



대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안; Part II. 갑상선분화암의 추적 2026

국립암센터 내과¹, 서울성모병원 이비인후과², 충남대학교병원 이비인후과³, 부산대학교병원 내과⁴, 분당서울대학교병원 내과⁵, 세종충남대학교병원 이비인후과⁶, 강릉아산병원 영상의학과⁷, 국립암센터 핵의학과⁸, 분당차병원 핵의학과⁹, 중앙대학교광명병원 외과¹⁰, 세종충남대학교병원 핵의학과¹¹, 삼성서울병원 이비인후과¹², 서울특별시보라매병원 내과¹³, 세브란스병원 내과¹⁴, 중앙대학교병원 외과¹⁵, 내과¹⁶, 서울특별시보라매병원 핵의학과¹⁷, 단국대학교병원 내과¹⁸, 여의도성모병원 영상의학과¹⁹, 철곡경북대학교병원 핵의학과²⁰, 은평성모병원 내과²¹, 서울대학교병원 영상의학과²², 서울성모병원 내과²³, 서울아산병원 외과²⁴, 조선대학교병원 핵의학과²⁵, 철곡경북대학교병원 외과²⁶, 서울대학교병원 내과²⁷, 순천향대학교부천병원 내과²⁸, 경북대학교병원 핵의학과²⁹

이은경¹, 강승현², 구본석³, 김미진⁴, 김민주⁵, 김보현⁴, 김지원⁶, 나동규⁷, 박소현⁸, 방지인⁹, 백교림¹⁰, 서영덕¹¹, 손영익¹², 송영신¹³, 신동엽¹⁴, 안종혁¹⁵, 안화영¹⁶, 오소원¹⁷, 원호륜⁶, 유원상¹⁸, 이민경¹⁹, 이상우²⁰, 이정민²¹, 이지예²², 임동준²³, 정기욱²⁴, 정아리²⁵, 정진향²⁶, 조선욱²⁷, 조윤영²⁸, 홍채문²⁹, 박영주²⁷, 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회

Korean Thyroid Association Guidelines on the Management of Differentiated Thyroid Cancers; Part II. Follow-up Surveillance after Initial Treatment 2026

Eun Kyung Lee¹, Seung Heon Kang², Bon Seok Koo³, Mijin Kim⁴, Min Joo Kim⁵, Bo Hyun Kim⁴, Ji Won Kim⁶, Dong Gyu Na⁷, Sohyun Park⁸, Ji-In Bang⁹, Kyorim Back¹⁰, Youngduk Seo¹¹, Young-Ik Son¹², Young Shin Song¹³, Dong Yeob Shin¹⁴, Jong-Hyuk Ahn¹⁵, Hwa Young Ahn¹⁶, So Won Oh¹⁷, Ho-Ryun Won⁶, Won Sang Yoo¹⁸, Min Kyoung Lee¹⁹, Sang-Woo Lee²⁰, Jeongmin Lee²¹, Ji Ye Lee²², Dong-Jun Lim²³, Ki-Wook Chung²⁴, Ari Chong²⁵, Jin Hyang Jung²⁶, Sun Wook Cho²⁷, Yoon Young Cho²⁸, Chae Moon Hong²⁹, Young Joo Park²⁷ and Korean Thyroid Association Guideline Committee on the Management of Thyroid Nodule and Cancer

Department of Internal Medicine, National Cancer Center¹, Goyang, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul St. Mary's Hospital², Seoul, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chungnam National University Hospital³, Daejeon, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital⁴, Busan, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital⁵, Seongnam, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chungnam National University Sejong Hospital⁶, Sejong, Department of Radiology, Gangneung Asan Hospital⁷, Gangneung, Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center⁸, Goyang, Department of Nuclear Medicine, CHA Bundang Medical Center⁹, Seongnam, Department of Surgery, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital¹⁰, Gwangmyeong, Department of Nuclear Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital¹¹, Sejong, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center¹², Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center¹³, Department of Internal Medicine, Severance Hospital¹⁴, Departments of Surgery¹⁵, Internal Medicine¹⁶, Chung-Ang University Hospital, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center¹⁷, Seoul, Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital¹⁸, Cheonan, Department of Radiology, Yeouido St. Mary's Hospital¹⁹, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital²⁰, Daegu, Department of Internal Medicine, Eunpyeong St. Mary's Hospital²¹, Department of Radiology, Seoul National University Hospital²², Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital²³, Department of Surgery, Asan Medical Center²⁴, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Chosun University Hospital²⁵, Gwangju, Department of Surgery,

Received May 21, 2026 / Revised June 1, 2026 / Accepted June 1, 2026

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

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

Copyright © the Korean Thyroid Association.

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.

Kyungpook National University Chilgok Hospital²⁶, Daegu, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital²⁷, Seoul, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital²⁸, Bucheon, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital²⁹, Daegu, Korea

In patients with differentiated thyroid cancer (DTC), initial recurrence risk stratification based on clinical, histopathological, and perioperative data remains the key determinant for guiding management strategies during the first 1-2 years post-treatment. However, the adoption of ongoing risk stratification (ORS), which dynamically reassesses risk by integrating longitudinal clinical data and treatment response, enables more precise long-term prognostic assessment and facilitates highly individualized management. Building upon recent guidelines, the 2026 KTA guideline has been further refined by incorporating robust evidence from large-scale national cohorts and comprehensive systematic reviews. These updated recommendations outline contemporary concepts of ORS, risk-adapted TSH suppression targets, optimized surveillance modalities for recurrence detection, and disease-specific long-term follow-up strategies. Reflecting the paradigm shift toward de-escalated treatment, this revision integrates evolved perspectives on TSH suppression intensity, the clinical interpretation of thyroglobulin levels, and tailored follow-up intervals. These evidence-based recommendations aim to minimize unnecessary treatment and excessive surveillance in the large proportion of patients with excellent prognosis after initial therapy, while ensuring that each patient receives appropriately tailored and effective long-term management.

Key Words: Differentiated thyroid cancer, Surveillance, Ongoing risk assessment, TSH suppression, Guideline

머릿말

본 권고안은 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 Part II. ‘갑상선분화암의 추적’ 부분의 권고안으로서 2026년 개정되었다. 대한갑상선학회의 유관 학회 추천 위원으로 구성된 ‘갑상선결절 및 암 진료권고안 제정 위원회’의 내과, 외과, 이비인후과 위원이 2024년에 개정된 권고안¹⁾을 토대로 하여, 갑상선분화암의 추적 중 갑상선호르몬 목표농도와 갑상선글로불린의 의미에 대한 5개의 핵심질문을 추가로 선정하였다.

각 핵심질문의 담당 개발위원과 방법론 전문가가 논의를 통해 일차 검색어를 도출하여 MEDLINE, EMBASE, Cochrane을 통해 검색식을 수립, 문헌을 검색하였고, 수기 검색으로 검색 결과를 보완하였다. 문헌의 포함/배제 기준은 각 핵심질문별로 대상(Population), 중재(Intervention), 비교중재(Comparator), 결과(이득과 위해, Outcome)

의 형식으로 적용하였고, 근거의 합성 방법은 양적 합성(메타분석)과 질적 합성을 모두 포함하였다. 이러한 과정으로 체계적 문헌 고찰을 시행한 후 국내 다기관 후향적 코호트 결과 등의 임상적 근거를 보완하여 권고안 초안을 작성하였다.

이에 대해서 전체 위원들의 검토를 거쳐 대한갑상선학회의 2025년 춘계 및 추계학술대회에서 공청회를 가진 후, 유관학회 추천 전문가 24인의 델파이 협의를 진행하였다. 핵심질문은 1차 델파이 과정에서 모두 협의가 이루어졌으며, 이를 반영하여 ‘Part II. 갑상선분화암의 추적’ 권고문을 개정, 2026년 대한갑상선학회 춘계학술대회에서 발표, 수정 보완하였다. 이를 대한내분비학회, 대한내분비외과학회, 대한두경부외과학회, 대한핵의학회 및 대한갑상선영상의학학회 등의 관련 학회에 열람하여 승인을 받고, 대한갑상선학회 홈페이지에 게시하여 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정하였다.

Table 1. 갑상선암 진료권고안의 권고수준

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

각 부문에서 중요한 내용들은 권고 사항으로 기술하였으며 각 권고 사항에 대한 권고수준은 Table 1과 같다. 본 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 전문과 요약문은 대한갑상선학회의 공식 학술지(International Journal of Thyroidology)와 홈페이지(www.thyroid.kr)에 게시되어 있다.

II. 갑상선분화암의 추적

갑상선분화암을 초기 치료한 후 완치된 환자에서 장기 추적의 주 목적은 재발 여부를 정확하게 찾아내는 것이다. 또한 잔존 혹은 재발 병소를 갖고 있는 환자에게는 완치, 또는 이환율이나 사망률을 낮추는 것을 목표로 치료하며, 그것이 불가능한 경우에는 종양 부하를 감소시키거나 성장을 억제하는 보조적인 치료를 한다. 최근 잔존 또는 재발 병소를 보다 민감하고 특이적으로 진단하는 방법들이 개발되면서, 재발가능성이 낮은 환자에서는 좀더 보존적이고 비용 효과적이며 안전한 치료를, 반대로 재발가능성이 높은 환자에서는 공격적인 치료를 시행하는 것이 권고된다.^{2,3)} 갑상선분화암의 특성상 잔여 병소가 남아 있는 경우에도 장기 생존이 가능한 경우가 많으므로, 최근에는 장기 생존자에 대해서 질병 치료의 측면뿐 아니라, 삶의 질과 사회경제적 측면에서 환자의 의사를 반영한 접근이 같이 이루어져야 함이 강조되고 있다.⁴⁾

이러한 배경에서 본 권고안은 우리나라 갑상선분화암 환자의 임상적 특성과 예후에 근거하여 초기 수술 직후 질병 상태를 평가하여 재발을 예측할 수 있는 초기위험군(initial risk stratification) 분류를 Part I. 제5장에서 다루었다.⁵⁾ 그러나, 추적관찰 중 예후는 초기위험군뿐만 아니라 행해진 치료와 그에 대한 반응 역시 중요한 영향을 미친다. 그러므로, 초기위험군을 고려한 초기 치료를 마치면, 초기 치료 종결 직후는 물론 추적관찰 중 지속적으로 치료 반응과 질병 상태를 재평가(dynamic risk stratification)하여, 이에 따라 추가적인 검사 또는 치료 방침을 정하고, 추적 계획을 결정한다.⁶⁾

지속적위험분류(ongoing risk stratification ≈ dynamic risk stratification; ORS)는 2015년 미국갑상선학회 권고안에서 처음 제안된 개념으로, 2016년 대한갑상선학회 권고안에 도입된 이래 본 개정 권고안에서도 유지하였다.^{7,8)} 2025년 미국갑상선학회 권고안⁹⁾에서는 갑상선암 환자의 진단부터 사후 관리까지 전 과정을 포괄하는 의사결정 모델인 DATA (Diagnosis; 초기 진단과 이후 지속적으로 잔류 병소 및 재발 확인, Assessment of risk/

benefit; 개별 환자의 요인과 특정 중재술의 잠재적 이득 및 위험을 다학제적으로 평가, Treatment decisions; 가능한 여러 선택지 중 환자에게 최적화된 맞춤형 치료 전략을 수립, response Assessment; 치료 후 ORS를 활용하여 반응을 분석하고, 치료 또는 추적관찰 여부를 결정) 프레임워크를 도입하였다.⁹⁾ DATA 프레임은 갑상선암 환자의 수술 후 추적 기간 중, 매 추적 시기마다 또는 추가 치료를 받은 후 반응평가기준에 따른 ORS를 반복하여 시행, 질병 상태를 평가하고 이에 따라 치료 및 추적 방법을 정하는 개념이다. 따라서 갑상선분화암의 추적관찰에서 ORS에서의 반응평가기준이 점차 더 중요해지고 있다.

본 개정안은 2024 권고안에서 제시했던 ORS 반응평가기준과 이에 따른 목표 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone; TSH) 농도를 국내외에서 출판된 체계적 문헌고찰과 대한갑상선학회에서 지원한 국내 다기관 코호트 연구 결과에 따라 수정, 보완하였다. 본 권고안의 일부 분류 및 치료 기준은 2025 미국갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안과 차이가 있을 수 있으나, 이는 국내 의료현황과 축적된 임상 근거를 우선적으로 반영한 결과이다. 따라서 본 권고안은 국내 실정에 최적화된 초기 치료 후 상태 평가와 장기적 치료 방침 수립에 있어 임상적 타당성을 지니며, 실제 진료 현장에서 적극적으로 활용될 것이 권장된다.

본고에서는 갑상선분화암 환자에서 치료 반응에 따른 질병 상태의 평가를 위한 ORS 기준을 정의하고, 수술 후 초기위험군 분류 또는 지속적인 ORS에 기반한 검사, 치료 및 추적 방침을 포함한 'II. 갑상선분화암의 추적' 부분의 개정 내용을 다음과 같이 상세히 다룬다.

II.1. 치료 반응에 따른 질병 상태 재평가: 지속적인 위험분류(ORS)

Table II.1.A. 수술 범위와 방사성요오드 잔여갑상선 제거술 여부에 따른 지속적위험분류를 위한 반응 기준(response criteria)

II.1.1. 완전반응(excellent response)

II.1.2. 생화학적 불완전반응(biochemical incomplete response)

II.1.3. 구조적 불완전반응(structural incomplete response)

II.1.4. 불명확반응(indeterminate response)

II.1.5. 질병 상태 평가에서 분자표지자의 역할

II.2. 갑상선분화암 환자의 질병 상태에 따른 추적 중 TSH 목표농도

Table II.2.A. 초기위험군과 지속적위험분류(ORS)에 따른 TSH 목표농도 및 추적검사

Table II.2.B. 국내 인구집단 데이터를 기준으로 추정한 검사 키트별 TSH 목표값

II.2.1. 수술 직후 초기평가에서 초기위험군 분류에 따른 TSH 목표농도

II.2.2. 추적관찰 중 지속적위험분류(ORS)에 따른 추적 중 TSH 목표농도

Fig. II.2.A. 질병 상태 평가에 따른 TSH 목표농도 및 추적검사

II.2.3. 장기 추적 중 TSH 목표농도의 조정

II.3. 갑상선분화암의 추적검사 방법

II.3.1. 갑상선기능검사

II.3.2. 혈청 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체의 측정

II.3.3. 경부초음파검사

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

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

II.3.6. 진단적 방사성요오드 전신스캔

II.3.7. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/CT (¹⁸F-FDG PET/CT) 스캔

II.4. 갑상선분화암의 질병 상태 평가에 따른 추적검사

II.4.1. 수술 후 초기위험군 분류에 따른 추적검사

II.4.2. 갑상선분화암의 치료 후 질병 상태 재평가에 따른 추적검사

2) 엽절제술 시행 6-12주 후에 TSH 농도가 정상인 상태에서 혈청 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다.

II.1.B. 초기위험군과 지속적위험분류 평가결과를 종합하여, TSH 목표농도와 추적검사의 방법과 간격 및 추가 치료 전략을 결정한다. 권고수준 3

(1) 지속적위험분류(ongoing risk stratification)의 정의와 목적

초기 치료(일차 수술과 초기위험군 평가에 따라 시행한 방사성요오드 치료)가 완료된 후에는, 치료 반응에 따른 재발위험도를 재평가한다. 이는 병소의 조기 발견이나 적절한 치료 방법의 결정에 기초가 되며, 이러한 재평가는 초기 치료 및 추가적인 치료가 시행된 후 모든 추적 기간 중에 지속적으로 이루어져야 한다. 추적관찰 기간 동안 시행한 모든 임상적, 생화학적, 영상학적(구조적, 기능적), 그리고 세포병리학적 검사의 결과는 환자의 임상적 상태를 재판정하고 치료 반응을 평가하기 위해 사용된다. 이러한 평가를 통하여 치료 반응 정도를 판정하고 환자의 위험도를 재분류하는 것을 동적위험분류(dynamic risk stratification; DRS)라 하며, 2009 미국갑상선학회 권고안에서 처음으로 제안되었다.^{10,11)}

이 체계가 처음 제안되었을 때는, 초기 치료 후 첫 2년간의 추적관찰 중 가장 좋은 반응을 기술하도록 하였다. 그러나, 개별 환자에서 초기 치료에 대한 반응뿐만 아니라 추적 경과 중 이의 변화 양상에 따라 재발위험도가 달라질 수 있다. 즉, 초기위험도나 1회의 위험도 재분류만으로 환자의 평생 재발위험도가 고정되는 것이 아니므로, 2015 미국갑상선학회 권고안에서는 추적 중 새로이 추가되는 임상지표들을 바탕으로 지속적으로 재발위험도를 재분류하는 지속적위험분류(ORS)의 중요성이 제안되었다. 2025 미국갑상선학회 권고안에서는 이 ORS를 환자의 모든 추적 과정 중 DATA 프레임을 통하여 지속적으로 활용하여 질병상태를 평가하도록 하고 있다.⁹⁾

본 권고안에서도 이를 수용하여 매 추적 시기마다 지속적으로 반응평가기준에 기반한 ORS를 시행함으로써, 개개 환자에게 적절한 추적관찰 및 치료의 강도를 결정하고,⁷⁾ 궁극적으로 예후가 좋은 대다수의 환자에서는 과잉치료와 검사를 피하는 한편, 좋지 않은 예후를 가지게 될 환자에 대한 치료 노력을 집중하도록 하고자 하였다. 아울러 DRS와 ORS가 의미하는 바가 다르지 않아, 본 권고안에서는 이를 ORS로 통합 표기하였다.

