

유방암 수술 후 갑상선 암이 발견된 환자의 임상병리학적 특징

류동원

고신대학교 의과대학 외과학교실

Clinicopathologic Characteristics of Thyroid Cancer Patients in Whom Previously Were Treated with Breast Cancer

Dong-Won Ryu

Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : The aim of this study was to determine the clinicopathologic factors influencing to develop breast carcinoma followed thyroid carcinoma. Particularly we want to determin whether the adjuvant radiation therapy was related to development of thyroid carcinoma.

Methods : There were 17 patients with breast carcinoma and thyroid carcinoma who registered at University of Kosin medical center between 2002 and 2007. The medical records and the final pathologic reports of female patients were reviewed retrospectively. The follow up cut off date of this study was January 2008. We used Pearson's correlation to determine the association of pairs of explanatory variables and differences in qualitative variables were evaluated by Chi-squared test.

Results : Among 596 women with a diagnosis of breast carcinoma since 2002, 17 women were diagnosed of developed differentiated thyroid carcinoma after the diagnosis of breast carcinoma. The mean age at the diagnosis of thyroid cancer was 49 years. 17 patients who had thyroid carcinoma were defined as Group-1 and the remaining 579 patients were defined as Group-2. There was no distributional difference of adverse prognostic factors between two groups. There was a death in two patients of Group-1 and nine patients of Group-2. Therefore, the rates of 5-year overall survival rate were 88% in Group-1 and 98% in Group-2.

Conclusion : Adjuvant radiation therapy after breast carcinoma didn't influence on the occurrence of thyroid cancer. And our study indicates that the occurrence of breast cancer followed thyroid cancer didn't influence the 5-year overall survival rate. But our study has some limitations such as retrospective study and relatively short follow-up period.

Key words : breast carcinoma, thyroid carcinoma

서 론

유방암은 2006년 한국유방암학회의 발표에 의하면 여성에서 발생하는 암 중 1위이며 매년 9688명 정도의 환자가 발생하는 것으로 보고 되어 진다. 그러나 치료방법의 발전과 유방암의 조기 발견으로 인해서 5년 생존율의 경우 수술 후 병기가 I기 진단 받는 경우 98%까지 보고 하고 있다. 뿐만 아니라 갑상선암의 발생도 증가하고 있으며 갑상선 암의 경우도 조기 발견율이 높아져서 생존율

도 증가 하고 있다.¹⁾ 본 연구는 유방암 환자에서 갑상선 암의 발생이 증가하고 있다는 보고를 기초로 한국인 유방암 환자에서 갑상선 암의 발생이 증가하는지, 또 유방암 환자에서 어떤 임상적 치료 인자가 갑상선 암의 발생에 영향을 주는지에 대해서 알아보려고 한다.

방 법

2002년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 본원을 방문하여 유방암으로 진단 후 수술 전 검사소견상 갑상선에 암으로 의심되는 병변이 없는 환자 613명을 대상으로 하였다. 유방암으로 수술적 치료를 받고 항암화학요법과

교신저자 : 류 동 원
주소 : 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 외과학교실
TEL : 051-990-6462
FAX : 051-246-6093
E-mail : lovebreast@naver.com

필요시 방사선 치료를 받은 환자에서 추적 검사를 시행하였다. 추적 검사소견상 갑상선에 종물이 발견 되었으며 조직검사 소견상 갑상선 암으로 진단 받은 17명의 환자를 대상으로 하였다. 유방암으로 치료를 받은 환자는 6개월 단위로 추적검사를 시행하였으며 유방초음파검사를 하면서 갑상선초음파검사를 같이 시행하였다. 유방암 수술 후 갑상선암이 발생한 경우를 Group1으로 갑상선 암이 발생하지 않은 경우를 Group2로 정의하였다. 양군간의 임상병리학적 인자 및 치료의 차이를 알아보기 위해서 교차분석을 하였다. 임상병리학적 인자로는 환자의 나이, 종양의 크기, 액와 림프절의 전이유무, 전이된 액와 림프절의 개수, 종양주의 림프관 및 혈관의 침습유무, p53변이 유무 등을 비교하였다. 조사의 일차적인 결과는 전체생존율이다. 통계학적 처리를 SPSS 11.0을 이용하였으며 임상병리학적 인자들에 대한 비교분석은 chi square test를 이용하였다. p-value가 0.05미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

