

갑상선기능항진증과 열결절로 나타난 갑상선유두암 1예

분당서울대학교병원 내분비내과, 서울대학교 의과대학 내과학교실

공성혜, 이서영, 양예슬, 문재훈

Papillary Thyroid Carcinoma Presented as a Hot Nodule with Hyperthyroidism

Sung Hye Kong, Seo Young Lee, Ye Seul Yang and Jae Hoon Moon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

We report a case of a 74-year-old woman who was incidentally found to have a single thyroid nodule. Laboratory evaluation showed undetectable serum thyroid stimulating hormone and elevated free thyroxine levels. ^{99m}Tc thyroid scan showed a hyperfunctioning autonomous nodule in a right lobe of the thyroid. Thyroid ultrasonography showed a 2.2 cm sized nonhomogeneous spiculated nodule with microcalcification, and which was identical with the hyperfunctioning nodule confirmed in thyroid scan by ^{99m}Tc single photon emission computed tomography/computed tomography. Fine needle aspiration was done, and cytology reported as suspicious of malignancy. The patient underwent total thyroidectomy with central neck dissection, and pathology was consistent with papillary thyroid carcinoma. This case report demonstrates that diagnosis of a hyperfunctioning autonomous thyroid nodule does not preclude the possibility of thyroid cancer. Clinicians should consider further evaluation such as ultrasonography and fine needle aspiration in patients with hyperfunctioning autonomous nodules.

Key Words: Hyperfunctioning nodule, Thyroid cancer, Radionuclide imaging, Ultrasonography

서 론

우연히 발견되는 갑상선결절은 임상에서 자주 접할 수 있는 질환으로, 90% 정도는 양성으로 진단되며, 일부분이 악성으로 진단된다.¹⁾ 갑상선결절을 처음 발견하였을 때의 첫 검사는 갑상선자극호르몬 검사를 포함한 갑상선기능검사로, 이 검사에서 갑상선기능항진증으로 진단되는 경우도 드물지 않다. 이러한 결절이 방사성요오드 스캔, 혹은 ^{99m}Tc 단일광자단층촬영/전산화 단층촬영(single photon emission computed tomography/computed tomography, SPECT/CT)에서 열결절로 보이

는 경우는 자율기능성 갑상선선종으로 분류되며, 대개 악성의 가능성을 배제할 수 있다고 알려져 있다. 같은 맥락에서, 2015년 미국갑상선학회 가이드라인에서는 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)이 정상 이하일 경우 방사성핵종을 이용한 갑상선스캔(radionuclide thyroid scan)을 시행하고, 여기에서 열결절로 확인될 경우 세포병리검사가 필요 없다고 명시하고 있다.²⁾ 최근 저자들은 갑상선기능항진증이 동반된 열결절을 가진 환자에서 갑상선유두암으로 진단되어 갑상선전절제술을 시행한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received May 4, 2016 / Revised May 11, 2016 / Accepted May 12, 2016

Correspondence: Jae Hoon Moon, MD, PhD, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel: 82-31-787-7068, Fax: 82-31-787-4052, E-mail: jaemoon76@gmail.com

Copyright © 2016, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

74세 여자 환자가 1주일 전 타원에서 건강검진으로 시행한 갑상선초음파에서 우연히 발견된 우측 갑상선 결절 및 갑상선증독증을 주소로 내원하였다. 내원 2개월 전부터 간헐적인 심계항진이 있었으나 체중감소 및 경부통증은 동반되지 않았다. 과거력에서 산후 갑상선 이상을 포함한 갑상선질환의 병력은 없었으며 두경부의 방사선 조사력은 없었다. 기저 질환으로 고혈압, 고지혈증에 대하여 약제를 복용하고 있었다. 신체 검진상 혈압과 맥박수는 정상 범위였고, 시진상 목 부위의 갑상선 비대는 명확하지 않았다. 경부림프절 축진을 포함한 신체 검진은 정상 소견이었다.