Table II.1.A.에 수술 범위와 방사성요오드 잔여갑상선

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

II.1.A. 초기 치료가 완료된 후, 임상적, 생화학적, 영상학적 소견을 종합하여 지속적으로 질병 상태를 재평가한다(지속적위험분류, ORS). 권고수준 3 [임상적 고려사항]

수술 후 초기 질병상태의 평가를 위하여

1) 전절제술 시행 6-12주 후에 TSH 비자극 또는 자극(TSH >30 mIU/L) 혈청 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다.

제거술 여부에 따른 ORS 치료반응 평가기준을 수정하여 정리하였으며, Table II.2.A에 초기위험군분류와 ORS에 따른 TSH 목표농도 및 추적검사에 대해서 정리하였다.

추적검사에서 얻어진 임상적, 생화학적, 구조적인 지표에 따라 ORS를 시행, 환자를 완전(excellent), 불명확(indeterminate), 생화학적 불완전(biochemical incomplete), 구조적 불완전(structural incomplete) 반응으로 분류한다.

- 완전반응(excellent response); 질환의 임상적, 생화학적 또는 구조적 증거가 없는 상태.
- 불명확반응(indeterminate response); 무병 혹은 잔존 병소 존재 여부를 확신할 수 없는 비특이적인 생화학적 또는 구조적 소견을 보이는 상태. 질환의 명확한 구조적 증거 없이 갑상선글로불린항체 농도가 안정적이거나 감소 중인 환자를 포함함.

- 생화학적 불완전반응(biochemical incomplete response); 구조적인 병변의 위치를 확인할 수 없으나, 갑상선글로불린 농도가 비정상적(기준 농도 이상)으로 증가했거나 갑상선글로불린 농도가 지속적으로 상승하는 상태.
- 구조적 불완전반응(structural incomplete response); 임상상이나 방사성요오드 전신스캔이나 경부초음파, 전산화단층촬영, ^{18}F -FDG PET/CT 등의 영상검사에서 구조적 또는 기능적인 국소, 혹은 원격전이 발견된 경우.

이 분류는 재발위험을 예측할 수 있어 환자의 추적 관찰 전반에 걸쳐 활용된다(Table II.1.A). 이때, 갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 받은 환자뿐 아니라, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않거나, 갑상선엽절제술을 받은 환자도 적용 가능하다.¹²⁾ 이때 영

Table II.1.A. 수술 범위와 방사성요오드 잔여갑상선제거술 여부에 따른 지속적위험분류(ORS)와 치료반응 평가기준(response criteria)

반응	갑상선전절제술 및 방사성요오드 치료 후	갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우	엽절제술 후
완전반응 (excellent response)	임상적, 생화학적, 구조적 ^a 으로 질환의 증거가 없는 경우(다음 소견을 모두 만족하는 경우) - TSH-비자극 갑상선글로불린 <0.2 ng/mL - TSH-자극 갑상선글로불린 <1.0 ng/mL - 갑상선글로불린항체 음성	- TSH-비자극 갑상선글로불린 <0.2 ng/mL - 갑상선글로불린항체 음성	임상적, 구조적 ^a 으로 질환의 증거가 없는 경우(잔여 갑상선의 양성 결절 제외) ^b
불명확반응 (indeterminate response)	비특이적인 생화학적 혹은 구조적 ^a 인 결과로 양성 혹은 악성을 확실히 분류하기 힘든 경우(다음 중 한 가지 이상의 소견을 보일 때) - 비특이적 영상 소견 - TSH-비자극 갑상선글로불린 ≥0.2 ng/mL이면서 <1.0 ng/mL - TSH-자극 갑상선글로불린 ≥1.0 ng/mL이면서 <10.0 ng/mL - 갑상선글로불린항체가 검출되나 안정적이거나 감소	- 비특이적 영상 소견 - TSH-비자극 갑상선글로불린 ≥0.2 ng/mL이면서 <5.0 ng/mL - 갑상선글로불린항체가 검출되나 안정적이거나 감소	해당 없음 ^b
생화학적 불완전반응 (biochemical incomplete response)	질환의 구조적 ^a 인 증거는 없으나 갑상선글로불린 수치가 비정상적이거나 갑상선글로불린항체 수치가 상승하는 경우(다음 중 한 가지 이상의 소견을 보일 때) - TSH-비자극 갑상선글로불린 ≥1.0 ng/mL - TSH-자극 갑상선글로불린 ≥10.0 ng/mL - 갑상선글로불린항체 증가	- TSH-비자극 갑상선글로불린 ≥5.0 ng/mL - 갑상선글로불린항체 증가	해당 없음 ^b
구조적 불완전반응 (structural incomplete response)	갑상선글로불린 혹은 갑상선글로불린항체 수치에 관계없이 국소적인 병소 혹은 전신전이가 지속되거나 새로 확인된 경우		

^a경부초음파, 방사성요오드 전신스캔, 전산화단층촬영, ^{18}F -FDG PET/CT 등의 영상 검사 소견에 의한

^b혈청 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체 측정값이 존재하는 경우, 그값이 비정상적으로 증가되어 있거나, 급속도로 상승하는 경우에는 재발에 대한 검사가 필요하며, 구조적인 병변이 발견되지 않은 경우에는 이에 대한 추적검사가 필요함.

ORS: ongoing risk stratification, TSH: thyroid stimulating hormone

상학적 소견은 방사성요오드 전신스캔이나 경부초음파, 전산화단층촬영, ^{18}F -FDG PET/CT 등 시행된 모든 영상 소견을 포함한다.

(2) 지속적위험분류의 분류 기준 및 적용

ORS의 분류 기준은 방사성요오드 치료 결과와 경부초음파 소견, 그리고 혈청 갑상선글로불린과 항체 결과이다. 수술 후 초기 질병상태의 평가를 위해 수술 6-12주 후에 혈청 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다. 이때, 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 농도와 그에 대한 임상적 해석은 TSH 농도에 따라 달라지므로, TSH를 병행 측정해야 한다. 엽절제술을 시행한 경우 TSH가 정상범위 내에 있을 때 측정하도록 하며, 전절제술을 시행한 후에는 TSH 비자극 또는 자극 상태에서 모두 측정이 가능하다. 여기서 TSH 자극 상태란 TSH가 30 mIU/L보다 높은 경우를 의미한다. 해당 기간 내에 방사성요오드 치료가 시행된 경우에는 치료 당시의 TSH-자극 상태 결과를 확인한다.

수술 후 6-12주에 시행된 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체 결과는 추가 검사 혹은 치료 방침 결정에 도움이 될 수 있다. 또한, 초기 고위험군이나 임상적 확인이 필요한 경우 등에서는 경부초음파검사를 포함한 추가적인 영상검사가 도움이 될 수 있다.

방사성요오드 치료를 포함한 모든 일차 치료가 종료되면 6-12개월에 Table II.1.A와 같이 치료 반응을 평가한다. 이후 추적 시 지속적으로 ORS를 시행하여 치료의 반응과 질병의 상태를 평가한다. 하지만 이에 따라 재분류된 위험군이 모든 초기위험군에서 동일하게 적용될 수 있는지는 명확하지 않다. 즉, 초기 고위험군 또는 중간위험군 환자가 완전반응을 보일 경우 초기 저위험군에서의 완전반응과 재발위험도가 동일한지는 아직까지 확실하지 않다. 몇몇 연구에서 초기 고위험군 환자도 첫 ORS 평가에서 완전반응을 보인다면 구조적 재발위험이 매우 낮다고 보고했으나,¹³⁻¹⁵⁾ 그 중 한 연구는 초기 고위험군 환자가 5명에 불과했고,¹⁵⁾ 다른 연구들에서는 초기 고위험군이면서 첫 ORS에서 완전반응을 보인 환자라 하더라도 추적 중 재평가에서 11%가 생화학적 질병의 증거를 보이거나,¹⁴⁾ 11%가 재발하였다.¹³⁾ 그러므로, 고위험군 환자는 완전반응으로 평가된 경우라 하더라도 추적 시 재발위험에 대한 주의가 필요하다.

반면, 초기 중간위험군에서는 첫 ORS 시 완전반응을 보인 환자의 재발률은 2% 정도이며, 이때 재발예측인자로써는 측정부 림프절전이, 방사성요오드 잔여갑상선제거술 시행 전 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 ≥ 1 ng/mL,

측정부 림프절의 방사성요오드 섭취 등이었다는 보고가 있다.¹⁶⁾ 이외에도 ^{18}F -FDG PET/CT 상 FDG 섭취, 혈청 갑상선글로불린 농도의 배가시간(doubling time) 등이 유용한 재발예측인자로 제시되었다.¹⁷⁾ 그러므로, ORS에서 동일한 상태로 분류되었다 하더라도, 초기위험군과 동반된 재발예측인자를 고려한 추적이 필요하다.

한편, 수술 범주 및 방사성요오드 잔여제거술 시행여부는 혈청 갑상선글로불린과 항체 농도에 영향을 미친다. 최근 체계적 문헌고찰에서 엽절제술을 시행 받은 갑상선 분화암 환자에서는 재발 혹은 전이성 병소를 확인하는 데 있어서 혈청 갑상선글로불린의 유용성이 낮음이 보고되었다.¹⁸⁾ 또한, 혈청 갑상선글로불린은 TSH를 자극한 후 측정된 수치(TSH-자극 갑상선글로불린)와 자극을 하지 않은 상태에서 측정된 수치(TSH-비자극 갑상선글로불린)가 상이한데, 언제 TSH-자극 갑상선글로불린의 평가가 필요한가에 대해서도 추가적인 근거가 필요하다.

(3) 지속적위험분류에서 갑상선글로불린 기준치

대한갑상선학회에서는 2024 권고안에 갑상선글로불린 기준치를 2019년 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology; ESMO) 권고안에 기반하여 제시하였다.¹⁹⁾ 그러나, 엽절제술을 받은 환자와 방사성요오드 잔여제거술을 시행받지 않은 전절제술 환자에서의 기준치에 대한 근거가 불분명함을 해결하고자, 이후 진료지침 위원회에서 이에 대한 체계적 문헌고찰을 진행하고, 학회의 임상연구사업으로 다기관 후향적 코호트 연구를 진행하였다.²⁰⁾

그 결과 엽절제술을 받은 환자에서 갑상선글로불린 혈중 농도와 재발 사이의 유의미한 연관성을 밝히지 못하였고, 유의미한 기준 또한 확인할 수 없었다. 따라서 본 권고안에서는 혈중 갑상선글로불린 농도 기준치에 따른 분류 기준을 삭제, 엽절제술을 받은 환자에 대해서는 불명확반응 및 생화학적 불완전반응 분류를 제외하였으며, 이는 2025년에 개정된 미국갑상선학회의 권고내용과 동일하다.

한편, 전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자에서의 완전반응과 생화학적 불완전반응의 기준을 각각 0.2 ng/mL와 5.0 ng/mL로 유지하였는데, 이는 2025 미국갑상선학회 권고안에서의 완전반응 기준 2.5 ng/mL과 다르다. 혈청 갑상선글로불린 농도는 갑상선암의 특성뿐 아니라, 수술 후 잔여 갑상선조직의 양과 같은 수술 치료의 효과에 따라 다를 수 있어, 국내 환자의 진료에는 국내 임상 결과에 근거한 본 권고안의 기준을 적용하는 것이 타당하다.

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

완전반응은 추적관찰검사서 임상적, 생화학적, 그리고 구조적으로 병의 증거가 발견되지 않는 경우로 정의된다(Table II.1.A). 치료에 완전반응을 보일 경우, 초기위험군 분류와 별개로 ORS에 따라 재발위험도가 낮은 군으로 재분류하게 된다. 이러한 재분류는 초기 치료가 완료된 후 수 주-수 개월 내에도 이루어질 수 있다. 초기위험군 평가에서 저위험군뿐 아니라 중간 또는 고위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자가 완전반응으로 평가된 경우는 재발위험도가 낮은 군으로 재분류될 수 있다. 그러나, 초기 고위험군 환자에서는 완전반응 평가에 주의가 필요하다.

이러한 재분류를 통해 향후 진단적 검사절차나 추가 치료 여부에 대한 계획을 적절하게 다시 수립할 수 있다. 본 권고안에서는 수술 범주와 방사성요오드 치료 여부에 따라 완전반응을 평가하는 생화학적 기준을 다음과 같이 제시하였다.

(1) 갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 받은 경우

갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 받은 경우, 구조적 또는 기능적인 병의 증거 없이 TSH-비자극 갑상선글로불린이 0.2 ng/mL 미만 혹은 TSH-자극 갑상선글로불린이 1.0 ng/mL 미만이고 갑상선글로불린항체가 음성일 때를 완전반응으로 정의한다.^{10,11)} 수술 후 평가한 초기위험군 분류에서 저위험군 환자의 86%-91%, 중간위험군 환자의 57%-63%, 고위험군 환자의 14%-16%가 첫 ORS에서 완전반응을 보였으며,^{10,15,21)} 이들의 10년 재발 위험도는 여러 후향적 연구에서 1%-4%였다.^{10,22-24)}

특히 초기위험군 분류에서 중간위험군이었던 환자의 2/3가 첫 ORS에서 완전반응으로 재분류되었고, 이 경우 병의 재발 및 지속률은 1%-2%로, 초기위험군 분류에서 예측된 재발 및 지속률 36%-43%에 비해 현저히 낮아졌다.^{10,15)} 대규모 다기관 무작위 배정 전향적 연구(ESTIMABL 1 연구)의 5년 경과관찰 결과에서도 초기 재발위험도가 낮은 환자에서 6-10개월째 완전반응을 보인 631명의 환자 중 단 1명(0.16%)에서만 경부림프절에서 구조적 질환을 보고하였다.²⁵⁾

초기위험군 분류에서 고위험군이었던 환자가 첫 ORS에서 완전반응을 보인 경우에도 재발률이 1%-2% 정도로 낮지만,^{13,21,26,27)} 저위험군 혹은 중간위험군 환자보다는 적극적으로 추적관찰을 할 필요가 있다. 특히 분화도가 나쁜 갑상선암 조직에서는 갑상선글로불린이 생산되

지 않을 수 있어, 그 가능성이 우려되는 경우에는 경부초음파나 갑상선글로불린 수치로는 확인되지 않는 병소의 유무를 확인하기 위한 추가적인 구조적, 기능적 영상학적 평가를 해야 하며, 구조적 병변이 없을 경우 완전반응 군으로 분류할 수 있다.¹²⁾

(2) 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우

갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않았거나 열절제술을 받아서 잔여 갑상선조직이 남아 있는 환자에서는 위의 혈중 갑상선글로불린 농도 기준을 적용할 수 없으며, 이들에게서 치료 반응을 정의하기 위해 여러 갑상선글로불린 기준값들이 제안되었다.^{28,29)} 그러나, 특히 TSH-자극 갑상선글로불린 기준값에 대한 정의는 매우 불명확하여, 2019년 유럽종양학회에서는 두 경우에 대해서 TSH-자극 갑상선글로불린에 대한 기준을 제시하지 않았다.¹⁹⁾ 이를 수용하여, 본 권고안에서도 TSH-자극 갑상선글로불린의 기준치를 제시하지 않았으며, 이에 따라 해당 환자들에 대해서는 TSH-자극 갑상선글로불린의 측정도 권고하지 않았다.

TSH-비자극 갑상선글로불린 농도도 남아 있는 잔여 갑상선조직의 양에 영향을 받으므로 방사성요오드 치료를 받지 않은 전절제술 환자와 열절제술 환자에서 차이를 보인다. 본 권고안에서는 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우 완전반응을 0.2 ng/mL 미만이고 갑상선글로불린항체가 음성일 때로 정의한 기준을 유지하였다(Table II.1.A). 이와 같이 완전반응을 정의하였을 때, 재발률은 0%-3.6%로 보고된다.^{28,29)} 최근 한 연구에서는 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자군에서도 완전반응을 초음파에서 질환의 구조적 증거가 없고 갑상선글로불린항체가 음성이면 TSH-비자극 갑상선글로불린이 안정적이거나 감소하는 경향으로 정의하자고 제시하였다.³⁰⁾ 동일한 대상에서 5개 연구의 체계적 문헌고찰에서 혈청 TSH-비자극 갑상선글로불린 수치를 1.0-2.5 ng/mL로 하는 경우 병의 지속 혹은 전이 병소의 위험이 낮음을 제시하였다.¹⁸⁾

이에 완전반응의 기준치에 대한 근거를 확인하기 위하여 본 위원회에서는 체계적 문헌고찰을 시행, 7개 연구에 대한 메타분석을 시행하였다.³¹⁻³⁷⁾ 비록 통계적인 유의성은 없었으나 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 농도가 0.2-1.0 ng/mL 이상인 경우 그 수치 미만인 경우에 비해 재발위험도(odds ratio [OR], 오즈비)가 3.01배(95% 신뢰구간 0.80-11.30) 증가하는 경향을 보였다. 특히, 혈청 갑상선글로불린 수치가 상승하는 경우는 유지

또는 감소하는 경우에 비해 재발위험도가 56배로 유의하게 증가한 반면, 혈청 갑상선글로불린 수치가 일정하거나 감소한 환자에서는 재발이 확인되지 않았다. 다만, 분석에 포함된 연구에서 재발 건수가 많지 않아 위험도에 대한 해석에 주의가 필요하다.

