

하시모토 갑상선염 유무에 따른 갑상선 유두암의 임상병리학적 분석

순천향대학교 의과대학 외과학교실 갑상선센터
강동현 · 한선욱 · 허성모 · 우희두 · 김성용

Clinicopathologic Analysis of Papillary Thyroid Cancer with or without Hashimoto's Thyroiditis

Dong Hyun Kang, Sun Wook Han, Sung Mo Hur, Hee Doo Woo, Sung Yong Kim

Center for Thyroid Cancer, Department of Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Korea

Purpose: The causal association between Hashimoto's thyroiditis (HT) and papillary thyroid cancer (PTC) remains controversial. This research attempted to analyze clinicopathological relationships between HT and PTC, and to determine what influence the former has on the latter.

Methods: We retrospectively reviewed 773 patients who underwent thyroid surgery with PTC. These patients were divided into two groups, coexistent HT group and PTC alone group, and the clinicopathologic data were analyzed.

Results: Out of 773 patients, the coexistent HT group included 269/773 (34.8%) patients and the control group included 504/773 (65.2%) patients. In comparison of these two groups, there were no significant differences in age, extent of surgery, serum T3, Free T4, number of tumors, multifocality, tumor size, extrathyroidal extension, and lymph node metastasis. In sex, women were at the higher rate in coexistent HT group than in the control group ($P=0.008$). Serum TSH level was higher in the coexistent HT group ($P<0.001$). In addition, using the AMES scoring system, the coexistent HT group showed a significantly higher rate of low risk than the control group ($P=0.048$). Multivariate analysis showed no significant association between HT and lymph node metastasis ($P=0.081$, odds ratio=1.335; 95% CI, 0.965~1.847).

Conclusion: The rate of women and serum TSH level were higher in the coexistent HT group. In addition, the low-risk group showed the higher rate in the case of accompanying HT, and though the HT does not affect the lymph node metastasis but much more researches would be needed on that.

Key Words: Papillary thyroid cancer, Hashimoto's thyroiditis, Lymph node metastasis

중심 단어: 갑상선 유두암, 하시모토 갑상선염, 임파선 전이

Received October 15, 2013,
Revised November 17, 2013,
Accepted November 25, 2013
Correspondence: **Sung Yong Kim**
Department of Surgery, College of Medicine,
Soonchunhyang University, 23-20
Bongmyeong-dong, Cheonan 330-721, Korea
Tel: +82-41-570-2140/3834
Fax: +82-41-571-0129
E-mail: sykim@schmc.ac.kr

서 론

갑상선암은 내분비계 가장 흔한 암종으로 최근 10년간 유병률이 급속도로 증가하고 있으나 같은 기간 동안 사망률은 큰 변화가 없었다.(1) 미국에서는 현재 모든 암종 중에서 갑상선암의 발병률이 가장 빠르게 증가하고 있으며 2009년 SEER (Surveil-

lance Epidemiology and End Results) 조사에서 37,200명의 빈도와 360,000명 이상의 유병률을 보고하였다.(2) 한국의 경우 여성에서의 발생률은 2008년 100,00명당 80.2명이었으며 증가율은 1999~2008년까지 23.6%로 국립암정보센터(National cancer information center)에서 보고하였다.(3) 이와 같이 많은 연구에서 갑상선암 발생률의 증가를 보고하였으나 이

것이 실제 질환이 늘어난 것인지 아니면 선별검사의 증가로 인한 것인지는 아직 논쟁 중이다. Davies 등(4)은 초음파 유도하 침생검의 증가로 무증상암의 진단이 향상되면서 발생률이 증가하였다고 보고하였으나 이와는 달리 몇몇 저자들은 방사선 조사나 불명확한 환경요소가 갑상선암의 발생률을 증가시켰다고 주장하였다.(5,6)

이처럼 빠르게 증가하고 있는 갑상선암은 형태와 임상양상에 따라 크게 분화형(유두암, 여포암), 수질암, 미분화형암으로 나뉘지만 가장 많이 발견되고 있는 암은 분화형 중에서도 갑상선 유두암이다. 이는 서구에서 모든 암종의 1%를 차지하고 갑상선암에서는 80%를 차지한다.(7) 세계적으로 높은 유병률에도 불구하고 예후는 좋은 편으로 알려져 있으나, 아직까지 이에 대한 위험인자 및 병리기전은 명확히 밝혀지지 않은 상태이다.

