

# 2016년 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료 권고안 개정안

서울특별시 보라매병원 내과<sup>1</sup>, 국립암센터 갑상선암센터 내과<sup>2</sup>, 이비인후과<sup>16</sup>, 전남대학교 의과대학 내과<sup>3</sup>, 연세대학교 의과대학 이비인후과<sup>4</sup>, 외과<sup>8</sup>, 성균관대학교 의과대학 내과<sup>5</sup>, 부산대학교 의과대학 내과<sup>6</sup>, 이비인후과<sup>14</sup>, 휴먼영상의학센터 영상의학과<sup>7</sup>, 서울대학교 의과대학 병리과<sup>9</sup>, 핵의학과<sup>17</sup>, 충북대학교 의과대학 외과<sup>10</sup>, 인제대학교 의과대학 핵의학과<sup>11</sup>, 고려대학교 의과대학 이비인후과<sup>12</sup>, 울산대학교 의과대학 영상의학과<sup>13</sup>, 외과<sup>15</sup>, 내과<sup>18</sup>, 한림대학교 의과대학 이비인후과<sup>19</sup>

이가희<sup>1</sup>, 이은경<sup>2</sup>, 강호철<sup>3</sup>, 고윤우<sup>4</sup>, 김선욱<sup>5</sup>, 김인주<sup>6</sup>, 나동규<sup>7</sup>, 남기현<sup>8</sup>, 박소연<sup>9</sup>, 박진우<sup>10</sup>, 배상균<sup>11</sup>, 백승국<sup>12</sup>, 백정환<sup>13</sup>, 이병주<sup>14</sup>, 정기욱<sup>15</sup>, 정유석<sup>16</sup>, 천기정<sup>17</sup>, 김원배<sup>18</sup>, 정재훈<sup>5</sup>, 노영수<sup>19</sup>

## 2016 Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer

Ka Hee Yi<sup>1</sup>, Eun Kyung Lee<sup>2</sup>, Ho-Cheol Kang<sup>3</sup>, Yunwoo Koh<sup>4</sup>, Sun Wook Kim<sup>5</sup>, In Joo Kim<sup>6</sup>, Dong Gyu Na<sup>7</sup>, Kee-Hyun Nam<sup>8</sup>, So Yeon Park<sup>9</sup>, Jin Woo Park<sup>10</sup>, Sang Kyun Bae<sup>11</sup>, Seung-Kuk Baek<sup>12</sup>, Jung Hwan Baek<sup>13</sup>, Byung-Joo Lee<sup>14</sup>, Ki-Wook Chung<sup>15</sup>, Yuh-Seog Jung<sup>16</sup>, Gi Jeong Cheon<sup>17</sup>, Won Bae Kim<sup>18</sup>, Jae Hoon Chung<sup>5</sup> and Young-Soo Rho<sup>19</sup>

Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center<sup>1</sup>, Departments of Internal Medicine<sup>2</sup> and Otorhinolaryngology<sup>16</sup>, Center for Thyroid Cancer, National Cancer Center, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School<sup>3</sup>, Departments of Otorhinolaryngology<sup>4</sup> and Surgery<sup>8</sup>, College of Medicine, Yonsei University, Department of Medicine, Thyroid Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>5</sup>, Departments of Internal Medicine<sup>6</sup>, and Otorhinolaryngology<sup>14</sup>, College of Medicine, Pusan National University, Department of Radiology, Human Medical Imaging and Intervention Center<sup>7</sup>, Departments of Pathology<sup>9</sup> and Nuclear Medicine<sup>17</sup>, Seoul National University College of Medicine, Department of Surgery, College of Medicine, Chungbuk National University<sup>10</sup>, Department of Nuclear Medicine, Inje University College of Medicine<sup>11</sup>, Department of Otorhinolaryngology, College of Medicine, Korea University<sup>12</sup>, Departments of Radiology<sup>13</sup>, Surgery<sup>15</sup> and Internal Medicine<sup>18</sup>, University of Ulsan College of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Hallym University College of Medicine<sup>19</sup>, Korea

### 서론

갑상선결절은 매우 흔한 질환으로, 그 임상적 중요성은 결절의 일부(7-15%)가 갑상선암이라는 사실에 근거한다. 2000년대 들어 고해상도 초음파 기기가 임상에서 널리 쓰이게 되면서 전 세계적으로 갑상선암, 그중에서도 갑상선 미세유두암의 빈도가 빠른 속도로 증가

하였다. 이에 따라 축적된 임상 경험 및 자료를 바탕으로 갑상선결절 및 갑상선분화암의 진단과 치료 분야에서 많은 임상연구 논문들이 발표되었고, 이를 반영하여 여러 나라에서 관련 학회를 중심으로 갑상선결절 및 갑상선암의 치료 가이드라인들이 제정되고 또 수차례 개정되었다.

국내에서는 2007년 대한내분비학회 갑상선분과회 주도하에 국내 주요 의료기관들에서 갑상선질환 환자

Correspondence: Ka Hee Yi, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Boramaero 5-gil, Dongjakgu, Seoul 07061, Korea  
Tel: 82-2-870-3864, Fax: 82-2-870-3866, E-mail: khyi@snu.ac.kr

본 진료 권고안은 대한갑상선학회에서 제정하였으며, 대한내분비학회, 대한병리학회 소속 갑상선병리연구회, 대한갑상선영상의학학회, 대한갑상선내분비외과학회, 대한갑상선두경부외과학회 및 대한핵의학학회에서 공동 검토하였습니다.

Copyright © 2016, 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.

Table 1. 갑상선결절 및 암 진료 권고안의 권고수준

권고수준	정 의
1	강력히 권고함: 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 충분하고도 객관적인 근거가 있는 경우
2	일반적으로 권고함: 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 있지만, 근거가 확실하지 않아 일률적으로 행하라고 권고하기 어렵거나 근거가 간접적인 경우
3	가급적 권고함: 환자의 상황과 전문가의 의견(expert opinion)에 따라 권고하는 사항
4	권고 보류: 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 없거나 이견이 많아서, 해당 행위를 하는 것에 대해 찬성도 반대도 하지 않음

를 진료하고 있는 대한내분비학회 회원인 내과 전문의, 갑상선 수술을 담당하고 있는 대한내분비외과학회 회원인 외과 전문의, 대한핵의학회가 추천한 핵의학과 전문의 등으로 구성된 “갑상선결절 및 암 진료 지침 제정위원회”에서 “갑상선결절 및 암 진료 권고안”<sup>1)</sup>을 제정한 이후, 2010년 대한갑상선학회에서 “2010 대한갑상선학회 갑상선결절 및 갑상선암 진료 권고안 개정안”<sup>2)</sup>을 제정하여 발표하였다. 이러한 과정에서 약 10여 년 이상 갑상선 미세유두암에 대한 임상자료들이 축적되면서, 미세유두암이 임상적 의미를 가지는 갑상선암으로 진행할 것인지, 그래서 조기 발견하여 치료를 하는 것이 이득이 있는 것인지에 대한 논란이 제기되었다.

그러던 중, 최근에 일본에서 갑상선 미세유두암에 대해 진단 즉시 수술하지 않고 초음파검사로 추적관찰한 연구결과가 발표되었는데, 크기 증가 또는 림프절전이 발생 등으로 정의한 암의 진행 비율이 낮았다.<sup>3,4)</sup> 이를 근거로, 갑상선암의 빈도가 급격히 증가한 데 비해 사망률이 증가하지 않는 것이 효율적인 치료 때문이라기보다는 갑상선암 자체의 생물학적 특성 때문일 것이라는 해석 하에,<sup>5)</sup> 미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA)에서는 갑상선결절 및 갑상선분화암의 진단과 치료 분야에서 좀 더 보존적으로 접근하려는 가이드라인을 제정하여 발표하였다.<sup>6)</sup> 또한 우리나라에서도 최근 국립암센터 주관 암 검진 권고안 제정사업의 일환으로 진행된 갑상선암 검진 권고안 제정 작업 결과 정상 성인에서 초음파를 이용한 갑상선암 선별검사를 일률적으로 권고하지는 않는다는 검진 권

고안<sup>7)</sup>이 발표되는 등 보건의로 환경의 변화도 급격히 진행되어 새로운 진료 권고안의 필요성이 대두되었다.

대한갑상선학회에서는 우리 실정에 맞는 권고안의 개정을 위하여, 2015년도 미국갑상선학회,<sup>6)</sup> 2016년도 AACE/ACE/AME (American Association of Clinical Endocrinologists/Association of Clinical Endocrinology/Associazione Medici Endocrinologi)<sup>8)</sup> 권고안을 참고로 하여, 대한갑상선학회를 구성하고 있는 각 학회에서 추천한 내과, 병리과, 영상의학과, 외과, 이비인후과, 핵의학과 전문의로 구성된 “갑상선결절 및 암 진료 권고안 개정위원회”를 구성하여 개정안의 초안을 작성하고, 작성된 초안을 2016 대한갑상선학회 춘계학술대회에서 공청회를 가진 후, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정하였다.

본 진료 권고안 개정안은 1) 갑상선결절의 진단 및 치료, 2) 갑상선분화암의 초기 치료, 3) 갑상선분화암의 장기 치료 및 추적 등의 세 부분으로 구성되어 있고, 각 부문에서 중요한 내용들은 권고 사항으로 기술하였으며 각 권고 사항에 대한 권고수준은 Table 1과 같다. 본 개정안에서 변경된 주요 내용은 1) 갑상선결절에서 위험인자에 따른 초음파유도하 세침흡인검사를 시행하는 크기 기준, 2) 1 cm 미만의 결절에 대한 갑상선 세침흡인세포검사(fine needle aspiration cytology; FNAC) 결과 “악성”으로 나왔을 때 치료로 수술 및 적극적 감시(active surveillance)의 도입, 3) 갑상선암의 수술 범위 및 림프절절제 범위에 대한 것이다.

## 갑상선결절

갑상선결절은 촉진 혹은 초음파검사로 주변의 정상 갑상선조직과 뚜렷하게 구별되는 병변이다. 그러나 촉진되는 결절성 병변이 반드시 영상학적 이상 소견과 일치하지 않을 수 있으며,<sup>9)</sup> 이러한 병변은 갑상선결절의 정의에 맞지 않는다. 촉진되지 않지만 초음파 혹은 다른 영상학적 검사에서 발견되는 결절을 “우연히 발견된 결절” 혹은 “우연종”이라 한다. 촉진되지 않는 결절도 같은 크기의 촉진되는 결절과 동등한 악성의 위험이 있다.<sup>10)</sup> 일반적으로 크기가 1 cm 이상인 결절이 임상적으로 의미 있는 암의 위험이 있으므로 검사를 시행한다.

### 가족 중에 갑상선분화암 환자가 있는 경우 갑상선암 선별검사의 역할

· 가족 중에 갑상선분화암 환자가 있는 경우 가족 구성원들에게 시행하는 선별검사는 조기 진단은 가능하나 이 환율과 사망률을 낮춘다는 증거가 없으므로 이러한 목적의 초음파검사를 일률적으로 권고하지는 않는다. 권고수준 4

암의 위험도가 높은 환자들에게 선별검사는 1) 환자에게 명확한 질환의 위험이 있거나; 2) 선별검사로 인해 조기에 암을 진단할 수 있거나; 3) 조기 진단이 질환의 재발, 환자의 생존율 등에 큰 영향을 미칠 때 시행된다.

갑상선분화암의 5-10%는 가족성으로 발생한다고 알려져 있으나 가족 구성원 중 2명 이상의 갑상선분화암 환자가 있으면 가족성이라고 할 수 있는지도 아직 불분명한 상태이며,<sup>11)</sup> 예후에 대해서도 더 공격적이고 예후가 나쁘다는 연구 결과도 있으나<sup>12,13)</sup> 가족성이 아닌 경우와 차이가 없다는 보고<sup>14)</sup>도 있다. 또한 갑상선분화암의 재발이나 사망을 줄이고 질환을 예방하기 위한 선별검사의 효과에 대한 연구는 현재까지 보고된 바가 없다. 때문에 현재 인정되는 것은 갑상선분화암 환자의 가족 구성원에 대해서는 주의 깊게 병력을 살펴보고 정기적인 검사 중의 하나로 경부 촉진 검사를 실시하는 것이다. 그러나 갑상선암 증후군(PTEN hamartoma tumor syndrome [Cowden's disease], familial adenomatous polyposis [FAP], Carney complex, Werner syndrome/progeria) 환자의 가족 구성원에 대해서는 선별검사(초음파검사)가 필요하다.<sup>15)</sup>

### 임상적 혹은 우연히 발견된 갑상선결절의 적절한 검사법

갑상선결절이 발견되면 갑상선과 주위 경부 림프절에 관심을 둔 면밀한 병력청취 및 신체검사를 시행한다(Fig. 1). 두경부 방사선조사, 골수 이식을 위한 전신 방사선조사,<sup>16)</sup> 갑상선암의 가족력, 14세 이전 체르노빌의 방사선 낙진 노출,<sup>17)</sup> 직계가족 중 가족성 갑상선암 또는 갑상선암 증후군(PTEN hamartoma tumor syndrome [Cowden's disease], FAP, Carney complex, Werner syndrome/progeria, 또는 MEN 2 등 갑상선 수질암의 위험) 병력, 급격한 크기 증가 및 쉼 목소리는 암을 시사하는 병력이다. 성대 마비, 동측 경부 림프절 종대, 결절이 주위 조직에 고정되어 있음은 암을 시사하는 신체검사 소견이다.

### 갑상선결절의 진단에 필요한 혈액검사 및 영상진단법

#### 1) 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone; TSH)과 갑상선스캔

· 갑상선결절의 초기 검사에 TSH를 포함한 갑상선기능검사를 시행한다. TSH가 정상보다 낮으면 갑상선스캔을 시행한다. 권고수준 1

갑상선결절이 발견되면 혈청 TSH를 포함한 갑상선기능검사를 시행한다. TSH가 정상보다 낮으면 결절이 열결절, 온결절 혹은 냉결절인지를 알기 위해 갑상선스캔을 시행한다.<sup>18)</sup> 열결절은 악성의 가능성이 거의 없기 때문에 세침흡인세포검사(fine needle aspiration; FNA)를 생략할 수 있다. 만일 갑상선종독증이 있는 경우라면 추가적인 검사가 필요하다.

혈청 TSH 농도가 낮지 않다면 갑상선스캔을 생략하고 갑상선초음파를 시행할 수 있다. 갑상선초음파를 통해 촉진되는 이상 소견이 정말 결절인지, 결절이 얼마나 큰지, 악성 또는 양성을 시사하는 소견을 보이는지, 결절이 50% 이상의 양성변화를 가졌는지, 그리고 결절의 위치가 갑상선의 후방에 존재하는지를 확인할 수 있기 때문이다. 특히 뒤의 두 가지 특성이 있는 결절의 경우 촉진으로 시행한 FNA의 정확성이 떨어진다.<sup>19)</sup>

갑상선초음파를 시행하면 촉진되는 주 결절 이외에 크기 및 초음파 소견상 FNA가 필요한 결절을 추가로 발견할 수도 있다.<sup>9,20,21)</sup> 혈청 TSH 농도가 증가되어 있는 경우에도 FNA를 시행해야 하는데 이는 하시모토 갑상선염에 이환된 갑상선에서 발생하는 갑상선암의 빈도가 정상 갑상선과 비교하여 같거나 높기 때문이

다.<sup>22,23)</sup> 또한 TSH가 정상보다 높거나 정상 범위 내에서도 높은 편이라면 결절이 악성일 위험도가 높으며, 갑상선암인 경우라면 좀 더 진행된 상태일 가능성이 있다.<sup>24,25)</sup>

## 2) 기타 혈액검사: 갑상선글로불린, 칼시토닌 등

### (1) 혈청 갑상선글로불린(thyroglobulin; Tg) 측정

• 갑상선결절의 초기 검사에 일률적인 혈청 갑상선글로불린 측정은 필요치 않다. 권고수준 1

대부분의 갑상선질환에서 혈청 갑상선글로불린이 증가할 수 있으므로 갑상선암의 진단에는 민감도와 특이도가 낮다.<sup>23,26-28)</sup>

### (2) 혈청 칼시토닌 농도 측정

• 갑상선결절의 초기 검사로 혈청 칼시토닌의 측정을 고려할 수 있다. 권고수준 3

칼시토닌의 이용에 관해서는 몇 개의 전향적인 비무작위 연구들이 있으며<sup>29-33)</sup> 선별검사로 칼시토닌 농도를 측정할 경우 초기에 C 세포증식증과 갑상선 미세수질암을 진단할 수 있어 전반적인 생존율을 개선시킬 수 있음을 보여주었다. 그러나 민감도, 특이도, 검사 수행법과 비용 효율성 등 해결해야 할 문제가 남아 있다.<sup>32,34-36)</sup> 혈청 칼시토닌 농도가 50-100 pg/mL 이상이라면 갑상선수질암의 가능성은 높다.<sup>37)</sup>

### 3) <sup>18</sup>F-FDG PET/CT (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography) 스캔

• 초음파검사서 확인된 갑상선결절에 <sup>18</sup>F-FDG PET에서 국소 섭취(focal uptake)를 보이는 경우, 갑상선암의 가능성이 높으므로 1 cm 이상의 결절일 경우 세침흡인세포검사를 시행한다. 그러나 <sup>18</sup>F-FDG PET에서 미만 섭취(diffuse uptake)를 보이면서 초음파 및 임상검사서 만성 림프구성 갑상선염에 합당한 소견을 보이는 경우에는 추가적인 영상 검사나 세침흡인세포검사는 추천되지 않는다. 권고수준 1

<sup>18</sup>F-FDG PET 검사는 암 환자의 병기를 평가하기 위해 광범위하게 사용되고 있다. 일반적으로 새로 진단된 갑상선결절이나 갑상선질환 환자에서 <sup>18</sup>F-FDG PET 검사가 추천되지는 않으나, 다른 목적으로 시행한 <sup>18</sup>F-FDG PET 검사에서 우연히 갑상선의 비정상적인 섭취 증가 소견을 발견할 수 있다. <sup>18</sup>F-FDG PET

검사를 시행한 환자 중 1-2%에서 갑상선 국소 섭취 소견이, 2% 정도의 환자에서 미만 섭취 소견이 우연히 발견된다.<sup>38-40)</sup>

갑상선에 국소 섭취 소견을 보이는 경우 임상적으로 갑상선결절과 일치하는 경우가 많으므로 결절의 특성을 확인하기 위해 초음파검사가 권고되며, 크기가 1 cm 이상일 경우 악성의 가능성이 높기 때문에 추가적인 임상 검사와 세침흡인세포검사가 권고된다. 반면 <sup>18</sup>F-FDG PET 검사에서 미만 섭취를 보이는 경우에는 대부분 하시모토 갑상선염 등의 미만성 갑상선질환이 있는 경우가 많으나, 결절 유무를 확인하기 위해 갑상선 초음파검사는 필요하다. 이 경우 초음파검사에서도 미만성 이질성 소견을 보이는 경우가 많으므로 추가적인 영상검사나 세침흡인세포검사는 거의 필요하지 않으며, 갑상선호르몬 검사를 시행하는 것이 적절하다.

## 4) 갑상선 초음파

• 갑상선결절이 존재하거나 의심되는 모든 환자에서 경부 림프절 평가를 포함한 갑상선 초음파 시행을 고려한다. 권고수준 1

### (1) 초음파 소견을 바탕으로 한 갑상선암 위험도 예측

갑상선결절의 초음파 소견으로 갑상선암 위험도를 예측할 수 있는데, 여러 연구들에서 제시된 주요 암 의심 소견은 미세석회화, 침상 혹은 소엽성 경계, 비평행 방향(nonparallel orientation) 혹은 앞뒤로 긴 모양(taller than wide), 고형(solid), 저에코(경미한 혹은 현저한 저에코) 소견 등이다.<sup>41-47)</sup> 이 중에서 미세석회화, 침상 혹은 소엽성 경계, 비평행 방향성(nonparallel orientation) 혹은 앞뒤로 긴 모양(taller than wide), 현저한 저에코 소견은 갑상선암 진단 예민도는 낮으나 특이도가 높은 소견이다. 이러한 갑상선암 의심 초음파 소견은 주로 갑상선유두암을 예측하는 소견들로, 갑상선여포암 혹은 여포변종 유두암은 특이적인 초음파 소견을 보이지 않는다.

초음파 소견을 기초로 갑상선결절의 암 위험도를 예측하는 분류 체계들이 제시되었으나 아직 국제적으로 표준화되어 있지 않다.<sup>6,8)</sup> 최근 대한갑상선영상의학회에서 제시한 초음파 소견에 의한 갑상선결절의 악성 위험도 분류체계(Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System; K-TIRADS)에 따르면 갑상선결절은 초음파 유형에 따라서 갑상선암 높은의심(high suspicion), 중간의의심(intermediate suspicion), 낮은의심(low suspicion), 양성(benign)으로 분류할 수 있다(Table 2).<sup>47,48)</sup> 갑상선결절의 악성 위험도는 초음파 소견들이 결합된

유형에 따라서 결정되는데, 저에코 고형 결절에서 추가적인 암 의심 소견이 함께 있는 경우 갑상선암 위험도가 높은 높은의심 결절에 해당하고, 추가적인 암 의심 소견이 없는 저에코 고형 결절이거나 부분 낭성 혹은 등/고에코 결절에서 암 의심 소견이 함께 있는 초음파 유형은 중간 정도의 암 위험도(중간의심)를 갖는다(Table 2).

**(2) 갑상선결절의 악성 위험도에 따른 세침흡인세포 검사 시행 기준**

세침흡인세포검사(FNA)의 시행 기준은 주로 결절의 초음파 소견에 따른 악성 위험도와 결절의 크기에 의해서 결정되는데, 초음파 소견이 높은의심 혹은 중간의심인 결절은 크기가 1 cm 이상인 경우 FNA 시행이 권고되고, 낮은의심 결절은 1.5 cm 이상인 경우에 시행한다. 초음파 소견상 양성결절은 암 가능성이 거의 없기 때문에 진단 목적의 FNA는 필요하지 않으나 해면모양(spongiform) 소견을 보이는 경우에는 2 cm 이상 크기에서 선택적으로 시행하는 것이 권고된다. 반면, 두경부에 방사선조사의 과거력이 있는 경우, 소아기에서 청소년기 사이에 전신 방사선조사의 과거력이 있는 경우, 갑상선암의 가족력이 있는 경우, 갑상선암으로엽절제술을 받은 경우, <sup>18</sup>F-FDG PET 양성인 경우, MEN2/FMTC와 연관된 RET 유전자 변이가 발견된 경우, 혈청 칼시토닌이 100 pg/mL 이상인 경우 등의 고위험군에서는 제시된 기준보다 작은 크기의 결절에서 FNA가 고려될 수 있다.

1 cm 미만의 결절에서 FNA 시행 기준에 관하여는

아직까지 이견이 많다. 미국갑상선학회에서는 경부 림프절전이 혹은 피막 외 침범이 없는 경우 갑상선암 높은의심 결절은 즉각적인 FNA 검사를 시행하지 않고 추적관찰을 할 수 있으며, 환자의 나이와 선호도에 따라서 선택할 수 있다고 권고하였다.<sup>3)</sup> AACE/ACE/AME에서는 0.5-1 cm 크기의 갑상선암 의심 초음파 소견을 보이는 결절에서는 임상 소견과 환자 선호도를 고려하여 FNA를 시행하거나 주의 깊게 추적관찰할 것을 권고하고 있다. 단, 피막 아래 혹은 기관 근처에 위치한 결절, 림프절전이 혹은 피막 외 침범이 의심되는 경우, 갑상선암의 본인 병력 혹은 가족력, 갑상선암 의심 임상 증상이 있는 경우 등에는 FNA 시행을 권고하고 있다.<sup>8)</sup> 그러므로, 1 cm 미만의 갑상선결절에서 FNA의 시행 여부는 즉각적 수술이 고려되는 진행암 의심 소견 유무, 결절의 초음파 소견, 임상적 위험인자, 환자의 선호도 및 상태를 종합하여 결정해야 한다.

본 권고안에서는 0.5 cm 이하의 갑상선암은 대부분 예후가 양호하고 치료 이득이 불명확한 점을 고려하여 초음파 암 위험도와 상관없이 FNA를 시행하지 않고 추적관찰할 것을 권고한다. 단, 원격전이가 진단된 경우 혹은 전이 의심 경부 림프절 종대가 동반된 경우에는 결절 크기와 상관없이 FNA가 권고된다. 0.5 cm보다 크고 1 cm 미만의 결절은 초음파 소견이 높은의심 결절인 경우에 환자의 선호도를 고려하여 FNA를 시행할 수 있다. 단, 높은의심 결절에서 명백한 피막 외 침범이 의심되거나 기관 침범의 위험이 있는 기관 근처에 위치한 결절 혹은 반회후두신경 침범 위험성이 있는 피막 하 결절에서는 FNA를 시행한다.

**Table 2.** K-TIRADS에 기초한 갑상선결절의 암 위험도 및 세침흡인검사 기준<sup>a</sup>

카테고리	초음파 유형	암 위험도(%)	계산된 암 위험도(%)	세침흡인검사 <sup>c</sup>
5 높은의심	암 의심 초음파 소견 <sup>b</sup> 이 있는 저에코 고형결절	>60	79 (61-85)	>1 cm (선택적으로 >0.5 cm <sup>d</sup> )
4 중간의심	1) 암 의심 초음파 소견이 없는 저에코 고형결절 혹은 2) 암 의심 초음파 소견이 있는 부분 낭성 혹은 등/고에코 결절	15-50	25 (15-34)	≥1 cm
3 낮은의심	암 의심 초음파 소견이 없는 부분 낭성 혹은 등/고에코 결절	3-15	8 (6-10)	≥1.5 cm
2 양성	1) 해면모양 2) comet tail artifact 보이는 부분 낭성 결절 혹은 순수 낭종	<3 <1	0 0	≥2 cm
1 무결절	-	-	-	-

<sup>a</sup>K-TIRADS = Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System<sup>47,48)</sup>

<sup>b</sup>미세석회화, 침상 혹은 소엽성 경계, 비평행 방향성(nonparallel orientation) 혹은 앞뒤가 긴 모양(taller than wide)

<sup>c</sup>원격전이 혹은 경부 림프절전이가 의심되는 경우에는 결절 크기와 무관하게 의심 결절과 림프절에서 세침흡인검사를 시행한다

<sup>d</sup>1 cm 미만의 결절에서는 환자 선호도 및 상태를 고려하여 시행한다

**갑상선결절의 진단에 있어 세침흡인세포검사와 분자표지자 검사의 역할**

가. 세침흡인세포검사(FNA)는 갑상선결절의 진단에 있어 가장 좋은 검사이다. 권고수준 1  
 나. 갑상선결절의 세침흡인세포검사 결과는 Bethesda system에 기술된 진단 범주에 따라 보고한다. 권고수준 1

FNA는 갑상선결절을 진단하는 데 가장 정확하고, 비용 대비 효율이 가장 큰 방법이다. 전통적으로 FNA의 결과는 비진단적, 양성, 미결정, 양성 세포소견과 같은 네 가지 범주로 분류되었으나 기관마다 다양한 결과 보고 체계를 사용해 왔다. 이를 해결하기 위하여 2007년 “National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference”에서 “Bethesda System for Reporting Thyroid Pathology”를 발표하였다.<sup>49,50)</sup>

Bethesda system은 6개의 범주, 즉 1) 비진단적, 2) 양성, 3) 비정형(atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance; AUS/FLUS), 4) 여포종양 혹은 여포종양 의심(Hürthle세포종양 혹은 Hürthle세포종양 의심 포함), 5) 악성 의심, 6) 악성으로 구성되어 있으며, 문헌 검토와 전문가 의견을 통하여 범주별로 악성도를 예측하여 제시하고 있다(Table 3).<sup>51,52)</sup>

Bethesda system의 진단 기준과 용어를 적용한 대규모 연구의 결과, 갑상선결절의 FNA 판독에 비교적 좋은 일치도를 보였는데, 89-95%의 검체가 판독에 적합하였고, 55-74%가 양성으로, 2-5%가 악성으로 진단되었고, 나머지 미결정에 해당하는 범주(비정형[AUS/FLUS]/여포병변 혹은 여포종양/악성 의심)에서는 비정형이 2-18%, 여포종양이 2-25%, 악성 의심이 1-6%를 차지하였다.<sup>52-55)</sup> 각 범주의 악성도는 연구에 따라 상당한 차이를 보였으나, 전반적으로 Bethesda system에서 제안한 범위 안에 속해 있었다. 그러나 일부 연구에서

는 비정형 범주가 예측했던 것보다 높은 악성도를 보이는 것으로 보고되었다.<sup>52,56)</sup> 최근 Bethesda system 적용의 관찰자 간 일치도를 조사한 연구에서는 세포 진단의 재현성에 대해 기존부터 우려되던 제한점이 다시 드러났는데, 특히 비정형과 악성 의심의 진단에 대해 가장 높은 불일치율을 보였다.<sup>57)</sup> 또한, 아직까지 널리 받아들여지지 않고 있으나 일부 연구에서는 비정형 중 세포학적 비정형을 보이는 AUS와 구조적인 비정형을 보이는 FLUS는 악성도에 있어 차이를 보이므로 비정형의 세분화를 제안하고 있다.<sup>58,59)</sup>

그럼에도 불구하고 Bethesda system은 동일한 용어로 의료진 간에 의사소통을 가능하게 하며, 범주별로 악성도를 잘 예측할 수 있는 유용한 진단 체계로 인식되고 있다. 각 세포검사 센터 또는 기관마다 Bethesda system의 6개 진단 범주의 악성도를 독립적으로 평가하여 임상가가 위험도를 예측할 수 있게 지침을 제시하고, 미결정 세포검사 결과의 경우에는 적절한 분자표지자 검사를 선택할 수 있도록 도움을 주어야 한다.

**1) 비진단적 결과(nondiagnostic/unsatisfactory)**

가. 초기 세포검사서 비진단적으로 진단된 결절은 처음 파우도하에 FNA를 재시행한다. 권고수준 1  
 나. 반복적인 FNA에서도 비진단적인 낭성 결절(단, 초음파 소견에서 악성을 시사하는 높은의심 소견이 없는 경우)은 주의 깊게 추적관찰하거나 수술적 절제가 필요할 수 있다. 권고수준 3  
 다. 반복적인 FNA에서도 비진단적 결과가 나오는 경우, 초음파 소견상 악성이 강력히 의심되거나, 추적관찰 동안 20% 이상 크기가 증가하거나, 임상적으로 악성의 위험도를 가진 경우에는 진단을 위해 수술적 절제를 고려한다. 권고수준 3

비진단적 결과는 검체의 적절성(보존이 잘된 10개 이상의 여포세포로 이루어진 세포 군집이 6개 이상 보

**Table 3.** 갑상선 세침흡인세포검사의 Bethesda system: 진단 범주와 악성도

진단 범주	Bethesda system의 예측 악성도, %	수술적 절제를 시행한 결절에서 실제 악성도, 중간값(범위) %
비진단적(nondiagnostic or unsatisfactory)	1-4	20 (9-23)
양성(benign)	0-3	2.5 (1-10)
비정형(atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance)	5-15	14 (6-48)
여포종양 혹은 여포종양의심(follicular neoplasm or suspicious for follicular neoplasm)	15-30	25 (14-34)
악성 의심(suspicious for malignancy)	60-75	70 (53-97)
악성(malignant)	97-99	99 (94-100)

여야 함) 기준에 미흡한 경우이다. 예외적으로, 아무리 세포가 적게 나오더라도 뚜렷한 비정형 세포가 보일 때는 비진단적으로 진단하지 않으며, 심한 염증을 동반한 고형 결절이거나 콜로이드 결절일 경우에는 세포가 적게 나오더라도 양성으로 진단할 수 있다.<sup>51)</sup>

초기에 비진단적인 결과로 진단되었더라도 초음파 유도하 FNA를 재시행하면(가능하다면 현장에서 세포학적 평가 시행) 검체의 적절성을 상당히 높일 수 있다.<sup>60-64)</sup> FNA를 반복하는 경우에는 이전 생검에 의해 발생하는 반응성 세포학적 변화로 인한 위양성 결과를 방지하기 위해 첫 번째 FNA 시행 후 적어도 3개월 이내에는 시행하지 말아야 한다는 제안이 있었다.<sup>65)</sup> 그러나 최근 연구에서 두 번째 검사 전 대기 기간과 진단율 및 정확도에 있어서 어떤 연관성도 관찰되지 않아 비진단적 결과 후 3개월의 대기 기간이 꼭 필요한 것 같지는 않다.<sup>66,67)</sup> 특히 임상 소견이나 영상 소견에서 악성이 의심된다면 더 짧은 기간 내에 FNA를 시행하는 것이 적절하다. FNA를 재시행한 경우 결절의 양성 부분이 50% 이하이면 진단율이 60-80%에 이른다. 양성 부분이 많을수록 재검 시에도 비진단적인 결과를 얻을 가능성이 더 높다.<sup>63,68,69)</sup>

갑상선 FNA에서 비진단적인 결과를 보이는 대부분의 결절은 양성이다. Bethesda system을 기반으로 한 대규모의 연구에서 비진단적 결과는 2-16%를 차지하였으며, 그중 7-26%가 수술적 절제를 받았다.<sup>52-54)</sup> 비진단적 결과로 진단된 모든 검체 중 2-4%, 수술로 절제된 검체 중에서는 9-32%가 악성으로 판명되었다. 반복적으로 비진단적 결과를 보이는 경우 초음파 소견이 악성의 가능성을 파악하는 데 도움이 된다. 한 연구에 의하면 2회 비진단적 결과를 보인 결절 중 초음파에서 높은의심 소견(미세석회화, 침상 경계, 앞뒤로 긴 모양 또는 저에코)을 보이는 경우 25%가 악성이었으나, 악성의 의심 소견이 없는 경우에는 단 4%만 악성이었다.<sup>70)</sup> 일부 연구에서 갑상선 중심생검(core needle biopsy)<sup>71)</sup>과 BRAF 돌연변이 검사<sup>72,73)</sup> 또는 각종 유전자 변이 패널<sup>74)</sup>에 대한 분자 검사가 이 환자군에서 적절한 치료방침을 결정하는 데 도움이 된다는 보고가 있으나 아직 이러한 접근 방법의 임상적 의의는 분명하지 않다.

## 2) 양성(benign)

· 세포검사에서 양성인 결절은 즉각적인 추가 검사나 치료가 필요하지 않다. 권고수준 1

갑상선 FNA에서 양성으로 진단된 결절의 악성 위험도는 1-3%로 보고되고 있다.<sup>75-80)</sup> 결절의 크기와 FNA의 정확도의 연관성을 조사한 결과, 결절의 크기가 3-4 cm 이상인 경우 악성률이 더 높다는 보고가 있으나<sup>81-83)</sup> 이와는 상반된 연구 결과도 존재하는데, 특히 높은의심 초음파 소견을 보이는 경우에 위음성률이 더 높았다.<sup>84,85)</sup> 장기간 추적관찰한 연구에서도 위음성률은 미미하였고, 갑상선암으로 인한 사망은 없었다.<sup>86)</sup> 따라서 갑상선결절의 크기가 4 cm 이상이고 양성 세포 결과를 보이는 경우 작은 결절과 다르게 다루어야 하는지는 아직 명확하지 않다.

## 3) 비정형(atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance; AUS/FLUS)

가. 비정형(atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS) 세포결과를 보이는 결절의 경우, 임상 또는 초음파 소견에서 의심되는 소견을 고려하여 경과 관찰을 하거나 진단적 수술을 하기 전에, 악성도 평가에 도움을 얻기 위해 반복적인 FNA 또는 분자표지자 검사를 시행해 볼 수 있다. 이때 임상적인 의사 결정에 환자의 선호도와 실행 가능성이 고려되어야 한다. 권고수준 3  
나. FNA 재검이나, 분자표지자 검사 또는 두 가지 모두 시행되지 않았거나 결론에 이르지 못했을 경우, 임상적인 위험 인자, 초음파 소견, 환자의 선호도에 따라 경과 관찰 또는 진단적 수술이 시행될 수 있다. 권고수준 2

비정형은 여포중양 의심, 악성 의심, 혹은 악성으로 진단하기에는 불완전한 세포의 구조적 혹은 핵 모양의 이형성을 보일 때 진단된다. Bethesda system에서 비정형을 7% 이내의 제한된 범위에서 사용하도록 권장하였으나 이후 연구 결과에 의하면 전체 갑상선 FNA의 1-27%가 비정형으로 진단되었고, 악성도는 6-48% (평균 16%)로 보고되었다.<sup>56,87)</sup>

비정형 세포 결과를 보이는 경우 경험이 많은 세포 병리 의사에게 슬라이드의 재판독을 의뢰해 볼 수 있다. 실제 이러한 방법을 통하여 많은 예가 양성 또는 비진단적인 범주로 재분류되면서, 전체적인 진단의 정확도가 상승되는 것으로 알려져 있다.<sup>57,88)</sup> 비정형으로 나온 결절에 대해서 FNA를 다시 시행하는 경우 대부분 진단적인 결과를 얻을 수 있지만, 10-30%는 다시 비정형으로 진단된다. 일부 연구에서는 갑상선 중심생검(core

needle biopsy)이 FNA를 반복하는 것보다 더 진단적이라고 보고하였다.<sup>71)</sup>

비정형 결과를 보이는 결절의 악성 위험도를 계층화하기 위해 분자표지자 검사가 이용될 수 있다. *BRAF* 유전자 변이 검사는 갑상선암에 높은 특이도를 보이지만 민감도는 낮다.<sup>89,90)</sup> 반면 7개의 유전자 변이 패널 (*BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR $\gamma$* )을 이용하면 민감도를 63-80%까지 상승시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>91,92)</sup> 167개의 mRNA 발현을 이용한 gene expression classifier (GEC)는 90%의 민감도와 53%의 특이도를 보인다.<sup>93)</sup> 비록 특이도가 낮긴 하지만 음성 결과를 보이는 경우는 악성의 위험도가 5% 수준으로 감소하기 때문에 167 GEC에서 음성 결과를 보이는 경우에는 수술을 시행하지 않고 추적관찰을 고려할 수도 있다.