유방암 수술 후 갑상선 암이 발견이 된 17명 환자의 평균연령은 49세였다. 유방암 수술 후 갑상선 암의 발생까지의 시간은 5년 이후에 발생한 경우가 7명으로 가장 많았고 그 외 1년 이내에 발생한 경우 6명, 1년 후에서 5년 내에 발생한 경우가 4명 이었다. 갑상선 종양의 크기는 1cm이하인 경우가 8명으로 가장 많았고 1~2cm인 경우가 6명, 2cm 이상인 경우가 3명 이었다. 갑상선 수술 후 경부임파선의 전이가 있었던 경우가 3명 이었고 조직학적 유형은 17명 모두 유두상 암이었다(Table 1). 양군간의 임상병리학적 요소들의 분포상의 차이는 없었다(Table

Table 1. Characteristics of patients in whom thyroid carcinoma developed after treatment of breast carcinoma

	Number of patients
Interval between diagnosis(yrs)	
>1	6
1~5	4
5~7	7
Mean tumor size(cm)	
>1	8
1~2	6
>2	3
Pathologic type of thyroid carcinoma	
Papillary carcinoma	17

2). Group1의 경우 35세 이상의 환자가 16명(94.1%), Group2의 경우 550명(92.3%)로 두 군간의 차이는 없었다(p=0.620). 술 후 보조적 방사선 치료를 받은 환자가 Group1의 경우 14명(82.4%), Group2의 경우 475명(79.7%)으로 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.982). Triple negative breast cancer(ER negative, PR negative, HER-2 negative)환자의 경우 Group1은 124명(18.5%), Group2는 5명(21.4%)으로 차이는 없었다(p=0.499). 평균 추적 기간은 55개월 이었다. Group1의 경우 2명, Group2의 경우 9명의 환자가 유방암과 관련하여 사망하였다. 그래서 Group1의 경우 5년 전체 생존율이 88.2%이고, Group2의 경우 98.2%이다. 전체 생존율에 영향을 미치는 임상병리학적 인자에 대한 단변량 분

Table 2. Patients' characteristics according to the tumor subgroups

Features	Total Tumor subgroups				p-value	
	(n)	Group1 (Breast-thyroid cancer)		Group2 (Breast cancer)		
		N	%	N		%
Age Groups						
>35 Years	566	16	94.1	550	92.3	0.620
≤35 Years	47	1	5.9	46	7.7	
Histologic type						
Ductal	596	16	94.1	580	97.3	0.384
Lobular	17	1	5.9	16	2.7	
Tumor size						
≤2cm	243	4	23.5	239	39.6	0.138
>2cm	370	13	76.5	357	60.4	
Pathologic axillary status						
Negative	339	11	64.7	328	55.2	0.301
Positive	274	6	35.3	268	44.8	
Number of positive nodes						
≤ 3	460	9	55.6	451	77.0	0.311
>3	153	8	44.4	145	22.8	
Histological grade						
Grade I	53	0	0	53	13.3	0.130
Grade II	250	10	71.4	240	35.5	
Grade III	310	7	28.6	303	51.3	
Lymphovascular invasion						
No	380	12	76.9	368	65.2	0.289
Yes	233	5	23.1	228	34.8	
ER positive status						
Positive	318	6	35.7	312	52.5	0.165
Negative	295	11	64.3	284	47.5	
P53 mutation status						
Yes	263	7	38.5	256	42.1	0.516
No	350	10	61.5	340	57.9	
Ki67 positive status						
Yes	496	13	91.7	483	84.9	0.442
NO	117	4	8.3	113	15.1	
Triple negative cancer						
Triple negative	129	5	21.4	124	18.5	0.499
Non triple negative	484	12	78.6	472	81.5	
Adjuvant Radiation						
Yes	489	14	82.4	475	79.7	0.982
NO	124	3	17.6	121	20.3	

Table 3. Prognostic factors for overall survival in univariate Cox regression analysis

Features	p-value
Age groups(≤ 35 vs > 35)	0.943
Histological type(ductal vs lobular)	0.975
Tumor size(> 2 cm vs ≤ 2 cm)	0.868
Lymph node status(positive vs negative)	0.859
Number of metastatic lymph nodes(≥ 4 vs < 4)	0.876
ER receptor status(negative vs positive)	0.666
PR receptor status(negative vs positive)	0.867
HER-2 status(negative vs positive)	0.363
Tumor subgroup(Group 1 vs Group 2)	0.977

