



대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안; Part II. 갑상선분화암의 추적 2024

부산대학교병원 내과¹, 분당차병원 핵의학과², 화순전남대학교병원 내과³, 삼성서울병원 내과⁴, 강릉아산병원 영상의학과⁵, 서울대학교병원 내과⁶, 세종충남대학교병원 핵의학과⁷, 서울특별시보라매병원 내과⁸, 서울특별시보라매병원 핵의학과⁹, 칠곡경북대학교병원 핵의학과¹⁰, 국립암센터 내과¹¹, 서울대학교병원 영상의학과¹², 서울성모병원 내과¹³, 조선대학교병원 핵의학과¹⁴, 중앙대학교병원 내과¹⁵, 경북대학교병원 핵의학과¹⁶, 여의도성모병원 영상의학과¹⁷

김미진^{1*}, 방지인^{2*}, 강호철³, 김선욱⁴, 나동규⁵, 박영주⁶, 서영덕⁷, 송영신⁸, 오소원⁹, 이상우¹⁰, 이은경¹¹, 이지예¹², 임동준¹³, 정아리¹⁴, 정운재¹⁵, 홍채문¹⁶, 이민경¹⁷, 김보현¹, 대한갑상선학회
갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회

Korean Thyroid Association Guidelines on the Management of Differentiated Thyroid Cancers; Part II. Follow-up Surveillance after Initial Treatment 2024

Mijin Kim^{1*}, Ji-In Bang^{2*}, Ho-Cheol Kang³, Sun Wook Kim⁴, Dong Gyu Na⁵, Young Joo Park⁶,
Youngduk Seo⁷, Young Shin Song⁸, So Won Oh⁹, Sang-Woo Lee¹⁰, Eun Kyung Lee¹¹, Ji Ye Lee¹²,
Dong-Jun Lim¹³, Ari Chong¹⁴, Yun Jae Chung¹⁵, Chae Moon Hong¹⁶, Min Kyoung Lee¹⁷, Bo Hyun Kim¹,
Korean Thyroid Association Guideline Committee on the Managements of Thyroid Nodule and Cancer

Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine¹,
Busan, Department of Nuclear Medicine, CHA Bundang Medical Center², Seongnam, Department of Internal Medicine,
Chonnam National University Hwasun Hospital³, Hwasun, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine⁴, Seoul, Department of Radiology, Gangneung Asan Hospital⁵, Gangneung,
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital⁶, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Chungnam
National University Sejong Hospital⁷, Sejong, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical
Center⁸, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center⁹, Seoul, Department of Nuclear
Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital¹⁰, Daegu, Department of Internal Medicine, National Cancer
Center¹¹, Goyang, Department of Radiology, Seoul National University Hospital¹², Department of Internal Medicine, Seoul
St. Mary's Hospital¹³, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Chosun University Hospital¹⁴, Gwangju, Department of
Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital¹⁵, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National
University Hospital¹⁶, Daegu, Department of Radiology, Yeouido St. Mary's Hospital¹⁷, Seoul, Korea

Based on the clinical, histopathological, and perioperative data of a patient with differentiated thyroid cancer (DTC), risk stratification based on their initial recurrence risk is a crucial follow-up (FU) strategy during the first 1-2 years after initial therapy. However, restratifying the recurrence risk on the basis of current clinical data that becomes available after considering the response to treatment (ongoing risk stratification, ORS) provides a more accurate prediction of the status at the final FU and a more tailored management approach. Since the 2015


Received May 4, 2024 / Accepted May 10, 2024

Correspondence: Min Kyoung Lee, MD, PhD, Department of Radiology, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea
Tel: 82-2-3779-2411, Fax: 82-2-783-5288, E-mail: tosky333mk@gmail.com

Correspondence: Bo Hyun Kim, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 305 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7236, Fax: 82-51-254-3237, E-mail: pons71@hanmail.net

*These two authors contributed equally to this work.

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.

American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and DTC, the latest guidelines that include the National Comprehensive Cancer Network clinical practice and European Association for Medical Oncology guidelines have been updated to reflect several recent evidence in ORS and thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression of DTC. The current clinical practice guideline was developed by extracting FU surveillance after the initial treatment section from the previous version of guidelines and updating it to reflect recent evidence. The current revised guideline includes recommendations for recent ORS, TSH target level based on risk stratification, FU tools for detection of recurrence and assessment of disease status, and long-term FU strategy for consideration of the disease status. These evidence-based recommendations are expected to avoid overtreatment and intensive FU of the majority of patients who will have a very good prognosis after the initial treatment of DTC patients, thereby ensuring that patients receive the most appropriate and effective treatment and FU options.

Key Words: Differentiated thyroid cancer, Risk of recurrence, Dynamic risk assessment, TSH suppression, Korean Thyroid Association, Guideline

서 론

본 권고안은 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 Part II. ‘갑상선분화암의 추적’ 부분의 권고안으로서 2024년 개정되었다. 대한갑상선학회의 유관 학회 추천 위원으로 구성된 ‘갑상선결절 및 암 진료권고안 제정 위원회’의 내과, 영상의학과, 핵의학과 위원이 초안을 작성하고, 대한갑상선학회의 2023년 추계 및 2024년 춘계 학술대회에서 공청회를 가진 후, 대한내분비학회, 대한내분비외과학회, 대한두경부외과학회, 대한핵의학회, 대한영상의학회, 대한병리학회 및 대한소아내분비학회 등의 관련 학회에 열람하여 의견을 수렴하고, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정하였다. 각 부분에서 중요한 내용들은 권고 사항으로 기술하였으며 각 권고 사항에 대한 권고수준은 Table 1과 같다. 본 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 전문과 요약문은 대한갑상선학회의 공식 학술지(International Journal of Thyroidology)와 홈페이지(www.thyroid.kr)에 게시되어 있다.

II. 갑상선분화암의 추적

갑상선분화암을 초기 치료한 후 완치된 환자에서 장기 추적의 주 목적은 재발 여부를 정확하게 찾아내는 것이다. 또한 잔존 혹은 재발 병소를 갖고 있는 환자에게는 완치, 또는 이환율이나 사망률을 낮추는 것을 목표로 치료하며, 그것이 불가능한 경우에는 종양 부하를 감소시키거나 성장을 억제하는 보조적인 치료를 한다. 최근 잔존 또는 재발 병소를 보다 민감하고 특이적으로 진단하는 방법들이 개발되면서, 재발가능성이 낮은 환자에서는 좀더 보존적이고 비용 효과적이며 안전한 치료를, 반대로 재발가능성이 높은 환자에서는 공격적인 치료를 시행하는 것이 권고된다.^{1,2)}

갑상선분화암의 특성상 잔여 병소가 남아 있는 경우에도 장기 생존이 가능한 경우가 많으므로, 최근에는 장기 생존자에 대해서 질병 치료의 측면뿐만 아니라, 삶의 질과 사회경제적 측면에서 환자의 의사를 반영한 접근이 같이 이루어져야 함이 강조되고 있다.^{3,4)}

이상을 고려하여, 본 권고안에서는 우리나라 갑상선

Table 1. 갑상선암 진료권고안의 권고수준

권고수준	정의
1	강력히 권고함/강력히 권고하지 않음(strong for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 충분한 근거가 있는 경우
2	일반적으로 권고함/일반적으로 권고하지 않음(conditional for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 있지만, 근거가 확실하지 않아 일률적으로 행하라고 권고하기 어렵거나 근거가 간접적인 경우
3	전문가 합의 권고(expert consensus): 임상적 근거는 부족하지만 환자의 상황과 전문가의 합의(expert consensus)에 따라 권고하는 사항
4	권고 불명(inconclusive): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 없거나 이견이 많아서, 해당 행위를 하는 것에 대해 찬성도 반대도 하지 않음

분화암 환자의 임상적 특성과 예후에 근거하여 초기 수술 직후 질병 상태를 평가하여 재발을 예측할 수 있는 초기위험군(initial risk stratification) 분류를 Part I. 제5장에서 다루었다. 그러나, 추적 관찰 중 예후는 초기위험군 뿐만 아니라 행해진 치료와 그에 대한 반응이 중요한 영향을 미치게 된다. 그러므로, 초기위험군을 고려한 초기 치료를 마치면, 초기 치료 종결 직후(동적위험분류, dynamic risk stratification, DRS)와 이후 추적 관찰 중 지속적으로 치료 반응과 질병 상태를 재평가하여야 한다(지속적위험분류; ongoing risk stratification, ORS). 이번 제정된 권고안에서는 동적위험분류(DRS)와 지속적위험분류(ORS)를 ORS로 통일하였고, 초기 수술 직후 평가한 초기위험군과 초기 치료 종료 후 및 추적 도중 반복적으로 재평가한 ORS를 종합적으로 고려하여 이후 치료 및 추적 방법을 정하도록 하였다. 본고에서는 갑상선분화암 환자에서 초기 치료 후 치료 반응에 따른 질병 상태의 평가를 위한 ORS를 정의하고, 초기위험군 또는 ORS에 따른 검사, 치료 및 추적 방침을 담은 'II. 갑상선분화암의 추적'을 다음과 같이 다룬다.

II.1. 치료 반응에 따른 질병 상태 재평가; 지속적위험분류(ongoing risk stratification, ORS)

Table II.1.A. 수술 범위와 방사성요오드 잔여갑상선제거술 여부에 따른 지속적위험분류(ongoing risk stratification, ORS)

- II.1.1. 완전반응(excellent response)
- II.1.2. 생화학적 불완전반응(biochemical incomplete response)
- II.1.3. 구조적 불완전반응(structural incomplete response)
- II.1.4. 불명확반응(indeterminate response)
- II.1.5. 질병 상태 평가에서 분자표지자의 역할
- II.2. 갑상선분화암 환자의 질병 상태에 따른 추적 중 TSH 목표 농도
 - II.2.1. TSH 억제 치료의 역할
 - Table II.2.1.A. 초기위험군과 지속적위험분류(ORS)에 따른 TSH 목표 농도 및 추적 검사
 - II.2.2. 수술 후 초기위험군 분류에 따른 TSH 목표 농도
 - II.2.3. 추적관찰 중 지속적위험분류(ORS)에 따른 추적 중 TSH 목표 농도

Fig. II.2.3.A. 질병 상태 평가에 따른 TSH 목표 농도 및 추적 검사

- II.2.4. 기저질환과 합병증 발생위험도를 고려한 추적 중 TSH 목표 조정
- II.3. 갑상선분화암의 추적 검사 방법
 - II.3.1. 갑상선기능검사
 - Table II.3.1.A. 기준 키트 TSH 값 0.5와 2.0 mIU/L에 해당하는 키트 종류 별 TSH 추정값
 - II.3.2. 혈청 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체의 측정
 - II.3.3. 경부 초음파검사
 - II.3.4. 초음파 유도하 세침흡인검사(fine needle aspiration, FNA) 및 세침흡인세척액 갑상선글로불린검사
 - II.3.5. 경부 및 흉부 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 검사
 - II.3.6. 진단적 방사성요오드 전신스캔
 - II.3.7. ¹⁸F-FDG PET/CT 스캔
- II.4. 갑상선분화암의 질병 상태 평가에 따른 추적 검사
 - II.4.1. 수술 후 초기위험군 분류에 따른 추적 검사
 - II.4.2. 갑상선분화암의 치료 후 질병 상태 재평가 (지속적위험분류, ORS)에 따른 추적 검사

II.1. 치료 반응에 따른 질병 상태 재평가; 지속적위험분류(ongoing risk stratification, ORS)

- II.1.A. 초기 치료가 완료된 후, 임상적, 생화학적, 영상학적 소견을 종합하여 지속적으로 질병 상태를 재평가한다(지속적위험분류, ORS). 권고수준 3
- II.1.B. 초기위험군과 지속적위험분류 평가결과를 종합하여, TSH 목표 농도와 추적 검사의 방법과 간격 및 추가 치료 전략을 결정한다. 권고수준 3

수술 후 초기위험군을 고려하여 시행한 초기 치료가 완료된 후에는, 치료 반응에 따른 재발위험도를 재평가한다. 이는 병소의 조기 발견이나 적절한 치료 방법의 결정에 기초가 되며, 이러한 재평가는 추적 기간 중에

지속적으로 이루어져야 한다. 추적관찰 기간 동안 시행한 모든 임상적, 생화학적, 영상학적(구조적, 기능적), 그리고 세포병리학적 검사의 결과는 환자의 임상적 상태를 재판정하고 치료 반응을 평가하기 위해 사용된다. 이러한 평가를 통하여 치료 반응 정도를 판정하고 환자의 위험도를 재분류하는 동적위험분류(DRS)가 미국갑상선학회 권고안에서 처음으로 제안되었다.^{5,6)} 이 체계가 처음 제안되었을 때는, 초기 치료 후 첫 2년간의 추적관찰 중 가장 좋은 반응을 기술하도록 하였다. 그러나, 개개 환자에서 초기 치료에 대한 반응뿐만 아니라 추적 경과 중 이의 변화 양상에 따라 재발 위험도가 달라질 수 있다. 즉, 초기위험도나 1회의 위험도 재분류만으로 환자의 평생 재발위험도가 고정되는 것이 아니므로, 추적 중 새로이 추가되는 임상지표들을 바탕으로 지속적으로 재발위험도를 재분류하는 것이 필요하므로 DRS 대신 지속적위험분류(ORS)라는 개념이 도입되었다. 두 분류는 궁극적으로 평가하는 시점을 제외하면 동일한 위험분류

체계로서, 본 권고안에서는 DRS를 포함한 개념으로서 ORS를 통일된 용어로 사용하였다. 추적 관찰 중 ORS를 시행함으로써, 개개 환자에게 적절한 추적 감시 및 치료의 강도를 결정하고,⁷⁾ 궁극적으로 예후가 좋은 대다수의 환자에서는 과잉치료와 검사를 피하고, 좋지 않은 예후를 가지게 될 환자에 대한 치료 노력을 집중할 수 있도록 하고자 하였다.

ORS는 추적 검사에서 얻어진 임상적, 생화학적, 구조적인 지표에 따라 환자를 완전(excellent), 불명확(indeterminate), 생화학적 불완전(biochemical incomplete), 구조적 불완전(structural incomplete) 반응으로 분류하여 재발 위험을 평가하고 환자의 추적관찰 전반에 걸쳐 활용된다(Table II.1.A). 이 때, 갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 받은 환자뿐 아니라, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않거나, 갑상선 엽절제술을 받은 환자도 분류에 포함한다.⁸⁾ 영상학적 소견이란 방사성요오드 전신스캔이나 경부 초음파, 전산화단층촬영, ¹⁸F-FDG

Table II.1.A. 수술 범위와 방사성요오드 잔여갑상선제거술 여부에 따른 지속적위험분류(ongoing risk stratification, ORS)^{a)}

분류	갑상선전절제술 및 방사성요오드 치료 후	갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우	엽절제술 후
완전반응 (excellent response)	임상적, 생화학적, *구조적으로 질환의 증거가 없는 경우(다음 소견을 모두 만족하는 경우) - TSH-비자극 갑상선글로불린 <0.2 ng/mL - TSH-자극 갑상선글로불린 <1 ng/mL - 갑상선글로불린항체 음성	- TSH-비자극 갑상선글로불린 <0.2 ng/mL - 갑상선글로불린항체 음성	- 안정적 갑상선글로불린 농도 - 갑상선글로불린항체 음성
불명확반응 (indeterminate response)	비특이적인 생화학적 혹은 구조적인 결과로 양성 혹은 악성을 확실히 분류하기 힘든 경우(다음 중 한 가지 이상의 소견을 보일 때) - 비특이적 영상 소견 - TSH-비자극 갑상선글로불린 0.2-1 ng/mL - TSH-자극 갑상선글로불린 1-10 ng/mL - 갑상선글로불린항체가 검출되거나 안정적이거나 감소	- 비특이적 영상 소견 - TSH-비자극 갑상선글로불린 0.2-5 ng/mL - 갑상선글로불린항체가 검출되거나 안정적이거나 감소	- 비특이적 영상 소견 - 갑상선글로불린항체가 검출되거나 안정적이거나 감소
생화학적 불완전반응 (biochemical incomplete response)	질환의 구조적인 증거는 없으나 갑상선글로불린 수치가 비정상이거나 갑상선글로불린항체 수치가 상승하는 경우(다음 중 한 가지 이상의 소견을 보일 때) - TSH-비자극 갑상선글로불린 ≥1 ng/mL - TSH-자극 갑상선글로불린 ≥10 ng/mL - 갑상선글로불린항체 증가	- TSH-비자극 갑상선글로불린 ≥5 ng/mL - 갑상선글로불린항체 증가	- 유사한 TSH 농도에서 갑상선글로불린 증가 - 갑상선글로불린항체 증가
구조적 불완전반응 (structural incomplete response)	갑상선글로불린 혹은 갑상선글로불린항체 수치에 관계없이 국소적인 병소 혹은 전신전이 가능성이 의심되는 경우		

^{a)} 본 Table에서 치료 반응 평가에 적용된 갑상선글로불린 기준치는 2019년 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO) 권고안¹⁷⁾에 기반하였으며, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우에는 ESMO 권고안과 함께 Pitoia and Jerkovich의 문헌고찰을 고려하였음.^{17,18)}

*구조적 불완전반응은 방사성요오드 전신스캔이나 경부 초음파, 전산화단층촬영, ¹⁸F-FDG PET/CT 등의 영상검사상에서 구조적 또는 기능적인 국소, 혹은 원격전이가 발견된 경우로 정의됨.

PET/CT 등 시행된 모든 영상 소견을 의미한다.

ORS는 방사성요오드 치료 결과와 경부 초음파 소견, 그리고 혈청 갑상선글로불린과 항체 결과를 기본으로 하여 평가한다. 첫 ORS 평가는 일차 치료 종료 6-24개월 이내에 시행하고, 이후 추적 시 지속적으로 Table II.1.A와 같이 ORS를 시행한다. 하지만 ORS에 따라 재분류된 위험군이 모든 초기위험군에서 동일하게 적용될 수 있는지는 명확하지 않다. 즉, 초기 고위험군 또는 중간위험군 환자에서 완전반응을 보일 경우가 초기 저위험군에서의 완전반응과 동일한 재발위험도를 가질 것인가는 아직까지 확실하지 않다.

몇몇의 연구에서 초기 고위험군 환자가 처음으로 평가한 ORS에서 완전반응을 보인다면 구조적 재발위험이 매우 낮다고 보고했으나,⁹⁻¹¹⁾ 그 중 한 연구는 대상으로 한 초기 고위험군 환자가 5명에 불과했고,¹¹⁾ 다른 연구들에서는 초기 고위험군이면서 첫 ORS에서 완전반응을 보인 환자의 11%가 다시 ORS를 하였을 때 생화학적 질환의 증거를 보이거나,¹⁰⁾ 11%가 재발을 하였다고⁹⁾ 보고하였다. 그러므로, 고위험군 환자는 ORS에서 완전반응으로 평가된 경우라 하더라도 추적에 주의가 필요하다.

