

## 갑상선 결절 환자에서 혈청 갑상선자극호르몬 수치와 고분화 갑상선암과의 연관성에 관한 분석

고려대학교 의과대학 외과학교실

정성엽 · 김훈엽 · 류우상 · 우상욱 · 손길수 · 이재복 · 배정원

### Preoperative Thyroid-stimulating Hormone Levels as a Predictor of Thyroid Carcinoma

Sung Yup Joung, Hoon Yub Kim, Woo Sang Ryu, Sang Uk Woo, Gil Soo Son, Jae Bok Lee and Jeoung Won Bae

**Purpose:** This study investigated the effects of serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in predicting malignancy-associated differentiated thyroid cancer (DTC) and benign thyroid nodules.

**Methods:** Between January 2005 and December 2007, 346 patients underwent thyroid surgery at one hospital. Their records were retrospectively reviewed.

**Results:** Sixty-nine percent (237 of 346) of the patients had DTC. The mean preoperative TSH level was higher than in the malignant group (5 uIU/ml vs 0.4 uIU/ml). The rate of malignancy was the 71% in patients with TSH levels >5 uIU/ml. The TSH level of DTC with metastasis of the lymph node was higher than that with non-metastasis (3.08 uIU/ml vs 2.09 uIU/ml,  $P < 0.01$ )

**Conclusion:** The likelihood of DTC increases with higher serum TSH concentration. Serum TSH level might be useful in predicting malignant nodular thyroid lesion. (Korean J Endocrine Surg 2010;10:220-223)

**Key Words:** Thyroid carcinoma, Thyroid stimulating hormone, Differentiated thyroid cancer

**중심 단어:** 갑상선암, 갑상선자극호르몬, 분화갑상선암

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

### 서론

갑상선암은 최근 우리나라에서 점차 증가하는 추세이며 여자에서는 전체 암종의 약 16.7%, 남자에서는 2.3%를 차지하고 있다.(1) 유두암은 전체 갑상선암의 약 85%를 차지하는 가장 흔한 암이다.(2,3) 최근 진단법의 발달과 종양에 대한 인식이 증가하며 그 발견율이 점차 늘어나고 있는 추세이다. 그러나 유두갑상선암의 발생에 관하여 교정 가능한 위험 인자가 있는지의 여부는 현재까지 명확히 알려져 있는 바가 없는 실정이다. 고분화 갑상선암은 세포막에 갑상선자극호르몬(TSH) 수용체를 발현하는 것으로 알려져 있고(4,5) 갑상선 성장 인자로서의 갑상선자극호르몬의 역할 또한 잘 알려져 있으나 갑상선 암의 발병 과정에 있어서의 갑상선자극호르몬의 역할에 대해서는 아직 논란이 많다. 본 연구에서는 갑상선 결절 환자에서 수술 전 혈청 갑상선자극호르몬 수치와 분화 갑상선암의 발생 빈도 및 그 악성도와와의 연관성에 대하여 분석함으로써 갑상선암의 발병에 있어 갑상선자극호르몬의 역할을 확인하고자 하였다.

### 방 법

2005년 1월부터 2007년 12월 사이에 수술 받은 환자 중 갑상선 결절로 진단 받은 346명의 환자를 대상으로 후향적으로 의무 기록을 분석하였다. 수술 전 혈청 갑상선자극호르몬은 비방사성 면역계수 측정법으로 측정하였으며 그 참고치는 0.17~4.05 uIU/ml이었다. 각 결절의 진단을 비롯한 각종 병리학적 사항은 수술 후 병리 보고서에 기초하여 분석하였다. 통계학적 분석은 Student's paired t-test와 Chi-square test를 이용하여 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

### 결 과

연령 분포는 13세부터 72세까지이었으며 40대와 50대에 가장 호발하였다. 남자는 50명 여자는 296명으로 남녀 비율은 1 : 5.9로 여자가 5배 이상 많았다. 전체 346명의 갑상선

책임저자 : 김훈엽, 서울시 성북구 안암동 5가 126-1  
☎ 136-705, 고려대학교병원 안암병원 외과  
Tel: 02-920-6849 Fax: 02-928-1631  
E-mail: endocrsurg@gmail.com

접수일 : 2010년 7월 8일, 게재승인일 : 2010년 10월 2일

결절 환자 중 237명(69%)이 최종적으로 고분화 갑상선암이었고 그 중 유두암 224명(95%), 소포암 11명(4%)으로 최종 진단되었다. 미분화암은 없었고, 수질암 환자는 1명이 있었으며, 허들세포암 1명, 나머지 109명은 모두 양성 갑상선 결절로 최종 진단되었다(Table 1). 유두암은 남녀 비율은 34명(18%)과 190명(82%)로 1 : 5.6이었다. 나이는 평균 50세였으며 종양의 크기는 1.5 cm이었다. 여포암의 경우 11예 모두 여자에게서 발생하였으며 평균 나이는 51세 이었고 종양의 크기는 3.4 cm이었다(Table 2).

