

## 갑상선암 환자에서 진행성 대장 선종 혹은 대장암 발생의 상관관계

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

김다민 · 김정하 · 박준영 · 전병우 · 송림화 · 정현애 · 김영호

### Association between Thyroid Cancer and Advanced Colorectal Neoplasia

Da Min Kim, M.D., Jung Ha Kim, M.D., Jun Young Park, M.D., Byung Woo Jun, M.D., Lim Hwa Song, M.D., Hyun Ae Jung, M.D., Young-Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Colorectal cancer and thyroid cancer are common diseases with relatively higher survival rates compared with other cancers. The number of patients identified with colorectal cancer or thyroid cancer who develop multiple primary malignancy during long-term follow-up is increasing with advances in diagnostic techniques and treatment modalities. However, the association between colorectal cancer and thyroid cancer is uncertain, and few data have been reported in Korea. This study examined the association between thyroid cancer and colorectal neoplasm. **Methods:** We retrospectively investigated 363 patients who underwent a colonoscopy, among patients diagnosed with thyroid cancer between January 2004 and December 2008 at Samsung Medical Center. The control group was comprised of 2,494 patients who underwent screening colonoscopy for the first time within the study period at the center for health promotion at Samsung Medical Center between March 2004 and December 2005. **Results:** The detection rates in patients with thyroid cancer were 4.7% (17/363) for advanced adenomas and 2.8% (10/363) for colorectal cancer. In the control group, it was 3.2% (79/2,494) for advanced adenomas and 0.3% (7/2,494) for colorectal cancer. A multivariate analysis revealed that the presence of thyroid cancer had an odds ratio of 1.893 (95% confidence interval, 0.868-4.128,  $P=0.109$ ) in favor of finding at least one advanced colorectal neoplasm. **Conclusions:** The results indicate that thyroid cancer is not associated with advanced colorectal neoplasm. Survivors of thyroid and colorectal cancer live longer and hence are at risk for second primary cancers. Therefore, further studies that prospectively evaluate the association between thyroid cancer and colorectal advanced neoplasm are needed. (*Intest Res* 2011;9:206-210)

**Key Words:** Colorectal Neoplasms; Advanced Adenoma; Thyroid Neoplasms; Colonoscopy

## 서 론

대장암은 전 세계적으로 3번째로 많이 발생하는 악성 종양으로 이로 인한 사망률 역시 3위를 차지하고 있다. 국내에서도 대장암 발생률은 꾸준히 증가하여 2008년 10월 발표된 국가암등록사업 연례 보고서

(www.cancer.go.kr)에 따르면 1999년에는 전체 암 발생률 중 4위였으나 2005년에는 2위를 차지하기에 이르렀다. 이에 반해 대장암에 대한 선별검사 기회 확대와 대장암 치료법의 꾸준한 발전으로 대장암의 생존율 또한 해마다 증가하고 있다. 한편 갑상선암도 최근 건강 검진의 확대 등으로 인하여 발생률이 급격히 증

접수 : 2011년 6월 22일 수정 : 2011년 7월 26일

승인 : 2011년 7월 29일

• 연락처 : 김영호, 서울지 강남구 일원동 50 (135-710)  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과  
Tel: 02) 3410-3409, Fax: 02) 3410-6983  
E-mail: yhgi.kim@samsung.com

Received June 22, 2011. Revised July 26, 2011.

Accepted July 29, 2011.

• Correspondence to : Young-Ho Kim, M.D., Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983  
E-mail: yhgi.kim@samsung.com

가하고 있으며 생존율이 높다는 점에서 대장암과 유사한 역학적 특징을 가진다. 따라서 대장암 혹은 갑상선암의 장기간 추적관찰 기간에 원발 병소의 전이가 아닌 타 장기에 새로운 암이 발생하거나 발견될 가능성이 증가되고 있다.