초기 중간위험군이지만 첫 ORS 시 완전반응을 보인 환자의 재발률은 2% 정도이며, 측경부 림프절전이, 방사성요오드 잔여갑상선절제술 시행 전 thyroid stimulating hormone (TSH)-자극 혈청 갑상선글로불린 ≥ 1 ng/mL, 측경부 림프절의 방사성요오드 섭취 등이 재발예측인자로 보고되었다.¹²⁾ 이외에도 ¹⁸F-FDG PET, 혈청 갑상선글로불린 농도의 배가시간(doubling time) 등은 또 다른 유용한 예후 인자로 제시된다.¹³⁻¹⁵⁾

한편, 초기 저위험군이지만 완전반응에 도달하지 못한 환자에서 추가적인 수술이나 방사성요오드 치료를 하지 않고 추적 관찰만 한 경우 장기 예후에 대해서도 추가적인 연구가 필요하다. 최근 체계적 문헌고찰에서 엽절제술을 시행 받은 갑상선분화암 환자에서는 재발 혹은 전이성 병소를 확인하는데 있어서 혈청 갑상선글로불린의 유용성이 낮음이 보고되었다.¹⁶⁾ 그러나 분석에 포함된 문헌만으로는 근거가 충분하지 않고 아직까지 초기 저위험군 환자가 엽절제술을 받은 경우 생화학적 불안전 반응을 어떻게 정의할 것인가는 불분명하다. 한편, 혈청 갑상선글로불린은 TSH를 자극(보통 30 mIU/L 이상)한 후 측정된 수치(TSH-자극 갑상선글로불린)와 자극을 하지 않은 상태에서 측정된 수치(TSH-비자극 갑상선글로불린)가 상이한데, TSH-자극 갑상선글로불린의 평가가 필요한 경우에 대해서도 추가적인 근거가 필요한 실정이다.

본 권고안에서는 치료 반응 평가에 적용되는 갑상선글로불린 기준치를 2019년 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO) 권고안¹⁷⁾에 기반하여 적용하였다. 향후, 우리나라 갑상선암의 특성과 수술적 치료 효과 등의 우리나라 환경을 반영한 기준치 설정이 필요하다. 이러한 필요성에 따라 우리나라 갑상선분화암 환자에서 치료 방법에 따른 적절한 혈청 갑상선글로불린 농도의 기준을 확인하고자 하는 다기관 연구가 진행 중이다.

II.1.1. 완전반응(excellent response): 임상적, 생화학적, 구조적인 질환의 증거가 없는 경우(완전 관해, 병소의 증거 없음)

완전반응은 추적관찰검사에서 임상적, 생화학적, 그리고 구조적으로 병의 증거가 발견되지 않는 경우로 정의된다(Table II.1.A). 갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 받은 경우, 구조적이나 기능적인 병의 증거 없이 TSH-비자극 갑상선글로불린이 0.2 ng/mL 미만 혹은 TSH-자극 갑상선글로불린이 1 ng/mL 미만이고 갑상선글로불린항체가 음성일 때를 완전반응으로 정의한다.^{5,6)} 수술 후 평가한 초기위험군 분류에서 저위험군 환자의 86-91%, 중간위험군 환자의 57-63%, 고위험군 환자의 14-16%가 첫 ORS에서 완전반응을 보였으며,^{5,11,18,19)} 이들의 10년 재발 위험도는 여러 후향적 연구에서 1-4%였다.^{5,20-22)}

특히 초기위험군 분류에서 중간위험군이었던 환자의 2/3가 첫 ORS에서 완전반응으로 재분류되었고, 이 경우 병의 재발 및 지속률은 1-2%로, 초기위험군 분류에서 예측된 재발 및 지속률 36-43%에 비해 현저히 낮아졌다.^{5,11)} 최근 대규모 다기관 무작위 배정 전향적 연구(ESTIMABL 1 연구)의 5년 경과관찰 결과에서도 초기 재발위험도가 낮은 환자에서 6-10개월째 완전반응을 보인 631명의 환자 중 단 1명(0.16%)에서만 경부림프절에서 구조적 질환을 보고하였다.²³⁾

초기위험군 분류에서 고위험군이었던 환자가 첫 ORS에서 완전반응을 보인 경우에도 재발률이 1-2% 정도로 낮지만,^{9,19,24,25)} 저위험군 혹은 중간위험군 환자보다는 적극적으로 추적관찰을 할 필요가 있다. 특히, 중요한 점은 중간 혹은 고위험군 환자들의 경우, 갑상선글로불린을 생산하지 않는 경우 등이 있어 초음파나 갑상선글로불린 수치로는 확인되지 않는 병소의 유무를 확인하기 위한 추가적인 구조적, 기능적 영상학적 평가를 한 후에 완전반응군으로 분류하는 것이 적절하다는 것이다.⁸⁾

갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않았거나 엽절제술을 받은 환자에서도 치료 반응을 정의하기

위해 여러 갑상선글로불린 기준값들이 제안되었다.²⁶⁻²⁹⁾ 그러나, TSH-자극 갑상선글로불린 기준값에 대한 정의는 불명확하여, 2019년 유럽종양학회에서는 두 경우에 대해서 TSH-자극 갑상선글로불린에 대한 기준을 제시하지 않았으며,¹⁷⁾ 본 권고안에서도 동일하게 TSH-자극 갑상선글로불린에 대한 기준은 사용하지 않았다.

갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우에는 TSH-비자극 갑상선글로불린이 0.2 ng/mL 미만이고 갑상선글로불린항체가 음성일 때를 완전반응으로 정의하였고, 엽절제술을 받은 경우에는 TSH-비자극 갑상선글로불린 수치가 안정적이면서 갑상선글로불린항체가 음성일 때를 완전반응으로 정의하였다(Table II.1.A). 이와 같이 완전반응을 정의하였을 때, 재발률은 0-6%로 보고된다.²⁶⁻²⁹⁾ 최근 한 연구에서는 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자군에서도 완전반응을 초음파에서 구조적질환의 증거가 없고 갑상선글로불린항체가 음성이면서 TSH-비자극 갑상선글로불린이 안정적이거나 감소하는 경향으로 정의하자고 제시하였다.³⁰⁾ 동일한 대상에서 5개 연구의 체계적 문헌고찰에서 혈청 TSH-비자극 갑상선글로불린 수치를 1-2.5 ng/mL로 하는 경우 병의 지속 혹은 전이 병소의 위험이 낮음을 제시하였다.¹⁶⁾ 아직까지 근거가 부족하여 본 권고안에서는 이들 연구 결과를 반영하지는 않았으나, 향후 기준값의 재설정이 필요함을 시사한다.

요약하면, 치료에 완전반응을 보일 경우, 초기위험군 분류와 별개로 ORS에 따라 재발위험도가 낮은 군으로 다시 분류해야 한다. 이러한 재분류는 초기 치료 후 수주(혹은 수 개월) 내에 이루어질 수 있으며, 초기위험군 평가에서 저위험군 혹은 중간위험군으로 분류된 모든 갑상선분화암 환자, 그리고 소수의 고위험군 환자 중 치료에 완전반응을 보인 경우 적용할 수 있다. 이러한 재분류를 통해 향후 진단적 감시절차나 추가 치료 여부에 대한 계획을 적절하게 다시 수립할 수 있다.

II.1.2. 생화학적 불완전반응(biochemical incomplete response): 구조적인 병의 증거 없이 갑상선글로불린 수치의 이상

생화학적 불완전반응은 1) 구조적, 기능적 영상학적 검사로 확인할 수 있는 구조적인 병소의 증거 없이 2) TSH-비자극 혹은 TSH-자극 갑상선글로불린 농도에 이상이 있거나(수술범주와 방사성요오드 치료시행 여부에 따라 기준이 서로 다름) 갑상선글로불린항체가 지속적으로 상승된 경우로 정의된다. 갑상선분화암 환자의 15-20%가 초기 치료 후 생화학적 불완전반응으로 분류

된다. 다행히도 이러한 환자들 중 대다수가 추가적인 방사성요오드 치료나 수술적 치료 없이도 결국 추적관찰 종료 시 무병 상태로 재분류된다. 하지만, 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하는 경우에는 구조적으로 확인되는 국소적인 병소 혹은 원격전이가 발견될 위험성이 높아지므로 주의가 필요하다.

갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받은 환자에서는 TSH-비자극 갑상선글로불린이 ≥ 1 ng/mL 또는 TSH-자극 갑상선글로불린 ≥ 10 ng/mL를 생화학적 불완전반응의 기준값으로 유지하였다. 그러나, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않거나 엽절제술을 받은 환자에서는 별도의 생화학적 불완전반응의 기준이 명확하지 않다. 최근 갑상선분화암의 초기 치료 전략으로 적극적 관찰, 엽절제술, 수술 후 방사성요오드 치료를 최소화하는 등 덜 공격적인 접근법이 제시되어 이들에게서 혈청 갑상선글로불린 농도가 어느 정도 예후와 연관되어 있는지, 또 어떤 기준이 적절한지를 제시하는 것이 필요한 실정이다. 그러나, 아직까지 이러한 환자군에서는 적절한 갑상선글로불린 농도에 대한 임상근거가 부족한 상황으로서, 본 권고안에서는 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우 생화학적 불완전반응의 TSH-비자극 갑상선글로불린 기준을 ≥ 5 ng/mL로 정의하였다.^{17,18)} 엽절제술을 받은 경우에는, 기존의 권고안에서 TSH-비자극 갑상선글로불린 농도를 ≥ 30 ng/mL로 정의하였으나,⁸⁾ 이는 정상 갑상선을 가진 경우 갑상선글로불린의 수치가 20-60 ng/mL이므로 엽절제술을 하면 이 수치의 50%인 30 ng/mL 정도가 될 것이라는 예측치에 근거를 둔 것으로서,³¹⁾ 이를 그대로 적용하는 것은 적절하지 않다. 한편, 엽절제술을 시행한 저위험 갑상선유두암 환자를 대상으로 한 국내 연구에서 경과관찰 중간 값 6.9년 동안 재발의 증거가 없음에도 불구하고 매년 약 10% 비율로 점차적으로 갑상선글로불린이 증가하는 결과가 보고되었으며,³²⁾ 이와 함께 갑상선엽절제술 혹은 전절제술 후 방사성요오드 치료를 시행하지 않은 저위험군 환자에서 추적 초음파에서 구조적 질환의 증거가 없고 TSH-비자극 갑상선글로불린 혹은 갑상선글로불린항체가 지속적으로 증가하는 경우를 생화학적 불완전반응으로 정의할 것이 제안되었다.³⁰⁾ 이상을 종합하여 본 권고안에서도 엽절제술을 받은 경우, TSH-비자극 갑상선글로불린에 의한 생화학적 불완전반응의 정의를 '유사한 TSH 농도에서 갑상선글로불린이 증가하는 경우'로 제시하였다.

한편, 엽절제술 또는 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우 생화학적 불완전반응군의 재

발률이 국내 연구에서는 0-9%인 반면,²⁷⁻²⁹⁾ 국외 연구에서는 32% 정도로 높게 보고되는데²⁶⁾ 이는 잔존병소의 수술적 제거 또는 잔여갑상선조직의 양에 대한 국가별 경향과 연관될 것으로 추정된다. 그러므로 갑상선글로불린의 생화학적 불완전반응 기준값을 정하기 위해서는 국내 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

II.1.3. 구조적 불완전반응(structural incomplete response): 잔존, 혹은 새로 발견된 국소 또는 원격전이 있는 경우

구조적 불완전반응은 방사성요오드 전신스캔이나 경부 초음파, 전산화단층촬영, ¹⁸F-FDG PET/CT 등의 영상검사에서 구조적 또는 기능적인 국소, 혹은 원격전이가 발견된 경우로 정의된다. 이 때 구조적 병소는 조직검사에서 병소가 증명되었거나, 임상적으로 전이 병소의 가능성이 높다고 판단되는 경우를 모두 포함한다. ORS에서 구조적 불완전반응은 저위험군의 2-6%, 중간위험군의 19-28%, 그리고 고위험군의 67-75%에서 발생한다.^{5,11)} 구조적 불완전반응군은 추가치료로도 완치되지 않을 가능성이 높아서 모든 반응군 중 질환관련 사망의 가능성이 가장 높은 코호트가 된다. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받은 갑상선분화암 환자 715명을 분석한 국내 후향적 연구에서 구조적 불완전 반응은 12%였고, 중앙값 8년간 추적 후 무질병생존율은 6.8%였다.²²⁾

구조적 병소의 위치에 따라 예후가 다른데, 15년간 추적관찰 시 구조적 불완전반응을 보인 국소병소 환자들 중 11%, 원격전이 환자의 57%에서 사망이 관찰되었다.¹¹⁾ 잔존 또는 재발한 국소 병소는 추가치료(특히 수술적 치료)로 높은 관해율(29-51%)을 보였다.³³⁻³⁵⁾ 추가적 치료 후 관해를 보이지 않은 경우, 사망하지 않은 환자의 대부분은 추적관찰 종료 시 구조적 또는 생화학적 불완전반응군으로 남았다.^{11,20)} 이와 같이, 구조적 불완전반응을 보이는 경우에도 생존율은 구조적 질환의 크기 및 위치, 진행 속도, 방사성요오드 섭취 여부 등에 따라 달라지므로, 개별적 상황에 맞추어 치료적 접근 방법을 선택한다.¹⁸⁾

II.1.4. 불명확반응(indeterminate response): 생화학적, 혹은 구조적 소견이 양성인지 혹은 악성인지 규정하기가 애매한 경우

불명확반응은 생화학적, 구조적, 혹은 기능적으로 치료에 대한 반응이 완전한지 혹은 잔존병소를 가지고 있는지 확실히 결정할 수 없는 경우를 의미한다. 이 경우,

완전반응이나 불완전반응의 범주에 역지로 포함시키려고 하기보다, 독립된 범주로 두고 주의 깊게 추적 관찰하도록 권고되고 있다.^{5,11)} 초음파검사에서 갑상선 수술부위에 1 cm 미만의 비특이적 결절이 보이거나, TSH-자극 갑상선글로불린은 검출되지 않는데 방사성요오드 전신스캔에서 갑상선 자리에 희미한 방사성요오드 섭취 병소가 보이는 경우, 또는 혈청 갑상선글로불린이 검출은 되지만 매우 낮은 상태로 유지되는 경우 등이 해당된다. 저위험군의 12-29%, 중간위험군의 8-23%, 고위험군의 0-4% 환자들이 해당된다.^{5,11)}

불명확반응으로 분류되는 환자의 대부분은 장기간의 추적관찰에도 무병 상태로 유지되는 경우가 대부분이다. 그러나 13-20%의 환자들은 결국 생화학적, 기능적, 혹은 구조적으로 병소가 진행되어 추가적 치료를 요하게 된다. 최근 국내 연구에서 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 하지 않은 저-중간위험군 환자 중 ORS에서 불명확반응을 보인 환자는 18-30%였지만 최종 추적 당시 구조적 불완전반응으로 진행되는 경우는 1.3-1.6%로 낮았다.^{27,29)} 따라서, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 하지 않은 환자에서 비특이적 초음파 소견, 약간 높은 갑상선글로불린 수치, 안정적 혹은 감소하는 갑상선글로불린항체의 불명확반응을 보인 경우 재발률에 미치는 영향은 크지 않다.³¹⁾

II.1.5. 질병 상태 평가에서 분자표지자의 역할

갑상선분화암에서 *TERT* 프로모터 돌연변이를 보이는 경우는 약 9%로 흔하지 않다.³⁶⁾ 그러나, 초기치료 반응에 따른 위험도 분류에 추가적인 *TERT* 프로모터 돌연변이의 역할에 대한 연구에서 초기 치료에 완전 반응 및 불명확반응을 보인 환자에서 *TERT* 프로모터 돌연변이가 있는 경우 그렇지 않은 환자와 비교해서 구조적 재발이 유의하게 높았다.³⁷⁾ 또한, *BRAF*^{V600E}, *RAS*, *TERT* 프로모터를 포함하여 2개 이상의 유전자 돌연변이가 존재하는 경우에도 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.³⁸⁾ 따라서 나쁜 예후와 연관된 유전자 돌연변이가 존재하는 경우에는 ORS에서 재분류된 위험군보다 조금 더 엄격한 경과 관찰이 필요할 수 있다.

II.2. 갑상선분화암 환자의 질병 상태에 따른 추적 중 TSH 목표 농도

II.2.1. TSH 억제 치료의 역할

여포세포 유래 갑상선암세포는 세포막에 TSH 수용체를 가지고 있어 TSH는 갑상선분화암의 발생 및 진행에 잠재적인 영향을 미칠 수 있다. 혈청 TSH 농도는 복

용중인 갑상선호르몬(levothyroxine, LT4)의 용량에 의해 조절되며, 진행성 또는 고위험군 갑상선암 환자에서 TSH를 0.1 mIU/L 이하로 억제한 경우 주요 유해사례인 재발 및 사망의 발생이 감소됨이 보고되었다.^{39,40)} 따라서 TSH 분비를 억제하여 갑상선암의 장기 예후를 향상시키기 위하여 갑상선암 환자에게 정상 갑상선 기능을 유지하는데 필요한 생리적 용량 이상의 고용량 LT4를 투여하는 TSH 억제 치료가 도입되었다.^{39,41,42)} 억제되는 TSH 농도는 정상의 하한치 미만에서 측정되지 않는 경우까지 다양한데, TSH 억제 치료에 따른 이득은 TSH

억제의 정도와 재발위험도뿐 아니라, TSH 억제로 인한 개개인의 합병증 위험에 따라 다르므로, 모든 갑상선분화암 환자의 TSH를 일률적으로 0.1 mIU/L 이하로 억제하는 것은 권고되지 않는다.