대한갑상선학회의 지원으로 수행된 국내 환자 9,753명을 대상으로 한 다기관 후향적 연구 결과,²⁰⁾ 추적 기간 중 재발을 하지 않은 환자에서 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 농도의 중앙값은 수술 6개월째부터 0.1 ng/mL (사분위값 0.1-0.3)이었고, 24개월째에도 0.1 ng/mL (사분위값 0.1-0.2)이었다. 혈청 TSH 2.0 mIU/L 이하이면서 혈청 갑상선글로불린항체 음성인 경우 수술 후 6개월째 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 수치 <0.2 ng/mL, 0.2-0.3 ng/mL, 0.3-1.0 ng/mL, 1.0-2.5 ng/mL, 2.5-5.0 ng/mL, 5.0-10.0 ng/mL, ≥10.0 ng/mL 인 경우 10년 재발률이 각각 0.2%, 0.3%, 2.6%, 3.2%, 7.1%, 10.5%, 8.3%였다. 혈청 TSH 기준을 높여서 4 mIU/L 미만인 환자를 대상으로 분석을 하였을 때에도 수술 후 6개월째 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 수치에 따라 10년 재발률이 각각 0.2%, 0.2%, 2.5%, 3.2%, 6.7%, 11.5%, 7.1%로 TSH 2 mIU/L에서와 유사하였다. 즉, TSH가 4 mIU/L 미만인 경우에는 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 수치가 높을수록 재발률이 높았다. 또한, 재발하는 경우 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 수치가 추적 기간 중 증가하는 경향성을 보였다. 비록 0.2 ng/mL 미만인 경우와 0.2-0.3 ng/mL에서 유사하게 0.2%-0.3%의 낮은 10년 재발률을 보여주었지만, 측정에 사용된 갑상선글로불린 키트의 측정하한치(limit of detection)가 0.1 ng/mL이고 기능적 임계치(functional sensitivity)가 0.2 ng/mL이면서, 재발하지 않은 환자의 중앙값이 0.1 ng/mL 임 등을 고려하여 본 권고안에서는 완전반응을 0.2 ng/mL 미만으로 정의하였다.

다만, 재발한 환자에서 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 수치가 시간에 따라 증가하는 경향성을 보이므로, 초기 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 수치가 0.2 ng/mL 미만이라도 추적 중 증가하는 경우 재발에 대한 주의가 필요하다.

(3) 갑상선엽절제술을 받은 경우

본 권고안에서는 엽절제술을 받은 경우 반응평가기준에서 혈청 갑상선글로불린 농도를 제외하도록 개정하였는데, 이는 2025년 미국갑상선학회 권고안과 유사하다. 즉, 엽절제술을 받은 환자의 완전반응 기준으로는 2024년 권고안에 포함되어 있던 TSH-비자극 갑상선글로불

린과 갑상선글로불린항체를 제외하고, 영상검사에서 림프절 전이나 재발암의 구조적인 이상 소견이 없는 경우로 정의하였다. 이때 잔여 갑상선에 존재하는 양성 결절은 구조적 이상에 포함하지 않았다.

대한갑상선학회 지원으로 수행된 갑상선엽절제술을 받은 갑상선분화암 환자 2,415명을 대상으로 한 국내 다기관 후향적 연구 결과에서 갑상선글로불린의 특정 농도 기준에 따른 재발위험도 증가를 확인할 수 없었고, 추적 관찰 기간동안 갑상선글로불린 수치가 증가되어 있는 경우와 감소 혹은 유지되는 경우를 비교했을 때에도 재발 위험도에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

위원회에서 시행한 체계적 문헌고찰에서도 갑상선엽절제술 후 추적관찰 중 갑상선글로불린 수치가 증가한 군은 감소하거나 유지된 군에 비해 재발위험도가 약 4.04배 높았으나 통계적 유의성은 확인되지 않았고(95% 신뢰구간 0.91-17.93),³⁸⁻⁴⁴⁾ 지역별 분석에서도 아시아와 비아시아 지역 간의 유의미한 차이는 없었다. 갑상선글로불린 증가 폭을 세분화하여 분석한 특정 연구⁴¹⁾에 따르면, 증가 기준을 50% 또는 100% 이상으로 정의했을 때 재발위험도가 각각 4.56배 및 5.09배로 증가하는 경향을 보였으나 유의하지 않았다. 이에 따라 갑상선엽절제술을 시행받은 환자에서 완전반응의 평가 기준에 생화학적 기준을 제외하였으며, 이와 함께 이들 대상군에 대한 불명확반응과 생화학적 불완전반응 분류가 사라지게 되었다.

다만, 근거 수준이 높지는 않지만 세 편의 논문에서 갑상선엽절제술 후 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 증가하는 경향성을 보이거나, 그 증가 폭이 클 때 재발이 증가하였다.^{28,43,45)} 그러므로, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 지속적으로 증가하는 경우나 급격한 증가폭을 보이는 경우에는 주의가 필요하다.

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

생화학적 불완전반응은 갑상선전절제를 시행받은 경우에만 해당되며, 1) 구조적, 기능적 영상학적 검사로 확인할 수 있는 구조적인 병소의 증거 없이 2) TSH-비자극 혹은 TSH-자극 갑상선글로불린 농도에 이상이 있거나(방사성요오드 치료시행 여부에 따라 기준이 다름) 3) 갑상선글로불린항체가 지속적으로 상승된 경우로 정의된다. 갑상선분화암 환자의 15%-20%가 초기 치료 후 생화학적 불완전반응으로 분류된다. 다행히도 이러한 환자들 중 대다수가 추가적인 방사성요오드 치료나 수술

적 치료 없이도 결국 추적관찰 종료 시 무병 상태로 재 분류된다. 다만, 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하는 경우에는 구조적으로 확인되는 국소적인 병소 혹은 원격전이가 발견될 위험성이 높아지므로 주의가 필요하다.

(1) 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받은 경우

갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받은 환자에서는 TSH-비자극 갑상선글로불린이 ≥ 1.0 ng/mL 또는 TSH-자극 갑상선글로불린 ≥ 10.0 ng/mL를 생화학적 불완전반응의 기준으로 유지하였다.

(2) 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우

갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않거나 엽절제술을 받은 환자에서는 생화학적 불완전반응의 기준이 명확하지 않다. 최근 갑상선분화암의 초기 치료 전략으로 적극적 관찰, 엽절제술, 수술 후 방사성요오드 치료의 최소화 등 덜 공격적인 접근법들이 도입되고 있어, 이들에게서 혈청 갑상선글로불린 농도가 어느 정도 예후와 연관되어 있는지, 또 어떤 기준이 적절한지 판단할 근거가 필요하다. 그러나 아직까지 이러한 환자군에서는 적절한 갑상선글로불린 농도에 대한 임상근거가 부족하여, 본 권고안에서는 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우 생화학적 불완전반응의 TSH-비자극 갑상선글로불린 기준을 2024년 권고안과 동일하게 ≥ 5.0 ng/mL로 유지하였다.^{19,46)}

2024년 대한갑상선학회 권고안에서는 2019년 유럽종양학회의 권고안을 수용하였으나, 이후 임상 근거를 확보하기 위해 본 위원회에서 시행한 체계적 문헌고찰 결과 추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 5 ng/mL를 기준으로 분석 가능한 1개의 연구에서 > 5.0 ng/mL에서 재발률이 높고(1.36%, 3/221), 유지 또는 감소하는 경우에 비해 재발위험이 증가함을 확인하였다. 뿐만 아니라, 앞서 언급한 국내 환자 9,753명을 대상으로 한 다기관 연구에서도, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 수치가 5.0-10.0 ng/mL일 때, TSH 2.0 또는 4.0 mIU/L 미만인 경우 10년 재발률이 10% 이상(각각 10.5%, 11.5%)이었고, 1.0-5.0 ng/mL의 3.4%와 유의한 차이를 보여, 5.0 ng/mL이 적절한 갑상선글로불린 기준임을 확인하였다.²⁰⁾

(3) 갑상선엽절제술을 받은 경우

2024 대한갑상선학회 권고안에서는 엽절제술을 받은 경우 TSH-비자극 갑상선글로불린에 의한 생화학적 불

완전반응의 정의를 ‘유사한 TSH 농도에서 갑상선글로불린이 증가하는 경우’로 제시하였는데, 본 권고안에서는 전술한 바와 같이 반응 평가에서 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 기준을 제외하면서 엽절제술을 받은 환자에서는 생화학적 불완전반응(불명확반응과 동일함) 분류가 해당하지 않게 되었다.

그러나, 앞서 제시한 바와 같이 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 증가하는 경향성을 보이거나, 그 증가 폭이 클 때 재발의 위험성이 커지고,^{28,43,45)} 엽절제술 또는 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 경우 기존 생화학적 불완전반응의 재발률이 국내 연구에서는 0%-9%,^{29,40,47)} 국외 연구에서는 32% 정도로 높다는 보고도 있다.²⁸⁾

따라서, 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 측정된 경우 이의 변화에 대한 평가가 필요하며, 증가하는 경향성을 보이거나 그 증가 폭이 큰 경우에는 갑상선전절제술을 받은 환자에서의 생화학적 불완전반응과 유사하게 주의가 필요하다. 엽절제술 후 환자에서 추적 중 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체의 유용성에 대해서는 현재 진행 중인 국내 다기관 전향적 연구가 근거를 제시할 수 있을 것이다.⁴⁸⁾

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

구조적 불완전반응은 방사성요오드 전신스캔이나 경부초음파, 전산화단층촬영, ¹⁸F-FDG PET/CT 등의 영상 검사에서 구조적 또는 기능적인 국소, 혹은 원격전이가 발견된 경우로 정의된다. 이때 구조적 병소는 조직검사에서 병소가 증명되었거나, 임상적으로 전이 병소의 가능성이 높다고 판단되는 경우를 모두 포함한다. 구조적 불완전반응은 저위험군의 2%-6%, 중간위험군의 19%-28%, 그리고 고위험군의 67%-75%에서 발생한다.^{10,15)}

구조적 불완전반응은 추가치료로도 완치되지 않을 가능성이 높아서 모든 반응군 중 질환관련 사망의 가능성이 가장 높은 코호트가 된다. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받은 갑상선분화암 환자 715명을 분석한 국내 후향적 연구에서 구조적 불완전 반응은 12%였고, 중앙값 8년간 추적 후 무질병생존율은 6.8%였다.²⁴⁾

구조적 병소의 위치에 따라 예후가 다른데, 15년간 추적관찰 시 구조적 불완전반응을 보인 국소병소 환자들 중 11%, 원격전이 환자의 57%에서 사망이 관찰되었다.¹⁵⁾ 잔존 또는 재발한 국소 병소는 추가치료(특히 수술적 치료)로 높은 관해율(29%-51%)을 보였다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 추가적 치료

후 관해를 보이지 않은 경우, 사망하지 않은 환자의 대부분은 추적관찰 종료 시 구조적 또는 생화학적 불완전반응으로 남았다.^{15,22)} 이와 같이, 구조적 불완전반응을 보이는 경우에도 생존율은 구조적 질환의 크기 및 위치, 진행 속도, 방사성요오드 섭취 여부 등에 따라 달라지므로, 개별적 상황에 맞추어 치료적 접근 방법을 선택한다.⁴⁶⁾

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

불명확반응도 갑상선전절제를 시행받은 경우에만 해당되는데, 생화학적, 구조적, 혹은 기능적으로 치료에 대한 반응이 완전한지 혹은 잔존병소를 가지고 있는지 확실히 결정할 수 없는 경우를 의미한다. 이 경우, 완전반응이나 불완전반응의 범주에 억지로 포함시키기보다, 독립된 범주로 두고 주의 깊게 추적관찰하도록 권고되고 있다.^{10,15)} 초음파검사에서 갑상선 수술부위에 1 cm 미만의 비특이적 결절이 보이거나, TSH-자극 갑상선글로불린은 검출되지 않는데 방사성요오드 전신스캔에서 갑상선 자리에 희미한 방사성요오드 섭취 병소가 보이는 경우, 또는 혈청 갑상선글로불린이 검출은 되지만 매우 낮은 상태로 유지되는 경우 등이 해당된다. 저위험군의 12%-29%, 중간위험군의 8%-23%, 고위험군의 0%-4% 환자들이 이 범주로 분류된다.^{10,15)}

불명확반응으로 분류되는 환자의 대부분은 장기간의 추적관찰에도 무병 상태로 유지되는 경우가 대부분이다. 그러나 13%-20%의 환자들은 결국 생화학적, 기능적, 혹은 구조적으로 병소가 진행되어 추가적 치료를 요하게 된다. 다만, 최근 국내 연구에서 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 하지 않은 저-중간위험군 환자 중 불명확반응을 보인 환자는 18%-30%였지만 최종 추적 당시 구조적 불완전반응으로 진행되는 경우는 1.3%-1.6%로 낮았다.^{29,40)} 따라서, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 하지 않은 환자에서 비특이적 초음파 소견, 약간 높은 갑상선글로불린 수치, 안정적 혹은 감소하는 갑상선글로불린항체 등의 불명확반응을 보인 경우 재발률에 미치는 영향은 크지 않다.⁵²⁾

본 권고안에서 2024년 대한갑상선학회 권고안과 동일하게 갑상선글로불린항체가 음성인 경우, 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받았다면 TSH-비자극 갑상선글로불린 0.2-1.0 ng/mL 또는 TSH-자극 갑상선글로불린 1.0-10.0 ng/mL, 방사성요오드 치료를 받지 않았다면 TSH-비자극 갑상선글로불린 0.2-5.0 ng/mL를 기준으로, 갑상선글로불린항체가 양성인 경우에는 항체 농도가 안

정적이거나 감소하는 경우로 정의하였다.

II.1.5. 질병 상태 평가에서 분자표지자의 역할

우리나라에서 telomerase reverse transcriptase (*TERT*) 프로모터 돌연변이를 보이는 갑상선분화암은 약 9%로 흔하지 않다.⁵³⁾ 그러나, 초기 치료에 완전 반응 및 불명확반응을 보인 환자에서 *TERT* 프로모터 돌연변이가 있는 경우 그렇지 않은 환자에 비해 구조적 재발위험이 유의하게 높았다.⁵⁴⁾ 또한, *BRAF*^{V600E}, *RAS*, *TERT* 프로모터를 포함하여 2개 이상의 유전자 돌연변이가 존재하는 경우에도 예후가 좋지 않다고 알려져 있다.⁵⁵⁾ 따라서 나쁜 예후와 연관된 유전자 돌연변이가 존재하는 경우에는 ORS에서 재분류된 위험군보다 조금 더 엄격한 경과 관찰이 필요할 수 있다.

II.2. 갑상선분화암 환자의 질병 상태에 따른 추적 중 TSH 목표농도

핵심질문 1. 갑상선분화암에서 초기 TSH 억제 시행이 장기 예후를 향상시키는가?

II.2.A. 갑상선분화암의 수술 후 추적 혈청 TSH 목표농도는 지속적 재발위험도 평가에 따라 결정한다. 권고수준 1

II.2.B. 갑상선분화암 환자에서 추적 혈청 TSH 농도는 환자 개개인의 재발위험도에 따른 TSH 목표농도의 이득과 위해를 고려하여 결정한다. 권고수준 2

여포세포 유래 갑상선암세포는 세포막에 TSH 수용체를 가지고 있어 TSH는 갑상선분화암의 발생 및 진행에 잠재적인 영향을 미칠 수 있다. 혈청 TSH 농도는 복용 중인 갑상선호르몬제(levothyroxine; LT4)의 용량에 의해 조절된다. 진행성 또는 고위험군 갑상선암 환자에서 TSH를 0.1 mIU/L 이하로 억제한 경우 재발 및 사망의 발생이 감소됨이 보고되면서^{56,57)} TSH 분비를 억제하여 갑상선암의 장기 예후를 향상시키기 위하여 갑상선암 환자에게 정상 갑상선 기능을 유지하는 데 필요한 생리적 용량 이상의 고용량 LT4를 투여하는 TSH 억제 치료가 도입되었고,^{56,58,59)} 갑상선분화암의 수술 후 추적 중 재발위험도에 따라 추적 혈청 TSH 목표농도를 결정하도록 권고되고 있다.