한편 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis) 환자에서 갑상선암은 일반인에 비하여 많이 발생하여<sup>1,2</sup> 두 질환 사이의 상관 관계를 예상할 수 있지만 갑상선암 환자에서 산발성 대장암 발생률 및 두 질환의 관계를 연구한 보고는 거의 없다. 따라서 이번 연구에서는 갑상선암 환자에서 진행성 대장 선종 혹은 대장암 발생이 증가하는지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지 삼성서울병원에서 갑상선암으로 수술받은 6,313명 환자들 가운데 대장내시경을 시행받은 363명의 환자를 대상으로 하였으며, 대조군으로는 2004년 3월 1일부터 2005년 12월 31일까지 삼성서울병원 건강검진센터에서 처음 대장 내시경을 시행받은 2,494명으로 하였다. 조사 기간 전 이미 대장암을 진단받았거나 과거력에서 염증성 장질환, 가족성 선종성 용종증 및 린치증후군 환자는 제외하였다. 또한 여러 이유로 대장 내시경을 완벽히 시행하지 못한 환자들도 제외되었다.

### 2. 방법

대상 환자들의 의무기록, 병리 기록을 중심으로 후향적으로 분석하였다. 진행성 선종(advanced adenoma)은 대장 내시경 검사로 측정하였을 때 크기가 1 cm 이상이거나 조직학적으로 용모선종(tubulovillous or villous type)인 경우, 고도이형성(high grade dysplasia)으로 진단된 경우로 정의하였다. 또한 대장암은 조직학적으로 확진된 경우로 하였다. 이들 환자에 대한 조사항목으로 환자의 연령, 성별, 비만도, 과거력, 가족력 및 흡연과 음주 유무, 혈액검사상 공복혈당, 지질 수치(총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤) 등을 분석하였다.

### 3. 통계분석

통계분석은 SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago,

IL, USA)을 이용하였다. 연속 변수는 평균±표준편차나 중앙값으로 표시하였다. 연속변수인 나이, 체질량지수, 공복혈당, 총 콜레스테롤 수치를 포함한 지질 수치에 대하여는 Student t-test와 Mann-Whitney U test를 사용하여 검정하였고, 명목변수인 성별, 과거 병력 유무(당뇨, 고혈압, 갑상선암), 흡연 및 음주력에 대하여는 Fisher's exact test와 chi-square test를 이용하여 검정하였으며 통계학적 유의수준은 P값이 0.05 이하인 경우로 하였다. 갑상선암과 진행성 선종 및 대장암과의 관련성을 살펴보기 위하여 진행성 선종과 대장암 발생을 종속변수로 설정하고 나이, 성별, 과거력(당뇨, 고혈압, 갑상선암), 흡연력, 음주력, 체질량지수, 공복혈당 및 지질 수치를 독립변수로 하여 다변량 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 결과는 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)의 odds ratio로 표기하였고 P값은 0.05 이하를 통계적으로 유의하게 보았다.

## 결 과

### 1. 환자군과 대조군의 일반 특성

갑상선암 환자군의 평균 나이는 53.8±6.8였고 이중 남자 122명(33.6%), 여자 241명(66.4%)이었다. 대조군에서의 평균 연령은 51.8±7.8였고 전체 2,494명 중 남자 1,920명(77%), 여자 574명(23%)이었다. 체질량지수의 분포, 공복 혈당, 당뇨나 고혈압의 과거력 및 대장암의 가족력에서는 두 군 간 유의한 차이는 없었다. 그 외 연령과 성별, 지질 수치, 흡연과 음주력에서 환자군과 대조군 간 차이가 있었다. 즉, 갑상선암 환자군에서 평균 연령이 좀 더 높았으며 대조군에서 남성의 수가 더 많았다. 또한 혈액 검사에서 총 콜레스테롤 수치, 중성 지방과 저밀도 지단백 콜레스테롤의 수치는 대조군에서 좀 더 높았으며 흡연과 음주자의 수도 대조군에서 통계적으로 의미있게 많았다(Table 1).

