



대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안; Part I. 갑상선분화암의 초기치료 - 제5장 갑상선분화암의 수술 후 초기 질병 상태와 재발위험도 평가 및 초기위험군 분류 2024

국립암센터 내과¹, 서울특별시보라매병원 내과², 화순전남대학교병원 내과³, 삼성서울병원 내과⁴, 강릉아산병원 영상의학과⁵, 한양대학교병원 내과⁶, 서울성모병원 내과⁷, 노원을지대학교병원 내과⁸, 중앙대학교병원 내과⁹, 서울성모병원 병리과¹⁰, 서울대학교병원 내과¹¹

이은경^{1*}, 송영신^{2*}, 강호철³, 김선옥⁴, 나동규⁵, 문신제⁶, 임동준⁷, 정경연⁸, 정운재⁹, 정찬권¹⁰, 박영주¹¹, 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회

Korean Thyroid Association Guidelines on the Management of Differentiated Thyroid Cancers; Part I. Initial Management of Differentiated Thyroid Cancers - Chapter 5. Evaluation of Recurrence Risk Postoperatively and Initial Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer 2024

Eun Kyung Lee^{1*}, Young Shin Song^{2*}, Ho-Cheol Kang³, Sun Wook Kim⁴, Dong Gyu Na⁵, Shin Je Moon⁶, Dong-Jun Lim⁷, Kyong Yeun Jung⁸, Yun Jae Chung⁹, Chan Kwon Jung¹⁰, Young Joo Park¹¹, Korean Thyroid Association Guideline Committee on the Managements of Thyroid Nodule and Cancer

Department of Internal Medicine, National Cancer Center¹, Goyang, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center², Seoul, 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, Hanyang University Seoul Hospital⁶, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital⁷, Department of Internal Medicine, Nowon Eulji Medical Center⁸, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital⁹, Department of Pathology, Seoul St. Mary's Hospital¹⁰, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital¹¹, Seoul, Korea

The American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) staging classification of thyroid cancer can predict death but cannot determine the type and frequency of follow-up testing. Risk stratification is a concept proposed by the American Thyroid Association that uses additional prognostic factors that are not included in the AJCC/UICC classification, such as number or size of metastatic lymph nodes, genetic mutations, and vascular invasion in follicular cancer, to further refine the prognosis of thyroid cancer. The risk of recurrence was categorized as low, intermediate, and high risk, and the need for total thyroidectomy, radioiodine therapy, or thyroid-stimulating hormone suppression was determined depending on each risk level. This approach has been accepted worldwide, and the previous recommendations of the Korean

Received May 10, 2024 / Accepted May 14, 2024

Correspondence: Young Joo Park, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 82-2-2072-4183, Fax: 82-2-762-2292, E-mail: yjparkmd@snu.ac.kr

*These two authors equally contributed 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.

Thyroid Association followed a similar line of thinking but these have been modified in the revised 2024 guidelines. For the revised initial risk stratification, after careful review of the results of the recent meta-analyses and large observational studies and after a multidisciplinary meeting, four major changes were made: 1) thyroid cancer was reclassified according to the World Health Organization (WHO) 2022 tumor classification system; 2) recurrence risk was stratified by combining encapsulated follicular variant papillary thyroid cancer, follicular thyroid cancer, and oncocytic thyroid cancer, which have similar recurrence risk and associated factors, into follicular-patterned tumor; 3) low-risk groups were defined as those with a known recurrence rate of $\leq 5\%$, high-risk groups were upgraded to those with a known recurrence rate of $\geq 30\%$, and intermediate-risk groups were those with a recurrence risk of 5-30%; and 4) the intermediate risk group had the recurrence rate presented according to various clinicopathological factors, mainly based on reports from Korea. Thus, it is recommended to evaluate the initial risk group by predicting the recurrence rate by combining each clinical factor in individual patients, rather than applying the recurrence rate caused by single risk factor.

Key Words: Differentiated thyroid cancer, Risk assessment, Prognosis, Recurrence, Guideline, Korean Thyroid Association

서 론

본 권고안은 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 Part I. ‘갑상선분화암의 초기 치료’ 부분의 권고안으로서 2024년 개정되었다. 제5장 ‘갑상선분화암의 수술 후 초기 질병 상태와 재발위험도 평가 및 초기위험군 분류’ 부분은 대한갑상선학회의 유관 학회 추천 위원으로 구성된 ‘갑상선결절 및 암 진료권고안 개정 위원회’의 내과, 핵의학과 위원이 초안을 작성하고, 대한갑상선학회의 2023년 추계 및 2024년 춘계학술대회에서 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 부문에서 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.

I. 갑상선분화암의 초기 치료

갑상선분화암에 대한 초기 치료의 기본 목표는 치료 관련 부작용과 불필요한 치료를 최소화하면서 환자의 생존율(전반적 및 질환 특이)은 향상시키고, 질병의 잔존이나 재발의 위험도는 낮추며, 정확한 병기결정과 재발위험도 분석을 시행하는 것이다. 이를 위한 초기 치료로서 적절한 수술적 치료가 가장 중요하며, 방사성요오드 치료, 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 억제 치료 등이 환자의 병기와 재발위험도에 따라 추가적으로 시행된다. 초기 치료 이후에는 재발에 대한 적절한 장기 관리가 필요하다. 본고에서는 다음과 같이 갑상선분화암의 수술 후 개별 임상 병리학적 소견에 따라 초기 질병 상태와 재발위험도를 평가하고, 이를 기반으로 하여 분류한 초기위험군을 담은 제5장 ‘갑상선분화

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 불료(inconclusive): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 없거나 이견이 많아서, 해당 행위를 하는 것에 대해 찬성도 반대도 하지 않음

암의 수술 후 초기 질병 상태와 재발위험도 평가 및 초기위험군 분류'에 대해서 다룬다.

- I.1. 갑상선분화암의 수술 전 병기를 예측하기 위한 영상 및 혈액검사
- I.2. 갑상선분화암에 대한 적절한 초기 수술
- I.3. 갑상선분화암의 수술 전후 합병증 평가
- I.4. 갑상선분화암의 수술 후 병리학적 진단 및 병기 결정
- I.5. 갑상선분화암의 수술 후 초기 질병 상태와 재발 위험도 평가 및 초기위험군 분류
 - I.5.1. 잔존병소의 존재나 재발의 위험에 따른 수술 후 초기위험군 분류: 저, 중간, 고위험군
 - Table I.5.1.A. 갑상선분화암의 재발위험도에 따른 초기위험군
 - Table I.5.1.B. 갑상선유두암 및 미세침윤성여포암의 종양 크기에 따른 재발률
 - I.5.2. 개별 임상인자에 따른 재발위험도
 - Table I.5.2.A. 갑상선분화암의 공격적 아형에 따른 재발률
 - Table I.5.2.B. 갑상선분화암의 갑상선외부침범 정도에 따른 재발률
 - Table I.5.2.C. 갑상선여포암의 혈관침습에 따른 재발률
 - Table I.5.2.D. 갑상선유두암의 혈관침습에 따른 재발률
 - Table I.5.2.E. 갑상선유두암의 단발성, 다발성에 따른 재발률
 - Table I.5.2.F. 갑상선분화암의 수술 후 전이림프절의 크기에 따른 재발위험도
 - Table I.5.2.G. 갑상선분화암의 수술 후 전이림프절 개수에 따른 재발위험도
 - Table I.5.2.H. 전이림프절의 림프절외부침범 여부에 따른 재발위험도
 - Table I.5.2.I. 전이된 림프절병소의 전이림프절 비율에 따른 재발위험도
 - I.5.3. 수술 후 혈청 갑상선글로불린의 유용성
 - I.5.4. 수술 후 갑상선암 분자표지자 검사의 역할
- I.6. 갑상선분화암의 갑상선절제술 후 방사성요오드 치료
- I.7. 갑상선분화암에서 수술 후 추가적인 외부 방사선조사나 항암 치료의 역할

I.5. 갑상선분화암의 수술 후 초기 질병 상태와 재발위험도 평가 및 초기위험군 분류

갑상선분화암은 암사망률이 높지는 않으나 재발률이 높은 암종이다. 따라서 재발위험도 및 사망률에 따라 갑상선완전절제술 또는 방사성요오드 치료 등의 추가적인 치료를 시행한다. 그런데, American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 병기 분류¹⁾는 사망을 예측하는 분류이므로 추적 검사의 종류와 빈도를 결정하는 용도로 사용하는 것은 적절하지 않다. 재발위험도에 따른 환자의 분류(risk stratification)는 미국갑상선학회에서 제시한 개념으로,²⁾ AJCC/UICC 분류에 포함되지 않았던 병리학적 예후 인자들(림프절전이, 유전자돌연변이, 여포암에서 혈관침습 등)을 이용하면 재발위험도를 좀 더 세분하여 1% 미만에서 50% 이상에 이르기까지 연속적인 변수로 평가할 수 있게 하였다. 이 중 재발위험도가 5% 이하이면 저위험군, 20% 이상이면 고위험군, 5-20%이면 중간위험군으로 분류하여 각 위험도에 따라 갑상선완전절제술이나 방사성요오드 치료의 적용, 갑상선자극호르몬 억제요법의 필요성을 판단하도록 하였다.²⁾ 이러한 방침은 전 세계적으로 받아들여져서 대부분의 권고안에서 큰 틀을 그대로 유지하여 채택되고 있다.

대한갑상선학회의 이전 권고안들에서도 비슷한 논조를 따랐으나 1) $BRAF^{V600E}$ 돌연변이가 흔한 한국인 갑상선암의 유전적 특성, 2) 엽절제술의 급격한 증가, 3) 국내 갑상선암 수술의 대부분이 수술 경험이 풍부한 기관 (high volume surgery)에서 시행된다는 점, 4) 기존의 분류 기준에 포함되지 못하는 경우가 존재한다는 점, 5) 각 인자들에 대한 정의에 따라 재발위험군이 한단계 높게 혹은 낮게 재분류될 수 있다는 여러 임상적 보고, 6) 기존의 분류에 포함되지 않았으나 재발위험도와 연관성을 보이는 임상, 병리 인자들에 대한 여러 임상적 보고 등, 여러 측면에서 이에 대한 보완의 필요성이 대두되고 있다. 특히 우리나라 갑상선분화암 환자의 임상적 특성과 예후에 근거한 재발을 예측할 수 있는 초기위험군 분류가 필요하다.

아울러 추적 관찰 중 예후는 초기위험군뿐만 아니라 행해진 치료와 그에 대한 반응이 중요한 영향을 미친다. 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 재평가한다(지속적위험분류; ongoing risk stratification, ORS). 본 권고안에서는 동적위험분류

(DRS)와 지속적위험분류(ORS)를 지속적위험분류로 통일하였고, 초기위험군과 지속적위험분류를 종합적으로 고려하여 이후 치료 및 추적 방법을 정하도록 하였다. 본고(Part I. 제5장)에서는 초기위험군에 대한 내용을 다루고, 지속적위험분류는 Part II.에서 다룬다.

1.5.1. 잔존병소의 존재나 재발의 위험에 따른 수술 후 초기위험군 분류: 저, 중간, 고위험군

1.5.1.A. 수술 후 잔존병소의 존재나 재발위험에 따라 초기 재발위험도를 평가(initial risk stratification)하여 저, 중간, 고위험군의 초기위험군으로 분류한다. 권고수준 3

1.5.1.B. 초기위험군 분류에 따라 TSH 목표농도와 추가 치료전략을 결정한다. 권고수준 3

본 권고안 위원회에서는 최근 보고된 메타분석 결과들과 대규모 관찰연구들의 결과를 면밀히 검토하고 다학제 회의를 거쳐 다음(Table 1.5.1.A)³⁻⁶⁾과 같이 재발의 저위험군, 중간위험군, 고위험군을 분류하였고, 각 위험

군의 임상 병리학적 위험인자에 대해서는 현재까지 보고된 재발률을 제시하였다(Table 1.5.1.B-1.5.2.I).

위험군 분류에서 수정된 내용은 크게 네 가지로, 1) 2022 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 종양분류체계에 따라 재분류하였다. 2) 재발위험도와 연관 인자가 유사한 피막형성침습형 여포유두암과 갑상선 여포암, 갑상선호산성암을 피막형성여포아형 갑상선암으로 통합하여 위험군을 분류하고, 이들을 피막(capsule)과 혈관침습(vascular invasion) 정도에 따라 최소침습형(minimally invasive), 피막형성혈관침습형(encapsulated angioinvasive), 광범위침습형(widely invasive)으로 구분하여 위험도를 평가하였다. 3) 저위험군은 동일하게 재발률이 5% 이하로 알려진 경우로 정의하였으나, 고위험군은 알려진 재발률이 30% 이상인 경우로 상향하여, 재발 위험도가 5-30%인 경우를 중간위험군으로 하였다. 4) 다만, 중간위험군에서는 우리나라의 보고를 중심으로 지금까지 알려진 각 세부 병리학적 소견을 포함한 다양한 임상병리인자에 따른 재발률을 제시하여, 한 가지 위험인자에 의한 재발률을 그대로 적용하기보다는, 개별 환자에서 동반된 각각의 임상인자의 조합에 따라 재발률

Table 1.5.1.A. 갑상선분화암의 재발위험도에 따른 초기위험군

저위험군 (모든 항목을 충족하는 경우)	재발위험도 5% 이하 1) 국소 및 원격전이 없음 2) 수술로 육안적 병소가 모두 제거되었음(R0 resection) 3) 원발종양이 공격적 조직아형 ^a 이 아닌 유두암, 또는 최소침습형(minimally invasive)인 피막형성 여포아형암 ^b 4) 크기 ≤2 cm (T1) 유두암, <i>BRAF</i> ^{V600E} 음성인 크기 >2 cm, ≤4 cm 유두암(T2), 또는 ≤4 cm 피막형성 여포아형암(T1-2) ^{bc} 5) 원발종양 내 혈관침습이 없음 6) 갑상선 내에 국한되어 갑상선 주위조직침범이 없음 7) 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행한 경우, 첫 번째 치료 후 전신스캔에서 갑상선 부위(thyroid bed) 외에는 섭취가 없음 8) 림프절전이가 없거나 림프절 미세전이(≤0.2 cm)가 5개 이하인 경우
중간위험군^d	재발위험도 5-30% (Table 1.5.1.B-1.5.2.I의 위험인자를 고려하여 종합적으로 위험도 평가) 저위험군 또는 고위험군에 해당하지 않는 경우
고위험군^d (제시된 항목 중 하나 이상 충족하는 경우)	재발위험도 30% 이상 1) 종양이 육안적으로 갑상선 주위 조직을 침범하여 pT4에 해당(띠근육 침범 T3b 제외) 2) 갑상선저분화암, 고등급갑상선분화암 3) 광범위침습형인 피막형성여포아형갑상선암 4) 광범위한 원발종양 내 혈관 침습(4개 이상) 5) 종양을 육안적으로 완전히 제거하지 못함(R2 resection) 6) 경부 림프절전이의 최대 직경이 3 cm 초과 7) <i>BRAF</i> ^{V600E} + <i>TERT</i> 프로모터 또는 <i>RAS</i> + <i>TERT</i> 프로모터 돌연변이와 같이 위험도를 높이는 돌연변이를 2개 이상 동반한 경우 ^e 8) 원격전이 동반

^a공격적 조직아형: 고위험 아형(긴세포, 원주세포, hobnail 아형)과 고형아형 및 미만성 경화아형. ^b피막형성여포아형 갑상선암은 여포암, 침습피막형성여포유두암, 호산성암을 포함함. ^c*TERT* 프로모터 유전자 돌연변이가 존재하는 1-4 cm 크기의 갑상선유두암이나 2-4 cm 크기의 최소침습갑상선여포암은 재발 및 사망률의 증가가 보고되어 있어, *TERT* 프로모터 유전자 변이를 동반한 경우에는 이에 대한 주의가 필요함.³⁻⁶⁾ ^d중간위험군에 해당하는 여러 가지 위험인자를 동시에 가지고 있는 경우는 고위험군의 재발위험도를 보일 수 있음. ^e변이를 보이는 유전자의 종류와 변이 분률(variant allele frequency)에 따라 재발위험도와 위험군이 달라질 수 있음.

