

우연히 발견된 갑상선 결절의 접근

대한내분비학회 · 대한갑상선학회

Consensus Position Statement of Korean Endocrine Society and Korean Thyroid Association

Korean Endocrine Society, Korean Thyroid Association

국내외적으로 최근에 초음파 검사를 통한 갑상선 결절 발견이 늘어나고 동시에 초음파-유도 세포검사가 활발해지면서 갑상선암, 특히 1 cm 미만의 미세 유두암 발견이 늘어남으로 인하여 갑상선 암의 유병률은 폭발적으로 증가하고 있다. 이렇게 흔한 갑상선결절을 어떻게 스크리닝하여야 하고 어떤 경우에 세침검사가 필요하고 나타난 결과에 따라서 어떠한 치료 방침을 가지고 나가야 하는 것이 중요한 문제가 되고 있다. 이에, 대한내분비학회에서 주관을 하고 대한갑상선학회에서 협조하여 갑상선 분야의 전문가들이 토의한 결과 다음과 같이 학회의 견해를 정리하게 되었다.

1. 갑상선 초음파 검사 스크리닝이 필요한가?

갑상선 암을 조기 진단하는데 있어서 초음파 검사는 유용한 도구이다. 그러나 암 검진(cancer screening)을 시행하는 가장 중요한 목적은 이러한 행위를 통하여 조기 발견된 암을 치료함으로써 사망률의 감소를 이루는 것이며, 실제로 그러한지가 잘 고안된 randomized clinical trial에서 증명되어야 한다. 또한, 암 검진이 오히려 이후에 이루어지는 침습적인 처치에 의한 부작용을 높이는지를 고려하여야 하고 또한 전립선 암의 경우에서와 같이 임상적으로 문제가 되지 않을 질환에 대하여 over-diagnosis의 문제는 없는지도 고려하여야 한다. 암 조기 발견에 의한 사망률 감소 효과가 입증되지 않았기 때문에 지금까지는 갑상선 암의 초음파를 이용한 스크리닝이 권고되지는 않는다. 다만, 1) 갑상선 암의 강한 가족력을 가지는 경우, 2) 과거 두경부에 외부 방사선조사를 받은 경우, 3) 다발성내분비종양의 가족력 등의 고위험군인 경우에는 갑상선 암의 스크리닝을 위하여 갑상선초음파를 시행하는 것이 권고된다. 최근 급증하는 갑상선 암의 상당수가 갑상선초음파를 통한 스크리닝에서 발견된다는 현실을 고려할 때, 이러한 스크리닝의 효과를 규명하기 위한 잘 고안된 전향적 무작위 임상연구가 향후 필요하다. 결론적으로, 현재의 상태에서는 갑상선 결절 발견을 위한 일상적인 초음파 검사의 시행은 권고를 할 수도, 하지 말라고 할 수도 없다.

2. 초음파 검사로 발견된 결절 – 어떤 경우에 세포검사가 필요한가?

초음파에서 발견되는 우연종은 매우 많고 실제 조직검사에서 크기와 관계없이 악성으로 밝혀지는 경우가 많다. 최근 데이터에 의하면 갑상선 암의 증가에 미세 유두암이 많은 부분을 차지하나 실제 크기가 큰 종양들의 발견도 증가하여 실제 갑상선 암의 발생빈도가 증가하고 있을 가능성도 있다. 직경이 1 cm 미만의 암도 악성률과 병리상 악성도의 차이가 1 cm 이상의 암과 차이가 없어서 적극적으로 치료하여야 한다는 주장과, 최근 메이요 클리닉과 노구치 클리닉에서 보고된 후향적인 연구 결과에서 보듯이 많은 수의 미세유두암 환자를 30년에서 60년간 추적 관찰한 결과 매우 양호한 예후를 보이므로 제한된 수술적 제거로 충분하다는 상반된 주장이 있다. 2007년도에 대한내분비학회지에 보고된 갑상선결절 및 암 진료 권고안처럼 일반적으로 1 cm 미만의 작은 결절의 경우에는 임상적으로 고위험 군이거나 초음파 검사상 악성을 시사하는 경우에 세침검사를 하는 것이 권고되어 왔다. 초음파상 악성을 시사하는 경우란, 1) 앞뒤가 긴 모양(taller than wide), 2) 침상(speculated) 혹은 불규칙한 경계, 3) 현저한 저에코 고형 결절, 4) 그리고 미세 및 거대 석회화 등이다. 2008년 노구치 클리닉의 보고를 보면 5 mm를 전후로 재발률에 차이를 보이는 점과 조직검사에서 5 mm 미만의 경우 불충분한 검체 채취율이 높은 점 등을 고려시, 특별한 경우가 아니라면