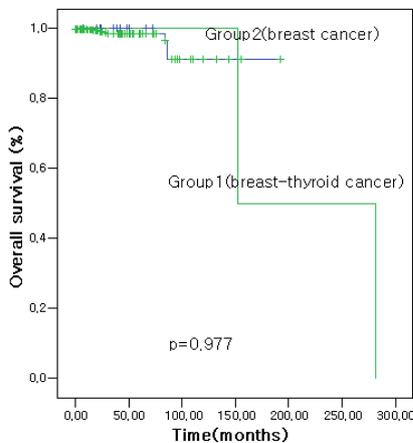


Fig. 1. Overall survival curves according to the patient's groups

석결과 통계학적으로 의미 있는 인자는 없었다(Table 3). 유방암 수술 후 갑상선 암이 발생한 것은 전체 생존율에 영향을 미치지 않았다($p=0.977$)(Fig 1).

고찰

본 조사에서는 유방암으로 진단을 받고 치료를 받은 환자의 갑상선 암 발생률은 평균 갑상선 암 발생률에 비해 증가 되어 있지는 않았다. 그러나 환자의 규모가 적어서 발생률을 비교하거나 위험인자를 비교하는 것은 의미가 없을 것으로 생각된다. 특히 유방암으로 치료를 받은 환자는 정기적으로 추적 검사를 하면서 암의 재발이나 이차적인 암의 발생에 대한 관심이 증가되어 있다는 것도 결과에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 오히려 이런 면에서는 갑상선 암의 유병률이 증가 하지 않았다는 결과

는 선택 비틀림의 영향을 적게 받은 것으로 생각된다. 반대로 갑상선 암으로 수술을 받은 환자에서 유방암의 발생률이 증가한다는 보고는 수 십년 전부터 있었다. 향후 여기에 대한 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 유방암의 치료방법은 시대에 따라서 변화하고 있으며 방사선 치료의 등장은 유방 보존술과 함께 현대 유방암 치료의 중요한 부분이 되었다. 술 후 방사선치료가 갑상선 암의 발생에 영향을 미친다고 보고하는 학자도 있고 반대로 갑상선 암의 치료 방법 중 RIA(radioactive iodine ablation)가 유방암의 발생에 영향을 미친다고 보고하는 학자도 있다.^{3,4,5)} 본 조사에서는 유방암 술 후 방사선치료는 갑상선 암의 발생에 영향을 미치지 않는 것으로 나왔다.

NCI(National Cancer Institute)에서는 Danish Cancer Registry와 Connecticut Tumor Registry의 자료를 이용하여 분석을 하였다.^{6,7,8)} Danish Cancer Registry의 결과에 따르면 유방암 환자에서 갑상선 암의 발생률이 증가하지 않았으며, 갑상선 암 환자에서도 유방암의 발생률이 증가하지 않았다.⁹⁻¹²⁾ 반대로 Connecticut data에 따르면 유방암 환자에서 갑상선 암의 발생이 증가하였고 갑상선 암 환자에서 유방암의 발생이 증가한 것으로 나왔다.^{13,14,15,16)} 원발암의 치료를 위해서 사용한 방사선치료가 영향을 미쳤는지에 대해서는 불명확하지만 유전적 요인과 환경적 요인이 중요하게 작용한 것으로 발표하였다. 영유아기에 방사선에 노출된 과거력은 갑상선 암의 발생에 원인인자로 밀접한 관계로 있는 것으로 알려지면서 환자의 과거력에 대한 주의가 필요하다. 이런 사실은 본 조사에서는 밝혀지지는 않았지만 더 많은 환자를 조사하다 보면 의미가 있을 것으로 생각한다.