한편, 억제되는 TSH 농도는 정상의 하한치 미만에서 측정되지 않는 경우까지 다양한데, TSH 억제 치료에 따

른 이득은 TSH 억제제의 정도와 재발위험도뿐 아니라, TSH 억제제로 인한 개개인의 합병증 위험에 따라 다르므로, 모든 갑상선분화암 환자의 TSH를 일률적으로 0.1 mIU/L 이하로 억제하는 것은 적절하지 않다. TSH 농도를 과다하게 억제할 경우 심혈관계, 근골격계, 그리고 삶의 질에 부정적인 영향을 미칠 수 있기 때문이다.^{60,61)}

TSH 억제 치료는 심박수 상승, 좌심실 질량 증가, 이완기 기능 손상, 동맥 탄성을 감소시키며 심방세동, 심부전, 관상동맥질환을 유발할 수 있다.⁶²⁾ TSH 억제 치료에 따른 심혈관계 위험도는 특히 고령일수록, TSH 억제 지속기간이 길수록, 그리고 동반질환이 많을수록 증가한다.⁶³⁾ 메타분석에서 심방세동, 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 사망률

의 위험이 갑상선암 환자에서 유의하게 높았다.⁶⁴⁾

또한 갑상선 호르몬은 골 성장과 발달, 그리고 골 재형성 과정에 중요한 역할을 한다. 따라서 내인성 갑상선 기능항진증(endogenous overt hyperthyroidism)은 골교체를 증가시켜 골소실을 촉진하며, 그 결과 골다공증 및 골절의 위험을 높인다.⁶⁵⁾ 갑상선분화암에서 TSH 억제 치료는 남성이나 폐경 전 여성보다 폐경 후 여성의 골밀도에 더 현저한 영향을 미친다.⁶⁶⁻⁶⁸⁾ 저-중간위험군 환자를 대상으로 TSH 농도를 0.4 mIU/L 미만으로 억제하였을 때 그렇지 않은 군에 비해 골다공증의 발생률이 증가하였다(위험비 2.1, $p=0.05$).⁶⁹⁾ 최근 메타분석에서 TSH 억제 치료 시 폐경 후 여성에서 유의한 골밀도 저하가

Table II.2.A. 초기위험군과 지속적위험분류(ORS)에 따른 TSH 목표농도 및 추적검사

지속적위험분류(ORS)					
구분	초기 평가	완전반응 (complete response)	불명확반응 ^a (indeterminate response)	생화학적 불완전반응 ^a (biochemical incomplete response)	구조적 불완전반응 ^b (structural incomplete response)
고위험군					
TSH 목표농도 ^c (mIU/L)	<LLN ^e	LLN-2.0		0.1-LLN ^e (5년 이후 완화 고려)	<0.1 ^e
갑상선글로불린 및 항체	수술 6-12주 후	6-12개월마다 (5년 이후 완화 고려)	6-12개월마다 (5-10년 이후 완화 고려)		3-6개월마다
경부초음파	수술 6-12주 후 고려	6-12개월마다 (5년 이후 완화 고려)	6-12개월마다 (5-10년 이후 완화 고려)		질환 상태에 따른 검사 (병변에 대한 영상검사 3-12개월 마다)
추가 영상검사 ^d	전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT 등		전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT (또는 진단적 방사성요오드 전신스캔) 등		
저위험군, 중간위험군					
TSH 목표농도 ^c (mIU/L)	전절제: LLN-2.0 엽절제: 정상범위 ^f	정상범위 ^f		LLN-2.0	<0.1 ^e
갑상선글로불린 및 항체	수술 6-12주 후	1-2년마다 (5년 이후 완화 고려)	저위험군: 1-2년마다 중간위험군: 6-12개월마다 (5년 이후 완화 고려)		3-6개월마다
경부초음파	수술 ^g 6-12개월 후	필요시 1-3년마다 (5년 이후 완화 또는 종료 고려)	저위험군: 1-2년마다 중간위험군: 6-12개월마다 (5년 이후 완화 고려)		질환 상태에 따른 검사(병변에 대한 영상검사 3-12개월 마다)
추가 영상검사 ^d	전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT 등		전산화단층촬영, ¹⁸ F-FDG PET/CT (또는 진단적 방사성요오드 전신스캔) 등		

^a전절제술을 받은 경우에만 해당하며, 엽절제술 후환자는 대상이 아님

^b구조적 불완전반응을 보이는 경우 환자의 상태에 따른 치료 진행

^cTSH 목표농도는 환자의 나이와 동반된 질환 고려하여 결정

^d갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하거나 임상적으로 재발이나 전이가 의심되는 경우

^eTSH 목표농도 완화 시기는 동반된 임상병리학적 위험인자를 종합한 재발위험도와 추적 중 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 농도 변화, 나이, 동반질환 등을 고려하여 결정.

^f환자 임상상 또는 선호에 따라 <2.0 mIU/L로 개별화 가능

^g방사성요오드 치료를 시행한 경우 그 결과를 함께 고려함

¹⁸F-FDG PET/CT: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography, LLN: lower limit of normal, ORS: ongoing risk stratification, TSH: thyroid stimulating hormone

확인되었고,⁷⁰⁾ 특히 TSH <0.1 mIU/L로 억제한 경우 명백하였다.⁷¹⁾

TSH 억제 치료는 갑상선분화암 환자의 삶의 질에도 영향을 미친다.^{61,72)} 갑상선분화암으로 엽절제술을 받은 저위험군 및 중간위험군 환자를 대상으로 국내에서 진행된 다기관 전향적 무작위 배정 연구⁷³⁾에서 저TSH군(TSH 목표범위, 0.30-1.99 mIU/L) 혹은 고TSH군(TSH 목표범위, 2.00-7.99 mIU/L) 간의 수술 후 3개월째 평균 건강관련 삶의 질(health-related quality of life; HR-QoL)에 유의한 차이는 없었지만 신체적 만족도는 TSH 억제를 하지 않은 환자에서 유의하게 높았다.⁷³⁾ 그러므로, 불필요한 TSH 억제로 인한 합병증을 방지하기 위해서는 개별 환자의 재발 및 사망에 미치는 위험도를 고려한 질병 상태 평가를 통해서 목표 TSH 억제 여부 또는 TSH 목표농도를 결정하는 것이 바람직하겠다.

종합적으로, 본 권고안에서는 갑상선분화암 환자에서 재발위험도를 고려한 TSH 목표농도의 이득과 이로 인한 개개인의 위험도를 고려하여 수술 직후와 추적 중 혈청 TSH 농도를 결정하도록 권고하였다. 수술 직후 초기 평가 시 TSH 목표농도는 수술 후 초기위험군 구분에 따라 정하고, 방사성요오드 치료를 포함한 일차치료 종료 후 및 경과 관찰 중에는 지속적으로 질병 상태를 평가한 ORS에 따라 TSH 목표농도를 재설정한다(Table II.2.A). 본 권고안에 제시된 TSH 목표농도는 위원회에서 시행한 체계적 문헌고찰과 국내 다기관 연구결과에 근거하여 개정되었는데, 전반적으로 TSH 목표농도를 완화함으로써 LT4의 불필요한 복용을 줄이고 TSH 억제에 따른 위해를 줄이고자 하였다.

II.2.1. 수술 직후 초기위험군 분류에 따른 TSH 목표농도

수술 직후 초기 TSH 목표농도는 수술 범주와 수술 후 초기위험군 분류(Table I.5.1.A)에 따른 위험군에 따라 결정한다.^{5,74)} 2024년 대한갑상선학회, 2015년 미국갑상선학회 및 2019년 유럽종양학회의 권고안에서는 초기위험군 분류에서 저위험군에서는 TSH를 0.5-2.0 mIU/L, 중간위험군에서는 0.1-0.5 mIU/L, 고위험군에서는 <0.1 mIU/L로 유지하는 TSH 목표농도가 권고되어 왔다.^{5,7,19)} 그러나, 아직까지 초기위험군과 초기 수술 범주에 따른 적절한 초기 TSH 목표농도와 그에 따른 효과에 대한 근거는 불명확하다.

초기위험군 분류에서 동일하게 저위험군으로 분류된 경우에도, 시행된 수술 범주에 따라 TSH 억제의 재발 억제 효과가 다를 수 있다. 전절제술 또는 아전절제술을 한 National Thyroid Cancer Treatment Cooperative

Study Group (NTCTCS) 저위험군 중 병기 I-II의 환자에서 TSH 농도가 측정되지 않을 정도로 억제된 경우에 TSH 농도 0.1-0.4 mIU/L였던 경우와 비교하여 전체 생존율과 무질병생존율이 유의한 차이를 보이지 않았다.⁷⁵⁾ AMES (age, metastasis, extension, size) 구분을 적용한 두 편의 무작위 대조연구에서도 저위험군에서 TSH <0.01 mIU/L, <0.1 mIU/L, 그리고 정상범위인 환자에서 재발률에 차이가 없었다.^{76,77)} 따라서, 전절제술 또는 아전절제술을 한 저위험군 갑상선암 환자에서 일반적으로 초기 혈청 TSH 억제를 권고하지 않는다. 한편 한 전향적 연구에서는 저위험군에서 TSH <2.0 mIU/L로 유지하였을 때에도 재발에 대한 이득이 없었다고 보고하였다.⁷⁸⁾ 이에 따라 2024년 대한갑상선학회 권고안에서 저위험군 환자에서는 초기 혈청 TSH 목표농도를 0.5-2.0 mIU/L로 유지하고 정상의 하한 농도 이하로 억제하지 않도록 권고하였으며, 중간위험군에서는 TSH 목표농도를 0.1-2.0 mIU/L 사이로, 고위험군에서는 초기 혈청 TSH 농도를 0.1 mIU/L 미만으로 유지하도록 목표농도 완화를 권고하였다.

한편, TSH를 0.1 mIU/L미만으로 강하게 억제하였을 경우 다수의 논문에서 재발 방지 효과는 없이 심혈관계 및 골다공증 부작용 위험을 높였다.^{69,75,76,78-80)} 저위험군을 따로 분석하였을 때, TSH 0.5-2.0 mIU/L인 경우에 비해, TSH 4.0 mIU/L 이상인 경우에는 전절제군(위험도 1.08)과 엽절제군(위험도 1.09) 모두 재발위험이 유의하게 증가하였지만, TSH 2.0-4.0 mIU/L로 유지할 때에는 재발률에 차이가 없었다.⁸¹⁾ 최근 보고된 중간 및 고위험군 환자를 대상으로 한 메타분석에서 TSH 0.5 mIU/L 미만 유지의 이득도 불분명하였다.⁸²⁾ 그러므로, 일률적인 TSH 억제가 아닌 개별 예후와 동반 질환을 고려한 정밀한 TSH 관리 전략이 필요하다.

본 위원회는 국내 실정에 맞는 최적의 기준을 확립하고자 체계적 문헌고찰과 다기관 연구를 수행하였으며, 이에 따라 TSH 목표농도를 더욱 완화하여 중간위험군을 저위험군 환자와 동일하게 정상범위 내로 유지하도록 완화하였다. ORS에서 불명확반응을 보인 경우 기존에 생화학적 불완전반응과 동일하게 권고하였던 것을 완화하여 완전반응과 동일한 TSH 목표농도로 권고하였다. 다만, 추적검사 주기는 생화학적 불완전반응과 동일하게 유지하였다. 또한, 고위험군에서는 초기평가에서는 0.1 mIU/L 미만 대신 정상 하한치보다 낮게 유지하고, 이후 시행한 ORS에 따라 재조정하도록 제안하였다(Table II.2.A).

(1) 혈중 TSH 정상범위와 목표농도 설정 시 유의할 점

기존의 권고안에서는 혈중 TSH 정상범위를 하한치 0.3-0.5 mIU/L, 상한치 4.0-4.5 mIU/L 정도로 제시하였으며, 중앙값 2.0 mIU/L와 함께 목표농도의 기준으로 제시되어 왔다. 그런데, TSH 농도의 정상범위는 인구집단의 특성 및 측정 키트에 따라 다를 수 있으므로 각 측정 기관에서 결정한 정상 상한치(upper limit of normal; ULN) 또는 하한치(lower limit of normal; LLN)이 있으면 이를 사용하도록 권고되어,^{83,84)} 본 권고문에서도 이를 수용하였다.

대한갑상선학회에서는 국내 인구집단의 TSH 정상범위가 잘 정립된 Roche사의 키트로 측정된 값을 기준으로, 국내에서 흔히 사용되고 있는 타사 검사 키트와의 상관성 분석을 통해 도출한 기기별 TSH 추정 값을 Table II.2.B와 같이 보고하였다.^{85,86)} 즉 2015년 국민건강영양조사에서 제시된 정상범위(0.62-6.86 mIU/L)를 참고하여, 해당 표에 기관에서 사용하는 키트에 대한 값이 있으면 이의 사용을 고려하고, 그렇지 않은 경우에는 그 외 국내 다빈도 사용 키트의 정상 범주 중앙값인 0.4-4.0 mIU/L를 정상 범주로 사용할 수 있다.

다만, 현재 권고안에서 일부 대상군에서 TSH 유지기준으로 제시하고 있는 2.0 mIU/L는 이러한 키트에 따른 측정차이를 고려하지 않은 수치로서, 과거 주로 사용되었던 측정 키트의 정상범위 상한치인 4.0 mIU/L의 중앙

값에 해당한다. 이러한 기준에 맞춘다면, 현재 사용 중인 키트의 정상범위의 중앙값으로 변환하여 적용하는 것이 타당할 수도 있다. 그러나 TSH 상한치를 각 키트의 정상범위로 한 연구는 다수 보고된 반면, 2.0 mIU/L 기준에 대해서는 이를 고려한 연구결과가 없어, 본 권고안에서는 키트별 차이를 고려하지 않고 2.0 mIU/L 값을 그대로 제시하였다. 참고로, 기존 정상범위의 중앙값 2.0 mIU/L에 해당하는 Roche사 키트 TSH 중앙값은 3.33 mIU/L로서, 이에 따른 각 키트의 추정 값도 Table II.2.B에 함께 제시하였다. 향후 2.0 mIU/L 기준 또는 각 키트별 중앙값의 의미에 대해 추가적인 연구가 필요하다.

[권고안에서 사용되고 있는 목표 TSH 농도]

· 정상범위: 국내인구집단의 정상범위(정상 하한치-정상 상한치)

- 정상 하한치: Roche사 키트 0.62 mIU/L에 해당하는 해당 키트의 medical decision point (MDP) 값 또는 0.3 mIU/L

- 정상 상한치: Roche사 키트 6.86 mIU/L에 해당하는 해당 키트의 MDP 값 또는 4.0 mIU/L

· 측정 하한치: 키트의 측정한계치(limit of detection; LOD)인 0.1 mIU/L

Table II.2.B. 국내 인구집단 자료⁸⁶⁾를 기준으로 추정한 검사법/키트별 TSH 목표값^{a)}

키트	기울기 (95% 신뢰구간)	절편 (95% 신뢰구간)	기준 측정값 ^{b)} 에 해당하는 MDP (95% 신뢰구간)			
			정상 하한치 0.62 mIU/L	2 mIU/L	정상중앙값 3.33 mIU/L ^{c)}	정상 상한치 6.86 mIU/L
Abbott	0.748 (0.737-0.752)	0.1107 (0.0635-0.1885)	0.57 (0.52-0.65)	1.61 (1.54-1.69)	2.60 (2.52-2.69)	5.24 (5.12-5.35)
Beckman-CLIA	0.940 (0.924-0.956)	0.0830 (-0.0437-0.2098)	0.67 (0.53-0.80)	1.96 (1.80-2.12)	3.21 (3.03-3.39)	6.53 (6.29-6.77)
Siemens	1.028 (1.020-1.036)	-0.0632 (-0.1267-0.0003)	0.57 (0.51-0.64)	1.99 (1.91-2.07)	3.36 (3.27-3.45)	6.99 (6.87-7.11)
Beckman_RIA	1.064 (1.044-1.083)	0.0899 (-0.0616-0.2414)	0.75 (0.59-0.91)	2.22 (2.03-2.41)	3.63 (3.41-3.85)	7.39 (7.10-7.67)
Brahms	0.859 (0.844-0.874)	-0.0830 (-0.2019-0.0360)	0.45 (0.32-0.58)	1.64 (1.49-1.78)	2.78 (2.61-2.95)	5.81 (5.59-6.03)
Riakey	0.875 (0.862-0.889)	-0.3920 (-0.4970--0.2869)	0.15 (0.04-0.26)	1.36 (1.23-1.49)	2.52 (2.37-2.67)	5.61 (5.42-5.81)
Izotop	0.892 (0.885-0.899)	0.0648 (0.0098-0.1198)	0.62 (0.56-0.68)	1.85 (1.78-1.92)	3.03 (2.96-3.11)	6.18 (6.08-6.29)

^{a)} 본 표는 검사법 또는 키트 간 차이를 이해하기 위한 참고자료이며, 특정 제조사 또는 특정 검사실에서 시행하는 TSH 검사법을 권장하거나 배제하려는 취지가 아님

^{b)} 국내 인구집단 자료에서 사용된 기준 TSH 면역측정법은 Roche사 키트임

^{c)} Roche사 키트의 정상중앙값 = $0.62 \times (6.86/0.62)^{\frac{\ln(2.0/0.4)}{\ln(4.0/0.4)}}$

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

· 2 mIU/L: 키트 측정 값에 따른 차이를 고려하지 않은 농도

*현재 임상에서 사용되고 있는 키트에서 정상범위의 중앙값은 Roche사 키트 3.33 mIU/L에 해당하는 각 키트의 MDP 값 참조

한편, TSH 목표농도를 유지하기 위하여 LT4의 복용을 시작하거나 용량 조절이 필요한 경우에는 몇 가지 주의가 필요하다. 첫째, 엽절제술 후 LT4를 복용하지 않고 있던 환자에서 TSH만 단독으로 상승한 경우, 즉 혈중 갑상선호르몬의 농도는 정상이고 TSH만 상승한 무증상 갑상선기능저하증 상태라면 1회 이상의 추적검사를 시행한 후 LT4 투여 여부 또는 용량 조절을 결정할 수 있다. 특히 자가면역성 갑상선염이 동반된 경우에는 요오드 성분의 과잉섭취를 제한하고 추적검사를 시행한 후 LT4의 투여 여부를 결정한다. 둘째, LT4를 복용 중인 환자에서는 복용 방법을 준수하고 측정된 것인지를 확인하여야 한다. LT4의 용량 변경은 복용방법 준수 여부, TSH 변화 정도와 갑상선호르몬 농도 및 환자의 목표 TSH 농도를 고려하여 즉시 또는 추적검사 후 결정한다. 마지막으로, 심한 체중 변화나 갑상선호르몬 대사에 영향이 있는 약제의 변화가 있으면 바로 용량 변경이 필요한지 여부를 검토해야 하며, 복용 방법이 지켜지지 않은 경우에는 이에 대한 재교육 후 추적검사하여 LT4의 용량 조절을 결정할 수 있다.