TSH 농도를 과다하게 억제할 경우 심혈관계, 근골격계, 그리고 삶의 질에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.^{43,44)} TSH 억제 치료는 심박수 상승, 좌심실 질량 증가, 이완기 기능 손상, 동맥 탄성을 감소시키며 심방세동, 심부전, 관상동맥동맥 질환을 유발할 수 있다.⁴⁵⁾ TSH 억제 치료에 따른 심혈관계 위험도는 특히 고령일수록, TSH

Table II.2.1.A. 초기위험군과 지속적위험분류(ORS)에 따른 TSH 목표 농도 및 추적 검사

초기위험군		지속적위험분류(ORS)			
추적 검사	초기평가	완전반응 (complete response)	불명확반응 (indeterminate response)	생화학적 불완전반응 (biochemical incomplete response)	구조적 불완전반응 ^a (structural incomplete response)
고위험군 - 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여제거술 시행군					
TSH 목표농도 (mIU/L) ^b	<0.1	0.5-2	0.1-0.5 (5년 이후 완화 고려)	0.1-0.5 (5년 이후 완화 고려)	<0.1
갑상선글로불린 및 항체	6개월 이내	6-12개월마다	6-12개월마다	6-12개월마다	3-6개월마다
경부 초음파	6-12개월 후	필요 시 6-12개월마다	6-12개월마다	6-12개월마다	3-6개월마다
추가 영상검사 ^c	전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT 등		전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT (또는 진단적 방사성요오드 전신스캔) 등	전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT (또는 진단적 방사성요오드 전신스캔) 등	질환 상태에 따른 검사
중간위험군 - 모든 치료군(갑상선전절제술±방사성요오드 잔여제거술, 갑상선엽절제술)					
TSH 목표농도 (mIU/L) ^b	0.1-2.0	0.5-2.0	0.1-0.5 (추적 중 완화) ^d	0.1-0.5 (추적 중 완화) ^d	<0.1
갑상선글로불린 및 항체	6-12개월 후	1-2년마다	6-12개월마다	6-12개월마다	3-6개월마다
경부 초음파	6-12개월 후	필요 시 3-5년마다	6-12개월마다	6-12개월마다	3-6개월마다
추가 영상검사 ^c	전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT 등		전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT (또는 진단적 방사성요오드 전신스캔) 등	전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT (또는 진단적 방사성요오드 전신스캔) 등	질환 상태에 따른 검사
저위험군 - 갑상선전절제술 또는 갑상선엽절제술 시행군					
TSH 목표농도 (mIU/L) ^b	0.5-2.0	0.5-2.0	0.5-2.0	0.5-2.0	<0.1
갑상선글로불린 및 항체	6-12개월 후	1-2년마다	1-2년마다	1-2년마다	3-6개월마다
경부 초음파	6-12개월 후	갑상선글로불린 또는 항체 값에 따라 시행	갑상선글로불린 또는 항체 값에 따라 시행	갑상선글로불린 또는 항체 값에 따라 시행	3-6개월마다

2019 유럽종양학회(ESMO) 권고안을 참고 및 수정.¹⁷⁾

^a구조적 불완전반응 상태인 경우 환자의 상태에 따른 치료 진행. ^bTSH 억제 목표는 환자의 나이와 동반된 질환 고려하여 결정. ^c갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하거나 임상적으로 재발이나 전이가 의심되는 경우. ^dTSH 목표 농도 완화 시기는 동반된 임상병리학적 위험인자를 종합한 재발위험도와 추적 중 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 농도 변화, 나이, 동반질환 등을 고려하여 결정.

억제 지속시간이 길수록, 그리고 동반질환이 많을수록 증가한다.⁴⁶⁾ 최근 메타분석에서 심방세동, 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 사망률의 위험이 갑상선암 환자에서 유의하게 높았다.⁴⁷⁾ 또한, 갑상선 호르몬은 골 성장, 발달 및 재형성에 관련되어 있어 내인성 현성 갑상선기능항진증(endogenous overt hyperthyroidism)은 높은 골교체율로 인해 골소실을 가속하여 골다공증과 골절의 위험이 증가한다.⁴⁸⁾ 갑상선분화암에서 TSH 억제 치료는 남성이나 폐경 전 여성보다 폐경 후 여성의 골밀도에 더 현저한 영향을 미친다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 저-중간위험군 환자를 대상으로 TSH 농도를 0.4 mIU/L 미만으로 억제하였을 때 그렇지 않은 군에 비해 골다공증의 발생률이 증가하였다(위험비 2.1, $p=0.05$).⁵²⁾ 최근 메타분석에서 TSH 억제 치료 시 폐경 후 여성에서 유의한 골밀도 저하가 확인되었고,⁵³⁾ 특히 TSH <0.1 mIU/L로 억제한 경우 명백하였다.⁵⁴⁾

TSH 억제 치료는 갑상선분화암 환자의 삶의 질에도 영향을 미친다.^{44,55)} 최근, 갑상선분화암으로 열절제술을 받은 저위험군 및 중간위험군 환자를 대상으로 국내에서 진행된 다기관 전향적 무작위 배정 연구⁵⁶⁾에서 저 TSH군(TSH 목표범위, 0.3-1.99 mIU/L) 혹은 고TSH군(TSH 목표범위, 2.0-7.99 mIU/L) 간의 수술 후 3개월째 평가한 건강관련 삶의 질(health-related quality of life, HR-QoL)에 유의한 차이는 없었지만 신체적 만족도는 TSH 억제를 하지 않은 환자에서 유의하게 높았다.⁵⁶⁾ 그러므로, 불필요한 TSH 억제로 인한 합병증을 방지하기 위해서는 개별 환자의 재발 및 사망에 미치는 위험도를 고려한 질병 상태 평가를 통해서 목표 TSH 억제 여부 또는 TSH 목표 농도를 결정하는 것이 바람직하겠다.

본 권고안에서는 초기 TSH 목표 농도는 수술 후 초기위험군 구분에 따라 정하고, 방사성요오드 치료를 포함한 일차치료 종료 후 및 경과 관찰 중 지속적으로 질병 상태를 평가한 ORS에 따라 TSH 목표 농도를 재설정하도록 권고하였다(Table II.2.1.A). 제시한 TSH 억제 치료 여부 및 TSH 목표 농도는 초기위험군 및 ORS에 따라 제시된 2019 ESMO 권고안¹⁷⁾을 기반으로 하고, 이후 축적된 연구 결과^{57,58)}를 근거로 보완하였다. 그러나, 아직까지 수술 후 평가된 위험군과 치료 후 재평가된 위험군에 따른 TSH 억제의 적절한 수준에 대한 근거는 부족한 상황으로, 추후 세분화된 각 위험군과 ORS에 따른 적정 TSH 목표 농도에 대한 전향적인 연구가 필요하다.

II.2.2. 수술 후 초기위험군 분류에 따른 TSH 목표 농도 적절한 초기 TSH 목표 농도는 수술 후 질병 상태 평

가 결과에 따른 초기위험군 분류(Table I.5.1.A)에 따라 정한다.

- II.2.2.A. 저위험군 갑상선분화암 환자에서 초기 혈청 TSH 억제(<0.1 mIU/L)를 권고하지 않는다. 권고수준 1
- II.2.2.B. 저위험군 갑상선분화암 환자에서 초기 혈청 TSH 목표 농도는 0.5-2 mIU/L를 고려한다. 권고수준 3
- II.2.2.C. 중간위험군 갑상선분화암 환자에서 초기 혈청 TSH 억제(<0.1 mIU/L)를 권고하지 않는다. 권고수준 2
- II.2.2.D. 중간위험군 갑상선분화암 환자에서는 초기 혈청 TSH 목표 농도를 동반된 위험인자에 따라 0.1-2.0 mIU/L를 고려한다. 권고수준 3
- II.2.2.E. 고위험군 갑상선분화암 환자는 초기 혈청 TSH 농도를 0.1 mIU/L 미만으로 유지한다. 권고수준 1

2016년 대한갑상선학회, 2015년 미국갑상선학회와 2019년 유럽종양학회의 권고안에서는 초기위험군 분류에서 저위험군에서는 TSH를 0.5-2.0 mIU/L, 중간위험군에서는 0.1-0.5 mIU/L, 고위험군에서는 <0.1 mIU/L로 유지하는 TSH 목표 농도가 권고되어 왔다.^{7,17)} 그러나, 아직까지 초기위험군과 초기 수술 범주에 따른 적절한 초기 TSH 목표 농도와 그에 따른 효과에 대한 근거는 불명확하다.

초기위험군 분류에서 동일하게 저위험군으로 분류된 경우에도, 시행된 수술 범주에 따라 TSH 목표농도가 다를 수 있다. 전절제술 또는 아전절제술을 한 National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group (NTCTCS) 저위험군 중 병기 I-II의 환자에서 TSH 농도가 측정되지 않을 정도로 억제된 경우에 TSH 농도 0.1-0.4 mIU/L였던 경우와 비교하여 전체 생존율과 무질병생존율이 유의한 차이를 보이지 않았다.⁵⁹⁾ AMES (age, metastasis, extension, size) 구분을 적용한 두 편의 무작위 대조연구에서도 저위험군에서 TSH <0.01 mIU/L, <0.1 mIU/L, 그리고 정상 범위인 환자들에서 재발률에 차이가 없었다.^{60,61)} 따라서, 전절제술 또는 아전절제술을 한 저위험군 갑상선암 환자에서 일반적으로 초기 혈청 TSH 억제를 권고하지 않는다. 한편 한 전향적 연구에서는 저위험군에서 TSH <2.0 mIU/L로 유지하였을 때에도 재발에 대한 이득이 없었다고 보고하였다.⁶²⁾

엽절제술을 한 저위험군에서 기준 TSH 농도를 1.85 (1편) 또는 2.0 mIU/L (3편)로 나누어 재발억제 효과를 보고한 4편의 연구를 종합하였을 때에도 TSH 농도 기준에 따른 재발률은 유의한 차이를 보이지 않았다(위험비 1.22, 95% 신뢰구간: 0.58, 2.58).⁶³⁻⁶⁶⁾ 이 분석에 포함되지 않은 한 편의 관찰연구에서도 TSH 중앙값 2.25 mIU/L인 군과 4.33 mIU/L인 군 사이에서 재발 환자수에 유의한 차이는 없었다(상대위험비 1.47, 95% 신뢰구간: 0.69, 5.70).⁶⁷⁾ 그러나 TSH 목표농도에 따른 사망 혹은 질병 특이 사망을 분석한 문헌은 없었다. 이상을 종합하여 엽절제술을 한 저위험군 갑상선암 환자에서 초기 혈청 TSH를 정상의 하한 농도 이하로 억제하는 것은 권고하지 않는다.

비록 대부분의 연구에서 TSH 목표농도 2.0 mIU/L 이하로 유지하는 것에 의한 재발 감소 효과는 불확실하지만, 아직까지 TSH 목표농도를 2.0 mIU/L 이상이 되어도 안전한가에 대한 근거가 부족하고, 2.0 mIU/L 이상의 적절한 TSH 농도의 상한선에 대해서 알려진 바가 없다. 그러므로, 본 권고안에서는 초기 TSH를 0.5-2.0 mIU/L 정도로 유지할 것을 제안하였다. 그러나, 엽절제술을 시행 받은 저위험군 환자에서 불필요한 갑상선호르몬 복용에 따른 합병증과 삶의 질 등을 고려하였을 때 TSH의 상한 농도 등을 포함한 적절한 TSH 목표 농도에 대한 연구가 필요하다.

중간위험군 갑상선암 환자만을 대상으로 TSH 억제 치료를 한 경우와 하지 않은 경우에 대한 주요 유해사례를 비교한 근거는 없었다. 중간-고위험군 갑상선암 환자에 대한 한 다기관 후향적 연구에서 TSH 농도가 각각 <0.1, 0.1-0.5, ≥0.5 mIU/L로 유지되었던 환자군 사이에서 5년 무질병생존율은 유의한 차이를 보이지 않았다.⁶⁸⁾ 저-중간위험군 환자를 대상으로 한 두 개의 연구에서도 TSH 농도에 따른 재발률은 유의한 차이가 없었다.^{52,62)}

그 중 저위험군 및 중간위험군 263명을 대상으로 한 전향적 연구에서는 수술 후 1년째 TSH 농도에 따라 TSH <0.1, 0.1-0.5, 0.5-2.0, >2.0 mIU/L 군으로 구분하였을 때, 이들 사이에서 구조적 재발률에 차이가 없음을 보고하여, 비록 추적기간이 3년으로 짧지만 중간위험군 환자에서도 초기 TSH 목표 농도를 0.1-0.5 mIU/L 사이로 유지할 필요가 없음의 근거를 제시하였다.⁶²⁾ 이와는 반대로, 최근 한 연구에서 중간위험군 환자 65,736명 중 수술과 방사성요오드 치료 및 TSH 억제를 시행한 군에서 10년 생존율이 향상되었음을 보고하였으나, 이 연구에서의 분석한 TSH 농도는 확실하지 않다.⁶⁹⁾ 이와 같이 아직까지 중간위험군 갑상선암 환자에서 예후를 향상시킬 수 있는 적절한 TSH 목표 농도는 확실하지 않아, 합병증 위험도를 고려하여 중간위험군에서 초기 TSH 농도

를 0.1 mIU/L 미만으로 일률적으로 억제하지 않도록 권고하였다. 본 권고안에서는 Table I.5.1.B-I.5.2.I에서 제시한 바와 같이 중간위험군은 동반한 임상병리학적 특성에 따른 재발위험도를 종합적으로 고려하여 TSH 목표농도를 0.1-2.0 mIU/L 사이로 하도록 권고하였다. 중간위험군 환자에서 장기 예후를 향상시키기 위한 적절한 초기 TSH 농도에 대해서는 향후 연구가 필요하다.

원격전이가 동반된 갑상선분화암 환자에서 TSH 억제 치료의 질병 특이 생존의 이득이 두 편의 후향적 연구에서 보고되었다.^{39,70)} 원격전이를 동반한 71명의 갑상선유두암 환자를 대상으로 분석한 일본 연구에서 TSH 억제 치료 시 10년 암 특이 생존율이 79%로 TSH 억제 치료를 하지 않은 군의 64%에 비해 15% 더 높았다.⁷⁰⁾ 원격전이가 동반된 갑상선분화암 환자 157명에 대한 독일의 연구에서는 TSH 중앙값 0.1 mIU/L 이하로 억제 시 갑상선암 관련 생존 기간의 중앙값이 15.8년으로 대조군 7.1년에 비해 유의하게 길었지만, TSH ≤0.03 mIU/L로 TSH를 더 억제하였을 때 추가적인 이득은 없었다.³⁹⁾ 반면, 세 편의 전향적 연구에서는 TSH를 0.1 mIU/L 미만으로 억제하였을 때 생존 및 재발에서 유의한 이득이 확인되지 않았다.⁶¹⁻⁶³⁾ 다만 고위험군을 NTCTCS 또는 AMES로 정의하여 수술 초기위험군의 분류와 차이가 있고, 이 중 한 개의 연구는 TSH를 0.01 mIU/L 미만으로 정의하여 농도 기준에도 차이가 있었다.^{59,60)} 이상의 근거들을 종합하여, 고위험군에서 TSH 억제 치료가 갑상선암의 예후를 향상시킬 가능성이 높고, 특히 원격전이가 동반된 경우 TSH 0.1 mIU/L를 기준으로 질병 특이 생존의 이득이 확인되므로, 고위험군에서는 초기 혈청 TSH 농도를 0.1 mIU/L 미만으로 유지하도록 권고하였다.

II.2.3. 추적관찰 중 지속적위험분류(ORS)에 따른 추적 중 TSH 목표 농도

II.2.3.A. 완전반응을 보인 환자에서는 TSH 억제는 필요하지 않으며, 혈청 TSH 목표 농도는 0.5-2.0 mIU/L를 고려한다. 권고수준 2

II.2.3.B. 생화학적 불완전반응 또는 불명확반응을 보이는 환자에서, 혈청 TSH는 초기 재발위험도, 혈청 갑상선글로불린 수치와 그 변화 추이, TSH 억제 치료의 위험도를 고려하여 결정한다. 권고수준 2

B1. 엽절제술 후 저위험군 환자에서 생화학적 불완전반응을 보인 경우, 혈청 TSH 농도를 0.5-2.0 mIU/L로 유지한다. 권고수준 3

B2. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 초기 저위험군 환자에서 치료 후 생화학적 불완전 또는 불명확반응을 보인 경우, 혈청 TSH 농도를 0.5-2.0 mIU/L로 유지한다. 권고수준 2

B3. 초기 중간위험군 환자에서 생화학적 불완전 반응 또는 불명확반응을 보인 경우 초기 TSH 농도를 0.1-0.5 mIU/L로 유지하고, 이후 TSH 억제 정도를 완화한다. 권고수준 2

[임상적 고려사항] TSH 목표 농도 완화 시기는 동반된 임상병리학적 위험인자를 종합한 재발위험도와 추적 중 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 농도 변화, 나이, 동반질환 등을 고려하여 결정한다.

B4. 초기 고위험군 환자에서 갑상선전절제술과 방사성요오드 치료 후 생화학적 불완전반응 또는 불명확반응을 보인 경우 초기 5년 동안 혈청 TSH 농도를 0.1-0.5 mIU/L로 유지하고, 이후 TSH 억제 정도를 완화한다. 권고수준 2

II.2.3.C. 구조적 불완전반응을 보이는 환자에서는 금기사항이 없으면 혈청 TSH 농도는 0.1 mIU/L 미만으로 유지한다. 권고수준 1

지속적위험분류(ORS)는 최근에 도입된 개념으로, TSH 억제 정도와 기간에 따른 장기 추적 결과나 전향적 연구는 아직까지 없다. 다만, 중앙값 105개월간 501명의 방사성요오드 치료 후 경과를 후향적으로 분석한 연구에서 초기위험군 분류와 AJCC TNM 8 병기체계는 ORS와 밀접한 상관관계를 보였다.⁷¹⁾ 불명확 및 생화학적 불완전반응을 보인 환자의 대부분이 추가 치료 없이 완전반응으로 호전되었고, 대부분의 질병 진행 및 사망은 초기위험군 상 고위험군 또는 ORS에서 구조적 불완전반응을 보인 환자에서 발생하였다. 따라서, 초기위험군과 상관없이 구조적 불완전반응을 보인 환자는 특별한 금기사항이 없는 한 혈청 TSH 농도는 계속 0.1 mIU/L 미만으로 유지하는 것이 바람직하다.⁷¹⁾ 다만, 심각한 질환 동반 여부 및 TSH 억제에 따른 합병증의 위험도를 고려하여 목표 TSH 농도를 조정하는 것이 필요할 수 있다.

ORS에서 완전반응으로 평가된 경우의 재발위험도는 높지 않다. 2019년 ESMO 권고안에서는 완전 반응을 보이는 환자에서 TSH 농도를 0.5-2.0 mIU/L로 유지하도록 하였다.¹⁷⁾ 2022년 영국의 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 권고안에서는 고위험군이

다수를 차지하는 방사성요오드 치료 후 완전반응을 보인 환자에서 TSH 0.3-2.0 mIU/L로 평생 유지할 것을 권고하였다.⁵⁷⁾ 이를 감안하여, 본 권고안에서는 고위험군을 포함한 모든 환자에서 ORS에서 완전반응을 보인 경우에는 TSH 억제를 권고하지 않았다. 다만, 아직까지 적절한 TSH 농도에 대한 근거가 없으므로 ESMO 권고안을 수용하여 0.5-2.0 mIU/L를 목표 농도로 제안하였다 (Fig. II.2.3.A).