을 예측하여 초기위험군을 평가하도록 권고하였다.

(1) 저위험군

저위험군은 보고된 재발위험도가 5% 이하인 경우로서 대부분 엽절제술로 충분하며, 전절제를 시행한 경우 추가적인 방사성요오드 잔여제거술을 일반적으로 권고하지 않는다. 저위험군에 포함된 갑상선유두암 중 ‘림프절전이 없거나 미세 림프절전이(≤ 0.2 cm)가 5개 이하인 경우’는 보고에 따라서 3-8%의 재발률을 보고하고 있으나, 2016 대한갑상선학회⁷⁾ 및 2015 미국갑상선학회,²⁾ 2019 유럽종양학회 권고안⁸⁾과 동일하게, 본 권고안에서도 저위험군으로 구분하였다. 그러나, ‘갑상선 내 국한된 4 cm 이하의 갑상선분화암’은 기존의 다른 권고안들에서 저위험군으로 분류되었으나, 우리나라의 갑상선유두암에서 매우 높은 빈도를 보이는 $BRAF^{V600E}$ 변이가 양성인 경우에는, 2-4 cm 크기의 갑상선유두암도 재발위험도가 10% 정도로 보고되어 있어,^{2,8,9)} 본 권고안에서는 저위험군에서 제외하였다. 다른 병리학적 위험인자가 없는 크기가 4 cm 초과인 갑상선 내 국한된 유두암과 여포암도 각각의 재발률이 8.3%와 0-11.1% 정도로 보고되고 있어 저위험군에서 제외하였다(Table 1.5.1.B).⁹⁻²⁶⁾

(2) 고위험군

고위험군은 알려진 재발위험도가 30% 이상이거나, 병소가 존재하는 경우, 원격전이의 위험도 높은 군으로서, 엽절제술이 시행된 경우에는 갑상선완료절제술을 시행하고, 질환 상태에 따라 방사성요오드 치료를 포함하여 적극적인 치료를 고려해야 한다.

(3) 중간위험군

본 권고안에서는 저위험군과 고위험군에 포함되지 않는 경우를 중간위험군으로 정의하였는데, 개별 환자에서 Table 1.5.1.B와 Table 1.5.2.A-1.5.2.I에 제시되어 있는 임상병리학적 위험인자 존재 여부를 확인하고, 이를 종합적으로 파악하여 재발위험도를 평가하여, 치료 방침을 결정하도록 한다.

주지할 점은 각 인자들이 복합적으로 존재하는 경우에는 재발위험도가 각각의 위험인자 단독으로 존재하는 경우보다 상향될 수 있다는 것이다. 경우에 따라서 고위험군에 포함되지 않는 경우라 하더라도 재발위험도를 높이는 위험인자가 많은 경우에는 고위험군에 해당하는 재발률을 보일 수 있다. 그러므로 각 환자들이 보유한 위험인자들을 종합적으로 평가하여, 갑상선완료절제술 여부, 방사성요오드 치료 및 용량(30 mCi, 30-100 mCi,

>100 mCi 등) 등의 추가 치료 방침을 결정한다.

일반적으로 종합적인 재발률이 낮은 경우 엽절제술이, 높은 경우 전절제술과 방사성요오드 치료가 우선적으로 고려될 수 있으나, 수술 범주를 결정할 때에는 종합한 재발률뿐만 아니라, 합병증, 환자의 건강 상태 및 선호도 등에 대한 고려가 필요하다.

1.5.2. 개별 임상인자에 따른 재발위험도

1.5.2.A. 수술 후 초기위험군 분류 시 단독적인 개별 위험인자의 영향보다는 동반된 임상적 및 병리학적 위험인자들을 종합적으로 고려하여 재발위험도를 평가한다. 권고수준 3

본 권고안에서는 기존 권고안에서 다루지 않았던 임상인자인 림프절전이의 상세 소견, 유전자 변이 등에 대해서도 지금까지 보고된 재발률을 제시하였다. 그러나, 수술 후 위험도 예측을 위한 혈청 갑상선글로불린 농도의 기준치 및 최근 임상적 보고가 추가된 병리 소견들과 분자유전학적 특성 등에 대해서는 추후 보완이 필요하다.

본 권고안의 재발률을 개별 환자에 적용할 때에는 다음의 제한점을 고려하여야 한다. 1) 재발률은 대상군의 임상적, 병리학적 특성과 수술 범주 및 방사성요오드 치료 여부 등에 따라 영향을 받을 수 있다. 2) 각 연구에서 분석한 대상자 수와 추적 기간에 따라 의미가 다르고, 대상군에서 임상, 병리 위험인자와 치료에 따른 조합이 매우 다양하기 때문에 재발률에 영향을 미치는 단독 인자의 영향을 분석하는 것이 매우 어렵다. 3) 최근 보다 구체화, 세분화된 병리위험인자의 평가에 10-20여년 전의 임상연구결과를 적용하는 데는 한계가 크다. 특히 전이림프절의 크기 및 비율, 림프절외부침범, 세부 유전자 변이 등 최근 제시되기 시작한 위험인자들에 대해서는 아직까지 장기 예후에 미치는 영향에 대해 근거가 충분치 않으므로, 다양한 상황에 대한 전향적인 연구들이 필요하다. 4) 또한 치료법의 발전도 과거에 보고된 임상연구결과의 적용을 어렵게 한다. 그러므로 본 권고안에서 제시하고 있는 재발률에 대한 평가는 이를 고려한 해석이 필요하다.

이상과 같이 임상에서 개별 환자에서 위험군을 적용할 때에는 위와 같은 다양한 측면을 고려하여야 하며, 또한 초기에 평가된 재발의 위험도는 시간이 지나면서 종양의 특성과 치료에 대한 반응에 따라서 변할 수 있으므로, 재발과 사망률에 대한 위험도는 수시로 재평가를

Table I.5.1.B. 갑상선유두암 및 미세침윤성여포암의 종양 크기에 따른 재발률

조직형	병리조건			발표 연도	국가	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	전체	재발률				추적 기간	비고
	mETE	N1	M1						≤1 cm (T1a)	≤2 cm (T1)	2-4 cm (T2)	≤4 cm (T3a)		
PTC	NA	0%	0%	2012	이탈리아	2005-2006	319/213/ 106	1%/7.5%	1.7%/2.6%	1.5%/12.1%			5년	BRAF ^{V600E} 음성/양성
PTC	0%	0%	0%	2012	일본	1990-2004	2591/1123/ 251			0.3%/1.9%/0.4%	1.3%/4.6-4.8%/1.6%	1.9%/8.1-8.3%/3.4%	10년	수술부위/림프절/원격부위
PTC	100%	0%	0%	2019	한국	2001-2014	255		3.5%/2.1%				10년	염/전절제술
PTC	42.9%	26.8%	0%	2017	한국	1997-2015	8676		1.5%/1.7%				평균 5.4년	염/전절제술
PTC	45.8%	58.6%	0%	2022	한국	2009-2014	251			4.2%/4.6%			평균 8.4년	염/전절제술
PTC	47.6%	54.4%	0%	2020	한국	2006-2015	2902/2327/ 277/348	4.6%		2.9%	8.1%	9.2%	5년	염/전절제술
PTC	33.0%	44.0%	0%	2018	미국	2000-2015	1720/607/ 228			0.1% (0.2%) ^b	2.6% (5.5%) ^b	9.5% (33%) ^b	10년	전체(≥55세)
PTC	43.4%	35.1%	0%	2017	한국	1996-2005	2317/353/70			1.3% ^b	4.6% ^b	11.6% ^b	10년	
PTC	NA	49.0%	0%	2019	한국	1996-2005	496/96				0.9% ^b	4.7% ^b	10년	
NI-EFVPTC	0%	0%	0%	2015	미국	1981-2003	57	0%					중양값 9.5년	일부 대상군 중복 연구 ²¹⁾
EFVPTC	0% ^a	0%	0%	2013	미국	2000-2002	10/30	0%/3.3%					중양값 9.3년	
EFVPTC	0%	0%	0%	2023	미국	1995-2021	38					0%	10년	
NI-EFVPTC	5.0%	5.0%	0%	2006	미국	1980-1995	42	0%					중양값 10.8년	일부 대상군 중복 연구 ¹⁸⁾
I-EFVPTC	7.0%	29.0%	3%	2010	미국	1996-1998	13	8%					중양값 9년	
FVPTC	0%	0%	0%	2023	미국	1995-2021	18/8					0/0%	10년	
miFTC/OCA	0%	0%	0%	2021	일본	2005-2014	221/237					4.2%	10년	
miFTC	0%	0%	0%	2013	일본	1983-2007	126/166					4%	10년	
miFTC	0%	0%	포함 (NA)	2016	스웨덴	1986-2009	4/37/41/17	8.60%		0%	10.80%	9.8%	중양값 11.7년	
miFTC/OCA	0%	0%	포함 (NA)	2009	오스트리아	1963-2006	91/36	6%			1.1%	16.7%	중양값 7.2년	평균 9.7년

I-EFVPTC: invasive-encapsulated follicular variant papillary thyroid cancer, M1: distant metastasis, mETE: microscopic extrathyroidal extension, miFTC: minimally invasive follicular thyroid cancer, N1: lymph node metastasis, NA: not available, NI-EFVPTC: noninvasive-encapsulated follicular variant papillary thyroid cancer, OCA: oncocytic cancer of the thyroid. PTC: papillary thyroid cancer

^amETE 또는 림프절전이가 전체 대상군 중 각 1명 포함됨. ^b사망률.

시행하여야 한다.

(1) 갑상선유두암의 공격적 아형(aggressive histology)

기존 저분화암(poorly differentiated thyroid cancer)은 2022 세계보건기구 종양분류체계에서 유사분열 개수(mitotic activity)와 종양 괴사(tumor necrosis)가 있는 종양의 경우 follicular-derived carcinomas, high grade로 재명명되었다. 특히 전형적인 분화암의 핵 모양이나 구조 모양이 남아있는가에 따라 고등급갑상선분화암(differentiated high-grade thyroid carcinoma)과 저분화암(poorly differentiated thyroid carcinoma)으로 분류되었다.²⁷⁾ 저분화암은 진단 당시부터 원격전이(19-39%) 5년 암특이생존률이 낮아(66-70%) 고위험군으로 분류된다.²⁸⁻³⁴⁾ 특히 저분화암에서도 혈관 침습이 있는 경우 예후가 더 좋지 않다는 보고들이 있다.^{35,36)}

갑상선유두암의 고위험 아형으로 긴세포(tall cell), 원주세포(columnar cell), hobnail 등이 여러 권고안에서 공통적으로 포함된다.^{8,37-39)} 각 아형별 재발률은 긴세포아형 22-37%,⁴⁰⁻⁴⁸⁾ 원주세포아형 42%,⁴⁹⁻⁵¹⁾ hobnail 아형 23-35.5%로 보고되어,⁵¹⁻⁵⁴⁾ 보고에 따라서는 본 권고안에서 고위험군의 기준으로 설정한 30%를 상회하므로 주의가 필요하다(Table I.5.2.A).⁴⁰⁻⁸⁶⁾ 다만 1 cm보다 작은 고위험 아형들을 따로 분석할 경우 재발률이 높지 않아 이들 아형 자체가 종양 자체의 크기나 갑상선외부침범, 전이 및 혈관 침습 등의 요소들과 독립적으로 얼마나 재발 위험성을 높이는지 추가적인 연구가 필요하다.⁵⁵⁾

미만성 경화 아형(diffuse sclerosing subtype)과 고형 아형(solid subtype)은 일반적으로 고위험 아형으로 구분되지 않았으나, 본 권고안에서는 이 두 가지 아형도 중간 위험군으로 분류하였다. 미만성 경화 아형은 미국 SEER 암등록자료 데이터베이스의 분석 결과 5년 암특이 사망률이 4.9%로, 전형적인 유두암(classic PTC)의 3.6%로 큰 차이를 보지 않는다는 보고도 있지만, 원격전이나 경부 림프절전이 위험이 높고, 재발률도 11.6-27% 정도로 보고되고 있으며,^{45,46,56-60)} 고형아형의 재발률은 9.5-26%로 보고되었다.^{48,51-54)}

(2) 갑상선외부침범(extrathyroidal extension, ETE)

갑상선외부침범은 갑상선암이 갑상선실질을 벗어나 주변 조직으로 침범한 경우를 일컬으며, 침범의 정도에 따라 현미경적(microscopic) 혹은 경미한(minimal) 침범을 보이는 경우와 육안적(gross) 혹은 광범위한(extensive) 침범을 보이는 경우로 나누었다. 갑상선 주변의 연부조직까지 이르는 경미한 침범을 보이는 경우에는

Table I.5.2.B에서와 같이, 림프절 또는 원격전이가 동반된 경우에는 재발률이 1.5-26%까지 다양하였다. 그러나, 경미한(minimal) 침범을 보이는 경우라 하더라도 원격전이와 림프절전이가 동반되지 않은 7개 연구의 메타분석을 포함한 보고들에서 재발률은 3.5% 이하였고,⁸⁷⁾ 림프절전이 여부가 불확실한(Nx) 경우에도 이와 유사한 결과를 보여주고 있어,⁸⁸⁻⁹⁰⁾ 본 권고문에서는 경미한 갑상선외부침범을 단독 위험인자로 고려하지 않았다. 그러나, 5개 이하의 미세림프절전이 소견이 있는 저위험군에서도 경미한 갑상선외부침범이 동반된 경우가 저위험군에 포함되는지는 확실하지 않다. 림프절전이 여부가 불확실한 경우에 1.5 cm보다 큰 갑상선유두암에서는 경미한 침범이 있는 경우 26%의 높은 재발률을 보고하고 있고(다만, 이 경우 림프절전이가 없는 경우도 10.6%의 재발률을 보임),⁸⁸⁾ 다수의 보고에서 림프절전이가 동반된 대상군에서는 5% 이상의 재발률을 보이므로(Table I.5.2.B), 동반된 다른 위험인자를 고려한 평가가 필요하다.⁹¹⁻¹¹²⁾ 한편, 두 개의 국내 연구에서 침범이 없는 경우부터 경미한 침범에서 육안적 침범이 있는 갑상선유두암 순서로 종양의 크기가 커지고 림프절전이가 많아짐을 보고하였다.^{14,91)} 요약하면, 비록 경미한 갑상선외부침범 소견만 발견된 경우에는 낮은 재발률을 보여 단독 위험인자로 고려하지 않았지만, 다른 위험인자가 동반되었을 때 그에 따른 재발위험도를 더 증가시키는지 여부는 아직까지 불확실하여 이에 대한 주의가 필요하다. 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

최근에는 육안적 침범 중에서도 띠근육(strap muscle)까지의 육안적 침범이 있을 경우 재발률이 5.9-29.4%, 사망률 1.1-3.6%로 보고되어, 다른 장기로의 침범(되돌이후두신경, 기도 등)에 비해 재발위험성이나 사망률이 낮다.⁹²⁻⁹⁷⁾ 우리나라만의 보고에서는 재발률이 5.9-10.8% 정도로 알려져 있다(Table I.5.2.B). 또한 갑상선의 가장자리에서 시작되었지만 크기가 작은 갑상선암의 경우에는 갑상선외부침범이 재발의 위험성을 높이지 않는다는 보고들이 있다.^{98,99)} 따라서 띠근육으로의 육안적 침범이 단독으로 있을 경우(AJCC/UICC T stage T3b) 독립적으로 재발위험성을 현저히 높인다고 보기 어려워 본 권고안에서는 고위험군이 아닌 중간위험군으로 하향조정하였다.