현재까지의 연구에서는 방사선이 갑상선 유두암의 가장 강력한 위험인자로 인정받고 있는 상태이고, 하시모토 갑상선염 또한 갑상선 유두암의 발생에 영향을 미치는 것을 보고하고 있다.(8)

자가 면역 질환인 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)은 만성 림프구성 갑상선염(Chronic lymphocytic thyroiditis)으로 미국에서 갑상선기능저하증의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며 혈청 TSH 농도의 상승과도 밀접한 관련성이 있다. 하시모토 갑상선염은 각각의 연령에서 비교 하였을 때 여성에서 유병률(M : F ratio 1 : 10)이 높았으며 성인과 아동에도 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 하시모토 갑상선염과 갑상선 유두암과의 관계에 대해서는 1955년 Dailey 등(8)에서 처음 기술되었고 이후 현재까지 많은 저자들이 이들의 상관관계에 대해 연구하였다.(9-13) Okayasu 등(12)은 양성 갑상선 종양 환자 보다 갑상선 유두암 환자에 있어서 유의하게 하시모토 갑상선염의 유병률이 높다는 것을 보고 하였다.

하지만 일부 연구에서는 갑상선 유두암이 하시모토 갑상선염과 동반된 경우 임파선 전이와 갑상선의 침범이 적고, 암 크기가 작아 예후가 더 좋은 것으로 보고하였다.(11) 또 최근에는 하시모토 갑상선염을 동반하고 있는 갑상선 유두암의 경우 독립된 위험인자이긴 하지만 더 좋은 예후를 보여줄 수도 있다는 주장도 있다.(14) 이렇듯 하시모토 갑상선염과 갑상선 유두암의 관계에 대해 많은 연구들이 보고 되고 있으며, 아직까지 논쟁 중에 있다.

이에 본 연구는 갑상선 유두암 환자에 있어서 하시모토 갑상선염의 유무에 따른 임상적 특성(연령, 성별, 혈청 T3, FreeT4, TSH 농도) 및 병리학적 인자(크기, 임파선 전이, 갑상선의 침범, 다병소성)를 비교 분석하였으며 예후와 관련하여 AMES scoring system을 이용하여 비교하였다. 또한 하시모토 갑상선염이 임파선 전이의 독립된 위험인자로서 유효한지도 알아보고자

하였다.

방 법

1) 대상

2007년 1월부터 2012년 12월까지 순천향대학교 천안병원 외과에서 갑상선암으로 수술을 시행 받은 환자 1,175명 중 최종 병리 검사에서 갑상선 유두암으로 진단된 963명의 환자를 연구 대상으로 하였다. 이들 중 아급성 갑상선염이나 그레이브스 병 등 갑상선 기능항진증이나 기능저하증을 일으킬 수 있는 질환은 배제하였다. 또한 이전부터 하시모토 갑상선염으로 진단되어 지속적으로 경과관찰 중인 환자 역시 유두상 갑상선암의 조기 발견에 따른 선택편향을 피하기 위해 배제되었다. 최종적으로 본원에서 갑상선 유두암 진단 후 병리기록 및 임상기록 보전이 양호한 773명의 환자가 후향적으로 본 연구에 포함되었다.

본 연구에 포함된 갑상선 유두암 환자들은 고위험군에 한하여 갑상선 전절제술을 시행하였으며 이외의 경우 갑상선 반절제술을 시행하였다.