ORS에서 불명확 또는 생화학적 불완전반응으로 평가된 경우의 재발위험도는 초기위험군에 따라 달라질 수 있다. 영국 NICE 권고안에서는 불명확반응을 보인 환자에서는 초기위험군에 무관하게 TSH 0.1-0.5 mIU/L로 유지할 것을 권고하였고, 10년 이상 TSH 억제를 지속해 온 환자들에게 위험과 이득의 개별화된 평가 후에 TSH 억제 유지 여부를 결정하도록 하였다.⁵⁷⁾ 국내 후향적 연구에서 엽절제술을 시행한 619명의 갑상선유두암 환자에서 중앙값 103개월의 경과 관찰 중에 완전반응군 1.6%, 불명확반응군 3.8%, 생화학적 불완전반응군 2.9%에서 구조적 재발이 발생하였는데, 수술 후 1년째 TSH 농도가 높은 군(TSH 3.41 vs. 9.67 mIU/L)에서 유의하게 재발이 많았지만 2년째의 TSH 농도는 재발과 상관없이 없었다.²⁹⁾ 최근 메타분석에서 TSH 2.0 mIU/L 이하로 유지한 2455명의 저위험군 환자에서 평균 5년 이상(평균 60개월, 중앙값 100개월) 추적한 7개 연구 결과 재발률은 2.3%로 낮고, 그 이상으로 유지된 경우와 차이를 보이지 않았다.⁷²⁾

2936명의 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 NTCTCS 병기 3, 4기 환자들은 TSH 0.1 mIU/L 미만, NTCTCS 병기 2기 환자들은 약 0.1-0.5 mIU/L인 경우 전체생존(overall survival)이 호전되었다. 그러나 2기 환자에서 TSH를 측정한게 미만으로 낮게 억제하는 것은 이득이 없었다.⁷³⁾ 다른 연구에서 혈청 TSH 2.0 mIU/L를 기준으로 했을 때 무질병 상태와 재발 또는 암 관련 사망에 대해 유의하게 개선되었고, 이는 나이와 갑상선암 병기를 보정한 후에도 유지되었다.⁷⁴⁾ 한 전향적 연구에서는 TSH 억제를 하지 않은 저위험군 환자에서 무병 생존율은 TSH를 억제한 환자에 비해 열등하지 않았다.⁶⁰⁾

이와 같이 불명확 또는 생화학적 불완전반응의 경우 TSH 억제의 강도나 기간과 관련하여 아직까지 자료가 부족한 상태이다. 낮은 근거 수준의 데이터와 전문가의 의견을 바탕으로 하였을 때, 초기 저위험군 환자에서는 불명확 또는 생화학적 불완전반응으로 평가된 경우 일반적으로 TSH 억제는 필요하지 않다. 그러나 적절한

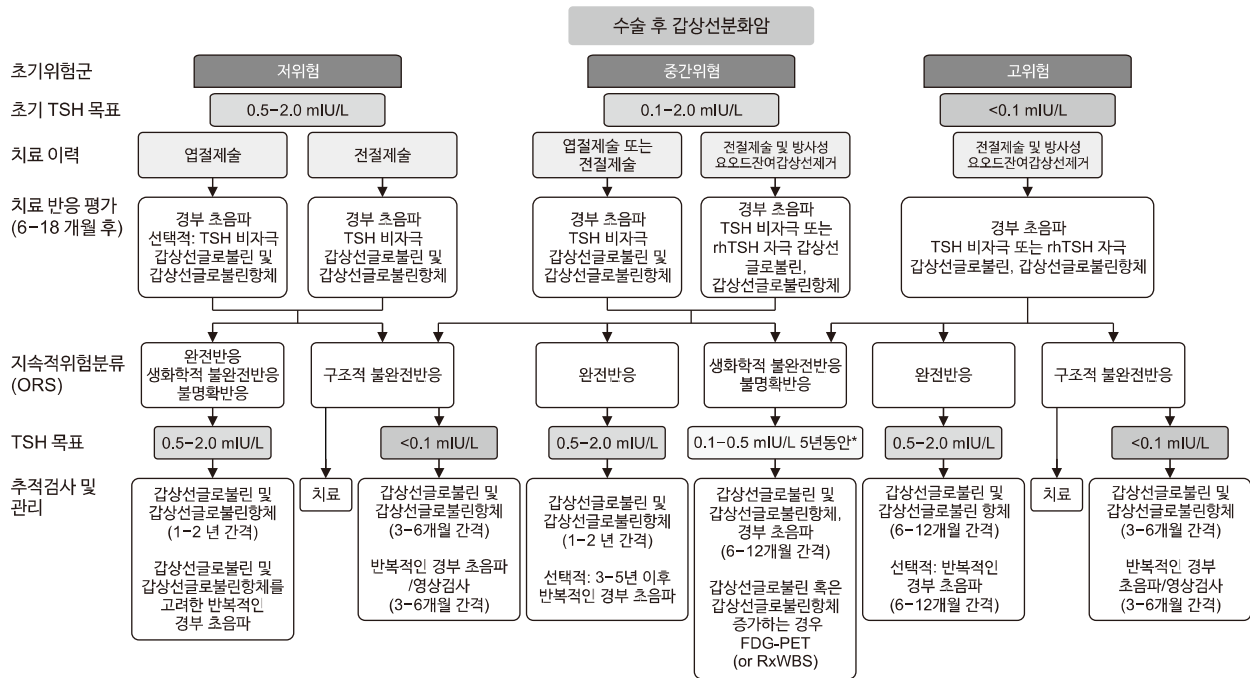


Fig. II.2.3.A. 질병 상태 평가에 따른 TSH 목표 농도 및 추적 검사.¹⁷⁾ *고위험군: 5년 이후 환자의 나이와 동반된 질환 등을 고려하여 TSH 목표 농도를 완화한다. 중간위험군: 추적 기간 중(5년 이내 가능), 동반된 임상병리학적 위험인자를 종합한 재발위험도와 추적 중 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 농도 변화, 나이, 동반질환 등을 고려하여 TSH 목표 농도를 완화한다. ¹⁸F-FDG-PET: FDG 양전자 방출 단층 촬영, Rx WBS: 방사성요오드 치료 후 전신스캔검사

TSH 목표 농도에 대한 근거는 여전히 부족하므로 본 권고안에서는 목표 TSH를 0.5-2.0 mIU/L로 고려하도록 하였다. 이러한 환자군에서 적절한 TSH 목표 농도에 대한 근거를 마련하기 위해서 엽절제술을 시행한 저-중간 위험군 갑상선유두암 환자를 대상으로 한 국내 다기관 무작위 배정 전향적 연구(MASTER 연구)가 대한갑상선 학회와 연계하여 진행 중이다.⁷⁵⁾

불명확 또는 생화학적 불완전반응을 보이는 초기 중간위험군과 고위험군 환자에게는 재발위험도를 고려하여 목표 TSH를 0.1-0.5 mIU/L로 권고하였다. 그러나, TSH 목표 농도 유지 기간에 대해서도 명확하게 알려진 바가 없으므로, 불명확 또는 생화학적 불완전반응을 보이더라도, 추적 중의 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체의 변화 양상이나 초음파 소견 등을 고려하여 TSH 목표 농도를 조정할 수 있다. 다만, 초기 고위험군은 처음 5년 동안은 TSH를 0.1-0.5 mIU/L로 유지하고, 이후 안정적인 경우에 0.5-2.0 mIU/L로 조정하는 것을 고려하는 것이 좋다. 중간위험군에서는 5년 이내라도 초기에 임상병리학적 위험인자를 종합하여 평가한 재발위험도와 추적 중 검사 소견의 변화 양상을 고려하여 TSH 목표 농도를 재조정한다. 완전반응에 가깝게 1-2 ng/mL 정도로 안정된 TSH-억제 갑상선글로불린치를 보이는

경우에서는 중간 또는 고위험군에도 TSH 목표농도를 0.5-2.0 mIU/L로 조정할 수 있으며, 반대로, 갑상선글로불린치가 더 높거나 급격히 상승하는 경우에는 TSH를 <0.1 mIU/L로 유지하는 것이 필요할 수 있다.

II.2.4. 기저질환과 합병증 발생위험도를 고려한 추적 중 TSH 목표 조정

미국 내분비내과 의사와 외과의를 대상으로 시행한 최근의 설문조사 결과에서는 재발의 위험도가 아주 낮은 갑상선분화암 환자임에도 불구하고 30%에서 TSH 억제 치료가 시행되고 있어 권고안과는 많은 차이가 있었다.⁷⁶⁾ 이는 임상에서 불필요한 TSH 억제 치료와 이로 인해 초래될 수 있는 합병증을 줄이기 위한 노력이 필요함을 시사한다. 관찰연구에서 갑상선분화암 환자에서 모든 원인 및 심혈관질환에 의한 사망의 위험성이 대조군에 비해 증가됨을 보고하였다.⁷⁷⁾ 또한, 장기간 TSH 억제 치료의 심혈관질환에 대한 연구의 최근 메타분석 연구에서 중양값 8.6년의 TSH 억제 치료가 심방세동(위험비 1.58, 95% 신뢰구간 1.40, 1.77)과 뇌경색(위험비 1.14, 95% 신뢰구간 1.09, 1.20)을 유의하게 증가시켰고 전체사망(위험비 2.04, 95% 신뢰구간 1.02, 4.07) 역시 의미 있게 증가시켰다.⁷⁸⁾ 갑상선분화암 환자의 생존율은 혈청

TSH가 0.02 mIU/L 미만인 환자에서 더 낮았고, 이는 특히 TSH의 과도한 억제를 피해야 하는 치료에 완전반응을 보이는 환자에서 유의하였다.⁴⁴⁾ TSH 억제 치료로 심장파와 뼈에 이상 반응이 올 위험이 큰 환자들에서는, TSH 억제 치료의 이익과 잠재적 위해를 감안해야 할 것이다. 골소실의 위험이 있는 폐경기 전후의 여자 환자에서는 칼슘보조제, 비타민D 및 다른 골강화제들(bisphosphonates, denosumab 등)이 고려되어야 한다. 고령 환자에서는 좌심실 비대와 빈맥의 증가를 방지하기 위해 베타차단제 사용을 고려한다.^{79,80)}

미국의 전향적 다기관 갑상선암 집단 연구에서 모든 병기의 환자에서 TSH 2 mIU/L 미만으로의 억제는 생존율과 무질병생존을 유의하게 개선시켰으나 TSH가 측정되지 않을 정도의 과도한 억제가 추가적인 생존에 대한 이득은 없었다. 이에 저자들은 첫 진단 후 최소한 3년 동안 중등도의 TSH 억제가 생존율과 무질병생존과 유의한 관계가 있으며 초기 NTCTCS (The National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group) 병기가 경과 관찰 중 첫 5년 동안 생존율과 무질병생존을 예측할 수 있음을 처음으로 보고하였다.⁵⁹⁾ 따라서, 장기간의 TSH 억제가 가지는 부작용을 고려하면 중간위험군 및 고위험군에서 치료 반응에서 구조적 질환이 명확하지 않은 경우 중등도의 TSH 억제 5년 이후 TSH 억제 목표는 환자의 나이와 동반된 질환 등을 고려하여 TSH 목표를 완화 할 수 있다.⁸¹⁾ 이에 따르면, 심방세동이 동반된 경우에는 5년 이후에는 TSH 목표 농도를 한 단계 완화하여 구조적 이상이 있으면 0.1-0.5 mIU/L로, 불명확 또는 생화학적 불안전반응을 보이는 경우에는 0.5-2.0 mIU/L로 유지하는 것이 바람직하다. 또 60세 초과이거나 골다공증이 동반된 경우에 구조적 이상이 있는 경우는 TSH를 0.1 mIU/L 이하로 유지하지만, 불명확 또는 불안전반응을 보이는 경우, TSH를 0.5-2.0 mIU/L로 완화하는 것을 적극 고려하도록 한다.

II.3. 갑상선분화암의 추적 검사 방법

갑상선분화암 환자의 추적 검사는 혈액검사로 혈청 TSH, 갑상선호르몬, 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체와 경부 초음파검사가 필요하다. 추적 중 임상적 상황에 따라 경부 초음파 유도하 세침흡인검사 및 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사, 경부 및 흉부 전산화 단층촬영검사, 진단적 방사성요오드 전신스캔, ¹⁸F-FDG PET/CT 스캔검사가 도움이 될 수 있다.

II.3.1. 갑상선기능검사

- II.3.1.A. 갑상선호르몬(LT4)을 복용하는 모든 환자에게 12개월 간격 이하로 혈청 TSH와 갑상선호르몬 농도를 측정한다. 권고수준 2
- II.3.1.B. LT4를 복용하기 전에 측정한 혈청 유리 T₄를 가능한 정상 범위로 유지한다. 권고수준 2
- II.3.1.C. 목표 혈중 TSH 농도를 유지할 수 있는 최소 용량의 LT4를 투여한다. 권고수준 2

(1) 혈청 TSH

TSH는 체내 갑상선호르몬의 적정 농도를 유지하기 위해 LT4를 복용 중인 모든 환자에서 최소 12개월 간격 이하로 혈청 TSH를 측정하며 LT4의 용량을 조절하여야 한다. 그 외에도 재발방지를 위한 TSH 목표 농도로 유지하고 있는지를 확인하기 위해서도 중요하다. 그런데, 비록 본 권고안에서 지금까지 사용된 권고안의 TSH 목표 농도인 0.5와 2.0 mIU/L를 제시하였으나, 대한갑상선학회지에 보고된 바와 같이 현재 각 기관에서 사용 중인 TSH 측정검사법에 따라 동일한 시료의 TSH 농도가 다르게 측정되고 있다(Table II.3.1.A).⁸²⁾ 권고문에 따라서는 0.5 mIU/L 농도 기준 대신, 각 측정 기관에서 결정한 정상 하한값이 있으면 이를 사용하도록 제시하고 있다.⁸¹⁾ 그러므로, 본 권고안의 기준을 적용할 때에, TSH 농도가 각 기관에서 사용하고 있는 TSH 검사법에 따른 차이가 있음을 고려하여야 하며 추후 TSH 측정값 또는 기준값 제시 방식에 대한 표준화가 필요하다.

저위험군 환자에서 LT4를 복용하지 않으면서 TSH를 목표 농도로 유지하고 있는 경우 TSH를 측정하는 적절한 간격은 확실하지 않다. 후향적 연구에서 엽절제술 후 TSH 목표 농도를 2 mIU/L 이하로 유지하기 위해서 73-87%의 환자가 1년 이내 LT4의 복용이 필요하게 되었다.^{63,83)} 갑상선기능저하증은 측정키트의 정상범위인 4.2-5.5 mIU/L로 정의한 연구들에서는 엽절제술 후 약 60%에서 2년 이내에 갑상선기능저하증으로 진행하였으며,^{84,85)} 이후 매년 2% 정도로 갑상선기능저하증이 추가로 발생하였다.⁸⁵⁾ 그러므로 이를 고려한 TSH 추적이 필요하며, 5년 이상의 장기 추적 중에도 갑상선기능저하증의 증상이 의심되는 경우에는 갑상선기능을 측정해야 한다. 특히 자가면역성 갑상선염이 동반된 경우에는 갑상선기능저하를 줄이기 위해 요오드 함유 식품을 과잉 섭취하지 않도록 해야 한다.

Table II.3.1.A. 기준 키트 TSH 값 0.5와 2.0 mIU/L에 해당하는 키트 종류별 TSH 추정값

키트	기준 키트	기울기 (95% 신뢰구간)	절편 (95% 신뢰구간)	MDP 0.5 mIU/L (95% 신뢰구간)	MDP 2.0 mIU/L (95% 신뢰구간)
Abbott	Roche	0.748 (0.737~0.752)	0.1107 (0.0635~0.1885)	0.51 (0.43~0.59)	1.6 (1.6~1.7)
Roche	Abbott	1.348 (1.327~1.384)	-0.18179 (-0.2948~-0.0688)	0.49 (0.38~0.60)	2.5 (2.4~2.6)
Beckman-CLIA	Roche	0.940 (0.924~0.956)	0.0830 (-0.0437~0.2098)	0.54 (0.37~0.70)	2.0 (1.8~2.1)
	Abbott	1.269 (1.243~1.294)	-0.1098 (-0.2688~0.0493)	0.52 (0.37~0.67)	2.4 (2.3~2.5)
Siemens	Roche	1.028 (1.020~1.036)	-0.0632 (-0.1267~0.0003)	0.47 (0.39~0.55)	2.0 (1.9~2.1)
	Abbott	1.377 (1.360~1.394)	-0.2287 (-0.3339~-0.1235)	0.46 (0.36~0.56)	2.5 (2.4~2.6)
Beckman_RIA	Roche	1.064 (1.044~1.083)	0.0899 (-0.0616~0.2414)	0.54 (0.33~0.74)	2.2 (2.0~2.3)
	Abbott	1.458 (1.419~1.497)	-0.2150 (-0.4545~0.0245)	0.51 (0.29~0.74)	2.7 (2.5~2.9)
Brahms	Roche	0.859 (0.844~0.874)	-0.0830 (-0.2019~0.0360)	0.29 (0.12~0.48)	1.6 (1.5~1.7)
	Abbott	1.176 (1.144~1.209)	-0.3178 (-0.5162~-0.1175)	0.27 (0.08~0.46)	2.0 (1.9~2.2)
Riakey	Roche	0.875 (0.862~0.889)	-0.3920 (-0.4970~-0.2869)	0.03 (-0.10~0.16)	1.3 (1.2~1.5)
	Abbott	1.183 (1.157~1.209)	-0.5736 (-0.7350~-0.4121)	0.02 (-0.13~0.17)	1.8 (1.7~1.9)
Izotop	Roche	0.892 (0.885~0.899)	0.0648 (0.0098~0.1198)	0.46 (0.32~0.60)	1.8 (1.7~1.9)
	Abbott	1.205 (1.178~1.231)	-0.1574 (-0.3228~0.0077)	0.44 (0.29~0.60)	2.3 (2.1~2.4)

CLIA: chemiluminescence immunoassay, MDP: medical decision point, RIA: radioimmunoassay, TSH: thyroid-stimulating hormone

(2) 혈청 갑상선호르몬

TSH 보충 또는 억제 시 LT4 과투여에 의한 합병증을 최소화하기 위해서 TSH 목표 농도를 유지할 수 있는 가능한 한 최소 용량으로 LT4 용량으로 조정하여야 한다. 이를 위해서 유리 T₄ 측정이 도움이 될 수 있는데, LT4 복용 직전에 측정한 유리 T₄ 농도가 하루 중 가장 낮은 농도이므로, 이를 감안하여 LT4 복용 전에 측정한 유리 T₄의 농도를 적절한 정상범위로 유지되도록 하여야 한다.