그 밖에 비정형으로 진단된 결절의 초음파 소견이 악성도를 예측하는 데 도움이 된다는 연구 결과가 있다.<sup>94-97)</sup>

#### 4) 여포종양 혹은 여포종양 의심(follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm)

가. 세포학적 판독이 여포종양 혹은 여포종양 의심인 경우 진단을 위한 수술적 절제가 표준치료이다. 그러나 임상적인 소견과 초음파 소견을 고려한 후 수술을 하기 전에 악성도 평가를 위해 분자표지자 검사를 이용해 볼 수 있다. 임상적인 의사 결정에 환자의 선호도와 실행 가능성이 고려되어야 한다. 권고수준 3  
나. 만약 분자표지자 검사가 시행되지 않았거나 결론적이지 않다면, 수술적 절제가 고려될 수 있다. 권고수준 2

Bethesda system에서 여포종양 혹은 여포종양 의심은 세포 밀도가 높은 검체로 1) 여포세포가 유두암의 핵의 특징 없이 세포 군집 또는 소포 형태의 구조적인 변화를 보이는 경우 또는 2) 거의 대부분 Hürthle 세포로만 구성된 경우에 적용된다. 이 경우 악성의 위험도는 약 15-30%이다.<sup>51)</sup> 이후 연구 결과 이 범주의 빈도는 전체 갑상선 FNA의 1-25% (평균 10%), 악성의 위험도는 14-33% (평균 26%)로 보고되었다.<sup>87)</sup>

여포종양 혹은 여포종양 의심 세포소견을 보이는 결절에서 악성도를 계층화하기 위하여 보조적인 분자표지자 검사가 이용될 수 있다. 7개의 유전자 변이 패널 (*BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR $\gamma$*  포함) 검사는 57-75%의 민감도와 97-100%의 특이도, 87-100%의 양성 예측률, 79-86%의 음성예측률을 보이는 것으로 알려져

있다.<sup>91,92)</sup> 그러나 검사에 이용된 7개 유전자의 변이가 모두 없는 종양이 존재하기 때문에 모든 유전자 변이가 발견되지 않는 결절이라 할지라도 악성의 위험도는 상당 부분 존재한다.

최근 기존의 7개 유전자 변이 패널에 추가적인 유전자 변이 및 재배열을 포함하는 차세대 염기서열분석 (ThyroSeq v2)을 이용하여 여포종양 혹은 여포종양 의심 세포소견을 보이는 FNA 검체를 분석한 연구에서 90%의 민감도와 93%의 특이도, 83%의 양성예측률과 96%의 음성예측률을 보이는 것으로 보고되었다.<sup>98)</sup> GEC를 이용한 분자표지자 검사는 37%의 양성예측률과 96%의 음성예측률을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>93)</sup>

#### 5) 악성 의심(suspicious for malignancy)

가. 세포학적 판독이 갑상선유두암 의심(악성 의심)인 경우에는 악성으로 진단된 경우와 유사하게 임상적인 위험요소, 초음파 소견, 환자의 선호도, 유전자 변이 검사 결과를 고려하여 수술적 절제를 시행한다. 권고수준 2  
나. 임상적인 소견과 초음파 소견을 고려한 후 만약 유전자 검사 결과가 수술적 절제에 관한 의사 결정을 바꿀 수 있을 것으로 기대된다면 *BRAF* 검사나 7개의 유전자 변이 패널 검사를 고려해 볼 수 있다. 권고수준 3

악성 의심은 악성이 강력히 의심되지만(주로 갑상선 유두암) 악성으로 확진하기에는 세포학적 소견이 부족할 때 진단하며, 이 경우 악성 위험도는 60-75% 정도이다.<sup>51,99)</sup> 이 범주는 전체 갑상선 FNA의 1-6%를 차지하며, 수술 후 악성도는 53-87%로 보고되었다.<sup>87)</sup> 유두암 의심 진단은 악성 위험도가 높기 때문에 수술적 절제의 적응증이 된다.

그러나 수술 전 악성의 위험도를 보다 정확하게 예측하기 위해 유전자 검사가 제안되어 왔다. *BRAF* 유전자 변이는 거의 100%에서 악성을 예측한다. 이렇듯 특이도는 높지만 민감도는 낮은 편이어서 악성 의심 결절에서 *BRAF* 검사의 민감도는 36-46%로 보고되었다.<sup>91,100)</sup> 7개의 유전자 변이 패널을 이용한 검사는 50-68%의 민감도와 86-96%의 특이도를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>91,92,101)</sup>

#### 6) 악성(malignancy)

• 세포학적 결과가 악성인 경우 일반적으로 수술을 권고한다. 권고수준 1



세포진단 결과 악성인 경우 일반적으로 수술적 치료를 하게 된다. 그러나 다음의 경우에는 적극적 감시(active surveillance)를 고려할 수 있다.

가. 매우 낮은 위험도를 가진 종양의 경우(임상적으로 전이와 국소 침윤이 없고 세포학적으로 공격적인 질환이라는 근거가 없는 미세유두암 등)

나. 동반된 다른 질환으로 인해 수술의 위험도가 큰 경우

다. 남은 여생이 짧을 것으로 예상되는 경우(심한 심혈관계 질환, 다른 악성 종양, 고령인 경우 등)

라. 갑상선 수술 전에 해결되어야 할 내과적 또는 외과적 질환이 병발된 경우

갑상선 미세유두암의 수술 후 질병과 관련된 사망률은 1% 미만, 국소재발률은 2-6%, 원격전이는 1-2%로 알려져 있다.<sup>102,103</sup> 그러나 이렇게 진행될 가능성이 있는 갑상선 미세유두암을 구별할 수 있는 임상적 및 분자생물학적 특징은 아직 규명되어 있지 않다.

최근 일본에서 갑상선 미세유두암에 대해 바로 수술하지 않고 주기적인 초음파검사로 경과를 관찰한 전향적 임상시험의 결과가 보고되었다.<sup>3,4</sup> 조직학적으로 진단된 갑상선 미세유두암 환자 중 기도나 신경 등 주변 조직으로의 침습이 없고, 공격적인 세포형이 아니며,

주변으로의 림프절전이가 없고, 그 사이에 질병이 진행하였다는 증거가 없는 환자 1465명을 바로 수술하지 않고 15년까지(평균 5-6년, 범위 1-17년) 경과 관찰한 결과, 대부분의 환자에서 진행이 되지 않았는데, 크기가 3 mm 이상 증가한 경우가 5년 경과 시 5-7%, 10년 경과 시 8%였고, 새로운 림프절전이가 관찰된 경우는 5년 경과 시 1-1.7%, 10년 경과 시 3.8%로 다수의 환자가 장기간 진행이 되지 않았다. 특히 고령 환자에서 진행률이 더 낮음<sup>3</sup>을 제시하면서, 갑상선 미세유두암에 대한 치료로 수술 외에도 갑상선초음파를 이용한 적극적 감시도 한 방법이 될 수 있다고 하였다.

이들 연구는 갑상선 미세유두암 진단 후 즉각적인 수술적 치료 대신 주의 깊게 적극적 감시를 시행할 수 있다는 근거가 되어, 특히 미국갑상선학회에서는 갑상선 미세유두암의 치료의 한 방편으로 적극적 감시를 고려할 수 있다고 권고하고 있다. 그러나, 국소전이 및 원격전이가 나타나는 갑상선 미세유두암 환자들에 대한 보고도 있고, 이렇게 나쁜 예후를 보일 환자들을 진단할 표지자가 없는 상황에서 모든 갑상선 미세유두암 환자들에게 적극적으로 권고하기에는 근거가 부족하다. 다만 의료진의 임상적인 판단 및 환자의 선호도를 반영한 의사 결정에 따라 선택적으로 권고될 수 있다.

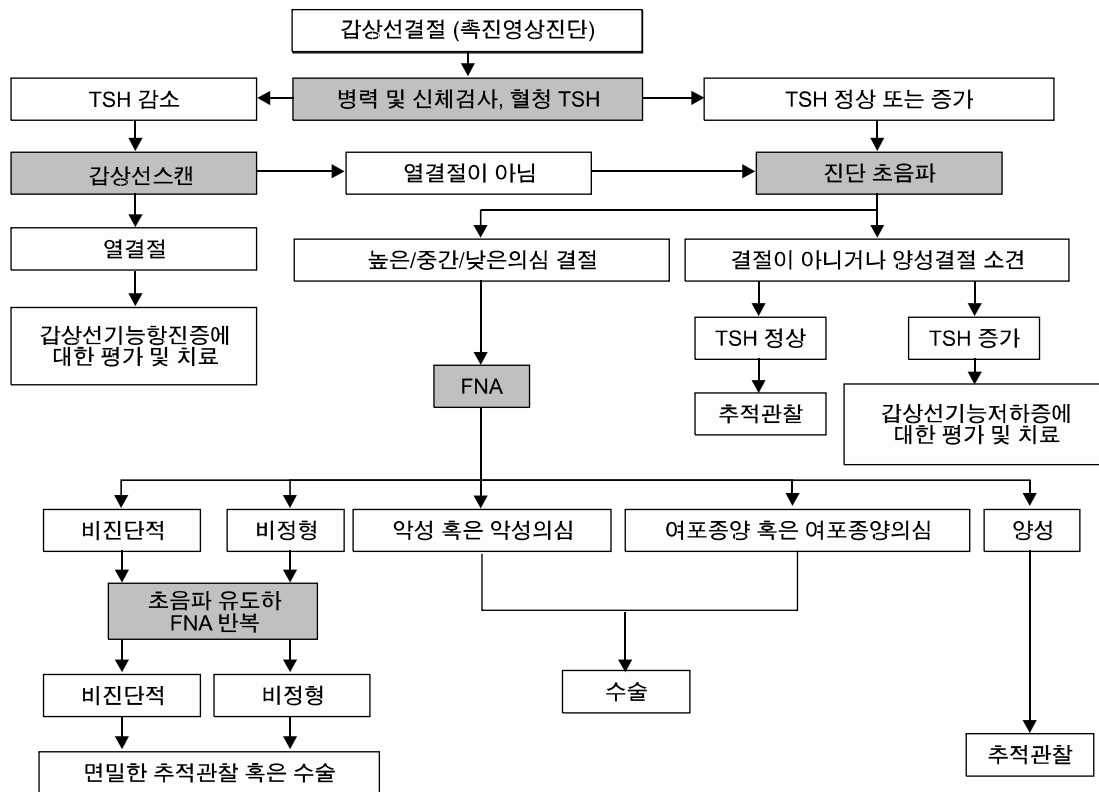


Fig. 1. 하나 혹은 그 이상의 갑상선결절을 가진 환자의 평가 알고리즘.

## 7) 미결정 결절(AUS/FLUS, suspicious for follicular neoplasm, suspicious for malignancy [비정형/여포병변 혹은 여포종양/악성 의심])에서 추가 검사의 의의

### (1) 분자표지자 검사의 의의

• 분자표지자 검사가 고려된다면, 환자는 검사를 시행하게 됨으로써 얻을 수 있는 이익과 검사의 한계점, 검사 결과의 치료 및 임상적인 영향에 대한 불확실성에 대해 상담을 받아야 한다. 권고수준 2

치료에 관한 의사결정에 이용되는 분자표지자 검사의 장기 성적에 대해서는 아직 정보가 부족하므로, 임상 진료에 분자 표지자를 사용하는 것이 갑상선결절을 가진 환자의 건강에 전반적으로 이득이 될지 확실하지 않다. 세침흡인세포검사서 미결정 범주로 보고된 경우 분자표지자 검사가 다른 정보나 임상적인 판단을 대체하지 못한다.<sup>104,105</sup> 분자표지자 검사 시행을 결정하기 전에 임상적인 위험 요소, 세포검사 결과 및 초음파 소견을 기반으로 한 악성의 가능성과 실행 가능성, 환자의 선호도 등을 고려해야 한다.

### (2) <sup>18</sup>F-FDG PET 스캔의 의의

• <sup>18</sup>F-FDG PET은 FNA 검사 결과 미결정형 갑상선결절의 평가를 위해 일률적으로 권고되지 않는다. 권고수준 3

최근 발표된 연구들을 대상으로 한 메타분석 결과, 세포검사 결과 미결정으로 나온 결절을 대상으로 한 <sup>18</sup>F-FDG PET 스캔의 민감도 89%, 특이도 55%, 양성 예측률 41%, 음성 예측률 93%로 167 GEC 검사와 비슷한 성적을 보였다.<sup>106</sup> 또한 비용 효율 분석에서는 <sup>18</sup>F-FDG PET 스캔이 진단 목적의 수술이나 167 GEC, 돌연변이 검사보다 더 효율적이었다.<sup>107</sup> 그러나 <sup>18</sup>F-FDG PET 스캔과 갑상선 초음파검사를 전향적으로 비교한 연구에서는 <sup>18</sup>F-FDG PET 스캔을 시행하여 얻을 수 있는 추가 이득이 없어,<sup>108</sup> 이러한 환자에서 <sup>18</sup>F-FDG PET 스캔을 시행할 필요성이 의문시되고 있다.

## 8) 다결절성 갑상선종

가. 1 cm 이상 결절이 2개 이상 있는 다결절성 갑상선종 환자에서는 1 cm 이상의 단일 결절 환자에서와 동일하게 평가되어야 하며, 각각의 1 cm 이상 결절은 독립적으로 악성의 위험이 있으므로 1개 이상의 결절에서 FNA가 필요할 수 있다. 권고수준 1

나. 1 cm 이상의 결절이 다수 있는 경우 초음파 소견과 FNA 시행 크기 기준에 따라 악성의 가능성이 가장 높은 결절에서 우선적으로 FNA를 시행할 수 있다. 권고수준 1

다. 초음파 소견에서 악성이 의심되는 결절이 없고, 결절 사이에 정상 조직 없이 초음파 소견이 유사한 융합성 결절들이 다수 관찰된다면 악성의 가능성은 낮으며, 가장 큰 결절( $\geq 2$  cm)에서 FNA를 시행하거나, FNA 없이 관찰할 수 있다. 권고수준 3

라. 혈청 TSH가 낮은 경우 자율기능성 결절이 있을 수 있으므로 갑상선스캔을 시행해야 하며, 각 결절들의 가능성을 평가하기 위해 초음파와 직접 비교해야 한다. 초음파에서 의심스러운 결절들 중에서 온결절 혹은 냉결절에 대해 우선적으로 FNA를 고려한다. 권고수준 3

다결절성 갑상선종 환자의 악성 위험도는 단일 결절 환자와 동일하다.<sup>42)</sup> 결절들의 특성을 확인하기 위해 갑상선초음파를 시행한다. 이 때 주결절 혹은 가장 큰 결절에서만 FNA를 시행한다면 갑상선암을 간과할 수 있으므로,<sup>9)</sup> 결절의 크기보다는 초음파에서 악성의 위험도가 높은 결절에 대해 FNA를 시행하는 것이 진단 효율을 더 높일 수 있다.<sup>42,109)</sup>

### 갑상선결절의 장기 추적관찰

FNA는 약 5% 정도의 무시할 수 없는 위음성률을 보이므로 추적관찰이 필요하다.<sup>110,111)</sup> 양성 결절은 크기가 감소할 수 있지만 서서히 크는 경우가 더 흔하다.<sup>112)</sup> 결절의 크기 증가 그 자체가 악성을 시사하지는 않지만, 반복적인 FNA의 적응증이다. 초기 양성 결과를 보였던 갑상선결절의 추적관찰에 대한 최근의 연구들에서 초음파유도 FNA (0.6%)보다, 촉진으로 시행한 FNA의 위음성률(1-3%)이 더 높았다.<sup>76,78,113)</sup> FNA 결과 양성으로 판독된 306명의 환자를 주기적으로 반복하여 FNA를 시행한 연구에서는 매우 드물게 3명의 환자에서 결국 악성으로 진단되었다고 보고되었다.<sup>76)</sup>

초음파에 비해 촉진으로 결절의 크기 변화를 판단하는 것이 부정확하기 때문에,<sup>21)</sup> 임상적으로 의미 있는 크기 변화를 판단하기 위해서는 정기적인 갑상선초음파를 시행해야 한다. 하지만 결절의 성장을 정의하는 기준이나 FNA 재검이 필요한 결절 크기 증가의 역치에 대해 일치된 의견은 없다. 몇몇 연구자들은 결절 용적의 15% 이상 증가를 주장하지만 결절의 평균 직경의 변화를 측정할 것을 권하는 연구자도 있다.<sup>112,114)</sup> 결절의 직경이 최소 두 측정 장소 이상에서 2 mm 이상 증가되면서 20% 증가되는 것을 결절 성장의 정의로 이용

하는 것이 타당하겠다. 반복된 FNA에서 양성인 경우 위음성률은 낮다.<sup>115)</sup>

**1) 세침흡인세포검사 결과 양성인 갑상선결절의 추적관찰**

- 가. 높은의심 초음파 소견: 12개월 이내에 초음파와 초음파유도 FNA를 시행한다. 권고수준 1
- 나. 낮은의심 또는 중간의의심 초음파 소견: 12-24개월 내에 초음파를 시행한다. 초음파에서 결절의 크기 증가(적어도 두 방향에서 2 mm 이상이면서 20% 이상의 직경 증가가 확인되거나, 용적이 50% 이상 증가) 혹은 새로운 의심소견이 관찰된 경우 FNA를 시행하거나 혹은 지속적으로 관찰할 수 있으며, 지속적인 크기 증가를 보인다면 FNA를 시행할 수 있다. 권고수준 3
- 다. 낮은의심 초음파 소견(해면모양[spongiform] 결절 포함): 추적 초음파검사를 통해 결절의 크기 증가를 확인함으로써 놓친 악성 결절을 진단할 가능성이 매우 낮으므로 만약 초음파를 시행한다면 24개월 이후에 시행한다. 권고수준 3
- 라. 추적검사를 통해 반복적으로 시행된 초음파유도 FNA에서 세포학적으로 양성이라면, 악성의 위험에 대한 추적 초음파검사는 더 이상 필요하지 않다. 권고수준 1

FNA의 위음성률이 낮고, 결절의 크기 증가보다 초음파 특징에 근거했을 때 놓쳤던 악성 결절을 진단할 가능성이 높다는 것을 고려하면, 세포학적으로 양성인 갑상선결절의 추적관찰은 초음파 특징에 따라 결정되어야 한다.

**2) 세침흡인세포검사를 시행하지 않은 갑상선결절의 추적관찰**

- 가. 높은의심 초음파 소견: 12개월 이내에 초음파 추적검사를 시행한다. 권고수준 3
- 나. 낮은의심 또는 중간의의심 초음파 소견: 12-24개월 내에 초음파 추적검사를 고려한다. 권고수준 3
- 다. 1 cm 이상의 낮은의심 초음파 소견(해면모양[spongiform] 결절 포함)과 순수 낭종: 추적 초음파검사를 통한 악성 위험도 평가의 유용성과 적절한 검사 간격은 알려져 있지 않다. 초음파를 시행한다면 24개월 이후에 시행해 볼 수 있다. 권고수준 4
- 라. 1 cm 미만의 낮은의심 초음파 소견(해면모양[spongiform] 결절 포함)과 순수 낭종은 일반적으로 초음파 추적검사가 필요하지 않다. 권고수준 3

초음파검사를 하면 성인의 약 50%에서 갑상선결절이 발견되는데 대부분은 1 cm 미만이어서 FNA 검사

필요하지 않다. 또한 1 cm가 넘는 결절도 초음파 소견에 따른 FNA 시행 기준을 충족하지 않아 FNA 검사 없이 경과관찰만 할 수도 있다. 최근 연구에서 낮은의심 초음파 소견을 보이는 1 cm 미만의 결절은 5년간 초음파 추적 검사한 결과, 결절의 크기 변화가 거의 없었으며 악성 위험도 매우 낮음이 확인되었다.<sup>116)</sup> 그러므로 초음파에서 발견되었으나 FNA 시행 기준을 충족하지 않는 결절의 초음파 추적관찰 전략은 결절의 초음파 특징에 따라 결정되어야 한다.

**갑상선 양성 결절의 치료**

- 가. 양성 갑상선결절에 대한 일률적인 갑상선호르몬 억제 치료는 권고되지 않는다. 치료에 어느 정도 반응을 보일 수 있을지라도 억제요법의 잠재적인 위해가 이득을 상회한다. 권고수준 1
- 나. 4 cm보다 큰 결절이 크기가 증가되어 반복 시행한 세포검사서 양성인 경우, 증상이나 임상적 염려에 근거하여 수술을 고려할 수 있다. 권고수준 3
- 다. 경과관찰 중 크기가 증가되어 반복 시행한 세포검사서도 양성인 경우 주기적으로 추적관찰한다. 크기가 약간 증가하는 대부분의 무증상 결절은 치료 없이 추적관찰한다. 권고수준 2
- 라. 재발하는 양성 결절은 양성이라도 압박 증상이나 미용상의 문제가 있다면, 에탄올절제술(ethanol ablation) 혹은 수술을 고려할 수 있다. 권고수준 3
- 마. 크기가 증가하는 갑상선 양성 결절 환자에서 갑상선호르몬 억제 치료에 대한 자료는 없다. 권고수준 4
- 기. 증상을 일으키는 갑상선결절의 크기를 줄이기 위해서 에탄올, 레이저, 고주파절제술을 고려할 수 있다. 권고수준 1
- 니. 양성 고형 갑상선결절의 비수술적치료는 에탄올보다는 레이저나 고주파절제술을 권고한다. 권고수준 2

일반적으로 증상이 없는 양성 갑상선결절은 치료 필요하지 않다. 많은 무작위 연구와 3개의 메타분석 결과에서 얻어진 증거들은 경계범위의 저요오드 섭취지역의 경우 혈청 TSH 농도를 정상 이하로 억제시키는 갑상선호르몬 치료가 결절의 크기를 약간(5-15%) 줄일 수 있음을 보여주었다.<sup>114,117-119)</sup> 하지만 요오드 섭취가 충분한 인구군에서 얻어진 결과는 설득력이 낮으며,<sup>117-119)</sup> TSH치를 0.1-0.2 mIU/L 미만으로 억제시키는 것은 증상을 유발할 뿐 아니라 부정맥 및 골다공증의 위험도를 높인다. 메타분석에 의하면 갑상선호르몬 치료보다는 에탄올, 레이저 및 고주파절제 등의 비수술적 치료들이 더 효과적이다.<sup>120)</sup> 이들 갑상선결절의 비수술적 치료방법은 갑상선결절의 크기를 줄여서 증상

또는 미용상의 문제를 호전시킨다.<sup>120-127)</sup> 비수술적 치료법들의 사용은 갑상선결절의 고형성분의 양에 따라서 각각 다른 치료법이 우선적으로 제안되고 있다.<sup>128-130)</sup>

증상이 없는 갑상선 낭종은 암의 가능성이 거의 없으므로 조직검사가 필요하지 않으며, 증상이 있는 경우에는 증상 호전을 위해서 흡인<sup>48,131-133)</sup> 또는 에탄올절제술이 권고되고 있다.<sup>130,134)</sup> 특히 흡인 후에 재발한 낭종은 에탄올절제술로 치료하기를 권고한다.<sup>131)</sup> 이처럼 낭성 갑상선결절의 치료는 에탄올이 가장 효과적이고 간편한 시술법으로 제안되고 있지만, 고형 결절은 에탄올보다는 고주파 또는 레이저와 같은 열치료가 효과적이다.<sup>128,131,132,135)</sup> 그 이유는 주입한 에탄올이 고형 결절 안에서 골고루 잘 퍼지지 않고 바늘이 들어간 자리를 통해서 갑상선 밖으로 누출될 위험이 있기 때문이다. 이렇게 누출된 에탄올은 심한 통증을 유발하여 시술을 불충분하게 할 뿐 아니라 주변 신경 손상 등 심각한 부작용을 유발하고 갑상선 주변에 유착을 일으켜서 나중에 수술이 필요한 경우 수술을 어렵게 한다고 알려져 있다. 자율기능성 갑상선결절의 치료도 에탄올절제술이 권고되기도 하지만, 고주파절제술을 통해 좋은 성적이 보고되고 있다.<sup>132,136,137)</sup>

### 임신부의 갑상선결절

- 임상적으로 의미 있는 갑상선결절이 발견된 경우 갑상선기능이 정상 혹은 저하증이면 FNA를 고려한다. 임신 초기(first trimester) 이후에도 혈청 TSH가 지속적으로 낮은 경우에는 결절의 기능을 평가할 수 있는 갑상선스캔이 가능해지는 출산 이후로 FNA를 미룰 수 있다. 권고수준 1

임신부에서 발견되는 갑상선결절의 악성 가능성이 비임신부에 비하여 높은지는 명확하지 않다.<sup>138)</sup> 임신 기간 중 갑상선결절의 크기가 약간 증가된다는 연구결과도 있으나,<sup>139)</sup> 이것이 악성으로 전환되었다는 것을 의미하지는 않는다. 갑상선스캔이 금기라는 것을 제외하면 임신부에서 결절에 대한 검사법은 비임신부와 같다.

- 임신 초기에 진단된 갑상선암은 초음파 추적관찰이 필요하며, 임신 24주까지 의미 있는 성장(적어도 두 방향에서 2 mm 이상이면서 20% 이상의 직경 증가가 확인되거나, 용적이 50% 이상 증가)을 보이거나 경부 림프절전이 발견되는 경우 수술을 시행한다. 그러나 임신 중기까지 크기 변화가 없거나, 임신 후기에 처음 갑상선암이 진단된 경우라면 분만 후 수술을 시행할 수 있다. 진행된 갑상선암은 임신 중기에 수술을 시행하는 것이 바람직하다. 권고수준 3

임신부에서 FNA 결과가 악성으로 나온 경우 수술이 권고된다. 그러나 수술을 언제 시행해야 하는지(임신 중에 시행할지 혹은 분만 후에 시행할지)에 대해서는 일치된 의견이 없다. 유산 등의 위험성을 최소화하기 위해서는 임신 24주 이전에 시행하는 것이 좋다.<sup>140)</sup> 그러나 임신 중 발견되었으나 임신 중에 수술을 받지 않은 경우 같은 연령대의 비임신 여성의 갑상선암과 비슷한 예후를 보였으며,<sup>141,142)</sup> 임신 중 수술한 경우와 분만 후 수술을 시행한 경우를 비교하였을 때 재발률 및 생존율의 차이가 없었다.<sup>142)</sup> 또 다른 후향적 연구 결과는 갑상선암 진단 후 1년 이내의 치료지연은 환자의 예후에 악영향이 없음을 보여주었다.<sup>143)</sup> 일부에서는 임신 중 갑상선암이 진단되었으나 출산 후로 수술을 미루는 경우 임신 기간 동안 갑상선호르몬제를 투여하여 혈청 TSH를 0.3-2.0 mIU/L로 유지하도록 권고하기도 한다.<sup>144)</sup>

## 갑상선분화암의 초기 치료

### 갑상선분화암의 초기치료의 목적

갑상선분화암은 갑상선의 여포세포로부터 발생하며, 갑상선암의 거의 대부분을 차지한다. 갑상선분화암 중 유두암이 85% 정도를 차지하는 데에 비해 여포암은 12%, 저분화암은 3% 미만을 차지한다.<sup>145)</sup> 전반적으로 같은 병기를 비교하였을 때 갑상선유두암과 갑상선여포암의 예후는 비슷하다.<sup>143,146)</sup>

갑상선분화암에 대한 초기치료의 기본 목표는 치료 관련 부작용과 불필요한 치료를 최소화하면서 환자의 생존율(전반적 및 질환 특이)은 향상시키고, 질병의 잔존이나 재발의 위험도는 낮추며, 정확한 병기결정과 재발 위험도 분석을 시행하는 것이다.

이를 위한 좀 더 구체적인 목표는,

1) 원발종양 및 갑상선 피막 외 침윤 또는 경부 림프절전이병소의 제거. 완전한 수술적 절제는 치료성적을 결정하는 중요 요인이며, 잔존하는 전이성 림프절은 질환의 지속 혹은 재발의 가장 흔한 원인이 된다.<sup>147-149)</sup>

2) 재발과 전이의 최소화. 적절한 수술적 치료는 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 치료 변수이다. 반면 방사성요오드 치료, TSH 억제 치료, 그 외 다른 치료는 몇몇 환자들에서 추가적인 치료 효과를 보인다.<sup>150-152)</sup>

3) 수술 후 방사성요오드 치료를 용이하게 함. 방사성요오드 치료를 통하여 잔여 정상 갑상선 조직을 제거(remnant ablation)하기 위한 환자들과, 수술 후 잔존 또는 전이 병변이 발견되거나 발견 가능성이 높아 보조 치료(adjunct therapy)를 해야 하는 환자들을 위해서 초기치료 때 모든 정상 갑상선 조직을 제거하는 것이 중요하다.<sup>153)</sup>

4) 정확한 병기와 재발 위험도 결정. 병기 및 재발 위험도의 정확한 분석은 초기 예후 예측, 치료 반응 평가, 추적관찰 계획을 세우는데 결정적인 요소이다.<sup>154,155)</sup>

5) 재발에 대한 적절한 장기 관리.<sup>150)</sup>

6) 질병 및 치료와 연관된 이환율의 최소화. 수술의 범위 및 외과의의 경험은 수술 합병증의 위험을 결정하는 중요한 요소들이다.<sup>156-158)</sup>

## 수술 전 병기를 예측하기 위한 영상 검사 및 혈액검사

### 1) 경부 영상 검사

• 악성 또는 악성의심 세포 소견이나 분자표지자 검사이상 소견으로 갑상선절제술을 시행받을 모든 환자에게 반대쪽 엽과 경부 림프절 평가를 위한 수술 전 경부 초음파검사를 고려한다. 권고수준 1

갑상선암이 의심되어 수술하는 환자에서 경부 초음파검사는 수술 전 병기결정에 가장 중요한 검사이다. 그 외 CT, MRI (magnetic resonance imaging) 및 PET/CT 검사도 보조적으로 시행할 수 있다.<sup>120-124)</sup> CT 검사는 갑상선암의 피막 외 침범이나 림프절전이를 진단하는데 도움이 되나, PET/CT 검사는 수술 전 병기 결정을 위해 일률적으로 권고되지는 않는다.

갑상선분화암(특히 갑상선유두암)은 수술 후 병리조직 검사 시 약 20-50%에서 경부 림프절전이가 있다고 알려져 있는데, 종양이 작고 갑상선에 국한되어 있는 경우에도 경부 림프절전이가 될 수 있다. 또한 전이 부위의 직경이 2 mm 미만인 미세전이(micrometastasis)의 빈도는 90%에 달하는 것으로 알려져 있으나,<sup>159,160)</sup> 그 임상적 의미는 낮을 것으로 생각된다. 경부 림프절전이는 국소재발과 연관이 있으나, 질환 특이 사망(disease specific mortality)과는 관련이 없다고 알려져 있다.<sup>127,161)</sup> 경부 림프절전이는 초음파검사에서 20-31%까지 발견되는데,<sup>125,126)</sup> 그 중 약 20%에서는 이로 인해 수술 범위가 변경될 수 있다.<sup>162-164)</sup> 그러나 위에 놓여 있는 갑상선 때문에 초음파검사로 찾아낼 수 있는 림프절전이는 수술 시 발견되는 림프절전이의 약 절반 정도이다.<sup>165)</sup> 림프절전이가 의심되는 초음파 소견은 양성변화, 석회화, 고에코 및 비정상적으로 관찰되는 혈관 등이며, CT 소견은 양성변화, 석회화, 비균질성 및 강한 조영증강 등이다(Table 4).

이러한 소견이 보일 경우에 FNA 적응증은 림프절의 크기와 림프절전이가 의심되는 정도에 따라서 달라진다(Table 4). 즉, 수술 전 초음파 소견에서 림프절전이가 의심되는 림프절의 경우에는 단경 3-5 mm를 초과할 때, 비정형(indeterminate) 림프절인 경우에는 단경 5 mm를 초과하면 FNA가 권고된다.<sup>48)</sup> FNA 시에는 세포검사와 함께 흡인액에서 갑상선글로불린 농도를 같이 측정하는 것이 진단에 도움이 된다.<sup>166,167)</sup>

2) 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체의 측정

• 수술 전의 일률적인 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 농도 측정은 일반적으로 권고되지 않는다. 권고수준 3

수술 전의 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 농도의 측정이 환자의 치료나 치료결과에 영향을 준다는 증거는 아직 없다.

갑상선분화암에 대한 적절한 수술

갑상선 수술의 목적은 비진단적이거나 비정형 세포 소견을 보이는 경우의 확진, 갑상선암의 제거, 병기 결정, 방사성요오드 치료의 준비 등이다. 갑상선암의 수술은 갑상선 엽절제술(lobectomy), 갑상선근전절제술(near total thyroidectomy, Berry인대 가까이 반회후두신경이 cricothyroid 근육으로 들어가는 부위에 약 1 g의 갑상선조직만을 남기고 눈에 보이는 모든 갑상선을 제거하는 것), 그리고 갑상선전절제술(total thyroidectomy, 육안적으로 보이는 모든 갑상선조직을 제거하는 것)의 세 가지 수술법이 사용된다.<sup>168)</sup>

1) 비진단적이거나 비정형, 여포종양 혹은 여포종양 의심, 또는 악성의심의 세포 소견을 보이는 경우

가. 반복 검사에서도 세포 소견이 비진단적인 경우, 높은의심 초음파 소견 또는 추적 초음파검사에서 결절의 크기 증가(두 방향으로 20% 이상의 증가) 또는 암 발생의 임상적 위험 요인이 있는 경우 진단적 갑상선절제를 고려한다. 악성 가능성이 높지 않은 초음파 소견이면 주의 깊게 경과를 관찰하거나 진단적 갑상선절제가 필요할 수 있다. 권고수준 3

나. 단일 결절이고 미결정 세포 소견을 보이는 갑상선결절에서 수술을 고려할 때, 처음 수술로 엽절제술이 추천된다. 그러나 이런 접근은 임상 또는 초음파 소견, 환자의 선호도, 분자검사(시행하였다면) 결과 등을 바탕으로 변경될 수 있다. 권고수준 1

다. 미결정 세포 소견의 갑상선결절 중 세포 소견이 악성 의심인 경우, 알려진 특정 암 유전자 돌연변이가 있는 경우, 높은의심 초음파 소견을 보이는 경우, 크기가 4 cm보다 큰 경우, 또는 갑상선암의 가족력이나, 방사선 조사의 과거력이 있는 경우 등에서는, 악성의 가능성이 높고, 엽절제술 후 암으로 진단된다면 잔존갑상선절제술이 필요하므로 갑상선전절제술이 적합할 수 있다. 권고수준 1

라. 미결정 세포 소견의 갑상선결절로 엽절제술 후 암으로 진단된다면 잔존갑상선절제술이 필요하다는 전제 하에, 미결정 세포 소견의 양측 갑상선결절이거나, 심각한 내과 질환이 동반되었거나, 나중에 반대쪽 엽의 수술이 필요할 가능성을 없애기를 원하는 환자에서는 갑상선(근)전절제술이 시행될 수 있다. 권고수준 3

세포 소견이 비진단적인 경우의 대부분은 양성 결절이다. 대규모 환자를 대상으로 한 Bethesda 분류에 의하면 비진단적 검체는 전체 세침흡인세포검사의 2-16% 정도였고, 이들 중 7-26%가 결국 수술을 받았다.<sup>52-54)</sup> 비진단적이라고 처음 세포 진단된 2-4%가 악성으로 판명되었고, 비진단적인 세포 소견으로 수술받은 경우의 9-32%가 악성이었다. 악성을 의심하는 초음파 소견도 비진단적 세포 소견의 감별에 도움을 줄 수 있다.<sup>70)</sup>

세포 소견이 미결정인 경우 갑상선 수술의 일차 목표는 조직 진단과 결절의 제거인데, 악성으로 진단될 경우 추가적인 수술의 위험을 감소시킬 수 있어야 한

Table 4. Imaging-based risk stratification of the cervical lymph nodes for nodal metastasis<sup>48)</sup>

Category	US	CT
Suspicious <sup>a</sup>	Cystic change	Cystic change
	Calcification (micro/macro)	Calcification (micro/macro)
	Hyperechogenicity (focal or diffuse)	Heterogeneous enhancement
	Abnormal vascularity (peripheral or diffuse)	Strong enhancement (focal or diffuse)
	Loss of central hilar echo and absence of central hilar vascularity	Loss of central hilar fat and absence of central hilar vessel enhancement
Indeterminate <sup>b</sup>	Central hilar echo	Central hilar fat
	Central hilar vascularity	Central hilar vessel enhancement

<sup>a</sup>Lymph nodes with any imaging feature for suspicious lymph nodes are included for this category regardless of the presence of any imaging feature for benign or indeterminate lymph nodes

<sup>b</sup>Lymph nodes not included in the suspicious or benign categories

<sup>c</sup>Lymph nodes with any imaging feature of either central hilar fat or central hilar vessels are considered as benign category if there is no imaging feature of suspicious lymph nodes

다. 미결정 결절에서 갑상선절제 범위는 임상적 위험 인자(가족력, 경부 방사선 조사력, >4 cm),<sup>169-173)</sup> 초음파 소견(Table 2),<sup>95,96)</sup> 세침흡인세포검사 결과(Table 3), 보조적인 분자표지자 검사 결과 등에 의해 결정된다. 이외에도 환자의 선호도, 반대쪽 엽의 결절 유무, 동반된 갑상선기능항진증이나 내과적 질환 등도 영향을 줄 수 있다.

최근의 메타 분석<sup>174)</sup>에 의하면, 갑상선전절제술에 의한 수술 후 합병증의 위험은 엽절제술에 비해 유의하게 높았다(반회후두신경 손상[일시적 RR=1.7, 영구 RR=1.9], 저칼슘혈증[일시적 RR=10.7, 영구 RR=3.2], 출혈/혈종[RR=2.6]). 더구나 갑상선전절제술 후에는 드물긴 하지만 기관 절개를 필요로 하는 양측 반회후두신경 손상의 가능성이 있다. 갑상선 수술의 합병증 발생 빈도는 외과의의 경험과 연관되어 있다.<sup>156,157)</sup>

갑상선전절제술 후에는 영구적인 갑상선기능저하가 초래되지만, 엽절제술 후에는 불현성 갑상선기능저하증이 22%에서, 현성 갑상선기능저하증이 4%에서 발생하였다.<sup>175)</sup> 엽절제술 후 갑상선기능저하증은 자가면역 갑상선질환이 있었던 경우나 TSH 농도가 정상의 상한이거나 정상보다 높았던 경우에 더 빈번하다.<sup>174,175)</sup> 하지만 갑상선전절제술의 수술 후 합병증을 고려할 때, 갑상선기능저하증이 있다고 해서 갑상선전절제술을 시행하는 것은 바람직하지 않다. 그러나 갑상선기능항진증이 동반된 경우에는 갑상선전절제술을 고려해 볼 수 있다.