**Table 1.** Clinical characteristics between malignant and benign lesions

	Malignancy	No malignancy	P value
Case	235	109	
Sex (M/F)	34/201	16/93	0.9588
Mean age (range)	49.95 (13~79)	49.65 (20~77)	0.8320
Mean nodule size (range)	1.19 (0.1~7 cm)	2.12 (0.3~6.5 cm)	<0.0001
No. of nodule			0.0109
Single	161 (68.51%)	89 (81.65%)	
Multiple	74 (31.49%)	20 (18.35%)	

**Table 2.** Clinical characteristics of papillary and follicular carcinoma

	Number	224	11
Gender	Male	34 (18%)	0 (0%)
	Female	190 (82%)	11 (100%)
Age (Mean)		13~79 (50)	32~79 (51.2)
Mean size (cm)		1.5	3.4
No. of nodules	Single	151 (67%)	10 (91%)
	Multiple	73 (33%)	1 (9%)
Lymph node metastasis	Negative	154 (69%)	11 (100%)
	Positive	70 (31%)	0 (0%)

수술 전 혈청 갑상선자극호르몬 수치와 관련지어 분석하였을 때 혈청 갑상선자극호르몬 수치의 증가와 고분화 갑상선암의 발생이 유의하게 연관이 있었다( $P<0.01$ ) (Table 3). 고분화 갑상선암의 진단 확률은 수술 전 갑상선자극호르몬 수치가 0.17 uIU/ml 미만인 갑상선 기능 항진 환자에서는 65% (29명 중 19명)이고 수술 전 갑상선자극호르몬 수치가 0.17에서 4.05 사이인 정상 갑상선 기능을 보인 환자에서 68% (291명 중 198명)인데 반해, 4.05 uIU/ml 이상일 경우에는 77% (26명 중 20명)였다(Table 4). 5 uIU/ml 이상일 경우에는 80% (15명 중 12명)였다( $P=0.20$ ). 수술 전 갑상선호르몬제를 복용하지 않은 상태에서 정상 갑상선 기능을 보인 환자 군에서도 갑상선자극호르몬 수치를 그 평균인 1.4 uIU/ml를 기준으로 나누어 보았을 때, 1.4 uIU/ml 미만인 군에서의 고분화 갑상선암일 확률이 61% (124명 중 76명)에 비해 그 이상인 군에서의 확률은 71% (160명 중 115명)로 높았다( $P=0.06$ ). 나이에 따라 분석 하였을 때 20대 보다 연령이 증가함에 따라 갑상선자극호르몬 수치가 증가 됨을 알 수 있었다(Fig. 1).

종양의 크기는 0.1 cm에서 7.0 cm까지 다양 하였으며 암종을 크기에 따라 분류 하였을 때 크기가 증가함에 따라 갑상선자극호르몬 의 수치가 비례적 증가는 보이지 않았으나 최대 직경 2 cm 이상인 분화 갑상선암 군에서의 평균 갑상

**Table 3.** Mean preoperative TSH levels compare with malignant and benign thyroid lesions

	Malignancy	No malignancy	P value
Total case	235	109	
Mean TSH (mIU/L)	2.09	1.49	0.0056
(Range)	(0.02~24.89)	(0.02~6.36)	
Exclusion of levothyroxine	224	108	0.0012
Mean TSH (mIU/L)	2.15	1.45	
(Range)	(0.02~24.89)	(0.02~5.38)	

**Table 4.** Analysis of clinical findings according to the TSH levels

TSH (uIU/ml)	No.	Age	Size (cm)	Sex		No. of nodules	
				M	F	Single	Multiple
<0.17	29						
No malignancy	10	52.4	1.9	1	9	9	1
Malignancy	19	46.8	1.2	2	17	13	6
0.17~4.05	291						
No malignancy	93	48.5	2.2	14	79	74	19
Malignancy	198	50.8	1.7	29	169	135	63
>4.05	26						
No malignancy	6	51.5	2.3	1	5	6	-
Malignancy	20	44.8	1.0	3	17	15	5

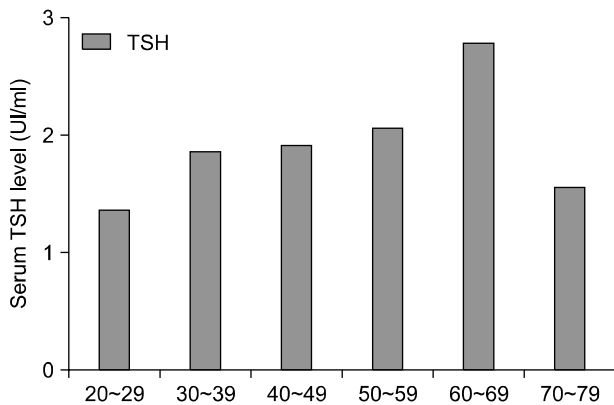


Fig. 1. Distribution of serum TSH level comparison with age in differentiated thyroid cancer. The serum TSH level was highly elevated in high risk group for 20~49 years old.