유리 T₄와 TSH와 비교하여 유리 T₃는 일중 변동이 더 많고 나이가 들어가면서 유리 T₄는 증가하지만 유리 T₃는 지속적으로 감소하여 일상적으로 유리 T₃ 측정은 필요하지 않지만 일부 환자에서 도움이 될 수 있다.⁸⁶⁾ 갑상선기능저하증 증상을 가진 나이 많은 성인에서 유리 T₃는 낮음에도 불구하고 유리 T₄는 높을 수 있기 때문에 노인의 갑상선기능저하증의 진단과 시상하부-뇌하수체-갑상선 축 평가에 중요한 의미를 가진다.⁸⁶⁾ LT4 보

충 치료에도 불구하고 갑상선기능저하증 환자 특히 갑상선절제술 이후 약 10-15% 환자에서 지속적인 갑상선기능저하증 증상을 호소한다.⁸⁷⁾ 대부분의 권고안에서 갑상선기능저하증을 치료하기 위해 LT4와 LT3 제제의 병합치료는 일차치료로 권장하지 않지만 잔여갑상선기능을 고려하여 혈중 T₃ 혹은 유리 T₃가 낮은 환자에서 병합치료가 도움이 될 수 있다는 보고가 있지만 관계가 없다는 연구도 있기 때문에 더 많은 연구가 필요하다.^{88,89)}

II.3.2. 혈청 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체의 측정

II.3.2.A. 혈청 갑상선글로불린 농도는 동일한 검사법으로 추적하고, 동시에 측정한 혈청 갑상선글로불린항체를 고려하여 평가한다. 권고수준 1

혈청 갑상선글로불린 측정은 잔존병소나 재발을 모니터링하는 중요한 검사이다. 특히, 혈청 갑상선글로불린의 시간 경과에 따른 변동을 추적하면 의미 있는 잔존병소와 재발의 진단에 도움을 준다. TSH-자극 또는 비자극 혈청 갑상선글로불린 농도가 점점 증가하면 장차 병소가 드러날 것을 의미한다.^{90,91)} 또한, 혈청 갑상선글로불린의 배가시간의 감소는 재발의 유용한 예측 인자이다.^{15,92)} 다만, 혈청 갑상선글로불린은 측정 방법에 따라 차이를 보일 수 있어, 변화 여부를 추적하기 위해서는 동일 기관에서 같은 방법으로 측정하는 것이 이상적이며, 변경 시에는 이를 감안하여 평가하여야 한다.⁹³⁾

또한, 갑상선글로불린항체가 있으면 위음성 결과가 쉽게 나타나며, 특히 갑상선글로불린항체의 변동성에 의하여 항체가 위음성이 되는 경우, 존재는 하지만 측정되지 않은 항체에 의해서 혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않는 오류가 나타날 수 있음을 주의해야 한다.⁹⁴⁾ 그러므로 혈청 갑상선글로불린항체를 면역계량법으로 항상 혈청 갑상선글로불린과 함께 측정해야 한다.

갑상선글로불린항체는 수술 후 일시적인 면역 반응으로 증가할 수 있고, 방사성요오드 치료 후에도 증가할 수 있다.⁹⁵⁾ 수술 병리조직검사에서 하시모토 갑상선염이 배후에 관찰되면 갑상선글로불린항체의 존재를 고려하여야 하고, 수술 전 검사에서 갑상선글로불린항체 음성이었다면 추후에는 다른 검사법으로 갑상선글로불린항체를 측정하여야 한다.⁹⁶⁾ 하시모토 갑상선염이 없는 환자에서 수술 직후에 갑상선글로불린항체가 높으면 재발의 가능성을 예고하는 소견이기 때문에 방사성요오드 치료를 시행하기 전에 갑상선글로불린항체를 측정하는 것이 좋다.⁹⁷⁾ 이와 유사하게, 처음에는 갑상선글로불린항체가 양성이었다가 음성이 되었지만 이후 점진적으로 항체가 증가되는 경우는 재발이나 진행을 암시한다. 반대로, 갑상선글로불린항체가 감소되는 것은 치료가 성공적임을 시사한다.^{97,98)} 이처럼 동일한 방법으로 갑상선글로불린항체를 순차적으로 측정하면 정상 갑상선, 하시모토 갑상선염 및 종양의 잔존병소에 대한 정량적인 지표로 사용할 수 있다.⁹⁹⁻¹⁰¹⁾

갑상선전절제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거 치료를 시행 받고, 경과 관찰할 때 병소가 지속되지 않는 환자에서는 3년 정도 지나면 갑상선글로불린항체는 대개 소실된다.^{95,101,102)} 갑상선글로불린항체가 새로 나타나거나 증가되는 양상을 보이면 재발이나 지속되는 병소의 위험이 높다는 것을 의미하며 사망률이 증가된다는 연구 결과들이 있다.^{95,98,100,103-105)}

(1) 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행한 환자에서의 혈청 갑상선글로불린

II.3.2.B. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받은 갑상선분화암 환자에서는 주기적으로 TSH-비자극 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 2

[임상적 고려사항] TSH-비자극 갑상선글로불린은 0.2 ng/mL 이하까지 측정 가능한 민감한 방법을 사용하여 측정한다.

II.3.2.C. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받은 갑상선분화암 환자에서 임상 소견에 따라 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린을 측정할 수 있다. 권고수준 2

갑상선전절제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거 치료를 시행한 환자에서 혈청 갑상선글로불린 측정은 잔존암과 재발을 진단하는 민감도와 특이도가 높은 검사이다. 혈청 갑상선글로불린을 측정하여 재발 위험이 낮은 환자의 향후 무병 생존 정도를 예측할 수 있다.¹⁰⁶⁾ 그러나, 아직까지 재발을 예측하거나 생존율을 향상시킬 수 있는 갑상선글로불린 농도 및 측정 간격에 대해서는 정확하게 알려지지 않았다. 2015년 미국 갑상선학회의 권고안은 대부분 기능적인 민감도가 1 ng/mL인 검사법을 적용한 결과에 기반하여 제정되었다. 하지만, 현재 시행되는 검사의 기능적 민감도(functional sensitivity)는 0.2 ng/mL 이하이므로, TSH를 자극하지 않고 측정한 TSH-비자극 갑상선글로불린검사 결과를 기준으로도 평가할 수 있다.

갑상선호르몬 투여 중단 또는 인간유전자재조합-TSH (recombinant human TSH, rhTSH) 투여로 TSH를 자극하는 것이 혈청 갑상선글로불린 측정의 민감도를 가장 높인다고 알려져 있다.¹⁰⁷⁾ 그러나 잔존병소가 작을 때에는 찾아내지 못할 경우가 있으며,¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾ 이러한 경우 병소는 대개 경부에 존재하므로 경부 초음파검사를 시행하면 도움이 된다.¹¹²⁻¹¹⁴⁾ 또한 임상적으로 의미 있는 종양이 존재하더라도 갑상선글로불린항체가 존재하거나 종양세포의 갑상선글로불린 생산 및 분비 능력이 저하된 경우에는 TSH 자극검사가 의미 없을 수 있다.^{109,110)} 따라서 혈청 갑상선글로불린 농도는 임상적으로 의미 있는 잔존암과 재발에 대한 예비검사로 판단해야 한다.

갑상선글로불린항체 음성, TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 농도가 0.5-1.0 ng/mL 미만이면 경과 관찰 중에 재발이 없을 가능성은 대략 98-99.5%이다.^{24,115-118)} 기저

혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않고 경부 초음파검사에 이상 소견이 없는 환자에게 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린검사를 다시 시행할 필요는 없다.^{119,120)} 한편, 임상적으로 재발이나 전이가 없고 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 농도가 1 ng/mL 미만인 환자의 약 20%에서 수술과 방사성요오드 치료 후 12개월에 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 > 2 ng/mL의 결과를 보였다는 연구도 있다. 이러한 환자의 약 1/3에서 잔존 또는 재발병소와 TSH-비자극 갑상선글로불린의 증가가 관찰되며, 다른 2/3에서는 임상적인 병소가 나타나지 않고, TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 농도는 안정적이거나 감소되었다.^{90,121)} 그러므로, 혈청 갑상선글로불린 농도가 완전반응을 보인 경우에도 경과 중 다른 임상상을 고려한 추적 평가가 필요할 수 있다. TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 > 2 ng/mL는 잔존병소가 지속됨을 확인하는 민감도가 매우 높은 소견이었다.¹²²⁻¹²⁸⁾

(2) 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행하지 않은 환자에서의 혈청 갑상선글로불린

- II.3.2.D. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받지 않은 갑상선분화암 환자는 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린을 주기적으로 측정한다. 권고수준 2
- II.3.2.E. 갑상선엽절제술을 시행 받은 갑상선분화암 환자에서 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린의 주기적인 측정을 고려한다. 권고수준 2
- II.3.2.F. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받지 않았거나, 엽절제술을 시행 받은 환자에서는 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린검사는 권고되지 않는다. 권고수준 2

저위험군 및 중간위험군 환자가 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거나 보조치료를 시행하지 않은 경우, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린과 경부 초음파검사를 9-12개월 간격으로 시행하며 추적하였을 때, 대부분 환자는 경부 초음파에서 이상 소견이 없고, TSH-억제 혈청 갑상선글로불린이 < 1 ng/mL이며, 부가적인 치료를 하지 않아도 혈청 갑상선글로불린이 낮게 유지되거나(< 2 ng/mL) 점차 감소한다.¹²⁹⁾ 이러한 경우 rhTSH 투여 후 갑상선글로불린을 측정하면 대상 환자의 절반 이상에서 1 ng/mL를 초과하기 때문에 굳이 TSH-자극 갑상선글로불린을 측정할 필요는 없다. 이러

한 환자들은 갑상선호르몬을 복용하면서 주기적으로 TSH와 갑상선글로불린을 측정하며 경과를 관찰한다. 잔여(정상)갑상선 조직과 잔존하는 갑상선암의 병소를 구분하는 갑상선글로불린 농도에 대한 정확한 기준이 규명되어 있지 않으나, 시간 경과에 따라 증가되는 갑상선글로불린 농도는 갑상선 암의 증가를 시사한다. 그러므로, 혈청 갑상선글로불린이 지속적으로 높게 유지되거나 특히 점차 증가되는 경우에 경부 초음파검사 음성이면 방사성요오드 전신스캔을 고려해야 한다.

엽절제술을 받은 갑상선분화암 환자에서는, 갑상선글로불린 측정에 대한 최근 메타분석에서 저위험군의 경우 재발이나 전이를 예측할 수 없다고 보고한 반면,²⁹⁾ 임상적 근거는 부족하나 일부 중간위험군 및 고위험군 환자에서는 재발이나 전이를 예측하는데 갑상선글로불린 측정이 어느 정도 기여함이 보고되었다.¹³⁰⁾ 즉, 갑상선엽절제술을 시행 받은 저위험군 환자에서 갑상선글로불린 측정이 재발이나 전이 예측에 도움이 되지 않을 수 있으나, 일부 중등도 및 고위험군 환자에서는 도움이 될 수 있다. 그러므로 엽절제술을 받은 갑상선분화암 환자에서는 주기적인 혈청 갑상선글로불린 측정을 고려하여야 한다. 하지만 아직까지 갑상선글로불린을 얼마나 자주 측정하고 어떻게 해석해야 하는지에 대한 명확한 근거가 없어 추가적 연구가 필요하다.¹³¹⁾ 또한, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받은 환자와 달리 엽절제술을 받은 환자에서는 갑상선글로불린항체의 측정이 잔여 갑상선조직의 영향으로 재발이나 전이를 예측하기 어렵기 때문에 좀 더 추가적 연구가 필요한 실정이다.¹³²⁾ 아울러 엽절제술을 받은 환자에서 TSH-자극 갑상선글로불린은 도움이 되지 않는다.

II.3.3. 경부 초음파검사

- II.3.3.A. 갑상선암 수술 후 갑상선 수술부위 재발암과 경부 전이림프절을 평가하기 위해서 경부 초음파검사를 시행한다. 권고수준 1

경부 초음파검사는 고주파 탐촉자(10-15 Hz)를 사용하며, 갑상선분화암, 특히 유두암 환자에서 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절을 발견하는 데 예민한 검사이다.¹³³⁻¹³⁵⁾ 경부 초음파는 수술 후 발생할 수 있는 이상 소견이나 잔존암을 평가하는 데에도 유용하여,^{136,137)} 여러 권고안에서 수술 후 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절을 진단하고 병소를 평가하는데 유용한 일차적 검사법으로 제시하고 있다.^{134,138-140)} 초음파로 전이림프

절 의심 소견이 보이는 경우, 실제 전이일 가능성은 73-90%로 높게 알려져 있다.¹⁴¹⁻¹⁴⁷⁾

수술 후 추적 관찰에서 시행하는 경부 초음파검사에 는 갑상선 수술부위와 경부 림프절 전 구역의 평가가 포함되어야 한다. 갑상선 수술부위 재발암에 대한 특이적 초음파 소견은 정립되어 있지 않으나 여러 논문에서 유사한 초음파 소견(저에코 병소, 내부 혈류증가, 미세석회화, 불규칙한 경계, 전후 장경이 넓어보다 큰 경우 등)을 제시하고 있다.^{136,148-150)} 전이림프절을 시사하는 초음파 소견은 2021년 대한갑상선영상의학회에서 발간한 권고안에 따르면 림프절 피질의 고에코(국소 혹은 미만형), 고에코 점(echogenic foci, 석회화), 양성 변화(cystic change), 색도플러 영상에서 보이는 비정상적 혈류(주변부 혹은 미만형)이며, 이 중 한 가지 소견이라도 보이는 경우 전이림프절을 의심할 수 있다.¹⁵¹⁾ 전이림프절을 시사하는 초음파 소견이 없지만 림프절 문의 혈관의 에코나 혈류가 보이지 않는 경우 미결정(indeterminate) 림프절로 분류한다.¹⁵¹⁾

수술 후 초음파를 시행하는 시기에 대해서는 국내외 권고안에서 수술 후 첫 6-12개월에 잔존암 혹은 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절 유무를 경부 초음파를 이용하여 평가하도록 권고하고 있다.^{7,134)} 방사성요오드 잔여갑상선제거술 후 갑상선글로불린 <2 ng/mL인 환자에서 6-12개월에 시행한 경부 초음파에서 갑상선 수술부위 재발암이나 경부 전이림프절의 소견이 없는 경우 높은 음성예측도(97.7%)를 보였다.¹⁵²⁾ 또한 수술 직후 갑상선글로불린검사 결과에 대한 해석이 어려운 경우에도 경부 초음파검사를 통해 잔존암 혹은 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절에 대한 정보를 얻을 수 있다.¹⁵³⁾ 첫 6-12개월 검사 이후에는 재발위험도나 혈청 갑상선글로불린 수치에 따라 이후의 추적 주기를 정한다.^{7,134,140)}

경부 초음파검사를 시행할 때에는 다른 임상적, 생화학적인 소견들을 고려해야 한다. 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절의 위험도는 처음 진단 당시의 림프절전이 여부나 전이의 개수 등과 연관성이 있다.¹⁵⁴⁾ 2015년 미국갑상선학회의 권고안에 따르면 전이림프절의 크기가 클수록(>3 cm), 전이림프절의 개수가 많을수록, 림프절외부침범이 있는 경우 재발위험도가 증가한다고 제시하였다.⁷⁾ 이러한 임상적, 생화학적 소견들을 참고해서 환자들의 경부 초음파검사에 대한 주기 및 추가 검사여부를 결정하여야 한다.

II.3.4. 초음파 유도하 세침흡인검사(fine needle aspiration, FNA) 및 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사

II.3.4.A. 갑상선암의 갑상선 수술부위 재발 및 경부 전이림프절이 초음파에서 의심되는 경우에 초음파 유도하 세침흡인검사를 시행할 수 있다. 권고수준 2

II.3.4.B. 갑상선암의 갑상선 수술부위 재발 및 경부 전이림프절이 초음파에서 의심되는 경우에 초음파 유도하 세침흡인검사의 흡인액에서 갑상선글로불린검사를 시행할 수 있다. 권고수준 2

갑상선분화암 환자에서 수술 후 경부 전이림프절이 의심되는 경우 그 크기에 따라서 초음파 유도하 세침흡인검사와 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사가 권고된다.^{7,140)} 2021년 대한갑상선영상의학회 권고안에서는 림프절의 단경이 3-5 mm를 초과하고 초음파에서 전이 의심 소견을 보이는 경우, 혹은 단경이 5 mm를 초과하면서 초음파에서 미결정 림프절 소견을 보이는 경우에 세침흡인검사를 권고하고 있다.¹⁵¹⁾

세침흡인세척액-갑상선글로불린은 측경부 림프절에서는 일반적으로 권고되며 중앙경부 림프절에서는 잔존 정상 갑상선에 의한 오염 가능성이 없는 의심 병소인 경우에 권고된다. 단, 크기가 작은(단경 ≤8-10 mm) 갑상선 수술부위 재발 의심 병소나 경부 전이 의심 림프절인 경우에 즉각적 치료를 계획하지 않는다면 세침흡인검사를 시행하지 않고 초음파검사로 경과를 관찰할 수 있다. 이후 의심 병소 크기가 커지거나 인접한 주요 장기의 침범이 의심되는 경우에 치료전략 결정을 위해 세침흡인검사를 고려할 수 있다.^{155,156)} 따라서 임상 소견, 환자 요인, 병소의 위치에 따른 중요 기관 침범 위험도, 재발 종양 진단 후 가능한 치료 계획(적극적 관찰, 비수술적 절제 치료, 수술)을 종합적으로 고려하여 세침흡인검사를 결정하는 것이 적절하다.

갑상선분화암 수술 후 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절이 의심되는 환자에서 세침흡인세척액-갑상선글로불린을 함께 시행하는 경우에 세침흡인검사 단독 검사보다 진단 민감도를 증가시킬 수 있다.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰⁾ 2257명 환자의 메타분석 결과에서 세침흡인검사와 세침흡인세척액-갑상선글로불린의 단독 검사와 동시 시행한 경우의 진단 예민도는 각각 81.3%, 94.5%, 96.8%였고, 진단 특이도는 96.4%, 88.8%, 93.2%였다.¹⁶⁰⁾ 특히 심한 양성 변

화를 보이는 경부 전이림프절은 세침흡인검사서 비진단적 결과를 보일 수 있기 때문에 세침흡인세척액-갑상선글로불린을 함께 시행하는 것이 필요하다.

세침흡인세척액-갑상선글로불린검사는 혈중 갑상선 자극호르몬과 갑상선글로불린항체에 유의미한 영향을 받지 않는다.¹⁶¹⁻¹⁶³ 그러나 아직까지 농도측정법이 표준화되지 않은 점, 진단 기준값의 미확립, 혈액 오염에 의해 혈중 갑상선글로불린 수치가 높은 경우 위양성이 가능하다는 점 등의 제한점을 갖고 있다. 다만, 아직까지 확실한 진단 기준값이 정립되어 있지는 않으나, 갑상선엽절제술 및 전절제술을 받은 환자에서는 세침흡인세척액-갑상선글로불린 농도가 1 ng/mL보다 증가된 경우,^{140,157,158,164} 전이림프절에 대한 진단능은 예민도 90.8-100%, 특이도 90.0-96.5% 정도로 알려져 있다.^{158,159,164} 또한, 세침흡인세척액-갑상선글로불린 농도가 혈중 갑상선글로불린 농도보다 증가된 경우에도 전이림프절을 의심할 수 있는데,¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ 68개의 전이림프절에서 시행한 검사 결과에서는 예민도가 98.2%, 특이도가 77.8%로 보고되었다.¹⁵⁹

한편, 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사는 갑상선분화암이 아닌 악성종양들과 일부 유두암에서도 드물게 위음성을 나타낼 수 있으며,¹⁶⁸⁻¹⁷¹ 전이림프절과 유사한 소견을 보일 수 있는 이소성 혹은 잔류 갑상선에서 위양성을 보일 수 있기 때문에 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사 결과는 세침흡인검사 결과와 함께 해석되어야 한다.