미결정 결절이 궁극적으로 암으로 진단되더라도, 잔존 갑상선절제술이 반드시 필요하지 않은 경우에는 처음 수술로 갑상선 엽절제술을 시행하는 것으로 충분하다. 미결정 세포 소견의 결절을 수술할 때 수술 중 동결 절편검사는 전형적인 갑상선유두암의 진단에 가장 도움이 되나, 갑상선유두암의 여포변이, 갑상선여포암에서는 큰 도움이 되지 못한다. 따라서 갑상선절제의 범위는 수술 합병증과 잔존갑상선절제의 가능성을 모두 고려해서 결정하여야 한다.

**2) 세포검사에서 암으로 진단된 경우의 수술**

가. 갑상선암의 크기에 상관없이 육안적 갑상선 외 침윤, 또는 임상적으로 경부 림프절전이나 원격전이가 분명한 경우, 또는 크기가 4 cm를 초과하는 갑상선암에서는 특별한 금기가 없는 한 처음 수술 시 갑상선(근)전절제와 원발암의 완전한 육안적 제거를 시행하여야 한다. 권고수준 1

나. 갑상선암의 크기가 1 cm 초과 4 cm 미만인 경우 갑상선 외 침윤이 없고, 임상적으로 경부 림프절전이의 증거가 없는 경우에는 처음 수술로 엽절제술을 적용할 수도 있다. 그러나 수술 후 방사성요오드 치료 계획, 추적 검사의 효율, 환자의 선호도 등을 고려하여 갑상선(근)전절제술을 선택할 수도 있다. 권고수준 1

가. 갑상선암의 크기가 1 cm 미만이고 갑상선 외 침윤이 없으며, 임상적으로 경부 림프절전이의 증거가 없는 경우, 반대쪽 엽을 절제해야 하는 분명한 이유가 없다면 처음 수술로 갑상선 엽절제술을 적극 권고한다. 두 경부 방사선 조사의 과거력이 없고 가족성 갑상선암이 아니면서 경부 림프절전이 없는 갑상선 내에 국한된 단일 병소의 작은 갑상선암의 경우 일반적으로 초기 수술은 갑상선 엽절제술로 충분하다. 권고수준 1

갑상선암의 치료에서 수술은 중요한 역할을 하며, 전체적인 치료 전략이나 추적 계획과 조화를 이루어야 한다. 숙련된 외과의가 완벽한 수술을 시행할 때 합병증 발생을 최소화하면서 우수한 치료 성적을 거둘 수 있다는 점에서, 공격적이고 진행된 암의 특성(임상적 림프절전이, 반회후두신경의 침범, 육안적인 갑상선 외 침윤 등)을 보이는 경우에는 환자를 상급 병원으로 전원하는 것을 적극 고려해야 한다.<sup>156-158,176)</sup>

이전 권고안에서는 크기가 1 cm를 초과하는 모든 갑상선분화암에서 처음 수술로 갑상선(근)전절제술을 권고하였다.<sup>177)</sup> 이는 갑상선전절제술이 생존율을 향상시키고,<sup>178)</sup> 재발률을 감소시키며,<sup>179-181)</sup> 방사성요오드 치료를 가능하게 하고, 추적 중 재발 또는 잔존암의 발견을 용이하게 한다는 후향적 연구의 결과에 근거하였다.

그러나 최근 연구에서는 대상 환자를 적절하게 선정하였을 때 갑상선절제의 범위가 일측이든 양측이든 치료 성적이 매우 비슷하였다.<sup>182-188)</sup> 뿐만 아니라 최근에는 저위험 또는 중간 위험군에서 적용되던 방사성요오드 치료의 적응증이 재고되고 있고, 추적관리의 패러다임도 변하여 진단 목적의 방사성요오드 전신스캔에 대한 의존이 줄고 경부 초음파검사와 혈청 갑상선글로불린 측정의 중요성이 커지고 있어 예전보다 갑상선(근)전절제의 필요성이 상대적으로 감소하였다. 또한 갑상선(근)전절제를 피할 수 있다면 갑상선호르몬을 평생 복용하지 않을 수도 있다.

따라서 본 권고안에서는 갑상선암의 크기가 1 cm를 초과하고 4 cm 미만인 경우 갑상선 외 침윤이 없고, 임상적으로 경부 림프절전이의 증거가 없는 저위험 또는 중간 위험의 환자에서 처음 수술로 엽절제술을 적용할 수 있도록 권고하였다. 이 경우에도 갑상선(근)전절제술이 재발을 최소화하겠지만, 엽절제술 후에도 상당히

낮은 재발률을 보이며, 재발되더라도 재치료가 효과적이므로 재발률이 약간 높아지더라도 처음에는 보존적인 치료를 선택하는 것도 나쁘지 않다는 주장이 있다. 그러나, 임상적으로 종양의 크기가 1 cm보다 크고 4 cm 미만인 경우 갑상선 외 침윤 및 경부 림프절전이 없는 경우는 매우 예외적이어서 실제로 엽절제술이 적용될 수 있는 예는 적을 것으로 생각된다. 또한 수술 후 방사성요오드 치료를 포함한 전체적인 치료 전략상 필요하거나, 45세 초과, 반대쪽 엽의 결절, 두경부 방사선 조사의 과거력, 가족성 갑상선암의 경우에는 갑상선(근)전절제술이 우선적으로 권고될 수 있다.<sup>147,155,182,186)</sup>

갑상선암의 크기에 상관없이 육안적 갑상선 외 침윤, 또는 임상적으로 경부 림프절전이나 원격전이가 분명한 경우, 또는 크기가 4 cm보다 큰 갑상선암에서는 특별한 금기가 없는 한 처음 수술 시 갑상선(근)전절제와 원발암의 완전한 육안적 제거를 시행하여야 한다.

지난 20여 년 간 외과의의 경험이 많을수록 환자의 치료 성적이 좋고 합병증의 빈도가 낮다는 연구 결과가 꾸준히 보고되어 왔는데,<sup>156,157,189,190)</sup> 최근 2만 명 이상의 외과의를 대상으로 한 미국의 국가 규모 조사<sup>191)</sup>에서 연간 갑상선 수술례를 기준으로 10례 미만, 10례 이상 100례 이하, 100례 초과로 세 군으로 나누어 비교하였을 때, 갑상선전절제술 후 합병증 발생률은 외과의의 숙련도가 높을수록 유의하게 감소하였다. 또한 수술 범위가 커지면 합병증 발생률도 증가하였는데, 연간 갑상선 수술례가 100례를 넘기는 외과의의 경우에도 갑상선전절제술 후 합병증 발생률은 엽절제술의 약 2배 정도(14.5% 대 7.6%)로 유의하게 높음을 보였다. 이러한 결과를 근거로 미국갑상선학회에서는 갑상선암 치료를 위한 수술 범위를 적게 하도록 권고하였으나, 우리나라의 실정과는 차이가 있다.

### 3) 림프절절제술

가. 임상적으로 중앙경부 림프절전이가 확인된 경우에는 치료적 중앙경부(level VI) 림프절절제술을 시행한다. 권고수준 1

나. 임상적으로 중앙경부 림프절전이가 없는 갑상선유두암 환자에서도, 진행된 원발암(T3 혹은 T4) 또는 임상적으로 확인된 측경부 림프절전이(cN1b)가 있는 경우 또는 향후의 치료 전략 수립에 필요한 추가적인 정보를 얻기 원하는 경우에는 예방적 중앙경부(level VI) 림프절절제술을 고려한다. 권고수준 3

다. 대부분의 갑상선여포암의 경우에는 예방적 중앙경부(level VI) 림프절절제술이 불필요하다. 권고수준 1

라. 측경부 림프절전이가 조직검사로 확인된 경우에는 치료적 측경부 림프절절제술을 시행한다. 권고수준 1

국소 림프절전이는 진단 당시 갑상선유두암 환자의 대부분에서 관찰되는 반면, 갑상선여포암에서는 그 빈도가 낮다.<sup>161,163,192)</sup> 보고자에 따라 저위험 갑상선유두암 환자에서 림프절전이는 치료 성적에 중요한 영향을 미치지 못한다고 하지만, 대규모 후향적 연구에서는 생존율에 영향을 미치는 중요한 예측 인자의 하나이며, 특히 진단 시 연령이 45세 초과인 환자에서 중요하다고 보고되었다.<sup>193,194)</sup> 또한 림프절전이의 정도에 따라 재발의 위험도가 결정되는데, 제한된 범위의 림프절 미세전이에 비해 림프절전이가 임상적으로 뚜렷하거나, 다발성이거나, 림프절이 크거나 피막 외 침윤을 보이는 경우 등에서 재발의 위험이 증가하였다.<sup>161,195,196)</sup> 최근에는 대규모 후향적 연구결과로 45세 미만의 환자에서도 림프절전이가 있는 경우가 없는 경우에 비해 적은 정도이기는 하지만 유의하게 사망의 위험이 증가되며, 전이 림프절의 수가 증가할수록 재발 위험도 증가되었다.<sup>197)</sup>

경부 림프절의 구역은 잘 정의되어 있는데,<sup>198)</sup> 가장 흔히 전이되는 림프절 구역은 중앙경부 림프절 구역(level VI)이다(Fig. 2). 최근 중앙경부와 그 세부 림프절의 해부학적 경계, 그리고 중앙경부 림프절절제에 관한 용어들이 관련 전문가들의 합의를 통해 결정되었다.<sup>199)</sup> 중앙경부 림프절전이는 대부분 수술 전 영상 검사<sup>162,192,200-202)</sup> 또는 수술 중 검사<sup>161)</sup>로 발견되지 않아 임상적으로 림프절전이가 없는 것(cN0)으로 여겨질 수 있다. 임상적으로 확인된 림프절전이(cN1)에 대한 치료적 림프절절제술의 역할은 잘 확립되어 있으나,<sup>193,203-205)</sup> 중앙경부의 예방적 림프절절제술의 역할은 아직 분명하지 않다. 다만, 숙련된 외과의가 시행하는 치료적 또는 예방적 중앙경부 림프절절제술은 합병증 발생 빈도가 낮다.<sup>206-208)</sup>

예방적 중앙경부 림프절절제술의 역할은 병기 결정에 필요한 정보를 줄 수 있는지에 달려있다.<sup>208,209)</sup> 예방적 중앙경부 림프절절제술이 생존율을 향상시키고,<sup>210)</sup> 국소 재발을 줄이며,<sup>202,211)</sup> 치료 후 갑상선글로벌린치를 낮출 수 있으며,<sup>202,212)</sup> 수술 후 방사성요오드 치료를 결정하는 데 도움을 줄 수 있고,<sup>201,204,207,213)</sup> 재발의 위험을 예측하는 정확도를 높인다는 보고들이 있는 반면, 방사성요오드 치료의 반복 횟수를 줄일 수는 있지만, 장기적인 치료 성적을 개선하지 못하고 일과성 저칼슘혈



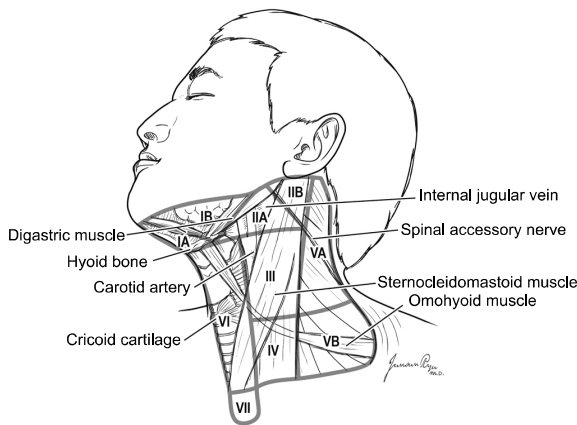


Fig. 2. 경부 림프절 구역(Courtesy of Junsun Ryu, MD).

증을 포함한 수술 합병증만 증가시킨다는 보고도 있다.<sup>192,203,204,206,214-219</sup> 결론적으로, 임상적으로 경부 림프절전이 발견되지 않은(cN0) 환자들에 대한 예방적 중앙경부 림프절절제술은 병리학적으로 확인되는 림프절전이(pN1)의 빈도를 높지게 되는데, 이것이 장기 치료 성적에 미치는 영향은 크지 않아 보인다.<sup>220,221</sup>

수술 후 병기가 수술 후 치료를 결정하는 데에 영향을 줄 수 있으므로, 예방적 중앙경부 림프절절제술 시행 여부는 치료 팀의 전략에 따라 선택될 수 있다. 즉 노인이나 젊은 연령의 환자, 큰 종양, 다발성 종양, 갑상선 피막 외 침윤, 측경부 림프절전이가 확인된 경우 등 전이나 재발의 위험이 높은 예측 인자를 가진 환자나,<sup>202,208,212</sup> 수술 후 치료 전략을 결정하기 위해 림프절 병기를 알고 싶은 경우<sup>201,207,213</sup>에 시행할 수 있다. 물론 처음 수술에는 예방적 중앙경부 림프절절제술을 시행하지 않고, 치료적 림프절절제술만 시행하는 것으로 결정할 수도 있다.<sup>161,214,222</sup>

예방적 중앙경부 림프절절제술을 통해 얻는 병기 정보는 사용에 유의해야 하는데, 예방적 림프절절제술은 림프절의 미세전이(pN1a)를 발견할 가능성을 높여, 병기를 상향 조정할 수 있기 때문이다. 특히 45세 이상 환자의 경우 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 병기가 1기에서 3기로 올라갈 수 있다.<sup>192,201-204</sup> 그러나 실제로 림프절의 미세전이는 육안적 전이에 비해 재발에 미치는 영향이 적다.<sup>161</sup> 예방적 중앙경부 림프절절제술은 병기 상승으로 방사성요오드 치료의 대상을 넓힐 수도 있고, 일부 환자에서는 림프절전이가 없음을 확인하여 대상을 줄일 수도 있다.<sup>201,207,213</sup>

*BRAF*<sup>V600E</sup> 돌연변이가 림프절전이와 연관이 있다는 주장이 있는 반면,<sup>223-225</sup> 상반된 보고도 있어<sup>226-229</sup> 일관된 것은 아니다. 원발암에 *BRAF*<sup>V600E</sup> 돌연변이가 있는

경우 재발의 양성 예측률은 제한적이므로, *BRAF*<sup>V600E</sup> 돌연변이에 의존하여 예방적 중앙경부 림프절절제술 여부를 결정하는 것은 바람직하지 않다.<sup>230</sup> 예방적 중앙경부 림프절절제술은 외과의의 숙련도를 고려해서 득과 실을 따져서 선택해야 한다.

갑상선암에서는 측경부(구역 II-V, Fig. 2)와 구역 VII (전종격동), 그리고 드물게 구역 I의 림프절전이가 발생한다.<sup>161,231-233</sup> 림프절전이가 수술 전 영상검사, FNA 또는 흡인액 갑상선글로불린(washout Tg) 검사를 통해 임상적으로 확인되거나, 수술 중에 확인되는 경우, 구역 단위의 림프절절제를 통해 재발의 위험을 낮추고 나아가서 사망률을 줄일 가능성도 있다.<sup>234-236</sup>

#### 4) 잔존갑상선절제술(completion thyroidectomy)

가. 엽절제술을 받았으나 처음 수술 전에 갑상선암으로 진단되었다면 갑상선(근)전절제술이 추천되었을 환자들에게 잔존갑상선절제술을 권고한다. 이 경우 임상적으로 중앙경부 림프절전이가 있다면 치료적 중앙경부 림프절절제술을 시행한다. 저위험 갑상선유두암 또는 여포암의 경우에는 갑상선 엽절제술만으로 충분한 치료가 될 수 있다. 권고수준 1

나. 잔존갑상선절제술의 대안으로 방사성요오드 치료를 시행하는 것은 권고되지 않는다. 권고수준 3

잔존갑상선절제술은 세포 검사 결과가 미결정 또는 비진단적이어서 갑상선 엽절제술을 시행한 후에 갑상선암으로 진단되면 필요할 수 있다. 또한 일부 갑상선암 환자에서 다발성 병변을 제거하고 방사성요오드 치료의 효율을 높이기 위해 필요하기도 하다. 그러나 갑상선 내에 국한된 유두암 또는 저위험 여포암의 경우에는 치료 방법으로 엽절제술이 선택되기도 하므로, 잔존갑상선절제술이 불필요할 수도 있다. 엽절제술 후 잔존갑상선절제술의 수술 위험은 (근)전절제술의 경우와 비슷하다.<sup>237-239</sup> 예방적 중앙경부 림프절절제술의 유용성이 뚜렷하지 않으므로 잔존갑상선절제술 시에 적용하는 데는 이견이 많다.

#### 수술 전후의 음성 평가

##### 1) 수술전 음성 평가

가. 갑상선 수술을 받는 환자는 수술전 이학적 검사의 하나로 객관적 음성 평가뿐 아니라 환자의 주관적 음성 평가를 시행할 수 있다. 권고수준 2

나. 다음과 같은 상황에서는 수술 전 후두경검사를 시행한다.

- ㄱ. 수술 전 음성 이상이 있는 경우. 권고수준1
- ㄴ. 반회후두신경 또는 미주신경 손상 가능성이 있는 경우 또는 상흉부 수술을 받은 과거력이 있는 경우. 권고수준1
- ㄷ. 후방으로 갑상선 외 침범이 있거나 또는 광범위한 중앙 림프절전이가 있는 경우. 권고수준2

음성 변화는 갑상선 수술에 있어서 환자의 삶의 질 (음성, 연하, 기도 관련)에 영향을 주는 중요한 합병증이다.<sup>240)</sup> 수술 전 평가는 수술 전후 결과예측에 있어서 필수적인 기초자료가 된다.<sup>241)</sup> 수술 전에 시행한 후두경검사서 수술 전 성대마비의 비율은 양성 갑상선질환에서 0-3.5%, 악성에서는 8%까지 보고되고 있다.<sup>242,243)</sup> 수술 전 성대마비는 갑상선암의 침습을 예상할 수 있고 수술의 범위와 기도관리를 계획하는 데 중요한 역할을 한다.<sup>244)</sup> 이러한 환자에서 반대측 반회후두신경 손상 시 호흡부전, 기관절개 등을 초래하는 양측 성대손상을 야기할 수 있다.

수술 전 음성 평가에는 후두경검사와 청지각적 음성평가를 통해 음성과 후두 기능을 평가하는 객관적인 평가뿐만 아니라 음성 이상이나 변화에 대한 환자의 주관적인 평가를 포함시킨다(Table 5).<sup>245)</sup>

**2) 수술 중 관리**

- 신경확인 및 신경 기능 확인을 위해 수술 중 신경감시시스템 사용을 고려할 수 있다. 권고수준 3

반회후두신경의 손상비율은 수술 중 단순히 신경 노출을 회피했을 때보다 신경주행을 확인했을 때 더 낮았다.<sup>241,246)</sup> 또한 수술 중 신경감시시스템의 사용은 신경 보존에 도움이 되지만, 실제 수술 중 신경감시시스템의 사용 유무에 따른 신경 손상의 비율은 유의한 차이를 보이지 않았으며,<sup>247)</sup> 전향적 및 후향적 연구를 메타분석한 결과에서도 육안적으로만 신경을 확인하는 것에 비해 반회후두신경손상을 감소시키는 효과는 없었다.<sup>248)</sup>

그러나 중앙경부 림프절제제를 요하는 갑상선암, 갑

상선기능항진증, 거대 갑상선종, 갑상선염 및 재수술 등의 고위험군에서는 신경감시시스템이 신경 손상 비율을 줄일 수 있음이 전향적 무작위대조연구에서 확인되었고,<sup>249-251)</sup> 특히 갑상선 열절제술 후에 동측 반회후두신경의 확인은 반대측 수술의 안전성을 확보하여 양측 성대마비를 피할 수 있다.<sup>252)</sup>

**3) 수술 후 관리**

- 수술 후 음성 평가상 음성 이상이 관찰되면 후두경검사를 시행한다. 권고수준 1

수술 후 2주에서 2개월 사이에 음성 평가를 시행하여 이상이 있으면 후두경검사를 한다. 갑상선절제 후 성대마비를 조기에 발견하여 성대 내 주입술을 시행하면 음성 치료 성적이 좋으므로 나중에 전통적인 피부절개를 통한 갑상선형술의 비율을 낮출 수 있다.<sup>253)</sup> 반회후두신경마비에 대한 치료에는 음성 치료, 성대 주입술, 성대 내전술 등의 방법이 있다.

**수술 후 병리학적 진단 및 병기결정**

**1) 수술 후 병기 결정의 역할**

(1) 갑상선분화암 환자의 예후를 예측하고, (2) 방사성요오드 치료나 TSH 억제와 같은 수술 후 치료방침을 결정하고, (3) 수술 후 추적의 빈도와 강도를 결정하고, (4) 의료진 간의 의사소통을 위해 수술 후 병기 결정이 필요하다.

**2) AJCC/UICC (american joint committee on cancer/ union for international cancer control) TNM (tumor-node-metastasis) 병기**

- 질병의 사망률 예측과 암 등록에 대한 필요성 때문에 AJCC/UICC 병기 분류는 모든 갑상선분화암 환자에게 권장한다. 수술 후 임상적, 병리적 병기 결정은 예후의 예측과 추후 치료방침의 결정을 위해서도 유용하다. 권고수준 1

Table 5. 후두신경 기능 이상과 관련된 요소들

인자	증상과 징후
문진	음성 이상, 연하곤란, 기도 관련 증상, 객혈, 통증, 빠른 진행, 경부 또는 상흉부 수술 병력
이학적 검사	후두나 기관에 고정된 광범위하고 단단한 종물
영상학적 검사	후방 갑상선 외 침범 또는 기관식도 침범이 있는 경우, 반회후두신경 또는 미주신경의 주행을 따라 광범위한 경부 림프절종이 있는 경우

pTNM에 근거한 AJCC/UICC 병기분류가 갑상선암을 비롯한 모든 암에 권장되어 적용되고 있다(Tables 6, 7).<sup>154,254)</sup> 갑상선암에서는 AJCC/UICC 병기가 몇몇 추가적인 독립적 예후 인자를 고려하지 않기 때문에 일부 환자는 잘못 분류될 가능성이 있어서, 보다 정확하게 위험 인자를 이용하여 예후에 따라 환자군을 나누기 위해 CAEORTC, AGES, AMES, U of C, MACIS, OSU, MSKCC, NTCTCS 등 수많은 분류 시스템이 개발되었다.<sup>154,255-259)</sup> 예후 인자들 중 가장 강력한 것으로는 원격전이 여부, 환자의 연령, 종양의 국소 진행 정도 등이다. 각각의 분류는 저위험군에 속하는 대부분의 환자(70-85%)를 구별하게 해주어 이들에게 덜 강력한

추적관찰 및 치료를 시행할 수 있게 한다.

**3) 갑상선절제 검체에서 병리학적 진단의 기본 원칙**

가. 병리학적 보고서는 AJCC/UICC 병기 결정에 필요한 종양의 특징 이외에 혈관 침윤, 침윤된 혈관의 개수, 검사한 림프절 및 전이된 림프절 개수, 림프절에서 가장 큰 전이병소의 크기 및 림프절 피막 외 침윤 여부 등 환자의 위험도 평가에 도움이 되는 정보를 기술한다. 권고 수준 1

나. 갑상선암에서 나쁜 예후를 보이는 조직학적 변종(유두암의 키르세포 변이종, 원주형세포 변이종, hobnail 변이종; 광범위 침윤 여포암[widely invasive FTC]; 저분화암[poorly differentiated carcinoma]과 비교적 좋은 예후를 보이는 변종(침윤이 없는 피막에 둘러싸인 여포 변종 유두암[noninvasive encapsulated follicular variant PTC]; 미세 침윤 여포암[minimally invasive FTC])은 병리 보고서에 명기한다. 권고수준 1

다. 가족성 증후군과 연관된 조직학적 아형(가족성 용종증과 연관된 체모양-상실배 변종; PTEN-과오종 종양 증후군과 연관된 여포암 또는 유두암)은 병리 보고서에 명기한다. 권고수준 3

**Table 6.** 갑상선암의 AJCC 지침(7판)에 따른 TNM 정의

T 원발종양	
T1	원발종양 크기가 2 cm 이하이며 갑상선 외 침범이 없음
T1a	1 cm 이하
T1b	1 cm 초과 2 cm 이하
T2	원발종양 크기가 2 cm 초과 4 cm 이하
T3	원발종양 크기가 4 cm 초과하거나 현미경적 갑상선 외 침범(주변 근육 및 연부조직)이 있는 경우
T4a	원발종양의 크기에 상관없이 피하 연부조직, 후두, 기관, 식도 또는 반회후두신경 침범 시
T4b	Prevertebral fascia를 침범하거나 경동맥/중격동 혈관을 둘러싸고 있는 경우
TX	원발 종양의 크기를 모르지만 갑상선 외 침범이 없을 때
N 국소 림프절(N)	
N0	림프절전이가 없는 경우
N1a	Level VI 림프절전이(기관전, 기관주위, 전후두/Delphian 림프절)
N1b	일측성, 양측성, 반대편 경부 림프절(level I, II, III, IV, V), 후인두 혹은 상중격동 림프절(level VII) 전이
NX	수술 당시 림프절전이를 평가하지 않은 경우
M 원격전이(M)	
M0	원격전이가 없는 경우
M1	원격전이가 있는 경우
Mx	원격전이 여부를 알 수 없는 경우

**Table 7.** 갑상선유두암 또는 갑상선여포암의 병기

45세 미만			
Stage I	Any T	Any N	M0
Stage II	Any T	Any N	M1
45세 이상			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1a	M0
Stage IVA	T4a	N0, N1a	M0
	T1-T4a	N1b	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

**4) 잔존병소의 존재나 재발의 위험에 따른 초기 분류: 저, 중간, 고위험군**

AJCC/UICC 병기 분류는 사망을 예측하는 분류이므로 추적 검사의 종류와 빈도를 결정하는 용도로 사용하는 것은 부적절하다. 재발 위험도에 따른 환자의 분류는 다음(Table 8)과 같은 분류 기준을 따르는데, 큰 틀은 기존의 2010 대한갑상선학회 권고안과 동일하다.<sup>2)</sup> 기존의 가이드라인에 포함되지 않았던 예후 인자들(림프절 침범 정도, 유전자 변이 여부, 여포암에서 혈관 침범 정도 등)을 이용하면 예후를 좀 더 세분하여 예측할 수 있다. 유전자 돌연변이(BRAF, TP53, TERT 등)를 일률적으로 예후 예측에 사용하지는 않으나, 다른 임상 및 병리학적 인자와 결합하여 분석하는 경우 예후 예측이 정확해질 수 있다. 다양한 예후 인자가 도입됨에 따라서 종양의 특성과 첫 치료의 방법에 따라 재발의 위험성을 1% 미만에서 50% 이상에 이르기까지 연속적인 변수로 평가할 수 있게 되었고, 이에 대해서는 향후 진향적인 연구들이 필요하다고 하겠다.<sup>6)</sup> 이렇게 초기에 평가된 재발의 위험도는 시간이 지나면서 종양의 특성과 치료에 대한 반응에 따라서 변할 수 있으므로, 재발과 사망률에 대한 위험도는 수시로 재평가가 이루어져야 한다.

Table 8. 재발 위험도에 따른 환자의 분류

저위험군	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 유두암(아래 항목을 모두 충족하는 경우)               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 국소 및 원격전이가 없고</li> <li>2) 수술로 육안적 병소가 모두 제거되었으며</li> <li>3) 주위조직으로의 침윤이 없고</li> <li>4) 나쁜 예후를 갖는 조직형(키르세포 변이종, 원주형세포 변이종, hobnail 변이종)이 아니며</li> <li>5) 방사성요오드 잔여갑상선제거술 이후에 시행한 첫 번째 치료 후 전신스캔에서 갑상선 부위(thyroid bed) 외에는 섭취가 없는 경우</li> <li>6) 혈관 침범이 없는 경우</li> <li>7) 림프절전이가 없거나 미세 림프절전이(&lt;0.2 cm) 가 5개 이하인 경우*</li> </ol> </li> <li>■ 갑상선 내에 국한된 피막에 둘러싸인 여포 변이종 유두암*</li> <li>■ 갑상선 내에 국한된 여포암의 경우 혈관 침범이 없거나 경미한(4부위 이하) 경우*</li> <li>■ 갑상선 내에 국한된 미세유두암(다발성이거나 <math>BRAF^{V600E}</math> 돌연변이 양성 포함됨) *</li> </ul>
중간위험군	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 수술 후 병리조직검사에서 갑상선 주위 연조직으로 현미경적 침윤 소견</li> <li>2) 첫번째 방사성요오드 잔여갑상선제거술 후 전신스캔에서 갑상선 부위 이외의 경부 섭취가 있는 경우</li> <li>3) 원발 종양이 나쁜 예후를 갖는 조직형이거나, 혈관 침범 소견이 있는 경우</li> <li>4) 임상적으로 림프절전이가 있거나(clinical N1) 3 cm 미만 크기의 림프절전이(pathologic N1)가 5개를 초과하거나*,</li> <li>5) 갑상선 외 침범이 있고 <math>BRAF^{V600E}</math> 돌연변이 양성인 다발성 미세유두암*</li> </ol>
고위험군	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 종양이 육안적으로 주위 조직을 침범하였거나,</li> <li>2) 종양을 완전히 제거하지 못하였거나,</li> <li>3) 원격전이가 있거나</li> <li>4) 수술 후 혈중 갑상선글로불린 농도가 높아서 전이가 의심되거나</li> <li>5) 경부 림프절전이의 최대 직경이 3 cm 이상인 경우*</li> <li>6) 광범위한 혈관 침범(4 부위 초과)이 있는 여포암*</li> </ol>

\*의 항목을 제외한 모든 항목들은 권고수준 1에 해당하며, \*은 권고수준 3임

### 5) 치료 반응 평가

추적관찰 기간 동안 시행한 모든 임상적, 생화학적, 영상학적(구조적, 기능적), 그리고 세포병리학적 검사의 결과는 환자의 임상적 상태를 재판정하고 치료 반응을 평가하기 위해 사용된다. 이러한 평가를 통하여 혈청 갑상선 글로불린치와 영상학적 결과를 토대로 치료 반응 정도를 판정하고 환자의 위험도를 재분류하는 체계가 제안되었다.<sup>260,261</sup> 그러나, 갑상선전절제술보다 작은 범위의 수술을 받았거나, 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자에는 적용하기 어렵고, 이러한 체계를 사용한 전향적 연구 데이터가 부족하여 일률적으로 도입하기에는 제한점이 있다.

이 체계가 처음 제안되었을 때는, 초기 치료 후 첫 2년간의 추적관찰 중 가장 좋은 반응을 기술하도록 하였으나, 최근에는 추적관찰 중 어느 시점에서라도 임상적 상태를 기술하도록 하고 있다(Table 9).

또한, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않거나, 갑상선 엽절제술을 받은 환자를 대상으로 치료에 대한 반응을 적용하여 병기 재설정을 하는 것도 제안되고 있다.<sup>262</sup>

#### (1) 완전반응: 임상적, 생화학적, 구조적인 질환의 증거가 없는 경우(관해, 병변의 증거 없음)

이러한 환자들은 추적관찰 검사에서 임상적, 생화학

적, 그리고 구조적으로 병의 증거가 발견되지 않는다(Table 9). 갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 받은 경우, 완전반응은 구조적이나 기능적인 병의 증거 없이 TSH-자극 갑상선글로불린이 1 ng/mL 이하이고 갑상선글로불린항체가 음성일 때로 정의된다.<sup>260,263-280</sup> 수술 후 초기 재발 위험도 평가 상 저위험군 환자의 86-91%, 중간위험군 환자의 57-63%, 고위험군 환자의 14-16%가 일차 치료 후 완전반응을 보였으며,<sup>260,263,264</sup> 여러 후향적 연구에서 이러한 환자들의 10년 재발 위험도는 1-4%이었다.<sup>260,263-281</sup> 특히 기존 분류에서 중간위험군으로 분류되었던 환자의 2/3가 치료에 완전반응을 보였는데 이런 경우 병의 재발/지속률은 1-2%로 예측되어 기존 분류에 의해 예측된 재발/지속률 36-43%에 비해 극적으로 낮아짐을 보여 주었다.<sup>260,263</sup>

구조적인 병의 재발 위험이 매우 낮은 저위험군 환자들뿐 아니라 고위험군 환자 역시 치료에 완전반응을 보인 경우 1-2% 정도의 재발률을 보였으나,<sup>264,272,273,279</sup> 완전반응을 보였다고 하더라도 저위험군 혹은 중간위험군 환자보다 적극적으로 추적관찰을 할 필요는 있다. 특히, 중요한 점은 중간 혹은 고위험군 환자들의 경우, 초음파나 갑상선글로불린 수치로는 확인되지 않는 병변의 유무를 확인하기 위한 추가적인 구조적, 기능적 영상학적 평가를 거친 이후에 완전반응군으로 분류하

**Table 9.** Clinical implications of response to therapy reclassification in patients with differentiated thyroid cancer treated with total thyroidectomy and radioiodine remnant ablation

범주	정의
완전반응(excellent response)	임상적, 생화학적(TSH-억제 Tg <0.2 ng/mL 혹은 TSH-자극 Tg <1 ng/mL), 구조적으로 질환의 증거가 없는 경우
불명확반응(indeterminate response)	비특이적인 생화학적(0.2≤TSH-억제 Tg <1 ng/mL, 1≤TSH-자극 Tg <10 ng/mL, 혹은 갑상선글로불린항체가 검출되나 안정적이거나 감소 추세) 혹은 구조적인 결과로 양성 혹은 악성을 확실히 분류하기 힘든 경우. 질환의 구조적인 증거 없이 갑상선글로불린항체 수치가 유지되거나 감소하는 경우 등이 이에 해당함
생화학적 불완전반응(biochemical incomplete response)	질환의 구조적인 증거는 없으나 갑상선글로불린 수치가 비정상(TSH-억제 Tg ≥1 ng/mL 혹은 TSH-자극 Tg ≥10 ng/mL)이거나 갑상선글로불린항체 수치가 상승된 경우
구조적 불완전반응(structural incomplete response)	국소적인 병변 혹은 전신전이와 지속되거나 새로 확인된 경우

는 것이 적절하다는 것이다.<sup>262)</sup>

방사성요오드 치료 여부에 관계없이 갑상선전절제술을 받은 환자에서 치료에 대한 완전반응을 정의하기 위한 갑상선글로불린 기준값을 결정하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다. 또한, 재발의 위험이 매우 적은 환자에서 TSH-자극 갑상선글로불린 값이 임상적으로 의미있는지 알아보기 위하여, 갑상선 엽절제술 혹은 방사성요오드 치료를 받지 않는 갑상선전절제술을 받은 환자에서의 갑상선글로불린 기준값 역시 정확히 정의되는 것이 필요하다.

요약하면, 치료에 완전반응을 보일 경우, 초기 재발 위험도 분류는 바뀌어야 하며 환자를 재발 위험도가 낮은 군으로 다시 분류해야 한다. 이러한 재분류는 초기 치료 후 수주(혹은 수개월) 내에 이루어질 수 있으며, 초기 평가에서 저위험군 혹은 중간위험군으로 분류된 모든 갑상선분화암 환자, 그리고 소수의 고위험군 환자 중 치료에 완전반응을 보인 경우 적용할 수 있다. 이러한 재분류를 통해 향후 진단적 감시절차나 추가 치료 여부에 대한 계획을 적절하게 다시 수립할 수 있다.

**(2) 생화학적 불완전반응: 구조적인 병의 증거 없이 갑상선글로불린 수치 이상**

이러한 환자들은 구조적, 기능적 영상학적 검사로 확인할 수 있는 구조적인 병변의 증거 없이 TSH-억제 혹은 TSH-자극 갑상선글로불린치가 지속적으로 상승되어 있다. 기존의 연구들은 갑상선전절제술 및 방사성요오드 치료를 받은 환자에서 생화학적 불완전반응을 “TSH-억제 갑상선글로불린 값이 1 ng/mL를 초과” 하거나 “TSH-자극 갑상선글로불린 값이 10 ng/mL 이상 일 때”로 정의하였다.<sup>260,263,264)</sup>

생화학적 불완전반응은 드물지 않게 관찰되는데, 초

기 평가 시 저위험군 환자의 11-19%, 중간위험군 환자의 21-22%, 그리고 고위험군 환자의 16-18%에서 나타난다.<sup>260,263)</sup> 이러한 환자들에서 임상 경과가 매우 좋아서, 환자의 56-68%는 마지막 추적관찰 시 구조적인 병변이 없었고, 19-27%에서는 구조적 문제 없이 갑상선글로불린치가 지속적으로 비정상을 보였으며, 오직 8-17%에서만 5-10년의 추적관찰 중 구조적으로 확인되는 병변이 발견되었다.<sup>260,263,282)</sup> 그러나, 10년 추적관찰 중 사망률은 없었다.<sup>263,282)</sup>

갑상선글로불린항체도 임상적으로 유용한 정보를 제공할 수 있다.<sup>283)</sup> 갑상선글로불린항체가 증가하거나 또는 새로 발견되는 경우 재발의 위험도가 증가한다.<sup>284-289)</sup> 역으로, 초기 치료 후 병변이 발견되지 않는 경우, 대부분 수년 후 갑상선글로불린항체 역가가 감소된다.<sup>286,290,291)</sup>

최근 연구에서 초기 치료 후 생화학적 불완전반응으로 분류된 환자들의 34%가 추가적인 방사성요오드 치료나 수술적 치료 없이 구조적인 병변이 없는 상태로 이환됨을 보였는데,<sup>282)</sup> 이러한 결과는 구조적으로 확인된 병변이 없는 상태에서, 방사성요오드나 수술 등의 추가 치료 없이 비정상적이었던 혈청 갑상선글로불린치가 시간이 지남에 따라 점진적으로 감소됨을 입증하였던 기존의 연구 결과와 일치한다.<sup>277,278,292-296)</sup>

생화학적 불완전반응을 보인 환자들 중 일부 환자들만 시간이 지남에 따라 TSH-억제 갑상선글로불린치가 점진적으로 증가하였다. 갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 받은 환자군에서, TSH-억제 갑상선글로불린치가 갑상선글로불린 배가시간(doubling time)에 따라 기술할 때(<1년, 1-3년, 혹은 >3년) 임상적으로 의미 있게 상승하거나,<sup>297)</sup> 1년에 0.3 ng/mL 이상의 속도로 증가할 경우,<sup>298)</sup> 구조적으로 확인되는 국소적인 병변 혹은 원격전이가 발견될 위험성이 높아진다.