(3) 종양 절제연(resection margin)

갑상선암의 수술적 절제의 완결성에 대해 크게 절제연 음성(R0, no gross residual disease and negative resection margins on histopathology), 현미경적 절제연 양

Table I.5.2.A. 갑상선분화암의 공격적 아형에 따른 재발률

아형	국가	출판연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	재발률		추적 기간	비고
					Classic	공격적 아형		
긴세포 Tall cell	스페인	1993	NA	85/5	16.5%	80.0%	NA	61)
	미국	1994	NA	118/19	3.8%	35.3%	NA	62)
	이스라엘	1995	1954-1993	223/19	9.9%	47.4%	중앙값 10.3년	63)
	미국	1998	NA	12/12	8.3%	58.3%		64)
	미국	2007	1993-2004	60/49	3.3%	8.2%	중앙값 2.3년	65)
	프랑스	2007	1960-1998	503/56	5.4%	14.3%	중앙값 7.0년	66)
	홍콩	2008	1960-2000	1094 (non-tall cell)/14	11.9%	50.0%	중앙값 8.9년	67)
	미국	2013	2005-2010	58/59	2.0%	10.0%	중앙값 1.7년/2.5년	68)
	이탈리아	2013	1999-2011	293/30	8.2%	8.3%	중앙값 5.9년/7.4년	69)
	14개국	2016	1978-2011	4702/239	16.1%	27.3%	중앙값 3.4년/2.1년	40)
	미국	2000	1971-1997	1355/20	15.0%	20.0%	NA	Historical control 70)
	중설	2016	NA	1467/442	6.5%	22.2%		10개 연구 44)
	이탈리아	2017	1999-2012	184/72	12.5%	20.8%	중앙값 9.7년/8.4년	71)
	한국	2018	2009-2012	282/121	6.0%	12.4%	평균 4년	72)
	캐나다	2019	2001-2015	104/131 (96/35)	7.3%	23.7%/37.8%	5년	≥ 10%/≥ 30% 47)
	미국	2023	1998-2020	94		24%/10.4%	5년	국소/원격부위 41)
	미국	2023	1986-2021	2080/701	7.6%	11.6%	5년	73)
원주세포 Columnar	미국	1998	1981-1996	16	NA	12.5%	평균 5.8년	74)
	미국	2011	1993-2005	9	NA	22.2%	중앙값 2.1년	75)
	이탈리아	2017	NA	94	NA	25.4%	평균 5.2년	54)
	한국	2018	1994-2016	6	NA	33.0%	평균 9년	76)
	한국	2018	2009-2012	282/18	6.0%	27.2%	중앙값 4년	72)
Hobnail	미국	2010	1955-2004	8	NA	37.5%	중앙값 6.4년	77)
	미국	2014	2009-2012	12	NA	33.3%	중앙값 2.2년	78)
	미국	2015	1989-2011	6	NA	83.3%	평균 3.3년	79)
	중설	2017	2010-2017	59	NA	25.4%	평균 5.2년	10개 연구 54)
	중국	2017	2000-2010	18	NA	5.6%	중앙값 6.0년	80)
	메타분석	2021	~2020	124 (29/85)	NA	8%/36%	평균 4.2년	<30%/≥30%; 8개 연구 53)
	메타분석	2022	2012-2020	290	NA	28.0%	평균 3.5년	29개 연구 81)
미만성경화 Diffuse sclerosing	메타분석	2016	1989-2015	64611/585	11.0%	27.2%	NA	10개 연구 82)
	이탈리아	2017	1999-2012	184/54	12.5%	31.5%	중앙값 9.7년/8.5년	71)
	포르투갈	2022	1981-2020	33	NA	9.1%	평균 19.5년	57)
	미국	2023	1986-2021	2080/86	7.6%	49.6%	5년	73)
	한국	2023	2005-2017	397	NA	11.6%	평균 7.8년	58)
	메타분석	2023	1989-2021	76013/874	9.2%	25.9%	평균 6년	17개 연구 60)
고형 Solid	미국	2001	1962-1989	20/20	15.0%	15.0%	중앙값 18.7년	83)
	메타분석	2018		440/52	3.4%	13.5%	NA	4개 연구 84)
	터키	2021	2010-2020	28	NA	7.1%	중앙값 4.4년	85)
	미국/캐나다	2022	1982-2021	156	NA	1%/4%	5년/10년	86)

NA: not available

Table I.5.2.B. 갑상선분화암의 갑상선외부침범 정도에 따른 재발률

세포형	병리조건		국가	출판 연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	재발률				추적 기간	비고
	N1	M1					noETE	mETE	gETE T3b	gETE T4 [T3b+T4]		
PTC	0%	0%	메타분석	2018	1940-2011	572/1666	2.2%	3.5%			중양값 7.2년	7개 연구 87)
PTC	23.6-55.3%	0%	메타분석				6.2%	7.0%				8개 연구 87)
PTC	NA	NA	메타분석	2016	2006-2015	5477/1797	10.35%	10.18%			NA	8개 연구 100)
PTC	40%	0%	미국	2016	1940-2009	319/83/126		9.9%		39.0%	10년	101)
PTC	31.8%	1.1%	미국	2022	1986-2015	5485/179/216	5.6% (noETE+mETE)		10.8%	23.2%	10년	102)
PTMC	5.20%	0.1%	튀르키예	2024	2010-2022	897/112	2.1%	9.8%			평균	103)
PTC (전체)	Nx	0%	이탈리아	2018	2006-2015	387/127	2.3%	3.1%			중양값 5.2년	88)
≤1 cm						163/39	1.2%	2.5%				
1-1.5 cm						81/38	1.2%	2.6%				
>1.5 cm						132/50	10.6%	26.0%				
PTC	54.50%	NA	한국	2020	2006-2015	1191/1382/329	2.1%	5.6%		9.1%	중양값 7.4년	14)
PTC (1-4 cm)	NA	0%	한국	2022	2005-2012	247/270/78	NA	NA	5.9%		중양값 7.7년	97)
PTC	41.2%	NA	한국	2021	2009-2014 (1922+1318)/133		1.8% (noETE+mETE)	6%			평균 8년	91)
PTC	32.7%/59.4%/76.4%	0%/0.1%/0.4%	한국	2022	2008-2014	2411/1791/250	1.6%	4.2%		6.8%	평균	96)
PTC	26.2%/43.9%	NA	한국	2017	2004-2010	144/191/46	0.7%	7.9%		34.8%	5년	104)
PTC	41%	0%	한국	2022	2003-2014	1278/191/346	4.0%	5.2%	6.1%		평균	105)
PTC	32.5%	0%	한국	2019	2001-2014	257 (85/172)	1.5%/3.0%				10.2년	11)
PTC	N1b 3.3% (N1a 포함-빈도 확인 불가)	0%	일본	2010	1987-1995	5166/750	5.6%	22.5%			평균 5년	106)
PTC	NA	0%	일본	2006	1992-1995	677/356/134	6.5%	8.6% (mETE+gETE T3b)		29.9%	10년	107)
PTC	44.9%	1.0%/3.6%/ 10.9%/18.8%	일본	2012	1993-2009	412/265/205	4.0%	8.8%	29.4%	57.5%	10년	108)
PTC	57.7%/69.2%	NA	호주	2019	1987-2016	39		23.1%			평균 5년	95)

Table 1.5.2.B. Continued

세포형	병리소견		국가	출판 연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	재발률				추적 기간	비고
	N1	M1					noETE	mETE	gETE T3b	gETE T4 [T3b+T4]		
PTC	no ETE (저위험군) 0/ no ETE (중간위험군) 56.1%/ mETE 44.5%/ gETE 56.9%	no ETE (저위험군) 0.4%/no ETE (중간위험군) 3.4%/ mETE 2.6%/ gETE 15.4%	브라질	2020	2012-2018	340/191/65	3.2%/13.5%	13.6%	24.6%		중양값 4년	109)
PTC	NA	NA	중국	2022	2013-2017	50/177/135		0%	11%	11%	4년	89)
PTC	45.2%/50.0%/ 34.8%/25.9%	0.2%/0.1%/ 1.6%/4.1%	중국	2020	2011-2016	2300/1004/ 371/370	20%	21%	26%	36%	중양값 2.5년	110)
DTC	no ETE 22.9%/ gETE st+ 49.2%	no ETE 0.6%/ gETE st+ 2.6%/ gETE 5.0%	메타분석	2020	~2020	13639	10.70%	14.06%	16.8- 22.9%	30.88%	NA	6개 연구 93)
DTC	NA	NA	미국	2011	1985-2005	869/115	2%	5%			10년	90)
DTC	41.4%	0.8%	미국	2018	2000-2015	1291/732/61	1%	4%	5%		중양값 5년	111)
DTC	35.1%	1.5%	한국	2018	1996-2005	1362/1377/ 261/174	6.3%	9.7%	10.8%	19.7%	10년	전절제술 92%, 엽절제술 8% 112)

DTC: differentiated thyroid cancer, ETE: extrathyroidal extension, gETE: gross extrathyroidal extension, gETE st+: gross extrathyroidal extension to strap muscle, M1: distant metastasis, mETE: microscopic extrathyroidal extension, N1: lymph node metastasis, NA: not available, PTC: papillary thyroid cancer

성(R1, no gross residual disease but positive margins on histopathology), 육안적 절제연 양성(R2, gross residual disease)의 3단계로 구분한다.^{113,114)}

R0와 R1은 장기적인 생존기간에는 차이가 없지만 R1의 재발률은 3.85-10.9%로 보고되어 본 위원회에서는 R0은 저위험군, R1은 중간위험군, R2는 고위험군으로 분류하였다. 특히 기도로의 경미한 침범이 있는 경우 shaving operation 등을 통해 R0을 기대할 수 있는 수준으로 수술한다면 R1보다 국소 재발위험성을 4.6%로 낮출 수 있다는 보고들이 있다.^{99,115)}

(4) 피막형성갑상선분화암의 종양의 크기와 혈관 침습(tumor size and vascular invasion in follicular-patterned thyroid cancer)

갑상선여포암의 재발위험과 연관된 인자는 대표적으로 종양 크기, 종양의 피막 또는 혈관 침습이 있는데, 이들 인자들은 서로 동반되는 경우가 흔하다. 한 체계적 문헌고찰¹¹⁶⁾에서 5개의 연구 중 3개의 연구에서는 종양의 크기는 재발위험도와 연관이 없었지만,¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾ 한 연구에서는 크기가 증가할수록 재발위험도가 증가하였고,¹²⁰⁾ 다른 한 연구에서는 최소침습 갑상선여포암에서는 4 cm 이상에서만 재발위험도가 증가하였으며, 광범위침습 갑상선여포암에서는 크기에 따라 위험도가 증가하지 않았다.²⁶⁾ 최근 메타분석¹²¹⁾에서 최소침습 갑상선여포암을 대상으로 시행한 연구들은 4 cm 이하에서 1.1-9.8%, 4 cm 초과에서 5.9-16.7%로 다양한 재발률을 보였다.²³⁻²⁶⁾ 한편, 미국에서 시행된 한 코호트 연구에서는 갑상선 내에 국한되고 혈관침범이 없는 4 cm 초과의 피막형성갑상선분화암은 10년 재발이 없었다는 양호한 예후가 보고되었다.²⁰⁾ 그러므로 피막형성 갑상선분화암이 동일한 예후를 보이는지는 불확실하지만, 본 권고안에서는 4 cm 초과인 피막형성갑상선 분화암은 저위험군에서 제외하였다(Table I.5.1.B).

이와 같이 갑상선여포암의 예후는 단순히 크기 보다는 동반 병리 소견이 중요한 영향을 미치게 되는데, 따라서 미국갑상선학회, 유럽종양학회를 비롯한 다수의 권고안에서 갑상선여포암의 재발위험도에는 종양의 크기에 관계없이 종양의 피막 및 혈관 침습 정도에 따라 위험군을 분류하고 있다. 본 권고안에서도 갑상선여포암의 피막 및 혈관 침습 정도에 따라 위험도를 분류하였다. 최소침습 갑상선여포암의 경우 재발률 0-5%로 저위험군에 해당하였다.¹²²⁻¹²⁴⁾ 피막형성혈관침습 갑상선여포암의 경우 침습된 혈관이 1-3개인 경우 재발률 1.9-15.2%로 보고되어 중간위험군으로 분류하였고,¹²⁵⁻¹²⁹⁾ 침습된 혈관

이 4개 이상인 피막형성혈관침습 갑상선여포암과 광범위침습 갑상선여포암의 재발률은 각각 17.9-44.4%와¹²⁵⁻¹²⁹⁾ 12.7-54%로^{26,122,124,128,130-133)} 고위험군으로 분류하였다(Table I.5.2.C).^{26,122,124-135)} 피막형성갑상선분화암 분류는 2023년에 처음 제안된 것으로, 갑상선여포암을 제외한 다른 피막형성갑상선분화암에 대해서는 아직까지 독립적으로 알려진 상세한 병리 소견에 의한 재발위험도와 같은 예후가 보고된 바가 없어, 본 권고안에서는 다른 피막형성 갑상선분화암도 갑상선여포암과 동일한 기준을 적용할 것을 제안하였으며, 추후 이에 대한 연구가 필요하다.