시행한 갑상선기능검사에서 유리 T4 2.59 ng/dL (0.89-1.79), 총 T3 138.4 ng/dL (79-200), 갑상선자극호

르몬 $<0.01 \mu\text{IU/mL}$ (0.3-4.0)으로 갑상선증독증이 관찰되었으며 갑상선자가항체검사에서 갑상선자극호르몬 수용체 항체(TSH-binding inhibitor immunoglobulin, TBII)가 3.55 IU/L (0-1.0 IU/L)로 양성 소견을 보였으나 갑상선자극글로불린 항체(thyroglobulin antibody, TgAb) 및 갑상선과산화효소에 대한 항체(anti-thyroid peroxidase antibody, anti-TPOAb)는 음성이었다. 내원하여 시행한 T^{99m} 갑상선스캔에서 갑상선 우엽의 열결절(hot nodule)이 관찰되었으며(Fig. 1A), 갑상선초음파에서 우측 갑상선의 $2.2 \times 1.9 \times 1.6 \text{ cm}$ 크기의 침상(spiculated) 경계를 보이는 미세칼슘 침착을 동반한 결절이 관찰되었다(Fig. 2). ^{99m}Tc SPECT/CT와 CT 영상을 통해 갑상선스캔상의 열결절과 초음파에서 관찰되는 미세칼슘 침착 동반 결절이 동일한 결절임을 확인하였다(Fig. 1B, C).

상기의 갑상선 우엽의 결절에 대하여 초음파 소견에

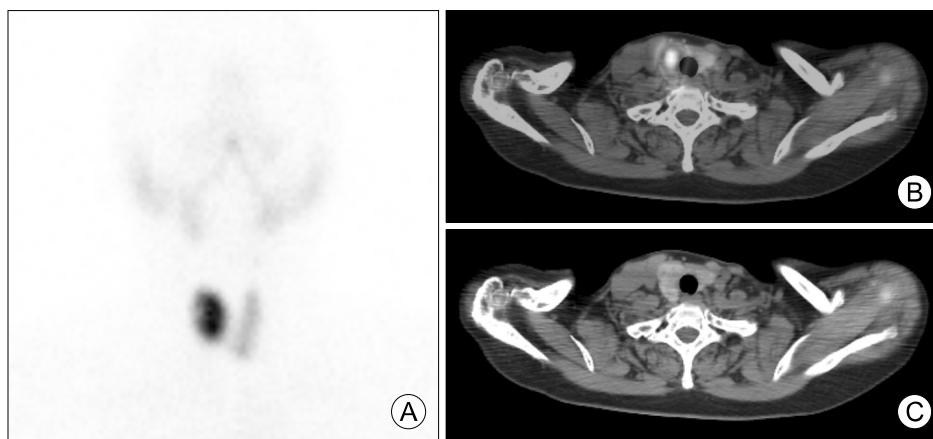


Fig. 1. Thyroid scan (A), ^{99m}Tc SPECT/CT (B), and CT scan (C) showed about 2 cm sized hot nodule in upper pole of right lobe ($^{99m}\text{TcO}_4$ uptake: 3.3%). SPECT/CT: single photon emission computed tomography/computed tomography.