예후 인자엔 AMES scoring system에 따른 예후인자 분류에 따라 연령, 원격 전이, 갑상선 외 침윤, 원발 종양의 크기를 포함하였고, 저위험군과 고위험군으로 분류하여 비교하였다.

2) 방법

이 환자들을 최종 병리 검사 결과에 따라 갑상선 유두암 중 하시모토 갑상선염이 동반된 군(H군)과 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 대조군(C군)으로 분류하였다. 이 두 군에 대해서 각각 연령, 종양의 크기를 independent t-test를 이용하여 비교분석하였다. 수술 전 시행한 혈청 T3, free T4, TSH에 따른 비교는 정규분포 가정을 만족하지 않아 비모수 방법인 Mann-Whitney 검정을 사용하였다. 또한 성별, 다병소성(multifocality), 임파선 침범(+/-), 갑상선의 침범(+/-)에 대해서는 Fischer's exact test 또는 χ^2 test를 이용하여 분석하였다. 예후와 관련하여 AMES scoring system에 따라 나는 두 군 역시 χ^2 test를 통해서 비교하였다. 그리고, 하시모토 갑상선염과 임파선 전이의 위험도를 측정하고자 연령(≥ 45 vs. < 45), 성별(Male vs. Female), 혈청 TSH 농도(≥ 2.5 uIU/ml vs. < 2.5 uIU/ml), 종양의 크기(> 1 cm vs. ≤ 1 cm)를 포함하여 binary logistic regression을 시행하였다.

3) 통계

수집된 자료는 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 평균치 분석 및 교차분석으로 분석하였으며, P

값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

갑상선 유두암으로 진단된 전체 환자 773명 중 하시모토 갑상선염으로 진단된 환자는 269 (34.8%)명이었고, 대조군은 504 (65.2%)명이었다. 갑상선 유두암 환자 중 H군에서 C군보다 젊은 연령을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.075$). 또한 H군에서 C군 보다 여자 환자의 비율이 높았다($P=0.008$). 수술 전 시행한 혈청 검사에서는 H군과 C군 간에 혈청 T3, free T4 농도는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, H군에서 혈청 TSH 농도가 유의하게 높았다($P<0.001$). 하지만 수술 방법에 있어서는 두 군 간의 차이가 없었다($P=0.209$) (Table 1).

H군과 C군 간에 병리 인자를 비교한 결과에서 종양의 개수 ($P=0.140$), 다병소성($P=0.523$), 갑상선의 침범($P=0.280$), 임파선 침범은 두 군 간의 차이를 보이지 않았다($P=0.573$) (Table 2).

AMES scoring system에 따른 분류에서 H군에서 저위험군은 221 (82.2%)명이었으며, 고위험군은 48 (17.8%)명이었다. C군

에서는 저위험군이 383 (76%)명이었고, 고위험군은 121 (24%)명으로, H군에서 저위험군 환자의 비율이 유의하게 높았다 ($P=0.048$) (Table 3).

마지막으로 갑상선 유두암으로 진단된 모든 환자를 연령(≥ 45 vs. < 45), 성별(Male vs. Female), 혈청 TSH 농도(≥ 2.5 vs. < 2.5), 종양의 크기(> 1 cm vs. ≤ 1 cm)로 분류하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 통하여 임파선 전이의 위험도를 분석하였지만 하시모토 갑상선염과는 통계적 유의성은 없었다(OR 1.335, 95% CI: 0.965 ~ 1.847, $P=0.081$) (Table 4).