(2) 갑상선엽절제술 직후 목표 TSH 농도

핵심질문 2. 잔여갑상선조직이 남아있는 갑상선분화암 초기치료 후 TSH 목표농도를 유지해야 하는가?

II.2.1.A. 갑상선엽절제술 후 초기평가에서 저 또는 중간 위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자는 초기 혈청 TSH 농도를 정상범위 이내로 유지한다. 단, 환자 개개인의 임상상과 선호도에 따라 2.0 mIU/L 미만으로 유지할 수 있다. 권고수준 2

II.2.1.B. 갑상선엽절제술 후 초기평가에서 고위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자는 초기 혈청 TSH 농도를 정상범위(하한치)보다 낮게 유지한다. 권고수준 2

[임상적 고려사항]

- 1) 혈청 TSH 농도 수준은 환자의 나이, 기저질환 등에 따라 이득과 위해를 고려하여 정상범위 내에서 완화를 고려할 수 있다.
- 2) 갑상선호르몬제(LT4)를 복용하지 않는 환자에서 추적 중 혈청 TSH 농도가 변화하는 경우, 갑상선호르몬 농도가 정상이라면, 요오드 과잉섭취를 제한하고 1회 이상의 추적검사를 시행한 후 LT4의 투여 여부를 결정한다.
- 3) TSH 정상범위는 인구집단의 정상범위를 기준으로 하거나(참고: 2013-2015년 국민건강영양조사 0.62-6.86 mIU/L, Roche사 키트), 정상범위가 불확실한 경우에는 국내에서 사용되는 키트들의 중앙값을 고려하여 하한치 0.3 mIU/L, 상한치 4.0 mIU/L를 사용할 수 있다.
- 4) 엽절제술 후 고위험군으로 분류된 경우, 완료 절제술 후 방사성요오드 치료를 고려한다. 특히, 잔존하는 갑상선암이 확인된 경우에는 혈청 TSH 농도를 0.1 mIU/L 미만으로 유지한다.

갑상선엽절제술 후 TSH 억제 요법의 효과에 관한 메타분석(3,974명 대상) 결과, TSH를 2.0 mIU/L 미만으로 유지한 군과 그렇지 않은 군 간의 재발률은 유의미한 차이가 없었다(오즈비 1.45; 95% 신뢰구간 0.58-3.61).⁸⁷⁾ 다른 후향적 연구에서도 정상범위 이상의 TSH 수치가 재발률에 미치는 영향은 미비했으나, 중간-고위험군에서는 TSH 0.6-2.0 mIU/L 군이 4.0 mIU/L 이상인 군보다 10년 무병생존율이 유의하게 높았다(84.4% vs. 69.4%).⁸⁸⁾ 한편, 엽절제술 후 기능 저하 여부와 상관없이 LT4 보충 자체가 재발위험을 낮춘다(위험비[hazard ratio] 4.245)는 보고도 있다.⁸⁹⁾ 그러므로, 환자의 위험도에 따른 개별화된 TSH 관리 전략이 필요하다. 갑상선엽절제술을 받은 갑상선분화암 환자 2,415명을 대상으로 한 국내 다기관 연구 결과에서는 저-중간위험군에서 엽절제술 후 정상범위내 TSH 수치가 재발률에 영향을 주지 않았으나, TSH 4.0 mIU/L 이상인 경우 정상범위내 유지군보다 10년 무병생존율이 유의하게 낮았다(위험비 2.04).

이상을 종합하였을 때, 엽절제술을 시행한 갑상선분화암 환자에서 TSH 목표농도를 유지한 환자군과 특정한 목표농도 없이 정상범위를 유지한 환자에서 국소 또는 원격 재발에 차이가 없었다. 그러므로, 목표농도 유지 시 LT4 복용 필요성의 증가와 검사의 증가, 과잉 투여 시 합병증 발생 등에 대한 부분을 고려하였을 때, 엽절제

술 후 저위험군과 중간위험군으로 초기 분류된 환자에서 TSH 목표농도를 정상범위 보다 낮게 유지하는 것을 권고하지 않는다. 다만 환자 개개인의 임상상과 선호도에 따라 2.0 mIU/L 미만의 정상범위로 TSH 목표농도를 유지할 수 있다.

엽절제술 후 고위험군으로 분류되는 경우는 대부분 추가 수술 등으로 전절제술을 받은 환자에 포함되므로 2024년 권고안에서는 이 대상군에 대해 별도의 TSH 목표농도를 제시하지 않았다. 그러나, 엽절제술 후 단기간 내에 잔여엽절제술이 어려운 경우를 고려하여 본 권고안에서는 이들에 대해서도 수술 직후 초기 TSH 목표농도를 제시하였다. 비록 분석한 논문에서 초기위험군의 구분이 명확하지는 않았으나, 대상군에서 예측되는 재발 위험도를 고려하였을 때, 엽절제술을 받았다 하더라도 초기 분류에서 고위험군으로 분류된 경우에는 전절제술을 받은 경우와 동일하게 정상범주의 하한치 미만으로 유지하고, 특히, 수술 후 잔여암이 남아 있는 경우에는 TSH를 0.1 mIU/L 이하로 유지하도록 권고하였다. 궁극적으로는, 갑상선전절제술 후 초기평가에서 고위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자에서는 완료절제술 후 방사성요오드 치료가 추가적으로 필요하며, 시행 후 ORS를 시행하고 TSH 목표농도를 재설정하도록 하였다.

(3) 갑상선전절제술 직후 목표 TSH 농도

핵심질문 3. 갑상선전절제술 후 갑상선분화암 환자에서 TSH를 억제해야 하는가?

II.2.1.C. 갑상선전절제술을 받은 갑상선분화암 환자에서 일률적으로 혈청 TSH 농도를 0.1 mIU/L 미만으로 억제하는 것은 권고하지 않는다. 권고수준 1

II.2.1.D. 갑상선전절제술 후 초기평가에서 저 또는 중간위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자는 초기 혈청 TSH 농도를 2.0 mIU/L 미만의 정상범위 이내로 유지한다. 권고수준 2

II.2.1.E. 갑상선전절제술 후 초기평가에서 고위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자는 초기 혈청 TSH 농도를 정상범위(하한치)보다 낮게 유지한다. 권고수준 2

III.2.1.F. 원격전이 등 잔존 병소가 존재하는 갑상선분화암 환자는 초기 혈청 TSH 농도를 0.1 mIU/L보다 낮게 유지한다. 권고수준: 2

[임상적 고려사항]

- 1) 혈청 TSH 농도 수준은 환자의 나이, 기저질환 등에 따라 이득과 위해를 고려하여 정상범위 내에서 완화를 고려할 수 있다.
- 2) TSH 정상범위는 인구집단의 정상범위를 기준으로 하거나(참고: 2013-2015년 국민건강영양조사 0.62-6.86 mIU/L, Roche사 키트), 정상범위가 불확실한 경우에는 국내에서 사용되는 키트들의 중앙값을 고려하여 하한치 0.3 mIU/L, 상한치 4.0 mIU/L를 사용할 수 있다.

갑상선전절제술 시행받은 환자를 대상으로 한 연구들의 메타분석 결과,⁹⁰⁾ 전체 대상군에서 혈청 TSH 농도를 0.1, 0.5, 또는 2.0 mIU/L 기준으로 나누어 분석했을 때 재발위험도의 통계적인 차이는 확인되지 않았다. 그러나 이는 각 연구에 포함된 환자군의 임상적 위험인자와 치료 강도의 이질성에서 기인한 결과로 해석된다. 실제로 저위험군과 엽절제술 환자가 다수 포함된 연구에서는 강한 TSH 억제의 이득이 관찰되지 않았고, 혈청 TSH 2.0 mIU/L 이상으로 유지하는 것 역시 전체 분석에서는 재발위험도의 차이가 없었다. 다만, 이질성이 큰 1개의 연구를 제외한 민감도 분석에서 재발위험이 36% 증가하였다. 따라서, 본 권고안에서는 갑상선전절제술을 받아 LT4 복용이 필요한 경우에는 저위험 또는 중간위험군 환자라 하더라도 수술 직후 초기 혈청 TSH를 2.0 mIU/L 미만의 정상범위로 유지하도록 권고하였다.

한편, 중간 및 고위험군 비중이 높고 전절제술과 방사성요오드 치료를 시행한 연구들을 대상으로 한 민감도 분석에서는 TSH를 0.1 mIU/L 이상으로 유지할 경우 재발위험이 2.27배(95% 신뢰구간 1.29-3.99) 유의하게 증가하였다. 특히, 원격전이 등 잔존병소가 있는 갑상선분화암 환자에서 혈청 TSH 0.1 mIU/L 이상으로 유지하는 경우 TSH 0.1 mIU/L 미만으로 유지하는 환자에 비해 재발위험도가 3.3배 증가하였다. 이에 따라 수술 직후 초기평가에서 고위험군으로 분류된 환자들 중, 잔존 병소나 원격전이가 확인된 고위험군에서는 2024년 권고안과 동일하게 수술 직후부터 0.1 mIU/L 미만으로 목표농도를 유지하도록 하였다. 그러나, 그렇지 않은 환자에서는 TSH 억제 수위를 완화하여 합병증 위험을 낮추어 최소한 정상 이하의 하한치 미만으로 TSH 목표농도를 유지하도록 권고하였다. 이후 TSH 목표농도는 ORS를 시행하여 재설정하는 것이 필요하며, 특히 방사성요오드 치료를 시행한 경우에는 치료 6-12개월 이내 ORS를 시행하도록 한다.

II.2.2. 추적관찰 중 지속적위험분류(ORS)에 따른 추적 중 TSH 목표농도

[완전반응 또는 불명확반응]

II.2.2.A. 저 또는 중간위험군으로 분류된 갑상선 분화암 환자가 추적 평가에서 완전 또는 불명확반응을 보이는 경우에는 TSH를 정상범위로 유지한다. 권고수준 2

II.2.2.B. 고위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자가 추적 평가에서 완전 또는 불명확반응을 보이는 경우에는 2.0 mIU/L 미만의 정상범위로 완화 유지한다. 권고수준 2

[생화학적 불완전반응]

II.2.2.C 저 또는 중간위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자가 추적 평가에서 생화학적 불안전반응을 보이는 경우에는 2.0 mIU/L 미만의 정상범위로 유지한다. 권고수준 2

II.2.2.D. 고위험군으로 분류된 갑상선분화암 환자가 추적 평가에서 생화학적 불완전반응을 보이는 경우 지속적으로 정상범위(하한치)보다 낮게 유지한다. 권고수준 2

[구조적 불완전반응]

II.2.2.E. 원격전이 등 잔존 병소가 존재하는 갑상선분화암 환자는 혈청 TSH 농도를 0.1 mIU/L 미만으로 유지한다. 권고수준 2

[임상적 고려사항]

- 1) 혈청 TSH 농도 수준은 추적 기간 및 추적 중 재발 의심 소견 여부(특히 지속적 위험도평가에서 완전반응인 경우), 환자의 나이, 기저질환 등에 따라 이득과 위해를 고려하여 정상범위 내에서 완화를 고려할 수 있다.
- 2) 갑상선호르몬제(LT4)를 복용하지 않는 환자에서 추적 중 혈청 TSH 농도가 변화하는 경우, 갑상선호르몬 농도가 정상이라면, 요오드 과잉섭취를 제한하고 1회 이상의 추적검사를 시행한 후 LT4의 투여 여부를 결정한다.
- 3) LT4를 복용 중인 환자에서는 추적 중 혈청 TSH 농도가 변화하는 경우, 복용 방법을 준수하고 측정된 것인지를 확인하여야 한다.

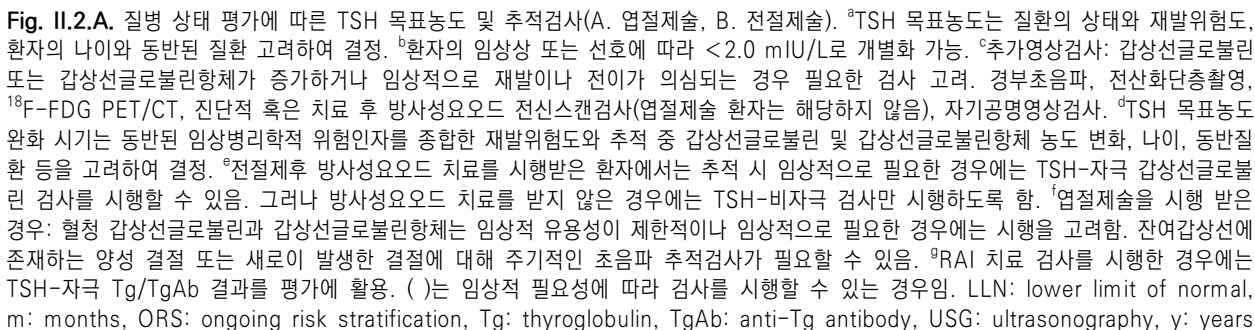
- 4) TSH 정상범위는 인구집단의 정상범위를 기준으로 하거나(참고: 2013-2015년 국민건강영양조사 0.62-6.86 mIU/L, Roche사 키트), 정상범위가 불확실한 경우에는 국내에서 사용되는 키트들의 중앙값을 고려하여 하한치 0.3 mIU/L, 상한치 4.0 mIU/L를 사용할 수 있다.

지속적위험분류(ORS)에 따른 각 반응군에서 적절한 TSH 목표농도와 기간에 대한 장기 추적 결과나 전향적 연구는 아직까지 없다. 다만, 중앙값 105개월간 501명의 방사성요오드 치료 후 경과를 후향적으로 분석한 연구에서 초기위험군 분류와 AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM (tumor-node-metastasis) 8판 병기체계는 ORS와 밀접한 상관관계를 보였다.⁹¹⁾ 불명확 및 생화학적 불완전반응을 보인 환자의 대부분이 추가 치료 없이 완전반응으로 호전되었고, 대부분의 질병 진행 및 사망은 초기위험군 상 고위험군 또는 ORS에서 구조적 불완전반응을 보인 환자에서 발생하였다. 따라서, 초기위험군과 상관없이 구조적 불완전반응을 보인 환자는 특별한 금기사항이 없는 한 혈청 TSH 농도를 계속 0.1 mIU/L 미만으로 유지하는 것이 바람직하다.⁹¹⁾ 다만, 심각한 기저질환 동반 여부 및 TSH 억제에 따른 합병증의 위험도를 고려하여 목표 TSH 농도를 조정하는 것이 필요할 수 있다.

(1) 완전반응으로 평가된 경우

ORS에서 완전반응으로 평가된 경우의 재발위험도는 높지 않다. 2019년 ESMO 권고안에서는 완전 반응을 보이는 환자에서 TSH 농도를 0.5-2.0 mIU/L로 유지하도록 하였다.¹⁹⁾ 2022년 영국의 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁹²⁾ 권고안에서는 고위험군이 다수를 차지하는 방사성요오드 치료 후 완전반응을 보인 환자에서 TSH 0.3-2.0 mIU/L로 평생 유지할 것을 권고하였다.⁹²⁾ 이를 감안하여, 본 권고안에서는 고위험군을 포함한 모든 환자에서 ORS에서 완전반응을 보인 경우에는 TSH 억제를 권고하지 않았다(Table II.2.A, Fig. II.2.A).

수술 직후 TSH 목표농도 부분에서 제시한 메타분석에서 저위험군과 열절제술 환자가 다수 포함된 연구에서는 강한 TSH 억제의 이득이 관찰되지 않았다.⁹⁰⁾ 비록 이질성이 큰 1개의 연구를 제외한 경우 TSH >2.0 mIU/L 유지한 환자에서 재발위험이 증가하였고, 미국의 다기관연구결과(NTCTCS Registry)를 재발위험군에 따



라 추가 분석하였을 때⁹⁰⁾ 저-중간위험군이라도 TSH 2.0 mIU/L 초과 유지한 환자에서 재발위험이 2.6-2.7배 증가하는 소견을 확인하였으나, 이 연구들은 다양한 대상군이 포함된 결과로서 완전반응 혹은 불명확반응을 대상에 적용할 수 없다. 국내 다기관 연구에서 전절제술을 시행받은 후 초기 6개월에 시행한 ORS에서 완전, 불명확, 생화학적 불완전반응을 보인 경우 10년 재발률이 각 0.2%, 3.2%와 11.8%였다. 이러한 완전반응에서의 낮은 재발률을 고려하여, 본 권고안에서는 저위험 또는 중간위험군 환자는 목표 TSH 농도를 정상범위 내로 유지하도록 완화하였으며, 초기 고위험군 환자에서도 수술 직후보다 완화하여 혈청 TSH를 2.0 mIU/L 미만의 정상범위로 유지하도록 권고하였다.