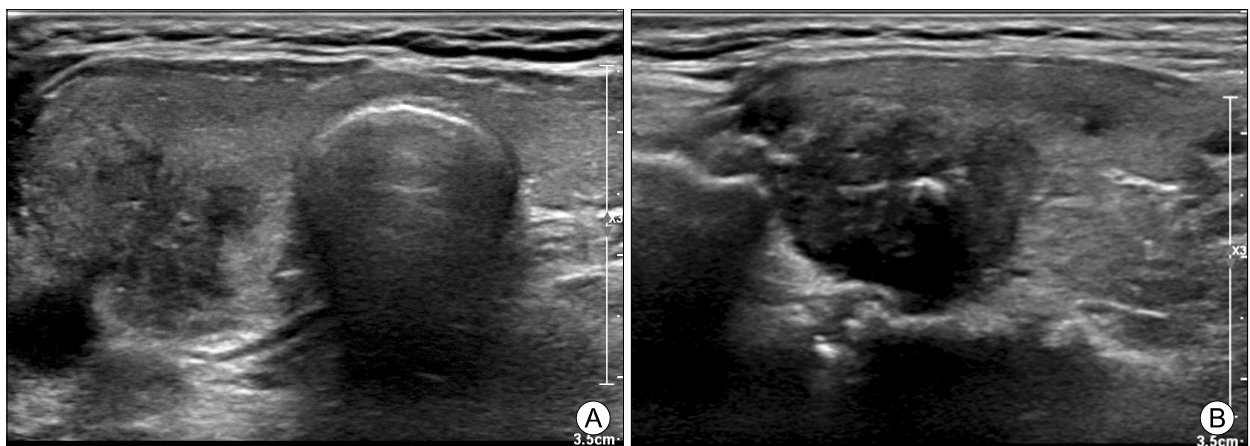


Fig. 2. Transverse (A) and axial (B) view of ultrasonogram of thyroid. The nodule with a spiculated margin in the right upper pole was suspicious for malignancy. It was markedly hypoechoic and had microcalcification.

서 악성을 시사하는 소견이 관찰되어 초음파유도하 세침흡인검사를 시행하였고, 그 결과 악성 의심 소견(suspicious for malignancy)으로 진단되어 수술을 계획하였다. 환자는 수술 전까지 항갑상선제(methimazole) 5 mg을 복용하였고, 수술 당시 갑상선기능검사는 유리 T4 1.66 ng/dL, 총 T3 178 ng/dL, 갑상선자극호르몬 <0.05 μ IU/mL로 측정되었다. 수술은 갑상선전절제술 및 중심경부 림프절절제술(total thyroidectomy with central neck dissection)을 시행하였다. 수술 후 병리조직검사에서 갑상선유두암으로 진단되었다. 육안으로 보았을 때 가까운 피막에 맞닿아 있는 직경 2.1 cm 크기의 결절이 관찰되었으며, 현미경으로 보았을 때 유두암 세포들이 관찰되었다(Fig. 3). 절제된 15개 중 3개에서 림프절의 전이가 동반되었으며, 갑상선주변조직침윤(minimal extrathyroidal extension)이 동반되었다(pT3N1a). 동반한 림프구성 갑상선염(lymphocytic thyroiditis) 등의 염증 소견은 관찰되지 않았다. BRAF 유전자 염기서열 검사에서 BRAF (V600E) 돌연변이 양성으로 확인되었다.

환자는 수술 후 일시적인 저칼슘혈증이 있었으나 특별한 투약 없이 1주일 이내 회복되었다. 수술 1개월 후 유리 T4 2.06 ng/dL, 총 T3 113 ng/dL, 갑상선자극호르몬은 0.05 μ IU/mL로 levothyroxine 150 μ g을 복용 중이다. 간헐적인 심계항진은 호전되었으며, 현재까지 합병증 동반 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

갑상선결절은 매우 흔하며, 그중 7-15% 정도는 갑상선암으로 진단된다.¹⁾ 갑상선결절이 발견되면 혈청 갑상선자극호르몬 검사를 포함한 갑상선기능검사를 먼

저 시행하게 된다. 갑상선자극호르몬이 정상보다 낮으면 결절이 열결절, 온결절 혹은 냉결절인지를 알기 위하여 갑상선스캔을 시행하고, 열결절일 경우 악성의 가능성이 거의 없다는 판단 하에 조직검사를 생략할 수 있다고 2015년 미국갑상선학회 가이드라인에서 권고하고 있다.²⁾

