찰되고, 약 5%에서 원격전이를 한다²⁾. 주로 전이되는 장기로는 종격동, 간, 폐, 그리고 뼈 등으로 보고되고²⁾, 원격 전이가 있는 경우에도 비교적 긴 생존율을 보이는 특성이 있다¹⁾. 임상형, 병기, 연령, 성별, 일차수술에서 완전 제거 여부 등이 독립적인 예후 인자로서 중요하고, 진단 당시 종양의 침범 정도는 예후와 밀접한 관련이 있다. 종양이 주위 조직에 침범하였거나, 림프절 및 원격전이가 있을 경우는 예후가 불량하고, 40세 이후에 발병할수록, 남성일수록 나쁜 것으로 알려져 있다^{2,10,11)}. 수술 전 병기에 따라 수술의 범위가 달라질 수 있으나 전 갑상선 절제술과 중앙경부림프절 절제술이 기본이 되고 가장 효과적인 치료 방법이다⁸⁾. 원격전이가 있다고 하더라도 육안적으로 광범위한 침범이 있는 경우 침범된 경부 조직을 제거하는 수술이 일차 치료로 권장되고 있고, 이런 경우에도 약 8.2년의 비교적 장기간의 무증상 생존 기간을 보인다고 보고되었다¹²⁾. 비록 갑상선 수질암은 조기에 발견하고 갑상선 전 절제술 및 림프절 절제술을 하는 것이 생존율을 향상시키는 가장 우선의 방법이나, 치료하지 않았을 경우의 장기적인 예후 및 생존율에 대한 연구는 매우 미미한 실정이다.

본 증례의 경우 처음 진단 당시 70세가 넘는 고령이었고, 남성, 주위 림프절 전이가 있었던 점으로 예후가 불량함을 예측할 수 있었다. 갑상선 수질암 진단 이후 전립선암과 대장암이 발생하기 전 10년 동안 폐결핵으로 추적 관찰하면서 촬영한 흉부 전산화 단층촬영영상에서는 폐 및 종격동 전이 병변은 없었고, 주기적으로 시행하였던 갑상선 초음파상에서 갑상선 좌상엽 결절과 좌측 쇄골상 림프절의 크기는 각각 1.5 cm×1.2 cm에서 2.0 cm×1.6 cm, 2.6 cm×1.6 cm에서 3.0 cm×1.9 cm으로 10년 동안 크기가 약간 증가하는 양상을 보였으며, 주위 기관을 압박하거나 증상을 유발하지 않았다. 또한 positron emission tomography computed tomography까지 촬영하지는 못하였으나 전립선암 진단 시 촬영한 뼈 스캔상에서 뼈 전이 소견은 없었다. 국내 수질암의 임상상에 대한 보고 자체가 매우 부족한 현 상황에서 본 증례는 치료받지 않은 산발형 수질암에 대한 10년 동안의 자연사를 보고한 드문 증례로 그 의의가 있다 하겠다. 또한 수술이 우선적 치료로 권고되고 있는 갑상선 수질암이라 하더라도 치료하지 않았던 본 증례처럼 고령의 환자에서 장기간 동안 비교적 양호한 예후를 보인 경우도 있음을 고려할 때, 수질암을 진단받은 노인 환자에서 의학적인 권고에 반하는 치료 결정 이후 보존적 치료 및 추적 관찰의 주기나 검사 범위 등에 대한 윤리적, 사회적 논의도 필요하겠다. 더 나아가 갑상선암으로 진단받은 환자의 추적 관찰 시 우리나라 암 검진에 포함되어 있는 암뿐만 아니라, 갑상선암 환자들에게 유병률이 높다고 알려져 있는 이차암들 - 백혈병, 침샘암, 신장암, 전립선암 등에 대해서도 관심을 가지고 필요 시 추가적인 검사를 통해 지속적인 추적 관찰을 하는 것이 좋겠다.

이해관계 명시

저자(들)은 본 논문과 관련하여 이해관계(Conflict of Interest Disclosures)의 충돌이 없음을 천명합니다.

REFERENCES

1. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yang Q, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. *Ann Surg* 2007;246:815-21.
2. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term

- prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:497-505.
3. Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:466-75.
 4. Cho YY, Lim J, Oh CM, Ryu J, Jung KW, Chung JH, et al. Elevated risks of subsequent primary malignancies in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea. *Cancer* 2015;121:259-68.
 5. Kim C, Bi X, Pan D, Chen Y, Carling T, Ma S, et al. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 2013; 23:575-82.
 6. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2007;17:1277-88.
 7. Kwak YS, Lim YA, Jeon HS. Appropriate use of prostate-specific antigen in diagnosing carcinoma of the prostate. *J Korean Geriatr Soc* 1997;1:12-7.
 8. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Howe JR. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 2014;120:3287-301.
 9. Clark JR, Fridman TR, Odell MJ, Brierley J, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. *Laryngoscope* 2005;115:1445-50.
 10. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88:1139-48.
 11. de Groot JW, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Wiggers T, Sluiter WJ, Links TP. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:729-36.
 12. Chen H, Roberts JR, Ball DW, Eisele DW, Baylin SB, Udelsman R, et al. Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. *Ann Surg* 1998;227:887-95.