고 찰

하시모토 갑상선염은 만성 림프구성 침윤을 동반하고 있는 자가 면역질환으로 인식되고 있으며, 1955년 처음 갑상선암과의 관계가 언급된 이후 갑상선 유두암의 위험인자로 널리 인정되고 있다.(14) 이는 하시모토 갑상선염이 있을 경우 혈청 갑상선 자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)의 수치가 높아짐에 따라 갑상선에 대한 자극이 증가하는 데에 기인할 것으로 추측하고 있으며, 최근의 연구에서는 정상범위라도 TSH의 수치가 높으면 갑상선 유두암의 발생과 진행에 영향을 미친다고 보고하고 있으나 아직 그 관계는 명확하지 않다.(14-16)

본 연구의 결과에서도 H군이 C군과 비교했을 때 혈청 TSH의

Table 1. Clinicodemographic variable of 773 patient with papillary thyroid cancer with or without Hashimoto's thyroiditis

	PTC* with HT [†]	PTC* alone	P-value
Age (years)	46.5±11.3	48.1±12.3	0.075
Sex (M/F)	21/248 (1 : 11.8)	72/432 (1 : 6)	0.008
T3 (ng/ml)	1.13±0.28	1.11±0.23	0.617
Free T4 (ng/dl)	1.26±0.36	1.25±0.31	0.494
TSH (uIU/ml)	2.55±3.89	1.69±1.17	<0.001
Extent of surgery			
Total thyroidectomy	195 (72.5)	386 (76.6)	0.209
Thyroid lobectomy	74 (27.5)	118 (23.4)	

*PTC = papillary thyroid carcinoma; [†]HT = Hashimoto's thyroiditis.

Table 2. Pathologic variables of 773 patient with papillary thyroid cancer with or without Hashimoto's thyroiditis

	PTC* with HT [†]	PTC* alone	P-value
No. of tumor	1.56±0.92	1.57±0.9	0.140
Multifocality	102 (37.9)	203 (40.3)	0.523
Tumor size (cm)	1.03±1.01	1.13±0.89	0.861
Extrathyroidal extension	123 (45.7)	251 (49.8)	0.280
Lymph node metastasis	129 (48.0)	231 (45.8)	0.573

*PTC = papillary thyroid carcinoma; [†]HT = Hashimoto's thyroiditis.

Table 3. AMES scoring system of 773 patient with papillary thyroid cancer with or without Hashimoto's thyroiditis

AMES	PTC* with HT [†]	PTC* alone	P-value
Low risk	221 (82.2)	383 (76.0)	0.048
High risk	48 (17.8)	121 (24.0)	
Total	269 (100)	504 (100)	

*PTC = papillary thyroid carcinoma; [†]HT = Hashimoto's thyroiditis.

Table 4. Multivariate analysis for risk factor of lymph node metastasis by binary logistic regression

	OR*	95% CI [†]	P-value
Age (≥ 45 vs < 45)	0.563	0.413~0.767	<0.001
Sex (male vs female)	1.414	0.886~2.255	0.146
Tumor size (> 1 vs ≤ 1)	3.000	2.201~4.089	<0.001
Serum TSH level (≥ 2.5 vs < 2.5)	0.707	0.488~1.024	0.067
Multifocality (unifocal vs multifocal)	2.212	1.621~3.019	<0.001
Hashimoto's thyroiditis (presence or absence)	1.335	0.965~1.847	0.081

*OR = odds ratio; [†]CI = confidence interval.

수치가 의미 있게 높은 것으로 보고되어($P < 0.001$) 혈청 TSH와 갑상선 유두암 발생의 연관성을 예측할 수 있으며, 실제로 하시모토 갑상선염이 있는 경우 갑상선 유두암의 발생이 증가하고, 따라서 이에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다는 것은 널리 알려진 사실이다.(17,18)

본 연구에서는 이러한 결과들을 근거로 갑상선 유두암의 공격성 및 진행도와 하시모토 갑상선염과의 관계를 알아보았고, 예상과는 다르게 AMES scoring system에 따른 위험군의 분류에서 하시모토 갑상선염은 저위험군에서 더 많이 발견되었다($P=0.048$).