(5) 갑상선유두암의 종양 크기(tumor size)

AJCC TNM병기에 따르면 갑상선분화암은 그 크기에 따라 T 병기가 분류되며, 재발위험도 역시 T 병기가 높아짐에 따라 증가한다. 동반된 N 병기가 재발위험도에 영향을 미치므로 해석에 제한이 있지만 본 권고안에서는 Table I.5.1.B와 같이 2 cm 이하 갑상선유두암(T1)은 1-3.5%의 재발률,^{10,11,14,136)} $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 양성인 1 cm 이하 미세갑상선유두암(T1a)은 1-2%²⁾의 재발률로 보고되어 저위험군으로 분류하였다. 본 위원회에서 육안적 갑상선외부침범과 림프절전이 없는 환자 5759명의 종양 크기에 따른 재발률을 조사한 결과 5년 및 10년 재발률이 1 cm 이하에서는 1.3%와 2.5%, 1-2 cm에서는 2.7%와 4.7%, 2-4 cm에서 6.8%와 11.1%였다. 이 중 경미한 갑상선외부침범이 있는 경우 5년 및 10년 재발률이 1 cm 이하에서는 1.5%와 2.6%, 1-2 cm에서는 3.8%와 5.6%, 2-4 cm에서 9.8%와 16.7%로서, 특히 2-4 cm 크기에서는 중간위험군 수준의 재발률을 보여주었다(미발표 자료).

다른 연구에서도 갑상선에 국한된 2-4 cm 갑상선유두암(T2)의 경우, 일반적으로 재발률이 5-6%로 알려져 있지만^{10,13,137)} 그 중 $BRAF^{V600E}$ 음성인 경우에는 1-2% 정도로 낮은 반면,⁹⁾ $BRAF^{V600E}$ 양성인 경우에는 12.1%까지 높게 보고되었다.^{2,8,9)} 이상의 결과와 $BRAF^{V600E}$ 음성인 갑상선유두암은 경미한 침범과 림프절전이의 위험도가 낮은 피막형성갑상선유두암에 속할 가능성이 높은 점 등을 고려하여, 본 권고안에서는 2-4 cm 크기(2 cm 초과, 4 cm 이하)의 갑상선유두암이 $BRAF^{V600E}$ 음성인 경우에는 저위험군으로, $BRAF^{V600E}$ 양성인 경우에는 중간위험군으로 분류하였다.

갑상선에 국한된 4 cm 초과의 갑상선유두암(T3a)의 재발률은 8-10%로^{8,10,14,137)} 보고되어 $BRAF^{V600E}$ 변이 동반 여부와 무관하게 중간위험군으로 분류하였다(Table I.5.1.B).

Table 1.5.2.C. 갑상선여포암의 혈관침습에 따른 재발률

병리소견		국가	출판연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	재발률				추적기간	비고
조직형	원격전이					혈관 침습(+)	혈관 침습 1-3	혈관 침습 ≥2	혈관 침습 ≥4		
eaFTC	0%	일본	2022	2005-2014	251/180/135/71	15.9%	15.2%	24.6%	17.9%	10년	125)
eaFTC	0%	한국	2017	1996-2007	157/9		1.9%		44.4%	중앙값 8.6년	126)
eaFTC	0%/7.7%	미국	2022	1986-2015	54/52		5.0%		23.0%	10년	127)
eaFTC	4.2%/17.4%	호주	2023	1990-2018	95/46		6.3%		31.7%	중앙값 6.3년	128)
eaFTC	6.6%/7.7%	일본	2022	1998-2015	91/26		8.1%		19.2%	10년	129)
eaTC	0%/20.8%	미국	2015	1980-2004	28 (6/11/11)/ 24 (4/11/9)		0.0%		41.7%	중앙값 6년 FTC/OCA/PTC	134)
혈관침습(-)											
wiFTC	4.1%/19.5%	일본	2022	1998-2015	97/41	3.0%			20.7%	10년	129)
wiFTC	0%	일본	2023	2005-2016	39				43.2%	10년	원격전이를 135)
wiFTC	0%	일본	2021	1998-2016	100/33	8.8%			25.8%	10년	133)
wiFTC	29.2%	미국	2004	1956-2000	24			37.5%		중앙값 6년	평균 7.5년 130)
wiFTC	32.5%	오스트리아	2009	1963-2006	80 (57/23)			37.0%		10년	wiFTC/wiOCA 26)
wiFTC	28.3%	태국	2011	1997-2007	145			52.5%		중앙값 9.6년	124)
wiFTC	45.5%	호주	2011	1983-2008	11			54.0%		중앙값 3.3년	122)
wiFTC	30.8%/46.2%	한국	2014	1995-2010	13/26	23.1%			46.2%	중앙값 4.6년	132)
wiFTC	9.4%	한국	2020	1996-2009	33			45.1%		중앙값 10년	131)
wiFTC	10.5%	일본	2021	1998-2016	133			12.7%		10년	133)
wiFTC	33.3%	호주	2023	1990-2018	12			50%		중앙값 6.2년	원격전이를 128)

eaFTC: encapsulated angioinvasive follicular thyroid cancer, FTC: follicular thyroid cancer, OCA: oncocytic cancer of the thyroid, PTC: papillary thyroid cancer, wiFTC: widely invasive follicular thyroid cancer, wiOCA: widely invasive oncocytic cancer of the thyroid

(6) 갑상선유두암의 혈관 침습(vascular invasion)

갑상선유두암에서 침습된 혈관 개수에 따른 재발률은 보고되지 않았지만, 혈관 침습 여부에 따른 재발률에 대한 보고들이 있다. 혈관 침습 시 재발률은 10.7-28%였고,¹³⁸⁻¹⁴²⁾ 대부분의 연구들에서 혈관 침습이 있는 경우에 재발위험이 증가하였다.^{138,140,141,143-148)} 혈관 침습 시 원격전이 발생률은 12.8-31.3%였고,^{138,140,149,150)} 혈관 침습이 있는 경우에 원격전이 위험이 유의하게 증가하였다(Table I.5.2.D).^{138,140,141,146,147)} 그러나, 갑상선유두암에서 세분화된 혈관 침습 정도와 예후와의 연관성에 대해서는 아직까지 근거가 부족하여 추가적인 연구가 필요하다.

본 권고안에서는 피막형성갑상선분화암에서 알려진 혈관 침습과 원격전이 및 예후와의 연관성을 고려하여, 갑상선유두암에서도 피막형성갑상선분화암에서의 혈관 침습에 따른 구분과 동일하게, 침습된 혈관이 1-3개이면 중간위험군, 4개 이상이면 고위험군으로 구분하였다.

(7) 갑상선유두암의 림프관 침습(lymphatic invasion)

과거에는 병리보고서에서 갑상선유두암에서 림프관과 혈관을 구분하지 않고 합쳐서 ‘림프혈관침습(lympho-vascular invasion)’으로 보고하였으며, 림프혈관침습에 따른 재발률은 16-30%로 보고되었다.¹⁵¹⁻¹⁵³⁾ 그러나 혈관 침습을 제외한 림프관 침습 단독에 의한 영향을 구분하기 어렵고, 광범위 림프관 침습(extensive lymphatic invasion)에 대한 기준을 명확히 제시하지 않아 양-반응 비교를 하기 어렵다. 또한 광범위 림프관 침습은 림프절전이를 대부분 동반하는데, 혈관 침습과 별개로 림프관 침습 단독 유무에 따른 위험도는 임상적 근거가 부족하다. 따라서 본 권고안에서는 림프관 침습을 위험도 분류에 포함하지 않았다.

(8) 갑상선유두암의 다발성(multifocality)

다발성 미세갑상선유두암(1 cm 이하)의 재발률은 2-6%로 보고되나,^{2,136,154,155)} 갑상선외부침범이 있고 *BRAF*^{V600E} 돌연변이 양성인 다발성 미세갑상선유두암의 경우 재발률이 20%까지 보고된다.⁸⁾ 그러나, 국내에서는 미세갑상선유두암의 다수가 *BRAF*^{V600E} 돌연변이 양성임을 감안하여, 이를 별도의 위험인자로 고려하지 않았다. 1 cm를 초과하는 다발성 유두암의 재발률은 4-23%로 보고된다.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾ 그러나 림프절전이가 동반되지 않은 다발성유두암은 미세암의 경우 0.78-3.5%의 재발률이 보고되었고, 1 cm 이상인 경우를 합하여도 4.4% 정도라는 보고도 있다(Table 1.5.2.E).^{14,155-168)}

이와 같이 육안적 갑상선외부침범이 없는 다발성 미세갑상선유두암의 재발률은 4-6% 이내로 보고되고 있다.^{156,157)} 그러나, 갑상선외부침범이나 림프절전이(N1a, N1b) 등 다른 임상병리학적 특성이 동반되면 23%까지 증가한다.¹⁵⁶⁾ 따라서 미세갑상선유두암에서 다발성 단독으로 위험도를 분류하기보다는, 동반된 다른 임상병리학적 소견의 위험도를 고려하여 재발위험을 평가할 필요가 있다.

한편, 1 cm보다 큰 갑상선유두암이 다발성인 경우에 대해서는 아직까지 근거가 불분명하다. 절반 정도의 환자에서 림프절전이가 동반된 1 cm 초과 다발성 갑상선유두암 환자에서는 평균 5년 재발률이 6-6.6%로 보고되고 있으며, 이는 미세갑상선유두암에서의 2.4%보다는 높다.^{155,157)} 또한 다발성 병소가 양엽에 존재하는 경우에 한 쪽 엽에만 있는 경우와 유사한 재발위험도를 가지는지에 대해서는 근거가 불분명하여 이에 대한 주의가 필요하다.

(9) 전신스캔(whole-body scan)

미국갑상선학회, 유럽종양학회를 비롯한 다수의 권고

Table 1.5.2.D. 갑상선유두암의 혈관침습에 따른 재발률

조직형	병리소견			국가	출판연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	재발률	추적기간	비고
	ETE	N1	M1					혈관침습(+)		
PTC	NA	NA	28.6%	미국	2000	1986-2000	31	16.1%/19.4%	중앙값 5.5년	국소/원격 재발 ¹³⁸⁾
PTC/FTC	62.5%	80.0%	8.3%	일본	2002	1970-1995	120 (109/11)	28.0%	중앙값 4.9년	평균 6.6년 ¹³⁹⁾
PTC	23.1%	20.5%	2.6%	이탈리아	2005	1970-1995	39	20.5%	10년	¹⁴⁰⁾
PTC	25.5%	NA	8.5%	미국	2015	1986-2003	47	11.5%/10.7%	10년	국소/원격 재발 ¹⁴¹⁾
PTC	58.9%	70.8%	NA	미국	2022	2007-2011	56	17.8%	5년	¹⁴²⁾

ETE: extrathyroidal extension, FTC: follicular thyroid cancer, M1: distant metastasis, NA: not available, N1: lymph node metastasis, PTC: papillary thyroid cancer

Table 1.5.2.E. 갑상선유두암의 단발성, 다발성에 따른 재발률

병리소견				재발률				추적기간	비고				
조직형	mETE	국가		출판연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)				단발성		다발성	
		N1	M1			PTMC	PTC>1 cm			PTMC	PTC>1 cm		
PTMC	23.10%	0%	0%	한국	2019	1999-2012	127/128			3.15/0.78%		중양값 7.9년	158)
PTMC vs PTC>1 cm	48.8%	52.4%	0%	한국	2015	2007-2009	1112/376/ 549/272	1.3%	2.4%	2.2%	6.6%	평균 5.6년	155)
Intrathyroidal PTC	0%	0%	0%	6개 국가	2017	2004-2013	967/455	4.2%		4.4%		중양값 4.8년	156)
PTMC vs PTC>1 cm	25.4%	34.3%	4.5%				484/297/ 1121/699	5.0%	16.9%	11.8%	23.2%		156)
PTC>1 cm	54%	54.5%	5.1%	미국	2017	1985-2015	79				6%	중양값 5년	157)
PTC	61.1%	42.1%	0%	한국	2023	2011-2018	772/114/ 372	2.2%		3/4.3%		5년	159)
PTC	9.2%	0%	0%	미국	2020	1986-2015	619/230	1.4/0.5%		2.2/0.6%		10년	160)
PTC	61.9%	37.8%	2.3%	한국	2013	1994-2004	1423/672	2/3.6%		2.4/6.4%		중양값 7년	161)
PTC	NA	52.6%	0%	일본	2022	2010-2017	266/61	3.4%		6.6%		중양값 5.3년	162)
												병리소견으로 단발성, 다발성(임상적 다발성은 제외)	
PTC	NA	95%	0%	프랑스	2005	1987-1997	46/68	8.0%		4.0%		평균 4.7년	163)
PTC	51.5%	32.7%	0%	한국	2021	2000-2010	299/135	6%		13.0%		중양값 10.2년	164)
PTC	47.6%	60.7%	1%	한국	2019	2006-2015	1498/892	3.5%		7.3%		중양값 7.7년	165)
												육안적 갑상선외부침범 15.8%	
PTC	26%	30.1%	2.2%	이스라엘	2019	2005-2018	505/534	6.6%		12.7%		중양값 10.1년	166)
PTC	47.6%	54.5%	0%	한국	2020	2006-2015	1940/962	2.9%		6.4%		5년	14)
												육안적 갑상선외부침범 11.3%	
PTC	51.3%	46.7%	0%	한국	2017	2006-2012	623			3.4%		중양값 7.8년	167)
PTC	49.6%	58.5%	0%	중국	2013	2006-2007	312/35	0.9%		14.3%		평균 4.4년	168)

mETE: microscopic extrathyroidal extension, M1: distant metastasis, N1: lymph node metastasis, NA: not available, PTC: papillary thyroid cancer, PTMC: papillary thyroid microcarcinoma

안에서 방사성요오드 잔여갑상선제거술(수술 후 첫 번째 방사성요오드 치료) 시 시행한 전신스캔 소견을 기준으로 재발위험도를 평가한다.^{2,8,38,169)} 갑상선부위(thyroid bed) 외에 섭취가 없는 경우 저위험군으로, 갑상선부위 이외의 경부 섭취가 있는 경우는 중간위험군으로 분류하고 있다. 최근 림프절전이와 갑상선외부침범을 동반한 갑상선유두암 환자에서 방사성요오드 잔여갑상선제거술 이후 전신스캔에서 갑상선부위 외에는 섭취가 없는 경우 7%의 재발률(5년 재발률 4%)을 보고한 연구가 있으나,¹⁶³⁾ 전신스캔 결과에 따른 재발률을 보고한 연구는 부족하여 이전 권고안과 동일하게 분류하도록 하였다.

(10) 전이림프절 개수 및 크기(lymph node count and size)

전이림프절의 크기와 개수가 모두 재발위험도에 영향을 미칠 수 있는데(Table I.5.2.F), 한 연구에서는 크기 0.2 cm 이하의 미세림프절전이지만 있는 경우 재발률을 5%, 1 cm보다 큰 림프절전이가 있는 경우 재발률을 32%로 보고한 바 있다.¹⁷⁰⁾ 또다른 연구에서는 3 cm 이상의 림프절전이가 있는 경우 재발률은 27%로 3 cm 미만의 경우인 11%보다 재발률이 크게 증가하였다.¹⁷¹⁾ 국내 연구 결과로 원격전이 없이 갑상선전절제술 및 방사성요오드 치료를 받은 N1 환자를 대상으로 분석된 결과가 있는데, 크기 3 cm 이하의 림프절전이를 가진 환자의 경우 림프절 피막 침범 여부 및 전이림프절 수에 따라 4-12.7%의 재발률을 보였으며, 3 cm를 초과한 림프절전이가 있을 경우 재발률은 67%로 크게 증가하였다. 이에 본 권고안에서는 0.2 cm 이하 크기의 전이림프절을 림프

절 미세전이(lymph node micrometastasis)로 정의하고, 5개 이하의 림프절 미세전이는 저위험군으로 분류하였고, 3 cm 초과 전이림프절이 하나라도 있을 경우 고위험군으로 분류하였고,^{2,172)} 저위험군과 고위험군에 해당하지 않는 림프절전이는 중간위험군으로 분류하였다.