완전반응군에서와 같이, 생화학적 불완전반응을 정의하는 갑상선글로불린 기준치를 더 정확히 규정하기 위한 추가적인 연구가 필요하다. “비정상 갑상선글로불린”을 정의하는 명확한 수치는 해당 환자의 TSH값, 수술 후 남아 있는 정상 갑상선조직의 양, 방사성요오드 치료의 시행 여부에 의해 결정되며 또한 방사성요오드 치료 후 경과 기간에 따라 결정되는데 이는 갑상선글로불린 값이 방사성요오드 치료 후 보통 수개월에서 수년에 걸쳐 감소하기 때문이다. 기존의 연구들은 TSH-억제 갑상선글로불린치가 방사성요오드 치료 후 6개월 뒤 5 ng/mL, 12개월 뒤에 1 ng/mL를 초과한 경우<sup>260,263,264</sup> 혹은, TSH-자극 갑상선글로불린치가 방사성요오드 치료 1년 이후에 10 ng/mL를 초과한 경우<sup>260,263</sup>를 생화학적 불완전반응으로 정의하였다. 그러나, 갑상선엽절제술을 받았거나 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자에서 치료에 대한 생화학적 불완전반응을 정의하기 위한 정확한 갑상선글로불린 기준값은 정의된 바 없다. 몇몇 연구에서는 구조적으로 확인되는 병변이 없이, 갑상선글로불린항체 역가가 지속적으로 높거나 상승되는 환자 역시 치료에 생화학적 불완전반응을 보이는 것으로 분류하였다.<sup>260,263,299</sup>

요약하면, 갑상선분화암 환자의 15-20%에서 생화학적 불완전반응을 보인다. 다행히도, 이러한 환자들 중 대다수가 추가적인 방사성요오드 치료나 수술적 치료 없이도 결국 추적관찰 종료 시 무병 상태로 다시 판정 받게 된다.

### (3) 구조적 불완전반응(structural incomplete response): 잔존, 혹은 새로 발견된 국소 또는 원격전이 가 있는 경우

이 환자들은 방사성요오드 전신스캔이나 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 등에서 구조적 또는 기능적인 국소, 혹은 원격전이가 발견된 경우로, 조직검사서 병변이 증명되었거나, 임상적으로 전이 병변의 가능성이 높다고 판단되는 경우를 모두 포함한다. 초기치료 후의 구조적 불완전반응은 저위험군의 2-6%, 중간위험군의 19-28%, 그리고 고위험군의 67-75%에서 발생하는 것으로 보고되었다.<sup>260,263</sup>

초기치료에 대한 구조적 불완전반응군은 이후 추가 치료로도 완치되지 않을 가능성이 커지고, 따라서 모든 반응군 중 질환관련 사망의 가능성이 가장 높은 코호트가 된다. 그중 잔존 또는 재발한 국소 병변은 추가 치료(특히 수술적 치료)로 높은 관해율(29-51%)을 보여,<sup>300-302</sup> 원격전이 병변에 비해 질환 관련 사망률도 낮

을 가능성이 있다. 15년간 추적관찰 시 구조적 불완전반응을 보인 국소병변 환자들 중 11%, 원격전이 환자의 57%에서 사망이 관찰되었다.<sup>263</sup> 또한, 추가적 치료 후 사망하지 않더라도 대부분의 환자들이 추적관찰 종료 시 구조적 또는 생화학적 불완전반응군으로 남아 있게 된다.<sup>263,282</sup>

### (4) 불명확 반응(indeterminate response): 생화학적, 혹은 구조적 소견이 양성인지 혹은 악성인지 규정하기가 애매한 경우

생화학적, 구조적, 혹은 기능적으로 치료에 대한 반응이 완전한지 혹은 잔존병변을 가지고 있는지 확실히 결정할 수 없는 경우를 의미한다(Table 9).<sup>188,260,263,303,304</sup> 이 경우, 완전반응이나 불완전반응의 범주에 억지로 포함시키려고 하기보다, 독립된 범주로 두고, 적절히, 주의 깊게 추적관찰을 계속하도록 권고되고 있다.<sup>260,263</sup> 초음파검사서 갑상선 자리에 1 cm 미만의 비특이적 결절이 보이거나, TSH-자극 갑상선글로불린은 검출되지 않는데 방사성요오드 전신스캔에서 갑상선 자리에 희미한 방사성요오드 섭취 병변이 보이는 경우, 또는 혈청 갑상선글로불린치가 검출은 되지만 매우 낮은 상태로 유지되는 경우 등이 해당된다. 저위험군의 12-29%, 중간위험군의 8-23%, 고위험군의 0-4% 환자들이 해당된다.<sup>260,263</sup> 불명확 반응으로 분류되는 환자의 대부분은 장기간의 추적관찰에도 무병 상태로 유지되는 경우가 대부분이다. 그러나 13-20%의 환자들은 결국 생화학적, 기능적, 혹은 구조적으로 병변이 진행되어 추가적 치료를 요하게 된다.

### (5) 추적관찰이나 치료방법의 결정 시 위험군 재분류의 적용

수술 후 초기 재발 위험도를 평가하여 향후 치료에 적용하는 것은 병변의 조기 발견이나 적절한 치료 방법의 결정에 기초가 된다. 시간이 경과함에 따라 새로운 자료가 축적되면서, 최초의 치료 계획을 변경하고 개개 환자의 치료 반응에 근거하여 위험도를 재분류(restratification)하는 것이 가능하다. 즉, 실시간으로 보다 정확한 위험도 평가에 근거하여 개개 환자에게 보다 적절한 추적 감시 및 치료의 강도를 결정할 수 있다.

## 갑상선절제술 후 방사성요오드(<sup>131</sup>I) 잔여갑상선제거술

### 1) 방사성요오드 치료 결정을 위한 수술 후 질병 상태 평가

가. 수술 후 추가 치료(방사성요오드, 수술 혹은 다른 치료)가 필요한지를 결정하는데 있어서 수술 후 질병 상태(질병이 남아있는지 없는지)를 고려한다. 권고수준 2

나. 수술 후 혈청 갑상선글로불린(TSH-억제 혹은 TSH-자극)은 질병이나 잔여갑상선의 존재를 평가하고 질병의 잠재적 재발을 예측하는 데 도움이 된다. 갑상선글로불린은 대부분 수술 후 3-4주째 최저점에 도달한다. 권고수준 1

다. 방사성요오드 투여에 관한 의사결정을 하는데 있어서 수술 후 혈청 갑상선글로불린의 최적의 기준값 혹은 측정할 때의 상태(TSH-억제 혹은 TSH-자극)에 대해서는 알려지지 않았다. 권고수준 4

라. 수술 후 진단 목적의 방사성요오드 전신스캔은 수술기록이나 경부 초음파검사로 잔여갑상선이나 잔존 질병의 범위를 정확히 알 수 없을 때, 혹은 스캔 결과로 방사성요오드 치료에 관한 결정이나 용량이 달라질 때 유용할 수 있다. SPECT/CT (single-photon emission computed tomography/computed tomography)를 시행하는 것이 방사성요오드 섭취 병소의 확인 및 해부학적 위치 파악에 더 유리하다. 진단 스캔을 할 때는  $^{123}\text{I}$  (1.5-3 mCi)이나 저용량의  $^{131}\text{I}$  (1-3 mCi)를 사용하여 하고, 진단 용량 투여에 의한 기절 효과(stunning effect)를 피하여 치료용량의 방사성요오드 투여 시기를 결정하여야 한다. 권고수준 3

수술 후 치료 방침을 결정하기 위해 혈청 갑상선글로불린, 경부 초음파검사, 방사성요오드 스캔 등을 포함한 여러 검사를 통해 수술 후 질병 상태를 평가한다. 그러나 이러한 진단검사들의 유용성을 비교한 무작위 대조연구는 아직 없다.

**(1) 수술 후 혈청 갑상선글로불린의 유용성**

혈청 갑상선글로불린 측정(갑상선글로불린항체 포함)은 수술 후 초기 평가에 초음파검사와 같이 혹은 단독으로 흔하게 시행된다. 수술 후 갑상선글로불린의 예측능력은 잔존 갑상선암 혹은 잔여 정상 갑상선조직의 양, 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.

수술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거 시 TSH-자극 갑상선글로불린이 1-2 ng/mL 이상이면 재발의 위험이 높았으며,<sup>275,305-313</sup> 다변량분석에서도 갑상선암의 지속 혹은 재발의 독립적인 예측 인자였다.<sup>275,306,307,312,313</sup>

TSH-자극 갑상선글로불린이 높으면(10-30 ng/mL 이상) 낮은 생존율과 관련 있는 반면,<sup>312,314,315</sup> TSH-자극 갑상선글로불린 1-2 ng/mL 이하는 관해의 강력한 예측 지표이다. 그러나, 방사성요오드 치료 여부를 결정하는 갑상선글로불린(TSH 자극 혹은 억제)의 기준값은 결정되어 있지 않다. 때문에 수술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술의 필요성에 대한 의사 결정에 있어 수술 후 갑상선글로불린 값은 방사성요오드 잔여갑상선제거가 필요 없는 환자를 확인하는 것보다 방사성요오드 잔여갑상선제거술이 도움이 될 환자를 확인하는데 더 유용할 것이다.

**(2) 수술 후 초음파검사의 역할**

수술 후 갑상선호르몬을 중단하고 100-200 mCi의 방사성요오드 투여 시에 측정된 TSH-자극 갑상선글로불린이 2 ng/mL 미만이면, 6-12개월 후 생화학적 혹은 구조적 재발에 대한 음성예측률(negative predictive value; NPV)이 저위험군에서 98.4%, 중간위험군에서 94.1%, 고위험군에서 50%였다.<sup>316</sup> TSH-자극 갑상선글로불린 값과 음성 경부 초음파검사 결과를 합치면 NPV가(저위험군에서는 변화 없으나) 중간위험군에서 97.2%, 고위험군에서 100%로 상승하여 초기에 림프절전이 있던 중간위험군과 고위험군 환자들에서 수술 후 경부 초음파검사가 정상이면 재발의 위험이 저위험군과 비슷한 수준으로 낮아짐을 보여 주었다.<sup>317</sup>

**(3) 수술 후 방사성요오드 진단스캔의 역할**

수술 후 방사성요오드 진단 스캔( $^{123}\text{I}$  혹은  $^{131}\text{I}$ , SPECT-CT와 같이 혹은 단독)은 25-53%의 환자에서 질병 상태, 잔여갑상선 섭취, 방사성요오드를 섭취하는 잔존 질병의 존재 등에 대한 유용한 정보를 제공하여, 치료를 변화시키고 결과에 도움을 줄 수 있다.<sup>318-320</sup> 방사성요오드 치료 전에  $^{131}\text{I}$ 을 이용한 진단스캔을 함으로써 발생할 가능성이 있는 기절 효과(stunning effect)에 의한 방사성요오드 잔여갑상선제거 실패의 위험은  $^{123}\text{I}$ 을 사용하거나 저용량(1-3 mCi)의  $^{131}\text{I}$ 을 사용함으로써 경감시키거나 피할 수 있다.<sup>321</sup>

**(4) 수술 후 갑상선암 분자표지자 검사의 역할**

• 수술 후 방사성요오드 사용을 결정하는데 있어서 분자표지자 검사의 역할은 아직 정립되지 않았다. 따라서 수술 후 방사성요오드 사용을 결정하기 위한 분자표지자 검사는 권고되지 않는다. 권고수준 4

전임상연구에서  $BRAF^{V600E}$  돌연변이의 존재는 나트륨-요오드 전달체(Na-I Symporter, NIS) 발현과 방사성 요오드 섭취를 유의하게 감소시키는 것으로 보고되고 있다.<sup>322)</sup> 하지만,  $BRAF^{V600E}$  돌연변이나 다른 유전자 변이가 방사성요오드 잔여갑상선제거나 보조치료에 영향을 줄 수 있는지, 혹은 투여용량을 조절해야 하는지에 대한 임상 자료는 불충분하다. 현재 여러 임상연구들이 진행 중이나 수술 후 방사성요오드 사용을 결정하는 데 있어서 분자표지자의 역할은 아직 정립되지 않았다.

## 2) 방사성요오드 치료의 대상

• 갑상선분화암에 대한 갑상선절제술 후 기본 임상-병리 소견을 참조하고, 재발 위험에 영향을 미치는 각 환자의 특성, 질병 추적에의 영향, 환자의 선호도를 고려하여 방사성요오드 치료에 대한 의사결정을 하는 것이 적절하다.

가. 고위험군 갑상선분화암 환자에게 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 일률적으로 권고한다. 권고수준 1

나. 중간위험군 갑상선분화암 환자에게 갑상선전절제술 후 방사성요오드 보조치료를 고려한다. 권고수준 3

다. 저위험군 갑상선분화암 환자에서 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술은 일률적으로는 권고되지 않으나, 재발 위험에 영향을 미치는 각 환자의 특성, 질병 추적에의 영향, 환자의 선호도를 고려하여 의사결정을 한다. 권고수준 3

가. 단일병변이고 갑상선 내에 국한된 미세유두암 환자에서 열절제술 혹은 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술은 일률적으로는 권고하지 않는다. 권고수준 1

나. 다병변 미세유두암 환자에서 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술은 일률적으로는 권고하지 않으나, 다른 위험인자가 있으면 고려할 수 있다. 권고수준 3

갑상선전절제술 후 방사성요오드를 투여하는 목적은 가. 잔여 정상 갑상선조직을 완전히 제거(remnant ablation)하여 갑상선글로불린 측정이나 방사성요오드 전신스캔 등의 검사 특이도를 높여 재발 병변의 발견을 용이하게 하고, 나. 보조치료(adjunct therapy)로써 국소 재발의 위험을 줄이고 의심스러우나 규명되지 않은 전이병소를 파괴하여 무병 생존율을 향상시키며, 다. 고위험군 환자에서 지속적으로 남아 있는 병변을 치료(therapy)하여 질병 관련 생존율과 무병 생존율을 향상시키는 것이다.

방사성요오드 치료의 의사결정에 있어서 추가적인

고려 사항으로는 환자의 동반 질환(방사성요오드 치료 용량이나 준비과정에서의 잠재적 영향), 선호되는 추적 관찰 방법, 환자의 선호도(특히 치료 효과에 대한 명백한 자료가 없을 때 중요) 등이 있다. 저위험군 환자에서 방사성요오드 잔여갑상선제거 없이 경부 초음파와 갑상선글로불린, 갑상선글로불린항체 검사로 질병 감시를 할 수도 있다. 하지만, 재발위험도 분류 체계는 비교적 새롭게 도입된 개념으로 기존의 연구결과를 이 체계에 따라 재평가하는 것이 필요하며 장기간의 추적 관찰을 통한 질병 관련 생존율 및 무병 생존율의 평가가 필요하다.

### (1) 저위험군

저위험군 환자들은 질병관련 사망 및 잔존/재발 질병의 위험이 낮고, 잔존 질병을 늦게 발견하더라도 질병의 완치 가능성이 낮아진다는 증거는 없다. 대부분의 관찰 연구에서 저위험군 환자들에 대한 방사성요오드 보조치료는 미세유두암(<1 cm, 단일 혹은 다병변) 환자에서 다른 위험 요소가 없다면 질병 관련 혹은 무병 생존율을 개선시키지 않았고 재발에 대해서는 서로 상충된 보고들이 있다.<sup>323-325)</sup> 향후 저위험군 환자를 대상으로 한 무작위대조군연구가 완료되면 저위험군 환자에서 방사성요오드 보조치료의 역할이 명확해질 것이다.

### (2) 중간위험군

수술 후 방사성요오드 치료는 공격적인 조직형(키 큰 세포 변이종, 원주형세포 변이종, hobnail 변이종 등)이거나, 경부 림프절 양성(N1)이거나 혹은 종양이 4 cm 이상이거나 현미경적 갑상선 외 침범이 있으나(pT3) 림프절 음성(N0)인 환자에서 전체적인 생존율을 향상시킨다. 그러나 최근 시행된 체계적 문헌고찰 연구에서 방사성요오드 치료의 재발에 대한 효과는 서로 상반된 결과로 결론을 내리지 못하였다.<sup>326)</sup> 중간위험군만을 대상으로 방사성요오드 치료의 효능을 검사한 자료는 제한적이다. 하지만, 공격적인 조직형, 전이 림프절 개수가 많은 경우, 중앙경부 이외 부위로의 림프절전이, 고령의 환자 등에서는 잠재적인 이득이 있다. 향후 중간위험군 환자에서 방사성요오드 치료의 효능을 평가하기 위한 무작위대조군연구를 포함하여 더 많은 연구가 필요하다.

### (3) 고위험군

NTCTCSG 병기 III, IV 환자를 대상으로 한 전향적인 다기관 연구에서 방사성요오드 치료는 무병 생존뿐 아니라 전체 및 질병관련 사망률을 유의하게 감소시켰



다.<sup>324)</sup> 또한, SEER 암 등록자료의 분석에서도 수술 후 방사성요오드 치료는 원격전이와 있는 유두암 및 여포암 환자에서 전체적인 생존율의 향상과 관련이 있었다.<sup>327)</sup> 따라서 고위험군 환자에서는 수술 후 일률적인 방사성요오드 치료를 권고한다.

### 3) 방사성요오드의 투여 용량

가. 저위험군 갑상선암 혹은 위험도가 낮은 특성(잔존질병이나 다른 부정적 특성이 없고 적은 양의 중앙경부 림프절전이)의 중간위험군 갑상선암 환자에서는 갑상선 전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거를 위해 30-100 mCi 의 투여량이 권고된다. 권고수준 1  
 나. 현미경적 잔존병소의 치료를 위해서는 일반적으로 150 mCi까지 권고한다. 예후가 나쁜 조직형일 경우 고용량(100-200 mCi, 3.7-7.4 GBq)이 적절할 수 있다. 권고수준 3

성공적인 잔여갑상선제거는 갑상선글로불린항체가 없으면서 TSH-자극 갑상선글로불린이 검출되지 않는 상태로 정의한다. 잔여갑상선제거 성공 여부를 확인하기 위해 일률적으로 진단적 방사성요오드 전신스캔을 시행하는 것은 논란이 있으나, 갑상선글로불린항체가 양성인 경우에는 진단적 방사성요오드 전신스캔에서 육안으로 방사능 섭취가 없는 것으로 확인한다.

최근 여러 무작위대조 임상연구에서 30-100 mCi의 <sup>131</sup>I 은 대체로 비슷한 잔여갑상선제거 성공률과 암 재발률을 보였다.<sup>328,329)</sup> 방사성요오드 잔여갑상선제거의 성공률에 대한 우리나라에서의 무작위대조군연구 결과는 아직 없지만, 몇몇 관찰연구 결과에 따르면 30 mCi를 사용하였을 때 과거 100 mCi 이상을 사용하였을 때보다 다소 낮게 보고되고 있다.<sup>330,331)</sup> 또한 우리나라 갑상선암 환자에서 *BRAF*<sup>V600E</sup> 돌연변이의 발현율이 높고, 평소 요오드 섭취량이 많은 것을 고려하면, 우리나라 환자를 대상으로 최소 10년 이상 장기 추적관찰하는 무작위대조군연구가 필요하다. 따라서 충분한 자료가 얻어질 때까지는 현재까지 받아들여지고 있는 성공적인 방사성요오드 치료를 급격하게 변화시키는데 신중할 필요가 있다.<sup>332,333)</sup>

### 4) 방사성요오드 투여 전 준비

#### (1) 갑상선호르몬 중단

가. 방사성요오드 치료나 진단스캔을 시행하는 환자는 LT4를 3-4주간 중단하거나, 2-3주간 LT3로 변경하

여 사용한 후 최소한 2주간 중단한다. TSH 상승 정도를 평가하기 위해 방사성요오드 투여 전에 TSH를 측정한다. 권고수준 1

나. 방사성요오드 치료 혹은 진단스캔의 준비에서 TSH 30 mIU/L 이상이 일반적으로 받아들여지는 목표지만 장기적인 결과의 개선을 위한 적절한 TSH 농도는 불확실하다. 권고수준 3

방사성요오드 잔여갑상선제거 및 전신스캔이나 혈청 갑상선글로불린 농도로 추적관찰을 위해서는 TSH 자극이 필요하다. 후향적 연구에 의하면 혈청 TSH 농도가 30 mIU/L 이상일 경우 중량의 방사성요오드 섭취가 증가하였는데,<sup>334)</sup> 유전자재조합 인간 TSH (rhTSH)를 1회 주사할 경우에는 TSH 농도가 51-82 mIU/L 사이일 때 갑상선세포에 대한 최대 자극효과를 관찰할 수 있었다.<sup>335,336)</sup>

내인성 TSH 농도는 1) levothyroxine (LT4)을 liothyronine (LT3)으로 변경하여 2-4주간 지속한 후 2주간 LT3를 중단하거나, 또는 2) 3-4주간 LT4를 중단하여 증가시킬 수 있다.<sup>336-345)</sup> LT4를 4주간 중단한 군, LT4를 4주간 중단하면서 첫 2주간 LT3를 복용한 군, rhTSH를 사용한 군을 비교한 연구결과 모든 군에서 TSH는 30 mIU/L 이상이었고, 12개월에 확인한 잔여갑상선제거 성공률에 유의한 차이가 없었으나, 설문을 통해 평가한 삶의 질은 rhTSH를 사용한 경우에 더 좋았다.<sup>346)</sup> 또 다른 무작위대조연구에서도 LT4를 중단하거나 LT4를 중단하면서 LT3를 대체한 군 간에 단기간의 삶의 질이나 갑상선기능저하증 지표는 유사하였고, 잔여갑상선제거 성공률도 비슷하였다.<sup>347)</sup>

방사성요오드 치료를 위한 적절한 TSH 농도에 대해, 갑상선호르몬 중단으로 TSH >25 mIU/L이면 잔여갑상선제거 성공률이 유의하게 증가한다<sup>348)</sup>는 보고가 있으나, 치료 전 TSH치와 잔여갑상선제거 성공 사이에 유의한 관련이 없다<sup>349,350)</sup>는 연구결과도 있다. 현재로서는 장기적인 결과에 영향을 미치는 적절한 TSH 농도는 아직 불확실하다.

#### (2) 유전자재조합 인간 갑상선자극호르몬 주사(recombinant human TSH; rhTSH)의 사용

가. 저위험군 및 광범위한 림프절 침범이 없는 중간위험군 환자(T1-3, N0/Nx/N1a, M0)에서 방사성요오드 잔여갑상선제거술이나 보조치료를 위해 갑상선호르몬 중단 혹은 rhTSH 자극을 모두 이용할 수 있다. 권고수준 1  
 나. 원격전이는 없고 광범위한 림프절 침범이 있는 중간위

험군 환자에서 방사성요오드 보조치료를 위해 갑상선 호르몬 중단 혹은 rhTSH 자극을 모두 이용할 수 있다. 권고수준 3

다. 질병관련 사망 및 이환의 위험도가 높은 고위험군 환자에서 방사성요오드 보조치료를 위한 전처치로 rhTSH를 권고하기에는 아직 자료가 부족하다. 권고수준 4  
라. 중요한 동반질환으로 인해 갑상선호르몬 중단이 어려운 환자에서는 위험도에 관계없이 rhTSH 사용을 고려한다. 중요한 동반질환은 ㄱ. 갑상선기능저하증으로 급격히 악화되어 심각한 부정적인 결과를 초래할 수 있는 의학 또는 정신의학 상태, 혹은 ㄴ. 갑상선호르몬 중단으로 충분한 내부 TSH 반응을 일으킬 수 없는 상태를 포함한다. 권고수준 2

rhTSH는 우리나라를 포함한 여러 나라에서 방사성 요오드 잔여갑상선제거를 위한 전처치로 사용이 승인되었다. 특히, 갑상선기능저하 상태를 견디지 못하거나 내인성 TSH가 충분히 상승될 수 없는 환자에서 rhTSH 주사는 혈중 TSH를 상승시키며, 중대한 의학적 혹은 신경/정신과적 동반 질환을 가진 환자에서 갑상선기능저하증과 관련된 합병증의 위험을 감소시킨다.<sup>351)</sup> 원격전이 없는 갑상선분화암 환자를 대상으로 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행한 여러 무작위대조시험에서 잔여갑상선제거 성공률은 rhTSH 사용군과 갑상선호르몬 중단군 사이에 유의한 차이가 없었다.<sup>328,329,346,352)</sup> 삶의 질은 대부분의 연구에서 rhTSH 사용군이 좋았으나, 일부 연구에서 장기간의 삶의 질은 양군 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 결론적으로, 방사성요오드 잔여갑상선제거를 위한 rhTSH의 사용은 우수한 단기간의 삶의 질, 전통적인 갑상선호르몬 중단과 비슷한 잔여갑상선제거 성공률을 바탕으로 권고된다. 하지만 방사성요오드 치료를 위한 준비과정으로 rhTSH를 사용한 것과 갑상선호르몬을 중단한 것의 장기 치료성적을 비교한 자료는 아직 제한적이다.

### (3) 방사성요오드 투여 전 저요오드 식이

• 방사성요오드 잔여갑상선제거 혹은 보조치료를 받을 환자에게 약 1-2주간의 저요오드 식이가 권장되며 기간의 장단뿐 아니라 철저한 관리에 초점을 맞추는 것이 필요하다. 권고수준 3

방사성요오드 치료의 효과는 갑상선조직에 도달하는 방사선량에 달려있다. 방사성요오드 투여 전에 유효 방사선량의 증가를 위하여 저요오드 식이(하루 50

μg 미만)와 요오드의 오염을 줄이기 위한 간단한 권고들이 환자에게 권장된다.<sup>353-355)</sup> 하지만, 저요오드 식이를 하는 것이 장기간의 질병 관련 재발이나 사망률에 영향을 주는지를 조사한 연구는 없다. 또한 저요오드 식이의 적절한 기간에 대한 연구결과는 국가별로 다르며 이는 식이를 통한 요오드 섭취량이 국가별로 다른 데 기인한 것으로 여겨진다.

우리나라와 같이 식이를 통한 요오드 섭취량이 높은 국가에서는 2주 이상이 권장되기도 한다.<sup>356-358)</sup> 대부분의 연구에서 하루 50 μg 이하의 요오드를 포함하는 저요오드 식이를 1-2주간 시행하며 이것이 소변의 요오드 배설을 감소시키고 방사성요오드 섭취의 증가와 관련이 있는 것으로 나타났다. 체내 요오드 풀을 감안하여 저요오드 식이의 기간뿐 아니라 철저한 관리가 필요하다. 요오드의 섭취원으로서 식이 이외에 약물에 포함된 요오드(조영제, 아미오다론 등의 약제)도 있으므로, 약물에 의한 요오드 섭취가 치료에 방해가 되지 않도록 미리 점검하는 것이 권장된다. 저요오드식을 저염식으로 오인하여 지나친 저염식을 하는 환자에서 드물게 저나트륨혈증이 나타날 수 있으므로 요오드가 첨가되지 않은 소금은 금하지 않도록 한다.

### 5) 방사성요오드 치료 후 전신스캔의 촬영

• 방사성요오드 잔여갑상선제거 혹은 보조치료 후에는 질병의 병기에 대한 정보를 얻고 병소의 방사성요오드 섭취능력을 파악하기 위해 치료 후 전신스캔이 권고된다. SPECT/CT를 같이 시행하면 잔여갑상선의 존재뿐 아니라 전이병소를 더 잘 국소화할 수 있다. 권고수준 2

원격전이의 진단을 위해서는 방사성요오드 투여 후 약 1주 내외에 치료 후 전신스캔을 시행한다. 진단 스캔과 비교하여 치료 후 전신스캔에서는 10-26%의 전이 병변이 추가로 발견되는데, 새로운 비정상적 방사성요오드 섭취는 경부, 폐, 종격동에서 가장 흔하게 발견되었고, 이러한 새로운 병변은 약 10%의 환자에서 병기에 영향을 주거나 9-15%에서 치료 방침에 영향을 준 것으로 보고되었다.<sup>359-361)</sup>

<sup>131</sup>I SPECT/CT 융합 영상은 잔여갑상선제거술 후 병변을 더 잘 국소화 하는 등,<sup>357)</sup> 그 유용성에 대한 많은 전향적,<sup>362-364)</sup> 후향적<sup>365-367)</sup> 연구결과가 있다. 특히, 치료 후 전신스캔이 불확실하거나 질병이 진행되어 있는데 전신스캔이 결론에 이르지 못할 때 SPECT/CT의 점증적인 가치는 크게 나타난다.<sup>363,364)</sup> 전신스캔에 일률적으로 SPECT/CT를 추가하면 6.4%의 환자에서 수술 후 재

발위험도가 변화하며 약 2%에서 치료 계획에 영향을 주고 20%의 환자에서 추가적인 단층영상의 필요를 줄여주는 것으로 예상되었다.<sup>366,367)</sup> 또, 전신스캔과 SPECT/CT를 일률적으로 같이 시행한 연구에서 SPECT/CT는 22%의 환자에서 요오드를 섭취하지 않는 병소를 발견하였다.<sup>367)</sup> SPECT/CT를 같이 시행할 수 없다면 임상적-병리적 병기, 수술의 완전성, 부적절하게 높은 갑상선글로불린 수치 등과 같은 요소를 고려하여 다른 단층 영상 검사에 대한 필요성을 평가할 필요가 있다.<sup>330-333)</sup>

**수술 후 TSH 억제 치료**

**1) TSH 억제 치료의 역할**

갑상선분화암은 세포막에 TSH 수용체를 가지고 있고, TSH 자극에 반응하여 세포 성장이 증가하므로 생리적 용량 이상의 고용량 갑상선호르몬제(LT<sub>4</sub>)를 투여하여 TSH 분비를 억제함으로써 갑상선암의 재발을 감소시킬 수 있다.<sup>368,369)</sup> 최근의 여러 연구들을 종합한 결과 갑상선호르몬 억제 치료를 시행한 경우 주요 유해 사례의 발생이 감소되는 것으로 밝혀졌다.<sup>370)</sup> 그러나, LT<sub>4</sub>에 의한 TSH 억제의 적절한 수준은 아직까지 알려져 있지 않아서, 연구에 따라 TSH 억제 정도에 따른 무병 생존 또는 재발의 위험도, 질환의 진행 예측도 등에 다양한 결과를 보였다.<sup>152,371,372)</sup>

**2) 적절한 초기 TSH 억제 목표**

가. 고위험군의 갑상선암 환자는 처음부터 혈청 TSH 농도를 0.10 mIU/L 미만으로 유지한다. 권고수준 1  
 나. 중간위험군의 갑상선암 환자는 초기 혈청 TSH 농도를 0.10-0.50 mIU/L 사이에 유지하는 것을 권장한다. 권고수준 3  
 다. 저위험군의 갑상선암 환자는 방사성요오드 잔여갑상선 제거 시행 여부에 관계 없이 혈청 갑상선글로불린 농도에 따라 추적 기간 동안 유지해야 하는 혈청 TSH 농도가 결정된다.  
 1. 혈청 갑상선글로불린이 측정되지 않는다면 추적 기간 동안 혈청 TSH 농도를 0.50-2.00 mIU/L 사이로 유지할 수 있다. 권고수준 3  
 2. 혈청 갑상선글로불린 농도가 낮게 측정된다면 추적 기간 동안 혈청 TSH 농도를 0.1-0.5 mIU/L 사이로 유지할 수 있다. 권고수준 3

라. 저위험군 갑상선암 환자 중 갑상선 엽절제술을 받은 환자는 추적 기간 동안 혈청 TSH 농도를 0.50-2.00 mIU/L 사이로 유지할 수 있다. 권고수준 3

전향적 및 후향적 연구들에서 TSH를 0.1 mIU/L 미만으로 억제시키면 고위험군 환자의 예후는 향상되었지만,<sup>152,371)</sup> 저위험군에서는 TSH 억제 치료의 확립된 이득이 없었다. TSH 억제 치료의 부작용으로는 불현성 갑상선중독증, 허혈성 심질환의 악화, 심방세동 위험의 증가, 폐경 후 골다공증 위험의 증가 등이 있다.<sup>373)</sup> 그러므로 각 환자마다 TSH 억제 치료의 이득과 불현성 갑상선중독증에 의한 위해를 저울질하여 가장 적절한 TSH치를 목표로 하여 갑상선호르몬 용량을 조절하도록 한다.

갑상선 엽절제술을 받은 저위험군 갑상선암 환자에서 TSH 목표치를 결정할 근거는 거의 없는 상태이다. 엽절제술을 받은 환자들을 대상으로 한 대부분의 연구는 TSH 목표치나 T4 용량에 대해 다루지 않았기 때문이다. 최근 갑상선 엽절제술을 받은 뒤 T4 투여를 하지 않은 저위험군 환자들을 후향적으로 분석한 연구에서 평균 8.3년의 추적 기간 동안 13%의 환자만이 현성 갑상선기능저하증 상태로 되었음을 보고하였다.<sup>374)</sup>

**갑상선분화암에서 추가적인 외부 방사선조사나 항암 치료의 역할**

**1) 외부 방사선조사 치료**

· 갑상선분화암에서 초기 수술로 병변이 완전히 제거되었을 경우 외부 방사선조사의 역할은 없다. 권고수준 2

외부 방사선조사는 국소적으로 진행되었으나 절제가 불가능한 병소의 증상 완화 치료 등에 가끔 사용된다.<sup>375,376)</sup> 그러나 외부 방사선조사 치료가 적절한 수술과 방사성요오드 치료 후 경부에서의 재발을 감소시킬 수 있는지에 대해서는 확실하지 않다.

**2) 항암화학요법**

· 갑상선분화암 환자에서 보조적인 항암제의 일률적 사용에 대한 역할은 없다. 권고수준 2

갑상선분화암의 치료에 보조적(adjutant) 항암제 사용을 정당화하는 자료는 없다.

## 갑상선분화암의 장기 치료 및 추적

### 장기 치료 및 추적의 목표와 의의

장기 추적의 주 목적은 질병이 일단 완치된 환자에서 재발 여부를 정확하게 찾아내는 것이다. 잔존 혹은 장래재발 병소를 갖고 있는 환자에게는 완치를, 또는 의 이환율이나 사망률을 낮추는 것을 목표로 치료하며, 그것이 불가능한 경우에는 종양 부하를 감소시키거나 성장을 억제하는 보조적인 치료를 한다. 보다 민감하고 특이적인 진단방법들이 개발되면서 재발 가능성이 적은 환자에서는 좀 더 보존적이고 비용 효과적이며 안전한 치료를 권고할 수 있고 반대로 재발가능성이 높은 환자에서는 공격적인 치료를 시행하게 된다.<sup>377,378)</sup>

갑상선전절제술 또는 갑상선근전절제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받은 환자에서 “잔여 병소 없음”의 정의는 다음의 조건을 모두 만족하는 경우를 칭한다. 즉, 1) 임상적으로 종양이 발견되지 않고, 2) 진단 영상에서 종양이 발견되지 않으며(첫 번째 치료 후 전신스캔 또는 최근의 진단적 전신스캔에서 갑상선부위 이외의 섭취가 없거나 경부 초음파검사서 음성), 3) 갑상선글로불린항체가 음성인 상태에서 측정된 TSH-억제 갑상선글로불린이  $<0.2$  ng/mL, T4 중단 또는 rhTSH 주사 후 측정된 TSH-자극 갑상선글로불린이  $<1$  ng/mL로 모두 낮게 측정되는 경우이다.

### 갑상선분화암의 추적에서 혈청 갑상선글로불린 농도 측정의 의의

혈청 갑상선글로불린 농도를 TSH-자극(갑상선호르몬 투여 중지 또는 rhTSH 투여)상태에서 측정하면 갑상선전절제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거 치료 후의 잔존 갑상선암을 매우 예민하게 발견할 수 있다.<sup>379)</sup> 특히 잔존병소가 작으면 TSH-억제 혈청 갑상선글로불린 농도 측정의 의미가 감소된다.<sup>380)</sup> 또한 TSH를 자극한 경우에도 혈청에 갑상선글로불린항체가 있거나, 드물지만 종양세포에서 갑상선글로불린을 생산하거나 분비하는 능력이 떨어진 경우 혈청 갑상선글로불린 농도 측정의 진단적 가치가 떨어진다.<sup>381)</sup>

갑상선전절제술 또는 갑상선근전절제술과 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선제거를 시행 받은 저위험군 환자(실제 수술 환자의 85%에 해당)의 초기 추적검사는 주로 갑상선호르몬 투여 중에 TSH-억제 갑상선글로불린 측정과 경부 초음파검사로 하며, TSH-억제 갑

상선글로불린 농도가 음성인 경우에는 TSH-자극 갑상선글로불린 농도를 측정한다.<sup>380)</sup>

일반적으로 rhTSH 자극 후의 혈청 갑상선글로불린 농도가 2 ng/mL 이상인 것을 기준으로 하면 잔존병소를 가진 환자를 예민하게 찾아낼 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>382-387)</sup> 갑상선글로불린항체는 갑상선암 환자의 25%에서,<sup>388)</sup> 일반인의 10%에서<sup>389)</sup> 발견되는데, 항체가 존재하면 혈청 갑상선글로불린의 측정값이 실제보다 낮아질 수 있음을 주의해야 한다.<sup>390)</sup>

경부 림프절에 작은 전이병소만 있거나 분화도가 낮은 갑상선암의 경우 혈청 갑상선글로불린의 진단 예민도는 떨어진다.<sup>391,392)</sup> TSH-억제 또는 TSH-자극 여부에 관계없이 혈청 갑상선글로불린 농도가 지속적으로 증가하면 임상적으로 유의한 병소의 존재를 암시한다.<sup>293,393)</sup>

### 1) 갑상선글로불린

가. 혈청 갑상선글로불린을 측정할 때마다 갑상선글로불린항체를 정량적으로 측정한다. 장기간 경과관찰은 한 환자에 대하여 동일한 기관에서 같은 검사법을 적용하여 혈청 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 주기적으로 측정하는 것이 이상적이다. 권고수준 1 나. 처음 경과 관찰에서 혈청 갑상선글로불린 측정은 갑상선호르몬을 투여하면서 6-12개월 간격으로 측정한다. 고위험군 환자는 혈청 갑상선글로불린을 더 자주 측정하는 것이 적절하다. 권고수준 2 다. 초기치료에 대해 완전반응을 보인 저위험군 및 중간위험군 환자에서 지속적인 혈청 갑상선글로불린 측정의 유용성은 확립되지 않았다. 혈청 갑상선글로불린을 측정하는 간격은 12-24개월로 연장할 수 있다. 권고수준 3 라. 갑상선호르몬을 복용하는 모든 환자에게 적어도 12개월 간격으로 혈청 TSH를 측정한다. 권고수준 2 마. 고위험 환자라면 치료에 대한 반응에 관계없이, 생화학적으로 불완전하거나 구조적으로 불완전한 반응을 보인 환자 및 반응이 불확실한 환자의 경우에는 몇 년 동안 지속하여 매 6-12개월 간격으로 갑상선글로불린을 측정한다. 권고수준 3 바. 방사성요오드 잔여갑상선제거 또는 보조적 치료를 시행한 저위험 또는 중간위험 환자가 경부 초음파 음성이면 혈청 갑상선글로불린은 민감한 검사법( $<0.2$  ng/mL)을 이용하여 갑상선호르몬을 복용하면서 6-18개월 간격으로 검사하거나, 병소가 없는 완전반응을 확인하기 위하여 TSH 자극 후에 검사한다. 권고수준 2 사. 치료에 대해 완전반응을 보인 저위험, 중간위험 환자에게 TSH-자극 갑상선글로불린 측정을 반복해서 시행하는 것은 권고하지 않는다. 권고수준 3

아. 불확정 반응, 생화학적 불완전 및 구조적 불완전반응을 보인 환자에게 추가적인 치료를 시행하거나 경과관찰 중에 갑상선글로불린 농도가 감소되는 경우에 치료에 대한 반응을 재평가하기 위하여 TSH-자극 갑상선글로불린을 다시 측정할 수 있다. 권고수준 3

혈청 갑상선글로불린 측정은 잔존병소나 재발을 모니터링하는 중요한 검사이다. 갑상선글로불린항체가 있으면 위음성 결과가 쉽게 나타나며, 특히 갑상선글로불린항체의 변동성에 의하여 항체가 위음성이 되는 경우, 존재는 하지만 측정되지 않은 항체에 의해서 혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않는 오류가 나타날 수 있음을 주의해야 한다.<sup>394)</sup> 수술 병리조직 검사에서 하시모토 갑상선염이 배후에 관찰되면 갑상선글로불린항체의 존재를 고려하여야 한다.<sup>395)</sup>

갑상선전절제술과 잔여갑상선제거 치료를 시행한 환자에서 혈청 갑상선글로불린 측정은 잔존암과 재발을 진단하는 민감도와 특이도가 높은 검사이다. 혈청 갑상선글로불린을 측정하여 재발 위험이 낮은 환자의 향후 무병 생존 정도를 예측할 수 있다.<sup>305)</sup> 보고된 자료의 대부분은 기능적인 민감도가 1 ng/mL인 검사법을 적용한 결과이며, 현재 시행되는 검사의 기능적 민감도는 0.1 ng/mL 이하이므로 굳이 TSH를 자극하지 않고, 갑상선호르몬을 복용하면서 혈청 갑상선글로불린을 측정해도 무방하다.