세침흡인검사 이후 발생할 수 있는 부작용으로는 통증, 출혈, 압의 파종 등이 있으며, 세침흡인검사서 적절한 세포가 얻어지지 않을 경우 반복적인 검사를 시행할 가능성이 있다. 하지만 최근에 발간된 체계적 문헌고찰에 따르면 세침흡인검사로 인해 발생하는 부작용은 미미하며, 주요 합병증의 발생이 거의 없어 안전한 검사라는 결론을 보여주고 있다.¹⁷² 따라서 검사 전에 환자에게 부작용에 대한 설명이 정확하게 이루어진다면 검사의 실행에 있어서 어려움은 없을 것이다.

현재 재발암의 진단에 있어서 세침흡인검사와 세침흡인세척액-갑상선글로불린이 가장 많이 이용되고 있으나, 갑상선글로불린이 증가되지 않는 미분화암이나 수질암, 림프종이 의심되는 경우에 있어서는 중심생검검사를 시행하는 것이 도움이 된다. 갑상선암 이외의 암에서 비롯된 전이림프절 혹은 림프종에서도 중심생검검사는 높은 진단능을 보였다.¹⁷³⁻¹⁷⁶ 최근 갑상선 수술부위 병소에서 시행한 중심생검검사에 대한 연구에서 그 안전성과 높은 진단능을 보여주어 재발암의 진단에 있어서 중심생검검사가 보완적으로 고려될 수 있다.¹⁷⁷

II.3.5. 경부 및 흉부 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 검사

II.3.5.A. 갑상선 수술 후 초음파검사에서 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절이 의심되는 경우, 조영증강 경부 CT 추가 검사를 고려할 수 있다. 권고수준 3

II.3.5.B. 경부 초음파검사는 음성이지만 혈청 갑상선글로불린이 상승되어 있는 경우, 크기가 크고 광범위해서 초음파로는 병소를 완전하게 파악하기 힘든 경우, 호흡기 또는 소화기 장기 침범이 의심되는 병소 등은 조영증강 경부 CT를 고려할 수 있다. 권고수준 3

II.3.5.C. 고위험도 환자나 혈청 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체 수치가 상승하는 경우 흉부 CT를 고려할 수 있다. 권고수준 3

국내외 권고안에서 조영증강 경부 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 검사는 갑상선암 수술 후 일차적인 추적 검사로 권고하고 있지 않으나, 경부 초음파검사의 보조적인 영상검사로 권고된다.^{7,134,138} 조영증강 경부 CT는 경부 초음파로 진단이 어려운 재발 의심 종양의 진단과 초음파검사에서 발견된 병소의 기도, 식도 등의 주변 조직 침범과 혈관 관계를 평가하는데 유용하며,^{134,178} 초음파에서 평가하기 어려운 종양 및 종격동 림프절전이와 기도 뒤쪽의 병소 평가에 도움이 된다. 또한 갑상선암 수술 후 재발 종양과 경부 외상선경종과 구분에서 CT와 초음파를 비교한 연구에서 CT가 민감도 및 특이도가 초음파보다 높은 결과를 보여주고 있어, 재발암이 의심되는 경우 CT검사가 추가 검사로 고려될 수 있다.¹⁷⁹

미국갑상선학회 및 대한갑상선영상의학학회 권고안에 따르면 초음파에서 병소의 범위가 확인되지 않을 정도로 크기가 큰 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절이 의심되거나, 상부 호흡소화관에 갑상선 재발암의 침범이 의심되는 경우에 조영증강을 이용한 경부 CT를 시행할 것을 권고하고 있으며, 혈청 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 높거나 증가되는데 경부 초음파나 방사성요오드 영상에서는 병소가 없는 경우에 종격동이나 기도 후방 부위 등 초음파로 진단이 어려운 경부 병소의 진단을 위해 경부 CT 검사가 권고되고 있다.^{7,134}

경부와 종격동을 평가하기 위해 경부 MRI도 이용할 수 있다. 경부 MRI는 일차적 추적 검사로 사용되지 않으나 진행된 재발암의 호흡기 또는 소화기 장기 침범이 의심되는 경우 종양의 침범 범위 평가나 심부 평가를 위해

추가적으로 고려될 수 있다.¹⁸⁰⁾ 그러나 재발암에서 MRI 진단능에 대한 연구는 부족하다.

흉부 CT는 미세 폐 전이를 진단하는데 유용한 검사로, 고위험군 환자나 혈청 갑상선글로불린, 갑상선글로불린항체 수치가 상승한 경우 고려할 수 있다.^{7,134)} 일반적으로 조영증강 흉부 CT가 우선적으로 고려되지만, 조영제에 부작용이 있는 환자의 경우 비조영증강 흉부 CT도 촬영할 수 있다.

II.3.6. 진단적 방사성요오드 전신스캔

II.3.6.A. 갑상선분화암 환자가 방사성요오드 치료 후 전신스캔에서 갑상선 부위 이외에 비정상적 섭취 등 특정 조건을 보이는 경우 지속적위험분류(ORS)를 위해서 진단적 방사성요오드 전신스캔을 시행할 수 있다. 권고수준 2

II.3.6.B. 저위험군 갑상선분화암 환자가 방사성요오드 치료 후 완전반응을 보이는 경우, 추적 관찰 중 진단적 방사성요오드 전신스캔은 권고되지 않는다. 권고수준 1

II.3.6.C. 중간 및 고위험군 갑상선분화암 환자의 경우 방사성요오드 보조치료 후 치료 반응 평가를 위해 6-12개월에 진단적 방사성요오드 전신스캔을 고려한다. 권고수준 2

II.3.6.D. 중간 및 고위험군 환자가 전신스캔검사를 포함한 평가에서 완전반응을 보이는 경우, 추적 관찰 중에 추가적인 진단적 방사성요오드 전신스캔은 일반적으로 권고하지 않는다. 권고수준 2

[임상적 고려사항] 추적 관찰 중 ORS 결과에 따라 추가적인 진단적 방사성요오드 전신스캔을 고려할 수 있다.

II.3.6.E. 진단적 방사성요오드 전신스캔의 평면 영상에서 비정상적인 섭취가 의심되는 경우, SPECT/CT 추가 시행을 권고한다. 권고수준 1

저위험군 환자가 방사성요오드 잔여갑상선제거술 후에 시행한 전신스캔에서 갑상선 부위 이외에 방사성요오드 섭취가 관찰되지 않을 때, ORS에서 완전반응을 보이면, 즉 임상적으로 잔존 병소가 없고, TSH-비자극 갑상선글로불린이 검출되지 않으며 경부 초음파가 음성이면 진단적 목적으로 방사성요오드 전신스캔을 다시 시

행할 필요는 없다.^{108,122,181,182)}

진단적 방사성요오드 전신스캔은 다음과 같은 경우에 시행할 것을 권한다.

- 가. 치료 후 전신스캔에서 갑상선부위 이외에 비정상적인 섭취가 관찰된 경우
- 나. 잔여 갑상선조직에 섭취되는 방사성요오드의 양이 많아서 경부 림프절 부위의 방사성요오드 섭취를 정확하게 평가하기 어려운 경우
- 다. 혈청 갑상선글로불린항체가 양성이어서 치료 후 시행한 혈청 갑상선글로불린 측정 결과를 신뢰하기 어려운 경우

진단적 목적으로 전신스캔을 촬영할 때는 ¹³¹I보다 ¹²³I을 선호한다. ¹²³I이 인체에 흡수되는 방사능양이 더 적고, 전신스캔 영상의 질이 더 좋기 때문이다.

방사성요오드 전신스캔은 진단적인 용량(주로 2-5 mCi) 또는 치료적인 용량(30-150 mCi)을 투여한 뒤 전신을 촬영하고, 비정상적 방사성요오드 섭취를 보이는 경우, 그 부위를 국소적으로 촬영하거나 SPECT (또는 SPECT/CT)를 이용하여 단층 영상을 촬영한다. SPECT/CT는 해부학적 영상과 기능적 영상을 융합한 정보를 활용하여 비정상적 섭취를 정확하게 국소화할 수 있으며, 이에 의한 방사선량은 조영증강 CT와 큰 차이가 없다. 전신스캔에서 SPECT/CT를 촬영하면 림프절전이 진단이 증가하고, CT 영상에서 방사성요오드가 섭취되지 않는 병소에 대한 추가적인 정보를 얻을 수 있으며, 애매한 소견을 나타내는 경우를 감소시켜 상당수의 환자에서 치료 방침을 변경시킬 수 있다.^{183,184)} 그러므로 방사성요오드 전신스캔의 평면영상에서 비정상적인 소견이 의심되는 경우 SPECT/CT를 추가 시행하는 것이 권장된다.

잔여갑상선 또는 잔존 갑상선암 존재 여부를 확인하거나 이의 방사성요오드 섭취능을 확인하기 위해서는 rhTSH 자극 또는 LT4 중단을 모두 고려할 수 있다.⁷⁾ 두 가지 방법에 의한 스캔 결과는 차이가 없었으나,^{185,186)} 삶의 질을 고려하면 rhTSH 사용이 권고된다.

II.3.7. ^{18}F -FDG PET/CT 스캔

II.3.7.A. 수술 후 갑상선분화암 환자에서 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체) 수치가 높지만, 방사성요오드 스캔이 음성인 경우 ^{18}F -FDG PET/CT 스캔을 고려한다. 권고수준 1

II.3.7.B. ^{18}F -FDG PET/CT 스캔은 다음의 경우에도 고려할 수 있다. 권고수준 3

- B1. 전이병소가 있는 환자에서 병소를 확인
- B2. 급속한 병의 진행이나 암에 의한 사망의 위험이 높은 환자에서 예후를 예측하고자 하는 경우
- B3. 잔존 혹은 재발성 병소의 전신 또는 국소 치료 후 치료 반응을 평가하는 경우
- B4. 방사성요오드 불응성으로 의심되며 구조적 병소가 있는 경우

^{18}F -FDG PET/CT는 수술 후 갑상선분화암 환자에서 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체)이 높고 방사성요오드 전신스캔 음성인 경우에 유용하다. 여러 메타분석에서 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체)이 높았으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 경우 ^{18}F -FDG PET/CT의 민감도는 86-93%, 특이도 81-85%로서 우수한 성적을 보고하였다.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾

^{18}F -FDG PET/CT의 진단성적에는 여러 요인들이 영향을 미칠 수 있다. ^{18}F -FDG PET/CT는 분화도가 나쁘거나, 갑상선유두암의 고위험 아형, 침습성 호산성암, 혹은 고등급여포세포유래 비역형성갑상선암처럼 공격적인 조직형을 보이는 환자에서 민감도가 높았다.¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾ TSH를 자극하면 ^{18}F -FDG PET/CT의 민감도를 다소 증가시킬 수 있다는 연구 결과가 보고되었으나,¹⁹³⁾ 최근 메타분석에서는 TSH-자극과 TSH-억제 상태에서 ^{18}F -FDG PET/CT의 진단 성적에 유의한 차이가 없었다.^{187,194)} 일부 연구에서는 혈청 갑상선글로불린 수치 정도에 따라 ^{18}F -FDG PET/CT의 민감도가 상승하는 경향을 보이거나,¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾ 현재까지 ^{18}F -FDG PET/CT 촬영여부를 결정하는 혈청 갑상선글로불린 수치 기준에 대해서는 충분한 근거가 없다.

본 권고안에서는 수술 후 갑상선분화암 환자의 추적에 ^{18}F -FDG PET/CT가 유용한지 평가하기 위해 핵심질문형 임상진료지침개발을 진행하였다.¹⁹⁴⁾ 이를 위해 2012-2023년에 발표된 연구들을 대상으로 문헌검색을 시행하였고, 총 1988명의 환자를 대상으로 한 24개의 임

상연구를 메타분석하였다. 분석 결과, ^{18}F -FDG PET/CT의 진단성적은 민감도 87% (95% 신뢰구간, 83-92%), 특이도 84% (95% 신뢰구간, 80-89%)였다. 혈청 갑상선글로불린 또는 혈청 갑상선글로불린항체만 상승한 경우를 각각 나누어 분석하였을 때 ^{18}F -FDG PET/CT의 진단성적에는 유의한 차이가 없었다. ^{18}F -FDG PET/CT가 환자의 치료 방침에 영향을 주는지 6개의 문헌들을 종합한 결과, ^{18}F -FDG PET/CT 시행 후 치료방침이 바뀐 환자의 비율은 40% (95% 신뢰구간, 34-47%)였다. 치료방침 변경의 세부 내용은 ^{18}F -FDG PET/CT에서 발견한 재발 병소에 대한 근치적 수술의 시행, 근치적 수술 예정이었으나 추가 병소가 발견되어 전신 치료(표적 치료제, 방사성요오드 치료)로 전환, 방사성요오드 치료 예정이었으나 투여 용량 변경 또는 수술이나 외부방사선치료로 전환 등이었다. 또한 기존의 영상검사에서 구조적 재발이 의심되는 환자에게 ^{18}F -FDG PET/CT를 추가적으로 시행한 경우에서도 50%에서 치료 방침이 바뀌었다고 보고하였다.¹⁹⁸⁾ 9편의 문헌에서 ^{18}F -FDG PET/CT에서 재발 병소의 위치를 확인한 결과, 갑상선 주위(thyroid bed) 및 경부 림프절 62%, 폐 실질 8.4%, 종격동 림프절 10.5%, 뼈 6.3%, 그 외 원격전이 1.0% 순이었다. 또한 환자별로 분석할 때 국소재발과 원격전이가 동시에 발견된 경우가 12.5%였고, 여기에 원격전이만 있는 경우를 합하면 총 38.7%였다. 따라서 ^{18}F -FDG PET/CT는 진단 성적이 우수하고 전신 평가가 한번에 가능하므로, 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체)이 상승되어 재발이 의심되는 경우 ^{18}F -FDG PET/CT 시행을 권고한다. 그러나 갑상선분화암 환자에서 치료 후 혈청 갑상선글로불린(혹은 갑상선글로불린항체)이 상승하는 경우에 대해, 여러 다른 영상검사의 진단 성적을 서로 비교한 연구는 거의 없는 상태이다. 따라서 어떤 영상검사를 우선 순위로 시행할 지에 대해서는 진단 성적 및 비용 효과에 대한 근거 도출이 필요하다.

방사성요오드가 섭취되는 전이 병소를 가진 환자에게도 ^{18}F -FDG PET/CT의 보조적인 역할을 기대할 수 있는데, 만약 방사성요오드가 섭취되지 않는 전이 병소가 함께 존재한다면 ^{18}F -FDG가 섭취를 확인하여 병소를 발견할 수 있다.¹⁹⁹⁾ 또한, 전이성 갑상선분화암에 ^{18}F -FDG가 섭취되는 것은 방사성요오드 치료 시 치료 반응에 대한 중요한 음성 예측 인자이고, 낮은 생존율을 예측하는¹⁷⁾ 독립적인 인자이다.^{200,201)} 방사성불응성의 정의에 포함되지 않으나, ^{18}F -FDG 섭취가 높을 경우 방사성요오드에 섭취가 낮은 경향이 있고, 해당 병소가 방사성요오드 불응성일 가능성이 있다.²⁰²⁾ 방사성요오드 불응성 갑상

선분화암의 전신 항암 치료 시, 치료 반응 평가 및 예후 예측에 ^{18}F -FDG PET/CT가 도움이 될 수 있다.²⁰³⁾

II.4. 갑상선분화암의 질병 상태 평가에 따른 추적 검사

II.4.1. 수술 후 초기위험군 구분에 따른 추적 검사

II.4.1.A. 초기 추적에서 TSH-비자극 갑상선글로불린은 저위험군 또는 중간위험군에서는 6-12개월 간격으로, 고위험군 환자에서는 6개월 이내의 간격으로 측정한다. 권고수준 2

수술 후 초기 추적 검사의 간격에 관해서는 일관된 의견은 없지만, 일차 치료가 종료되기 전, 즉 ORS를 평가하기 전까지는 일반적으로 수술 후 초기에 재발의 위험도 평가에 근거한 초기위험군에 따라 결정한다. 저위험군 및 중간위험군에서는 6-12개월 간격으로, 고위험군에서는 6개월 이하의 간격으로 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린을 측정한다. 경부 초음파는 저위험군 및 중간위험군에서는 6-12개월 후,¹⁴⁰⁾ 고위험군에서는 6-12개월 이내 경부 초음파를 시행한다. 이 때, 갑상선글로불린이 증가되거나 임상적으로 재발이나 전이가 의심되는 경우 전산화단층촬영 등 추가 영상의학적 검사를 시행한다.⁷⁾

초기 치료 결과에 따라서는 계획된 시점보다 초음파를 조기에 시행하여 잔존 병소의 존재를 평가할 수 있다. 2013년 유럽갑상선학회 권고안에서는 갑상선 수술 후에 최종 병리조직 결과에서 우연히 암이 진단된 경우, 림프절전이의 지속 병소를 확인가능한 자세한 수술 전 초음파가 없는 경우, 잔여제거술 이후 전신스캔에서 갑상선 부위 이외 부위에 현저한 섭취가 있는 경우, 방사성요오드 잔여제거술 전 갑상선글로불린이 방사성요오드 치료 후 전신스캔에서 보이는 잔여갑상선 조직에서 예상되는 것보다 상당히 높은 경우 등에는 갑상선전절제술 시행 1-3개월 후, 혹은 방사성요오드 잔여제거술 시점에 초음파로 경부림프절의 외측 구역을 확인하도록 권고한 바 있다.¹⁴⁰⁾

II.4.2. 갑상선분화암의 치료 후 질병 상태 재평가(지속적위험분류, ORS)에 따른 추적 검사

일차 치료 종료 후 시행한 ORS 결과에 따른 추적 검사는 Table II.2.1.A와 Fig. II.2.3.A에서 제시한 바와 같이 한다.

(1) 완전반응을 보인 경우

- II.4.2.A. 완전반응을 보이는 저위험군 및 중간위험군 환자에서는 1-2년마다 TSH-비자극 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3
 - II.4.2.B. 완전반응을 보이는 저위험군 또는 중간위험군 환자에게 TSH-자극 갑상선글로불린을 추적 검사하지 않는다. 권고수준 2
 - II.4.2.C. 완전반응을 보인 고위험군 환자에서는 6-12개월 간격으로 TSH-비자극 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3
 - II.4.2.D. 완전반응을 보인 고위험군 환자에서는 TSH-자극검사 대신 TSH-비자극 갑상선글로불린 검사를 시행할 수 있다. 권고수준 2
- [임상적 고려사항]
- 장기 추적 중 갑상선글로불린 측정 간격은 임상상과 추적 기간 등을 고려하여 변경할 수 있다.
 - 갑상선글로불린을 측정할 때에는 갑상선글로불린항체를 동시에 측정한다.
 - 추적 검사로 주기적인 경부 초음파와 필요한 경우 추가적인 영상검사를 고려한다.