전이림프절의 수는 림프절 절제 정도와 병리학적 평가 기준에 따라 차이가 있으나, 진단 당시 절제된 전이림프절의 수가 많을수록 재발위험과 양의 상관관계가 있다고 알려져 있다(Table I.5.2.G).^{91,163,171-179)} 미국갑상선학회에서는 전이림프절이 5개 이하면 재발률이 3-8% (중앙값 4%), 5개 초과 시 7-21% (중앙값 19%)로 보고하였다.¹⁷²⁾ 국내 연구도 이와 유사한 결과를 보였으며, 중앙 크기 2 cm 미만의 갑상선유두암 환자 3282명을 분석한 국내 다기관 연구에서는 림프절전이가 2개 미만일 경우 10년 재발위험이 4%였지만, 2개 이상일 경우에는 16.8%로 증가하였다.¹⁷⁵⁾ 또 다른 2384명의 갑상선유두암 환자를 분석한 국내 연구에서는 10년 재발위험률을 림프절전이가 없을 경우 1.2%, 1-5개는 3%, 6-10개는 12.9%, 10개를 초과할 경우 27.7%로 보고하였다.¹⁷⁶⁾

(11) 림프절외부침범(extranodal extension, ENE)

림프절외부침범이란 림프절 내에 전이된 종양이 림프절의 피막을 침범하고 외부로 돌출하는 것으로, 림프절 재발과 연관성이 높다고 알려져 있다. 19개의 연구에 대한 체계적 고찰 결과 림프절외부침범이 갑상선암의 예후에 부정적인 영향을 미친다고 보고하였다.¹⁸⁰⁾ 12개의 갑상선유두암 환자 대상 연구에 대한 메타분석에서는 림프절외부침범이 있을 경우 재발위험이 2.21배 증가하

Table I.5.2.F. 갑상선분화암의 수술 후 전이림프절의 크기에 따른 재발위험도

병리소견	국가	출판 연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	전이림프절의 크기에 따른 재발률			추적 기간	비고
					≤0.2 cm	0.2-3 cm	>3 cm		
PTC	프랑스	2008	1995-2000	69 (20/49)	5%		32%	평균 6년	¹⁷⁰⁾
PTC >1 cm	일본	2004	1976-1998	604 (544/60)	11% (<3 cm)		27% (≥3 cm)	10년	¹⁷¹⁾
PTC	한국	2019	2012-2014	364 ((129/61/ 47/49/75)/ 3)	4% (LN≤5, ENE 0)/ 11% (LN≤5, ENE 1-3)/ 12.7% (LN>5, ENE 0)/ 8.1% (LN>5, ENE 1-3)/ 12% (LN>5, ENE>3), (≤3 cm)		67%	3년	갑상선전절제와 방사성요오드 잔여제거술을 받은 환자 ¹⁷³⁾
DTC	인도	2024	2012-2018	859 ((217/508)/ 134)	NA	1.8%/ 8.5%	13.40%	중앙값 3년	ENE (-)/(+) ¹⁷⁴⁾

DTC: differentiated thyroid cancer, ENE: extranodal extension, LN: lymph node, PTC: papillary thyroid cancer

Table 1.5.2.G. 갑상선분화암의 수술 후 전이림프절 개수에 따른 재발위험도

병리소견	국가	출판연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	전이림프절 개수에 따른 재발률			추적기간	비고
					0	1-5	>5	1개 이상	
PTC	한국	2017	2007-2009	211 (124/87)	3.9%			16.3%	5년 177)
PTC	한국	2021	2009-2014	3373 (1984/1389)	0.7%			3.9%	평균 8.1년 91)
PTC	한국	2017	2000-2004	2170 (1497/1992/178/773)	3.2%	6.2% (≤ 5)	14.5% (> 5) (> 10)	15.0%	10년 175)
PTC	한국	2018	2000-2010	382 (300/82)	2.9% (< 2)		6.3% (≥ 2)		10년 178)
PTC	한국	2014	2000-2006	283 (161/122)		6.7% (1-2)	9% (> 2)		10년 179)
PTC	일본	2004	1976-1998	604 (162/366/238/442)	9%	8% (< 5)	19% (≥ 5)	14%	10년 171)
PTC	한국	2021	2009-2014	3373 (1984/(1185/382)/ (204/110))	0.7%	3.0%/4.5%	9.3%/9.1%		평균 8.1년 모두 > 1 cm, 91)
DTC	독일	2023	2012-2018	859 ((148/205)/(80/426))	NA	2.7%/8.3%	1.3%/10.3%		중양값 3년 ENE (-)/(+) 174)
PTC	프랑스	2005	1987-1997	114 (66/(29/19))	3% (≤ 5)		7% (6-10)/ 21% (> 10)		평균 8년 모두 방사성요오드 163)
PTC	한국	2018	2006-2012	2384 (N0-5: 1853/ N > 5 : 531)	1.2%	5.4%	12.9% (6-10)/ 27.7% (> 10)		10년 잔여제거술 176)
PTC	한국	2019	2012-2014	361 ((129/61)/(47/49/75))	4% (ENE 0)/ 11% (ENE 1-3)		12.7% (ENE 0)/ 8.1% (ENE 1-3)/ 12% (ENE > 3)		3년 LN ≤ 3 cm 173)
PTC	총설	2012			2% (0-9%)	4% (3-8%)	19% (7-21%)		6개 연구 172)

ENE: extranodal extension, LN: lymph node, NA: not available, pN: pathologically proven nodal metastasis, PTC: papillary thyroid cancer

는 것으로 보고하였으며, 여러 변수를 보정한 위험비 역시 유의한 결과가 관찰되었다.¹⁸¹⁾

미국갑상선학회에서는 림프절외부침범을 동반한 전이림프절이 3개 미만인 경우 재발률이 1-4%에 불과하지만, 3개 이상인 경우 32%로 증가한다는 연구 결과들을 근거로 3개 이상을 고위험군의 한 요소로 보고하였다.^{163,172,180)} 2384명의 갑상선유두암 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 림프절외부침범을 동반한 전이림프절이 없는 경우 림프절 재발률은 2.28%였으나, 림프절외부침범이 있는 경우는 림프절 재발률은 13.2%로 증가하였다.¹⁷⁶⁾ 다른 국내 연구에서는 전이림프절이 5개 이하, 최대 크기가 3 cm 이하인 경우 림프절외부침범이 없을 경우 3년 재발위험은 4%였고, 림프절외부침범이 1-3개일 경우 11%로 증가하였다. 하지만 전이림프절이 5개 이상인 경우에는 림프절외부침범이 없을 경우 3년 재발위험률 13%, 1-3개는 11%, 4개 이상일 때는 15%로 비슷하게 보고되었다.¹⁷³⁾

따라서 림프절외부침범이 전이림프절에 동반될 경우, 개수에 따른 재발위험도를 고려할 것이 바람직하다 (Table I.5.2.H).^{163,172-174,176,179,181,182)} 다만, 우리나라의 연구에 따르면 중간위험군으로 분류되는 전이림프절이 5개 이하인 경우에는 림프절외부침범 소견이 있는 경우 재발위험도가 증가하지만, 전이림프절의 개수가 5개 초과인 경우에는 림프절외부침범의 동반에 의해 추가적인 재발률이 높아지지는 않았다 (Table I.5.2.F-G).¹⁷³⁾

(12) 전이림프절 비율(lymph node ratio)

전이림프절 비율은 전이림프절의 개수를 절제한 림프절의 개수로 나눈 값으로 정의된다. 전이림프절 비율은 기존의 진료권고안에서 제시한 위험군 분류에는 포함되어 있지 않았다. 그러나 9개의 후향적 연구에 대한 체계적 고찰에서 전이림프절 비율이 국소 재발을 독립적으로 예측하였다.¹⁸³⁾ 국내 연구들에서도 전이림프절 비율과 재발의 유의한 연관성을 보고하였는데, 전이림프절 비율의 절단값은 0.22-0.65까지 다양하였다.^{179,182,184-186)} 한 연구에서는 전이림프절 비율 0.29 이상일 때 재발률 12.4%로, 0.29 미만일 때의 2.5%에 비해 높았다.¹⁸⁷⁾ 다른 연구에서는 전이림프절 비율 0.65 이상일 때 10년 무재발생존율이 75.4%로, 0.65 미만일 때의 98.5%에 비해 낮았다.¹⁷⁹⁾ 15,698명의 갑상선암 환자를 대상으로 한 24개의 연구를 메타분석한 결과 역시 높은 전이림프절 비율이 무병생존율의 감소와 연관되었다 (Table I.5.2.I).^{13,175-179,182,184,187-190)}

비록 전이림프절 비율이 절단값에 대한 일관된 기준이 없고, 그에 따른 연구간 이질성으로 인하여 특정 비율

Table I.5.2.H. 전이림프절의 림프절외부침범 여부에 따른 재발위험도

병리소견	국가	출판연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	재발률				추적기간	비고
					ENE (-)	ENE (+)	ENE 1-3	ENE ≥ 4		
PTC	한국	2014	2000-2006	283 (250/33)	3.0%	8.4%			10년	179)
PTC	한국	2015	2006-2010	136 (52/84)	9.6%	26.2%			5년	182)
PTC	한국	2018	2006-2012	2384 (2014/370)	2.3%	13.2%			중앙값 7.8년	176)
PTC	한국	2019	2012-2014	361 ((129/47)/ (61/49)/75)	4%/13%		11%/11%	15%	3년	173)
PTC	프랑스	2005	1987-1997	114 (72/23/19)	1%		4%	32%	평균 8년	163,172)
DTC	독일	2023	2012-2018	859 (228 (148/80)/ 631 (205/426))	2.2% (2.7%/1.3%)	9.4% (8.3%/10.3%)			중앙값 3년	174)
DTC	메타분석	2015	~2015	2939/897	14.6%	30.0%			NA	181)
DTC	총절	2012				24% (15-32%)				172)

DTC: differentiated thyroid cancer, ENE: extranodal extension, LN: lymph node, NA: not available, PTC: papillary thyroid cancer

Table I.5.2.I. 전이된 림프절병소의 전이림프절 비율에 따른 재발위험도(국내 연구결과)

병리소견	림프절 절제	출판연도	대상연도	환자 수 (군별 환자 수)	재발률			추적기간	비고
					절단값	LN (-)	<절단값 ≥절단값		
PTC	예방적 CND	2017	2007-2009	211	0.26	3.9%	3.5%	5년	177)
PTC	예방적 CND	2023	2007-2017	909 (675/234)	0.29	NA	2.5%	평균 10.5년	187)
PTC	예방적 CND	2018	2000-2010	382 (289/93)	0.31	NA	1.5%	10년	178)
PTC, T2	예방적 CND	2022	2009-2014	251 (176/75)	0.32	NA	1.1%	평균 8.4년	13)
PTC	CND	2014	2000-2006	283 (203/80)	0.65	NA	1.4%	10년	179)
PTC	CND	2017	2000-2004	263/464	0.1	1.0%	1.7%	10년	175)
≤2 cm				337/373	0.19		2.7%		
				379/348	0.2		3.6%		
				438/289	0.3		5.5%		
				532/195	0.4		6.9%		
				582/145	0.5		8.5%		
				625/102	0.6		8.6%		
				661/66	0.7		8.7%		
				687/40	0.8		9.2%		
				703/24	0.9		9.3%		
				2424 (1342 (535/754/53)/ 1082 (95/897/90))	0.17857		1.94% (0.75%/ 2.39%/7.55%)	평균 9.5년	189)
PTC	CND	2019	1991-2010				9.98% (2.11%/ 10.26%/15.56%)	전체 (미국갑상선학회 위험군: 저/중간/고)	
PTC	CND	2021	2010-2016	2409	0.2/0.3/0.4	NA	0.6%/0.7%/0.9%	8년	190)
PTC	CND	2018	2006-2012	2384 (1820/564)	0.3	NA	8.9%	중양값 7.8년	176)
PTC	CND	2013	1999-2005	292 (141/46/(56/49))	0.4	3.5%	9.1% (LN≤0.2 cm) 18.5% (>0.2 cm or (≤0.2 cm + LNR>0.4)/ 45.2% (>0.2 cm + LNR>4)	중양값 8년	184)
PTC	치료적 (CND+LND)	2015	2006-2010	136	0.26	NA	11.50%	31%	5년 182)

CDN: central neck dissection, LN: lymph node, LND: lateral neck dissection, NA: not available, PTC: papillary thyroid cancer

을 위험도 평가 기준에 포함시키기 어렵지만, 전이림프절 비율의 증가는 재발위험을 유의하게 증가시키므로 재발위험도 판단 시 함께 고려해야 한다.

1.5.3. 수술 후 혈청 갑상선글로불린의 유용성

1.5.3.A. 수술 후 질병이나 잔여갑상선의 존재를 평가하고 질병의 잠재적 재발을 예측하기 위해 혈청 갑상선글로불린(TSH-비자극 혹은 TSH-자극) 측정을 권고한다. 권고수준 1

혈청 갑상선글로불린 측정(갑상선글로불린항체 포함)은 수술 후 초기 평가에 초음파검사와 같이 혹은 단독으로 시행된다. 수술 후 갑상선글로불린의 예측능력은 잔존 갑상선암 혹은 잔여 정상 갑상선조직의 양, 잔존 갑상선암의 갑상선글로불린 생산력, 측정 당시의 TSH 농도, 갑상선글로불린 측정법의 민감도, 갑상선글로불린 기준값, 방사성요오드가 섭취되는 국소 혹은 원격전이의 위험도, 갑상선절제술 후 경과 기간, 스캔 기법(SPECT/CT 혹은 평면 영상) 등 여러 요소에 의해 영향을 받는다. 특히, 수술 후 잔여 정상 갑상선조직의 양은 갑상선 절제 범위(엽/부분절제술 또는 전절제술) 또는 방사성요오드 잔여갑상선제거술 여부에 따라 혈청 갑상선글로불린 농도의 정상치와 예후 예측능력이 달라질 수 있어, 이에 대해서는 추가 연구와 이에 따른 기준값의 설정이 필요하다.

갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거 시 TSH-자극 갑상선글로불린이 1-2 ng/mL 이상이면 재발의 위험이 높았으며,¹⁹¹⁻²⁰⁰ 다변량분석에서도 갑상선암의 지속 혹은 재발의 독립적인 예측 인자였다.^{191,193,194,199,200} TSH-자극 갑상선글로불린이 높으면(10-30 ng/mL 이상) 낮은 생존율과 관련 있는 반면,^{199,201,202} TSH-자극 갑상선글로불린 1-2 ng/mL 이하는 관해의 강력한 예측지표이다. 그러나, 방사성요오드 치료 여부를 결정하는 갑상선글로불린(TSH-자극 혹은 비자극)의 기준값은 결정되어 있지 않다. 때문에 수술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술의 필요성에 대한 의사 결정에 있어 수술 후 갑상선글로불린 값은 방사성요오드 잔여갑상선제거가 필요한 환자를 확인하는 것보다 방사성요오드 잔여갑상선제거술이 필요한 환자를 확인하는데 더 유용할 것이다.