선자극호르몬 수치는 1.87 uIU/ml로 2 cm 미만인 군에서의 2.12 uIU/ml에 비해 유의하게 낮았다( $P < 0.01$ ).

림프절 전이를 동반한 고분화 갑상선암 군에서의 평균 갑상선자극호르몬 수치 또한 3.08 uIU/ml로 림프절 전이를 동반하지 않은 군의 2.09 uIU/ml에 비해 유의하게 높았다( $P < 0.01$ ) (Table 4).

고립성 종양이 아닌 다발성 분화 갑상선암 환자의 수술 전 평균 갑상선자극호르몬 수치는 2.14 uIU/ml로 단일 고분화 갑상선암 군에서의 2.07 uIU/ml에 비해 유의하게 높았다( $P < 0.01$ ). 특히 최대 직경 1 cm 미만인 미세 유두암 환자만을 대상으로 분석해 보았을 때에도 림프절 전이가 동반된 환자 군은 없었으며, 다발성 암 환자 군에서 그 반대 군에 비하여 수술 전 평균 갑상선자극호르몬 수치가 유의하게 높았다( $P < 0.01$ ).

## 고 찰

단독 갑상선 결절은 남자에 비해 여자에서 4배 정도 많고 나이가 많아질수록 발생 빈도가 늘어난다. 2009년 발생률이 30% 증가함으로써 여성 암 중 1위가 되었다. 이는 건강 검진 및 초음파 검사의 발달로 크기가 작은 종괴도 발견이 잘 되기 때문이다. 갑상선암 중 가장 흔한 유두암은 어느 연령에서나 생길 수 있지만 대부분 20~40대에 생기며 과거에 이온화방사선에 노출된 과거력과 관련이 있다.(6) 본 연구의 유두암과 여포암의 경우 평균 나이 50세와 51.2세로 양성결절 보다 높은 연령에서 호발하는 것을 알 수 있었다. 발생연령은 유두암은 13세에서 79세까지 다양하였으나 여포암은 32세~79세로 30대 이전에는 발생하지 않았다. 무통성으로 성장하고 경부의 림프절 전이가 흔하지만 경부 림프절의 전이만으로는 예후에 크게 영향을 미치지 못한다. 그러나 국소 재발에 영향을 주는 인자로 인정되고 있다.(6) 유두암은 수술 당시 림프절 전이가 31% (224예 중

70예)에서 발견되었으나 여포암은 한 증례도 전이가 발견되지 않아 본 연구에서도 유두암이 국소 재발이 좀 더 많을 수 있음을 시사하였다.

고분화 갑상선암과 양성종양을 예측하는 인자로는 나이, 성별, 종양의 크기 및 방사선 조사 병력 등이 있으며, 저 음영의 불분명한 경계를 가지고 미세석회화 및 결절 내 혈류의 증가 등의 초음파 소견으로 예측을 할 수 있다.(7-9) 최근에는 고분화 갑상선암은 갑상선자극호르몬 수용체를 발현하는 것이 잘 알려져 있으며 종양의 성장, 침윤 및 혈관생성에도 관여하는 것으로 되어있다.(4,5,10,11) 그러나 발병 과정에 대하여는 그 역할에 논란의 여지가 많다. 수술 전 갑상선자극호르몬의 수치를 분석함으로써 고분화 갑상선 종양의 악성 관련여부를 예측 할 수 있다면 많은 도움이 되리라 생각한다.

고분화 갑상선암의 경우 나이에 따라 혈중 갑상선자극호르몬 수치는 20대 보다 나이가 증가할수록 증가되는 경향이 관찰되었다. 갑상선암은 연령이 증가함에 따라 빈도가 증가되며 활동기에 암의 발생률이 높음을 알 수 있으며 70대가 되면 TSH의 수치는 급격히 감소되는 경향이 있었다.