초기 저-중간위험군 갑상선유두암 환자가 ORS에서 완전반응을 보인 경우 1-2년 주기로 임상진찰, 경부 초음파검사, 혈청 갑상선글로불린 및 항체 검사로 추적 검사를 시행하며 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 수치 등에 따라 필요하면 반복적인 경부 초음파를 고려할 수 있다. 최근 연구에서 일차 치료 완료 5-8년 후까지 완전반응을 보인 경우에는 일상적인 경부 초음파 평가 없이 1-2년마다 임상적 평가와 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 측정으로 경과 관찰할 수 있다고 제시하였다.^{17,204)}

초기 저-중간위험군 갑상선유두암 환자의 치료 후 1년째 평가 시 TSH-비자극 갑상선글로불린 0.2 ng/mL 미만이면 경부 초음파가 정상인 경우(완전반응) 마지막 경과 관찰 중앙값 72개월 시점에서 경부림프절 재발에 대한 음성예측도(negative predictive value)가 98.2%로 높았다.²⁰⁴⁾ 따라서, 이러한 환자에서는 일상적인 초음파 검사 없이 TSH-비자극 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 검사만으로 경과 관찰할 수 있다고 제시하였다.²⁰⁴⁾ 다만, 몇몇 연구에서 세침흡인검사로 경부림프절 전이가 확인된 환자의 45-60.5%가 TSH-비자극 갑상선글로불린 1 ng/mL 미만이었지만 경부 초음파에서 재발이 확인되어, 국소림프절 재발의 확인에 경부 초음파가

갑상선글로불린보다 더 민감한 방법일 수 있다.^{205,206)}

초기 고위험군에서는 완전반응을 보인 경우라 하더라도 주의 깊은 추적 관찰이 필요하며, 6-12개월마다 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 측정이 권고되며 6-12개월마다 반복적인 경부 초음파를 고려할 수 있다.¹⁷⁾ 다만, 완전반응으로 평가된 초기 고위험군 환자는 경부 초음파와 혈청 갑상선글로불린 측정으로 발견되지 않는 병소를 배제하기 위하여 적극적으로 경과 관찰을 해야 하며, 추가적인 구조적 혹은 기능적 영상검사가 필요할 수 있다.¹⁷⁾

(2) 불명확반응(indeterminate response)을 보인 경우

- II.4.2.E. 불명확반응을 보이는 저위험군 환자는 1-2년마다 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.F. 불명확반응을 보이는 중간위험군 환자는 6-12개월 간격으로 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.G. 불명확반응을 보이는 고위험군 환자는 6-12개월 간격으로 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3
- [임상적 고려사항]
- 장기 추적 중 갑상선글로불린 측정 간격은 임상상과 추적 기간 등을 고려하여 변경할 수 있다.
 - 갑상선글로불린을 측정할 때에는 갑상선글로불린항체를 동시에 측정한다.
 - 추적 검사로 주기적인 경부 초음파와 필요한 경우 추가적인 영상검사를 고려한다.

불명확반응으로 분류된 경우에는 결국 다른 반응 범주로 재분류할 수 있을 때까지 비특이적인 병소에 대한 적절한 영상검사와 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체의 증가를 주기적으로 검사하며 경과관찰한다.

초기 재발위험도에 따라 경과 관찰 간격이 달라지는데, 저위험군 환자가 불명확반응을 보인 경우 1-2년 주기로 임상진찰, 혈청 갑상선글로불린 및 항체 검사로 추적 검사를 시행하며, 결과에 따라 경부 초음파를 시행할 수 있다.¹⁷⁾ 초기 중간위험군 또는 고위험군 환자가 불명확반응을 보인 경우 6-12개월마다 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 측정, 경부 초음파검사가 권고되며 추적 관찰 중 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하는 경우 전산화단층촬영, 진단적 방사성요오드 전신스캔 및 ¹⁸F-FDG-PET/CT를 포함한 영상검사를

고려할 수 있다.¹⁷⁾ 이후 ORS에서 완전반응을 보인 경우에는 경과 추적 검사의 강도와 빈도, TSH 억제 정도를 완화할 수 있고 이러한 치료의 변화는 중간 및 고위험 환자들에서 가장 현저하다.¹⁷⁾

TSH-비자극 갑상선글로불린 농도가 증가하면 불명확반응을 보인 환자의 재발위험이 높아진다. ORS에서 불명확반응을 보인 145명의 갑상선분화암 환자에서 중앙값 68개월 경과 관찰 중에 9%의 환자가 생화학적 혹은 구조적 불완전반응으로 재분류되었음이 최근 보고되었다.²⁰⁷⁾ 이들 환자는 혈청 TSH-비자극 갑상선글로불린 농도가 매 방문마다 평균 27.1%씩 지속적으로 증가하였다.

(3) 생화학적 불완전반응을 보이는 경우

- II.4.2.H. 생화학적 불완전반응을 보이는 저위험군 환자는 1-2년마다 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.I. 생화학적 불완전반응을 보이는 중간위험군 환자는 6-12개월 간격으로 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.J. 생화학적 불완전반응을 보이는 고위험군 환자는 6-12개월 간격으로 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.K. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여절제술을 받은 저위험군 또는 중간위험군 환자가 생화학적 불완전반응을 보이는 경우, 방사성요오드 전신스캔 시행과 함께, 또는 단독으로 TSH-자극 갑상선글로불린 검사를 시행할 수 있다. 권고수준 2
- II.4.2.L. 생화학적 불완전반응을 보인 환자에서 TSH-비자극 갑상선글로불린 농도가 감소하는 경우, 재발위험도 재평가를 위하여 TSH-자극 갑상선글로불린을 측정할 수 있다. 권고수준 3
- [임상적 고려사항]
- 장기 추적 중 갑상선글로불린 측정 간격은 임상상과 추적 기간 등을 고려하여 변경할 수 있다.
 - 갑상선글로불린을 측정할 때에는 갑상선글로불린항체를 동시에 측정한다.
 - 추적 검사로 주기적인 경부 초음파와 필요한 경우 추가적인 영상검사를 고려한다.

초기 저위험군 환자가 생화학적 불완전반응을 보인 경우는 1-2년마다 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로

불린항체를 측정한다. 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 수치에 따라 필요하면 반복적인 경부 초음파를 시행할 수 있다. 초기 중간위험군 또는 고위험군 환자가 생화학적 불완전반응을 보인 경우는 6-12개월마다 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 검사와 경부 초음파를 시행한다.

갑상선분화암 환자의 15-20%에서 생화학적 불완전반응을 보인다. 다행히도, 이러한 환자들 중 대다수가 추가적인 방사성요오드 치료나 수술적 치료 없이도 결국 추적 관찰 종료 시 무병 상태로 다시 판정받게 된다. 하지만, 추적 관찰 중 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하는 경우 구조적으로 확인되는 국소적인 병소 혹은 원격전이가 발견될 위험성이 높아지므로, 이러한 경우에는 즉각 추가적인 영상검사(전산화단층촬영, ^{18}F -FDG-PET/CT 혹은 진단적 방사성요오드 전신스캔)를 한다. 혈청 갑상선글로불린이 상승되어 있으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 환자에 대한 방사성요오드 치료가 생존을 개선시켰다는 증거는 없으나,²⁰⁸⁾ 특히 미세전이암에서는 무진행생존율을 증가시켰다는 보고가 있어,²⁰⁹⁾ 이러한 경우 구조적으로 분명한 병소가 없는 경우 경험적 방사성요오드 치료를 고려할 수 있다 (III.5장 참조).

(4) 구조적 불완전반응을 보인 경우

II.4.2.M. 구조적 불완전반응을 보인 환자는 3-6개월마다 TSH-비자극 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3

[임상적 고려사항]

- 갑상선글로불린을 측정할 때에는 갑상선글로불린항체를 동시에 측정한다.
- 질병 상태에 따라 필요한 영상검사를 시행한다.

초기 재발위험도에 관계없이 구조적 불완전반응을 보인 경우 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체를 3-6개월마다 측정하고 경부 초음파 및 영상검사를 3-6개월마다 시행한다.¹⁷⁾ 병소의 크기, 위치, 성장 속도, 방사성요오드 섭취 여부, 이전 치료에 대한 반응 등의 다양한 요소에 따라 수술, 방사성요오드 치료, 외부 방사선 치료, 표적치료제와 같은 추가적인 치료를 할 수 있고 일부 환자에서는 지속적인 경과관찰을 할 수 있다.

중심 단어: 갑상선분화암, 재발위험, 동적위험분류, 지속적위험분류, 갑상선자극호르몬 억제, 대한갑상선학회, 진

료권고안.

Acknowledgments

국가암가이드라인 사업에 참여하여 핵심질문 선정부터 권고안 도출까지 상세하게 검토해 주신 방법론 전문가 최미영 박사와 행정적 도움을 주신 대한갑상선학회 이재은 실장님께 감사의 인사를 드립니다. 본 권고안은 대한갑상선학회 연구비와 국가암가이드라인 연구비 (grant number: 2112570)의 지원으로 시행되었습니다.

Conflicts of Interest

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

Orcid

Mijin Kim: <https://orcid.org/0000-0002-1538-8859>

Ji-In Bang: <https://orcid.org/0000-0003-2962-3642>

Ho-Cheol Kang: <https://orcid.org/0000-0002-0448-1345>

Sun Wook Kim: <https://orcid.org/0000-0002-6858-3439>

Dong Gyu Na: <https://orcid.org/0000-0001-6422-1652>

Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>

Youngduk Seo: <https://orcid.org/0000-0002-9779-9060>

Young Shin Song: <https://orcid.org/0000-0003-4603-1999>

So Won Oh: <https://orcid.org/0000-0001-8967-8923>

Sang-Woo Lee: <https://orcid.org/0000-0002-7196-5366>

Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>

Ji Ye Lee: <https://orcid.org/0000-0002-3929-6254>

Dong-Jun Lim: <https://orcid.org/0000-0003-0995-6482>

Ari Chong: <https://orcid.org/0000-0001-9327-9810>

Yun Jae Chung: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9554>

Chae Moon Hong: <https://orcid.org/0000-0002-5519-6982>

Min Kyoung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-3172-3159>

Bo Hyun Kim: <https://orcid.org/0000-0001-9632-9457>

References

- 1) Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2004;139(4):390-4; discussion 3-4.
- 2) Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat*

- Cancer* 2005;12(2):273-80.
- 3) Bogdanovski AK, Sturgeon C, James BC. *Financial toxicity in thyroid cancer survivors. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2023;30(5):238-43.
 - 4) Mongelli MN, Giri S, Peipert BJ, Helenowski IB, Yount SE, Sturgeon C. *Financial burden and quality of life among thyroid cancer survivors. Surgery* 2020;167(3):631-7.
 - 5) Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. *Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Thyroid* 2010;20(12):1341-9.
 - 6) Tuttle RM, Leboeuf R. *Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):419-35, ix-x.
 - 7) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. *2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2016;26(1):1-133.
 - 8) Momesso DP, Tuttle RM. *Update on differentiated thyroid cancer staging. Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(2):401-21.
 - 9) Verburg FA, Stokkel MP, Duren C, Verkooijen RB, Mader U, van Isselt JW, et al. *No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):276-83.
 - 10) Shen FC, Hsieh CJ, Huang IC, Chang YH, Wang PW. *Dynamic risk estimates of outcome in Chinese patients with well-differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation. Thyroid* 2017;27(4):531-6.
 - 11) Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. *Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):132-8.
 - 12) Llamas-Olier AE, Cuellar DI, Buitrago G. *Intermediate-risk papillary thyroid cancer: risk factors for early recurrence in patients with excellent response to initial therapy. Thyroid* 2018;28(10):1311-7.
 - 13) Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. *Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498-505.
 - 14) Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. *Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159-69.
 - 15) Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. *Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. Thyroid* 2011;21(7):707-16.
 - 16) Chou R, Dana T, Brent GA, Goldner W, Haymart M, Leung AM, et al. *Serum thyroglobulin measurement following surgery without radioactive iodine for differentiated thyroid cancer: a systematic review. Thyroid* 2022;32(6):613-39.
 - 17) Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. *Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
 - 18) Pitoia F, Jerkovich F. *Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. Endocr Relat Cancer* 2019;26(10):R553-R66.
 - 19) Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. *Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441-6.
 - 20) Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. *In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. Thyroid* 2011;21(12):1317-22.
 - 21) Cano-Palomares A, Castells I, Capel I, Bella MR, Barcons S, Serrano A, et al. *Response to initial therapy of differentiated thyroid cancer predicts the long-term outcome better than classical risk stratification systems. Int J Endocrinol* 2014;2014:591285.
 - 22) Jeon MJ, Kim WG, Park WR, Han JM, Kim TY, Song DE, et al. *Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol* 2014;170(1):23-30.
 - 23) Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. *Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(8):618-26.
 - 24) Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. *Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. Thyroid* 2012;22(8):784-90.
 - 25) Rosario PW, Furtado MS, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. *Value of repeat stimulated thyroglobulin testing in patients with differentiated thyroid carcinoma considered to be free of disease in the first year after ablation. Thyroid* 2012;22(5):482-6.
 - 26) Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. *Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2692-700.
 - 27) Park S, Kim WG, Song E, Oh HS, Kim M, Kwon H, et al. *Dynamic risk stratification for predicting recurrence in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine remnant ablation therapy. Thyroid* 2017;27(4):524-30.

- 28) Sung TY, Cho JW, Lee YM, Lee YH, Kwon H, Jeon MJ, et al. Dynamic risk stratification in stage I papillary thyroid cancer patients younger than 45 years of age. *Thyroid* 2017; 27(11):1400-7.
- 29) Cho JW, Lee YM, Lee YH, Hong SJ, Yoon JH. Dynamic risk stratification system in post-lobectomy low-risk and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89(1):100-9.
- 30) Dong P, Wang L, Xiao L, Yang L, Huang R, Li L. A new dynamic response to therapy assessment in postoperative patients with low-risk differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *Front Oncol* 2021;11:764258.
- 31) Abelleira E, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2024;25(1):79-93.
- 32) Park S, Jeon MJ, Oh HS, Lee YM, Sung TY, Han M, et al. Changes in serum thyroglobulin levels after lobectomy in patients with low-risk papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2018; 28(8):997-1003.
- 33) Schuff KG, Weber SM, Givi B, Samuels MH, Andersen PE, Cohen JL. Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer. *Laryngoscope* 2008; 118(5):768-75.
- 34) Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2187-94.
- 35) Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):2049-56.
- 36) Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):1052-66.
- 37) Kim TH, Ki CS, Kim HS, Kim K, Choe JH, Kim JH, et al. Refining dynamic risk stratification and prognostic groups for differentiated thyroid cancer with TERT promoter mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(5):1757-64.
- 38) Song YS, Lim JA, Choi H, Won JK, Moon JH, Cho SW, et al. Prognostic effects of TERT promoter mutations are enhanced by coexistence with BRAF or RAS mutations and strengthen the risk prediction by the ATA or TNM staging system in differentiated thyroid cancer patients. *Cancer* 2016; 122(9):1370-9.
- 39) Diessl S, Holzberger B, Mader U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(4):586-92.
- 40) McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34(7-8):554-64.
- 41) Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):809-14.
- 42) Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1167-9.
- 43) Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345(7):512-6.
- 44) Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(2):135-46.
- 45) Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12):4224-8.
- 46) Pajamaki N, Metso S, Hakala T, Ebeling T, Huhtala H, Ryodi E, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(2):303-10.
- 47) Lee EK, Ahn HY, Ku EJ, Yoo WS, Lee YK, Nam KH, et al. Cardiovascular outcomes in thyroid cancer patients treated with thyroidectomy: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(12):3644-54.
- 48) Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002;12(5):411-9.
- 49) Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone suppression therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48(1):227-37.
- 50) Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16(6):583-91.
- 51) Yoon BH, Lee Y, Oh HJ, Kim SH, Lee YK. Influence of thyroid-stimulating hormone suppression therapy on bone mineral density in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *J Bone Metab* 2019;26(1):51-60.
- 52) Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(3):300-7.
- 53) Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, Ahn HY, Woo SH, Hong JH, et al. Effect of TSH suppression therapy on bone mineral density in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(12):3655-67.
- 54) Kwak D, Ha J, Won Y, Kwon Y, Park S. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(5):e043007.
- 55) Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Freudenberg L, Schopper N, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. *Eur J Endocrinol* 2005;153(6):755-63.
- 56) Lee JK, Ku EJ, Kim SJ, Kim W, Cho JW, Jung KY, et al. Effect of thyroid-stimulating hormone suppression on quality of

- life in thyroid lobectomy patients: interim analysis of a multicenter, randomized controlled trial in low- to intermediate-risk thyroid cancer patients (MASTER study). *Ann Surg Treat Res* 2024;106(1):19-30.
- 57) Thyroid cancer: assessment and management. NICE guideline, No. 230. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022.
 - 58) Watson-Brown P, Anderson D. Differentiated thyroid cancer: a guide to survivorship care. *Aust J Gen Pract* 2023;52(1-2): 47-51.
 - 59) Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3270-9.
 - 60) Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10):4576-83.
 - 61) Abo-Touk NA, Zayed DH. The efficacy of thyrotropin suppression therapy in treatment of differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy. *Forum Clin Oncol* 2015;6(2):24-33.
 - 62) Lamartina L, Montesano T, Falcone R, Biffoni M, Grani G, Maranghi M, et al. Is it worth suppressing TSH in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer patients before the first disease assessment? *Endocr Pract* 2019;25(2):165-9.
 - 63) Lee MC, Kim MJ, Choi HS, Cho SW, Lee GH, Park YJ, et al. Postoperative thyroid-stimulating hormone levels did not affect recurrence after thyroid lobectomy in patients with papillary thyroid cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(2): 150-7.
 - 64) Park JH, Lee YM, Lee YH, Hong SJ, Yoon JH. The prognostic value of serum thyroid-stimulating hormone level post-lobectomy in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2018;118(3):390-6.
 - 65) Park S, Kim WG, Han M, Jeon MJ, Kwon H, Kim M, et al. Thyrotropin suppressive therapy for low-risk small thyroid cancer: a propensity score-matched cohort study. *Thyroid* 2017;27(9):1164-70.
 - 66) Xu S, Huang Y, Huang H, Zhang X, Qian J, Wang X, et al. Optimal serum thyrotropin level for patients with papillary thyroid carcinoma after lobectomy. *Thyroid* 2022;32(2):138-44.
 - 67) Ahn D, Lee GJ, Sohn JH, Jeon JH. Oncological impact of hypothyroidism and levothyroxine supplementation following hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2020;42(5):1004-13.
 - 68) Klubo-Gwiedzinska J, Auh S, Gershengorn M, Daley B, Bikas A, Burman K, et al. Association of thyrotropin suppression with survival outcomes in patients with intermediate- and high-risk differentiated thyroid cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(2):e187754.
 - 69) Abiri A, Nguyen T, Goshtasbi K, Torabi SJ, Kuan EC, Armstrong WB, et al. A comparative analysis of treatment efficacy in intermediate-risk thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023;280(5):2525-33.
 - 70) Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan. *Endocr J* 2010;57(6):523-31.
 - 71) Mukhtar N, Aljamei H, Aljomaiah A, Moria Y, Alzahrani AS. Natural course of the American Thyroid Association response to therapy statuses (dynamic risk stratification) in differentiated thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2021;10(3):198-207.
 - 72) Won HR, Jeon E, Chang JW, Kang YE, Song K, Kim SW, et al. Is maintaining thyroid-stimulating hormone effective in patients undergoing thyroid lobectomy for low-risk differentiated thyroid cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(6):1470.
 - 73) Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(12): 1229-42.
 - 74) Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2610-5.
 - 75) Lee EK, Kang YE, Park YJ, Koo BS, Chung KW, Ku EJ, et al. A multicenter, randomized, controlled trial for assessing the usefulness of suppressing thyroid stimulating hormone target levels after thyroid lobectomy in low to intermediate risk thyroid cancer patients (MASTER): a study protocol. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36(3):574-81.
 - 76) Papaleontiou M, Chen DW, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Hamilton AS, Ward KC, et al. Thyrotropin suppression for papillary thyroid cancer: a physician survey study. *Thyroid* 2021;31(9):1383-90.
 - 77) Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* 2013;31(32): 4046-53.
 - 78) Yu J, Kaur R, Ayeni FE, Eslick GD, Edirimanne S. Cardiovascular outcomes of differentiated thyroid cancer patients on long term TSH suppression: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* 2023;55(6):379-87.
 - 79) Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16(4):381-6.
 - 80) Taillard V, Sardinoux M, Oudot C, Fesler P, Rugale C, Raingeard I, et al. Early detection of isolated left ventricular diastolic dysfunction in high-risk differentiated thyroid carcinoma patients on TSH-suppressive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(5):709-14.
 - 81) Gigliotti BJ, Jasim S. Differentiated thyroid cancer: a focus on post-operative thyroid hormone replacement and thyrotropin suppression therapy. *Endocrine* 2024;83(2):251-8.
 - 82) Feldt-Rasmussen U, Klose M. Clinical strategies in the testing of thyroid function. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext. South Dartmouth (MA)*; 2000.
 - 83) Cox C, Bosley M, Southerland LB, Ahmadi S, Perkins J, Roman S, et al. Lobectomy for treatment of differentiated