최근에는 방사성요오드 잔여갑상선제거는 시행하지 않고 엽절제술이나 전절제술만 받은 갑상선암 환자들의 갑상선글로불린 농도와 재발률을 분석한 여러 연구결과들이 보고되고 있다. 갑상선엽절제술을 받은 환자에서

갑상선글로불린이 현저히 높거나 점차 증가하는 추세인 경우 재발률이 높았다. 엽절제술을 받은 환자 중 갑상선글로불린이 20 ng/mL를 초과하는 경우 56%가 재발하였고,²⁰³ 갑상선글로불린 농도가 점차 증가한 환자 중 22%가 재발하였다.²⁰⁴ 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받지 않은 경우 갑상선글로불린이 1 ng/mL를 초과하는 경우 재발률 5.9%였지만 1 ng/mL 이하에서는 0.4%였다.²⁰⁵ 반면 1 ng/mL 초과인 경우에도 재발한 환자가 없었다는 보고들도 있었다.^{206,207} 한 체계적 문헌고찰²⁰⁸에 따르면 갑상선엽절제술을 받았거나 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받지 않은 갑상선전절제술 환자에서 혈청 갑상선글로불린의 측정은 재발 예측에 대한 근거가 부족하다고 보고하였다. 따라서 본 권고안에서는 수술 후 혈청 갑상선글로불린의 특정 농도를 기준으로 재발위험도를 예측하기는 어려우며, 추후 갑상선글로불린의 역할에 대한 전향적 연구가 필요하다.

1.5.4. 수술 후 갑상선암 분자표지자 검사의 역할

1.5.4.A. 수술 후 예후를 예측하기 위해 *BRAF*^{V600E}, *RAS*, *TERT* 프로모터 돌연변이에 대한 검사를 고려할 수 있다. 권고수준 2

TERT 프로모터 돌연변이를 가진 갑상선유두암 또는 갑상선여포암에서는 40% 초과 재발률,³⁻⁵ *BRAF*^{V600E} 돌연변이를 가진 갑상선유두암에서는 5.9-34.1%의 재발률이 보고되고 있다.²⁰⁹ *BRAF*^{V600E} 돌연변이와 *TERT* 프로모터 돌연변이가 동반된 경우, 혹은 *RAS* 돌연변이와 *TERT* 프로모터 돌연변이가 동반될 것과 같이 위험도를 증가시키는 2개 이상의 돌연변이가 동반된 경우 재발률 40% 이상으로 고위험군으로 분류된다.²¹⁰⁻²¹² 따라서 수술 후 예후를 예측하기 위한 용도로 *BRAF*^{V600E}, *RAS*, *TERT* 프로모터 돌연변이를 검출하기 위한 검사를 고려할 수 있다.

갑상선유두암에서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이와 나쁜 예후와의 연관성은 연구에 따라 다르게 보고되고 있다. 여러 후향적 연구에서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이와 *TERT* 프로모터 돌연변이가 공존하는 경우가 *BRAF*^{V600E} 돌연변이만 있거나, *TERT* 프로모터 돌연변이만 있거나, 돌연변이가 없는 경우에 비해 유의하게 나쁜 예후를 보인다고 보고되었다.^{210,213} 26개 연구를 분석한 메타 연구에서 두 돌연변이가 함께 있는 경우가 *BRAF*^{V600E} 돌연변이만 있는 경우(오즈비 4.35, 95% 신뢰구간 2.17-9.09), 돌연변이가 모두 없는 경우(오즈비 7.23, 95% 신뢰구간 3.37-15.51)에

비하여 종양 재발의 위험이 높았다.⁵⁾

갑상선 내에 국한된 1-4 cm 크기의 갑상선유두암에서 *TERT* 프로모터 돌연변이가 있는 경우, 전절제술을 시행한 환자 군의 10년 무병생존율이 100%로 엽절제술을 시행한 군(64.5%)에 비하여 유의하게 높았다.²¹⁴⁾ 또한 *TERT* 프로모터 돌연변이를 동반한 최소침습 및 피막형 성혈관침습 여포암의 경우 광범위침습 여포암과 원격전이 발생률과 종양 재발률에 차이가 없고, 2 cm 보다 큰 최소침습 및 피막형성 혈관 침습 여포암의 경우, *TERT* 프로모터 돌연변이가 있는 군에서 그렇지 않은 군보다 무병생존율이 낮아 *TERT* 프로모터 돌연변이 유무에 기반하여 갑상선완전절제술을 결정할 수 있다고 주장하는 연구가 보고되었다.⁶⁾ 따라서 수술 후 *TERT* 프로모터 돌연변이가 검출된 갑상선분화암의 경우 갑상선완전절제술과 함께 방사성요오드 치료를 고려해볼 수 있다.

앞서 기술된 장기 예후에 더하여 Bournaud 등²¹⁵⁾은 *TERT* 프로모터 돌연변이가 초기 치료 직후의 불완전 반응(45.7% vs. 18.1%)과 연관되어 있고, 진단 당시 원격전이와 공격적인 조직학적 특성이 없는 경우에도 낮은 무병생존율을 보고한 바 있으므로 *TERT* 프로모터 돌연변이가 있는 환자의 경우 추적관찰 기간 단축을 고려해볼 수 있다. 그러나, 1 cm 이하의 갑상선유두암을 대상으로 한 대부분의 연구에서 *TERT* 프로모터 돌연변이 유무는 예후 인자로서의 역할이 없는 것으로 보고하고 있다.²¹⁶⁻²²⁰⁾

갑상선여포암의 경우, 51개의 연구를 분석한 메타 연구에서 *TERT* 프로모터 돌연변이가 종양의 재발(오즈비 4.59, 95% 신뢰구간 2.08-10.13), 질병특이 생존기간(오즈비 9.28, 95% 신뢰구간 3.35-25.70)과 연관된 것이 보고되었다.⁴⁾ 또한 갑상선분화암에서 *RAS* 및 *TERT* 프로모터 돌연변이가 함께 있는 경우 종양의 재발(오즈비 5.36, 95% 신뢰구간 1.20-24.02)과 사망(오즈비 14.75, 95% 신뢰구간 1.36-167.0)의 위험을 높이는 것이 확인되었다.²¹²⁾ 다만, 기존의 *TERT* 프로모터 돌연변이에 대한 연구 결과는 대부분 *TERT* 프로모터 돌연변이만 평가하거나 *BRAF*^{V600E} 또는 *RAS* 돌연변이와 같이 제한된 수의 돌연변이만 확인된 것으로, 다른 유전자의 돌연변이와 동시에 존재한 영향이 반영되었을 가능성을 확인할 수 없으므로, 이의 적용에 주의를 요한다.

전임상연구에서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이의 존재는 나트륨-요오드 전달체(Na-I symporter, NIS) 발현과 방사성요오드 섭취를 유의하게 감소시키는 것으로 보고되고 있다.²²¹⁾ 13개의 전향/후향 연구를 분석한 메타 연구에서 *BRAF*^{V600E} 돌연변이(오즈비 3.60, 95% 신뢰구간 1.74-7.46)와 함께 *TERT* 프로모터 돌연변이(오즈비 9.84, 95%

신뢰구간 3.60-26.89)가 방사성요오드 섭취 감소의 위험을 높이는 인자로 나타났다.²²²⁾ 하지만, *BRAF*^{V600E}, *TERT* 프로모터를 비롯한 다른 유전자의 돌연변이가 방사성요오드 잔여갑상선제거나 보조치료에 영향을 줄 수 있는지, 혹은 투여 용량을 조절해야 하는지에 대한 임상 자료는 불충분하여, 이에 있어서 분자표지자의 역할은 아직 정립되지 않았다.

중심 단어: 갑상선분화암, 위험도 평가, 예후, 재발, 진료권고안, 대한갑상선학회.

Acknowledgments

국가암가이드라인 사업에 참여하여 핵심질문 선정부터 권고안 도출까지 상세하게 검토해 주신 방범론 전문가 최미영 박사님과 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

Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>
 Young Shin Song: <https://orcid.org/0000-0003-4603-1999>
 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>
 Shin Je Moon: <https://orcid.org/0000-0003-3298-3630>
 Dong-Jun Lim: <https://orcid.org/0000-0003-0995-6482>
 Kyong Yeun Jung: <https://orcid.org/0000-0003-4029-6312>
 Yun Jae Chung: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9554>
 Chan Kwon Jung: <https://orcid.org/0000-0001-6843-3708>
 Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>

References

- 1) Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC cancer staging manual 8th ed.* Springer, 8th ed. 2017.

- 2) 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.
- 3) Yin DT, Yu K, Lu RQ, Li X, Xu J, Lei M, *et al.* Clinicopathological significance of TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(2):299-305.
- 4) Yang J, Gong Y, Yan S, Chen H, Qin S, Gong R. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2020;67(1):44-57.
- 5) Zhao L, Wang L, Jia X, Hu X, Pang P, Zhao S, *et al.* The coexistence of genetic mutations in thyroid carcinoma predicts histopathological factors associated with a poor prognosis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:540238.
- 6) Park H, Heo J, Ki CS, Shin JH, Oh YL, Son YI, *et al.* Selection criteria for completion thyroidectomy in follicular thyroid carcinoma using primary tumor size and TERT promoter mutational status. *Ann Surg Oncol* 2023;30(5):2916-25.
- 7) Yi KH, Lee EK, Kang HC, Koh Y, Kim SW, Kim IJ, *et al.* 2016 revised Korean Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Int J Thyroidol* 2016;9:9-126.
- 8) 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.
- 9) Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, *et al.* The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4390-8.
- 10) Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, *et al.* Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J* 2012;59(2):119-25.
- 11) Ji YB, Song CM, Kim D, Sung ES, Lee DW, Chung MS, *et al.* Efficacy of hemithyroidectomy in papillary thyroid carcinoma with minimal extrathyroidal extension. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(12):3435-42.
- 12) Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, *et al.* Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery* 2017;161(2):485-92.
- 13) Kim H, Kim K, Bae JS, Kim JS. Clinical assessment of T2 papillary thyroid carcinoma: a retrospective study conducted at a single tertiary institution. *Sci Rep* 2022;12(1):13548.
- 14) Shin CH, Roh JL, Song DE, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, *et al.* Prognostic value of tumor size and minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 2020;220(4):925-31.
- 15) Tam S, Boonsritayanon M, Amit M, Fellman BM, Li Y, Busaidy NL, *et al.* Survival in differentiated thyroid cancer: comparing the AJCC cancer staging seventh and eighth editions. *Thyroid* 2018;28(10):1301-10.
- 16) Kim TH, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, *et al.* Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol* 2017;71:81-6.
- 17) Song E, Lee YM, Oh HS, Jeon MJ, Song DE, Kim TY, *et al.* A relook at the T stage of differentiated thyroid carcinoma with a focus on gross extrathyroidal extension. *Thyroid* 2019;29(2):202-8.
- 18) Ganly I, Wang L, Tuttle RM, Katabi N, Ceballos GA, Harach HR, *et al.* Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. *Hum Pathol* 2015;46(5):657-64.
- 19) Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23(3):273-9.
- 20) Ghossein R, Ganly I, Tuttle RM, Xu B. Large (>4 cm) intrathyroidal encapsulated well-differentiated follicular cell-derived carcinoma without vascular invasion may have negligible risk of recurrence even when treated with lobectomy alone. *Thyroid* 2023;33(5):586-92.
- 21) Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, *et al.* Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006;107(6):1255-64.
- 22) Baloch ZW, Shafique K, Flanagan M, Livolsi VA. Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinicopathologic study. *Endocr Pract* 2010;16(6):952-9.
- 23) Yamazaki H, Sugino K, Katoh R, Matsuzo K, Masaki C, Akaishi J, *et al.* Outcomes for minimally invasive follicular thyroid carcinoma in relation to the change in age stratification in the AJCC 8th edition. *Ann Surg Oncol* 2021;28(7):3576-83.
- 24) Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Kihara M, Higashiyama T, *et al.* Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. *Endocr J* 2013;60(5):637-42.
- 25) Stenson G, Nilsson IL, Mu N, Larsson C, Lundgren CI, Juhlin CC, *et al.* Minimally invasive follicular thyroid carcinomas: prognostic factors. *Endocrine* 2016;53(2):505-11.
- 26) Asari R, Koperek O, Scheuba C, Riss P, Kaserer K, Hoffmann M, *et al.* Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg* 2009;249(6):1023-31.
- 27) Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, *et al.* Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33(1):27-63.
- 28) Ibrahimipasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects. *Thyroid* 2019;29(3):311-21.
- 29) Ibrahimipasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer

- FL, Shaha AR, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1245-52.
- 30) Lee DY, Won JK, Lee SH, Park DJ, Jung KC, Sung MW, et al. Changes of clinicopathologic characteristics and survival outcomes of anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2016;26(3):404-13.
 - 31) Hescot S, Al Ghuzlan A, Henry T, Sheikh-Alard H, Lamartina L, Borget I, et al. Prognostic of recurrence and survival in poorly differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2022;29(11):625-34.
 - 32) Xu B, David J, Dogan S, Landa I, Katabi N, Saliba M, et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology* 2022;80(2):322-37.
 - 33) Dinets A, Gorobeiko M, Hoperia V, Lovin A, Tarasenko S. Papillary thyroid carcinoma coexisting with benign thyroid and parathyroid pathology: clinical and pathomorphological features. *Int J Endocrinol (Ukraine)* 2023;19(4):274-8.
 - 34) Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur Thyroid J* 2022;11(2):e220021.
 - 35) Wong KS, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, Cho NL, Nehs MA, et al. Prognostic significance of extent of invasion in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2019;29(9):1255-61.
 - 36) Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: an analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. *Thyroid* 2021;31(6):933-40.
 - 37) Haddad RI, Bischoff L, Salgado SA, Applewhite M, Bernet V, Blomain E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): Thyroid carcinoma. version 1.2024. Available from: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
 - 38) Gallardo E, Medina J, Sanchez JC, Viudez A, Grande E, Porras I, et al. SEOM clinical guideline thyroid cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):223-35.
 - 39) Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: a narrative review. *Adv Ther* 2020;37(7):3112-28.
 - 40) Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):264-74.
 - 41) Zimmer D, Plitt G, Prendes B, Ku J, Silver N, Lamarre E, et al. Utilizing dynamic risk stratification in patients with tall cell variant papillary thyroid cancer. *Laryngoscope* 2023;133(9):2430-8.
 - 42) Vuong HG, Long NP, Anh NH, Nghi TD, Hieu MV, Hung LP, et al. Papillary thyroid carcinoma with tall cell features is as aggressive as tall cell variant: a meta-analysis. *Endocr Connect* 2018;7(12):R286-R93.
 - 43) Limberg J, Ullmann TM, Stefanova D, Buicko JL, Finnerty BM, Zarnegar R, et al. Does aggressive variant histology without invasive features predict overall survival in papillary thyroid cancer?: a national cancer database analysis. *Ann Surg* 2021;274(3):e276-e81.
 - 44) Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget* 2016;7(26):40792-9.
 - 45) Ho AS, Luu M, Barrios L, Chen I, Melany M, Ali N, et al. Incidence and mortality risk spectrum across aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *JAMA Oncol* 2020;6(5):706-13.
 - 46) Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):1874-80.
 - 47) Bongers PJ, Kluijfhout WP, Verzijl R, Lustgarten M, Vermeer M, Goldstein DP, et al. Papillary thyroid cancers with focal tall cell change are as aggressive as tall cell variants and should not be considered as low-risk disease. *Ann Surg Oncol* 2019;26(8):2533-9.
 - 48) Shafique K, Baloch ZW. Risk stratification of papillary thyroid carcinoma and its variants; from clinicopathologic features to molecular profiling. *Diagn Histopathol* 2019;25(5):143-53.
 - 49) Jiang C, Cheng T, Zheng X, Hong S, Liu S, Liu J, et al. Clinical behaviors of rare variants of papillary thyroid carcinoma are associated with survival: a population-level analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:465-72.
 - 50) Wang S, Xiong Y, Zhao Q, Song H, Yi P, Liu C. Columnar cell papillary thyroid carcinoma prognosis: findings from the SEER database using propensity score matching analysis. *Am J Transl Res* 2019;11(9):6262-70.
 - 51) Nath MC, Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar, and solid. *Adv Anat Pathol* 2018;25(3):172-9.
 - 52) Abazari MA, Soltani M, Moradi Kashkooli F, Raahemifar K. Synthetic 18F-FDG PET image generation using a combination of biomathematical modeling and machine learning. *Cancers (Basel)* 2022;14(11):2786.
 - 53) Donaldson LB, Yan F, Morgan PF, Kaczmar JM, Fernandes JK, Nguyen SA, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2021;72(1):27-39.
 - 54) Ambrosi F, Righi A, Ricci C, Erickson LA, Lloyd RV, Asioli S. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a literature review. *Endocr Pathol* 2017;28(4):293-301.
 - 55) Lee JS, Lee JS, Yun HJ, Kim SM, Chang H, Lee YS, et al. Aggressive subtypes of papillary thyroid carcinoma smaller than 1 cm. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(6):1370-5.
 - 56) Alsweilem M, Alghamdi B, Alotaibi A, Aljomiah A, Al-Hindi H, Murugan AK, et al. Molecular genetics of diffuse sclerosing papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(9):e704-e11.
 - 57) Cavaco D, Martins AF, Cabrera R, Vilar H, Leite V. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: outcomes of 33 cases. *Eur Thyroid J* 2022;11(1):e210020.
 - 58) Kim SY, Shin SJ, Lee DG, Yun HJ, Kim SM, Chang H, et al. Clinicopathological and genetic characteristics of patients

- of different ages with diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(12):3101.
- 59) Vuong HG, Kondo T, Pham TQ, Oishi N, Mochizuki K, Nakazawa T, et al. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;176(4):433-41.
 - 60) Crayton H, Wu K, Leong D, Bhimani N, Gild M, Glover A. Diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma has worse survival than classic papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2023;30(6):e220348.
 - 61) Moreno Egea A, Rodriguez Gonzalez JM, Sola Perez J, Soria Cogollos T, Parrilla Paricio P. Prognostic value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1993;19(6):517-21.
 - 62) Terry JH, St John SA, Karkowski FJ, Suarez JR, Yassa NH, Platica CD, et al. Tall cell papillary thyroid cancer: incidence and prognosis. *Am J Surg* 1994;168(5):459-61.
 - 63) Segal K, Friedental R, Lubin E, Shvero J, Sulkes J, Feinmesser R. Papillary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(4):356-63.
 - 64) Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12(1):22-7.
 - 65) Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 2007;17(7):655-61.
 - 66) Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38(2):212-9.
 - 67) Leung AK, Chow SM, Law SC. Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118(1):32-8.
 - 68) Beninato T, Scognamiglio T, Kleiman DA, Uccelli A, Vaca D, Fahey TJ 3rd, et al. Ten percent tall cells confer the aggressive features of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2013;154(6):1331-6; discussion 6.
 - 69) Regalbuto C, Malandrino P, Frasca F, Pellegriti G, Le Moli R, Vigneri R, et al. The tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathological features and outcomes. *J Endocrinol Invest* 2013;36(4):249-54.
 - 70) Prendiville S, Burman KD, Ringel MD, Shmookler BM, Deeb ZE, Wolfe K, et al. Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(3):352-7.
 - 71) Russo M, Malandrino P, Moleti M, Vermiglio F, Violi MA, Marturano I, et al. Tall cell and diffuse sclerosing variants of papillary thyroid cancer: outcome and predicting value of risk stratification methods. *J Endocrinol Invest* 2017;40(11):1235-41.
 - 72) Song E, Jeon MJ, Oh HS, Han M, Lee YM, Kim TY, et al. Do aggressive variants of papillary thyroid carcinoma have worse clinical outcome than classic papillary thyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol* 2018;179(3):135-42.
 - 73) Scholfield DW, Fitzgerald CW, Alzumaili B, Eagan A, Xu B, Martinez G, et al. Diffuse sclerosing papillary thyroid carcinoma: clinicopathological characteristics and prognostic implications compared with classic and tall cell papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2023;30(8):4761-70.
 - 74) Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998;82(4):740-53.
 - 75) Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nose V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(5):739-49.
 - 76) Cho J, Shin JH, Hahn SY, Oh YL. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: ultrasonographic and clinical differentiation between the indolent and aggressive types. *Korean J Radiol* 2018;19(5):1000-5.
 - 77) Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(1):44-52.
 - 78) Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid* 2014;24(6):958-65.
 - 79) Amacher AM, Goyal B, Lewis JS Jr, El-Mofty SK, Chernock RD. Prevalence of a hobnail pattern in papillary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid carcinoma: a possible manifestation of high-grade transformation. *Am J Surg Pathol* 2015;39(2):260-5.
 - 80) Teng L, Deng W, Lu J, Zhang J, Ren X, Duan H, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: molecular profiling and comparison to classical papillary thyroid carcinoma, poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(13):22023-33.
 - 81) Spyroglou A, Kostopoulos G, Tseleni S, Toulis K, Bramis K, Mastorakos G, et al. Hobnail papillary thyroid carcinoma, a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(11):2785.
 - 82) Malandrino P, Russo M, Regalbuto C, Pellegriti G, Moleti M, Caff A, et al. Outcome of the diffuse sclerosing variant of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2016;26(9):1285-92.
 - 83) Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol* 2001;25(12):1478-84.
 - 84) Vuong HG, Odate T, Duong UNP, Mochizuki K, Nakazawa T, Katoh R, et al. Prognostic importance of solid variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2018;40(7):1588-97.
 - 85) Vural C, Kiraz U, Turan G, Ozkara SK, Sozen M, Cetinarslan B. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: an analysis of 28 cases with current literature. *Ann Diagn Pathol* 2021;52:151737.
 - 86) Xu B, Viswanathan K, Zhang L, Edmund LN, Ganly O, Tuttle RM, et al. The solid variant of papillary thyroid carcinoma: a multi-institutional retrospective study. *Histo-*

- pathology 2022;81(2):171-82.
- 87) Diker-Cohen T, Hirsch D, Shimon I, Bachar G, Akirov A, Duskin-Bitan H, et al. Impact of minimal extra-thyroid extension in differentiated thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018. [Online ahead of print]
 - 88) Castagna MG, Forleo R, Maino F, Fralassi N, Barbato F, Palmitesta P, et al. Small papillary thyroid carcinoma with minimal extrathyroidal extension should be managed as ATA low-risk tumor. *J Endocrinol Invest* 2018;41(9):1029-35.
 - 89) He Q, Ji F, Fu X, Li Z, Qiu X. "Micro" extrathyroidal extension in risk stratification for papillary thyroid carcinoma: should it be in the intermediate-risk or high-risk group? A single-center retrospective study. *Cancer Manag Res* 2022;14: 3181-90.
 - 90) Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2011;150(6):1242-9.
 - 91) Kang IK, Kim K, Bae JS, Kim JS. Is completion thyroidectomy necessary in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent lobectomy? *Korean J Head Neck Oncol* 2021;37(2):25-31.
 - 92) Xu M, Xi Z, Zhao Q, Yang W, Tan J, Yi P, et al. Causal inference between aggressive extrathyroidal extension and survival in papillary thyroid cancer: a propensity score matching and weighting analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14: 1149826.
 - 93) Zhang L, Liu J, Wang P, Xue S, Li J, Chen G. Impact of gross strap muscle invasion on outcome of differentiated thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:1687.
 - 94) Liu Z, Huang Y, Chen S, Hu D, Wang M, Zhou L, et al. Minimal extrathyroidal extension affects the prognosis of differentiated thyroid cancer: is there a need for change in the AJCC classification system? *PLoS One* 2019;14(6):e0218171.
 - 95) Abraham E, Roshan D, Tran B, Wykes J, Campbell P, Ebrahimi A. The extent of extrathyroidal extension is a key determinant of prognosis in T4a papillary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2019;120(6):1016-22.
 - 96) Kim Y, Kim YS, Bae JS, Kim JS, Kim K. Is gross extrathyroidal extension to strap muscles (T3b) only a risk factor for recurrence in papillary thyroid carcinoma? A propensity score matching study. *Cancers (Basel)* 2022;14(10):2370.
 - 97) Jang A, Jin M, Kim WW, Jeon MJ, Sung TY, Song DE, et al. Prognosis of patients with 1-4 cm papillary thyroid cancer who underwent lobectomy: focus on gross extrathyroidal extension invading only the strap muscles. *Ann Surg Oncol* 2022;29(12):7835-42.
 - 98) Lyu YS, Pyo JS, Cho WJ, Kim SY, Kim JH. Clinicopathological significance of papillary thyroid carcinoma located in the isthmus: a meta-analysis. *World J Surg* 2021; 45(9):2759-68.
 - 99) Park JO, Kim JH, Joo YH, Kim SY, Kim GJ, Kim HB, et al. Guideline for the surgical management of locally invasive differentiated thyroid cancer from the Korean Society of Head and Neck Surgery. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2023;16(1):1-19.
 - 100) Yin DT, Yu K, Lu RQ, Li X, Xu J, Lei M. Prognostic impact of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(52):e5794.
 - 101) Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, Sebo TJ, Reinalda MS. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery* 2016;159(1):11-9.
 - 102) Harries V, McGill M, Yuan A, Wang LY, Tuttle RM, Shaha AR, et al. Does macroscopic extrathyroidal extension to the strap muscles alone affect survival in papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 2022;171(5):1341-7.
 - 103) Zuhur SS, Aggul H, Avci U, Erol S, Tuna MM, Uysal S, et al. The impact of microscopic extrathyroidal extension on the clinical outcome of classic subtype papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter study. *Endocrine* 2024;83(3):700-7.
 - 104) Park JS, Chang JW, Liu L, Jung SN, Koo BS. Clinical implications of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol* 2017;72:183-7.
 - 105) Beom Heo D, Piao Y, Hee Lee J, Ju SH, Yi HS, Su Kim M, et al. Completion thyroidectomy may not be required for papillary thyroid carcinoma with multifocality, lymphovascular invasion, extrathyroidal extension to the strap muscles, or five or more central lymph node micrometastasis. *Oral Oncol* 2022;134:106115.
 - 106) Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Shimizu K, Miyauchi A. Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size. *World J Surg* 2010;34(12):3007-14.
 - 107) Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006;30(5):780-6.
 - 108) Hotomi M, Sugitani I, Toda K, Kawabata K, Fujimoto Y. A novel definition of extrathyroidal invasion for patients with papillary thyroid carcinoma for predicting prognosis. *World J Surg* 2012;36(6):1231-40.
 - 109) Danilovic DLS, Castroneves LA, Suemoto CK, Elias LO, Soares IC, Camargo RY, et al. Is there a difference between minimal and gross extension into the strap muscles for the risk of recurrence in papillary thyroid carcinomas? *Thyroid* 2020;30(7):1008-16.
 - 110) Li G, Li R, Song L, Chen W, Jiang K, Tang H, et al. Implications of extrathyroidal extension invading only the strap muscles in papillary thyroid carcinomas. *Thyroid* 2020;30(1): 57-64.
 - 111) Amit M, Boonsripitayanon M, Goepfert RP, Tam S, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Extrathyroidal extension: does strap muscle invasion alone influence recurrence and survival in patients with differentiated thyroid cancer? *Ann Surg Oncol* 2018;25(11):3380-8.
 - 112) Park SY, Kim HI, Kim JH, Kim JS, Oh YL, Kim SW, et al. Prognostic significance of gross extrathyroidal extension invading only strap muscles in differentiated thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2018;105(9):1155-62.
 - 113) Wang LY, Nixon IJ, Patel SG, Palmer FL, Tuttle RM,