5 mm 이상의 결절에 대해서만 세침검사를 시행하는 것이 현재까지의 자료로 보아서 적절한 선택으로 판단된다. 5 mm에서 10 mm 사이 크기의 결절에서 어떤 경우에 세포검사를 해야 할지에 관해서는 2009년도 ATA guideline에서도 세포검사의 적응증이 불분명한 점 등을 고려하여 추가적인 논의가 필요하다. 또한, 작은 결절이 추적 관찰 중 부피가 20% 이상 또는 지름이 두 방향으로 2 mm 이상, 그리고 초음파의 모양이 변하는 경우 등은 추가적인 세침검사를 고려하여야 한다. 그레이브스병이나 하시모토 갑상선염의 경우 동반된 결절은 악성 비율이 약간 높은 것으로 알려져 있어 적절한 주의가 필요하다.

3. 세포검사상 중간형(indeterminate cytology)인 경우 어떻게 할까?

결절 환자의 치료방향 판단은 세침흡인 세포검사를 통하여 얻어진다. 중간형인 경우 악성과 양성을 구별할 수 없으므로 수술할 수밖에 없는 상황인 경우가 많고, 실제 수술 후 악성의 위험성은 연구자마다 차이가 있으나 20%에서 30% 정도로 보고되고 있다. 이는 세포검사상 중간형인 경우, 많은 경우가 실제로는 양성결절이었음을 의미한다. 따라서, 이러한 문제를 해결하기 위하여 악성을 시사하는 임상적인 지표, 면역염색법(HBME, Galectin-3), 유전자검사법(BRAF, PAX-8/PPAR 재조합), 초음파(악성을 시사하는 소견이나 elastography), FDG-PET 검사 등을 이용하려는 노력이 있어 왔고 일부에서는 긍정적인 결과들을 보이나 아직 어느 것도 단일하게 유용한 지표로 인정되고 있지는 않다. 따라서, 결절의 진단시 BRAF mutation, galectin-3 등 분자유전학적 진단법은 처음의 세포검사 결과가 불명확하여 반복 검사를 하게 되는 경우에 추가하여 시행하는 것이 합리적인 선택이다. 처음, 세포 진단이 중간형인 경우 반복 검사를 시행하는 것이 실제로 도움이 되는지는 밝혀지지 않았으며, 이런 환자들에서 바로 수술할지 아니면 반복 검사를 하고 판단하는 것이 좋은지는 전향적인 연구가 필요한 사안이다.

세포검사의 판독 기준과 분류가 학회마다 그리고 세포병리 전문가에 따라 매우 다양한 것이 현실이다. 국내에서는 더욱 그 분류가 다양하며, 일부에서는 아직도 서술적인 형태만으로 판독 결과를 보고하는 경우도 있다. 최근에는 NCI 후원으로 Bethesda Atlas Project가 진행되었고 갑상선 세포검사에 관심이 있는 학자들이 모여서 용어와 classification을 정리하여 발표하였다. 이에 따르면 불충분한 조직을 제외하고 6개의 분류로 세침검사를 나누었는데 구체적으로는 Benign, Atypia of Undetermined Significance, Suspicious for Follicular Neoplasm, Suspicious for Hurthle Cell Neoplasm, Suspicious for Malignancy, Malignancy로 결정하였고 악성의 위험도는 뒤로 갈수록 증가한다. 향후 이러한 표준화된 분류(Bethesda system)가 국내에서도 표준화된 세포검사 진단 용어로 사용되어야 한다.