- thyroid cancer: can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the American Thyroid Association guidelines? *Surgery* 2018;163(1):75-80.
- 84) Morris LF, Iupe IM, Edeiken-Monroe BS, Warneke CL, Hansen MO, Evans DB, et al. Pre-operative ultrasound identification of thyroiditis helps predict the need for thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Endocr Pract* 2013;19(6):1015-20.
 - 85) Kim SY, Kim HJ, Kim SM, Chang H, Lee YS, Chang HS, et al. Thyroid hormone supplementation therapy for differentiated thyroid cancer after lobectomy: 5 years of follow-up. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:520.
 - 86) Lawton RI, Sabatini BL, Hochbaum DR. Longevity, demographic characteristics, and socio-economic status are linked to triiodothyronine levels in the general population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024;121(2):e2308652121.
 - 87) Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(3):164-74.
 - 88) DiStefano J 3rd, Jonklaas J. Predicting optimal combination LT4 + LT3 therapy for hypothyroidism based on residual thyroid function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:746.
 - 89) Salvatore D, Porcelli T, Ettleson MD, Bianco AC. The relevance of T(3) in the management of hypothyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(5):366-72.
 - 90) Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1107-11.
 - 91) Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, et al. Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(1):117-24.
 - 92) Pacini F, Sabra MM, Tuttle RM. Clinical relevance of thyroglobulin doubling time in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2011;21(7):691-2.
 - 93) van Kinschot CMJ, Peeters RP, van den Berg SAA, Verburg FA, van Noord C, van Ginhoven TM, et al. Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies: assay-dependent management consequences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2022;60(5):756-65.
 - 94) Spencer CA. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3615-27.
 - 95) Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005;153(1):49-55.
 - 96) Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2380-7.
 - 97) Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(5):701-12.
 - 98) Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum anti-thyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4683-9.
 - 99) Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid* 2013;23(10):1211-25.
 - 100) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(4):1121-7.
 - 101) Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139(5 Pt 1):346-51.
 - 102) Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimides P. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. *J Endocrinol Invest* 2007;30(3):173-80.
 - 103) Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum anti-thyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2):215-21.
 - 104) Adil A, Jafri RA, Waqar A, Abbasi SA, Matul H, Asghar AH, et al. Frequency and clinical importance of anti-Tg auto-antibodies (ATG). *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(9):504-6.
 - 105) Lee ZJO, Eslick GD, Ediramanne S. Investigating anti-thyroglobulin antibody as a prognostic marker for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review. *Thyroid* 2020;30(11):1601-12.
 - 106) Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2754-63.
 - 107) Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(1):61-74.
 - 108) Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150(2):105-12.
 - 109) Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B,

- Travagli JP, *et al.* Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(3):376-9.
- 110) Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA. Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. *Clin Nucl Med* 2011;36(2):109-12.
- 111) Cherk MH, Francis P, Topliss DJ, Bailey M, Kalff V. Incidence and implications of negative serum thyroglobulin but positive I-131 whole-body scans in patients with well-differentiated thyroid cancer prepared with rhTSH or thyroid hormone withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(5):734-40.
- 112) Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, *et al.* Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, I31I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):60-3.
- 113) Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, *et al.* Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4092-7.
- 114) Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97(1):90-6.
- 115) Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, *et al.* Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):76-81.
- 116) Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5047-57.
- 117) Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(1):111-7.
- 118) Diaz-Soto G, Puig-Domingo M, Martinez-Pino I, Martinez de Osaba MJ, Mora M, Rivera-Fillat F, *et al.* Do thyroid cancer patients with basal undetectable Tg measured by current immunoassays require rhTSH testing? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(6):348-52.
- 119) Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, *et al.* The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2011;34(8):e219-23.
- 120) Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, *et al.* Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(2):R29-40.
- 121) Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(8):778-83.
- 122) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, *et al.* A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1433-41.
- 123) Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, *et al.* A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):3877-85.
- 124) David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, *et al.* Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001;42(10):1470-5.
- 125) Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1490-8.
- 126) Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12(1):37-43.
- 127) Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002;25(2):110-5.
- 128) Wartofsky L, rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12(7):583-90.
- 129) Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, *et al.* Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2748-53.
- 130) Giovanella L, Ceriani L, Garo ML. Is thyroglobulin a reliable biomarker of differentiated thyroid cancer in patients treated by lobectomy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2022;60(7):1091-100.
- 131) Ullmann TM, Papaleontiou M, Sosa JA. Current controversies in low-risk differentiated thyroid cancer: reducing overtreatment in an era of overdiagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(2):271-80.
- 132) Rosario PW, Cortes MCS, Franco Mourao G. Follow-up of patients with thyroid cancer and antithyroglobulin antibodies: a review for clinicians. *Endocr Relat Cancer* 2021;28(4):

- R111-R9.
- 133) American Institute of Ultrasound in Medicine. *AIUM Practice Guideline for the performance of thyroid and parathyroid ultrasound examination*. *J Ultrasound Med* 2003; 22(10):1126-30.
 - 134) Lee JY, Baek JH, Ha EJ, Sung JY, Shin JH, Kim JH, et al. 2020 imaging guidelines for thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2021;22(5):840-60.
 - 135) Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2015;25(1):3-14.
 - 136) Lepoutre-Lussey C, Maddah D, Golmard JL, Russ G, Tissier F, Tresallet C, et al. Post-operative neck ultrasound and risk stratification in differentiated thyroid cancer patients with initial lymph node involvement. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):837-46.
 - 137) Jiang HJ, Wu CW, Chiang FY, Chiou HC, Chen IJ, Hsiao PJ. Reliable sonographic features for nodal thyroglobulin to diagnose recurrent lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2018;43(4):1065-72.
 - 138) Expert Panel on Neurological Imaging; Hoang JK, Oldan JD, Mandel SJ, Policeni B, Agarwal V, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) thyroid disease. *J Am Coll Radiol* 2019;16(5S):S300-S14.
 - 139) Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81 Suppl 1:1-122.
 - 140) Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147-59.
 - 141) Yoo RE, Kim JH, Bae JM, Hwang I, Kang KM, Yun TJ, et al. Ultrasonographic indeterminate lymph nodes in preoperative thyroid cancer patients: malignancy risk and ultrasonographic findings predictive of malignancy. *Korean J Radiol* 2020;21(5):598-604.
 - 142) Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3590-4.
 - 143) Park JS, Son KR, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(1):66-72.
 - 144) Rosario PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2005;24(10):1385-9.
 - 145) Sohn YM, Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim SJ, Kim MJ. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1):38-43.
 - 146) Chung SR, Baek JH, Rho YH, Choi YJ, Sung TY, Song DE, et al. Sonographic diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with thyroid cancer and comparison of European and Korean guidelines for stratifying the risk of malignant lymph node. *Korean J Radiol* 2022;23(11):1102-11.
 - 147) Lee JY, Yoo RE, Rhim JH, Lee KH, Choi KS, Hwang I, et al. Validation of ultrasound risk stratification systems for cervical lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(9):2106.
 - 148) Hahn SY, Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS, Chung JH, et al. Predictive factors related to the recurrence at US-guided fine needle aspiration in postoperative patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(2):270-5.
 - 149) Lee JH, Lee HK, Lee DH, Choi CG, Gong G, Shong YK, et al. Ultrasonographic findings of a newly detected nodule on the thyroid bed in postoperative patients for thyroid carcinoma: correlation with the results of ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Clin Imaging* 2007;31(2):109-13.
 - 150) Frates MC, Parziale MP, Alexander EK, Barletta JA, Benson CB. Role of sonographic characteristics of thyroid bed lesions identified following thyroidectomy in the diagnosis or exclusion of recurrent cancer. *Radiology* 2021;299(2):374-80.
 - 151) Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and imaging-based management of thyroid nodules: Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2021;22(12):2094-123.
 - 152) Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2013;153(6):828-35.
 - 153) Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018;41(7):849-76.
 - 154) Lee SG, Lee WK, Lee HS, Moon J, Lee CR, Kang SW, et al. Practical performance of the 2015 American Thyroid Association guidelines for predicting tumor recurrence in patients with papillary thyroid cancer in South Korea. *Thyroid* 2017;27(2):174-81.
 - 155) Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid* 2011;21(8):845-53.
 - 156) Robenshtok E, Fish S, Bach A, Dominguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2706-13.
 - 157) Chung SR, Baek JH, Choi YJ, Sung TY, Song DE, Kim TY, et al. Diagnostic algorithm for metastatic lymph nodes of differentiated thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1338.
 - 158) Moon JH, Kim YI, Lim JA, Choi HS, Cho SW, Kim KW, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale

- validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1061-8.
- 159) Kim MJ, Kim EK, Kim BM, Kwak JY, Lee EJ, Park CS, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(1):145-51.
- 160) Xu Y, Wu D, Wu W, Jiang J, Xi C, Ye N, et al. Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(45):e17859.
- 161) Sun J, Li P, Chen X, Yu Q, Li L. The influence of thyroid status, serum Tg, TSH, and TgAb on FNA-Tg in cervical metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2022;7(1):274-82.
- 162) Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1364-9.
- 163) Duval M, Zanella AB, Cristo AP, Faccin CS, Graudenz MS, Maia AL. Impact of serum TSH and anti-thyroglobulin antibody levels on lymph node fine-needle aspiration thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer patients. *Eur Thyroid J* 2017;6(6):292-7.
- 164) Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4278-81.
- 165) Urano T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura Y, Ito Y, et al. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2005;29(4):483-5.
- 166) Sigstad E, Heilo A, Paus E, Holgersen K, Groholt KK, Jorgensen LH, et al. The usefulness of detecting thyroglobulin in fine-needle aspirates from patients with neck lesions using a sensitive thyroglobulin assay. *Diagn Cytopathol* 2007;35(12):761-7.
- 167) Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1970-82.
- 168) Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24(1):7-18.
- 169) Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, Livolsi VA, Langer JE, et al. Utility of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal* 2008;5:1.
- 170) Borel AL, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2008;158(5):691-8.
- 171) Baldini E, Sorrenti S, Di Gioia C, De Vito C, Antonelli A, Gnassi L, et al. Cervical lymph node metastases from thyroid cancer: does thyroglobulin and calcitonin measurement in fine needle aspirates improve the diagnostic value of cytology? *BMC Clin Pathol* 2013;13:7.
- 172) Park JY, Choi W, Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang HC. A comprehensive assessment of the harms of fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules: a systematic review. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2023;38(1):104-16.
- 173) Schleider S, Jung EM, Schicho A, Schreyer AG, Habicher W, Grassinger J, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided core needle biopsies (US-CNBs) in cervical lymphadenopathy in patients with suspected head and neck cancer during the COVID-19 pandemic. *Clin Hemorheol Microcirc* 2023;83(4):397-408.
- 174) Assaf N, Nassif S, Tamim H, Bazarbachi A, Zaatar G, Chakhachiro Z. Diagnosing lymphoproliferative disorders using core needle biopsy versus surgical excisional biopsy: three-year experience of a reference center in Lebanon. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(8):e455-e60.
- 175) Allin D, David S, Jacob A, Mir N, Giles A, Gibbins N. Use of core biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy: a viable alternative to surgical excisional biopsy of lymph nodes? *Ann R Coll Surg Engl* 2017;99(3):242-4.
- 176) Teng D, Dong C, Sun D, Liu Z, Wang H. Comparison of ultrasound-guided core needle biopsy under the assistance of hydrodissection with fine needle aspiration in the diagnosis of high-risk cervical lymph nodes: a randomized controlled trial. *Front Oncol* 2021;11:799956.
- 177) Jeong SY, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Song DE, Chung KW, et al. Diagnostic performance of core needle biopsy for characterizing thyroidectomy bed lesions. *Korean J Radiol* 2022;23(10):1019-27.
- 178) Lee MK, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH, Jung SL. Radiofrequency ablation of recurrent thyroid cancers: anatomy-based management. *Ultrasonography* 2022;41(3):434-43.
- 179) Lee JY, Kim JH, Yeon EK, Hwang I, Yoo RE, Kang KM, et al. Computed tomography complements ultrasound for the differential diagnosis of traumatic neuroma from recurrent tumor in patients with postoperative thyroid cancer. *Eur Radiol* 2022;32(4):2760-8.
- 180) Wang JC, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(4):929-36.
- 181) Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1499-501.
- 182) Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148(1):19-24.

- 183) Xue YL, Qiu ZL, Song HJ, Luo QY. Value of ¹³¹I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(5):768-78.
- 184) Chong A, Seo Y, Bang JI, Park S, Kim K, Hong CM, et al. Clinical implications of adding SPECT/CT to radioiodine whole-body scan in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2024;49(3):215-25.
- 185) Sahin M, Aydogan BI, Ozkan E, Emral R, Gullu S, Erdogan MF, et al. Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in differentiated thyroid carcinoma follow-up: a single center experience. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2021;17(3):337-45.
- 186) Liepe K. Sensitivity of preparation with rhTSH or thyroid hormone withdrawal using ¹³¹I-whole body scans to identify metastases of differentiated thyroid cancer. *Int J Surg* 2015;16(Pt A):107-12.
- 187) Qichang W, Lin B, Gege Z, Youjia Z, Qingjie M, Renjie W, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG-PET/CT in DTC patients with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019;181(2):93-102.
- 188) Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, et al. Value of ¹⁸F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009;30(8):639-50.
- 189) Caetano R, Bastos CR, de Oliveira IA, da Silva RM, Fortes CP, Pepe VL, et al. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative (¹³¹I) I whole-body scan results: a meta-analysis. *Head Neck* 2016;38(2):316-27.
- 190) Treglia G, Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L, Giovannella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *Int J Endocrinol* 2013;2013:856189.
- 191) Zampella E, Klain M, Pace L, Cuocolo A. PET/CT in the management of differentiated thyroid cancer. *Diagn Interv Imaging* 2021;102(9):515-23.
- 192) Cracolici V. No longer well-differentiated: diagnostic criteria and clinical importance of poorly differentiated/high-grade thyroid carcinoma. *Surg Pathol Clin* 2023;16(1):45-56.
- 193) Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for ¹⁸F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163(2):177-83.
- 194) Bang JI, Park S, Kim K, Seo Y, Chong A, Hong CM, et al. The diagnostic value of (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin/thyroglobulin antibody levels and negative iodine scintigraphy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2023;33(10):1224-36.
- 195) Bannas P, Derlin T, Groth M, Apostolova I, Adam G, Mester J, et al. Can (¹⁸F)-FDG-PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative I-¹³¹ whole body scan? *Ann Nucl Med* 2012;26(1):77-85.
- 196) Choi SJ, Jung KP, Lee SS, Park YS, Lee SM, Bae SK. Clinical usefulness of F-¹⁸ FDG PET/CT in papillary thyroid cancer with negative radioiodine scan and elevated thyroglobulin level or positive anti-thyroglobulin antibody. *Nucl Med Mol Imaging* 2016;50(2):130-6.
- 197) Ozdemir E, Yildirim Poyraz N, Polat SB, Turkolmez S, Ersoy R, Cakir B. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with TENIS syndrome: correlation with thyroglobulin levels. *Ann Nucl Med* 2014;28(3):241-7.
- 198) Filippi L, Frantellizzi V, Monari F, Lodi Rizzini E, Tabacchi E, Pirisino R, et al. Usefulness of PET/CT with (¹⁸F)-FDG in patients with differentiated thyroid carcinoma after radioiodine therapy: an Italian multicenter study. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(7):1264.
- 199) Wang H, Fu HL, Li JN, Zhou RJ, Hui Gu Z, Wu JC, et al. Comparison of whole-body ¹⁸F-FDG SPECT and posttherapeutic ¹³¹I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Clin Imaging* 2008;32(1):32-7.
- 200) Kang SY, Bang JI, Kang KW, Lee HY, Chung JK. FDG PET/CT for the early prediction of RAI therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *PLoS One* 2019;14(6):e0218416.
- 201) Wang H, Dai H, Li Q, Shen G, Shi L, Tian R. Investigating (¹⁸F)-FDG PET/CT parameters as prognostic markers for differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2021;11:648658.
- 202) Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22(8):832-8.
- 203) Valerio L, Guidoccio F, Giani C, Tardelli E, Puccini G, Puleo L, et al. [¹⁸F]-FDG-PET/CT correlates with the response of radioresistant thyroid cancer to lenvatinib and patient survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(8):2355-66.
- 204) Grani G, Ramundo V, Falcone R, Lamartina L, Montesano T, Biffoni M, et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(11):4981-9.
- 205) Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3402-7.
- 206) Matrone A, Gambale C, Piaggi P, Viola D, Giani C, Agate L, et al. Postoperative thyroglobulin and neck ultrasound in the risk stratification and decision to perform ¹³¹I ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):893-902.
- 207) Malandrino P, Tumino D, Russo M, Marescalco S, Fulco RA, Frasca F. Surveillance of patients with differentiated thyroid cancer and indeterminate response: a longitudinal study on basal thyroglobulin trend. *J Endocrinol Invest* 2019;42(10):1223-30.
- 208) Tramontin MY, Nobre GM, Lopes M, Carneiro MP, Alves PAG, de Andrade FA, et al. High thyroglobulin and negative

- whole-body scan: no long-term benefit of empiric radioiodine therapy. Endocrine 2021;73(2):398-406.*
- 209) Yuan L, Wang J, Pan L, Feng H, Chen P, Luo J, *et al.* *Outcome of patients with differentiated thyroid cancer treated with empirical radioiodine therapy on the basis of Thyroglobulin Elevation Negative Iodine Scintigraphy (TENIS) syndrome without structural disease: a retrospective cohort study. Ann Nucl Med 2023;37(1):18-25.*