

갑상선 결절의 최신 진료 지침: 대한갑상선학회 갑상선 결절 및 암 진료 권고안 개정안을 중심으로

한국원자력의학원 내분비내과

이 가 희

Updated Guidelines for the Management of Thyroid Nodule

Ka Hee Yi

*Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital,
Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea*

서 론

갑상선결절은 촉진 혹은 초음파검사로 주변의 정상 갑상선조직과 뚜렷하게 구별되는 병변으로 정의된다. 그러나 촉진되는 결절성 병변이 반드시 방사선학적 이상소견과 일치하지 않을 수 있으며, 이러한 병변은 갑상선결절의 정의에 맞지 않는다. 촉진되지 않지만 초음파 혹은 다른 방사선학적 검사에서 발견되는 결절을 “우연히 발견된 결절” 혹은 “우연종”이라 한다. 최근 초음파를 이용한 건강검진의 증가와 초음파 기기 해상도의 증가로 갑상선 우연종의 진단이 급증하고 있다. 이렇게 발견되는 결절들은 대부분 양성종양이어서 진단 후 별다른 치료 없이 경과관찰 하는 것으로 충분한 반면, 일부(5~10%)는 악성이어서 수술 등의 치료가 필요하다. 때문에 수술을 포함한 적극적인 치료를 필요로 하는 결절인가 아닌가를 감별하는 것이 갑상선결절 진료의 핵심이라고 하겠다. 최근 10여 년간 갑상선결절 및 갑상선분화암의 진단과 치료 분야에서 많은 발전이 있었으며, 이를 반영한 진료 권고안들이 여러 차례 발표된 바 있었다. 우리나라에서도 2007년 대한내분비학회 갑상선분과회의의 주도로 “갑상선 결절 및 암 진료권고안”을 제정하여 발표하였는데, 이 진료

권고안은 2006년에 발표된 미국 갑상선학회의 권고안과 일부 NCCN 권고안(National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in oncology-Thyroid carcinoma, version 1, 2005)을 기초로 한 것이었다. 그런데, 이 권고안들은 2004년까지 발표된 연구 결과에 근거한 것으로, 세계적으로 갑상선 결절 및 암의 빈도가 증가하면서, 이후 많은 수의 갑상선암에 대한 임상 연구 논문이 발표됨에 따라 이를 반영하여 기존의 권고안을 개정할 필요성이 대두되었다. 대한갑상선학회에서는 우리 실정에 맞는 권고안[1]의 제정을 위하여, 2009년에 발표된 미국갑상선학회의 개정안[2], NCCN의 2010년도 권고안을 참고로 하여 개정안의 초안을 작성하고, 작성된 초안을 대한갑상선학회 추계학술대회에서 공청회를 가진 후, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정된 바 있다. 이 개정안에서 주요 변경된 내용은 1) 갑상선결절에서 위험인자에 따른 초음파 유도하 세침흡인술의 크기에 대한 기준, 2) 갑상선 세침흡인 세포검사(fine needle aspiration cytology, FNAC) 진단양식에 대한 Bethesda system 적용, 3) 갑상선암의 수술 범위 및 림프절 절제 범위에 대한 것이다. 이외의 부분은 2007년에 발표된 내용에서 크게 변경되지 않았다. 그 중에서 갑상선 결

절의 진단 및 치료에 대해 변경된 부분을 중심으로 기술하려고 한다.

갑상선결절의 진단

일반적으로 크기가 1 cm 이상인 결절이 임상적으로 의미 있는 암의 위험이 있으므로 검사를 시행한다. 그러나 두경부에 방사선조사의 과거력이 있는 경우, 소아기에서 청소년기 사이에 전신 방사선조사의 과거력이 있는 경우, 갑상선암의 가족력이 있는 경우, 갑상선암으로 엽절제술을 받은 경우, ¹⁸FDG-PET 양성인 경우, MEN2/FMTC와 연관된 RET 유전자 변이가 발견된 경우, 혈청 칼시토닌이 100 pg/mL 이상인 경우 등의 고위험군과 초음파검사상 악성을 시사하는 경우에는 1 cm 미만의 결절에서도 검사가 필요하다. 초음파검사상 악성을 시사하는 소견은 1) 앞뒤가 긴 모양(taller than wide), 2) 침상(spiculated) 혹은 불규칙한 경계, 3) 고형 성분의 현저한 저 에코, 4) 미세 및 거대 석회화, 5) 경부림프절 종대의 동반 등이다. 반면, 위에 기술된 고위험인자를 동반하지 않으면서, 초음파검사 소견상 완전한 낭종(purely cystic) 혹은 spongiform 소견을 보일 때에는 거의 대부분 양성이므로 크기가 2 cm 이상인 경우에 검사를 고려한다.