4. 세포검사상 악성이 의심되면 어떤 치료가 적절한가?

최근 일부에서 크기가 작은 미세 유두암을 수술을 하지 않고 두고 보는 것이 어떻겠느냐는 신문 지상의 보도가 있었으나 이는 극히 일부의 임상시험을 결과를 너무 확대 해석한 것으로서, 아직 수술을 하지 않고 두고 보았을 때 환자의 예후에 대한 신뢰할만한 연구 결과가 없다. 물론, 갑상선 암으로 밝혀지고 다른 심각한 동반질환으로 수술을 못하는 경우를 경험하지만 이 경우 갑상선 암의 진행은 양호한 경과로부터 갑상선 암의 진행을 보이는 경우 등 다양한 형태로 진행된다. 따라서, 현재까지 주어진 여러 연구 결과를 바탕으로는 세포검사에서 악성이 의심되면 수술을 하는 것이 표준적인 치료이다. 수술의 범위는 원칙적으로 전절제술이나 크기가 매우 작고 주변조직이나 림프절로의 전이가 전혀 없는 경우 엽절제술을 고려할 수 있다. 림프절 절제술은 아직까지도 외과의를 사이에 많은 논란이 있다. 현재의 가이드라인에 따르면, 유두암과 허드세포암으로 밝혀진 경우에는 수술 전에 전이의 증거가 없어도 림프절 전이율이 매우 높으므로 중앙림프절 절제술을 하는 것이 좋으나 수술의 경험과 수술 부작용을 고려하여 시행하는 것이 좋겠다. 측경부의 전이로 인하여 측경부 절제술을 시행하여야 하는 경우 선택적인 림프절 절제술보다 체계적인 광범위 구역절제를 하여야 한다. 여포성 종양(follicular neoplasm)으로 밝혀진 경우 수술이 진단 및 치료의 의미를 지니는 것으로 알려져 있다. 수질암의 경우 수술 외에는 치료 방법이 없으므로 전절제술 및 필요한 경우 림프절 절제술을 시행하여야 한다. 또한 RET 유전자 검사를 실시하여 유전성 종양으로 밝혀진 가족에서는 돌연변이의 위치에 따라 수질암이 발생하는 시기가 다르므로 이에 따라서 예방적 갑상선전절제술을 시행하는 것이 권장된다. 갑상선 미분화암의 경우에는 수술을 할 수 있는 경우 수술적 치료가 유일한 치료법이나 수술을 시행할 수 없는 경우가 많고 이 경우 기도를 유지하기 위한 기관절개술이나 일부에서 항암치료를 시도하기도 하나 예후는 불량하다.

5. 악성이 의심되어 수술한 경우, 수술 후 치료는?

갑상선 유두암은 예후는 매우 좋아 대부분의 연구들에서 10년 생존율이 90% 이상인데, 이는 종양 자체의 특성이 천천히 자라는 이유도 있지만 수술, 방사성동위원소 치료 및 TSH 억제요법 등 좋은 치료방법이 있고 Thyroglobulin 등의 좋은 종양지표가 있는 점도 이유가 된다. 수술 후에는 병기결정을 하여 치료 방향을 결정하여야 하는데, 갑상선 암에서는 수술 후 병기결정법으로 6-7개의 다양한 방법이 주장되고 있고 어느 하나도 유력하게 사용이 되고 있지는 않다. AJCC 따른 TNM 병기는 사망률을 예측하는 데에는 가장 우수한 병기 결정 방법이나, 갑상선 암은 워낙 사망률이 낮고 재발이 주로 문제가 되므로 재발률을 기준으로 하여 치료 방침을 결정하고 있다.