하지만 고해상도 초음파의 발달 및 보급으로 갑상선결절에 대하여 일반적으로 초음파를 시행하게 되면서, 지금까지의 견해와는 달리 갑상선 열결절임에도 불구하고 초음파상 악성을 시사하는 소견이 발견되어 조직검사를 하는 환자들의 증례가 발생하고 있으며,³⁻⁷⁾ 최근 국내에서도 열결절이 갑상선유두암으로 진단된 비슷한 증례를 보고한 바 있다.⁸⁾ 전 세계적으로 단일 열결절에서 악성으로 진단된 적은 수의 증례들이 보고된 바 있으며 단일 열결절을 수술한 증례를 모아서 후향적으로 분석한 한 연구에 따르면, 열결절의 3.1%가 악성으로 진단되었다. 이 보고에 포함된 사람들의 평균 나이는 47세, 여성이 78%로, 갑상선유두암이 전체의 47.1%로 가장 많았고, 갑상선여포암(thyroid follicular carcinoma)이 36.4%, 갑상선휘틀세포암(thyroid Hurthle cell carcinoma)이 7.8%로 보고된 바 있다. 또한, 갑상선유두암으로 발견된 증례 중 18.2%가 여포 변이 갑상선유두암(follicular variant thyroid papillary carcinoma)으로 보고되었다.³⁾ 이는 미국의 갑상선결절에서 진단되는 갑상선암의 종류 중 85%가 갑상선유두암이고, 갑상선여포암은 10%, 갑상선휘틀세포암은 3%에 불과한 점을 고려할 때에 갑상선여포암과 갑상선휘틀세포암의 비율이 열결절에서 좀 더 높은 것을 시사한다.⁹⁾ 최근 국내에서 보고된 한 단일기관연구에서는 갑상선스캔상 열결절로 확인된 107명의 환자(평균 나이 53세, 여성 90%) 중 7명에서 갑상선암이 진단되었으나 이 중

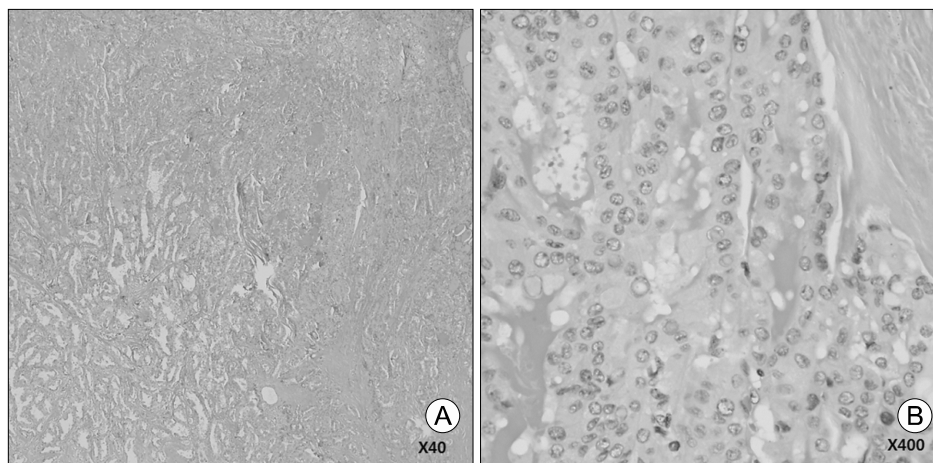


Fig. 3. Histological analyses with hematoxylin and eosin staining. (A) Papillary and follicular features in right lobe tumor ($\times 40$). (B) Classic nuclear features of papillary thyroid cancer were observed including pale chromatin, pseudoinclusions, and nuclear grooves ($\times 400$).

4명은 열결절이 아닌 동반된 다른 결절에서 갑상선암이 진단되었고 3명은 열결절 자체에서 진단되었는데, 각각 여포 변이 갑상선유두암, 갑상선여포암, 미분화갑상선암(anaplastic thyroid carcinoma)으로 진단되었다.⁴⁾ 이에 현재까지 각 보고들의 환자 특성이 상이하여, 열결절에서 호발하는 갑상선암의 종류에 대해서는 추가적인 증례보고 및 연구가 필요할 것으로 사료된다.

한편, 이들 보고들에 비하여 실제 전체 열결절이 갑상선암일 확률은 이보다는 다소 낮을 것으로 추정되는데, 이들 보고의 경우 대부분 초음파유도하 세침흡인 검사에서 암이 의심되었던 경우를 수술한 경우이기 때문에 빈도가 실제보다 소폭 높게 왜곡되어 보고되었을 가능성이 있기 때문이다. 또한, 앞서 언급한 국내의 보고에서 악성으로 최종 진단되었던 열결절의 초음파 소견이 모두 '불확실한 소견의 결절(indeterminate nodule)' 이고 해당 결절의 세침흡인검사 결과가 모두 '비진단적(nondiagnostic)' 또는 '비정형(atypia of undetermined significance, AUS)'이었던 반면, 최종 병리 결과에서 미분화갑상선암으로 확진된 예를 포함하고 있어서 과연 최종 병리 결과를 보인 결절이 해당 열결절이 맞는지 여부에 대한 논란의 여지가 있다.⁴⁾ 본 증례의 열결절은 초음파검사 및 세포병리검사에서 악성 의심 소견이 확인되어 수술까지 진행하였고, 최종 병리 결과 및 BRAF 유전자 염기서열 검사에서 BRAF 염기서열 변이를 동반한 전형적인 갑상선유두암으로 진단되었다. 또한, ^{99m}Tc SPECT/CT를 촬영함으로써 갑상선스캔에서의 열결절이 초음파에서 보이던 악성 의심 소견과 동일 결절을 해부학적으로 확인하여 진단의 신뢰성을 높였다.