이러한 결과는 이미 1990년대 후반에 Schäffler 등(19)과 Kashima 등(20)에 의한 대규모 연구에서 만성 림프구성 침윤이 있는 갑상선 유두암의 경우에 더 낮은 병기를 보인다는 것이 증명되었고, 이는 하시모토 갑상선염이 갑상선 유두암의 위험인자 이기는 하나 더 나은 예후를 보여줄 수 있다는 가설을 가능하게 한다. Paulson 등(21)도 만성 림프구성 침윤이 동반되어 있는 갑상선 유두암에서 중앙부 림프절 침범이 더 적다고 주장하였으며, 이러한 이유로 림프절을 통한 전이가 자가면역성 갑상선염에 의해 차단된다는 가설이 제시되었다. 또한 Vesely 등(22)은 염증이 있는 환경에서 나타나는 NK cell, 대식세포, 그리고 T-세포와 B-세포 등이 암종을 제거하려는 역할을 하기 때문이라고 주장하였으나 아직 이러한 결과들에 대해서는 논란의 여지가 많다.

마지막으로 고위험군 인자가 림프절 전이여부에 미치는 영향을 분석하였으며 나이가 젊을수록, 종양의 크기가 1 cm 이상인 경우, 그리고 다발성인 경우에서만 통계학적으로 의미가 있는 것으로 조사되었으며, 하시모토 갑상선염의 존재는 림프절 전이 증가에 영향을 미치지 않았음을 확인하였다.

결론

결론적으로 하시모토 갑상선염 유무에 따른 갑상선 유두암은 성별, 혈청 TSH 농도를 제외하고 임상 및 병리학적 특성에서 큰 차이가 없었다. 이와는 달리 하시모토 갑상선염을 동반한 갑상선 유두암의 경우 저위험군에서 더 많은 분포를 보였고, 하시모토 갑상선염이 림프절 전이에 영향을 미치지 못한다는 결과를 얻었으나 본 연구가 후향적 연구이고 연구 기간이 짧아 예후와 관련하여 결과를 내지 못한 제한점이 있다. 따라서 이에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하며, 나아가 예후와의 상관성에 대한 조사가 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

- Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136:440-4.
- Howlander N NA, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. Bethesda, 2012.
- National Cancer Information Center of Korea. Statistics about thyroid cancer. Available at <http://www.cancer.go.kr/ncic/index.html> [accessed on 7 August 2011].
- Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? Laryngoscope 2010;120:2446-51.
- Baker SR, Bhatti WA. The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? Eur J Radiol 2006;60:67-9.
- Mangano JJ. A post-Chernobyl rise in thyroid cancer in Connecticut, USA. Eur J Cancer Prev 1996;5:75-81.
- Romagnoli S, Moretti S, Voce P, Puxeddu E. Targeted molecular therapies in thyroid carcinoma. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53:1061-73.
- Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA Arch Surg 1955;70:291-7.
- Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med 1985;312:601-4.
- Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery 1999;126:1070-6.
- Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:458-63.
- Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. Cancer 1995;76:2312-8.
- Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. Int Surg 1985;70:205-9.
- Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. Otolaryngol Head Neck Surg 2013;148:396-402.
- Song GJ, Han SW, Lee JH, Woo HD, Kim SY, Park NK, et al. Association between preoperative serum TSH level and papillary thyroid cancers. Korean J Endocrine Surg 2012;12:166-71.
- Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas then to papillary thyroid cancers of larger size. J Thyroid Res 2012;2012:530721.
- Marotta V, Guerra A, Zatelli MC, Uberti ED, Di Stasi V, Faggiano

- A, et al. BRAF mutation positive papillary thyroid carcinoma is less advanced when Hashimoto's thyroiditis lymphocytic infiltration is present. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:733-8.
18. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168:343-9.
 19. Schäffler A, Palitzsch KD, Seiffarth C, Höhne HM, Riedhammer FJ, Hofstädter F, et al. Coexistent thyroiditis is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest* 1998;28:838-44.
 20. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998;8:197-202.
 21. Paulson LM, Shindo ML, Schuff KG. Role of chronic lymphocytic thyroiditis in central node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147:444-9.
 22. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011;29:235-71.