갑상선호르몬 투여 중단 또는 rhTSH 투여로 TSH를 자극하는 것이 혈청 갑상선글로불린 측정의 민감도를 가장 높이는 방법이지만,<sup>379)</sup> 잔존병소가 작을 때에는 찾아내지 못할 경우가 있으며,<sup>380,381,396,397)</sup> 이러한 경우 병변은 대개 경부에 존재하므로 경부 초음파검사를 시행하면 도움이 된다.<sup>398-400)</sup> 임상적으로 의미 있는 종양이 존재하더라도 갑상선글로불린항체가 존재하거나 종양세포의 갑상선글로불린 생산 및 분비 능력이 저하된 경우에는 TSH 자극 검사가 의미 없을 수 있다.<sup>381,396)</sup> 혈청 갑상선글로불린 농도는 임상적으로 의미 있는 잔존암과 재발에 대한 예비 검사로 판단해야 한다. 갑상선글로불린항체 음성, TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 농도가 0.5-1.0 ng/mL 미만이면 경과 관찰 중에 재발이 없을 가능성은 대략 98-99.5%이다.<sup>269,270,272,276,401)</sup> 기저 혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않고 경부 초음파검사에 이상 소견이 없는 환자에게 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 검사를 다시 시행할 필요는 없다.<sup>292,402)</sup>

저위험 환자의 수술 후 첫 경과관찰 검사로 TSH-억

제 혈청 갑상선글로불린과 경부 초음파검사를 시행하고, 혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않으면 TSH-자극 갑상선글로불린을 측정한다.<sup>380,403)</sup> 민감도가 높은 검사법으로 혈청 갑상선글로불린을 측정하면 TSH-자극 갑상선글로불린 측정의 필요성은 줄어든다. 혈청 TSH-억제 갑상선글로불린 <0.1 ng/mL일 때, TSH-자극 갑상선글로불린 >2 ng/mL인 경우는 2% 정도로 매우 드물었다.<sup>303)</sup> TSH-억제 갑상선글로불린 >0.1 ng/mL인 경우에 TSH-자극 갑상선글로불린 >2 ng/mL를 기준으로 하면 위양성률이 35%라는 보고도 있었다.<sup>404)</sup> 민감도가 높은 갑상선글로불린 검사법을 적용하면 TSH-억제 혈청 갑상선글로불린 농도가 0.2-0.3 ng/mL 미만인 환자들은 TSH-자극 검사를 시행할 필요 없이 매년 TSH-억제 혈청 갑상선글로불린 측정과 주기적인 경부 초음파로 추적 검사를 시행하면 적절할 것이다.<sup>303)</sup>

임상적으로 재발이나 전이가 없고 TSH-억제 혈청 갑상선글로불린 농도가 1 ng/mL 미만인 환자의 약 20%에서 수술과 방사성요오드 치료 후 12개월에 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 >2 ng/mL의 결과를 보인다. 이러한 환자의 약 1/3에서 잔존 또는 재발 병소와 혈청 갑상선글로불린의 증가가 관찰되며, 다른 2/3에서는 임상적인 병소가 나타나지 않고, TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 농도는 안정적이거나 감소된다.<sup>293,405)</sup> TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 >2 ng/mL는 잔존병소가 지속됨을 확인하는 민감도가 매우 높은 소견이다.<sup>403,406-411)</sup> 혈청 갑상선글로불린의 시간 경과에 따른 변동을 추적하면 의미 있는 잔존병소와 재발의 진단에 도움을 준다. TSH 자극 또는 억제 혈청 갑상선글로불린 농도가 점점 증가하면 장차 병변이 드러날 것을 의미한다.<sup>293,393)</sup> 혈청 갑상선글로불린의 배가시간의 감소는 재발의 유용한 예견 인자이다.<sup>297,412)</sup>

혈청 갑상선글로불린항체는 면역계방법으로 혈청 갑상선글로불린과 함께 측정해야 한다. 갑상선글로불린항체는 수술 후 일시적인 면역 반응으로 증가할 수 있고, 방사성요오드 치료 후에도 증가할 수 있다.<sup>286)</sup> 수술 후 하시모토 갑상선염이 확인된 환자가 수술 전 검사에서 갑상선글로불린항체 음성이었다면 추후에는 다른 검사법으로 갑상선글로불린항체를 측정하여야 한다.<sup>395)</sup> 하시모토 갑상선염이 없는 환자에서 수술 직후에 갑상선글로불린항체가 높으면 재발의 가능성을 예고하는 소견이기 때문에 방사성요오드 치료를 시행하기 전에 갑상선글로불린항체를 측정하는 것이 좋다.<sup>413)</sup> 이와 유사하게, 처음에는 갑상선글로불린항체가 양성이었다가 음성이 되었지만 이후 점진적으로 항체

가 증가되는 경우는 재발이나 진행을 암시한다. 반대로, 갑상선글로불린항체가 감소되는 것은 치료가 성공적임을 시사한다.<sup>289,413)</sup> 이처럼 동일한 방법으로 갑상선글로불린항체를 순차적으로 측정하면 정상 갑상선, 하시모토 갑상선염 및 종양의 잔존병소에 대한 정량적인 지표로 사용할 수 있다.<sup>283,284,290)</sup>

갑상선전절제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거 치료를 시행 받고, 경과 관찰할 때 병변이 지속되지 않는 환자에서는 3년 정도 지나면 갑상선글로불린항체는 대개 소실된다.<sup>286,290,291)</sup> 갑상선글로불린항체가 새로 나타나거나 증가되는 양상을 보이면 재발이나 지속되는 병소의 위험이 높다는 것을 의미한다는 연구 결과들이 있다.<sup>284-289)</sup>

## 2) 방사성요오드 잔여갑상선제거 치료를 시행하지 않은 환자에서의 혈청 갑상선글로불린 측정의 역할

• 갑상선전절제술 미만의 범위로 수술을 받았거나, 전절제술을 시행하였으나 방사성요오드 치료를 시행하지 않고 경과관찰 중인 갑상선분화암 환자는 갑상선호르몬을 복용하며 주기적으로 혈청 갑상선글로불린을 측정하여야 한다. 잔여(정상)갑상선 조직과 잔존하는 갑상선암의 병변을 구분하는 갑상선글로불린 농도에 대한 정확한 기준이 규명되어 있지 않으나, 시간 경과에 따라 증가되는 갑상선글로불린 농도는 갑상선 조직 또는 암의 증가를 시사한다. 권고수준 2

저위험군 및 중간위험군 환자가 갑상선전절제술을 시행 받고 방사성요오드 잔여갑상선제거나 보조치료를 시행하지 않은 경우, TSH-억제 혈청 갑상선글로불린과 경부 초음파검사를 9-12개월 간격으로 시행하며 추적한다. 이러한 경우 대부분 환자는 경부 초음파에서 이상 소견이 없고, TSH-억제 혈청 갑상선글로불린이  $<1$  ng/mL이며, 부가적인 치료를 하지 않아도 계속 낮은 갑상선글로불린 농도( $<2$  ng/mL)로 유지되거나 점차 감소된다.<sup>414)</sup> 이러한 경우 rhTSH 자극 갑상선글로불린을 측정하면 50%의 환자에서 1 ng/mL를 초과하기 때문에 굳이 rhTSH 자극 검사를 할 필요는 없다. 이러한 환자들은 갑상선호르몬을 복용하면서 매년 TSH와 갑상선글로불린을 측정하며 경과관찰한다.

혈청 갑상선글로불린이 지속적으로 높게 유지되거나 특히 점차 증가되는 경우에 경부 초음파검사 음성이면 방사성요오드 전신스캔을 고려해야 한다. 저위험 환자에서 수술 후 치료를 지연하여 시행하는 것이 경과 관찰에서 나쁜 영향을 미친다는 근거는 없다.

## 갑상선분화암환자의 추적에서 영상학적 검사

### 1) 경부 초음파검사

- 가. 수술 후 6-12개월에 갑상선 영역 및 종양 및 측경부 림프절을 평가하는 초음파검사를 시행하고, 재발 위험도와 갑상선글로불린 결과에 따라 주기적으로 시행한다. 권고수준 1
- 나. 초음파검사에서 전이가 의심되는 단경  $\geq 8-10$  mm 이상의 림프절이 발견되거나 악성으로 확인되어 치료 방침이 바뀌게 되는 경우에 대해서는 FNA 및 흡인액의 갑상선글로불린 농도를 측정한다. 권고수준 2
- 다. 의심되는 림프절의 단경이 8-10 mm 미만인 경우에는 조직검사를 시행하지 않고 경과관찰하며, 커지거나 중요한 장기의 침습이 의심되는 경우에 FNA나 종재를 고려한다. 권고수준 3
- 라. 저위험 환자가 잔여갑상선제거 치료를 받고, 경부 초음파 음성이고 갑상선호르몬 복용 중의 TSH-억제 갑상선글로불린  $<0.2$  ng/mL 혹은 TSH-자극 갑상선글로불린  $<1$  ng/mL 이면 임상적인 진찰과 갑상선호르몬 복용 중의 TSH-억제 갑상선글로불린 측정으로 경과 관찰 할 수 있다. 권고수준 3

경부 초음파검사는 고주파 탐촉자( $\geq 10$  MHz)를 사용하며, 갑상선분화암, 특히 유두암 환자에서 경부 전이를 발견하는 데에 매우 예민한 검사이다.<sup>163,398,415)</sup> 그러나, 저위험 여포암 환자들의 경과관찰에서 경부 초음파검사의 유용성은 확립되지 않았다. 경부 초음파검사로 갑상선 영역과 경부 림프절 전 구역을 조사해야 한다. 초음파로 갑상선의 양성 결절과 갑상선 영역의 재발을 구별하지 못하는 경우가 흔하다.<sup>304,416)</sup> 수술 후 첫해에 초음파검사서 비정상적인 소견이 관찰되더라도 갑상선호르몬 복용 중 측정된 TSH-억제 갑상선글로불린이 낮고 다른 이상 소견을 보이지 않는 환자는 경부 초음파검사로 경과 관찰할 수 있다.

초음파 소견과 수술 후 병리 소견을 상호 비교한 연구에서,<sup>165)</sup> 갑상선암 환자에서 림프절의 단경이 7 mm를 초과하고, 낭종성 모양, 고에코성 점상 소견이 보이는 경우는 악성을 시사하는 반면, 고에코성 문(hilum)을 보이는 림프절은 양성을 시사하며 혈관의 분포(중앙부는 안전, 주변부는 의심 소견)가 민감도와 특이도가 높은 소견들이다. 둥근 모양, 저에코성, 그리고 고에코성 문의 소실 등의 소견이 보인다고 하여 모두 FNA를 시행해야 하는 것은 아니지만, 악성의 위험도가 높은 소견으로 면밀한 추적 검사가 필요하다.

경부 초음파 소견을 판독할 때에는 다른 모든 임상

적인, 생화학적인 소견들을 고려해야 한다. 실질적으로 재발은 처음 수술 시 림프절의 상태와 밀접하게 연관되어 있어서 대부분의 림프절전이는 이미 침범된 경부 림프절 구역에서 발생한다. 재발 위험은 전이 림프절의 개수가 많을수록, 피막 외 침습이 있는 림프절전이의 수가 많을수록,<sup>195)</sup> 그리고 현미경적 전이보다는 육안적 림프절전이가 있는 경우에 더욱 증가된다.<sup>161,417)</sup>

저위험 및 중간위험 환자에서 혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않을 경우 림프절 재발의 위험은 낮지만 (<2%), 갑상선글로불린이 측정되거나 증가된 경우에는 위험이 높다. 갑상선암 조직이 1 그램 존재하면 혈청 갑상선글로불린 농도를 증가시키는데, 갑상선호르몬 복용 중에는 1 ng/mL까지, TSH 자극 후에는 2-10 ng/mL까지 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>391,418)</sup> 혈청 갑상선글로불린은 검출되지 않을 정도인 직경 2-3 mm 정도의 작은 림프절도 경부 초음파로 발견할 수 있지만, 8-10 mm 미만의 림프절전이를 일찍 발견하는 것의 이득은 아직 밝혀지지 않았다.

단경 8-10 mm 이상의 전이가 의심되는 림프절에 대해서는 FNA를 시행하며 흡인액에서 갑상선글로불린을 측정한다. 크기가 작거나 경부 깊숙이 위치한 림프절은 초음파유도하에 FNA를 시행하는 것이 도움이 된다. 하지만 FNA에서 갑상선암을 확인하지 못하는 경우가 20%에 이르는데, FNA와 흡인액 갑상선글로불린 측정을 동시에 시행하면 민감도를 증가시킬 수 있다.<sup>419-421)</sup> 림프절전이의 경우 흡인액 갑상선글로불린 농도가 >10 ng/mL로 증가된 경우가 흔하며, 그 이상 증가된 경우 전이의 가능성이 매우 높다.<sup>166,422,423)</sup> 흡인액 갑상선글로불린이 1-10 ng/mL이면 전이의 가능성이 중간 정도이며, 흡인액과 혈청의 갑상선글로불린 농도를 비교하는 것이 도움이 된다. 한편, 초음파에서 의심되는 소견이 나타나 FNA를 시행한 경우 양성으로 판정되는 경우가 절반 정도인 것으로 보고되어 있어, FNA를 시행해야 할 대상을 선정하는 기준이 더욱 개선되어야 할 것이다.<sup>422-424)</sup> 의심 소견이 없는 경우와, 작은 림프절(단경 <8-10 mm)의 경우에는 경부 초음파 검사로 경과 관찰한다.

**2) 진단적 방사성요오드 전신스캔**

가. 방사성요오드 잔여갑상선제거술 또는 보조치료를 받은 후 치료 후 전신스캔을 시행한 저위험군 및 위험성이 낮은 중간위험군 환자에서는 갑상선호르몬을 복용하면서 측정된 혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않고,

갑상선글로불린항체 음성이며, 경부 초음파검사 결과가 음성이라면(치료에 대한 완전반응) 추적관찰 중에 진단적 방사성요오드 전신스캔을 일률적으로 시행할 필요는 없다. 권고수준 1

나. 잔존병변의 위험이 높은 고위험군 및 위험성이 높은 중간위험군 환자에서는 보조적인 방사성요오드 치료를 시행하고, 6-12개월 경과한 후에 갑상선호르몬 투여를 중단하거나 rhTSH를 투여한 후 시행하는<sup>123)</sup> 또는 저용량의<sup>131)</sup> 진단적 전신스캔이 유용할 수 있다. 권고수준 2

다. 전신스캔 평면 영상에서 섭취를 보이는 환자에서 종양의 방사성요오드 섭취 및 비특이적 섭취를 구별하거나 섭취 부위의 위치를 정확하게 판단하기 위하여 SPECT/CT 영상이 더 도움이 될 수 있다. 권고수준 3

방사성요오드 잔여갑상선제거 또는 보조적 치료 후에 시행한 전신스캔에서 갑상선부위 이외의 방사성요오드 섭취가 관찰되지 않을 때, 임상적으로 잔존종양이 없고, 갑상선호르몬 복용 중에 혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않으며 경부 초음파검사서 이상 소견이 나타나지 않는 저위험 환자에게 진단적 방사성요오드 전신스캔을 다시 시행할 필요는 없다.<sup>380,403,425,426)</sup>

진단적 전신스캔이 적용되는 경우는 다음과 같다. (1) 치료 후 전신스캔에서 갑상선부위 이외의 비정상적인 섭취가 관찰된 경우, (2) 갑상선잔여조직이 커서<sup>131)</sup>I의 섭취가 많아(전신스캔 시 투여 방사능의 2%를 초과하는 섭취) 경부 림프절의 방사성요오드 섭취가 방해받아 치료 후 전신스캔의 정보가 확실하지 못한 경우 및 (3) 갑상선글로불린항체가 양성이어서 혈청 갑상선글로불린 측정에 위음성 결과를 초래할 위험이 높은 경우 등이다. 진단적 전신스캔 촬영에는<sup>123)</sup>I이<sup>131)</sup>I에 비하여 더 선호된다. 인체에 조사되는 방사능의 양이 적으며 보다 양질의 영상을 얻을 수 있기 때문이다.

방사성요오드 전신스캔은 진단적인 용량(주로 2-5 mCi) 또는 치료적인 용량(30-150 mCi)을 투여한 후 전신과 방사성요오드의 비정상적 섭취를 보이는 국소적 부위를 평면 영상 또는 SPECT 감마카메라를 이용한 단면 영상으로 촬영한다. 평면 영상으로는 국소 섭취 부위를 정확하게 알기 힘든 데 비해, 이중검출기 SPECT 감마카메라나 CT 스캐너를 일체형으로 장착한 하이브리드 카메라를 사용하면 해부학적 영상과 기능적 영상을 중첩시켜 국소화에 도움이 된다. 저선량 CT 스캔의 경우 환자에게 투여되는 조사량은 2-5 mSv로<sup>131)</sup>I 100 mCi를 투여할 때의 조사량인 약 50 mSv에 비하여 매우 적다.

전신 SPECT/CT로 촬영하면 (1) 림프절전이를 진단 받는 환자의 수가 증가되고 (2) 애매한 결과가 나오는 경우를 줄일 수 있다.<sup>363,367,427-430</sup> 더욱이 SPECT/CT의 CT 영상으로 방사성요오드가 섭취되지 않는 병소에 대한 추가적인 정보를 얻을 수 있으며, 애매한 소견을 나타내는 경우를 감소시켜 상당수의 환자에서 치료 방침을 변경시키는 결과를 얻을 수 있다.

### 3) <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 스캔

- 가. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 스캔은 고위험 갑상선분화암 환자에서 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체)치가 높지만, 방사성요오드 스캔이 음성인 경우에 고려된다. 권고수준 1
- 나. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 스캔은 다음의 경우에도 고려할 수 있다. 권고수준 3
- ㄱ. 저분화(poorly differentiated) 갑상선암 또는 침습성 Hürthle 세포암의 초기 병기결정의 일환으로, 특히 영상 검사에서 다른 병변의 증거가 있거나 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체)치가 상승된 경우
  - ㄴ. 전이병소가 있는 환자에서 병변을 확인하거나, 급속한 병의 진행이나 암에 의한 사망의 위험이 높은 환자에서 예후를 예측하고자 하는 경우
  - ㄷ. 전이성 또는 국소 침습성 병변의 전신 또는 국소 치료 후 치료 반응을 평가하는 경우

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT는 고위험 갑상선분화암 환자에서 혈청 갑상선글로불린이 높고 방사성요오드 전신스캔 음성인 경우에 고려할 수 있다. 781명의 환자를 대상으로 한 25개의 임상연구를 메타분석한 결과 <sup>131</sup>I 전신스캔 음성인 환자에서 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT의 민감도는 83%(50-100%), 특이도는 84%(42-100%)였다.<sup>431</sup>

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT의 민감도에 영향을 미치는 인자들 중 종양의 분화도와 크기가 중요하며, TSH 자극 정도도 일부 영향을 미쳤다. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT는 분화도가 나쁘거나, 키르세포 변이종 및 Hürthle 세포암처럼 공격적인 조직형을 보이는 환자에서 민감도가 높았다. 전이를 동반한 갑상선분화암 환자에서 <sup>18</sup>F-FDG가 섭취되는 것은 방사성요오드 치료의 반응에 대한 중요한 음성 예측 인자이고, 낮은 생존율을 예측하는 독립적인 인자가 된다.<sup>432,433</sup> <sup>18</sup>F-FDG 섭취가 현저하게 증가되는 부위가 더 공격적인 병변이므로 치료의 표적으로 삼거나 아니면 면밀하게 감시한다. 전이병소에 <sup>131</sup>I이 섭취되는 경우라도 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT의 보조적인 역할을 기대할 수 있는데, <sup>131</sup>I이 섭취되지 않는 전이병소

에 <sup>18</sup>F-FDG가 섭취될 수 있기 때문이다.

TSH-자극 혈청 갑상선글로불린치가 10 ng/mL 이하인 환자에서 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT의 민감도는 10-30% 미만으로 낮다. 반면, 혈청 갑상선글로불린은 검출되지 않지만 갑상선글로불린항체가 지속적으로 높은 환자의 경우에는 혈청 갑상선글로불린치를 정확하게 측정할 수 없는데, 이 경우 일부에서는 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT로 병변을 확인할 수도 있다.

TSH를 자극하면 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT의 민감도를 다소 증가시킬 수 있다는 연구 결과가 보고되었으나,<sup>434</sup> 메타분석 결과 TSH 자극 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 검사를 시행하여 치료 방침에 변화를 초래한 경우는 9%에 불과하여<sup>434</sup> 아직 그 효과가 확실하지 않다. 작은 림프절전이를 발견하기 위해서는 경부 초음파검사의 민감도가 높은 반면, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT는 인두후부 또는 쇄골후방의 전이병소를 발견하는 민감도가 더 높으며,<sup>434</sup> <sup>18</sup>F-FDG를 섭취하는 작은 종양에 대해 수술적 치료를 계획하는 경우에는 FNA 및 흡인액의 갑상선글로불린 측정이 필수적이다.

### 4) CT와 MRI

- 가. 조영제를 사용한 경부 및 흉부 CT, MRI를 촬영해야 하는 경우는 다음과 같다. 권고수준 1
- ㄱ. 림프절의 재발병변이 크고 광범위하여 초음파로는 완전하게 파악하기 힘든 경우
  - ㄴ. 재발병변이 침습적이어서 호흡기 또는 소화기 장치의 침습에 대해 정확하게 파악하고자 하는 경우
  - ㄷ. 초음파로 경부 림프절병변을 제대로 확인하기 힘든 경우(갑상선글로불린이 높고, 초음파 음성인 경우)
- 나. 방사성요오드 영상의 이상 여부에 관계없이 혈청 갑상선글로불린이 높거나 갑상선글로불린항체가 증가되는 고위험 갑상선분화암 환자에게 조영제를 사용하지 않은 흉부 CT (폐실질의 병변 확인) 혹은 조영제를 사용한 흉부 CT (종격동 포함)를 시행한다. 권고수준 1
- 다. 혈청 갑상선글로불린이 높으나, 경부와 흉부 영상이 음성이며 다른 장기의 침범을 의심할 증상이 동반되거나, 갑상선호르몬 중단이나 rhTSH로 TSH 자극 후 방사성요오드 치료를 준비 중이거나 종양의 팽창에 따른 합병증의 위험이 큰 고위험 갑상선암 환자에게 뇌, 골격 및 복부 등에 대한 CT와 MRI 영상을 고려한다. 권고수준 2

혈청 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 높거나 증가되는데 경부 초음파나 방사성요오드 영상에서는 병변이 없는 경우에 경부 및 흉부의 CT 검사를



고려한다. 혈청 갑상선글로불린 농도가 10 ng/mL를 초과하는 경우에 CT에서 양성 소견을 얻을 가능성이 높고, 경부와 종격동을 관찰하기 위해서 조영제를 사용해야 한다.<sup>435)</sup> 조영제를 사용하면 요오드에 의한 오염을 피하기 위해서 방사성요오드는 4-8주 경과한 후에 투여하여야 한다.<sup>436)</sup> CT 영상은 경부 중앙과 종격동 및 기관 후방의 큰 전이병변을 확인함에 있어서 경부 초음파에 보조적인 역할을 하며,<sup>120,123,437)</sup> 폐의 미세 전이 병소 확인에는 가장 예민한 방법이다. CT 조영 영상은 림프절전을 확인하는 이외에 국소적인 재발병소의 침습성과 혈관과의 관계를 파악하는 데에도 도움을 준다.

경부와 종격동을 평가하기 위해 MRI도 사용된다. MRI 촬영에 사용되는 조영제는 가돌리늄으로 요오드를 포함하지 않는 장점이 있으나, 갑상선암 환자의 경부와 종격동 평가에서 MRI와 CT 영상을 직접 비교한 연구는 드물다.<sup>438-440)</sup> CT에 비해, 호흡기 및 소화기 기관의 침범을 평가하기에 더 유용하므로,<sup>441,442)</sup> CT 영상에서 의심되는 병변이 관찰될 때 확인을 위해 이차적인 영상 검사로 흔히 MRI를 적용한다.

결론적으로 진단 목적으로 CT나 MRI를 먼저 할지, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT를 일차적으로 시행할지에 대해서는 아직 논란이 있다. 과거에는 조영제를 투여한 CT 스캔이 림프절전을 진단하는데 더 예민하였으나,<sup>443)</sup> PET/CT에 장착된 CT의 성능이 영상의학에서 사용되는 CT와 유사해졌고, 조영제를 투여하지 않고도 많은 병변을 발견할 수 있다.<sup>444,445)</sup>

그러나, 조영제를 사용하지 않고 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT를 촬영한 경우 림프절전이와 국소 재발, 혈관과 호흡기, 소화기 기관을 구별하기 힘든 경우가 흔하므로, 침습적인 병변을 가진 환자는 대부분 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT와 조영제 CT로 검사하며, 일부 환자의 경우에는 MRI를 고려해야 한다.

혈청 갑상선글로불린이 증가되어 있고 경부와 흉부 영상에서 이상 소견이 나타나지 않아서 과거에 경험적인 고용량 방사성요오드 치료를 시행했던 환자들에 대한 최근 경향은 일차적으로 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 검사를 시행하는 것이며, 경험적인 방사성요오드 치료는 <sup>18</sup>F-FDG가 섭취되지 않는 환자들에게 선택적으로 고려된다.

### 치료 반응에 따른 장기적인 검사 및 치료 방법의 결정 (Ongoing Risk Stratification)

■ 완전반응(Excellent response): 경과 추적 검사의 강도와 빈도, TSH 억제 정도를 완화할 수 있다(이러한

치료의 변화는 중간 및 고위험 환자들에서 가장 현저하다).

■ 생화학적 불완전반응(Biochemical incomplete response): 혈청 갑상선글로불린 농도가 안정적이거나 감소하는 경우에는 TSH 억제제를 계속하며 경과관찰을 지속하면 된다. 혈청 갑상선글로불린이나 갑상선글로불린항체가 증가되는 경우에는 즉각 추가적인 영상검사나 치료를 시행할 수 있다.

■ 구조적 불완전반응(Structural incomplete response): 병변의 크기, 위치, 성장 속도, 방사성요오드 섭취 여부, <sup>18</sup>F-FDG 섭취 정도 및 병변의 특이한 병리 소견 등의 다양한 임상 및 병리적 요소에 따라 추가적인 치료 또는 지속적인 경과관찰 등의 방침이 결정된다.

■ 불명확반응(Indeterminate response): 비특이적인 병변에 대한 적절한 영상검사와 혈청 갑상선글로불린을 주기적으로 검사하며 경과관찰한다. 비특이적인 소견이 시간 경과에 따라 더욱 의심스럽게 변하거나 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 점차 증가되는 경우에는 추가적인 영상검사나 조직검사로 확인한다.

### 장기추적관찰 중 TSH 억제 치료

- 가. 구조적 불완전반응을 보이는 환자에서 특별한 금기사항이 없는 한 혈청 TSH 농도는 계속 0.1 mIU/L 미만으로 유지한다. 권고수준 1
- 나. 치료에 생화학적 불완전반응을 보이는 환자에서, 혈청 TSH는 초기 재발 위험도, 혈청 갑상선글로불린 수치와 그 변화 추이, TSH 억제 치료의 위험도를 고려하여 0.1-0.5 mIU/L로 유지한다. 권고수준 3
- 다. 초기에 고위험군이었으나, 치료에 완전반응(임상적, 생화학적으로 무병상태) 또는 불명확 반응을 보이는 경우, 수술 후 5년 동안 혈청 TSH 농도를 0.1-0.5 mIU/L로 유지한 후 TSH 억제 정도를 완화하고 재발 여부에 대한 지속적인 감시를 시행한다. 권고수준 3
- 라. 치료에 완전반응(임상적, 생화학적으로 무병상태) 또는 불명확 반응을 보이면서, 재발의 위험도가 낮은 환자에서는 TSH 농도를 0.5-2 mIU/L로 유지한다. 권고수준 1
- 마. 방사성요오드 잔여갑상선제거술 또는 보조치료를 시행받지 않은 환자에서 치료에 완전 또는 불명확 반응을 보이면서 경부 초음파 및 TSH-억제 갑상선글로불린이 음성이고, 혈청 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가되지 않으면, 혈청 TSH 농도를 0.5-2 mIU/L로 유지한다. 권고수준 3

2936명의 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 NTCTCSG 병기 3,4기 환자들은 TSH가 0.1 mIU/L 미만, NTCTCSG 병기 2기 환자들은 약 0.1-0.5 mIU/L인 경우 전체생존(overall survival)이 호전되었다. 그러나 2기 환자에서 TSH를 측정한계 미만으로 낮게 억제하거나,<sup>324)</sup> 1기 환자에서의 TSH 억제, 또는 병기에 관계없이 TSH치를 0.03 mIU/L 미만으로 강하게 억제하는 것은 의미 있는 이득이 없었다.<sup>369)</sup> 다른 연구에서 혈청 TSH 2 mIU/L를 기준으로 했을 때 무병 상태와 재발 또는 암 관련 사망에 이르는 상태가 가장 잘 구분되는 것으로 나타났고, 이는 나이와 갑상선암 병기가 다변량분석에 포함된 경우에도 여전히 의미 있게 나타났다.<sup>446)</sup> 한 전향적 연구에서는 TSH 억제를 하지 않은 저위험군 환자에서 무병 생존율은 TSH를 억제한 환자에 비해 열등하지 않았다.<sup>447)</sup> 그러나 수술 및 방사성요오드 치료 후 6-12개월 동안 무병 상태에서 위에 언급된 기준에 따라 혈청 TSH 치를 유지하였을 때 TSH에 따른 갑상선암의 재발과 사망 위험도를 규명하는 전향적 연구는 아직 없다.

최근의 한 관찰연구에서 갑상선분화암 환자에서 모든 원인 및 심혈관질환에 의한 사망의 위험성이 대조군에 비해 증가됨을 보고하였다.<sup>448)</sup> 갑상선분화암 환자의 생존율은 혈청 TSH가 0.02 mIU/L 미만인 환자에서 더 낮았고, 이는 특히 TSH의 과도한 억제를 피해야 하는 치료에 완전반응을 보이는 환자에서 유의하였다.<sup>449)</sup> TSH 억제 치료로 심장과 뼈에 이상 반응이 올 위험이 큰 환자들에서는, TSH 억제 치료의 이익과 잠재적 위험을 감안해야 할 것이다. 골소실의 위험이 있는 폐경기 전후의 여자 환자에서는 칼슘보조제, 비타민D 및 다른 골강화제들(bisphosphonates, denosumab 등)이 고려되어야 한다. 고령 환자에서는 좌심실 비대와 빈맥의 증가를 방지하기 위해 베타차단제 사용을 고려한다.<sup>450,451)</sup>

생화학 불안전반응의 경우 TSH 억제의 강도나 기간과 관련하여 권고수준 1의 권고를 하기에는 아직 자료가 부족한 상태이다. 낮은 근거 수준의 데이터와 전문가의 의견을 바탕으로 하여, 생화학적 불안전반응을 보이는 환자에게는 목표 TSH를 0.1-0.5 mIU/L로 권고하고, 완전반응에 가까운 안정된 TSH-억제 갑상선글로불린치(1-2 ng/mL)를 보이는 저위험군 환자에게는 비교적 덜 엄격한 TSH 억제(0.5-2.0 mIU/L)를, 갑상선글로불린치가 더 높거나 급격히 상승하는 경우 좀 더 엄격한 TSH 억제(<0.1 mIU/L)를 권고함이 바람직하다.

## 재발/전이 병소를 가진 갑상선분화암 환자의 치료

가. 방사성요오드 치료에 반응하지 않는 전이암이 진행하지 않거나, 진행 속도가 느려서 임상적으로 문제가 되는 합병증을 초래하지 않을 것으로 판단되는 경우나, 직접적인 치료의 적응증이 되지 않는 경우에는 TSH 억제 치료를 시행하면서 3-12개월마다 방사선학적 검사를 시행하며 경과를 관찰할 수도 있다. 권고수준 3  
나. *BRAF*나 다른 유전자 변이 검사는 방사성요오드 불응성, 국소진행성, 전이성 갑상선분화암의 예후 예측을 위해 일률적으로 권고되지 않는다. 권고수준 3  
다. 정위 방사선조사 치료와 열절제술(고주파나 동결 절제술)은 개개 원격전이 병변의 치료에 높은 효과가 있고, 비교적 부작용이 적으므로, 경우에 따라 수술 대신 고려될 수 있다. 권고수준 3  
라. 정위 방사선조사 치료나 열절제술은 원격전이 병변이 증상을 초래하거나 국소 합병증의 위험성이 높을 것으로 예측되는 경우, 전신치료를 시작하기 전에 먼저 시행하는 것을 고려할 수 있다. 권고수준 1

전이는 초기 병기 검사에서 발견되거나 장기 추적관찰 중 발견된다. 현재까지 방사성요오드 치료에 반응하지 않는 전이성 갑상선분화암에서 완전관해를 가능하게 하거나, 전체 생존을 향상시킬 수 있는 효과적 치료법이 없는 상황에서, 치료 여부는 이환을 최소화하고, 증상을 최대한 완화시키는 것을 우선순위로 하여 결정되어야 한다. 특히 *BRAF* 돌연변이 여부는 임상연구에 참여할 정도의 진행성 질환을 갖는 환자들(RECIST [response evaluation criteria in solid tumors] 기준에 따라 13-14개월 사이에 진행)의 경우 예후 예측 인자로서의 가치가 크지 않다.

전이성 질환의 치료에서 우선순위는 1) 잠재적으로 완치 가능성이 있는 국소전이 질환의 수술적 절제, 2) 방사성요오드 치료 반응성 질환에 대한 방사성요오드 치료, 3) 외부 방사선조사 치료 또는 고주파절제술 등의 치료, 4) 안정적 또는 느리게 진행되는 무증상 질환에서의 TSH 억제를 위한 갑상선호르몬 치료, 5) 육안적으로도 저항성을 보이는 진행성 질환에서의 키나아제 억제제(미국 FDA [Food and Drug Administration]나 우리나라 식품의약품안전처의 승인을 받은 약물이나 임상시험에의 참여)를 이용한 전신적 치료 등의 순이다.

수술 이외의 여러 국소치료 방법도 뇌, 폐, 간, 뼈로 전이된 갑상선암을 치료하기 위해 시행할 수 있다. 이러한 국소치료는 전이병변이 증상을 초래하거나 국소적 합병증을 일으킬 위험성이 높다고 판단되는 경우,

전신치료를 시작하기 전에 고려되어야 한다. 또한 다른 병변은 전신치료에 반응이 좋는데 단일 병변이 진행되는 상황에서도 도움이 될 수 있다. 이러한 치료를 통하여 통증 등의 증상을 호전시키거나, 전신치료의 시작 시점을 늦추거나, 심지어는 생존을 연장하는 등의 이득이 있을 수 있다. 특히 수술에 비해 덜 침습적이므로, 폐 전이가 있어서 폐 기능이 불량하거나, 전신상태가 좋지 않거나, 과거에 이미 여러 번 수술을 받았거나, 과거에 수술한 부위에 재발하였거나, 수술을 거부하는 경우에 수술 대신 선택할 수 있다.

임상시험 또는 키나아제 억제제 치료는 특수 상황에서는 외부 방사선조사 치료에 우선하기도 하는데, 이는 외부 방사선조사 치료가 치료 자체의 이환율에 비해 효율성이 낮기 때문이다. 그러나, 고주파 또는 동결절제술,<sup>452)</sup> 에탄올절제술,<sup>453)</sup> 화학색전술<sup>454)</sup> 등의 국소적 치료는 단일 또는 적은 수의 전이 또는 국소 합병증의 고위험 환자들에서 이득이 된다. 이러한 치료법들은 치료된 전이성 병변들을 제어하고, 국소 합병증을 피하며, 전신치료의 시작을 늦출 수 있다. 또한 일부 치유가 어려운 환자에서 중추신경계통이나 중앙경부 등의 부위에 합병증을 막기 위해 수술적 치료가 중요한 경우도 있고, 반대로 무증상의 안정적인 국소 또는 비중추신경계 전이성 병소가 있는 경우 TSH 억제만 하는 보존적인 치료가 적절한 경우도 있다.