열결절로 발견된 갑상선암의 경우 그 기전은 아직까지 명확히 밝혀진 바는 없지만, 일부 외국의 증례에서 갑상선자극호르몬 수용체 유전자의 변이(TSH receptor gene mutation)가 열결절에서 진단된 갑상선유두암 환자에서 발견된 바 있다.⁵⁾ 본 증례의 한계점으로 이러한 분자유전학적 이상에 대한 조사가 이루어지지 않은 점이 있어, 우리나라에서도 기전에 관한 연구가 추후 필요할 것이다.

본 증례에서 종양이 림프절전이를 동반한 병기 pT3N1a로 진단되었다는 점을 고려할 때, 열결절에서 갑상선암일 가능성을 배제하지 못할 뿐만 아니라 진행된 갑상선암일 가능성까지 고려하여야 할 것으로 사료된다. 따라서 앞서 언급한 미국갑상선학회의 갑상선결절의 진단에 대한 가이드라인과는 달리, 갑상선 열결절이라 하더라도 갑상선초음파상 악성 의심 소견이 보일 경우 세포검사 등의 추가적인 진단적 접근을 고려

해야 함을 시사한다. 다만 가이드라인이 비용-효과의 측면을 반영하였다는 점을 고려하면, 추가적인 증례보고 및 연구가 더 이루어져야 할 것이다.

본 증례는 자율기능성 단일 갑상선결절이 악성으로 의심되어 갑상선전절제술을 시행하고 갑상선유두암으로 최종 진단된 예이다. 가이드라인에서 권고하고 있는 것과는 달리 본 증례에서는 열결절임에도 불구하고 초음파검사에서의 악성 의심 소견에 대한 감별을 위하여 조직검사를 시행하여 암으로 진단되었다. 이 증례에서 볼 수 있듯이 갑상선스캔 및 갑상선기능검사에서 자율기능성을 보이는 열결절이라도 암일 가능성이 있음을 인지하고, 필요 시에는 정확한 진단을 위하여 추가적인 검사를 고려해야 할 것이다.

중심 단어: 자율기능성결절, 갑상선유두암, 갑상선초음파, 갑상선스캔.

References

- 1) Hegedus L. *Clinical practice. The thyroid nodule.* N Engl J Med 2004;351(17):1764-71.
- 2) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
- 3) Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyroid Res* 2013;6(1):7.
- 4) Lee ES, Kim JH, Na DG, Paeng JC, Min HS, Choi SH, et al. Hyperfunction thyroid nodules: their risk for becoming or being associated with thyroid cancers. *Korean J Radiol* 2013;14(4):643-52.
- 5) Mircescu H, Parma J, Huot C, Deal C, Oligny LL, Vassart G, et al. Hyperfunctioning malignant thyroid nodule in an 11-year-old girl: pathologic and molecular studies. *J Pediatr* 2000;137(4):585-7.
- 6) Tfayli HM, Teot LA, Indyk JA, Witchel SF. Papillary thyroid carcinoma in an autonomous hyperfunctioning thyroid nodule: case report and review of the literature. *Thyroid* 2010;20(9):1029-32.
- 7) Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(6):719-25.
- 8) Kim JH, Na GJ, Kim KW, Ko HJ, Jeon SW, Kim YJ, et al. Papillary thyroid carcinoma manifesting as an autonomously functioning thyroid nodule. *Endocrinol Metab* 2012;27(1):59-62.
- 9) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83(12):2638-48.