하시모토 갑상선염이 있는 환자에서의 갑상선 전이암의 진단: 유방암 및 폐암의 전이 증례

서울대학교병원 내과¹, 핵의학과²

임승균¹, 최홍윤², 임석아¹, 조선욱¹

Thyroid Metastasis from Breast and Lung Cancer in Patients with Underlying Hashimoto's Thyroiditis

Seung-Gyun Im¹, Hongyoon Choi², Seock-Ah Im¹ and Sun Wook Cho¹

Departments of Internal Medicine¹ and Nuclear Medicine², Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Metastatic disease involving the thyroid gland is uncommon. Thyroid metastases has been previously described from several primary cancers of lung, breast, and kidney. Because of the lower incidence and ambiguous clinical significance, it is not easy to consider thyroid metastasis and decide the optimal time for performing diagnostic examination. Here, we reported two cases of metastatic diseases of thyroid in patients who had underlying Hashimoto's thyroiditis: a 39-year-old woman who had thyroid metastasis of breast cancer with underlying Hashimoto's thyroiditis, and a 44-year-old woman with metastatic lung cancer.

Key Words: Thyroid, Metastasis, Hashimoto's thyroiditis

서 론

갑상선 원발암이 아닌 기타 암이 갑상선으로의 전이 되는 경우는 흔치 않으며 주로 다장기로의 전이가 확인된 암에서의 갑상선 전이가 발생하게 된다.¹⁾ 갑상선으로의 전이는 부검 시 1.25-24% 정도의 빈도로 보고가 되고 있으며 주로 임종기에 발생하는 현상으로 보고되어 있다.²⁾ 갑상선으로의 가장 흔한 전이를 보이는 전이성 암은 신세포암이며, 이외에 대장암, 폐암, 유방암도 갑상선으로의 전이가 알려져 있다.³⁻⁵⁾ 그러나 과거력으로 암이 있는 상태에서 새로 발생한 갑상선결절의 경우, 양성 갑상선결절, 갑상선 원발 악성종양, 갑상선으로의 전이암 세 가지 사이의 구분은 영상학적으로는 어려워 이를 구분하기 위해서는 생검이나 갑상선 절제술이 필요한 경

우가 많다.^{6,7)} 최근 저자들은 기저 질환으로 하시모토 갑상선염이 있었던 환자에서 진행된 전이성 유방암의 갑상선 조직 내로의 전이 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

증례 1

39세 여자 환자가 [¹⁸F]fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) 상 확인된 갑상선의 FDG 섭취율 증가를 주소로 내분비내과 외래에 내원하였다. 환자는 10년 전 좌측 침윤성 유방암(점액성 유방암과 미세유두상암이 혼합된 침윤성 관상선암)을 진단받고, 국소진행성 유방암

Received May 8, 2020 / Accepted May 22, 2020

Correspondence: Sun Wook Cho, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 82-2-2072-4761, Fax: 82-2-762-9662, E-mail: swchomd@snu.ac.kr

Copyright © 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.

에 대하여 수술 전 선행 항암요법 시행 후 부분 반응 상태로 2005년 1월 좌측 유방 보존 수술과 액와림프절 광청술을 시행받았다. 수술 후 병리학적 병기는 IIC기였고, 에스트로겐 수용체 양성, 림프절 양성 유방암에 대한 수술 후 6회의 보조 항암 화학요법 후 좌측 유방, 액와 및 쇄골 위 림프절에 대한 보조 방사선치료 및 보조 내분비 요법으로 tamoxifen을 투여하였다. 2008년부터 수술한 동측의 좌측 유방 피부 변색으로 시행한 생검에서 에스트로겐 수용체 음성인 침윤성 미세유두상암 소견을 보여 수술 전 선행 항암요법 후 좌측 근치유방절제술 시행하였고, 병리결과상 림프관 내에 종양 색전이 확인되어 수술 후 추가적인 보조항암요법을 시행하였고 2004년 진단되었던 에스트로겐 수용체 양성 유방암에 대한 보조 내분비 요법인 tamoxifen을 복용하였다. 그러나 2009년 8월 흉벽 피부 전이 및 경부 림프절 전이가 발생하였고, 전이성 유방암에 대한 항암화학요법을 지속하였다.