갑상선자극호르몬이 갑상선암의 성장인자이며 체외에서 갑상선 호르몬을 투여하여 혈중 갑상선자극호르몬 농도를 낮추면 갑상선암 환자의 재발과 사망률을 낮춘다고 보고되어 있다.(12) 이는 높은 혈중 갑상선자극호르몬 농도가 종양과 발암을 일으킬 소지가 있는 갑상선 조직에 친화성을 보이는 것으로 해석할 수 있다.(11) 본 연구에서는 수술 전 혈청 갑상선자극호르몬 수치가 0.4 uIU/ml 미만인 환자는 총 43명이었고 이 중 고분화 갑상선암이 25명으로 58% 인 반면, 5 uIU/ml 이상인 경우는 15명 중 12명이 고분화 갑상선암으로 진단되어 80%를 차지하였으며 통계학적으로 유의하였다( $P < 0.01$ ). 혈중 갑상선자극호르몬 농도가 5 uIU/ml 보다 높은 것이 암종을 시사할 수 있는 하나의 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다. 허들세포종양이나 소포종양인 경우에는 약 20%에서 악성변화가 있는데 수술 전 악성변화를 나타내는 인자는 아직 잘 알려져 있지 않다. 더구나 동결조직 검사에서도 선종과 암종을 진단하는데 제한적이다. 이때 혈중 갑상선자극호르몬의 농도가 5 uIU/ml보다 높을 경우에는 악성일 가능성을 생각하여 갑상선 전 적출술을 시행하는 것을 고려하여야 할 것이다. Jin 등(11)은 갑상선자극호르몬 농도가  $>5.5$  uIU/ml 일 경우에는 갑상선 전 적출술을 권고하였다.

종양의 크기가 양성과 악성의 기준이 되지는 못하며 오히려 양성인 경우에 종양의 크기가 더 크다는 보고도 있다.(13) 유두암과 소포암을 비교하였을 때 각각의 평균 크기는 1.5 cm와 3.4 cm로 특히 유두암은 크기와 상관없음을 알 수 있었다. 이와 같이 본 연구에서도 종양의 크기가 악성변화와 관계가 없었으며, 분화 갑상선암의 경우 종양의 크기가 증가함에 따라 혈중 갑상선자극호르몬의 수치와 증가

되는 양상은 관찰되지 않았다. 암종 군을 분석하였을 때 최대 직경 2 cm 이하에서 오히려 2 cm 이상보다 평균 수치가 각각 1.87 uIU/ml와 2.12 uIU/ml로 더 높았다( $P < 0.01$ ). 이는 갑상선자극호르몬이 암종이 발생한 후 성장에 관여하기 보다는 암종의 초기 단계인 발암과정에 더 관계가 있을 것으로 생각되나 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

림프절 전이를 동반한 갑상선암 군에서 갑상선자극호르몬의 수치가 3.08 uIU/ml로 전이를 하지 않은 군의 2.09 uIU/ml 보다 통계적으로 유의하게 높은 점으로 보아 갑상선자극호르몬이 암 발생의 초기 단계에 영향을 줄 뿐 아니라 암의 침윤 및 혈관생성에도 관여할 것으로 생각된다. 또한 림프절 전이를 한 경우 크기가 2 cm인 경우와 비교하여 볼 때 약 1 uIU/ml 정도 높음을 알 수 있었다.

갑상선자극호르몬 증가를 분석할 때 한 가지 고려해야 할 점은 갑상선자극호르몬 증가의 원인이 될 수 있는 갑상선 기능 저하증, 특히 림프구갑상선염 즉 하시모토갑상선염의 동반여부뿐만 아니라 염증의 정도 등도 파악하여야 정확한 결과가 있을 것으로 생각된다.

혈청 갑상선자극호르몬 농도와 다른 관여 인자를 종합하여 갑상선암에 대한 예측 확률을 높이고 제 2의 수술의 피할 수 있을 것으로 기대하며 이를 뒷받침하기 위해서는 대단위의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

혈청 갑상선자극호르몬 수치가 증가할수록 갑상선 결절이 고분화 갑상선암일 가능성이 높았다. 그러나 수술 전 갑상선자극호르몬의 수치의 증가는 갑상선 기능 저하증 혹은 하시모토갑상선염 등의 여러 상황을 통해 발생할 수 있기 때문에 갑상선의 악성 결절 병변을 예측하는 방법에 대한 가능성에 대해 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각 된다.

## REFERENCES

- 1) The Korean Society of Pathologists. Textbook of Pathology. Endocrine Disease. 7th ed. Gomoonsa; 2010.
- 2) Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3710-2.
- 3) Udelsman R, Chen H. The current management of thyroid cancer. *Adv Surg* 1999;33:1-27.
- 4) Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003;28:205-12.
- 5) Shi Y, Zou M, Farid NR. Expression of thyrotrophin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:269-74.
- 6) Jung HJ, Hong SJ. Central neck lymph node metastasis from papillary thyroid cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;55:787-93.
- 7) Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742-62.
- 8) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
- 9) Cappelli C, Pirola I, Cumetti D. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol* 2005;63:689-93.
- 10) Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-301.
- 11) Jin J, Machekano R, Mchenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg* 2010;199:294-8.
- 12) Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-23.
- 13) Haymart MR. Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *Oncologist* 2009;14:216-21.

1) The Korean Society of Pathologists. Textbook of Pathology.