갑상선결절의 진단에 필요한 혈액검사 및 영상진단법

TSH와 영상진단법

갑상선결절이 발견되면 병력청취 및 신체검사와 더불어 혈청 TSH를 포함한 갑상선기능검사를 시행한다(그림 1).

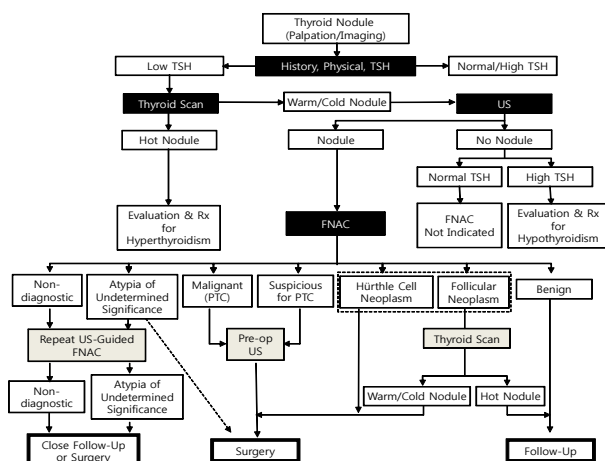


Figure 1. Algorithm for the evaluation of patients with one or more thyroid nodules (Modified from [2]).

TSH가 정상보다 낮으면 결절이 열결절 인지를 알기 위해 갑상선스캔을 시행한다. 열결절은 악성의 가능성이 거의 없기 때문에 FNAC 검사를 생략할 수 있다. 혈청 TSH 농도가 증가되어 있는 경우에는 FNAC를 시행해야 하는데 이는 하시모토 갑상선염에 이환된 갑상선에서 발생하는 갑상선암의 빈도가 정상 갑상선과 비교하여 같거나 높기 때문이다.

갑상선결절이 존재하거나 의심되는 모든 환자에서 갑상선초음파를 시행하여야 한다. 초음파검사를 통해 결절의 크기, 위치, 성상 등을 확인할 수 있고, 촉진되는 주 결절 이외에 크기 및 외견상 FNAC를 필요로 하는 결절을 추가로 발견할 수도 있다.

기타 혈액검사

대부분의 갑상선질환에서 혈청 Tg 농도가 증가할 수 있으므로 갑상선암의 진단에는 민감도와 특이도가 낮다. 때문에 갑상선결절의 초기 검사에 일상적인 혈청 Tg 농도 측정은 필요하지 않다. 한편 혈청 칼시토닌의 이용에 관한 몇 개의 전향적인 비무작위 연구들은 선별검사로 일상적 칼시토닌 농도를 측정할 경우 초기에 C 세포 증식증과 갑상선수질암을 진단할 수 있어 전반적인 생존율을 개선시킬 수 있음을 보여주었다. 그러나 민감도, 특이도, 검사 수행법과 비용 효율성 등 해결해야 할 문제가 남아 있다. 기저 혈청 칼시토닌 농도가 100 pg/mL 이상이라면 갑상선수질암의 가능성은 높다.

갑상선결절의 진단에 있어 미세침흡인세포검사의 역할

FNAC는 갑상선결절을 진단하는데 가장 정확하고, 가장 비용-효율적인 방법이다. 1 cm 미만의 결절에서 어느 정도의 크기까지 FNAC를 시행하여야 하는가에 대해서는 아직까지 확실한 임상 연구 결과가 없어 이견이 많다. 그러므로, 1 cm 미만의 갑상선결절에서 FNAC의 시행 여부는 각 개인의 위험인자와 초음파검사 소견을 고려하여 결정되어야 한다. 대한갑상선학회 권고안에서는 대부분의 0.5 cm 이하의 갑상선암은 예후가 양호하고, 0.5 cm 이하의 결절에서 FNAC를 시행할 때에 부적절한 검체의 빈도가 높은 점을 고려하여 고위험군이거나 초음파검사상 악성을 시사하는 소견을 보이는 경우 0.5 cm보다 큰 경우에만 FNAC를 시행하는 것을 우선적으로 고려한다. 다만, 전이가 의심되는 경부림프절 종대가 동반된 경우에는 크기에 관계없이 FNAC를 시행하여야 한다.