방사선에 노출된 과거력과 유방암의 발생과의 연관성에서 가장 관심이 가는 부분은 원발성 갑상선 악성종양을 수술하고 나서 RIA를 사용하는 것이 유방암의 발생과 연관이 있는나 하는 부분이다.¹⁷⁾ 갑상선암의 치료에 있어서 RIA의 역할은 치료나 예후에 영향을 미치는 중요한 부분이므로 유방암과 관련이 되는지에 대한 논란은 조금 더 많은 환자에서 조사되고 연구되어야 할 부분으로 생각된다. 유방암과 관련된 유전자에는 BRCA1, BRCA2, PTEN, p53 등이 흔히 알려져 있으며 BRCA1, BRCA2의 유전자 변이는 유전성 유방암과는 관련이 있지만 갑상선 암의 발생과 관련이 있다고 보고한 경우는 아직 없는 상태이다.¹⁸⁻²⁰⁾

결 론

유방암 수술 후 보조적 방사선치료는 갑상선암의 발생에 영향을 미치지 않았다. p53유전자의 변이, Triple negative breast cancer의 유무도 갑상선암 발생에 영향을 미치지 않았다. 5년 전체생존률에 영향을 미치는 임상병리학적 인자는 없었으며 유방암 치료 후 갑상선 암의 발생유무는 5년 전체생존율에 영향을 미치지 않았다. 유방암의 가족력이 갑상선 암발생에 영향을 미치는지에 대해서는 본 연구에서 조사하지 못했다. 향후 유방암의 가족력의 갑상선 암의 발생에 영향을 미치는 지에 대한 조사가 필요할 것으로 생각되며 환자의 수술 후 재발에 대한 추적검사에서도 갑상선에 대한 검사를 추가하는 것은 갑상선암의 조기 발견에도 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Son BH, Ahn SH: Survival analysis of Korea Breas Cancer Patients diagnosed between 1993 and 2002 in Korea. J Breast cancer 3:214-229, 2006
- 2) Rena VS, Lynn P, Sarah T, Catherine S: Incidence of breast cancer in women with thyroid carcinoma. ACS 696-705, 1999
- 3) Tuyu p, Nancy H, Danny V, Kevin S et al: Double primary cancers of the breast and thyroid in women: molecular analysis and genetic implications: Family cancer 1:17-24, 2001
- 4) Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer: Am J Hum Genet 57:1457-62, 1995
- 5) Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CI, Harras A, Devesa SS. SEER cancer statistics review: 1973-1990. Bethesda(MD): National Cancer Institute: 93-2789,1993
- 6) Hrafnkelsson J, Tulinius H, Jonasson JG, Olafsdottir G, Sigvaldason H: Papillary thyroid carcinoma in Iceland. A study of the occurrence in families and the coexistence of other primary tumours. Acta Oncol 28:785-8, 1989
- 7) Li J, Yen C, Liaw D: PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science 275:1943-7, 1997
- 8) McTiernan A, Weiss NS, Daling JR: Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. Cancer 47:292-5, 1987
- 9) Validina EA: Association of cancer of the thyroid gland with other malignant tumors. Vopr Oncol 32:49-53, 1986
- 10) Giani C, Fierabracci P, Bonacci R: Relationship between breast cancer and thyroid disease. J Clinc Endocrinol Metab 81:990-4, 1996
- 11) Patricia NT, Anne-marie MM, P.Andrew F et al: Founder BRCA1 and BRCA2 mutation in French Canadian Breast and Ovarian Cancer families. Am.J. Hum. Genet.63:1341-51,

- 1998
- 12) Chalstrey LJ, Benjamin B: High incidence of breast cancer in thyroid cancer patients. Br J Cancer 20:670-5, 1966
- 13) Humphrey LJ, Swedlow M: The relationship of breast disease to thyroid disease. Cancer 17:1170-9, 1964
- 14) Schenker JG, Levisky R, Ohel G: Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel. Cancer 54:145-50, 1984
- 15) Teppo L, Pukkala E, Saxen E: Multiple cancer-an epidemiologic exercise in Finland. Natl Cancer Inst 75:207-17, 1985
- 16) Green DM, Edge SB, Penetrate RB, Bakshi S, Shedd D, Zevon MA: In situ breast carcinoma after treatment during adolescence for thyroid cancer with radioiodine. Med Pediatr Oncol 24:82-6, 1995
- 17) Edmonds CJ, Smith T: The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. Br J Radiol 59:45-51, 1986
- 18) Harvey EB, Brinton LA: Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. Monogr Natl Cancer Inst 68:99-112, 1985
- 19) Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 266:66-71, 1994
- 20) Portella G, Salvatore D, Botti G, Cerrato A, Zhang L, Mineo A, et al: Development of mammary and cutaneous gland tumors in transgenic mice carrying the RET/PTCI oncogene. Oncogene 13:2021-6, 1996