내분비내과 내원 당시 문진상 두경부의 통증 및 불편감을 호소하지 않았고, 체중 변화, 무기력감, 심계항진, 소화기계 증상 등의 전신 증상도 부인하였다. 신체검진상 양측 갑상선은 비대하지 않았으며, 양측 갑상선의 압통도 없었다. 갑상선기능검사 상 유리 T4 1.34 ng/dL (참고치, 0.70-1.48 ng/dL), 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 0.98 uIU/mL (참고치, 0.4-4.1 uIU/mL), 총 T3 181 ng/dL (참고치, 87-184 ng/dL)로 정상 갑상선 기능이 확인되었으며 갑상선자극호르몬 수용체 항체 7.8% (참고치, 0-1%), 갑상선글로불린 항체 195 U/mL

(참고치, 0-60 U/mL), 마이크로솜 항체 323 U/mL (참고치, 0-60 U/mL)로 상승되어 있었다. 시행한 갑상선 초음파 상 균질하지 않은 우측 갑상선의 에코 음영 및 비대 확인되었고, 양측 갑상선에 국소 병변은 없었다(Fig. 1A). 전신 ^{18}F FDG PET/CT 상에서는 양측 갑상선 미만성의 ^{18}F FDG 섭취가 관찰되었으며, 우측 갑상선의 섭취가 우세하였다(Fig. 2A).

당시 하시모토 갑상선염의 가능성이 우세하며 갑상선 이외 부위의 명확한 유방암의 추가 진행은 확인되지 않아 안정 병변(stable disease)으로 판단하고 기존 항암화학요법을 유지하였다. 2012년 4월, 추적 관찰로 시행한 갑상선 초음파상 우측 갑상선 종대의 진행소견이 보였으나 갑상선염의 지속으로 평가하였다(Fig. 1B). 2013년 10월, 시행한 갑상선 초음파상 우측 갑상선 종대 외에 양측 경부 림프절의 비대 소견 관찰되었고, 전신 ^{18}F FDG PET/CT 촬영에서 목 양측 level III, IV의 림프절 전이와 갑상선염의 악화로 의심되는 소견이 보였다(Fig. 2B). 악화된 반대쪽 경부림프절 전이의 성상을 알기 위하여 경부림프절의 생검을 시행하였고, 에스트로겐 수용체 양성 유방암의 전이가 확인되었다. 전이성 호르몬 수용체 양성 유방암에 대한 2차 요법으로 난소 기능억제제 GnRH Analogue (Goserelin)와 Tamoxifen으로 항암치료를 변경하였다. 4개월간 안정 병변을 유지 하던 중 2014년 4월, 신체 검진 상 양측 경부 림프절의 종대의 악화와 우측 갑상선 종의 부종이 증가하였고, 갑상선 초음파 시행 시 우측 갑상선의 현저한 비대(Fig. 1C)와, 좌측 갑상선의 국소적 비대(Fig. 1D) 및 양측 갑상선의 불

Fig. 1. Ultrasonographic findings of thyroid gland of Case 1 (2011-2013). Enlargement of right thyroid lobe with heterogeneous echogenicity at sonogram obtained in 2011 (A) and 2012 (B). In 2013, markedly enlarged right (C) and left (D) lobes of thyroid gland is observed with progressive changes of heterogeneous echogenicity.

Fig. 2. Whole body [^{18}F] FDG PET/CT images of Case 1. Diffuse [^{18}F]FDG uptake is observed in both thyroid glands (arrows) in 2011 (A) and 2013 (B). The maximum standardized uptake value (SUVmax) of thyroid glands is increased from 3.7 in 2011 to 4.7 in 2013. Abnormal [^{18}F] FDG uptakes is observed at both neck in 2013 (dotted arrows). The SUVmax of right and left neck lymph nodes are 6.0 and 4.0, respectively.

Fig. 3. Whole body [^{18}F] FDG PET/CT images of Case 2. (A, B) Diffuse [^{18}F]FDG uptake is observed in both thyroid glands on [^{18}F]FDG PET scan as an initial evaluation for lung cancer (arrows). A lung cancer lesion and mediastinal lymph node metastasis shows intense [^{18}F]FDG uptake.