### 1) 국소 재발의 수술적 치료

· 경부 림프절 재발이 의심되는 소견이 이전 수술 시의 치료적 중앙경부 또는 측경부 림프절절제술 부위에서 발견되고 생검으로 진단된 환자에서는 주요 구조물을 보존하며 절제술을 시행해야 한다. 권고수준 1

수술은 원격전이가 없는 환자에서 국소 및 경부 재발(경부 림프절 또는 경부의 연부조직 종양 등)에 우선적인 치료법이다. 촉진되지 않는 림프절도 초음파나 다른 영상 진단법으로 확인되면 수술적 절제를 고려한다. 영상검사서 림프절 재발이 의심스러운 경우 초음파유도 하 FNA 및 흡인액에서의 갑상선글로불린 측정 검사를 시행할 수 있으나, 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자에서는 잔여갑상선조직이 남아있는 경우 갑상선글로불린 측정 시 양성으로 나올 수 있음을 유념해야 한다. 초음파 가이드 하 숯을 이용한 림프절 염색은 수술 중 제거할 림프절을 국소화하는데 도움이 될 수 있다.<sup>204)</sup>

영상 검사(초음파와 CT)에서 국소화할 수 있고 FNA로 전이가 확인된 단경 8 mm 이상의 중앙경부 림프절

및 단경 10 mm 이상의 측경부 림프절은 수술의 주요 표적이 된다.<sup>123,455-457)</sup> 이 기준보다 작은 병변들은 FNA나 중재 수술보다는 영상검사를 통한 적극적인 감시로 관리하는 것이 가장 좋다. 그러나, 수술적 치료를 선택할 때에는 림프절 크기 외에도 악성 림프절에 인접한 주요 구조물과 성대의 기능 상태 등 다른 여러 요소들도 고려하여야 한다. 종양 관련 인자(조직학적 위험도, 갑상선글로불린 배가시간, 방사성요오드 및 <sup>18</sup>F-FDG 섭취 정도, 암의 공격성과 관련 있는 분자표지자)뿐 아니라 동반 질환, 환자의 의지, 감정적인 요소들도 고려되어야 한다. 일부 환자에 대해서는 8-10 mm 이상의 전이성 림프절도 임상적, 영상의학적 추적을 통해 신중히 관찰하면서, 추적 기간 동안 질환이 진행되면 수술을 권고할 수 있고, 시간이 경과하여도 병변이 안정적인 경우 추적관찰을 유지할 수도 있다.

일반적으로 현미경적 림프절전이는 영상검사서 나타나는 것보다 더 광범위하기 때문에, 선택적인 림프절절제나 에탄올절제술보다는 중요 구조물들을 보존하면서 잔존 및 재발 병변이 있는 구획을 완전 절제하는 수술(일측 중앙경부 림프절절제술, 기능적 광범위 구역 절제술 등)이 더 선호된다.<sup>6,458,459)</sup>

재발된 림프절에 대한 구획 절제술 이후 기저 갑상선글로불린은 60-90% 감소되지만, 30-50%의 환자에서만 측정한계 미만으로 낮아지는데, 수술로 갑상선글로불린 감소의 반응을 보일 대상을 예측하기는 어렵다.<sup>301,302,310,456,460-474)</sup> 그러나, 대부분의 연구에서 수술을 통해 80% 이상의 환자에서 구조적 질환이 제거된다.<sup>457,473)</sup>

### 2) 국소 재발에 대한 비수술적 치료: 에탄올절제술, 고주파절제술

재발된 갑상선분화암은 수술로 치료하는 것이 원칙이지만 동일 부위에 반복적으로 재발하거나 수술이 어려운 환자에 있어서는 방사선조사 치료나 비수술적 치료가 고려될 수 있다.<sup>475,476)</sup> 원격전이가 있는 경우 국소 질환은 제거를 하거나, 선택적으로 방사선조사 치료를 고려하며, 증상을 일으키는 원격전이는 수술적 제거, 방사선치료, 에탄올절제, 고주파절제, 화학색전치료 또는 다른 국소치료를 고려해 볼 수 있다. 이러한 치료는 증상이 없는 원격전이를 가진 환자에게도 적용할 수 있으나, 보존적인 관찰도 용인될 수 있다.

경부에서 발생한 재발암은 에탄올이나 고주파절제에 대한 연구들이 보고되고 있는데 두 가지 치료 모두 좋은 치료 효과와 낮은 부작용을 보고하고 있지만, 레이저에 대한 보고는 상대적으로 많지 않다.<sup>131,132,135,477,478)</sup>

최근 메타분석에 의하면<sup>479)</sup> 에탄올절제과 고주파절제 모두 재발암의 크기를 줄이거나 완전히 없애주고 증상을 호전시키며 혈청 갑상선글로불린을 감소시키지만, 고주파가 에탄올에 비해서 적은 치료 횟수로 유사한 효과를 보인다고 알려져 있다. 경부 이외에 치료가 필요한 재발암은 고주파나 동결절제(cryoablation)에 의한 치료들이 제안되고 있다.<sup>452,480)</sup>

**3) 호흡기-소화기 침범 병변의 수술적 치료**

· 상부 호흡기-소화기를 침범한 종양은 기술적으로 가능하다면, 병소를 제거하는 수술과 더불어 방사성요오드 치료를 시행하고 추가적으로 외부 방사선조사를 고려한다. 권고수준 1

상부 호흡기-소화기를 침범한 종양은 일반적으로 수술과 함께 추가적인 방사성요오드 치료 및 외부 방사선조사 치료를 고려한다.<sup>481,482)</sup> 환자의 예후는 기능은 보존하면서 육안으로 보이는 종양을 완전히 제거할 수 있느냐에 달려 있는데, 기관 혹은 식도의 표면에 있는 종양을 제거하는 것부터 기관 침범이 깊을 경우 기관 절제와 문합<sup>483-485)</sup> 혹은 식도인두절제술 등의 적극적인 수술까지 다양한 기법이 동원된다. 수술 결정은 복잡적이며, 종양의 완전한 제거와 상부 호흡기-소화기의 기능을 보존하는 것의 균형을 맞춰야 한다. 수술을 근치 목적으로 시행하는 경우도 있으나, 원격전이가 있으면서 호흡곤란이 악화되거나 객혈이 있는 경우에는 증상 완화 목적으로 시행할 수도 있다.<sup>482,486)</sup>

**4) 재발/전이 병소에 대한 방사성요오드 치료**

방사성요오드 전신스캔에서 발견된 국소 림프절전이 병소에 대해서는 방사성요오드 치료를 시행할 수 있다. 병소의 크기가 작은 경우 방사성요오드 치료를 단독 또는 수술과 병행하여 시행할 수 있으며, 병소가 크거나 수술로 절제 가능한 병소가 있는 경우 일반적으로 수술적 제거를 우선한다. 수술적 제거 후에도 잔여 병소가 의심되거나 호흡기-소화기 조직 침범이 의심되는 경우 수술 후 부가적으로 방사성요오드 치료를 시행한다.<sup>487,488)</sup>

**(1) 재발/전이 병소에 대한 방사성요오드 치료 투여량**

가. 국소 혹은 원격전이 병소의 치료를 위한 방사성요오드 치료 투여량 결정에서 경험적 고용량과 선량측정을 통한 용량 결정 중 어느 것이 더 우월한지에 대한 권고안은 아직 없다. 권고수준 4

나. 경험적으로 투여하는 <sup>131</sup>I 용량이 150 mCi를 초과할 경우 골수 기능에 영향이 없는 범위 내에서 최대선량을 초과할 가능성이 있으므로 70세 이상의 고령 환자에서는 신기능 및 전신상태를 고려하여 치료용량을 결정한다. 권고수준 1

많은 환자에서 방사성요오드 치료의 효과가 입증되었으나 최적의 용량에 대하여서는 아직 논란이 있다.<sup>487,489)</sup> 방사성요오드 치료의 용량을 결정하는 방법에는 3가지가 있는데, 1) 경험적인 고정용량을 투여하는 방법, 2) 혈액과 체내 방사선량을 측정하여 상한치에 의해 결정하는 방법,<sup>490,491)</sup> 3) 그리고 정량적으로 종양 방사선량 측정에 의한 방법<sup>341,492)</sup> 등이다. 용량 결정에서 방사선량 측정법은 제한된 경우에 사용하는데 원격전이가 있거나 신부전,<sup>493,494)</sup> 소아,<sup>495,496)</sup> 고령 혹은 광범위한 폐 전이가 있는 환자의 치료에서 필요한 경우<sup>497)</sup> 등이다. 향후, <sup>123</sup>I 또는 <sup>131</sup>I을 이용한 SPECT/CT 또는 <sup>124</sup>I을 이용한 PET을 이용하면 전신 또는 국소 병소에 대한 선량평가가 용이하게 될 것으로 예상된다.<sup>498-500)</sup>

방사성요오드 치료의 효과는 병소에 대한 선량과 종양 조직의 방사선 예민도와 관련되어 있다. 일반적으로 젊은 환자, 분화도가 좋은 경우, 방사성요오드 섭취는 있으면서 <sup>18</sup>F-FDG 섭취가 없는 유두암 또는 여포암의 경우 종양의 방사선 예민도가 높다.<sup>501)</sup>

골수 기능에 영향이 없는 범위 내에서 최대방사선흡수선량(maximum tolerated radiation absorbed dose)은 보통 혈액에 대한 선량 200 cGy로 정의되는데, 다양한 용량(100-300 mCi)을 사용하는 경험적 치료에서 70세 이하는 8-15%, 70세 이상은 22-38% 정도의 환자에서 이를 초과할 가능성이 있다.<sup>502)</sup> 고령이거나 신부전이 있는 환자에서는 100-150 mCi 이상의 경험적 용량에서도 골수 기능에 영향이 없는 범위 내의 최대방사선흡수선량을 초과할 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다.<sup>502,503)</sup>

**(2) 재발/전이 병소에 대한 방사성요오드 치료 시 rhTSH의 사용**

가. rhTSH를 이용한 방사성요오드 치료는 T4 중단으로 인한 인위적인 갑상선기능저하증이 병존하는 기저질환을 악화시켜 위험을 초래할 수 있는 경우, 뇌하수체질환으로 내인성 TSH를 충분히 올릴 수 없는 경우, 또는 치료의 지연이 심각한 악영향을 일으킬 수 있는 경우 등에서 우선적으로 이용할 수 있다. 이 경우 사용하는 방사성요오드의 용량은 갑상선기능저하증 유발의 경

우나 선량평가로 결정된 용량과 동일하거나 더 높은 용량을 이용한다. 권고수준 2  
 나. 원격전이가 있어 방사성요오드 치료를 시행하는 모든 환자에서 rhTSH 이용을 일률적으로 권할 만한 충분한 근거는 아직 없다. 권고수준 4

전이암에 대해 rhTSH를 이용한 방사성요오드 치료 효능을 보고하는 비무작위배정 연구가 증가하고 있으나,<sup>504-514)</sup> 아직까지 rhTSH 자극 요법과 갑상선호르몬 중단 요법을 직접 비교한 무작위배정 임상시험 연구는 없다. 대다수의 연구에서는 rhTSH를 이용한 치료 가 병의 진행을 완화시키거나 안정시킨다고 보고하였으나, 한 비교연구에서 전이병소에 대한 방사선량이 rhTSH를 이용한 경우가 이후 시행된 갑상선호르몬 중단요법을 시행한 경우에 비해 더 낮았다고 하여<sup>515)</sup> 치료 효능에 대한 동등성 여부는 불분명하다.

과도하거나 너무 오랜 기간 동안의 호르몬 중단이나 rhTSH 자극은 갑상선암을 진행시킬 수 있다. 뇌전이, 척수 또는 상대정맥 인접 부위 전이병소는 각각 신경학적 증상이나 상대정맥증후군 등을 유발할 수 있으므로, 치료 전 MRI 등의 영상을 이용하여 치명적인 전이병소에 대한 평가가 필요하며, 일시적으로 고용량 스테로이드를 사용하여 종양의 급격한 팽창에 의한 위험을 제한하는 것이 권고된다. 이 경우 rhTSH와 방사성요오드 투여 6-12시간 전 또는 갑상선호르몬 중단 10-12일 이후부터 텍사메타손 2-4 mg을 8시간 간격으로 투여하기 시작하고, 치료 후 1주일, 또는 rhTSH 투여 후 48-72시간이나 갑상선호르몬을 중단한 경우 갑상선호르몬 재투여 후 72시간 동안 테이퍼링 용량으로 유지한다.<sup>507)</sup>

치명적인 전이가 있는 환자에 대해서는 혈청 TSH를 모니터링하면서 rhTSH의 용량을 줄이거나, 갑상선호르몬 중단 기간이나 정도를 완화하도록 하며 일시적으로 LT3를 LT4에 추가하여 사용할 수 있다. 효과적인 방사성요오드 치료를 위해서는 혈청 TSH 수준을 30-50 mIU/L가 되도록 한다. 갑상선호르몬 중단으로 치료 준비를 하였다면, 방사성요오드 투여 후 즉시 재투여하여 TSH 상승 기간을 줄이도록 한다.

**(3) 재발/전이 병소에 대한 방사성요오드 치료 시 리튬의 사용**

· 방사성요오드 치료 시 리튬의 이용이 더 좋은 치료 성적을 제시하는 결과가 없으므로 이를 권고할 만한 충분한 근거는 아직 없다. 권고수준 4

리튬은 갑상선에서 요오드의 섭취에는 영향을 주지 않고 방출을 억제하여 갑상선의 정상 세포 및 암 세포에서 방사성요오드의 저류를 촉진한다.<sup>516)</sup> 한 연구에서는 리튬이 전이병소의 방사성요오드에 의한 방사선량을 2배가량 증가시켰다고 하였다.<sup>517)</sup> 그러나, 다른 연구에서는 리튬에 의하여 종양의 방사성요오드 섭취가 증가하였음에도 불구하고 전이암 환자의 임상적 치료 성적에는 영향을 미치지 못했다고 보고하였다.<sup>518)</sup> 리튬의 사용과 관련한 부작용에도 주의가 필요하다.

**(4) 원격전이 부위에 따른 방사성요오드 치료**

전이성 갑상선암의 치료에 대한 접근 방식은 그 동안의 관찰연구 결과와 일반적인 종양 치료원칙을 따른다.

가. 원격전이가 있는 경우 이환율이나 사망률이 증가하지만, 개인별 예후는 종양의 조직학적 소견, 전이병소의 분포, 종양 부하, 전이 진단 시 나이, <sup>18</sup>F-FDG 또는 방사성요오드 섭취 정도에 따라 다르다.<sup>383,384,386,387,513,519-522)</sup>

나. 생존율 향상은 직접적 치료(수술, 방사선치료, 고주파절제술 등)와 방사성요오드 치료에 대한 반응성과 관련이 있다.<sup>383,384,386,387,513,519-522)</sup>

다. 특정 치료법으로 생존 연장이 없는 경우라도 질병의 완화 및 이환율을 낮출 수는 있다.<sup>454,523-525)</sup>

라. 특정 전이 부위에 대한 치료는 환자의 전신상태와 다른 부위의 질병에 대한 관점에서 고려되어야 한다. 예를 들어 원격전이가 있는 환자 중 5-20%는 진행성 경부질환으로 사망한다.<sup>522,526)</sup>

마. 치료의 이득과 위험도는 순차적, 지속적 재평가가 필요하다.

바. 방사성요오드에 반응이 없는, 영상의학적으로 분명하거나 증상이 있는 전이병소에 대해서는 전문가 그룹에 의한 다학제적 복합치료와 전향적 임상시험에 대한 시도가 장려될 수 있도록 하여야 한다.

사. 임상시험에 참여하기 위하여 *BRAF*<sup>V600E</sup> 또는 *PAX8/PPARγ* 등의 유전자 변이 검사가 필요한 경우가 있지만, 전이병소의 유전자 변이 프로파일이 아직까지 환자의 예후 예측이나 치료반응 평가에 유용하다는 증거가 부족하므로 일률적으로 권장하지는 않는다.

방사성요오드 불응성 갑상선분화암을 방사성요오드로 치료하는 것은 이득이 거의 없다.<sup>527)</sup> 또한, 방사성요오드 불응성 종양이 *BRAF*<sup>V600E</sup> 변이를 가지고 있는 경우가 있고, 방사성요오드 섭취가 잘 되는 종양에서 *RAS* 변이가 있는 경우가 있지만, *RAS* 변이가 있는 환자에서 방사성요오드 치료가 더 효과적이라는 증거는 없다.<sup>528)</sup> 그러나, 한 예비연구에서는 MEK 억제제가 방

사성요오드 치료 불응성 환자에서 나트륨-요오드 전달체(Na-I Symporter, NIS)의 발현을 증가시켜 방사성요오드 섭취를 증가시킬 수 있음을 보고하기도 하였다.<sup>529)</sup>

#### A. 폐 전이에 대한 방사성요오드 치료

가. 폐 미세전이(pulmonary micrometastasis)는 방사성요오드로 치료하여야 한다. 또한 방사성요오드 섭취가 있고 임상적으로 반응이 있는 한, 6-12개월 간격으로 반복치료하여야 한다. 이는 폐 미세전이가 방사성요오드 치료에 잘 반응하여 완전관해의 가능성이 가장 높은 질환군이기 때문이다. 폐 미세전이에 대한 방사성요오드 치료용량은 경험적으로 산정하거나(일반적으로 100-200 mCi, 70세 이상의 고령에서는 신 기능이나 전신상태를 고려하여 100-150 mCi로 감량 고려), 혹은 전신 또는 전이병소에 대한 선량을 평가하여 48시간째 전신 잔류량이 80 mCi 또는 골수 선량이 200 cGy가 되도록 계산하여 산정할 수 있다. 권고수준 1

나. 방사성요오드 섭취가 있는 대결절 폐 전이(macronodular pulmonary metastasis)도 방사성요오드 치료를 시행할 수 있으며, 전이병소의 크기 감소나 갑상선글로불린의 감소와 같은 객관적 이득이 있는 경우 반복하여 치료할 수 있다. 그러나, 폐 미세전이에 비하여 완전관해가 흔하지는 않으며 치료 후 생존율도 상대적으로 나쁜 편이다. 치료 용량은 경험적으로 산정하거나(일반적으로 100-200 mCi, 70세 이상의 고령에서는 신 기능이나 전신상태를 고려하여 100-150 mCi로 감량 고려) 전신 또는 전이병소에 대한 선량을 평가하여 48시간째 전신 잔류량이 80 mCi 또는 골수 선량이 200 cGy가 되도록 계산하여 산정할 수 있다. 권고수준 3

폐 전이 환자에서 치료방침 결정의 중요한 기준은 다음과 같다.

가. 전이병소의 크기(단순 흉부방사선에서 관찰되는 대결절, 전산화단층촬영에서 발견되는 소결절, 전산화단층촬영의 해상도 이하의 미세전이)

나. 방사성요오드 섭취 정도와 이전 치료에 대한 반응다. 전이병소의 진행 여부(안정성)

고용량 방사성요오드 치료에 따른 방사선폐렴이나 섬유화는 매우 드문 합병증이다. 그러나 방사성요오드 스캔에서 미만성 폐 섭취가 있을 경우 전신 잔류량이 48시간에 80 mCi 이하 또는 골수선량이 200 cGy 이하가 되도록 선량을 측정하여 치료하는 방안을 고려할 수 있다.<sup>530)</sup> 만약 폐섬유화가 의심된다면, 주기적 폐기능검사와 호흡기 기능에 대한 자문이 필요하겠으며 폐섬유화가 있다면 이후 방사성요오드 치료가 제한될 수 있다.

방사성요오드 섭취가 있는 2 mm 이하의 미세전이 암의 경우(일반적으로 해부학적 영상에서는 관찰되지 않는다) 방사성요오드 치료로 완전관해의 가능성이 가장 높다.<sup>383-385,531)</sup> 이 경우, 방사성요오드 섭취가 있으면서 임상적으로 반응이 있는 한 6-12개월 간격으로 반복 치료를 하여야 한다.

“임상적 반응”에 대한 정확한 정의는 없지만, 일반적으로 혈청 갑상선글로불린의 유의한 감소를 포함하여 전이 병소 또는 해부학적으로 분명한 병소의 크기나 성장속도의 감소가 있는 경우이다. 이에 반하여 혈청 갑상선글로불린과 방사성요오드 섭취의 감소가 없거나 종양의 크기 증가가 있다면 불응성을 시사한다. 특히, 골 전이와 같이 광범위한 전이가 있는 경우, 방사성요오드 치료로 일시적인 진행을 안정화할 수 있더라도 완치에 이르는 어렵다. 방사성요오드 치료를 반복하는 경우에는 골수 기능 억제나 폐섬유화에 대한 주의가 필요하다. 다른 방법으로는 골수 기능 억제가 없는 한도 내에서 최대용량을 산정하여 방사성요오드를 투여하는 방안을 검토할 수 있다.

대결절 폐 전이도 방사성요오드 섭취가 있다면 방사성요오드 치료를 할 수 있다. 어느 정도 용량을 어느 정도 빈도로 사용할지에 대해서는 치료에 대한 반응, 환자의 나이, 다른 전이병소의 유무에 따라서 개인별로 결정하여야 한다.<sup>383,384)</sup> 골수 기능 억제나 침샘염과 같은 합병증들도 치료 방침 결정에 고려되어야 하겠다. 폐의 단일 전이병소의 경우 수술적 제거를 고려할 수 있다.

혈청 갑상선글로불린이 상승되어 있으나 전이병소에 방사성요오드 섭취가 되지 않아 방사성요오드 전신 스캔이 음성인 환자에 대한 방사성요오드 치료는 분명한 이득을 얻기 어렵다.<sup>532,533)</sup> 혈청 갑상선글로불린의 감소를 보이는 경우가 있기는 하지만, 이러한 치료를 권고하거나 반대할 증거는 아직 없다.<sup>534)</sup> 한 소규모 후향적 연구에서 구조적으로 분명한 전이병소가 있으나 진단적 전신스캔에서 음성인 환자에 대해서 추가적 방사성요오드 치료로 44%에서는 안정상태였고 56%에서는 진행하였음을 보고 하였다.<sup>535)</sup>

#### B. 골 전이에 대한 방사성요오드 치료

가. 방사성요오드 섭취가 있는 골 전이의 경우 방사성요오드 치료를 시행하여야 한다. 방사성요오드 치료로 골 전이 병소가 완치되는 경우는 드물지만, 생존율 향상에 도움을 주기 때문이다. 권고수준 1

나. 방사성요오드 치료 용량은 경험적(100-200 mCi) 또는 선량평가에 의해 결정할 수 있다. 권고수준 3

골 전이 환자에서 방사성요오드 치료는 이득이 있지만<sup>384,386</sup> 완치까지 이르는 경우는 매우 드물다. 대조연구는 없지만, 선량평가를 기반으로 치료용량을 투여하는 것이 도움이 될 수 있다.<sup>341</sup> 방사성요오드 치료를 시행할 때, 골 전이 병소에 대한 직접적인 치료 방법인 수술, 외부 방사선조사 치료 등의 국소적인 요법이나 뼈를 표적으로 하는 전신치료 요법과 병행하는 방안을 고려할 수 있다.

**(5) 혈청 갑상선글로불린 양성이며 방사성요오드 전신스캔 음성인 환자에 대한 경험적 방사성요오드 치료**

가. 구조적으로 분명한 질병이 없으면서 갑상선호르몬 중단에 의한 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린이 10 ng/mL 이하 또는 rhTSH로 자극한 혈청 갑상선글로불린이 5 ng/mL 이하인 경우 갑상선호르몬 억제요법을 지속하면서 경험적 방사성요오드 치료 없이 경과 관찰할 수도 있다. 그러나, 경과 관찰 중 혈청 갑상선글로불린이 상승하거나 구조적 병소가 발견될 경우 추가적인 방사성요오드 치료를 고려하여야 한다. 권고수준 3

나. 구조적으로 분명한 질병이 없더라도 갑상선호르몬 중단에 의한 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린이 10 ng/mL 이상이거나 rhTSH로 자극한 혈청 갑상선글로불린이 5 ng/mL 이상인 경우, 또는 혈청 갑상선글로불린이나 항갑상선글로불린항체가 빠르게 상승하면서 영상검사 또는 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 등에서 병소가 국소화되지 않을 경우 경험적(100-200 mCi) 또는 선량평가 기반 방사성요오드 치료를 고려할 수 있다. 방사성요오드의 누적용량은 치료에 따른 위험과 이득을 균형감 있게 고려하여야 한다. 경험적 방사성요오드 치료를 시행하였으나 치료 후 전신스캔이 음성이라면 추가적인 방사성요오드 치료는 시행하지 않는 방안도 고려한다. 권고수준 3

다. 경험적 방사성요오드 치료 용량 후에도 지속적으로 제거 불가능한 잔존병소가 남아있고 잔존종양 감소의 객관적인 증거가 있으면 방사성요오드 치료를 반복하여 시행할 수 있다. 방사성요오드 치료의 반복은 종양이 완치되거나 치료에 대한 반응이 없을 때까지 고려할 수 있으나, 방사성요오드의 누적용량은 치료에 따른 위험과 이득을 균형감 있게 고려하여야 한다. 권고수준 3

경험적 치료의 대상 환자 선택에 영향을 주는 인자는 혈청 갑상선글로불린 상승 정도와 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 소견이다. 일반적으로 <sup>18</sup>F-FDG 양성인 종양은 방사성요오드를 잘 섭취하지 않으므로<sup>536</sup> 방사성요오드 치료에 효과적이지 않을 가능성이 있으며<sup>536,537</sup> 치료 성적

도 양호하지 않을 수 있다.<sup>432</sup> 따라서 경험적 방사성요오드 치료를 고려하기 이전에 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT를 시행하는 것이 합리적이다.<sup>538</sup>

경험적 방사성요오드 치료를 시행하는 혈청 갑상선글로불린의 기준치는 불분명하다. 대부분의 연구에서 갑상선호르몬 중단 후 혈청 갑상선글로불린 10 ng/mL 이상 또는 rhTSH 자극 후 혈청 갑상선글로불린 5 ng/mL 이상을 기준으로 제시하였다.<sup>181,399,532,539,540</sup> 혈청 갑상선글로불린이 5 ng/mL 이상인 경우 치료 없이 감소되는 경우는 거의 없고, 차후에 구조적 재발이 발생할 비율이 높았다.<sup>541</sup> 혈청 갑상선글로불린이 상승하는 경우, 특히 상승속도가 빠를 경우, 임상적으로 재발 소견이 발견될 가능성이 있다.<sup>297,542,543</sup>

만약, 혈청 갑상선글로불린이 잔존암 또는 재발암을 시사하는데 방사성요오드 전신스캔이 음성이고 해부학적 영상에서 뚜렷한 병소가 발견되지 않을 때, 경험적 방사성요오드 치료(100-200 mCi)나 선량평가 기반 방사성요오드 치료를 1) 병소의 국소화를 위해서 또는 2) 국소 수술적 치료를 대신하기 위해서 시행할 수 있다. 보고에 따라 다소 차이는 있지만, 이런 경험적 치료로 약 50%에서는 잔존병소가 국소화되었다.<sup>539,544,545</sup> 또, 전신스캔 음성인 환자 중 절반 이상에서 경험적 치료 후 혈청 갑상선글로불린이 감소하기도 한다.<sup>533,540,546,547</sup> 그러나 경험적 치료가 생존율을 향상시켰다는 증거는 아직 없으며<sup>399,532,539</sup> 일부 혈청 갑상선글로불린이 10 ng/mL 이하인 환자군에서는 특정 치료 없이 감소하기도 한다.<sup>263,293-295,399,541-543,546,548-550</sup> 경험적 방사성요오드 치료의 이득이 가장 분명한 경우는 수술이나 외부 방사선조사 치료가 가능하지 않은 폐 전이에 대한 치료로 치료 반응률도 합리적이라고 할 수 있다.

**(6) 방사성요오드 치료의 합병증**

**A. 침샘염**

가. 방사성요오드 치료에 따른 침샘 손상을 예방하기 위한 여러 방법들의 일률적인 이용은 아직까지 권고하거나 반대할 만한 충분한 증거가 부족하다. 권고수준 4

나. 구강건조증이 있는 환자의 경우 치아우식증의 위험이 증가하므로 치과적 예방 조치가 논의될 필요가 있다. 이 경우, 침샘스캔으로 침샘기능을 객관적으로 평가할 수 있어 구강건조증이 있는 환자를 구분하는 데 도움을 줄 수 있다. 권고수준 3

다. 그러나 침샘기능의 객관적 평가가 치아우식증에 대한 예방적 조치에 도움이 되는지에 대해서는 아직 충분한 증거가 부족하다. 권고수준 4

라. 누비관협착에 의하여 눈물 배출이 막혔을 경우 과다 눈물 배출뿐 아니라 감염에도 취약해지므로 수술적 교정을 고려한다. 권고수준 2

방사성요오드 치료는 합리적이고 안전한 치료법이다. 그러나 누적선량에 따라서 침샘 손상, 치아우식증,<sup>551)</sup> 누비관협착<sup>552)</sup> 및 이차암<sup>553-556)</sup>과 같은 초기 또는 후기 합병증의 위험이 있다. 따라서, 방사성요오드 치료에 대한 이득이 위험을 능가하는지에 대한 고려가 필요하다. 치료용량에 있어서 완전히 안전한 용량이나 반드시 피하여야 할 최대 누적용량은 정의할 수 없다. 그러나 누적용량이 높을수록 부작용의 발생 빈도는 증가한다.

일시적인 미각 상실이나 침샘염을 막기 위해서 수분 섭취, 침 분비 촉진 방안들을 이용할 수 있지만 아직까지 이를 권고하거나 반대할 만한 증거는 부족하다. 한 연구에서는 신맛의 사탕을 방사성요오드 투여 후 1시간 이내에 투여한 경우 24시간 이후에 준 경우에 비하여 침샘 손상이 증가하기도 하였다.<sup>557)</sup> 다른 연구에서는 <sup>124</sup>I을 투여한 후 20분 이내에 레몬주스를 사용할 경우 침샘의 방사선량이 증가함을 보고하기도 하였다.<sup>558)</sup> 그러나 다른 연구에서는 조기에 반복적으로 레몬주스를 이용하는 것이 이하선의 방사선피폭을 줄인다고 하여<sup>559)</sup> 아직까지 침 분비를 촉진하는 여러 방법이 침샘 손상 예방에 도움이 되는지는 불분명하다. 그러나, 통증이 있는 침샘염이 있을 경우 얼음을 이용하여 통증을 완화하도록 하고 구강건조증이나 치아우식증과 같은 만성 합병증이 있을 경우 콜린계 약제가 침분비를 증가시킬 수는 있다.<sup>560)</sup> 일부 연구에서는 내과적 치료에 반응이 없을 경우 치료적 내시경술이 효과적일 수 있다고 보고하기도 하였다.<sup>561-563)</sup>

## B. 이차성 악성종양

• 갑상선암 환자의 치료 시, 방사성요오드 치료에 따른 이차성 암 발생의 가능성에 대해서는 일반적인 항암 치료와 동일하게 환자와 상담이 필요하다. 그러나 방사성요오드 치료에 의한 이차암 발생의 절대 위험도는 매우 낮아서 일반적으로 동일 연령대의 일반인에 필요한 정도의 암검진에 추가하여 특별한 선별검사를 시행할 필요는 없다. 권고수준 3

대부분의 장기 추적관찰 연구에서는 이차암의 위험도를 매우 낮게 보고하고 있다.<sup>553,554)</sup> 두 개의 대규모 다기관 연구를 메타분석한 연구에서 방사성요오드 치료를 한 환자군에서 치료하지 않은 환자군에 비하여

이차암에 대한 상대위험비가 1.19 (95% CI: 1.04-1.36;  $p < 0.010$ )로 작기는 하지만 의미 있게 위험도가 증가하였고 백혈병의 경우 상대위험도는 2.5 (95% CI: 1.13-5.53;  $p < 0.024$ )로 보고하였다.<sup>564)</sup> T1N0 갑상선유두암에 대한 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 등록 환자군에 대한 연구에서는 백혈병에 대한 초과위험은 주로 45세 미만의 젊은 환자들에서 상대적으로 높았다.<sup>565)</sup> 이차암의 위험은 방사선량과 관련이 있어 1 GBq에 대해 1만 명 당 고형암은 14.4, 백혈병은 0.8의 초과 절대위험이 있고, 누적 사용량이 500-600 mCi 이상이면 이차암의 발생이 유의하게 증가하였다.<sup>554)</sup>

이론적으로 이차암의 발생은 사용 용량이 높아질수록 증가한다. 30-100 mCi의 단회 용량에서 이차암이 증가하였다는 직접 증거는 없으나, 누적용량 600 mCi 이상에서는 이차암 위험이 명백하게 증가하여, 용량-효과 관계가 제시되고 있다.<sup>554)</sup> 갑상선암 환자에서 유방암의 위험이 증가한다는 보고도 있으나<sup>553,555,566)</sup> 그렇지 않다는 다른 연구보고도 있어<sup>567)</sup> 아직까지 선별검사에 의한 바이어스인지 방사성요오드 치료나 다른 요인이 관련 있는지는 불분명하다. 그 외, 특히 장기간 갑상선 호르몬을 중단한 후 방사성요오드 치료를 하는 경우 하체를 사용하여 장에 대한 방사선 피폭을 줄일 수 있고, 적극적인 경구 수분섭취는 방광 및 생식선의 방사선 노출을 줄이는 데 도움이 된다.<sup>568)</sup>

## C. 골수 기능 및 신 기능

• 치료용량의 방사성요오드 치료를 받는 환자에서는 일반적인 치료 관련 검사 이외에 전혈구검사 및 신기능에 대한 평가가 필수적이다. 권고수준 3

골수에 대한 선량이 200 cGy 이하일 경우 백혈구수나 혈소판수는 최소한도의 일과성 변화 정도만 관찰될 수 있다.<sup>530)</sup> 그러나 반복적으로 치료를 받는 경우에 있어서는 지속적인 백혈구 또는 혈소판수 감소가 나타날 수도 있다. 특히, 신장은 요오드를 몸에서 배출하는 주요 장기로 기능 부전이 있을 경우 방사성요오드의 배설을 저해시켜 골수에 대한 방사선량에 영향을 줄 수 있다.<sup>569)</sup>

## D. 임신, 수유, 성기능에 대한 영향

가. 가임기 여성은 방사성요오드 치료 전 임신하지 않았음을 확인하여야 하고 방사성요오드 치료 후 6-12개월 동안 피임을 하여야 한다. 권고수준 2  
나. 수유 중인 여성에게는 방사성요오드를 투여하여서는 안



된다. 임상적 상황에 따라서 수유 중인 여성은 적어도 3개월 동안 수유나 착유를 중단하도록 하고, 필요 시<sup>123)</sup>이나 저용량<sup>131)</sup>을 이용하여 유방 섭취를 확인하여 적절한 치료시점 연기를 고려할 수 있다. 권고수준 1  
 다. 남성에서 방사성요오드 누적용량이 400 mCi를 넘을 경우, 일반적인 항암치료와 동일하게 불임의 위험성에 대한 상담이 필요할 수 있다. 그러나, 누적용량이 400 mCi를 넘는 경우에도 일시적 정자수의 감소와 FSH (follicle-stimulating hormone)의 증가가 발생할 수 있다는 보고는 있으나 불임에 대한 직접적 증거는 보고된 바 없다. 권고수준 3

방사성요오드 치료를 받는 여성은 먼저 임신검사를 시행하여야 한다. 생식선은 혈액, 소변, 대변에 있는 방사성요오드로부터 방사선피폭을 받는다. 생리 중인 여성의 20-27%에서 치료 후 4-10개월간 일시적인 무월경 또는 희발월경이 나타날 수 있다. 적은 수를 대상으로 한 연구이기는 하지만, 방사성요오드 치료 후 장기적인 불임, 유산, 기형의 발생이 증가하지는 않았으며,<sup>570-572)</sup> 한 후향적 연구에서는 임신 연령이 늦어지고 출산율이 떨어졌다고 보고하기는 하였으나 출산에 대한 선택의 가능성 등에 기인할 수도 있어 원인은 불분명하다.<sup>573)</sup>

방사성요오드는 수유 중인 유방조직에 섭취될 수 있으므로 수유 중인 여성에게는 투여하여서는 안 된다.<sup>320)</sup> 최근에 수유를 하였다면 도파민계 약제가 유방 피폭을 줄일 수 있겠으나 일률적으로 이용하는 데에는 주의가 필요하다.<sup>574,575)</sup>

남성의 경우 방사성요오드 치료로 일시적 정자수 감소와 혈청 follicle stimulating hormone (FSH)의 증가가 발생할 수 있다.<sup>576,577)</sup> 누적용량이 높을 경우(500-800 mCi) 혈청 FSH의 상승이 지속될 위험이 있으나, 불임, 유산, 기형 등에 대한 직접적인 관련성은 아직 보고된 바 없다.<sup>578,579)</sup> 남성 불임이 단회 치료 용량으로 발생하지는 않으나, 이론적으로는 반복치료 시 생식선 손상의 가능성이 있으므로, 누적용량이 400 mCi를 넘게 될 경우 불임의 위험성에 대한 상담이 필요할 수 있다.<sup>577)</sup> 생식선에 대한 방사선량은 수분섭취를 충분히 하고 자주 소변을 보며 변비를 피함으로써 줄일 수 있으며<sup>580)</sup> 생식세포의 염색체 손상 가능성을 고려하여 3개월간 피임을 권고하기도 한다.

**방사성요오드 불응성 갑상선분화암**

가. 구조적으로 분명한 병소가 있는 갑상선분화암이며 적절한 TSH 자극 및 저요오드식을 하였음에도 방사성

요오드 치료 불응성을 보이는 경우는 아래와 같이 4가지 경우로 분류할 수 있다.  
 가. 악성 또는 전이성 병소가 한 번도 방사성요오드 섭취를 보이지 않은 경우(첫 방사성요오드 치료 후 전신스캔에서 잔여갑상선 이외에 섭취가 없는 경우)  
 나. 종양 조직이 전에는 분명한 방사성요오드 섭취를 보이다가 이후 방사성요오드 섭취기능을 잃은 경우(무기 요오드의 과다 섭취 가능성이 배제되어야 한다.)  
 다. 일부 병소는 방사성요오드 섭취를 보이지만 다른 부위에서는 섭취가 없는 경우  
 라. 유의할 정도의 방사성요오드 섭취가 있음에도 불구하고 전이병소가 진행할 경우  
 나. 갑상선분화암 환자가 방사성요오드 치료 불응성으로 분류될 경우 추가적인 방사성요오드 치료를 일률적으로 권고하지는 않는다. 권고수준 3

방사성요오드 섭취가 있는 전이성 갑상선분화암은 일반적으로 예후가 양호하다. 이런 이유로 방사성요오드 치료는 전이암에 대한 표준 치료로 간주되고 있다. 그러나 상당수의 갑상선암 환자에서 전이암은 방사성요오드 치료에 불응하게 되고 그중 일부는 3-5년 내에 사망에 이르기도 한다. 그러나 여전히 매우 천천히 진행하고 장기간 생존하는 환자들도 있다.