- Shaha A, et al. Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2016;160(3):738-46.
- 114) Sanabria A, Kowalski LP, Nixon IJ, Simo R. Microscopic positive surgical margins in thyroid carcinoma: a proposal for thyroid oncology teams. *Langenbecks Arch Surg* 2021;406(3):563-9.
- 115) Ito Y, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, et al. Local prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma who were intra-operatively diagnosed as having minimal invasion of the trachea: a 17-year experience in a single institute. *Asian J Surg* 2009;32(2):102-8.
- 116) Gronlund MP, Jensen JS, Hahn CH, Gronhoj C, Buchwald CV. Risk factors for recurrence of follicular thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid* 2021;31(10):1523-30.
- 117) Lo TE, Canto AU, Maningat PD. Risk factors for recurrence in filipinos with well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30(4):543-50.
- 118) Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C, Koukoulis G, Tzaneta M, Koumoussi P, et al. Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(5):643-54.
- 119) Enomoto K, Enomoto Y, Uchino S, Yamashita H, Noguchi S. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocr J* 2013;60(5):629-35.
- 120) Kim WG, Kim TY, Kim TH, Jang HW, Jo YS, Park YJ, et al. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid in iodine-sufficient area: retrospective analysis of Korean multicenter data. *Korean J Intern Med* 2014;29(3):325-33.
- 121) Zhang T, He L, Wang Z, Dong W, Sun W, Zhang P, et al. Risk factors for death of follicular thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2023;82(3):457-66.
- 122) O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(2):181-5.
- 123) Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1986;10(4):246-55.
- 124) Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD. Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas. *Surg Oncol* 2011;20(1):1-6.
- 125) Yamazaki H, Katoh R, Sugino K, Matsuzaki K, Masaki C, Akaishi J, et al. Encapsulated angioinvasive follicular thyroid carcinoma: prognostic impact of the extent of vascular invasion. *Ann Surg Oncol* 2022. [Online ahead of print]
- 126) Lee YM, Lee YH, Song DE, Kim WB, Sung TY, Yoon JH, et al. Prognostic impact of further treatments on distant metastasis in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma: verification using inverse probability of treatment weighting. *World J Surg* 2017;41(1):138-45.
- 127) Matsuura D, Yuan A, Wang L, Ranganath R, Adilbay D, Harries V, et al. Follicular and Hurthle cell carcinoma: comparison of clinicopathological features and clinical outcomes. *Thyroid* 2022;32(3):245-54.
- 128) Leong D, Gill AJ, Turchini J, Waller M, Clifton-Bligh R, Glover A, et al. The prognostic impact of extent of vascular invasion in follicular thyroid carcinoma. *World J Surg* 2023;47(2):412-20.
- 129) Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Higashiyama T, Kihara M, Onoda N, et al. Prognostic factors for follicular thyroid carcinoma: the importance of vascular invasion. *Endocr J* 2022;69(9):1149-56.
- 130) D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004;100(6):1123-9.
- 131) Jin M, Kim ES, Kim BH, Kim HK, Yi HS, Jeon MJ, et al. Clinical implication of World Health Organization classification in patients with follicular thyroid carcinoma in South Korea: a multicenter cohort study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35(3):618-27.
- 132) Kim HJ, Sung JY, Oh YL, Kim JH, Son YI, Min YK, et al. Association of vascular invasion with increased mortality in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma but not widely invasive follicular thyroid carcinoma. *Head Neck* 2014;36(12):1695-700.
- 133) Ito Y, Hirokawa M, Fujishima M, Masuoka H, Higashiyama T, Kihara M, et al. Prognostic significance of vascular invasion and cell-proliferation activity in widely invasive follicular carcinoma of the thyroid. *Endocr J* 2021;68(8):881-8.
- 134) Xu B, Wang L, Tuttle RM, Ganly I, Ghossein R. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol* 2015;46(12):1789-98.
- 135) Yamazaki H, Sugino K, Katoh R, Matsuzaki K, Kitagawa W, Nagahama M, et al. New insights on the importance of the extent of vascular invasion in widely invasive follicular thyroid carcinoma. *World J Surg* 2023;47(11):2767-75.
- 136) Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159(6):659-73.
- 137) Park JH, Yoon JH. Lobectomy in patients with differentiated thyroid cancer: indications and follow-up. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(7):R381-R93.
- 138) Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(3):309-12.
- 139) Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M. The clinicopathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg* 2002;183(1):80-6.
- 140) Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2005;241(4):640-6.
- 141) Wreesmann VB, Nixon IJ, Rivera M, Katabi N, Palmer F, Ganly I, et al. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(5):503-8.
- 142) Reilly J, Faridmoayer E, Lapkus M, Pastewski J, Sun F, Elassar H, et al. Vascular invasion predicts advanced tumor

- characteristics in papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 2022;223(3):487-91.
- 143) Suh YJ, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE, Park YJ, et al. Factors affecting the locoregional recurrence of conventional papillary thyroid carcinoma after surgery: a retrospective analysis of 3381 patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3543-9.
 - 144) de Castro TP, Waissmann W, Simoes TC, de Mello RC, Carvalho DP. Predictors for papillary thyroid cancer persistence and recurrence: a retrospective analysis with a 10-year follow-up cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(3):466-74.
 - 145) Sorrenti S, Carbotta G, Di Matteo FM, Catania A, Pironi D, Tartaglia F, et al. Evaluation of clinicopathological and molecular parameters on disease recurrence of papillary thyroid cancer patient: a retrospective observational study. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3637.
 - 146) Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg* 2004;198(3):341-8.
 - 147) Cao J, Hu JL, Chen C, Wang QL, Fang XH, Zhang Y, et al. Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrence-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. *J Clin Pathol* 2016;69(10):872-7.
 - 148) Chereau N, Tresallet C, Noullet S, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, et al. Does the T1 subdivision correlate with the risk of recurrence of papillary thyroid cancer? *Langenbecks Arch Surg* 2016;401(2):223-30.
 - 149) Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, Perkins DG, Veinot JP, Thomas J, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hurthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology* 2002;34(3):239-44.
 - 150) Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol* 2011;24(12):1545-52.
 - 151) Kim JM, Kim TY, Kim WB, Gong G, Kim SC, Hong SJ, et al. Lymphovascular invasion is associated with lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116(11):2081-5.
 - 152) Lee E, Jung W, Woo JS, Lee JB, Shin BK, Kim HK, et al. Tumor sprouting in papillary thyroid carcinoma is correlated with lymph node metastasis and recurrence. *Korean J Pathol* 2014;48(2):117-25.
 - 153) Amin SN, Shinn JR, Naguib MM, Netterville JL, Rohde SL. Risk factors and outcomes of postoperative recurrent well-differentiated thyroid cancer: a single institution's 15-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(4):469-75.
 - 154) Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007;13(5):498-512.
 - 155) Kim KJ, Kim SM, Lee YS, Chung WY, Chang HS, Park CS. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):125-31.
 - 156) Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3241-50.
 - 157) La Greca A, Xu B, Ghossein R, Tuttle RM, Sabra MM. Patients with multifocal macroscopic papillary thyroid carcinoma have a low risk of recurrence at early follow-up after total thyroidectomy and radioactive iodine treatment. *Eur Thyroid J* 2017;6(1):31-9.
 - 158) Jeon YW, Gwak HG, Lim ST, Schneider J, Suh YJ. Long-term prognosis of unilateral and multifocal papillary thyroid microcarcinoma after unilateral lobectomy versus total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 2019;26(9):2952-8.
 - 159) Kim H, Kwon H. Bilaterality as a risk factor for recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(22):5414.
 - 160) Harries V, Wang LY, McGill M, Xu B, Tuttle RM, Wong RJ, et al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 2020;167(1):10-7.
 - 161) Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2013;37(2):376-84.
 - 162) Omi Y, Haniu K, Kamio H, Fujimoto M, Yoshida Y, Horiuchi K, et al. Pathological multifocality is not a prognosis factor of papillary thyroid carcinoma: a single-center, retrospective study. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):394.
 - 163) Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5723-9.
 - 164) Kim JM. The clinical importance of multifocality on tumor recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg* 2021;10(1):273-8.
 - 165) Choi WR, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Multifocality of papillary thyroid carcinoma as a risk factor for disease recurrence. *Oral Oncol* 2019;94:106-10.
 - 166) Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, Or K, Markus E, Hirsch D, et al. Multifocality is not an independent prognostic factor in papillary thyroid cancer: a propensity score-matching analysis. *Thyroid* 2019;29(4):513-22.
 - 167) Kim Y, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Risk factors for lateral neck recurrence of N0/N1a papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(12):3609-16.
 - 168) Li X, Zhao C, Hu D, Yu Y, Gao J, Zhao W, et al. Hemithyroidectomy increases the risk of disease recurrence in patients with ipsilateral multifocal papillary thyroid carcinoma. *Oncol Lett* 2013;5(4):1412-6.
 - 169) Jarzab B, Dedecjus M, Lewiński M, Adamczewski Z, Bakula-Zalewska E, Bądkys-Waligórska A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients - Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych - Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. *Endokrynol Pol* 2022;73(2):173-300.

- 170) Cranshaw IM, Carnaille B. *Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? Surg Oncol* 2008;17(3):253-8.
- 171) Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. *A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. Surgery* 2004;135(2):139-48.
- 172) Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. *The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid* 2012; 22(11):1144-52.
- 173) Kim HI, Hyeon J, Park SY, Ahn HS, Kim K, Han JM, et al. *Impact of extranodal extension on risk stratification in papillary thyroid carcinoma. Thyroid* 2019;29(7):963-70.
- 174) Chidambaranathan N, Thiagarajan S, Gurukeerthi B, Sathe P, Samel P, Ramalingam N, et al. *The significance of the presence of extranodal extension in the metastatic node of differentiated thyroid cancer: a proposal for modification in the American Thyroid Association (ATA) risk stratification. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2024;281(4):1923-31.
- 175) Hwangbo Y, Kim JM, Park YJ, Lee EK, Lee YJ, Park DJ, et al. *Long-term recurrence of small papillary thyroid cancer and its risk factors in a Korean multicenter study. J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(2):625-33.
- 176) Nam SH, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. *Nodal factors predictive of recurrence after thyroidectomy and neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Thyroid* 2018;28(1):88-95.
- 177) Lee YC, Na SY, Park GC, Han JH, Kim SW, Eun YG. *Occult lymph node metastasis and risk of regional recurrence in papillary thyroid cancer after bilateral prophylactic central neck dissection: a multi-institutional study. Surgery* 2017; 161(2):465-71.
- 178) Zheng CM, Ji YB, Song CM, Ge MH, Tae K. *Number of metastatic lymph nodes and ratio of metastatic lymph nodes to total number of retrieved lymph nodes are risk factors for recurrence in patients with clinically node negative papillary thyroid carcinoma. Clin Exp Otorhinolaryngol* 2018;11(1): 58-64.
- 179) Ryu IS, Song CI, Choi SH, Roh JL, Nam SY, Kim SY. *Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma. Ann Surg Oncol* 2014;21(1):277-83.
- 180) Urken ML, Haser GC, Likhterov I, Wenig BM. *The impact of metastatic lymph nodes on risk stratification in differentiated thyroid cancer: have we reached a higher level of understanding? Thyroid* 2016;26(4):481-8.
- 181) Veronese N, Luchini C, Nottegar A, Kaneko T, Sergi G, Manzato E, et al. *Prognostic impact of extra-nodal extension in thyroid cancer: a meta-analysis. J Surg Oncol* 2015;112(8): 828-33.
- 182) Lee CW, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. *Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck. Ann Surg Oncol* 2015;22(1):117-24.
- 183) Mansour J, Sagiv D, Alon E, Talmi Y. *Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma. J Laryngol Otol* 2018;132(1):8-13.
- 184) Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, et al. *The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol* 2013;168(2): 219-25.
- 185) Chang YW, Kim HS, Jung SP, Kim HY, Lee JB, Bae JW, et al. *Pre-ablation stimulated thyroglobulin is a better predictor of recurrence in pathological N1a papillary thyroid carcinoma than the lymph node ratio. Int J Clin Oncol* 2016;21(5):862-8.
- 186) Park YM, Wang SG, Shin DH, Kim IJ, Son SM, Lee BJ. *Lymph node status of lateral neck compartment in patients with N1b papillary thyroid carcinoma. Acta Otolaryngol* 2016; 136(3):319-24.
- 187) Kang IK, Park J, Bae JS, Kim JS, Kim K. *Lymph node ratio predicts recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma with low lymph node yield. Cancers (Basel)* 2023;15(11):2947.
- 188) Hu Y, Wang Z, Dong L, Zhang L, Xiuyang L. *The prognostic value of lymph node ratio for thyroid cancer: a meta-analysis. Front Oncol* 2024;14:1333094.
- 189) Lee J, Lee SG, Kim K, Yim SH, Ryu H, Lee CR, et al. *Clinical value of lymph node ratio integration with the 8(th) edition of the UICC TNM classification and 2015 ATA risk stratification systems for recurrence prediction in papillary thyroid cancer. Sci Rep* 2019;9(1):13361.
- 190) Seok J, Ryu CH, Park SY, Lee CY, Lee YK, Hwangbo Y, et al. *Factors affecting central node metastasis and metastatic lymph node ratio in papillary thyroid cancer. Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;165(4):519-27.
- 191) Pelttari H, Valimaki MJ, Loyttyniemi E, Schalin-Jantti C. *Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. Eur J Endocrinol* 2010;163(5):757-63.
- 192) 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.
- 193) Giovannella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M. *Thyroglobulin measurement before rhTSH-aided I31I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):659-63.
- 194) Giovannella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. *Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. Clin Chem Lab Med* 2005; 43(8):843-7.
- 195) Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, Sluiter WJ, Plukker JT, Dierckx RA, et al. *The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation. Eur J Endocrinol* 2008;158(1):77-83.
- 196) Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, et al. *Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for*

- radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2010;32(6):689-98.
- 197) Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1440-5.
 - 198) Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45(6):988-94.
 - 199) Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med* 2013;38(1):18-24.
 - 200) Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2011;34(11):855-60.
 - 201) Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(1):58-64.
 - 202) Lin JD, Huang MJ, Hsu BR, Chao TC, Hsueh C, Liu FH, et al. Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Surg Oncol* 2002;80(1):45-51.
 - 203) Alzahrani AS, Al Mandil M, Chaudhary MA, Ahmed M, Mohammed GE. Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2002;131(4):443-9.
 - 204) Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, da Cruz MD, Dias F, et al. Thyroid lobectomy is associated with excellent clinical outcomes in properly selected differentiated thyroid cancer patients with primary tumors greater than 1 cm. *J Thyroid Res* 2013;2013:398194.
 - 205) 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.
 - 206) Janovsky CC, Maciel RM, Camacho CP, Padovani RP, Nakabashi CC, Yang JH, et al. A prospective study showing an excellent response of patients with low-risk differentiated thyroid cancer who did not undergo radioiodine remnant ablation after total thyroidectomy. *Eur Thyroid J* 2016;5(1):44-9.
 - 207) Matrone A, Faranda A, Latrofa F, Gambale C, Stefani Donati D, Molinaro E, et al. Thyroglobulin changes are highly dependent on TSH in low-risk DTC patients not treated with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):dgaa297.
 - 208) 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.
 - 209) Li X, Kwon H. The impact of BRAF mutation on the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2056.
 - 210) Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, et al. Effects of coexistent BRAF(V600E) and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2017;27(5):651-60.
 - 211) Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(5):411-7.
 - 212) 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.
 - 213) Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson PW, Xing M. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality. *JAMA Oncol* 2017;3(2):202-8.
 - 214) Ebina A, Togashi Y, Baba S, Sato Y, Sakata S, Ishikawa M, et al. TERT promoter mutation and extent of thyroidectomy in patients with 1-4 cm intrathyroidal papillary carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2115.
 - 215) Bournaud C, Descotes F, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, de la Fouchardiere C, Giraudet AL, et al. TERT promoter mutations identify a high-risk group in metastasis-free advanced thyroid carcinoma. *Eur J Cancer* 2019;108:41-9.
 - 216) Kim SY, Kim T, Kim K, Bae JS, Kim JS, Jung CK. Highly prevalent BRAF V600E and low-frequency TERT promoter mutations underlie papillary thyroid carcinoma in Koreans. *J Pathol Transl Med* 2020;54(4):310-7.
 - 217) Lee J, Ha EJ, Roh J, Kim HK. Presence of TERT +/- BRAF V600E mutation is not a risk factor for the clinical management of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Surgery* 2021;170(3):743-7.
 - 218) Choi YS, Choi SW, Yi JW. Prospective analysis of TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma at a single institution. *J Clin Med* 2021;10(10):2179.
 - 219) Yang H, Park H, Ryu HJ, Heo J, Kim JS, Oh YL, et al. Frequency of TERT promoter mutations in real-world analysis of 2,092 thyroid carcinoma patients. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(4):652-63.
 - 220) Kim SY, Jung CK. Frequency of TERT promoter mutations in real-world analysis of 2,092 thyroid carcinoma patients (Endocrinol Metab 2022;37:652-63, Heera Yang et al.). *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(6):947-8.
 - 221) Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao XH, West BL, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest* 2011;121(12):4700-11.

- 222) Luo Y, Jiang H, Xu W, Wang X, Ma B, Liao T, *et al.* *Clinical, pathological, and molecular characteristics correlating to the occurrence of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis.* *Front Oncol* 2020;10:549882.