균질한 저에코 음영성의 증가 소견(Fig. 1C, 1D)이 관찰되었고, 전신 PET/CT 상에는 림프절의 크기 증가와 대사의 증가, 양측 갑상선의 과대사와 우측 갑상선의 비대가 관찰되었다. 당시 갑상선기능검사 상 유리T4 0.98 ng/dL, TSH 1.29 uIU/mL, T3 153 ng/dL로 정상 갑상선 기능을 유지하고 있었고, 마이크로솜 항체 49 U/mL로 2011년에 비해 감소된 양상이었다. 이에 우측 갑상선 조직에 대해 중심부 바늘 생검을 시행하였고, 전이성 유방암이 확인되었다. 해당 병변은 에스트로겐 수용체 양성, 프로게스테론 수용체 음성, HER-2 수용체 음성 소견을 보였으며, 갑상선 특이적인 thyroid transcription factor 1 음성을 보여, 유방암의 갑상선 전이암으로 진단하였다. 동시에 시행한 좌측 경부 림프절에서도 동일한 호르몬 수용체 양상을 보이는 유방암 전이가 확인되었다. 이후

환자는 전이성 유방암에 대한 3차 치료로 난소기능 억제제인 GnRH analogue (Gosereline)과 호르몬 수용체 분해제인 fulvestrant 표준 내분비 요법에 CDK4/6 억제제인 palbociclib의 추가 효과를 확인하는 임상시험에 등록되어 8개월간 안정 병변을 유지하다가 2015년 2월 진행성 병변이 된 후 현재까지 전이성 유방암에 대한 10차의 전신 항암 치료제로 전이성 유방암에 대한 치료를 현재까지 지속하고 있다.

증례 2

44세 여자 환자가 2주 전부터 발생한 경부의 미만성 부종을 주소로 내원하였다. 환자는 1년 전 기침을 주소로 검사를 시행하고, 비소세포성 폐선암 IIIB기를 진단 받고, 전이성 폐선암에 대한 1차 항암화학요법 6주기를

시행하였다. 8개월 전, 갑자기 발생한 우측 상하지의 근력저하로 본원 응급실을 방문하였고, 폐암의 뇌 전이로 진단을 받고 감마나이프 방사선 수술을 시행한 후 전이성 폐선암에 대한 2차 항암화학요법을 지속하였으나, 2개월 후 뇌 전이가 진행성 병변이 되어, 4개월 전 2차 감마나이프 방사선 수술을 추가로 시행하였다.

내원 당시 환자는 경부의 미만성 부종과 함께 목의 이물감을 호소하여 내분비내과로 의뢰되었다. 내원하여 시행한 갑상선기능검사 상 TSH 0.77 uIU/mL, 유리 T4 1.04 ng/dL, T3 105 ng/dL로 정상 갑상선 기능을 보였고, 마이크로솜 항체 433 U/mL로 측정되어 하시모토 갑상선염이 의심되었다. 폐암 진단 시 시행한 전신 PET 소견을 다시 살펴보았을 때, 갑상선 조직에 양측 갑상선의 미만성의 포도당 섭취가 확인되어 갑상선 염에 합당한 소견이었다(Fig. 3A). 진단 당시 발견된 갑상선의 포도당 섭취 정도는 폐암 및 종격동림프절 전이의 섭취양상과는 상이하였다(Fig. 3B). 내원 후 시행한 갑상선 초음파상 양측 갑상선이 미만성 비대를 보이며, 실질이 불규칙한 음영을 보이고, 저에코성 변화가 관찰되었다. 우엽의 중간에는 국소 병변이 관찰되었는데, 1.27×0.71×1.47 mm의 경계가 불분명하고, 균질한 저에코성을 보이는

타원형의 종괴였다(Fig. 4). 이에 본 국소 병변에 대해 시행한 갑상선세침검사 상 갑상선 세포 충실도가 증가된 비전형적 클러스터 및 높은 N/C ratio, 다형성된 핵이 관찰되었고, 갑상선 특이적인 thyroglobulin과 PAX-8의 면역조직화학검사를 시행하였을 때 모두 음성으로 확인되어 갑상선에 발생한 전이성 암으로 확인되었고 임상적으로 폐암의 전이로 판단하였다(Fig. 5). 환자는 전이성 폐암에 대한 3차 치료 고려 중 4월부터 음식 섭취 어려움 및 호흡곤란을 호소하였으며 이후 추적 관찰이 소실되었다.