따라서, 실제 진료에서는 사망 및 재발의 risk stratification을 하여 치료 방침을 결정하는데 이 판단 기준에 연령, 성별, 크기, 주변조직으로의 침범, 종양의 분화도, 원격전이 등이 중요한 역할을 한다. 수술 직후에는 동위원소 요오드를 이용하여 잔여갑상선을 제거하는 것이 현재까지 가장 중요한 수술 후 치료이다. 잔여 병변이 의심이 되는 경우에는 고용량을 사용하는 것이 좋으며, 그 외의 경우에는 30내지 100미리 큐리의 방사성 요오드를 사용하여 잔여갑상선을 제거하게 된다. 그 근거는 첫째, 남아있는 갑상선 조직을 제거하고 둘째, 남아있을 수 있는 미세 전이를 치료하며 셋째, 원격전이를 발견할 수 있고, 마지막으로 추적 관찰할 때 중요한 thyroglobulin을 이용하는데 잔여갑상선이 없는 것이 중요하기 때문이다. 이러한 치료가 가이드라인이 된 것은 과거 Mazzaferri 교수가 1994년 발표한 갑상선 암 환자에서 동위원소 치료를 시행한 경우 재발률과 사망률이 유의하게 줄어든다는 결과가 근거가 된다. 하지만 금년 8월에 캐나다 토론토에서도 문제가 제기된 것은 저위험군에서도 이러한 방사성 요오드 치료가 꼭 필요한 것인가 하는 점이다. 이는 현재 우리가 다루는 갑상선 암의 많은 부분이 Mazzaferri 교수가 분석한 크기가 크고 임상적으로 뚜렷한 고위험군의 갑상선 암과 달리 미세암을 포함한 임상적으로 저위험군인 갑상선 암이기 때문이며 따라서 최근 개정되어 발표된 미국갑상선학회의 암치료 가이드라인에서도 동위원소 치료를 저위험군에서는 시행하지 않아도 되는 것으로 변화가 관찰되고 있다.

한편, 수술 후 모든 환자에서 T4를 투여하여 TSH를 억제하는 치료를 시행하게 되는데, 재발의 위험성과 잔여 암의 유무에 따라 TSH

의 범위를 정한다. 고위험군에서는 TSH를 undetectable 범위로 유지하고 잔여종양이 없는 군에서는 0.1에서 0.4 mU/L 정도로 그리고 저위험군인 장기생존자에선 정상범위의 아래쪽으로 유지하는 것이 권고된다. 장기적 경과관찰에서는 경부초음파와 티로글로불린의 측정이 중요하다. 티로글로불린은 remnant ablation 1년 후에 T4 중지 후 10 ng/mL 이상이거나 rhTSH로 자극 후 5 ng/mL 이상으로 나오면 숨겨진 갑상선 분화암이 있을 가능성이 높으므로 적극적으로 병소를 찾는 노력을 하는 것이 필요하다.

마지막으로 새로 나온 ATA 가이드라인에도 나와 있지만 이러한 여러 치료로 조절되지 않는 진행성 갑상선 암 환자에서 새로운 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)의 효과가 긍정적으로 보고되고 있으므로 향후 이를 이용한 임상시험 결과를 주목하여야 한다.

6. 결론

갑상선 절절은 임상적으로 매우 흔한 문제이며 좋은 진료 가이드라인은 비용-효율적인 방법으로 환자의 예후를 좋게 하는데 도움이 되어야 한다. 최근까지 유럽, 미국 등에서 여러 가지의 가이드라인이 제시되어 왔고 그 중 2006년도 ATA 가이드라인은 세계적으로 가장 널리 이용되어 왔던 가이드라인이다. 2009년도에는 이를 개정할 수 정된 ATA 가이드라인이 발표되었다. 국내의 특성과 진료 현실 등을 감안한 새로운 국내 가이드라인의 제정이 향후 내분비학회 및 갑상선학회의 주도로 이루어져야 할 것이다.