방사성요오드 치료에 불응성을 보이는 갑상선분화암은 다음의 4가지 범주를 포함한다.<sup>581)</sup>

1) 악성 또는 전이성 병소가 한 번도 방사성요오드 섭취를 보이지 않은 경우(첫 방사성요오드 치료 후 전신스캔에서 잔여갑상선 이외에 섭취가 없는 경우): 이 경우 추가적인 방사성요오드 치료가 이득이 된다는 증거가 없다. 구조적으로 측정가능한(measurable) 병소가 있으나 진단 스캔에서 방사성요오드 섭취가 없는 경우도 이 경우에 포함시킬 수 있는데 이는 치료 후 스캔에서 섭취가 보이더라도 효과적인 치료 이득을 기대하기가 어렵기 때문이다.

2) 종양 조직이 전에는 분명한 방사성요오드 섭취를 보이다가 이후 방사성요오드 섭취기능을 잃은 경우(무기 요오드의 과다 섭취 가능성이 배제되어야 한다): 이 경우는 다수의 큰 전이병소가 있는 환자에서 방사성요오드 섭취가 있는 병소는 없어지고 방사성요오드 섭취가 없고 분화도가 나쁜 종양이 남아 진행되는 경우이다.

3) 일부 병소는 방사성요오드 섭취를 보이지만 다른 부위에서는 섭취가 없는 경우: 이 경우도 다수의 전이병소가 있는 환자에서 방사성요오드 섭취와 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT의 섭취 병소가 차이를 보이는 경우로 병소의 진행은 주로 방사성요오드 섭취가 없는 부분(주로

<sup>18</sup>F-FDG 섭취가 있는 병소)에서 일어나며 방사성요오드 치료가 궁극적으로 병의 최종 결과에 도움이 되지 않는다. 그러나, 방사성요오드 치료 불응성 병소에 대해 직접적인 치료가 가능하다면 불응성 병소에 대한 직접적 치료와 병행하여 방사성요오드 치료를 하는 것이 도움이 될 수 있다.

4) 유의할 정도의 방사성요오드 섭취가 있음에도 불구하고 전이병소가 진행할 경우(새로운 병소, 병소 진행, 지속적 혈청 갑상선글로불린 상승): 방사성요오드 치료 중에도 진행할 경우 다음 치료에서(더 높은 용량을 사용하더라도) 치료에 반응하지 않게 된다.

방사성요오드 치료 불응성 여부는 주로 치료 후 전신스캔을 포함한 CT, MRI, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 영상 소견을 기반으로 판단한다. 그러나 불응성에 대한 세부 기준은 다소 이견이 있는 부분으로 향후 연구들을 통해 재정립될 필요가 있다. 방사성요오드 치료에 대한 반응의 예측 인자로는 종양의 방사성요오드 섭취 여부가 가장 중요하며, 그 외, 젊은 나이, 분화도가 좋은 세포형, 작은 전이병소 및 낮은 <sup>18</sup>F-FDG 섭취 등이다. 이러한 요인들은 서로 관련성이 있으며 전이병소 발견 시점에서 방사성요오드 치료에 대한 결과를 예측할 수 있게 하기도 한다.<sup>432,433,582)</sup>

대략 전이가 있는 환자의 약 3분의 2에서 방사성요오드 섭취가 발견되나, 이 중 약 반수만이 방사성요오드 치료를 반복하여 완치될 수 있다. 그러나 모든 병소에서 방사성요오드 섭취를 보였지만 몇 차례의 방사성요오드 치료를 한 후에도 일부 병소가 RECIST 기준으로 안정적 또는 진행하지 않는 상태로 남아 있어 반응이 불분명한 경우에는 방사성요오드 치료 불응성으로 분류되어야 할지, 다른 치료를 고려해야 할지 논란이 있다. 이 경우 다음 치료에 의한 완치 가능성은 낮고 부작용의 가능성은 증가할 것이다. 따라서, 이전 치료에 대한 반응이나 이전 치료 이후 병의 진행 여부, 이전 치료에서의 방사성요오드 섭취 정도, <sup>18</sup>F-FDG의 섭취 정도, 이전 치료에 의한 부작용 정도 등을 고려하여 방사성요오드 치료 지속 여부를 결정할 필요가 있다.

**1) 폐 전이의 치료**

가. 방사성요오드를 섭취하지 않는 폐 전이 병변은 많은 경우에 천천히 자라므로 TSH 억제 치료 등의 보존적인 치료만 시행하면서 관찰할 수 있다. 그러나 일부 환자에서는 흉곽 내 병소(기관 내 종괴에 의한 폐색이나 출혈 등)에 의한 증상을 경감시키기 위해 전이병소 절

제, 기관 내 레이저 치료, 또는 보존적 외부 방사선조사 치료 등을 고려할 수 있다. 또한 흉막 혹은 심막 삼출액의 배액 등도 고려할 수 있다. 이런 환자들은 새로이 시도되는 치료법의 임상시험에 의뢰하는 것을 고려할 수 있다. 권고수준 3  
나. 진행성이거나 증상이 있는 전이병변이 있는 환자에 대해서는 임상시험에 참여하도록 의뢰하는 것이 고려되어야 한다. 권고수준 2

**2) 골 전이의 치료**

가. 증상을 유발하는 단일 골 전이 병변의 완전 절제는 생존율을 증가시키므로(특히 45세 미만인 경우) 적극적으로 고려한다. 권고수준 2  
나. 방사성요오드를 섭취하는 골 전이에 대한 방사성요오드 치료는 생존율을 증가시키므로 치료에 포함되어야 한다. 권고수준 2  
다. 골 전이 병소가 급성 종창이 될 경우 통증이나 골절, 신경학적 합병증 발생을 유발할 것으로 예상되는 부위에 존재하는 경우에는, TSH 자극에 의한 종양의 종창을 최소화하기 위하여 외부 방사선조사 치료 및 이와 병행한 당류 코르티코이드 투여를 적극적으로 고려할 수 있다. 권고수준 3  
라. 수술적 제거가 불가능하며 통증을 유발하는 병소에 대해서는 방사성요오드, 외부 방사선조사 치료, 동맥색전술, 고주파절제술, 주기적인 zoledronate 주사, 척추 성형술(vertebroplasty) 등 여러 방법을 단독 또는 전신적 치료와 병행한다. 이 중 많은 방법들이 암에 의한 골 통증을 경감시키는데 효과적인 것으로 알려졌다므로, 갑상선암에서 사용되었다는 보고가 없더라도 사용을 고려할 수 있다. 권고수준 3  
마. 비스포스포네이트 치료 시에는 신기능과 혈중 칼슘 농도를, 데노수맙의 경우에는 혈중 칼슘 농도를 매 투약 전 정상 범위인지 확인해야 하고, 치료를 시작하기 전 치과 검진을 선행한다. 권고수준 1  
바. 증상이 없고, 방사성요오드에 반응이 없으며, 인접 부위에 중요한 구조물이 없는 안정적인 골 전이 병소에 대하여는 치료를 권할 만한 근거가 없다. 권고수준 4

골 전이는 방사성요오드 치료 불응성 갑상선분화암 환자에 있어 특히 임상적인 문제를 자주 유발한다. 골 전이 환자의 치료 결정을 할 때 고려해야 할 중요한 사항들은 병적 골절의 위험성(특히 무게를 많이 받는 구조에서), 척추 병변에 대한 신경학적인 손상의 위험성, 통증의 유무, 방사성요오드 섭취 여부, 방사성요오드를 이용한 골 전이 치료 시 방사능에 의한 골수억제

가능성 등이다.

병변의 개수가 많지 않은 경우에는 방사선조사 치료<sup>583,584)</sup>나 수술, 고주파/열절제술,<sup>585,586)</sup> 동맥색전술<sup>454,587)</sup>과 같은 국소적 치료로 잘 치료될 수 있으며, 증상을 유발하는 단일 골 전이는 완전절제 시 생존율을 증가시킨다.<sup>386,387)</sup> 하지만, 전신 골 전이가 있는 경우에는 국소 치료만으로는 효과적으로 조절하기 힘들데, 다른 전이 병변에 비해 키나아제 억제제에 대한 반응률도 떨어진다. 따라서 증상이 있거나 곧 합병증을 일으킬 것이 예측되는 경우에는 국소 치료를 전신적 치료보다 먼저 시행하는 것이 좋고, 골 전이를 조절하기 위해 키나아제 억제제 치료를 시작하는 것은 적절하지 않다.

다른 암종에서 비스포스포네이트(특히 zoledronic acid)나 RANK 리간드 표적 치료제인 데노수맙을 투여하면 골 전이 연관 합병증(골절, 통증, 신경학적 이상)이 나타나는 것을 늦출 수 있고 증상을 호전시킬 수 있어 전신 골 전이 환자에게 특히 도움이 될 수 있다고 알려져 있다.<sup>588,589)</sup> 이러한 효과는 암종에 무관하게 일반화될 수 있으므로 골 전이 환자에 대한 이들 약제의 사용이 미국 FDA의 허가를 받았다. 갑상선분화암에서는 2개의 소규모 연구들이 효과를 입증하였다.<sup>525,590)</sup>

비스포스포네이트와 데노수맙은 저칼슘혈증을 유발할 수 있으므로 칼슘과 비타민D의 보충이 권장된다. 또한 중등도의 위험도로 악골괴사를 유발할 수 있어 이들 치료에 앞서서 치과 검진을 시행하는 것이 좋다. 전문가들의 의견에 따르면 매달보다는 3개월마다 zoledronic acid를 투여하는 것이 바람직하다고 하나, 아직 무작위배정 연구 결과는 보고된 바가 없다.

### 3) 뇌 전이의 치료

가. 외과적 절제와 정위 외부 방사선조사 치료가 중추신경계 전이에 있어서 주 치료이다. 권고수준 1  
나. 만약 중추신경계 전이가 방사성요오드를 섭취한다면 방사성요오드 치료를 고려할 수도 있다. 방사성요오드 치료를 고려한다면, 방사성요오드 치료 시 상승된 TSH에 의한 종양 크기의 증가나 방사성요오드 치료에 따른 염증 반응을 최소화하기 위해 먼저 외부 방사선조사 치료와 이와 병행한 당류 코르티코이드 투여가 필요하다. 권고수준 3

주로 고령의 환자에서 나타나는 뇌 전이는 발견 당시부터 진행암인 경우가 흔하며 예후가 나쁘다.<sup>513)</sup> 치료는 수술적 절제와 외부 방사선조사 치료가 주를 이루며,<sup>513,552,591)</sup> 방사성요오드 치료의 효용성을 입증하는

자료는 거의 없다. 정위 방사선조사 치료는 신경계 합병증을 최소화할 수 있다는 측면에서 전뇌 방사선조사 치료보다 선호된다.

### 4) 전이병소에 대한 전신적 약물치료

전이성 갑상선분화암에 대한 전신적 치료는 몇몇 임상 연구를 통해 임상적인 이득이 있음이 확인되었다.<sup>592)</sup> Vandetanib,<sup>593)</sup> sorafenib<sup>594)</sup> 및 lenvatinib<sup>595)</sup>의 3가지 약제가 무작위 배정 이중맹검 위약대조 임상연구를 통해 질병이 진행하거나 사망에 이르기까지의 시간을 늦추는 효과를 반영하는 무진행생존(progression free survival)의 증가를 보여 치료 효과를 입증하였다. 그러나, 전신적 약물치료가 생존율이나 삶의 질에 도움이 되는지에 대한 무작위 연구는 아직 없고, 각 치료에 가장 적합한 적응증이나 치료 기간 등과 같이 임상적으로 중요한 고민들을 해결하기에는 한계가 있다. 따라서 좀 더 많은 연구를 통해 정확한 권고사항이 결정될 때까지는 방사성요오드 치료 불응성 갑상선암 환자에 대해 익숙한, 고도로 숙련된 의사들에게 치료를 맡기는 것이 중요하다.<sup>527)</sup>

또한 새로운 표적치료제들의 치료효과가 입증되었다 하더라도 TSH 억제 치료나 방사성요오드 치료와 같은 전통적인 치료들이 반드시 병행 혹은 선행되어야 한다. 특히 치료목적의 방사성요오드 치료는 전신적 치료를 시작하기 전에 충분히 이루어져야 한다. 이를 위해서는 철저한 요오드제한 식사, 치료 전 요오드가 포함된 조영제의 사용 제한, 치료에 충분한 정도의 TSH의 상승과 같은 기본적인 사항을 준수하여 치료의 효과를 극대화하고 “방사성요오드 치료 불응성 갑상선암”을 규정함에 있어 애매한 부분을 최소화할 수 있도록 한다.

전신적인 치료 못지않게 수술이나 외부 방사선조사 치료, 열절제술과 같은 국소적인 치료 역시 득과 실을 따져 고려해야 할 경우를 선별해야 한다. 국소병변의 조절이 중요한 환자들에게는 전신치료에 비해 국소병변에 대한 직접적인 치료가 더 좋은 효과를 보일 수 있다. 그뿐만 아니라 폐결절의 경우에는 전이성 병변이 아닌, 양성 질환일 가능성도 있기 때문에 혈청 갑상선글로불린이 높지 않고 갑상선글로불린항체가 음성인 경우와 같이 애매한 경우에는 조직검사를 통해 전이성 병변인지를 확인하는 것이 필요할 수 있다. 다만, 증상을 일으키지 않는 1 cm 미만의 작은 폐결절의 경우에는 침습적인 검사나 전신적인 치료를 권고할 만한 근거가 부족하다.

전신적인 치료는 의사뿐 아니라 환자도 임상적인 이득이 치료로 인한 부작용보다 크다는 것에 대해 이해하고 서로 동의하여야 시작될 수 있다. 하지만 아직까지 그러한 득과 실을 어떻게 따져야 하는지에 대해서 명확히 정리되어 있지 않다. 결국 다학제적 접근을 통해 치료를 결정하고 그 부작용을 최소화하는 것이 중요하다.

**(1) Kinase inhibitors (키나아제 억제제)**

- 가. 키나아제 억제제 치료는 방사성요오드 치료 불응성 갑상선분화암 환자들 가운데 진행성, 전이성, 유증상인 경우에 고려해야 하며, 식약처 허가를 받거나 임상시험을 통해 효과가 입증된 약제들이 그 대상이다. 권고수준 3
- 나. 키나아제 억제제의 치료 대상이 되는 환자는 최선의 지지 치료(best supportive care)를 포함한 다른 치료 방법과 비교하며 득실을 따져 신중하게 선별되어야 한다. 또한 임상 시험 참여 여부와 관계없이 치료 시작 전 동의서를 받아야 한다. 권고수준 2
- 다. 1차 키나아제 억제제 치료를 하면서 질병 진행이 확인된 경우에는 2차 키나아제 억제제 치료를 고려한다. 권고수준 3
- 라. 키나아제 억제제 치료를 받는 환자들은 치료 부작용을 적극적으로 모니터링하고 적절한 시점에 치료해야 한다(Table 10). 권고수준 2

세포독성 항암화학요법(cytotoxic chemotherapy)은 갑상선분화암에서 실망스러운 효과를 보여 왔다.<sup>596)</sup> 최근에는 VEGF 수용체를 공통적으로 억제하는 키나아제

억제제들(sorafenib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib, axitinib, cabozantinib, vandetanib)이 전이성 방사성요오드 치료 불응성 갑상선암에서 각광받는 치료 방법으로 자리매김하고 있다.<sup>592)</sup> 하지만 설사, 무기력, 고혈압, 간독성, 피부 변화, 구역감, 갑상선호르몬 요구량 증가, 입맛 변화, 그리고 체중 감소와 같은 수많은 부작용들이 동반될 수 있다. 이들 부작용들은 삶의 질을 낮출 뿐 아니라, 이로 인해 항암제의 용량을 감량하거나 중단하게 되는 경우가 20%에 이른다. 또한 더 심각한 부작용들(혈전, 출혈, 심부전, 간독성, 위장관 누공 형성, 장천공 등)의 위험성에도 연관되어,<sup>596)</sup> 여러 가지 암종에서 시행된 10개의 무작위배정 임상시험을 메타분석한 결과 치료연관 사망이 1.5-2% (상대위험 2.23, p<0.023)에서 나타났다.<sup>597)</sup> 갑상선암의 경우 lenvatinib은 75%의 환자가 중등도 이상의 독성을 경험하였고, 치료연관 사망이 2.3%에서 나타났다.<sup>595)</sup> 비록 치료연관 사망률이 상대적으로 낮기는 하지만 치명적인 치료 부작용에 대한 이해는 무증상 혹은 안정적 질병 상태를 보이는 방사성요오드 불응성 갑상선암에서 키나아제 억제제를 사용함에 있어 신중을 기할 필요가 있음을 시사한다.

최근 발표된 3개의 무작위 배정 임상연구에서 vandetanib, sorafenib, lenvatinib은 질병 진행에 이르는 시간을 연장하는 효과를 입증하였다.<sup>593-595)</sup> 이러한 결과를 바탕으로 sorafenib과 lenvatinib은 미국과 유럽에서 방사성요오드 불응성 진행성 갑상선암에 대해 사용 승인을 받았다. sorafenib이나 vandetanib 치료는 무진행 생존 기간을 5개월 연장하였으나 객관적인 반응률은 15% 미만이었고 생존 기간에는 영향을 주지 못하였다. Lenvatinib은 무진행 생존기간을 14.7개월 연장하였고

**Table 10.** 키나아제 억제제 치료 연관 부작용에 대한 선별 권고

치료 연관 독성	선별 및 모니터링 권고
고혈압	자주 혈압을 측정한다: 첫 8주가 가장 중요하며, 고혈압이 발생하면 그에 맞추어 혈압 조절을 한다. 치료 목표는 혈압을 적극적으로 조절하여 심독성의 위험성을 낮추는 것이며, 칼슘채널 억제제(amlodipine 등)가 가장 효과적이다.
피부점막 독성 간독성	피부 발적과 구내염이 생기는지 확인하고 광민감성이나 햇볕에 의한 화상에 대해서 적절한 교육이 필요하다. 혈청 alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)와 alkaline phosphatase, bilirubin을 지속적으로 확인한다: 첫 8주가 가장 중요하며, 간독성이 발생할 경우 일반적으로 키나아제 억제제의 용량을 감량한다.
심독성	치료 전 및 치료 도중에 심전도를 시행한다. QTc간격이 480 ms를 넘으면 치료를 시작하면 안 되고, 치료 중인 경우 중단하여야 한다. 반면 심조음파는 심장질환이 있었던 환자에게 선택적으로 시행하며, 고혈압이 있는 환자나 울혈성 심부전이나 심혈관질환에 해당하는 증상이 있는 경우 중요하다.
갑상선기능저하증	TSH는 자주 측정해야 하며 TSH가 상승하면 갑상선호르몬 용량을 증량하여야 한다.
신독성	반복적으로 혈청 크레아티닌, 요 분석 및 요 단백 검사를 시행한다.
혈액학적 독성	반복적으로 CBC with differential count 검사를 시행한다.
췌장염	반복적으로 아밀라아제 검사를 시행한다.
최기형성	치료 전 임신 검사를 시행하고 남녀 환자 모두에게 피임을 교육한다.

Table 11. 키나아제 억제제 치료를 시작하기 전에 확인할 사항

키나아제 억제제를 우선 고려해야 하는 경우	키나아제 억제제를 쓰지 말아야 할 경우*
6개월 이내에 증상이 발생하거나 사망에 이를 수 있어 조속한 치료가 필요한 질병 진행 상태(기도를 빠르게 침투하거나 호흡 곤란을 야기하거나 기관지 폐쇄를 일으킬 가능성이 높은 폐 전이 병변이나 림프절) 국소병변에 의한 증상(호흡 곤란, 전이성 림프절에 의한 통증)이 있으나 이에 대한 직접 치료를 할 수 없는 경우	다음과 같은 상황인 경우 1. 최근의 활동성 장질환(게실염, 염증성 장질환, 장절제술) 2. 간질환 3. 최근의 출혈(궤양이나 위장출혈)이나 응고장애 4. 최근의 심혈관계 질환(중풍, 심근경색 등) 5. 저체중/영양결핍 6. 조절되지 않는 고혈압 7. QTc간격 연장, 중요한 부정맥의 병력 8. 치료되지 않은 뇌전이 9. 자살의 위험성이 있는 경우
전반적으로 질병이 진행되는 경우(다발성 폐 전이)	전신적인 치료를 고려하기에 기대 여명이 길지 않은 경우

\*최근 기관 부위를 포함한 외부 방사선조사 치료력이 있는 경우에는 주의해서 사용한다

65%의 반응률을 보였으나 일부 환자에서 생존 기간 연장의 효과를 보였다.<sup>595)</sup> 이와 같이 생존기간을 연장하는 효과를 입증하기 어려운 이유는 위약 투약군에서 질병 진행이 확인될 경우 임상 약제를 투여하게 되는 “교차 연구 디자인”의 영향으로 생각된다.

또 다른 VEGF 수용체 억제제인 axitinib, pazopanib, cabozantinib, sunitinib도 2상 임상시험을 통해 효과가 확인되었다.<sup>598-600)</sup> 어떤 약제를 선택할 것인가에 대해서 비교된 연구는 없으나, 최근 여러 연구를 통해 보고된 lenvatinib이나 sorafenib의 치료 성적을 보면 lenvatinib이나 sorafenib을 1차 치료약제로 선택하는 것이 타당해졌다.

어떤 환자에게 언제부터 키나아제 억제제를 처방할 것인가에 대해서는 아직 정확하게 정의되지 않았으나, 전문가들의 의견에 따르면 영상학적으로 진행성이거나, 증상을 유발하거나, 곧(6개월 이내) 문제를 유발할 가능성이 높은 갑상선암에서 방사성요오드 치료에 불응성이면서 다른 국소 치료(수술, 방사선 치료, 열절제술)로 만족스러운 질병 조절이 되지 않는 경우에 키나아제 억제제 치료를 고려하는 것이 좋겠다(Table 11).<sup>6)</sup>

또한 언제까지 치료할 것인가에 대한 문제도 아직 명확하게 정립되어 있지 않으나, RECIST 기준에 따라 판단했을 때 질병 진행의 속도가 느려지고 치료 부작용이 잘 조절되는 한은 약물치료를 지속하는 것이 바람직하다. 치료 중 질병 진행의 속도가 빠르고 전체적으로 진행되는 경우에는 치료를 중단하여야 하지만, 일부 병변에서만 진행되는 경우에는 국소 치료를 하면서 경과를 볼 수 있다. 가령, 폐 전이 병변들은 치료에 반응하여 작아지는데 일부 골 전이 병변이 진행되는 경우에는 국소적인 방사선조사 치료와 함께 전신적인 치료를 병행하는 것이 합리적이다.

갑상선분화암 환자들은 1차 키나아제 억제제 치료

도중 질병이 진행한 경우 2차 약제로 비슷한 기전의 키나아제 억제제를 투여하여도 대부분 반응한다. 따라서 2차 약제로 키나아제 억제제 치료를 고려할 수 있다.<sup>601,602)</sup> 그 외에도 방사성요오드 치료 재민감화(resensitization) 치료, 면역치료 혹은 다른 표적치료제들이 새로운 치료 방법이 될 수 있겠다.

(2) 전통적인 항암요법과 새로 개발 중인 약제

가. 임상시험이 진행 중이거나 연구개발 중인 새로운 약제로는, 갑상선암 세포의 증식과 연관된 신호전달경로를 차단하는 키나아제 억제제뿐 아니라 BRAF 억제제, MEK kinases 억제제 등이 있다. 하지만 아직까지는 VEGF 수용체를 억제하는 키나아제 억제제에 저항성을 보이는 경우 외에는 다른 약제들의 사용이 통상적으로 권고되지는 않으며 임상시험의 틀 안에서만 사용하는 것이 좋다. 권고수준 2

나. 항암화학요법은 방사성요오드 불응성 진행성 갑상선암의 경우에 고려할 수 있다. 항암화학요법을 권고할 만한 데이터가 많지 않으므로 임상시험의 틀에서 사용해 볼 수 있다. 권고수준 3

맺음말

갑상선분화암에 대한 많은 임상자료가 축적되었으나, 천천히 진행되는 암의 특성으로 인해 대부분의 연구가 후향적 관찰연구인 까닭에 가장 효율적인 치료가 무엇인지 아직 확립되어 있지 않다. 때문에 좀 더 보존적인 치료를 하자는 최근의 권고안들도 적극적인 치료의 이득이 확실하지 않다는 데에 근거한 것이다. 특히 대부분은 예후가 좋지만 일부 공격적이고 진행되는 양상을 보이는 갑상선 미세유두암도 존재하는 만큼 이들

을 분류할 수 있는 분자표지자 등에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 또한 갑상선암에 대한 치료 후 장기간 생존하는 환자들이 증가하게 되므로 재발 여부에 대한 감시뿐 아니라, 무병 상태에서 갑상선 호르몬제의 장기 복용에 따른 합병증이나 방사성요오드 치료의 장기 부작용 등에 대해서도 적극적 대처 및 연구가 필요하다. 이러한 연구들을 바탕으로 가장 적절한 진단 및 치료가 확립될 때까지 갑상선결절 및 갑상선암에 대한 진료 권고안의 개정이 지속될 것이다.

## Acknowledgments

The author gratefully acknowledges Dr. Young Shin Song for reference check.

## References

- Kim WB, Kim TY, Kwon HS, Moon WJ, Lee JB, Choi YS, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *J Korean Endocr Soc* 2007;22(3):157-87.
- Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *J Korean Thyroid Assoc* 2010;3(2):65-96.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24(1):27-34.
- Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010;34(6):1222-31.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
- 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.
- Yi KH, Kim SY, Kim DH, Kim SW, Na DG, Lee YJ, et al. The Korean guideline for thyroid cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015;58(4):302-12.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract* 2016;22(5):622-39.
- Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133(9):696-700.
- Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(11):989-95.
- Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(4):1075-81.
- Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park DJ, Cho BY. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid* 2012;22(4):356-62.
- Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, Youngwirth L, Chen H, Sippel RS. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid* 2012;22(1):3-8.
- Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Shraga-Slutsky I, Weinstein R, Lazar L, et al. Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: a retrospective controlled study. *Thyroid* 2011;21(1):43-8.
- Richards ML. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid* 2010;20(7): 707-13.
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336(13):897-904.
- Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3563-9.
- Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):707-35, vi.
- Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989;63(4):718-25.
- Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992;20(1): 37-42.
- Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995;155(22):2418-23.
- Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery* 1999;126(6):1070-6; discussion 6-7.
- Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 2008;150(1):49-52.
- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard

- MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4295-301.
- 25) Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):809-14.
  - 26) Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980;3(3):283-92.
  - 27) Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh QY, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 2010;200(1):41-6.
  - 28) Lee EK, Chung KW, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu JS, et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *J Korean Med Sci* 2012;27(9):1014-8.
  - 29) Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):163-8.
  - 30) Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11(1):73-80.
  - 31) Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):338-41.
  - 32) Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):450-5.
  - 33) Chambon G, Aloviseti C, Idoux-Louche C, Reynaud C, Rodier M, Guedj AM, et al. The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):75-81.
  - 34) Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):905-13.
  - 35) Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, Doumouchtsis K, Polymeris A, Thanou S, et al. Changes in risk factors and Tumor Node Metastasis stage of sporadic medullary thyroid carcinoma over 41 years, before and after the routine measurements of serum calcitonin. *Metabolism* 2011;60(5):604-8.
  - 36) Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2173-80.
  - 37) Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma. In: *Braverman LE, Utiger D, editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.967-89.*
  - 38) Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. *Nucl Med Commun* 2009;30(3):240-4.
  - 39) Nishimori H, Tabah R, Hickeys M, How J. Incidental thyroid "PETomas": clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake. *Can J Surg* 2011;54(2):83-8.
  - 40) Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid* 2012;22(9):918-25.
  - 41) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237(3):794-800.
  - 42) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.
  - 43) Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247(3):762-70.
  - 44) Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1253-63.
  - 45) Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid* 2015;25(5):538-50.
  - 46) Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014;170(5):R203-11.
  - 47) Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kim JK, Choi YJ, et al. Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid* 2016;26(4):562-72.
  - 48) Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17(3):370-95.
  - 49) Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration

- State of the Science Conference. Diagn Cytopathol* 2008; 36(6):425-37.
- 50) Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. Am J Clin Pathol* 2010;134(2):343-4; author reply 5.
  - 51) Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010. p.1-166*
  - 52) Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol* 2012;56(4):333-9.
  - 53) Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. *The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. Thyroid* 2009;19(11):1215-23.
  - 54) Luu MH, Fischer AH, Pisharodi L, Owens CL. *Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone. Cancer Cytopathol* 2011;119(1):68-73.
  - 55) Nayar R, Ivanovic M. *The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. Cancer* 2009;117(3):195-202.
  - 56) Ohori NP, Schoedel KE. *Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. Acta Cytol* 2011;55(6):492-8.
  - 57) Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. *A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. Ann Intern Med* 2013;159(5):325-32.
  - 58) Nishino M, Wang HH. *Should the thyroid AUS/FLUS category be further stratified by malignancy risk? Cancer Cytopathol* 2014;122(7):481-3.
  - 59) Park HJ, Moon JH, Yom CK, Kim KH, Choi JY, Choi SI, et al. *Thyroid "atypia of undetermined significance" with nuclear atypia has high rates of malignancy and BRAF mutation. Cancer Cytopathol* 2014;122(7):512-20.
  - 60) Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK. *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. Diagn Cytopathol* 2000;23(6):425-9.
  - 61) Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. *Efficiency of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4089-91.
  - 62) Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA. *The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid* 2006;16(1):55-60.
  - 63) Orjia IB, Pineyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahian AH. *Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. Endocr Pract* 2007;13(7):735-42.
  - 64) Wu HH, Rose C, Elsheikh TM. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. Diagn Cytopathol* 2012; 40(5):399-403.
  - 65) Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, et al. *Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol* 2008;36(6):442-8.
  - 66) Singh RS, Wang HH. *Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. Acta Cytol* 2011;55(6):544-8.
  - 67) Lubitz CC, Nagarkatti SS, Faquin WC, Samir AE, Hassan MC, Barbesino G, et al. *Diagnostic yield of nondiagnostic thyroid nodules is not altered by timing of repeat biopsy. Thyroid* 2012;22(6):590-4.
  - 68) Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. *Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4924-7.
  - 69) Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK. *Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. Ann Surg Oncol* 2012;19(7):2304-9.
  - 70) Moon HJ, Kwak JY, Choi YS, Kim EK. *How to manage thyroid nodules with two consecutive non-diagnostic results on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. World J Surg* 2012;36(3):586-92.
  - 71) Na DG, Kim JH, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, et al. *Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid* 2012;22(5):468-75.
  - 72) Nam SY, Han BK, Ko EY, Kang SS, Hahn SY, Hwang JY, et al. *BRAF V600E mutation analysis of thyroid nodules needle aspirates in relation to their ultrasonographic classification: a potential guide for selection of samples for molecular analysis. Thyroid* 2010;20(3):273-9.
  - 73) Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, Yim JH, Stang MT, Tublin MJ, et al. *Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. Surgery* 2009;146(6):1215-23.
  - 74) Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, et al. *Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1365-9.
  - 75) Chehade JM, Silverberg AB, Kim J, Case C, Mooradian AD. *Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. Endocr Pract* 2001;7(4):237-43.
  - 76) Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. *Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. Thyroid* 2005;15(3):274-8.
  - 77) Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. *Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. Thyroid* 2007;17(11):1061-6.



- 78) Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998;8(12):1087-90.
- 79) Illouz F, Rodien P, Saint-Andre JP, Triau S, Laboureaux-Soares S, Dubois S, et al. Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007;156(3):303-8.
- 80) Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007;246(5):714-20.
- 81) Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg* 2009;144(7):649-55.
- 82) Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(2):127-32.
- 83) Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, LeBeau SO, Tublin ME, et al. Thyroid nodules (>=4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg* 2014;38(3):614-21.
- 84) Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3 cm or larger. *Thyroid* 2011; 21(9):993-1000.
- 85) Porterfield JR Jr, Grant CS, Dean DS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, et al. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery* 2008;144(6):963-8; discussion 8-9.
- 86) Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK. Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):510-6.
- 87) Bongiovanni M, Crippa S, Baloch Z, Piana S, Spitale A, Pagni F, et al. Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer Cytopathol* 2012;120(2):117-25.
- 88) Davidov T, Trooskin SZ, Shanker BA, Yip D, Eng O, Crystal J, et al. Routine second-opinion cytopathology review of thyroid fine needle aspiration biopsies reduces diagnostic thyroidectomy. *Surgery* 2010;148(6):1294-9; discussion 9-301.
- 89) Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH, et al. Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF(V600E) mutation status. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):658-64.
- 90) Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. *Acta Cytol* 2011;55(6):570-5.
- 91) Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3390-7.
- 92) Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2092-8.
- 93) Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012;367(8):705-15.
- 94) Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Cha JG, Park JS, Kwak JJ. Outcome of thyroid nodules characterized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance and correlation with Ultrasound features and BRAF(V600E) mutation analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(6):W854-60.
- 95) Yoo WS, Choi HS, Cho SW, Moon JH, Kim KW, Park HJ, et al. The role of ultrasound findings in the management of thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(5):735-42.
- 96) Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA. Thyroid nodules with Bethesda system III cytology: can ultrasonography guide the next step? *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):3083-8.
- 97) Kim DW, Lee EJ, Jung SJ, Ryu JH, Kim YM. Role of sonographic diagnosis in managing Bethesda class III nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(11):2136-41.
- 98) Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014;120(23):3627-34.
- 99) Wang HH, Filie AC, Clark DP. Suspicious for malignancy. In: Ali SZ, Cibas ES, editors. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. New York: Springer; 2010. p.75-89.
- 100) Jara SM, Bhatnagar R, Guan H, Gocke CD, Ali SZ, Tufano RP. Utility of BRAF mutation detection in fine-needle aspiration biopsy samples read as "suspicious for papillary thyroid carcinoma". *Head Neck* 2015;37(12):1788-93.
- 101) Liu S, Gao A, Zhang B, Zhang Z, Zhao Y, Chen P, et al. Assessment of molecular testing in fine-needle aspiration biopsy samples: an experience in a Chinese population. *Exp Mol Pathol* 2014;97(2):292-7.
- 102) Hay ID. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2007;13(5):521-33.
- 103) Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007;13(5):498-512.
- 104) Bernet V, Hupart KH, Parangi S, Woeber KA. AACE/ACE disease state commentary: molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. *Endocr Pract* 2014;20(4):360-3.
- 105) Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ 3rd, Ganly I, et al. American Thyroid Association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making. *Thyroid* 2015;25(7):760-8.
- 106) Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules

- with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:38.
- 107) Vriens D, Adang EM, Netea-Maier RT, Smit JW, de Wilt JH, Oyen WJ, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):3263-74.
  - 108) Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Vielh P, Caillou B, Chami L, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology? *Thyroid* 2012; 22(2):165-72.
  - 109) Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):24-8.
  - 110) Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8(4):283-9.
  - 111) Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* 2004;14(1):35-41.
  - 112) Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138(4):315-8.
  - 113) Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(1):15-21.
  - 114) Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):780-3.
  - 115) Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000;215(3):801-6.
  - 116) Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015;313(9):926-35.
  - 117) Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3881-5.
  - 118) Wemeau JL, Caron P, Schvartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4928-34.
  - 119) Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4154-9.
  - 120) Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32(7):1552-8.
  - 121) Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid* 2008;18(4):411-8.
  - 122) Lee DW, Ji YB, Sung ES, Park JS, Lee YJ, Park DW, et al. Roles of ultrasonography and computed tomography in the surgical management of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(2): 191-6.
  - 123) Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, Acar GO, Ecevit C, Mace A, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck* 2014;36(2):191-202.
  - 124) Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2015;25(1):3-14.
  - 125) Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL 3rd. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004;70(7):576-80; discussion 80-2.
  - 126) Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 1998;29(1):4-10.
  - 127) Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 2001;88(9):1241-4.
  - 128) Ha EJ, Baek JH, Kim KW, Pyo J, Lee JH, Baek SH, et al. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):1903-11.
  - 129) Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Sung JY, Kim JK, Shong YK. Radiofrequency versus ethanol ablation for treating predominantly cystic thyroid nodules: a randomized clinical trial. *Korean J Radiol* 2015;16(6):1332-40.
  - 130) Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Yoo H, Kim JK, et al. Single-session treatment of benign cystic thyroid nodules with ethanol versus radiofrequency ablation: a prospective randomized study. *Radiology* 2013;269(1):293-300.
  - 131) Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2012;13(2):117-25.
  - 132) Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010;16 Suppl 1:1-43.
  - 133) Choi WJ, Baek JH, Choi YJ, Lee JH, Ha EJ, Lee WC, et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: role of simple aspiration of internal fluid. *Endocr Res* 2015;40(4):215-9.