### 2. 환자군과 대조군 간 진행성 대장 선종 및 대장암 발생률

갑상선암군에서 대장암으로 진단받은 환자는 10명(2.8%)이었고, 진행성 선종이 발견된 환자는 17명(4.7%)이었다. 대조군에서는 7명(0.3%)이 대장암을 진단받았고, 79명(3.2%)에서 진행성 선종이 발견되었다(Table 2). 단변량 분석을 시행하여 분석한 결과 환자군과 대조군 간 진행성 선종과 대장암 발생률의 차이

**Table 1.** Characteristics of Cases and Controls at Baseline

Baseline characteristics	Thyroid cancer group (n=363)	Control group (n=2,494)	P-value
Age (year)	53.78±6.77	51.79±7.8	0.000
Male sex	122 (33.6)	1920 (77.0)	0.000
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.29±3.2	24.30±3.4	0.934
Fasting plasma glucose (mg/dL)	94.42	95.70	0.229
Lipid levels (mg/dL)			
Total cholesterol	187.68	194.33	0.001
Triglyceride	121.59	142.46	0.000
HDL cholesterol	57.43	54.23	0.159
LDL cholesterol	121.27	129.75	0.000
Diabetes mellitus	17 (4.7)	188 (7.5)	0.051
Hypertension	79 (21.8)	479 (19.2)	0.258
Family history of colorectal cancer	5 (1.4)	63 (2.5)	0.057
Smoking staus			0.000
Current	20 (5.5)	627 (25.1)	
Not current	342 (94.5)	1,867 (74.9)	
Alcohol use	45 (12.4)	1,737 (69.6)	0.000

Values are presented as mean±SD or n (%).

**Table 2.** Adenoma and Cancer Detection Rates Found on Colonoscopies Stratified by Thyroid Cancer Status

	Thyroid cancer group	Control group	P-value
Adenoma	17/363 (4.7%)	79/2,494 (3.2%)	0.07
Cancer	10/363 (2.8%)	7/2,494 (0.3%)	0.12

는 없었다. 다변량 분석에서도 진행성 대장 선종 혹은 대장암 발생과 관련하여 갑상선암의 병력이 odds ratio 1.893 (95% CI 0.868-4.128, P=0.109) 결과를 보여 서로간의 상관관계를 찾을 수 없었다(Table 3).

## 고 찰

2008년 국가암정보센터에서 시행한 암종별 발생현황에 따르면 위암이 15.7%로 1위였으며 갑상선암이 15.1%의 근소한 차이로 2위를 차지하였다. 또한 암종별 연령표준화 발생률 추이에서도 갑상선암은 여자의 경우 연령군 25.7%의 증가율을 보이고 있으며 남자의 경우도 주요 암종인 위암, 간암, 폐암 발생이 감소추세인 것에 비해 연간 25.3%의 증가율을 보이고 있다.<sup>3</sup> 최근 몇 년 사이 갑상선암의 꾸준한 증가의 원인으로 환경적 혹은 호르몬적 요인도 있을 것이나 특히 의료 기술의 발전으로 갑상선 검사를 더 용이하게 할 수 있게 된 점이 크게 영향을 미쳤을 것으로 생각한다.<sup>4,6</sup> 대장 내시경 역시 과거에 비해 널리 보급되어 대장암 조기 발견 및 선종 단계에서 발견하여 제거하는 데에 기여하고 있다.

**Table 3.** Multivariate Logistic Regression Analysis: Factors Associated with Advanced Neoplasia

Characteristics	Odds ratio	95% CI	P-value
Sex	1.872	0.871-4.024	0.108
Age	1.051	1.018-1.084	0.002
Past history			
Thyroid cancer	1.893	0.868-4.128	0.109
DM	1.275	0.532-3.054	0.586
HTN	1.104	0.622-1.961	0.735
Smoking history	0.516	0.306-0.869	0.013
Alcohol history	0.755	0.405-1.407	0.376
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.991	0.610-1.611	0.971
Glucose, fasting	0.606	0.360-1.019	0.059
Total cholesterol	0.990	0.974-1.006	0.228
Triglyceride	1.294	0.756-2.217	0.347
HDL-cholesterol	0.556	0.302-1.023	0.059
LDL-cholesterol	1.015	0.998-1.033	0.086

CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; BMI, body mass index.

Advanced neoplasia=advanced adenoma+cancer.

이러한 조기 발견과 빠른 치료로 두 암 모두 생존율의 증가를 보이고 있으며 이는 이들 암의 장기간 추적관찰 기간 중 원발병소의 전이가 아닌 타 장기에 새로운 암이 발생하거나 발견될 가능성을 증가시킨다.