전통적으로 FNAC의 결과는 비진단적, 악성, 미결정, 양성

세포소견과 같은 네 가지 범주로 분류되었으나, 2009년 “National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference”에서 발표한 Bethesda system [3]은 두 개의 범주를 추가하여 1) 비진단적, 2) 양성, 3) 비정형(atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance), 4) 여포종양 혹은 여포종양 의심(Hürthle 세포 유형이면 구별하여 진단), 5) 악성 의심, 6) 악성으로 분류하였다(표 1).

비진단적 결과(Nondiagnostic/unsatisfactory)

검체의 적절성(보존이 잘된 10개 이상의 여포 세포로 이루어진 세포 군집이 6개 이상 보여야 함) 기준에 미흡한 경우

Table 1. Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [3]

1	Nondiagnostic or unsatisfactory
	Cyst Fluid Only
	Virtually acellular specimen, No follicular cells present
	Other (obscuring blood, clotting artifact, poor fixation, poor cell preservation etc)
2	Benign
	Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodules, colloid nodule, etc.)
	Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
	Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
	Other
3	Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance
4	Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm
	Specify if Hürthle cell (oncocytic) type
5	Suspicious for malignancy
	Suspicious for papillary carcinoma
	Suspicious for medullary carcinoma
	Suspicious for metastatic carcinoma
	Suspicious for lymphoma
	Other
6	Malignant
	Papillary thyroid carcinoma
	Poorly differentiated carcinoma
	Medullary thyroid carcinoma
	Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
	Squamous cell carcinoma
	Carcinoma with mixed features (specify)
	Metastatic carcinoma
	Non-Hodgkin lymphoma
	Other

이다. 예외적으로, 아무리 세포가 적게 나오더라도 뚜렷한 비정형 세포가 보일 때에는 비진단적으로 진단하지 않으며, 심한 염증을 동반한 고형 결절이거나 콜로이드 결절일 경우에는 세포가 적게 나오더라도 양성으로 진단을 할 수 있다. 반복적인 FNAC에도 비진단적인 낭성 결절은 주의 깊은 추적관찰 혹은 수술적 절제를 필요로 한다. 특히 세포학적으로 비진단적인 결절이 고형결절이라면 수술을 고려한다.

양성

세포학적으로 양성인 경우 즉각적인 추가 검사 및 일상적인 치료는 필요하지 않다.

비정형(Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance)

“비정형(atypia of undetermined significance)”은 여포종양의심, 악성의심, 혹은 악성으로 진단하기에는 불충분한 세포의 구조적 혹은 핵 모양의 이형성을 보일 때 진단된다. 이 경우 악성 위험도는 5~15%이다. 비정형 세포 소견으로 나온 결절에 대해서 FNAC를 다시 시행하는 경우 대부분 진단적인 결과를 얻을 수 있으며, 단지 20~25%에서만 다시 “비정형”으로 진단되므로, 진단의 정확성을 높이기 위하여 FNAC를 반복하는 것을 우선적으로 고려할 수 있다. 반복한 FNAC 세포소견에서도 비진단적인 결과를 얻은 경우에는 임상적 위험인자를 고려하여 면밀한 추적관찰을 하거나 수술을 고려한다.