- 134) Gharib H, Hegedus L, Pacella CM, Baek JH, Papini E. *Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10):3949-57.
- 135) Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. *2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. Eur Thyroid J* 2013;2(3):147-59.
- 136) Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, et al. *Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(9):1167-75.
- 137) Sung JY, Baek JH, Jung SL, Kim JH, Kim KS, Lee D, et al. *Radiofrequency ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a multicenter study. Thyroid* 2015;25(1):112-7.
- 138) Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. *Management of thyroid nodules in pregnancy. Arch Intern Med* 1996;156(20):2317-20.
- 139) Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. *The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1010-4.
- 140) Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. *Thyroid disorders of pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24(1):41-71.
- 141) Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. *Coexistent thyroid cancer and pregnancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(11):1191-3.
- 142) Moosa M, Mazzaferri EL. *Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):2862-6.
- 143) Mazzaferri EL, Jhiang SM. *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med* 1994;97(5):418-28.
- 144) Rosen IB, Korman M, Walfish PG. *Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. Clin Obstet Gynecol* 1997;40(1):81-9.
- 145) Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. *Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. Thyroid* 2011;21(2):125-34.
- 146) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. Cancer* 1998;83(12):2638-48.
- 147) Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. *Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery* 1993;114(6):1050-7; discussion 7-8.
- 148) Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. *Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. Laryngoscope* 2003;113(12):2102-7.
- 149) Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. *Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(1):110-3.
- 150) Mazzaferri EL. *An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid* 1999;9(5):421-7.
- 151) Mazzaferri EL. *Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. Endocr Pract* 2000;6(6):469-76.
- 152) Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. *Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid* 1998;8(9):737-44.
- 153) Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY. *Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well-differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. Am J Clin Oncol* 1998;21(1):77-81.
- 154) Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. *A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. Cancer* 1997;79(12):2414-23.
- 155) Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. *Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg* 2002;26(8):879-85.
- 156) Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. *The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Ann Surg* 1998; 228(3):320-30.
- 157) Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. *National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. Laryngoscope* 2013;123(8):2056-63.
- 158) Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. *Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. Surgery* 2007;142(6):887-99; discussion -99.
- 159) Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. *Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery* 2002;131(3):249-56.
- 160) Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R, et al. *Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1638-41.
- 161) 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.
- 162) Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. *Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. Arch Surg* 2006;141(5): 489-94; discussion 94-6.
- 163) Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. *Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. Surgery* 2003;134(6):946-54; discussion 54-5.
- 164) O'Connell K, Yen TW, Quiroz F, Evans DB, Wang TS. *The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid*

- cancer. *Surgery* 2013;154(4):697-701; discussion 701-3.
- 165) Le Boulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. *Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3590-4.
  - 166) Grani G, Fumarola A. *Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1970-82.
  - 167) Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, et al. *Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. Endocrine* 2015;49(1):70-7.
  - 168) Duren M, Yavuz N, Bukey Y, Ozyegin MA, Gundogdu S, Acbay O, et al. *Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. World J Surg* 2000;24(11):1290-4.
  - 169) Stojadinovic A, Peoples GE, Libutti SK, Henry LR, Eberhardt J, Howard RS, et al. *Development of a clinical decision model for thyroid nodules. BMC Surg* 2009;9:12.
  - 170) Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. *Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. Thyroid* 1998; 8(5):377-83.
  - 171) Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. *Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. Ann Surg* 2002;235(5):656-62; discussion 62-4.
  - 172) Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. *Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". Mayo Clin Proc* 1997;72(10):913-6.
  - 173) Mehta RS, Carty SE, Ohori NP, Hodak SP, Coyne C, LeBeau SO, et al. *Nodule size is an independent predictor of malignancy in mutation-negative nodules with follicular lesion of undetermined significance cytology. Surgery* 2013;154(4): 730-6; discussion 6-8.
  - 174) Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. *Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2013;75(1):6-17.
  - 175) Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. *Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2243-55.
  - 176) Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM, Pawlik TM, Bristow RE. *Volume-based trends in thyroid surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(12):1191-8.
  - 177) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
  - 178) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. *Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Ann Surg* 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
  - 179) Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. *Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? Surgery* 1988;104(6):954-62.
  - 180) Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. *Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery* 1998;124(6):958-64; discussion 64-6.
  - 181) Mazzaferri EL, Kloos RT. *Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-63.
  - 182) Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. *Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. World J Surg* 2014;38(1):68-79.
  - 183) Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. *Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Head Neck* 2011;33(5):645-9.
  - 184) Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. *Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(11):1055-61.
  - 185) Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. *Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol* 2005;12(1):81-9.
  - 186) Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. *Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. Surgery* 2012;151(4): 571-9.
  - 187) Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. *Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. Ann Surg* 2014;260(4):601-5; discussion 5-7.
  - 188) Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. *Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(1):112-9.
  - 189) Tuggle CT, Roman S, Udelsman R, Sosa JA. *Same-day thyroidectomy: a review of practice patterns and outcomes for 1,168 procedures in New York State. Ann Surg Oncol* 2011; 18(4):1035-40.
  - 190) Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, et al. *Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? Surgery* 2008;144(6):869-77; discussion 77.
  - 191) Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. *The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. Surgery* 2013;154(6):1346-52; discussion 52-3.
  - 192) Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. *Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. Surgery* 2010;148(6):

- 1100-6; discussion 006-7.
- 193) Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. *The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. Am Surg* 2005;71(9):731-4.
  - 194) Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. *The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery* 2008;144(6):1070-7; discussion 7-8.
  - 195) 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.
  - 196) 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.
  - 197) Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. *Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. J Clin Oncol* 2015;33(21):2370-5.
  - 198) Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(5):536-8.
  - 199) Hwang HS, Orloff LA. *Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. Laryngoscope* 2011;121(3):487-91.
  - 200) Mulla M, Schulte KM. *Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(1):131-6.
  - 201) Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, et al. *Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Ann Surg* 2012;255(4):777-83.
  - 202) Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, et al. *A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. Surgery* 2011;150(6):1048-57.
  - 203) Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY. *Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol* 2012;19(1):60-7.
  - 204) Wang TS, Evans DB, Fareau GG, Carroll T, Yen TW. *Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4217-22.
  - 205) American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Head and Neck Society, Carty SE, Cooper DS, et al. *Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. Thyroid* 2009;19(11):1153-8.
  - 206) Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. *Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. Laryngoscope* 2009;119(6):1135-9.
  - 207) Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, et al. *Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1162-7.
  - 208) Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. *Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg* 2014;399(2):155-63.
  - 209) Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, et al. *Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3287-93.
  - 210) Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. *Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. Br J Surg* 2013;100(3):410-8.
  - 211) Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M. *Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. World J Surg* 2013;37(8):1951-8.
  - 212) Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. *Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. Surgery* 2006;140(6):1000-5; discussion 5-7.
  - 213) Laird AM, Gauger PG, Miller BS, Doherty GM. *Evaluation of postoperative radioactive iodine scans in patients who underwent prophylactic central lymph node dissection. World J Surg* 2012;36(6):1268-73.
  - 214) Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. *In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. Thyroid* 2012;22(4):347-55.
  - 215) Yoo D, Ajmal S, Gowda S, Machan J, Monchik J, Mazzaglia P. *Level VI lymph node dissection does not decrease radioiodine uptake in patients undergoing radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer. World J Surg* 2012;36(6):1255-61.
  - 216) Roh JL, Park JY, Park CI. *Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. Ann Surg* 2007;245(4):604-10.
  - 217) Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R, Ceroni AR. *Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(4):654-8.
  - 218) Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Giustacchini P, Revelli L, Bellantone C, et al. *Prospective evaluation of total*

- thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2012;152(6):957-64.
- 219) Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1316-24.
- 220) Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid* 2013;23(9):1087-98.
- 221) Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3477-83.
- 222) Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, Shaha AR. Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: an assessment of the evidence. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2285-9.
- 223) Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, Armstrong MJ, Hodak SP, Stang MT, et al. BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):47-52.
- 224) Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013;309(14):1493-501.
- 225) Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2012;118(7):1764-73.
- 226) Ito Y, Yoshida H, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid carcinoma: is it useful for all patients? *World J Surg* 2014;38(3):679-87.
- 227) Gouveia C, Can NT, Bostrom A, Grenert JP, van Zante A, Orloff LA. Lack of association of BRAF mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: the University of California, San Francisco, experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1164-70.
- 228) Dutenhefner SE, Marui S, Santos AB, de Lima EU, Inoue M, Neto JS, et al. BRAF: a tool in the decision to perform elective neck dissection? *Thyroid* 2013;23(12):1541-6.
- 229) Lee KC, Li C, Schneider EB, Wang Y, Somervell H, Krafft M, et al. Is BRAF mutation associated with lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer? *Surgery* 2012;152(6):977-83.
- 230) Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321(1):86-93.
- 231) Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18(4):559-67; discussion 67-8.
- 232) Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto N. Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg* 2008;32(11):2494-502.
- 233) Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks. *World J Surg* 2007;31(5):905-15.
- 234) Gemenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):182-90.
- 235) Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2004;136(6):1183-91.
- 236) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004;28(5):498-501.
- 237) Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(9):747-9.
- 238) Tan MP, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough BH, Delbridge LW. Impact of timing on completion thyroidectomy for thyroid cancer. *Br J Surg* 2002;89(6):802-4.
- 239) Untch BR, Palmer FL, Ganly I, Patel SG, Michael Tuttle R, Shah JP, et al. Oncologic outcomes after completion thyroidectomy for patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1374-8.
- 240) Husson O, Haak HR, Oranje WA, Mols F, Reemst PH, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):544-54.
- 241) Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, Rosenfeld RM, Angelos P, Barkmeier-Kraemer J, et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(6 Suppl):S1-37.
- 242) Rowe-Jones JM, Rosswick RP, Leighton SE. Benign thyroid disease and vocal cord palsy. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75(4):241-4.
- 243) Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(5):667-73.
- 244) Roh JL, Yoon YH, Park CI. Recurrent laryngeal nerve paralysis in patients with papillary thyroid carcinomas: evaluation and management of resulting vocal dysfunction. *Am J Surg* 2009;197(4):459-65.
- 245) Eadie TL, Kapsner M, Rosenzweig J, Waugh P, Hillel A, Merati A. The role of experience on judgments of dysphonia. *J Voice* 2010;24(5):564-73.
- 246) Jatzko GR, Lisborg PH, Muller MG, Wette VM. Recurrent nerve palsy after thyroid operations—principal nerve identification and a literature review. *Surgery* 1994;115(2):139-44.
- 247) Randolph GW, Dralle H, International Intraoperative Monitoring Study G, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring

- during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011;121 Suppl 1:S1-16.
- 248) Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res* 2014;188(1):152-61.
- 249) Goretzki PE, Schwarz K, Brinkmann J, Wirowski D, Lammers BJ. The impact of intraoperative neuromonitoring (IONM) on surgical strategy in bilateral thyroid diseases: is it worth the effort? *World J Surg* 2010;34(6):1274-84.
- 250) Barczynski M, Konturek A, Pragacz K, Papier A, Stopa M, Nowak W. Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations: results of a retrospective cohort study. *World J Surg* 2014;38(3):599-606.
- 251) Barczynski M, Konturek A, Cichon S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg* 2009;96(3):240-6.
- 252) Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Honowska A, Nowak W. Randomized controlled trial of visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *World J Surg* 2012;36(6):1340-7.
- 253) Friedman AD, Burns JA, Heaton JT, Zeitels SM. Early versus late injection medialization for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 2010;120(10):2042-6.
- 254) Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3553-62.
- 255) DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):414-24.
- 256) Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979;15(8):1033-41.
- 257) Saha AR, Lorce TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118(6):1131-6; discussion 6-8.
- 258) Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998;83(5):1012-21.
- 259) Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104(6):947-53.
- 260) Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20(12):1341-9.
- 261) Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):419-35, ix-x.
- 262) Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(2):401-21.
- 263) Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):132-8.
- 264) Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441-6.
- 265) Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K. Diagnostic <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(3):451-8.
- 266) Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):1703-9.
- 267) Soyuluk O, Boztepe H, Aral F, Alagol F, Ozbey NC. Papillary thyroid carcinoma patients assessed to be at low or intermediary risk after primary treatment are at greater risk of long term recurrence if they are thyroglobulin antibody positive or do not have distinctly low thyroglobulin at initial assessment. *Thyroid* 2011;21(12):1301-8.
- 268) Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, Bianchi P, Barbera F, Finessi M, et al. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levo-thyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2010;33(2):83-7.
- 269) Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):76-81.
- 270) Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5047-57.
- 271) Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5241-8.
- 272) Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid* 2012;22(8):784-90.
- 273) Rosario PW, Furtado MS, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Value of repeat stimulated thyroglobulin testing

- in patients with differentiated thyroid carcinoma considered to be free of disease in the first year after ablation. *Thyroid* 2012;22(5):482-6.
- 274) Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1352-9.
- 275) Peltari H, Valimaki MJ, Loytyniemi 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.
- 276) Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(1):111-7.
- 277) Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2008;18(10):1049-53.
- 278) Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3402-7.
- 279) Verburg FA, Stokkel MP, Duren C, Verkooijen RB, Mader U, van Isselt JW, et al. No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):276-83.
- 280) Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(8):1001-4.
- 281) Lemb J, Hufner M, Meller B, Homayounfar K, Sahlmann C, Meller J. How reliable is secondary risk stratification with stimulated thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma? Results from a retrospective study. *Nuklearmedizin* 2013;52(3):88-96.
- 282) Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 2011;21(12):1317-22.
- 283) Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid* 2013;23(10):1211-25.
- 284) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(4):1121-7.
- 285) Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2):215-21.
- 286) Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005;153(1):49-55.
- 287) Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(4):558-63.
- 288) Adil A, Jafri RA, Waqar A, Abbasi SA, Matriul H, Asghar AH, et al. Frequency and clinical importance of anti-Tg auto-antibodies (ATG). *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(9):504-6.
- 289) Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4683-9.
- 290) Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139(5 Pt 1):346-51.
- 291) Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimides P. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. *J Endocrinol Invest* 2007;30(3):173-80.
- 292) Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2011;34(8):e219-23.
- 293) Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1107-11.
- 294) Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(5):1488-92.
- 295) Alzahrani AS, Mohamed G, Al Shammari A, Aldasouqi S, Abdal Salam S, Shoukri M. Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2005;28(6):540-6.
- 296) Valadao MM, Rosario PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrao EL, et al. Positive predictive value of detectable stimulated tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with Tg-ablation and Tg measured after 24 months. *Thyroid* 2006;16(11):1145-9.
- 297) Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011;21(7):707-16.



- 298) Wong H, Wong KP, Yau T, Tang V, Leung R, Chiu J, *et al.* Is there a role for unstimulated thyroglobulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3479-85.
- 299) Hsieh CJ, Wang PW. Sequential changes of serum anti-thyroglobulin antibody levels are a good predictor of disease activity in thyroglobulin-negative patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24(3):488-93.
- 300) Schuff KG, Weber SM, Givi B, Samuels MH, Andersen PE, Cohen JJ. Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer. *Laryngoscope* 2008;118(5):768-75.
- 301) Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2187-94.
- 302) Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, *et al.* The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):2049-56.
- 303) Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, Fatourechhi V, Smallridge RC. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2714-23.
- 304) Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid* 2011;21(8):845-53.
- 305) 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.
- 306) Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M. Thyroglobulin measurement before rhTSH-aided 131I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):659-63.
- 307) Giovanella 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.
- 308) 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.
- 309) 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.
- 310) 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.
- 311) 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.
- 312) 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.
- 313) 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.
- 314) 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.
- 315) 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.
- 316) Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2013;153(6):828-35.
- 317) Lepoutre-Lussey C, Maddah D, Golmard JL, Russ G, Tissier F, Tresallet C, *et al.* Post-operative neck ultrasound and risk stratification in differentiated thyroid cancer patients with initial lymph node involvement. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):837-46.
- 318) Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1163-71.
- 319) Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW. The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(3):304-9.
- 320) Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, Moreau S, Garcia C, Acio E, *et al.* The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(8):849-55.
- 321) Gerard SK, Cavalieri RR. I-123 diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med* 2002;27(1):1-8.
- 322) 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.

- 323) Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cuffe A, Fieffe S, et al. *Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1526-35.
- 324) Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. *Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid* 2006;16(12):1229-42.
- 325) Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, et al. *Radioiodine therapy in patients with stage I differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2010;20(12):1423-4.
- 326) Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. *Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):1748-61.
- 327) Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JD. *Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. J Surg Oncol* 2007;96(1):3-7.
- 328) Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. *Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med* 2012;366(18):1674-85.
- 329) Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. *Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med* 2012;366(18):1663-73.
- 330) Ha S, Oh SW, Kim YK, Koo do H, Jung YH, Yi KH, et al. *Clinical outcome of remnant thyroid ablation with low dose radioiodine in Korean patients with low to intermediate-risk thyroid cancer. J Korean Med Sci* 2015;30(7):876-81.
- 331) Sohn SY, Choi JY, Jang HW, Kim HJ, Jin SM, Kim SW, et al. *Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. Thyroid* 2013;23(6):741-7.
- 332) Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovannella L, Hoffmann M, et al. *Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(6):1001-5.
- 333) Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT, Salman UA, Walker RC, Stack BC Jr, et al. *Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. Endocr Relat Cancer* 2014;21(6):R473-84.
- 334) Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. *Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. Br J Radiol* 1977;50(599):799-807.
- 335) Torres MS, Ramirez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH. *Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1660-4.
- 336) Hershman JM, Edwards CL. *Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: implications for 131-I treatment of thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab* 1972;34(5):814-8.
- 337) Hilts SV, Hellman D, Anderson J, Woolfenden J, Van Antwerp J, Patton D. *Serial TSH determination after T3 withdrawal or thyroidectomy in the therapy of thyroid carcinoma. J Nucl Med* 1979;20(9):928-32.
- 338) Martin ND. *Endogenous serum TSH levels and metastatic survey scans in thyroid cancer patients using triiodothyronine withdrawal. Clin Nucl Med* 1978;3(10):401-3.
- 339) Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. *Influence of triiodothyronine withdrawal time on 131I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(4):734-9.
- 340) Schneider AB, Line BR, Goldman JM, Robbins J. *Sequential serum thyroglobulin determinations, 131I scans, and 131I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(6):1199-206.
- 341) Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. *Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. N Engl J Med* 1983;309(16):937-41.
- 342) Liel Y. *Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(4):523-7.
- 343) Sanchez R, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Brea E, Hernandez I, Sosa E, et al. *Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Arch Med Res* 2002;33(5):478-81.
- 344) Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. *Preparation of patients with thyroid cancer for 131I scintigraphy or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. J Nucl Med* 2004;45(4):567-70.
- 345) Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. *Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3285-9.
- 346) Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. *Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. Thyroid* 2010;20(2):173-9.
- 347) Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. *L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(6):839-44.
- 348) Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, et al. *Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. Nucl Med Commun* 2012;33(3):275-82.
- 349) Prpic M, Dabelic N, Stanicic J, Jukic T, Milosevic M, Kusic Z. *Adjuvant thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma confined to the thyroid: a comparison of ablation success with different activities of radioiodine (I-131). Ann Nucl Med* 2012;26(9):744-51.
- 350) Karam M, Gianoukakis A, Feustel PJ, Cheema A, Postal ES, Cooper JA. *Influence of diagnostic and therapeutic doses on*

- thyroid remnant ablation rates. *Nucl Med Commun* 2003; 24(5):489-95.
- 351) Robbins RJ, Driedger A, Magner J, U.S. Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid* 2006; 16(11):1121-30.
- 352) Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):926-32.
- 353) Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983;8(3):123-6.
- 354) Goslings BM. *Proceedings: Effect of a low iodine diet on I-131 therapy in follicular thyroid carcinomata. J Endocrinol* 1975; 64(3):30P.
- 355) Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(4):428-35.
- 356) Park JT 2nd, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rhTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid* 2004;14(1):57-63.
- 357) Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy. *Endocr J* 2005;52(2):237-40.
- 358) Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001;11(8):749-55.
- 359) Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechi GZ, Thorson LM, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10(7):573-7.
- 360) Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):629-34.
- 361) Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004;29(12): 795-8.
- 362) Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, Rame JP, Vaur D, Aide N, et al. Postablation (131)I scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2011;164(6):961-9.
- 363) Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, Gallowitsch HJ, Gomez-Segovia I, Matschnig S, et al. Posttherapeutic (131)I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(6):886-93.
- 364) Chen L, Luo Q, Shen Y, Yu Y, Yuan Z, Lu H, et al. Incremental value of 131I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2008;49(12):1952-7.
- 365) Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by (131)I-SPECT/CT at the first radioablation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(4):699-705.
- 366) Maruoka Y, Abe K, Baba S, Isoda T, Sawamoto H, Tanabe Y, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with 131I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Radiology* 2012;265(3): 902-9.
- 367) Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, Borkar S, Chou JF, Gonen M, et al. The effect of posttherapy 131I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2010;51(9):1361-7.
- 368) Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1167-9.
- 369) Diessl S, Holzberger B, Mader U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(4):586-92.
- 370) McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34(7-8):554-64.
- 371) Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4318-23.
- 372) Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, et al. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4549-53.
- 373) Toft AD. *Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. N Engl J Med* 2001;345(7):512-6.
- 374) Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Risk-adapted management of papillary thyroid carcinoma according to our own risk group classification system: is thyroid lobectomy the treatment of choice for low-risk patients? *Surgery* 2014;156(6): 1579-88; discussion 88-9.
- 375) Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(6):337-41.
- 376) Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int*

- J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):795-801.
- 377) Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al. *Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):273-80.
- 378) Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM. *Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. Arch Surg* 2004;139(4):390-4; discussion 3-4.
- 379) Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. *Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(1):61-74.
- 380) Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. *Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. Eur J Endocrinol* 2004;150(2):105-12.
- 381) Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, et al. *Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(3):376-9.
- 382) Brierley JD, Tsang RW. *External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. Semin Surg Oncol* 1999;16(1):42-9.
- 383) Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. *Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(1):12-9.
- 384) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. *Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med* 1996;37(4):598-605.
- 385) Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, et al. *Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):825-30.
- 386) Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. *Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1568-73.
- 387) Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudeczak R, et al. *Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(3):377-82.
- 388) Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. *Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. Thyroid* 1999;9(5):435-41.
- 389) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.
- 390) Spencer CA. *Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3702-4.
- 391) Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, et al. *Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid* 2002;12(8):707-11.
- 392) David A, Blotta A, Rossi R, Zatelli MC, Bondanelli M, Roti E, et al. *Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Thyroid* 2005;15(3):267-73.
- 393) Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, et al. *Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(1):117-24.
- 394) Spencer CA. *Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3615-27.
- 395) Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, et al. *Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2380-7.
- 396) Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA. *Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. Clin Nucl Med* 2011;36(2):109-12.
- 397) Cherk MH, Francis P, Topliss DJ, Bailey M, Kalf V. *Incidence and implications of negative serum thyroglobulin but positive I-131 whole-body scans in patients with well-differentiated thyroid cancer prepared with rhTSH or thyroid hormone withdrawal. Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(5):734-40.
- 398) Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. *Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):60-3.
- 399) Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. *Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4092-7.
- 400) Frasadati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. *Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer* 2003;97(1):90-6.
- 401) Diaz-Soto G, Puig-Domingo M, Martinez-Pino I, Martinez de Osaba MJ, Mora M, Rivera-Fillat F, et al. *Do thyroid cancer patients with basal undetectable Tg measured by current immunoassays require rhTSH testing? Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(6):348-52.
- 402) Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. *Persistent disease and recurrence*

- in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(2):R29-40.
- 403) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1433-41.
- 404) Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(3):434-41.
- 405) Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(8):778-83.
- 406) Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):3877-85.
- 407) David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, et al. Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001;42(10):1470-5.
- 408) Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1490-8.
- 409) Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12(1):37-43.
- 410) Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002;25(2):110-5.
- 411) Wartofsky L, rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12(7):583-90.
- 412) Pacini F, Sabra MM, Tuttle RM. Clinical relevance of thyroglobulin doubling time in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2011;21(7):691-2.
- 413) Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(5):701-12.
- 414) 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.
- 415) Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3668-73.
- 416) Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS. Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy: comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions. *J Ultrasound Med* 2007;26(10):1359-66.
- 417) Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Raucourt D, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008;158(4):551-60.
- 418) Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(6):587-95.
- 419) Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(6):1401-4.
- 420) Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24(1):7-18.
- 421) Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999;9(2):105-11.
- 422) Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4278-81.
- 423) Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1364-9.
- 424) Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, Livolsi VA, Langer JE, et al. Utility of Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal* 2008;5:1.
- 425) Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1499-501.
- 426) Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148(1):19-24.
- 427) Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, et al. Clinical relevance of single-photon

- emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation (131I) scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2075-84.
- 428) Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med* 2009;50(1):18-23.
- 429) Jeong SY, Lee SW, Kim HW, Song BI, Ahn BC, Lee J. Clinical applications of SPECT/CT after first I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(3):445-51.
- 430) Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, et al. Impact of 131I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(10):1435-42.
- 431) Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(2):112-21.
- 432) Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498-505.
- 433) Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159-69.
- 434) Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1310-6.
- 435) Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol* 2009;19(3):634-42.
- 436) Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid* 2012;22(9):926-30.
- 437) Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(3):871-8.
- 438) Takashima S, Sone S, Takayama F, Wang Q, Kobayashi T, Horii A, et al. Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(3):509-13.
- 439) Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JL. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2001;111(11 Pt 1):1905-9.
- 440) Toubert ME, Cyna-Gorse F, Zagdanski AM, Noel-Wekstein S, Cattani P, Billotey C, et al. Cervicomediastinal magnetic resonance imaging in persistent or recurrent papillary thyroid carcinoma: clinical use and limits. *Thyroid* 1999;9(6):591-7.
- 441) Wang JC, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(4):929-36.
- 442) Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kobayashi T, Kadoya M. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27(1):18-25.
- 443) Lee DH, Kang WJ, Seo HS, Kim E, Kim JH, Son KR, et al. Detection of metastatic cervical lymph nodes in recurrent papillary thyroid carcinoma: computed tomography versus positron emission tomography-computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33(5):805-10.
- 444) Rosario PW, Mourao GF, dos Santos JB, Calsolari MR. Is empirical radioactive iodine therapy still a valid approach to patients with thyroid cancer and elevated thyroglobulin? *Thyroid* 2014;24(3):533-6.
- 445) Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22(8):832-8.
- 446) Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2610-5.
- 447) Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10):4576-83.
- 448) Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4046-53.
- 449) Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(2):135-46.
- 450) Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16(4):381-6.
- 451) Taillard V, Sardinoux M, Oudot C, Fesler P, Rugale C, Raingeard I, et al. Early detection of isolated left ventricular diastolic dysfunction in high-risk differentiated thyroid carcinoma patients on TSH-suppressive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(5):709-14.
- 452) Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery* 2001;130(6):971-7.

- 453) Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. *Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. AJR Am J Roentgenol* 2002;178(3):699-704.
- 454) Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. *Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3184-9.
- 455) Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. *Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. Thyroid* 2015;25(1):15-27.
- 456) Phelan E, Kamani D, Shin J, Randolph GW. *Neural monitored revision thyroid cancer surgery: surgical safety and thyroglobulin response. Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(1):47-52.
- 457) Urken ML, Milas M, Randolph GW, Tufano R, Bergman D, Bernet V, et al. *Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. Head Neck* 2015;37(4):605-14.
- 458) Merdad M, Eskander A, Krocker T, Freeman JL. *Predictors of level II and Vb neck disease in metastatic papillary thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138(11):1030-3.
- 459) Eskander A, Merdad M, Freeman JL, Witterick IJ. *Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid* 2013;23(5):583-92.
- 460) Schuff KG. *Management of recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: efficacy of the surgical option. J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):2038-9.
- 461) McCoy KL, Yim JH, Tublin ME, Burmeister LA, Ogilvie JB, Carty SE. *Same-day ultrasound guidance in reoperation for locally recurrent papillary thyroid cancer. Surgery* 2007;142(6):965-72.
- 462) Hughes DT, Laird AM, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. *Reoperative lymph node dissection for recurrent papillary thyroid cancer and effect on serum thyroglobulin. Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2951-7.
- 463) Roh JL, Kim JM, Park CI. *Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer: patterns of recurrence, morbidity, and prediction of postoperative hypocalcemia. Ann Surg Oncol* 2011;18(5):1312-8.
- 464) Shaha AR. *Recurrent differentiated thyroid cancer. Endocr Pract* 2012;18(4):600-3.
- 465) Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. *Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(7):819-24.
- 466) Clayman GL, Agarwal G, Edeiken BS, Waguespack SG, Roberts DB, Sherman SI. *Long-term outcome of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. Thyroid* 2011;21(12):1309-16.
- 467) Clayman GL, Shellenberger TD, Ginsberg LE, Edeiken BS, El-Naggar AK, Sellin RV, et al. *Approach and safety of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent papillary thyroid carcinoma. Head Neck* 2009;31(9):1152-63.
- 468) Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF. *Reoperative thyroid surgery. World J Surg* 1997;21(6):644-7.
- 469) Erbil Y, Sari S, Agcaoglu O, Ersoz F, Bayraktar A, Salmaslioglu A, et al. *Radio-guided excision of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma: a safe technique for previously operated neck compartments. World J Surg* 2010;34(11):2581-8.
- 470) Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, Al Sobhi S, Ingemansson S, Ahmed M, et al. *Impact of cervical lymph node dissection on serum TG and the course of disease in TG-positive, radioactive iodine whole body scan-negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer. J Endocrinol Invest* 2002;25(6):526-31.
- 471) Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, et al. *Combination of radioiodine (131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2675-80.
- 472) Lee L, Steward DL. *Sonographically-directed neck dissection for recurrent thyroid carcinoma. Laryngoscope* 2008;118(6):991-4.
- 473) Steward DL. *Update in utility of secondary node dissection for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3393-8.
- 474) Rubello D, Salvatori M, Casara D, Piotto A, Toniato A, Gross MD, et al. *99mTc-sestamibi radio-guided surgery of loco-regional 131Iodine-negative recurrent thyroid cancer. Eur J Surg Oncol* 2007;33(7):902-6.
- 475) Shin JE, Baek JH, Lee JH. *Radiofrequency and ethanol ablation for the treatment of recurrent thyroid cancers: current status and challenges. Curr Opin Oncol* 2013;25(1):14-9.
- 476) Baek JH, Kim YS, Sung JY, Choi H, Lee JH. *Locoregional control of metastatic well-differentiated thyroid cancer by ultrasound-guided radiofrequency ablation. AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):W331-6.
- 477) Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. *Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81 Suppl 1:1-122.
- 478) Kim JH, Yoo WS, Park YJ, Park DJ, Yun TJ, Choi SH, et al. *Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treatment of locally recurrent thyroid cancers smaller than 2 cm. Radiology* 2015;276(3):909-18.
- 479) Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. *Efficacy and safety of radiofrequency and ethanol ablation for treating locally recurrent thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid* 2016;26(3):420-8.
- 480) Owen RP, Silver CE, Ravikumar TS, Brook A, Bello J, Breining D. *Techniques for radiofrequency ablation of head and neck tumors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(1):52-6.
- 481) Ge JH, Zhao RL, Hu JL, Zhou WA. *Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma with aero-digestive invasion. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004;39(4):237-40.
- 482) Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, et al. *Locally advanced thyroid cancer: therapeutic*

- options. *Chir Ital* 2004;56(4):501-8.
- 483) McCaffrey JC. Evaluation and treatment of aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000;7(3):246-52.
- 484) Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery* 1999;126(6):1078-87; discussion 87-8.
- 485) Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngo-tracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(5):484-90.
- 486) Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff LA, Porterfield JR, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement. Head Neck* 2014;36(10):1379-90.
- 487) Haymart MR, Muenz DG, Stewart AK, Griggs JJ, Banerjee M. Disease severity and radioactive iodine use for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):678-86.
- 488) Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(12):1381-91.
- 489) Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):807-22, vii-viii.
- 490) Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002;12(2):121-34.
- 491) Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, et al. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53(5):546-61.
- 492) Thomas SR, Maxon HR, Kereiakes JG. In vivo quantitation of lesion radioactivity using external counting methods. *Med Phys* 1976;03(04):253-5.
- 493) Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid* 2005;15(12):1321-31.
- 494) Driedger AA, Quirk S, McDonald TJ, Ledger S, Gray D, Wall W, et al. A pragmatic protocol for I-131 rhTSH-stimulated ablation therapy in patients with renal failure. *Clin Nucl Med* 2006;31(8):454-7.
- 495) Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4):773-803.
- 496) Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, et al. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):E1268-71.
- 497) Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(11):CD008302.
- 498) Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, et al. Patient-specific dosimetry for I31I thyroid cancer therapy using I24I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45(8):1366-72.
- 499) Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized I24I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2008;49(6):1017-23.
- 500) Pettinato C, Monari F, Nanni C, Allegri V, Marcatili S, Civollani S, et al. Usefulness of I24I PET/CT imaging to predict absorbed doses in patients affected by metastatic thyroid cancer and treated with I31I. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56(6):509-14.
- 501) Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(3):260-9.
- 502) Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(10):1019-23.
- 503) Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 2006;47(10):1587-91.
- 504) Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2012;22(3):310-7.
- 505) Rudavsky AZ, Freeman LM. Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine I31I and recombinant human thyroid stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):11-4.
- 506) Ringel MD, Ladenson PW. Diagnostic accuracy of I31I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1724-5.
- 507) Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3640-5.
- 508) Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei GZ, Scopinaro G, et al. Clinical experience with recombinant human thyrotrophin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15(2):211-7.
- 509) Perros P. Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in the radioablation of well-differentiated thyroid cancer: preliminary therapeutic experience. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11 Suppl):30-4.
- 510) Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E,



- Pinchera A, *et al.* Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001;144(1):5-11.
- 511) Pellegriti G, Scollo C, Giuffrida D, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V. Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2001;11(11):1025-30.
- 512) Adler ML, Macapinlac HA, Robbins RJ. Radioiodine treatment of thyroid cancer with the aid of recombinant human thyrotropin. *Endocr Pract* 1998;4(5):282-6.
- 513) Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3637-42.
- 514) Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ. Management of paediatric thyroid carcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radioiodine therapy. *Intern Med J* 2006;36(9):564-70.
- 515) Potzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, *et al.* Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(4):519-23.
- 516) Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987;12(8):644-7.
- 517) Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, *et al.* Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):912-6.
- 518) Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MP, Pereira AM, Morreau J, *et al.* Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and *in vitro* studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(6):617-24.
- 519) Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid* 2004;14(12):1091-6.
- 520) Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, *et al.* Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):191-7.
- 521) Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, *et al.* Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000;10(3):261-8.
- 522) Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2041-5.
- 523) Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hurthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1067-72.
- 524) Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, *et al.* Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. *J Surg Oncol* 2003;82(1):10-8.
- 525) Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarella A, Nuzzo V, *et al.* Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 2001;84(12):1586-90.
- 526) Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, *et al.* Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4043-9.
- 527) Brose MS, Smit J, Capdevila J, Elisei R, Nutting C, Pitoia F, *et al.* Regional approaches to the management of patients with advanced, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(9):1137-47.
- 528) Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK, Larson SM, Ghossein RA, Tuttle RM, *et al.* Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):E829-36.
- 529) Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, *et al.* Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623-32.
- 530) Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-82.
- 531) Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med* 2005;30(6):387-90.
- 532) Fatourechhi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1521-6.
- 533) Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(4):421-7.
- 534) Ma C, Kuang A, Xie J. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD006988.
- 535) Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy 131I whole-body scans. *Thyroid* 2012;22(9):877-83.
- 536) Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, *et al.* Resistance of [18F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001;11(12):1169-75.
- 537) Salvatore B, Paone G, Klain M, Storto G, Nicolai E, D'Amico D, *et al.* Fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer and elevated thyroglobulin after total thyroidectomy and (131)I ablation. *Q J Nucl Med*

- Mol Imaging* 2008;52(1):2-8.
- 538) Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1519-25.
- 539) van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 2003;148(6):589-96.
- 540) Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I. Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(11):1500-4.
- 541) Yim JH, Kim EY, Bae Kim W, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Long-term consequence of elevated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2013;23(1):58-63.
- 542) Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R. Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27(1):115-20.
- 543) Huang SH, Wang PW, Huang YE, Chou FF, Liu RT, Tung SC, et al. Sequential follow-up of serum thyroglobulin and whole body scan in thyroid cancer patients without initial metastasis. *Thyroid* 2006;16(12):1273-8.
- 544) Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7(2):273-6.
- 545) Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric 131I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative 131I whole-body scanning results? *J Nucl Med* 2005;46(7):1164-70.
- 546) Chao M. Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):438-47.
- 547) Sinha P, Conrad GR, West HC. Response of thyroglobulin to radioiodine therapy in thyroglobulin-elevated negative iodine scintigraphy (TENIS) syndrome. *Anticancer Res* 2011;31(6):2109-12.
- 548) Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(1):98-105.
- 549) Kim WG, Ryu JS, Kim EY, Lee JH, Baek JH, Yoon JH, et al. Empiric high-dose 131-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1169-73.
- 550) Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on (131)I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(4):651-5.
- 551) Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Muller-Brand J, Muller B. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med* 2007;48(10):1620-5.
- 552) Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5817-20.
- 553) Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):504-15.
- 554) Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638-44.
- 555) Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH, Scelo G, Pukkala E, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1819-25.
- 556) Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2007;17(12):1277-88.
- 557) Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46(2):261-6.
- 558) Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/(CT) imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(12):2298-306.
- 559) Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, Wexler J, Kulkarni K, Atkins F, et al. Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. *Thyroid* 2010;20(10):1113-9.
- 560) Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13(3):265-71.
- 561) Bomeli SR, Schaitkin B, Carrau RL, Walvekar RR. Interventional sialendoscopy for treatment of radioiodine-induced sialadenitis. *Laryngoscope* 2009;119(5):864-7.
- 562) Prendes BL, Orloff LA, Eisele DW. Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138(1):15-9.
- 563) Bhayani MK, Acharya V, Kongkiatkamon S, Farah S, Roberts DB, Sterba J, et al. Sialendoscopy for Patients with Radioiodine-Induced Sialadenitis and Xerostomia. *Thyroid* 2015;25(7):834-8.
- 564) Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19(5):451-7.
- 565) Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011;117(19):4439-46.
- 566) Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R. The development of breast carcinoma

- in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92(2):225-31.
- 567) Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(5):685-91.
- 568) Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1941-59.
- 569) Perry WF, Hughes JF. The urinary excretion and thyroid uptake of iodine in renal disease. *J Clin Invest* 1952;31(5):457-63.
- 570) Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002;78(916):92-3.
- 571) Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36(1):21-7.
- 572) Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(3):479-90.
- 573) Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(1):133-8.
- 574) American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurlley JR, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2011;21(4):335-46.
- 575) Bernard N, Jantzen H, Becker M, Pecriaux C, Benard-Laribiere A, Montastruc JL, et al. Severe adverse effects of bromocriptine in lactation inhibition: a pharmacovigilance survey. *BJOG* 2015;122(9):1244-51.
- 576) Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27(5):503-7.
- 577) Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):755-8.
- 578) Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976;37(2 Suppl):1111-25.
- 579) Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976;17(6):460-4.
- 580) Mazzaferrri EL. Gonadal damage from 131I therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(3):313-4.
- 581) Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356-8.
- 582) Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-9.
- 583) Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, Mayr NA, Wang JZ, Papiez L, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(1):44-54.
- 584) Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS, Cardenas HR, Henderson MA, Forquer JA, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(5):621-35.
- 585) Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):300-6.
- 586) Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, Hanna L, Blume JD, Ahrar K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010;116(4):989-97.
- 587) Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):653-9.
- 588) Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(2):429-38.
- 589) Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005;92(10):1869-76.
- 590) Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21(1):31-5.
- 591) McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98(2):356-62.
- 592) Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid* 2013;23(4):392-407.
- 593) Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):897-905.
- 594) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
- 595) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in

- radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(7):621-30.
- 596) Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. *Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. Tumori* 1990;76(5):480-3.
- 597) Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. *Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol* 2012;30(8):871-7.
- 598) Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. *Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. J Clin Oncol* 2008;26(29):4708-13.
- 599) Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Meneffee ME, et al. *Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. Lancet Oncol* 2010; 11(10):962-72.
- 600) Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. *Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res* 2010; 16(21):5260-8.
- 601) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. *A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). J Clin Oncol* 2014;32(5suppl):LBA6008.
- 602) Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet AL, et al. *Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. Eur J Endocrinol* 2014;170(4):575-82.