고 찰

하시모토 갑상선염은 갑상선에서 가장 흔한 자가면역성 질환으로 알려져 있으며,⁸⁾ 갑상선 기능 저하증의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.⁹⁾ 하시모토 갑상선염의 진단은 갑상선 과산화수소 및 갑상선글로불린에 대한 항체와 갑상선 초음파에서의 모양을 보고 진단하며 간헐적으로 방사선 요오드의 섭취율을 확인하기도 한다.¹⁰⁾ 그러나 진단과는 별개로 최근 갑상선 외의 악성 종양의 분포 및 감별을 위하여 [¹⁸F]FDG PET/CT를 촬영하는

Fig. 4. Ultrasonographic findings of thyroid gland of Case 2. Enlargement of right (A) and left (B) thyroid lobes with heterogeneous echogenicity. Focal hypoechoic lesion is observed in right upper lobe of thyroid gland (A, arrow).

Fig. 5. Cytologic examination of focal thyroid lesion in Case 2. Increased cellularity (A, ×100) and atypical cells with high N/C ratio, pleomorphic nuclei and glandular pattern (B, ×400) are shown.

것이 일반화되고 있다. [^{18}F]FDG PET/CT 촬영 시 하시모토 갑상선염은 미만성으로 중등도의 섭취율을 보이고 있는 것이 알려져 있으며, 이러한 미만성 흡수는 주로 악성보다는 염증 과정(inflammatory process)과 밀접한 연관이 있다.¹¹⁾ 본 증례 1에서는 [^{18}F]FDG PET/CT로 미만성 섭취가 이루어진 갑상선 병변이 확인되고 갑상선글로불린 항체의 증가로 갑상선으로의 유방암 전이의 가능성보다는 하시모토 갑상선염의 가능성이 높을 것으로 판단하였으나, 추적 관찰 중에 [^{18}F]FDG의 섭취가 뚜렷하게 증가되어 갑상선 조직에 대해 생검을 시행하였고, 유방암의 갑상선 전이로 진단이 되었다. 이번 증례처럼 기존에 알려진 악성 종양력이 있는 경우 [^{18}F]FDG PET/CT에서 우연히 방사성 포도당의 섭취가 확인되는 경우 양성의 미만성 갑상선질환과 악성 종양의 전이를 구분하기는 영상학적으로 어렵다.

갑상선질환 이외의 질환에 대한 진단 목적으로 [^{18}F]FDG PET/CT 촬영 시 갑상선에서의 FDG 섭취율이 증가되어 있는 경우는 0.2-8.9%에 해당되며, 대부분 양성 질환으로 인하여 발생하나 1/3 정도는 악성 갑상선질환에 의하여 발생할 수 있다.¹²⁾ [^{18}F]FDG PET 상 미만성으로 갑상선의 섭취율이 증가한 경우 만성 갑상선염에 의하여 발생을 주로 시사하게 되며, 악성 갑상선질환의 경우는 상대적으로 국소적인 [^{18}F]FDG 섭취율을 보이는 경향이 있다.^{13,14)} 기저 암 병력이 있는 상태에서 국소적 섭취율의 증가를 보이는 경우에도 갑상선으로의 전이보다는 갑상선 원발암의 결과를 주로 시사하게 되며, 갑상선에 대한 전이암이 확인되는 경우는 드물다.^{15,16)} 그러나 이러한 경향성으로 [^{18}F]FDG PET/CT 상 갑상선에서의 포도당 섭취율의 증가 및 섭취 패턴에 따른 분류의 시도는 아직 갑상선 원발암과 전이암에 대한 감별 및 예측이 어려우며 국소 갑상선 섭취가 있는 경우 이 둘에 대한 감별을 위하여 세침검사 또는 중심부 바늘 생검을 통한 확인이 필요하다.¹⁷⁾ 본 증례는 [^{18}F]FDG PET/CT 상 갑상선에서의 미만성 섭취율을 보여도 최종적으로 갑상선으로의 전이암이 확인된 경우로, 갑상선 전이암에 대한 PET/CT 영상 상의 특징 및 감별을 위한 추가적인 연구가 지속 필요할 것으로 보인다.