여포종양 혹은 여포종양 의심(Follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm)

Hürthle 세포 종양은 세포 형태학적으로 모양이 여포종양과 다르며 유전학적으로도 다르기 때문에 Bethesda system은 구분하여 진단한다(진단 예, follicular neoplasm, Hürthle cell type/suspicious for a follicular neoplasm, Hürthle cell type). 이 경우 악성의 위험도는 약 15~30%이다. 비정형 또는 여포종양 혹은 여포종양 의심 세포소견 결절에서 진단의 정확성을 높이기 위해 많은 분자 표지자들(BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPAR γ , galectin-3, cytokeratin 19 등)이 연구되었으며 임상적 결정에 도움을 주고 있다. 세포학적 판독이 여포종양인 경우, 특히 혈청 TSH 치가 정상범위 내에 있더라도 낮은 편이라면 갑상선스캔을 시행하여 스캔에서 결절과 일치하는 자율기능성 결절이 관찰되지 않는다면 열절제술 혹은 갑상선전절제술을 고려한다. 만일 세포학적 판독이 “Hürthle 세포종양”인 경우

갑상선스캔은 필요하지 않으며, 엽절제술 혹은 갑상선전절제술을 시행한다.

악성 의심(Suspicious for malignancy)

악성이 강력히 의심되지만 악성으로 확진하기에는 세포학적 소견이 부족할 때 진단하며, 이 경우 악성 위험도는 60~75% 정도이다. 여포종양이나 Hürthle 세포종양을 의심하는 경우는 “악성 의심” 진단에 포함되지 않는다. 만일 세포학적 판독이 “갑상선유두암 의심(악성 의심)”인 경우 갑상선스캔은 필요하지 않으며, 엽절제술 혹은 갑상선전절제술을 시행한다.

악성(Malignancy)

세포학적 결과가 악성인 경우 수술을 권고한다.

갑상선결절의 경과관찰

갑상선결절 환자의 장기 추적관찰에 좋은 방법

FNAC는 약 5% 정도의 무시할 수 없는 위음성률을 보이므로 추적관찰이 필요하다. 양성 결절은 크기가 감소할 수 있지만 서서히 크는 경우가 더 흔하다. 결절의 크기 증가 그 자체가 악성을 시사하지는 않지만, 반복적인 FNAC의 적응증이다. 촉진으로 결절의 크기 변화를 판단하는 것은 부정확하기 때문에 임상적으로 의미있는 크기 변화를 판단하기 위해서는 정기적인 갑상선초음파를 시행해야 한다. 하지만 결절의 성장을 정의하는 기준이나 FNAC 재검이 필요한 결절 크기 증가의 역치에 대해 일치된 의견은 없다. 결절의 직경이 최소 두 측정 장소 이상에서 2 mm 이상 증가되면서 20% 증가되는 것을 결절 성장의 정의로 이용하는 것은 타당하다. 반복된 FNAC에서 양성인 경우 위음성률은 낮다. 한편 재발하는 양성 결절은 양성인 경우라도 압박 증상이나 외관상의 문제가 발생하면, 수술 혹은 에탄올절제술(ethanol ablation)을 고려할 수 있다.

양성 갑상선결절에서 약물치료의 역할

많은 무작위 연구와 3개의 메타분석의 결과에서 경계범위의 저요오드 섭취지역의 경우 혈청 TSH 농도를 정상 이하로 억제시키는 갑상선호르몬 치료가 결절의 크기를 줄일 수 있음을 보여주었다. 하지만 요오드 섭취가 충분한 인구 군에서 얻어진 결과는 설득력이 낮다. 때문에 모든 양성 갑상선결절에 대한 일상적인 억제치료는 권고되지 않는다. 결절의 크기가 증가되어 반복 시행한 세포검사에서 양성을 보인 경우에는 지속적인 추적관찰 혹은 수술적 개입을 고려할 수 있다. 하지만 이러한 환자군에서도 갑상선호르몬 억제치료에 대한 자료는 없다.

맺음말

초음파 기술의 발달로 갑상선결절의 진단이 급격히 증가되면서 많은 임상연구들이 수행되었고, 그 결과를 반영하여 제정된 갑상선 결절의 진단 및 치료 가이드라인은 갑상선결절을 진료하는 임상 의에게 많은 도움이 될 것으로 생각된다. 향후 우리나라의 자료를 근거로 한 명실상부한 한국형 가이드라인의 제정을 기대하는 바이다.

중심 단어: 갑상선결절; 권고안; 대한갑상선학회

REFERENCES

1. 이가희, 박영주, 궁성수 등. 대한갑상선학회 갑상선 결절 및 암 진료권고안 개정안. 대한갑상선학회지 2010;3:62-96.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-1214.
3. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes. Springer. New York. 2010, pp.1-166.