갑상선엽절제술을 시행받은 경우에도, 앞서 언급한 메타분석 결과에서 TSH를 2.0 mIU/L 미만으로 유지한 경우 재발률의 감소가 없었지만,⁸⁷⁾ 중간-고위험군에서의 연구에서 TSH 4.0 mIU/L 이상인 경우 10년 무병생존율이 감소하고,⁸⁸⁾ 엽절제술 후 LT4 보충 자체가 재발위험을 낮춘다는 보고가 있다.⁸⁹⁾ 또한 국내 다기관 연구에서 저-중간위험군에서 엽절제술 후 TSH 4.0 mIU/L 이상인 경우 정상범위내 유지군보다 10년 무병생존율이 유의하게 낮은 결과를 보여, 본 권고안에서는 완전반응을 보인 저-중간위험군 엽절제술 환자에서도 재발위험을 낮추기 위해 TSH를 정상범위내에서 유지하도록 권고하였다.

본 권고안에서 엽절제술 환자에서 갑상선글로불린과 항체에 따른 반응평가분류를 적용하지 않으므로, 기존에 엽절제술 후 불명확반응 또는 생화학적 불완전반응으로 분류되었던 환자가 완전반응에 포함된다. 국내 후향적 연구에서 엽절제술을 시행한 619명의 갑상선유두암 환자에서 중앙값 103개월의 경과 관찰 중에 기존 분류에 따라 완전반응 1.6%, 불명확반응 3.8%, 생화학적 불완전반응 2.9%에서 구조적 재발이 발생하였는데, 수술 후 1년째 TSH 농도가 높은 군(TSH 3.41 vs. 9.67 mIU/L)에서 유의하게 재발이 많았지만 2년째의 TSH 농도는 재발과 상관이 없었다.⁴⁰⁾ 최근 메타분석에서 TSH 2.0 mIU/L 이하로 유지한 2,455명의 저위험군 환자에서 평균 5년 이상(평균 60개월, 중앙값 100개월) 추적한 7개 연구 결과 재발률은 2.3%로 낮았으나, 그 이상으로 유지된 경우와 차이를 보이지 않았다.⁸⁷⁾ 즉, 기존에 불명확 또는 생화학적 불완전반응으로 분류된 경우라도 TSH를 2.0 mIU/L 이하로 유지할 근거가 충분하지 않다.

또한, 엽절제술 후 TSH 목표농도를 2.0 mIU/L 이하로 유지하기 위해서는 73%-87%의 환자가 1년 이내 LT4의 복용이 필요하였다.^{93,94)} 갑상선기능저하증은 측정기

트의 정상 상한치를 4.2-5.5 mIU/L로 정의한 연구들에서는 엽절제술 후 약 60%에서 2년 이내에 갑상선기능저하증으로 진행하였으며,^{95,96)} 이후 매년 2% 정도로 갑상선기능저하증이 추가로 발생하였다.⁹⁶⁾ 현재 추적 중인 국내의 저-중간위험군 환자의 엽절제술 후 TSH 목표농도에 대한 전향적 다기관연구⁹⁷⁾ 대상자의 중간 분석에서 48개월 추적 시 TSH를 2.0 mIU/L 미만으로 유지하기 위해서는 97%에서 LT4의 복용이 필요하고, 정상범위를 목표로 하는 경우에도 50%-70%에서 LT4 보충이 필요하였다. 다만, 일반적인 무증상갑상선기능저하증 환자의 치료 기준인 TSH 7.0 또는 10.0 mIU/L에서 LT4 복용을 시작한다면 10%-20%에서만 LT4 보충이 필요할 수 있다.⁹⁷⁾ 그러나 TSH가 정상범위 상한치 이상으로 유지된 경우에는 재발위험이나 잔여갑상선에서 새로운 갑상선암이 발생할 우려가 있다.⁹⁷⁾ 그러므로, 이에 대한 근거가 제시되기 전까지는 LT4 복용에 따른 위해가 우려되지 않는 한 완전반응(기존의 불명확 또는 생화학적 불완전반응 포함)으로 평가된 엽절제술을 받은 저-중간 위험군에서는 정상범위 내로 TSH 목표농도를 유지하도록 한다.

한편, 엽절제술을 받고 추가적인 치료 없이 완전반응을 보인 초기 고위험군 환자에서는 전절제술을 받은 경우와 동일하게 수술 직후보다 완화하여 혈청 TSH를 2.0 mIU/L 미만의 정상범위로 유지하도록 한다.

(2) 불명확반응으로 평가된 경우

본 권고안에서는 엽절제술을 시행받은 환자에서 갑상선글로불린과 항체의 임상적 유용성이 불분명하여, 이를 지속적위험분류의 반응평가 기준에서 제외하였다. 이에 따라 엽절제술을 시행받은 환자는 불명확반응 및 생화학적 불완전반응에 해당하지 않는다.

전절제술을 시행받은 환자에서도 불명확반응 또는 생화학적 불완전반응을 보이는 경우는 알려진 재발률이 확실하지 않다. 그러므로 적절한 목표 TSH 농도에 대한 근거도 불분명하다. 영국 NICE 권고안에서는 불명확반응을 보인 환자에서는 초기위험군에 무관하게 TSH 0.1-0.5 mIU/L로 유지할 것을 권고하였고, 10년 이상 TSH 억제제를 지속해 온 환자들에게 위험과 이득의 개별화된 평가 후에 TSH 억제 유지 여부를 결정하도록 하였다.^{82,92)}

국내 다기관 연구에서 전절제술을 시행받은 후 초기 6개월에 시행한 ORS에서 불명확 또는 생화학적 불완전반응을 보인 환자에서 추적 중 혈중 갑상선글로불린이 감소되는 경우가 2년 추적 시 각각 58.8%와 84.0%였고, 초기 평가에서 완전, 불명확, 생화학적 불완전반응을 보

인 경우 10년 재발률이 각 0.2%, 3.2%와 11.8%로 불명확 반응에서 생화학적 불완전반응보다 낮은 재발률을 보여 주었다. 뿐만 아니라 초기 불명확반응을 보였던 재발환자 중 7.1%는 2년째 추적 ORS에서 생화학적 불완전반응으로 진행하였다. 그러므로 불명확환자에서 추적 중 ORS의 변화 양상과 상대적으로 낮은 재발률을 고려하여, 전절제술 후 불완전반응을 보인 환자에서는 목표 TSH 농도를 완전반응을 보인 경우와 동일하게 제안하였다.

(3) 생화학적 불완전반응으로 평가된 경우

전절제술을 시행받은 환자에서 생화학적 불완전반응을 보이는 경우에는 초기 저위험군과 중간위험군 환자에게는 목표 TSH 농도를 2.0 mIU/L 미만의 정상범위로 하되, 초기 고위험군에서는 재발위험도를 고려하여 목표 TSH를 정상범주 하한치 미만으로 유지하도록 권고하였다.

그러나, TSH 목표농도 유지 기간에 대해서는 명확하게 알려진 바가 없으므로, 고위험군에서 생화학적 불완전반응을 보이더라도, 추적 중의 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체의 변화 양상이나 초음파 소견 등을 고려하여 TSH 목표농도를 조정할 수 있다. 즉, 처음 5년 동안은 TSH를 정상 하한치 미만으로 유지하고, 이후 안정적인 경우에는 2.0 mIU/L 미만의 정상범위로 조정하는 것을 고려할 수 있다.

다만, 미국의 다기관연구(NTCTCS Registry)의 추가 분석에서도 초기 고위험군에서 TSH를 2.0 mIU/L 보다 높게 유지한 환자에서 재발의 위험도가 4.9 (95% 신뢰구간 1.29-18.70)로 상승한 것을 고려할 때, 고위험군에서는 TSH 목표농도를 완화하는 경우에도 가급적 TSH 2.0 mIU/L로 유지하는 것을 권고한다.⁹⁰⁾ 반대로, 갑상선글로불린치가 매우 높거나 급격히 상승하는 경우에는 TSH 억제 정도에 따른 변화에 따라 TSH 농도를 0.1 mIU/L보다 낮게 유지하는 것이 필요할 수 있다.

(4) 구조적 불완전반응을 보이는 경우

구조적 불완전반응, 즉 재발 또는 전이 병변이 확인된 경우에는 TSH를 0.1 mIU/L 미만으로 유지하는 것이 치료 후 재발위험도를 유의하게 낮추었다(위험비 2.27, 95% 신뢰구간 1.29-3.99). 특히, 원격전이 등 잔존병소가 있는 갑상선분화암 환자에서 혈청 TSH 0.1 mIU/L 이상으로 유지하는 경우 TSH 0.1 mIU/L 미만으로 유지하는 환자에 비해 치료 후 재발위험도가 3.3배 증가하였다.⁹⁰⁾ 그러므로, 잔존 병소나 원격전이가 확인된 경우에는 초기위험군

분류에 무관하게, TSH 억제의 위험이 우려되지 않는 한 추적 중 TSH를 0.1 mIU/L 미만으로 유지하도록 한다.

II.2.3. 장기 추적 중 TSH 목표농도의 조정

핵심질문 4. 합병증 고위험군이 갑상선암으로 수술을 받은 경우에도 TSH를 억제해야 하는가?

II.2.3. 갑상선자극호르몬 억제에 따른 합병증 발생의 위험도가 높은 경우에는 지속적위험분류에 따른 TSH 목표농도의 완화를 고려한다. 권고수준 2 [임상적 고려사항]

합병증 발생 위험도가 높은 환자군은 폐경 후 여성, 75세 이상 노인, 골밀도 감소, 심방세동 과거력이 있는 환자가 해당한다. 이러한 환자에서 TSH 0.1 mIU/L 미만의 억제는 합병증 발생의 위험을 특히 더 높이므로 주의가 필요하다.

(1) 장기 추적 중 TSH 목표농도의 완화

미국의 전향적 다기관 연구에서 모든 병기의 갑상선암 환자에서 TSH 2.0 mIU/L 미만으로의 억제는 생존율과 무질병생존을 유의하게 개선시켰으나 TSH가 측정되지 않을 정도의 과도한 억제는 추가적 이득은 없었다. 따라서, 장기간의 TSH 억제가 가지는 부작용을 고려하면 치료 반응에서 구조적 질환이 명확하지 않은 경우에는 환자의 나이와 동반된 질환 등을 고려하여 TSH 목표농도를 완화할 수 있다.⁹⁸⁾

그러나 장기 추적 중, 언제 혈청 TSH 억제를 완화하여야 하는가에 대해서는 보고된 바가 매우 적다.^{76,79)} Sugitani와 Fujimoto의 연구에서는 혈청 TSH 0.1 mIU/L 미만으로 억제하는 환자에 한해서 갑상선중독증의 증상이 있거나 골밀도의 감소, 또는 협심증이나 심방세동 등 강한 TSH 억제로 인한 부작용이 확인된 경우에만 LT4를 감량하였다.^{16,76)} Klubo-Gwiczdzinska 등⁷⁹⁾의 연구에서는 6-12개월마다 치료에 따른 위험도를 지속적으로 평가하고 그에 따라 TSH 억제 수준을 조정했다고 기술하고 있으나, 혈청 TSH 억제를 완화하는 특정 시점에 대한 언급은 없었다.

갑상선분화암의 치료 범위와 혈청 TSH 억제 수준의 개별화 및 완화가 2015년 미국갑상선학회 권고안에서 다루어지기 시작하였으나,⁷⁾ 혈청 TSH 억제 수준을 완화하는 시기에 대한 근거는 아직 부족하다. 다만, 장기 추적 시에는 지속적으로, 특히 병변에 대한 치료가 시행된 경우에는 치료 6-12개월 정도에는 ORS를 시행하여 질병상태를 평가하고, 이에 따라 적절하게 혈청 TSH 농

도를 재설정하도록 한다.

환자의 나이와 기저질환 등을 고려하여 TSH 억제로 인한 위험이 우려되는 경우에는 TSH 억제 수준을 완화하는 것이 필요하다. 미국의 SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) data (1975-2016) 연구에서는, 갑상선암 진단 3년 이후부터는 갑상선암 이외의 사망이 사망의 주된 요인이고(46%), 특히 심혈관 질환이 가장 흔한 사망 원인(21%)이었다.⁹⁹⁾ 국내 단일기관 연구에서는 TSH 0.1 mIU/L 미만으로 4년 이상 유지한 경우 골다공증 진행이 가속화되었다.¹⁰⁰⁾ 따라서, 특히 TSH 목표농도를 정상 이하한치보다 낮게 유지하도록 권고한 생화학적 불완전반응을 보이는 초기 고위험군 환자에서는 초기 또는 추가 치료 후 5년 정도의 추적 시점에서는 ORS 분류 자체의 변화는 없더라도, 특히 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체 수치가 안정적이거나 감소하는 추세인 경우에는 이득과 위험에 따른 TSH 목표농도 완화 여부를 고려한다.

혈중 TSH 농도를 2.0 mIU/L 또는 정상범위로 목표하는 경우에도 장기 추적 시 이를 완화하는 것이 필요한지는 확실하지 않다. 다만, 권고되고 있는 TSH 목표농도 유지에 필요한 것보다 과한 LT4를 처방하지 않도록 주의가 필요하다. 특히, 미국 내분비내과 의사와 외과의를 대상으로 시행한 최근의 설문조사 결과에서는 재발의 위험도가 아주 낮은 갑상선분화암 환자임에도 불구하고 30%에서 TSH 억제 치료가 시행되고 있어 권고안과는 많은 차이가 있었다.¹⁰¹⁾ 이는 임상에서 불필요하게 TSH 억제 치료와 이로 인해 초래될 수 있는 합병증을 줄이기 위한 노력이 필요함을 시사한다.

(2) 기저질환과 합병증 발생위험도에 따른 TSH 목표 조정

갑상선분화암 환자에서는 장기간의 TSH 억제와 치료와 관련하여 심혈관계 합병증의 위험이 증가할 수 있다.⁸⁰⁾ 최근 메타분석 연구에서 중앙값 8.6년의 TSH 억제 치료가 심방세동(위험비 1.58, 95% 신뢰구간 1.40-1.77)과 뇌경색(위험비 1.14, 95% 신뢰구간 1.09-1.20)을 유의하게 증가시켰고 전체사망(위험비 2.04, 95% 신뢰구간 1.02-4.07) 역시 의미있게 증가시켰다.¹⁰²⁾ 또한 갑상선분화암 환자에서 TSH가 0.02 mIU/L 미만으로 과도하게 억제된 경우 생존율이 더 낮았으며, 이러한 경향은 치료에 완전 반응을 보이는 환자에서 더 뚜렷하였다.⁶¹⁾ 따라서, TSH 억제 치료의 이득과 잠재적 위험을 함께 고려하여 환자 개개인에 맞는 목표 TSH 농도를 설정하여야 한다.

TSH 억제 치료에 따른 합병증 발생의 고위험군으로

는 폐경 후 여성, 골감소증 또는 골다공증의 병력이 있는 환자, 75세 이상의 고령 환자, 그리고 부정맥의 과거력이 있는 환자를 들 수 있으며, 이러한 환자군에서는 TSH 억제 치료에 따른 위험이 더욱 클 수 있다.⁷⁾ 여러 연구에서 폐경 후 여성은 TSH 억제 치료 시 유의한 골손실을 보이는 것으로 보고되었다. Sugitani와 Fujimoto¹⁰³⁾가 시행한 무작위 대조 연구에서는 폐경 후 여성에서 TSH 억제 치료 1년 후부터 골밀도 감소가 관찰되었으며, 특히 TSH를 0.1 mIU/L 미만으로 과도하게 억제한 경우 골손실이 더욱 뚜렷하였다. 또한 6년 이상 지속된 장기간의 TSH 억제 치료는 척추 골절의 주요 위험인자가 될 수 있다.¹⁰⁴⁾

합병증 발생 위험은 연령 증가와 함께 더욱 커지며, 특히 75세 이상에서는 TSH 억제 치료와 관련된 부정맥, 골다공증 및 불면증의 위험이 증가할 수 있다.¹⁰⁴⁾ 따라서 재발 방지를 위해 TSH를 정상의 하한치 이하로 억제하도록 권고되는 고위험군 환자라 하더라도, 장기 추적 관찰 과정에서는 환자의 나이, 기저질환 및 합병증 발생 위험도를 함께 고려하여 TSH 목표농도를 조정할 필요가 있다. 또한 골소실의 위험이 있는 폐경기 전후의 여자 환자에서는 칼슘보조제와 비타민D의 필요성과 골다공증 진행 여부를 평가하면서 적절한 추적과 치료를 고려해야 한다.¹⁰⁵⁾ 고령 환자에서는 좌심실 비대와 빈맥의 증가를 방지하기 위해 베타차단제의 사용을 고려할 수 있다.^{98,106)}

II.3. 갑상선분화암의 추적검사 방법

갑상선분화암 환자의 추적검사로는 혈액검사로 혈청 TSH, 갑상선호르몬, 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체와 경부초음파검사가 중요하다. 임상적 상황에 따라 경부초음파유도하 세침흡인검사 및 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사, 경부 및 흉부 전산화단층촬영검사, 진단적 방사성요오드 전신스캔, ¹⁸F-FDG PET/CT 스캔검사가 도움이 될 수 있다.

II.3.1. 갑상선기능검사

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

(1) 혈청 TSH

체내 갑상선호르몬의 적정 농도를 유지하기 위해 LT4를 복용 중인 모든 환자에서 혈청 TSH를 최소 12개월 간격으로 측정하여 LT4의 용량을 조절하여야 한다. 혈중 TSH 농도의 측정은 재발 방지 효과를 위해 TSH 목표농도로 유지하고 있는지를 확인하기 위해서도 중요하다. 본 권고안에서는 득실을 고려하여 초기위험군 분류뿐 아니라 추적 중 질병의 상태를 꾸준히 재평가한 ORS 구분에 따라 TSH 목표농도를 개별화하였으며, 장기 추적시에는 많은 경우에 정상범위(normal range)를 목표로 제시하였다.