결 론

갑상선의 전이암은 신장, 유방, 그리고 폐암에서 발생하는데^{3,5)} 그 빈도가 매우 낮고, 다른 장기에서 전이가 된 이후 발생하는 경우가 많아 임상적 중요성이 상대적으로 낮게 평가되고 있다. 또한, 갑상선 조직은 혈류 분포

가 높아 조직검사 시에 출혈에 대한 위험이 있어, 전신 상태가 좋지 않은 전이성 암 환자에서 적극적인 검사를 하지 않는 경우가 많다. 본 증례에서는 전이성 유방암으로 오랜 기간 항암치료를 하면서 전신 [^{18}F]FDG PET/CT로 질병의 상태를 평가하였으나, 기저 질환인 하시모토 갑상선염으로 인해 갑상선 조직으로의 전이 진단이 쉽지 않았던 증례를 보고하는 바이다. 기저 갑상선염이 있는 경우에도 FDG 섭취율이 추적관찰 시 증가하는 경우 등에서는 필요 시 적극적인 조직학적 검사 시행을 검토하는 것이 필요하겠다.

중심 단어: 갑상선 전이암, 하시모토 갑상선염.

Acknowledgments

We appreciate Professor Jae-Kyung Won (Department of Pathology, Seoul National University Hospital) for pathological review. This research was supported by the National R&D Program for Cancer Control, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (No. HA17C0040).

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Seung-Gyun Im: <https://orcid.org/0000-0002-5339-589X>

Hongyoon Choi: <https://orcid.org/0000-0002-8895-2449>

Seock-Ah Im: <https://orcid.org/0000-0002-5396-6533>

Sun Wook Cho: <https://orcid.org/0000-0002-7394-3830>

References

- 1) Wood K, Vini L, Harmer C. *Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden experience. Eur J Surg Oncol* 2004;30(6): 583-8.
- 2) Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. *Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. Cancer* 1997;79(3):574-8.
- 3) Barczynski M, Jamski J, Cichon S, Barczynski M, Sulowicz W. *Diagnosis, treatment and prognosis in cases of renal clear cell carcinoma metastases into the thyroid gland. Przegl Lek* 2000; 57(3):157-9.
- 4) Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. *Metastases to the thyroid: a review of the literature from the*

- last decade. Thyroid* 2012;22(3):258-68.
- 5) Lam KY, Lo CY. *Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. Arch Pathol Lab Med* 1998;122(1):37-41.
- 6) Liu Y. *Clinical significance of thyroid uptake on F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Ann Nucl Med* 2009;23(1):17-23.
- 7) Ho TY, Liou MJ, Lin KJ, Yen TC. *Prevalence and significance of thyroid uptake detected by ¹⁸F-FDG PET. Endocrine* 2011;40(2):297-302.
- 8) McLeod DS, Cooper DS. *The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine* 2012;42(2):252-65.
- 9) Vanderpump MP. *The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull* 2011;99:39-51.
- 10) Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. *Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):391-7.
- 11) Czepczynski R. *Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid diseases. Nucl Med Rev Cent East Eur* 2012;15(2):113-9.
- 12) Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, Giubbini R. *Diagnostic and clinical significance of F-18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3866-75.
- 13) Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. *Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. Nucl Med Commun* 2009;30(3):240-4.
- 14) Kurata S, Ishibashi M, Hiromatsu Y, Kaida H, Miyake I, Uchida M, et al. *Diffuse and diffuse-plus-focal uptake in the thyroid gland identified by using FDG-PET: prevalence of thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis. Ann Nucl Med* 2007;21(6):325-30.
- 15) Bae JS, Chae BJ, Park WC, Kim JS, Kim SH, Jung SS, et al. *Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. World J Surg Oncol* 2009;7:63.
- 16) Bonabi S, Schmidt F, Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. *Thyroid incidentalomas in FDG-PET/CT: prevalence and clinical impact. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(12):2555-60.
- 17) Are C, Hsu JF, Schoder H, Shah JP, Larson SM, Shaha AR. *FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? Ann Surg Oncol* 2007;14(1):239-47.