Maruyama 등<sup>7</sup>은 대장암 환자의 추적관찰 중 다른 장기에 암이 발생하는 경우를 3-8.7%로 보고하였다. 또한 Yamamoto 등<sup>8</sup>은 1980년부터 1989년까지 일본 도쿄의 국립암센터 환자들을 대상으로 한 연구에서 대장암 환자에서 타 장기 중복암이 발생하는 경우가

일반 인구에 비해 15-20%까지 증가한다고 보고하였으며, 가장 흔한 중복암 발생부위는 남성의 경우 위였고 여성의 경우 자궁인 것으로 밝혔다.

갑상선암 환자의 추적관찰 중 발생하는 중복암에 대해서도 여러 연구들이 보고되었는데<sup>9,10</sup> 그 중 유럽, 캐나다, 호주, 그리고 싱가포르의 다국적 갑상선 암 환자를 대상으로 25년간 추적관찰한 연구에서 갑상선암 환자가 일반 인구에 비해 타 장기 암 발생이 30% 더 높은 것으로 밝혀졌다.<sup>11</sup> 이와 같이 이전 연구들은 대장암이나 갑상선암 환자들의 추적관찰을 통해 여러 장기의 중복암 발생이 가능하며 이렇게 발생하는 타 장기 암의 경우 일반 인구에서 발생하는 암에 비해 그 빈도가 더 높음을 밝혔으나 상호간에 어떠한 관련성이 있는지에 대해서는 거의 알려져 있지 않다.

다만 가족성 선종성 용종증 환자에서 발생하는 갑상선암에 대해서는 몇 가지 연구들이 시행된 바 있다. 1987년 Plail 등<sup>12</sup>은 일반 인구와 비교하였을 때 가족성 선종성 용종증 환자에서 갑상선암 발생이 더 증가한다고 보고하였으며 이후 여러 연구들에서 가족성 선종성 용종증 환자에서 발생하는 갑상선암의 경우 다발적(multifocality)으로 발생하는 경향이 있으며 이는 adenomatous polyposis coli 유전자의 돌연변이 위치와 연관되어 있을 것이라고 추측하였다.<sup>1,2</sup> 그러나 유전자형(genotype)과 표현형(phenotype)사이의 연관성에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없으며 이에 대한 연구들이 진행 중이다.

이에 이번 연구는 산발성 진행성 대장 선종이나 암 발생과 갑상선암의 상관관계 및 이러한 연관성에 영향을 끼치는 요인에는 어떠한 것들이 있는지를 구체적으로 밝히고자 하였다. 그러나 이번 연구 결과에서 진행성 대장 선종이나 암 발생과 갑상선암 간에 유의한 상관관계를 찾지 못하였다. 이는 연구의 몇 가지 제한점이 원인일 가능성이 있다고 생각된다. 첫째로 갑상선암의 경우 1기일 경우 10년 생존율이 98.3%에 달하며 말기로 분류되는 3기에 수술해도 10년 생존율이 70%나 되는 것으로 알려져 있는 만큼<sup>13</sup> 이번 연구에서 시행한 4년간의 추적기간으로 두 암 사이의 연관성을 살펴보는 것이 다소 부족하였을 가능성이 있다. 둘째로 갑상선암으로 치료받은 6,313명 중 환자군으로 설정된 363명의 경우 특별한 증상 없이 검진목적으로 대장 내시경을 시행받은 것이 아니라 대장암의 위험징후나 증상이 있어 대장 내시경을 받았을 가능성이 있다. 셋째로 후향적으로 자료를 수집한 연구로 환자군과 대조군 간의 성별 및 나이 등의 기본 특성에서 통계적으로 유의한 차이가 있었고, 과거 병력이나 가

족력 등의 교란변수를 완전히 배제하는 데에도 한계가 있었다.