다만, 저위험군 환자에서 LT4를 복용하지 않으면서 TSH를 목표농도로 유지하고 있는 경우 TSH를 측정하는 적절한 간격은 확실하지 않다. 보고에 따르면 엽절제술 후 약 60%에서 2년 이내에 갑상선기능저하증으로 진행하였으며,^{95,96)} 이후 매년 2% 정도로 갑상선기능저하증이 추가로 발생하였다.⁹⁶⁾ 그러므로 이를 고려한 TSH 추적이 필요하며, 5년 이상의 장기 추적 중에도 갑상선기능저하증의 증상이 의심되는 경우에는 갑상선기능을 측정해야 한다.

(2) 혈청 갑상선호르몬

TSH 목표농도를 유지하는데 있어서 LT4 과투여에 의한 합병증을 최소화하기 위해서는, 해당 목표농도를 유지할 수 있는 가능한 한 최소 용량을 복용할 수 있도록 한다. 이를 위해서 유리 T₄ 측정이 도움이 될 수 있는데, LT4 복용 직전에 측정한 유리 T₄ 농도가 하루 중 가장 낮은 농도이므로, 이를 감안하여 LT4 복용 전에 측정한 유리 T₄의 농도를 적절한(정상범위 중 높지 않은) 정상범위로 유지되도록 한다.

유리 T₄와 TSH와 비교하여 유리 T₃는 일중 변동이 더 많고, 나이가 들어가면서 유리 T₄는 증가하지만 유리 T₃는 지속적으로 감소하여 유리 T₄와 비교하여 유용성이 낮다. 그러나, 노인의 갑상선기능저하증의 진단과 시상하부-뇌하수체-갑상선 축 평가 등 일부 환자에서 도움이 될 수 있다.¹⁰⁷⁾ 유리 T₄는 정상임에도 불구하고 갑상선기능저하증 증상을 가진 나이 많은 성인에서 유리 T₃가 낮게 측정되며,¹⁰⁷⁾ LT4 보충 치료에도 불구하고 갑상선기능저하증 환자 특히 갑상선절제술 이후 약 10%-15% 환자에서 지속적인 갑상선기능저하증 증상을 호소한다.¹⁰⁸⁾ 그러므로 이들에서는 유리 T₃의 측정이 도움이 될 수 있다.

그러나, 대부분의 권고안에서 갑상선기능저하증을 치료하기 위해 LT4와 LT3 제제의 병합치료는 일차치

료로 권장하지 않는다. 잔여갑상선기능을 고려하여 혈중 T₃ 혹은 유리 T₃가 낮은 환자에서 병합치료가 도움이 될 수 있다는 보고도 있지만, 관계가 없다는 연구도 있기 때문에 이에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.^{109,110)}

II.3.2. 혈청 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체의 측정

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

[임상적 고려사항]

추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 증가한 경우, 측정 검사상의 오류를 확인하기 위해 반복 측정한다.

혈청 갑상선글로불린 측정은 잔존 병소나 재발을 추적하는 중요한 검사이다. 특히, 혈청 갑상선글로불린의 시간 경과에 따른 변동을 추적하면 도움이 된다. TSH-자극 또는 비자극 혈청 갑상선글로불린 농도가 점점 증가하면 장차 구조적인 병소가 발견될 수 있음을 의미한다.^{111,112)} 혈청 갑상선글로불린의 배가시간의 감소는 재발의 유용한 예측 인자이다.^{17,113)}

미국갑상선학회에서는 갑상선글로불린의 측정 참조표준으로 BCR-457을 채택하고, 민감한 측정방법을 사용하도록 권고하였다.⁹⁾ 국내 상용화되고 있는 대부분의 2세대 갑상선글로불린 측정법들은 참조 표준으로 BCR-457을 채택하고 있으며 검출한계 0.1 ng/mL 미만, 기능적 민감도 0.2 ng/mL 미만인 민감한 측정방법(소위 highly-sensitive assay)이다. 다만, 갑상선글로불린 측정값은 검사시약이 인지하는 갑상선글로불린의 에피토프의 차이, 당화정도나 분자구조의 다양성, 환자 혈청내 다른 물질과의 간섭 등에 따라 달라질 수 있다. 그러므로, 참고 표준을 사용한 측정법이라 하더라도 측정 키트 및 방법에 따라서 차이를 보일 수 있어, 변화 여부를 추적하기 위해서는 동일 기관에서 같은 방법으로 측정하는 것이 이상적이며, 변경 시에는 이를 감안하여 평가하여야 한다.¹¹⁴⁾ 또한, 추적 중 혈청 갑상선글로불린이 증가한 경우, 이를 반복 측정하여 측정 검사상의 오류를 확인해야 한다.

또한, 갑상선글로불린항체가 있으면 위음성 결과가 나올 수 있다. 특히 갑상선글로불린항체의 변동성에 의

하여 실제로 존재하는 혈중 갑상선글로불린이 위음성이 되는 경우, 혈중 존재하지만 측정되지 않은 항체에 의해서 혈청 갑상선글로불린이 검출되지 않는 오류 등이 나타날 수 있음을 주의해야 한다.¹¹⁵⁾ 그러므로 혈청 갑상선글로불린은 항상 면역계량법(immunoassay)을 사용하여 동시에 측정한 혈청 갑상선글로불린항체 수치를 고려하여 해석해야 한다.

갑상선글로불린항체의 변동성이 나타나는 경우는 수술 후 일시적인 면역 반응으로 증가할 수 있고, 방사성요오드 치료 후에도 증가할 수 있다.¹¹⁶⁾ 수술 병리조직검사에서 하시모토 갑상선염이 배후에 관찰되면 갑상선글로불린항체의 존재를 고려하여야 하고, 이 경우 수술 전 검사에서 갑상선글로불린항체 음성이었다면 추후에는 다른 검사법으로 갑상선글로불린항체를 측정하여야 한다.¹¹⁷⁾ 하시모토 갑상선염이 없는 환자에서 수술 직후에 갑상선글로불린항체가 높으면 재발의 가능성을 시사하기 때문에 방사성요오드 치료를 시행하기 전에 갑상선글로불린항체를 측정하는 것이 좋다.¹¹⁸⁾ 이와 유사하게, 처음에는 갑상선글로불린항체가 양성이었다가 음성이 되었지만 이후 점진적으로 항체가 증가되는 경우는 재발이나 진행을 암시한다. 반대로, 갑상선글로불린항체가 감소되는 것은 치료가 성공적임을 시사한다.^{118,119)} 이처럼 동일한 방법으로 갑상선글로불린항체를 순차적으로 측정하면 정상 갑상선, 하시모토 갑상선염 및 종양의 잔존병소에 대한 정량적인 지표로 사용할 수 있다.¹²⁰⁻¹²²⁾

갑상선전절제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받고, 경과 관찰할 때 병소가 지속되지 않는 환자에서는 3년 정도 지나면 갑상선글로불린항체는 대개 소실된다.^{116,122)} 갑상선글로불린항체가 새로 나타나거나 증가되는 양상을 보이면 재발이나 지속되는 병소의 위험이 높다는 것을 의미하며 사망률이 증가된다는 연구 결과들이 있다.^{116,119,121,123)}

(I) 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행한 환자에서의 혈청 갑상선글로불린

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

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

II.3.2.D. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받은 갑상선분화암 환자에서 추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 상승하는 경우 재발에 대한 추가 검사를 고려한다. 권고수준 2

[임상적 고려사항]

- 1) 반복 측정한 TSH-비자극 갑상선글로불린이 1.0 ng/mL 이상이거나 0.2-1.0 ng/mL이면서 추적 중 지속적으로 상승하는 경우(생화학적 불완전반응)에는 재발 병소 여부를 확인하기 위한 영상 검사를 고려한다.
- 2) TSH-비자극 갑상선글로불린이 0.2-1.0 ng/mL 사이에서 상승하지 않거나 감소하는 경우(불명확반응)에는 혈청 갑상선글로불린을 주기적으로 추적한다.
- 3) 장기 추적 중 지속적으로 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 0.2 ng/mL 미만으로 측정되면, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 검사의 추적 간격을 완화하거나, 임상적으로 재발이 의심되는 경우에 시행할 수 있다.

갑상선전절제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행한 환자에서 혈청 갑상선글로불린 측정은 잔존암과 재발을 진단하는 민감도와 특이도가 높은 검사로서, 이를 측정하여 재발위험이 낮은 환자의 향후 무병 생존 정도를 예측할 수 있다.¹²⁴⁾ 그러나 잔존 병소가 작거나, 갑상선글로불린항체가 존재하거나 종양세포의 갑상선글로불린 생산 및 분비 능력이 저하된 경우에는 TSH-자극 글로불린 또는 민감한 검사법으로 측정한 갑상선글로불린 농도가 위음성으로 나타날 수 있다.^{125,126)} 따라서 혈청 갑상선글로불린 농도는 임상적으로 의미 있는 잔존암과 재발에 대한 예비검사로 판단해야 한다.

LT4 중단 또는 인간유전자재조합-TSH (recombinant human TSH; rhTSH) 투여로 TSH를 자극하는 것(TSH-자극 갑상선글로불린)이 혈청 갑상선글로불린의 재발 예측 민감도를 가장 높인다고 알려져 있다.¹²⁷⁾ 그러나, 이는 기능적 민감도가 1 ng/mL인 검사법을 적용한 결과에 기반한 것으로서, 현재 국내에서 사용되고 있는 기능적 민감도(functional sensitivity)가 0.2 ng/mL 이하인 측정법은 적용할 경우에는, TSH를 자극하지 않고 측정한 TSH-비자극 갑상선글로불린검사 결과도 유사한 예측력을 보인다.¹²⁸⁾

또한, 갑상선글로불린항체가 음성이면서 TSH-자극

갑상선글로불린 농도가 0.5-1.0 ng/mL 미만이면 경과 관찰 중에 재발이 없을 가능성은 대략 98%-99.5%으로 보고되었다.^{26,129-132)} 그러므로, TSH-비자극 갑상선글로불린이 검출되지 않고 경부초음파검사에 이상 소견이 없는 환자에게 추적 중 TSH-자극 갑상선글로불린 검사를 다시 시행할 필요는 없다.^{133,134)} 즉, 갑상선전절제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행한 환자는 장기 추적 시 갑상선글로불린과 항체를 TSH-비자극 상태, 즉 TSH 목표농도를 유지한 기저 상태에서 측정한다. TSH-자극 혈청 갑상선글로불린은 임상적으로 필요한 경우에 한하여 측정을 고려한다.

장기 추적 중 지속적으로 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 0.2 ng/mL 미만으로 측정되면, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 검사의 추적 간격을 완화하거나 임상적으로 재발이 의심되는 경우에 시행할 수 있다. 본 권고안에서는 TSH-비자극 갑상선글로불린의 측정 간격을 초기위험군 구분과 ORS 결과에 따라 제안하였다(Fig. II.2.A). 모든 저위험군(완전/불명확/생화학적 불완전반응)과 완전반응을 보인 중간위험군은 1-2년 간격으로, 불명확/생화학적 불완전반응을 보인 중간위험군과 모든 고위험군은 6-12개월 간격으로 추적을 고려한다. 저-중간위험군에서는 5년 정도 추적 후, 고위험군에서는 5-10년 정도 추적 후 안정적이면 추적 간격을 완화할 수 있다(Fig. II.2.A).

한편, 임상적으로 재발이나 전이가 없고 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 농도가 1.0 ng/mL 미만인 경우에도, 약 20%에서 초기 방사성요오드 치료 후 12개월에 시행한 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 >2.0 ng/mL의 결과를 보인 연구가 있다. 이 중 약 1/3에서 잔존 또는 재발 병소와 TSH-비자극 갑상선글로불린의 증가가 관찰되었다.^{111,135)} 그러므로, 혈청 갑상선글로불린 농도가 완전반응을 보인 경우에도 경과 중 다른 임상상을 고려한 추적 평가가 필요할 수 있다.

(2) 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행하지 않은 환자에서의 혈청 갑상선글로불린

핵심질문 5. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여제거술을 받지 않은 갑상선분화암 환자에서 혈청 갑상선글로불린 농도 측정이 재발 예측에 도움이 되는가?

II.3.2.E. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받지 않은 환자에서는 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린검사는 권고되지 않는다. 권고수준 2

II.3.2.F. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받지 않은 갑상선분화암 환자에서는 재발위험도 평가를 위해 추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린과 항체를 주기적으로 측정한다. 권고수준 2

II.3.2.G. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받지 않은 갑상선분화암 환자에서 추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 상승하는 경우 재발에 대한 추가 검사를 고려한다. 권고수준 2

[임상적 고려사항]

- 1) 반복 측정한 TSH-비자극 갑상선글로불린이 5.0 ng/mL 이상이거나 0.2-5.0 ng/mL이면서 추적 중 지속적으로 상승하는 경우(생화학적 불완전반응)에는 재발 병소 여부를 확인하기 위한 영상 검사를 고려한다.
- 2) TSH-비자극 갑상선글로불린이 0.2-5.0 ng/mL 사이에서 상승하지 않거나 감소하는 경우(불명확반응)에는 혈청 갑상선글로불린을 주기적으로 추적한다.
- 3) 장기 추적 중 지속적으로 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 0.2 ng/mL 미만으로 측정되면, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 검사의 추적 간격을 완화하거나 임상적으로 재발이 의심되는 경우에 시행할 수 있다.

저위험군 및 중간위험군 환자가 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여갑상선제거술이나 보조치료를 시행하지 않은 경우, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린과 경부초음파검사를 9-12개월 간격으로 시행하며 추적하였을 때, 대부분 환자는 경부초음파에서 이상 소견이 없고, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 <1.0 ng/mL이며, 부가적인 치료를 하지 않아도 혈청 갑상선글로불린이 낮게 유지되거나(<2.0 ng/mL) 점차 감소한다.³¹⁾ 이러한 경우 rhTSH 투여 후 갑상선글로불린을 측정하면 대상 환자의 절반 이상에서 1 ng/mL를 초과하기 때문에 굳이 TSH-자극 갑상선글로불린을 측정할 필요는 없다. 이러한 환자들은 LT4를 복용하면서 주기적으로 TSH와 갑상선글로불린을 측정하며 경과를 관찰한다.

잔여 정상갑상선 조직과 잔존하는 갑상선암의 병소를 구분하는 갑상선글로불린 농도에 대한 정확한 기준이 규명되어 있지 않으나, 시간 경과에 따라 증가되는 갑상선글로불린 농도는 갑상선 암조직의 증가를 시사한다.

갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받지 않은 9,753명의 갑상선암 환자를 분석한 국내 다기관 연구에서도 초기 농도가 0.2 ng/mL 미만이었더라도 재발 시에는 갑상선글로불린 수치가 시간에 따라 상승하는 경향을 보여, 지속적인 추적관찰을 통한 농도 변화 추이를 확인하는 것이 필요함을 확인할 수 있었다.²⁰⁾ 추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 상승한 경우에는 이를 반복 측정하여 검사상의 오류 여부를 확인하고, 반복 측정 후에도 5.0 ng/mL 이상, 또는 0.2-5.0 ng/mL 이면서 추적 중 지속적으로 상승하는 경우에는 재발 병소 여부를 확인하기 위한 영상 검사를 고려하며, 0.2-5.0 ng/mL 사이에서 상승하지 않거나 감소하는 불명확반응을 보이는 경우에는 혈청 갑상선글로불린을 주기적으로 추적하도록 한다.

TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린항체의 측정 주기를 완화할 수 있는 대상군과 추적 종료 시점에 대해서는 확실한 근거가 없다. 완전반응 또는 불명확반응을 보이는 대상환자들의 재발률이 낮고, 대부분 초기 및 추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 수치가 지속적으로 0.3-1.0 ng/mL 미만으로 낮게 유지되지만, 수술 후 5년 이상 지난 후에도 재발이 발생하기 때문이다. 다만, 장기 추적 중 지속적으로 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 0.2 ng/mL 미만으로 측정되면, TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 검사의 추적 간격을 완화하거나 임상적으로 재발이 의심되는 경우에 시행할 수 있다.

본 권고안에서는 TSH-비자극 갑상선글로불린의 측정 간격을 초기위험군 구분과 ORS 결과에 따라 방사성요오드 치료를 시행받은 환자군에서와 동일하게 제안하였다(Fig. II.2.A). 즉, 모든 저위험군(완전/불명확/생화학적 불완전반응)과 완전반응을 보인 중간위험군은 1-2년 간격으로, 불명확/생화학적 불완전반응을 보인 중간위험군과 모든 고위험군은 6-12개월 간격으로 추적을 고려한다. 저-중간위험군에서는 5년 정도 추적 후, 고위험군에서는 5-10년 정도 추적 후 안정적인 추적 간격을 완화할 수 있다(Fig. II.2.A).

(3) 갑상선엽절제술을 시행받은 환자에서의 혈청 갑상선글로불린

핵심질문 6. 갑상선엽절제술을 받은 갑상선분화암 환자에서 혈청 갑상선글로불린 측정이 재발 예측에 도움이 되는가?