갑상선암 발생에 관여하는 전통적 위험인자로는 과거 두경부 방사선 치료 병력, 호르몬 치료력, 유전적 요인 등이 알려져 있으며<sup>14,15</sup> 대장암의 경우 연령, 서구화된 식이, 염증성 장질환 등의 과거력이나 가족성 용종질환이나 대장암의 가족력 등이 위험인자로 알려져 있다.<sup>16,17</sup> 또한 최근 연구에서 checkpoint kinase 2 유전자가 갑상선암과 대장암 발생 모두와 관련있다는 보고가 있긴 하였으나<sup>18</sup> 그 외 다른 고형암의 발생과도 모두 관련되어 있어 아직까지 두 암에 동일하게 기여하는 위험인자가 밝혀지지 않는 것이다. 위에서 밝힌 이번 연구의 한계점에도 불구하고, 이처럼 갑상선암과 산발성 대장암의 연관성에 대한 연구가 없고 현재까지 두 암의 발생에 공통적으로 기여하는 위험인자가 알려지지 않았었다는 점에서 이번 연구의 의미가 있을 것으로 생각된다.

갑상선암과 대장암 모두 상대 생존율이 높은 질환임을 고려하였을 때 앞서 언급하였던 이번 연구의 한계점들을 보완하여 두 암 사이의 상관관계를 살펴보는 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 대장암과 갑상선암 모두 발생률과 생존율이 높은 암으로 이들 암의 추적관찰 중 타 장기에 새로운 암이 발견될 가능성이 높다. 하지만 두 암 간의 상관관계에 대한 연구 보고는 거의 없었다. 이에 저자들은 갑상선암 환자에서 진행성 대장 선종 혹은 대장암 발생이 증가하는가에 대하여 알아보하고자 하였다. **대상 및 방법:** 2004년 1월부터 2008년 12월까지 삼성서울병원에서 갑상선암으로 수술을 받고 대장내시경을 시행받은 환자 363명을 후향적으로 조사하였다. 대조군으로는 2004년 3월에서 2005년 12월까지 삼성서울병원 건강검진센터에서 대장내시경을 처음 시행한 2,494명을 대상으로 하였다. **결과:** 갑상선암군에서 진행성 선종이 발견된 환자는 17명(4.7%)이고 대장암으로 진단받은 환자는 10명(2.8%)이었다. 대조군에서는 79명(3.2%)에서 진행성 대장 선종이 발견되었고, 7명(0.3%)이 대장암을 진단받았다. 다변량 분석에서도 진행성 대장 선종 혹은 대장암 발생과 갑상선암의 병력과는 관련이 없었다(odds ratio 1.893, 95% CI 0.868-4.128,  $P=0.109$ ). **결론:** 갑상선암 환자에서 진행성 대장 선종 혹은 대장암 발생의 의미있는 증가는 관찰할 수 없었다. 그러나 대장암과 갑상선암 모두 상대 생존

율이 높은 질환임을 감안할 때, 전향적인 연구를 통해 대장암과 갑상선암 간의 상관관계를 밝히는 것 필요 하겠다.

색인단어: 대장암, 진행성 선종, 갑상선암, 대장 내시경

## REFERENCES

1. Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, et al. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2011;253:515-521.
2. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2439-2450.
3. Cancer.go.kr [homepage on the Internet]. Goyang: National Cancer Information Center (Korean); [cited 2011.6.12]. Available from: <http://www.cancer.go.kr>
4. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:156-162.
5. Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003;14:13-17.
6. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control* 1999;10:157-166.
7. Maruyama H, Hasuike Y, Furukawa J, et al. Multiple colorectal carcinomas and colorectal carcinoma associated with extracolonic malignancies. *Surg Today* 1992;22:99-104.
8. Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2006;49(10 Suppl):S30-S36.
9. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-1644.
10. Ronckers CM, McCarron P, Ron E. Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries. *Int J Cancer* 2005;117:281-288.
11. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1819-1825.
12. Plail RO, Bussey HJ, Glazer G, Thomson JP. Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1987;74:377-380.
13. Frazell EL, Schottenfeld D, Hutter RV. The prognosis and insurability of thyroid cancer patients. *CA Cancer J Clin* 1970;20:270-275.
14. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:82-91.
15. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5307-5312.
16. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008;58:130-160.
17. Brenner H, Hoffmeister M, Haug U. Family history and age at initiation of colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2326-2331.
18. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004;75:1131-1135.