II.3.2.H. 갑상선엽절제술을 받은 환자에서는 TSH-자극 혈청 갑상선글로불린 검사는 권고되지 않는다. 권고수준 2

II.3.2.I. 갑상선엽절제술을 시행한 갑상선분화암 환자에서 추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린의 측정을 고려할 수 있다. 권고수준 3

II.3.2.J. 갑상선엽절제술을 시행한 갑상선분화암 환자에서 추적 중 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 매우 높거나 지속적으로 상승하는 경우 재발에 대한 추가 검사를 고려한다. 권고수준 2

[임상적 고려사항]

1) TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린과 항체 측정은 재발예측력이 확실하지 않고, 기준치 또한 불분명하지만, 특히 다음과 같은 경우에 도움이 될 수 있다.

- 수술 후 6-12주에 측정하여 예상치 못한 비정상적인 상승 여부 확인.

- 추적 중 임상적으로 재발 또는 원격전이(특히 골전이)가 의심되는 경우.

2) 확인된 재발 병소는 없지만 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 지속적으로 증가하는 경우에는 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 및 항체의 추적검사를 시행한다.

갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료를 받은 환자와 달리 엽절제술을 받은 환자의 경우 갑상선글로불린항체의 측정이 잔여 갑상선조직의 영향으로 재발이나 전이를 예측하기 어렵고,¹³⁶⁾ 수술 후 기본 혈청 갑상선글로불린의 수치의 평균이 상이하며, 재발의 기준으로 할 만한 수치가 명확하지 않아 해석에 주의를 요한다.

권고안에서도 ORS 평가에서 혈청 갑상선글로불린과 항체 기준을 제외하였다. 또한 아직까지 갑상선글로불린을 얼마나 자주 측정하고 어떻게 해석해야 하는지에 대한 명확한 근거가 없어 추가적 연구가 필요하다.¹³⁷⁾ 즉, 장기적인 추적 중 혈청 갑상선글로불린 농도의 유용성에 대해서는 근거가 불확실하므로 혈청 갑상선글로불린 농도가 증가하지 않고 안정적인 경우에는 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린을 주기적으로 측정하는 것보다, 임상적으로 재발이 의심되는 경우에 측정을 고려하는 것이 적절할 수 있다. 향후 이에 대한 임상근거의 축

적 및 대규모 전향적, 후향적 연구가 더 필요한 상황이며, 엽절제술 후 혈청 갑상선글로불린의 추적관찰 여부는 환자의 임상적 상황에 따라 선택될 수 있다. 이에 본 권고안에서는 엽절제술을 시행받은 환자의 ORS 평가에서 혈청 갑상선글로불린과 항체 기준을 제외하였다.

그러나, 갑상선엽절제술 후 갑상선암 환자의 추적 중, 임상적 상황에 따라서 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린과 항체 측정을 고려해 볼 수 있는데, 특히 수술 후 6-12주에는 이를 측정하여 예상치 못한 비정상적인 상승 여부를 확인하는 것을 도움이 될 수 있으므로 이를 권고하였다.

추적 중에 임상적으로 재발 또는 원격전이(특히 골전이)가 의심되는 경우에도 도움이 될 수 있다. 측정할 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린이 매우 높거나 지속적으로 상승하는 경우 재발에 대한 추가 검사를 고려하여야 한다. 확인된 재발 병소가 없어도 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 지속적으로 증가하는 경우에는 이에 대한 추적검사가 필요하다. 혈청 갑상선글로불린항체가 양성인 경우에는 혈청 갑상선글로불린 측정값이 영향을 받을 수 있으므로 해석 시 이를 고려해야 한다.

II.3.3. 경부초음파검사

핵심질문 7. 갑상선절제술 후 갑상선암 환자의 추적검사로 경부초음파검사가 갑상선 수술부위 재발암과 경부 전이림프절 진단에 효과적인가?

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

경부초음파검사는 고주파 탐촉자(10-15 Hz)를 사용하며, 갑상선분화암, 특히 유두암 환자에서 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절을 발견하는 데 예민한 검사이다.¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾ 경부초음파는 수술 후 발생할 수 있는 이상 소견이나 잔존암을 평가하는 데에도 유용하여,^{141,142)} 여러 권고안에서 수술 후 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절을 진단하고 병소를 평가하는데 유용한 일차적 검사법으로 제시하고 있다.^{139,143,144)} 초음파로 전이림프절 의심 소견이 보이는 경우, 실제 전이일 가능성은 73%-90%로 높게 알려져 있다.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾

수술 후 추적관찰에서 시행하는 경부초음파검사에는 갑상선 수술부위와 경부 림프절 전 구역의 평가가 포함되어야 한다. 갑상선 수술부위 재발암에 대한 특이적 초

음파 소견은 정립되어 있지 않으나 여러 논문에서 유사한 초음파 소견(저에코 병소, 내부 혈류증가, 미세석회화, 불규칙한 경계, 전후 장경이 넓이보다 큰 경우 등)을 제시하고 있다.^{141,148)} 전이림프절을 시사하는 초음파 소견은 2021년 대한갑상선영상의학회에서 발간한 권고안에 따르면 림프절 피질의 고에코(국소 혹은 미만형), 고에코 점(echogenic foci, 석회화), 낭성 변화(cystic change), 색도플러 영상에서 보이는 비정상적 혈류(주변부 혹은 미만형)이며, 이 중 한 가지 소견이라도 보이는 경우 전이림프절을 의심할 수 있다.¹⁴⁹⁾ 전이림프절을 시사하는 초음파 소견이 없지만 림프절 문의 혈관의 에코나 혈류가 보이지 않는 경우 미결정(indeterminate) 림프절로 분류한다.¹⁴⁹⁾

수술 후 초음파를 시행하는 시기에 대해서는 국내외 권고안에서 수술 후 첫 6-12개월에 잔존암 혹은 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절 유무를 경부초음파를 이용하여 평가하도록 권고하고 있다.^{7,139)} 그러나, 초기 치료 결과에 따라서는 계획된 시점보다 초음파를 조기에 시행하여 잔존 병소의 존재를 평가할 수 있다. 2013년 유럽갑상선학회 권고안에서는 갑상선 수술 후에 최종 병리조직 결과에서 우연히 암이 진단된 경우, 림프절전이의 지속 병소를 확인가능한 자세한 수술 전 초음파가 없는 경우, 잔여제거술 이후 전신스캔에서 갑상선 부위 이외 부위에 현저한 섭취가 있는 경우, 방사성요오드 잔여제거술 전 갑상선글로불린이 방사성요오드 치료 후 전신스캔에서 보이는 잔여갑상선 조직에서 예상되는 것보다 상당히 높은 경우 등에는 방사성요오드 잔여제거술 시점(갑상선전절제술 1-3개월 후)에 초음파로 경부 림프절의 외측 구역을 확인하도록 권고한 바 있다.¹⁴⁴⁾

경부초음파검사를 시행할 때에는 다른 임상적, 생화학적인 소견들을 고려해야 한다. 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절의 위험도는 처음 진단 당시의 림프절전이 여부나 전이의 개수 등과 연관성이 있다.¹⁵⁰⁾ 특히, 전이림프절의 크기가 클수록(>3 cm), 전이림프절의 개수가 많을수록, 림프절외부침범이 있는 경우, 종양이 육안적으로 완전히 제거가 되지 못한 경우 등에 경부의 재발위험도가 증가한다.^{5,151)} 그러므로, 본 권고안에서는 수술 후 확인된 잔여 갑상선암이 없는 경우에는 임상적인 필요성을 고려하여 경부초음파를 포함한 영상 검사를 고려하도록 제안하였다(Fig. II.2.A).

방사성요오드 잔여갑상선제거술 후 갑상선글로불린 <2.0 ng/mL인 환자에서 6-12개월에 시행한 경부초음파에서 갑상선 수술부위 재발암이나 경부 전이림프절의 소견이 없는 경우 높은 음성예측도(97.7%)를 보였다.¹³⁸⁾

또한 수술 직후로 갑상선글로불린검사 결과에 대한 해석이 어려운 경우에도 경부초음파검사를 통해 잔존암 혹은 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절에 대한 정보를 얻을 수 있다.¹⁵²⁾ 첫 6-12개월 검사 이후에는 재발위험도나 혈청 갑상선글로불린 수치에 따라 이후의 추적 주기를 정한다.^{7,139,144)} 이에 따라 권고안에서는 초기위험군 분류와 ORS에 따른 치료 반응에 따라 환자들의 경부초음파검사에 대한 주기 및 추가 검사여부를 Fig. II.2.A와 같이 제안하였다.

II.3.4. 초음파 유도하 세침흡인검사(FNA) 및 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사

핵심질문 8. 갑상선절제술 후 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절이 의심되는 갑상선암 환자에서 초음파 유도하 세침흡인검사(FNA) 및 흡인액 갑상선글로불린 검사(FNA-Tg)가 재발 진단에 효과적인가?

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

갑상선분화암 환자에서 수술 후 경부 전이림프절이 의심되는 경우 그 크기에 따라서 초음파 유도하 세침흡인검사와 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사가 권고된다.^{7,144)} 2021년 대한갑상선영상의학학회 권고안에서는 림프절의 단경이 3-5 mm를 초과하고 초음파에서 전이 의심 소견을 보이는 경우, 혹은 단경이 5 mm를 초과하면서 초음파에서 미결정 림프절 소견을 보이는 경우에 세침흡인검사를 권고하고 있다.¹⁴⁹⁾

세침흡인세척액-갑상선글로불린은 측경부 림프절에서는 일반적으로 권고되며 중앙경부 림프절에서는 잔존 정상 갑상선에 의한 오염 가능성이 없는 의심 병소인 경우에 권고된다. 단, 크기가 작음(단경 $\leq 8-10$ mm) 갑상선 수술부위 재발 의심 병소나 경부 전이 의심 림프절인 경우에 즉각적 치료를 계획하지 않는다면 세침흡인검사를 시행하지 않고 초음파검사로 경과를 관찰할 수 있다. 이후 의심 병소 크기가 커지거나 인접한 주요 장기의 침범이 의심되는 경우에 치료전략 결정을 위해 세침흡인

검사를 고려할 수 있다.^{153,154)} 따라서 임상 소견, 환자 요인, 병소의 위치에 따른 중요 기관 침범 위험도, 재발 중앙 진단 후 가능한 치료 계획(적극적 관찰, 비수술적 절제 치료, 수술)을 종합적으로 고려하여 세침흡인검사를 결정하는 것이 적절하다.

갑상선분화암 수술 후 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절이 의심되는 환자에서 세침흡인세척액-갑상선글로불린을 함께 시행하는 경우에 세침흡인검사 단독 검사보다 진단 민감도를 증가시킬 수 있다.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾ 2,257명 환자의 메타분석 결과에서 세침흡인검사와 세침흡인세척액-갑상선글로불린의 단독 검사와 동시 시행한 경우의 진단 예민도는 각각 81.3%, 94.5%, 96.8%였고, 진단 특이도는 96.4%, 88.8%, 93.2%였다.¹⁵⁷⁾ 특히 심한 남성 변화를 보이는 경부 전이림프절은 세침흡인검사서 비진단적 결과를 보일 수 있기 때문에 세침흡인세척액-갑상선글로불린을 함께 시행하는 것이 필요하다.

세침흡인세척액-갑상선글로불린검사는 혈중 갑상선 자극호르몬과 갑상선글로불린항체에 유의미한 영향을 받지 않는다.^{158,159)} 그러나 아직까지 농도측정법이 표준화되지 않은 점, 진단 기준값의 미확립, 혈액 오염에 의해 혈중 갑상선글로불린 수치가 높은 경우 위양성이 가능하다는 점 등의 제한점을 갖고 있다. 다만, 아직까지 확실한 진단 기준값이 정립되어 있지는 않으나, 갑상선엽절제술 및 전절제술을 받은 환자에서는 세침흡인세척액-갑상선글로불린 농도가 1.0 ng/mL보다 증가된 경우,^{144,155,160)} 전이림프절에 대한 진단능은 예민도 90.8%-100%, 특이도 90.0%-96.5% 정도로 알려져 있다.¹⁵⁶⁾ 또한, 세침흡인세척액-갑상선글로불린 농도가 혈중 갑상선글로불린 농도보다 증가된 경우에도 전이림프절을 의심할 수 있는데,¹⁶¹⁾ 68개의 전이림프절에서 시행한 검사 결과에서는 예민도가 98.2%, 특이도가 77.8%로 보고되었다.¹⁵⁶⁾

한편, 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사는 갑상선분화암이 아닌 악성종양들과 일부 유두암에서도 드물게 위음성을 나타낼 수 있으며,¹⁶²⁻¹⁶⁵⁾ 전이림프절과 유사한 소견을 보일 수 있는 이소성 혹은 잔류 갑상선에서 위양성을 보일 수 있기 때문에 세침흡인세척액-갑상선글로불린검사 결과는 세침흡인검사 결과와 함께 해석되어야 한다.

세침흡인검사 이후 발생할 수 있는 부작용으로는 통증, 출혈, 압의 파종 등이 있으며, 세침흡인검사서 적절한 세포가 얻어지지 않을 경우 반복적인 검사를 시행할 가능성이 있다. 하지만 최근에 발간된 체계적 문헌고찰에 따르면 세침흡인검사로 인해 발생하는 부작용은 미미하며, 주요 합병증의 발생이 거의 없어 안전한 검사

라는 결론을 보여주고 있다.¹⁶⁶⁾ 따라서 검사 전에 환자에게 부작용에 대한 설명이 정확하게 이루어진다면 검사의 실행에 있어서 어려움은 없을 것이다.

현재 재발암의 진단에 있어서 세침흡인검사와 세침흡인세척액-갑상선글로불린이 가장 많이 이용되고 있으나, 갑상선글로불린이 증가되지 않는 미분화암이나 수질암, 림프종이 의심되는 경우에 있어서는 중심생검검사를 시행하는 것이 도움이 된다. 갑상선암 이외의 암에서 비롯된 전이림프절 혹은 림프종에서도 중심생검검사는 높은 진단능을 보였다.^{167,168)} 최근 갑상선 수술부위 병소에서 시행한 중심생검검사에 대한 연구에서 그 안전성과 높은 진단능을 보여주어 재발암의 진단에 있어서 중심생검검사가 보완적으로 고려될 수 있다.¹⁶⁹⁾

II.3.5. 경부 및 흉부 전산화단층촬영(CT) 검사

핵심질문 9. 갑상선절제술 후 갑상선암 환자의 추적검사로 경부 CT 검사가 재발 진단에 효과적인가?

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

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

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

국내외 권고안에서 조영증강 경부 전산화단층촬영(CT) 검사는 갑상선암 수술 후 일차적인 추적검사로 권고하고 있지 않으나, 경부초음파검사의 보조적인 영상검사로 권고된다.^{7,139,143)} 조영증강 경부 CT는 경부초음파로 진단이 어려운 재발 의심 종양의 진단과 초음파검사에서 발견된 병소의 기도, 식도 등의 주변 조직 침범과 혈관 관계를 평가하는데 유용하며,^{139,170)} 초음파에서 평가하기 어려운 중앙 및 종격동 림프절전이와 기도 뒤쪽의 병소 평가에 도움이 된다. 또한 갑상선암 수술 후 재발 종양과 경부 외상신경종과 구분에서 CT와 초음파를 비교한 연구에서 CT가 민감도 및 특이도가 초음파보다 높은 결과를 보여주고 있어, 재발암이 의심되는 경우

CT검사가 추가 검사로 고려될 수 있다.¹⁷¹⁾

미국갑상선학회 및 대한갑상선영상의학회 권고안에 따르면 초음파에서 병소의 범위가 확인되지 않을 정도로 크기가 큰 갑상선 수술부위 재발암 및 경부 전이림프절이 의심되거나, 상부 호흡소화관에 갑상선 재발암의 침범이 의심되는 경우에 조영증강을 이용한 경부 CT를 시행할 것을 권고하고 있으며, 혈청 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 높거나 증가되는데 경부초음파나 방사성요오드 영상에서는 병소가 없는 경우에 종격동이나 기도 후방 부위 등 초음파로 진단이 어려운 경부 병소의 진단을 위해 경부 CT 검사가 권고되고 있다.⁹⁾

경부와 종격동을 평가하기 위해 경부 MRI도 이용할 수 있다. 경부 MRI는 일차적 추적검사로 사용되지 않으나 진행된 재발암의 호흡기 또는 소화기 장기 침범이 의심되는 경우 종양의 침범 범위 평가나 심부 평가를 위해 추가적으로 고려될 수 있다.¹⁷²⁾ 그러나 재발암에서 MRI 진단능에 대한 연구는 부족하다.

흉부 CT는 미세 폐 전이를 진단하는데 유용한 검사로, 고위험군 환자나 혈청 갑상선글로불린, 갑상선글로불린항체 수치가 상승한 경우 고려할 수 있다.^{7,139)} 일반적으로 조영증강 흉부 CT가 우선적으로 고려되지만, 조영제에 부작용이 있는 환자의 경우 비조영증강 흉부 CT도 촬영할 수 있다.

II.3.6. 진단적 방사성요오드 전신스캔

핵심질문 10. 갑상선암 환자에서 방사성요오드 전신스캔을 시행할 때 SPECT/CT 추가 검사가 효과적인가?

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

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

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

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

[임상적 고려사항] 추적관찰 중 지속적위험분류 결과에 따라 추가적인 진단적 방사성요오드 전신스캔을 고려할 수 있다.

II.3.6.E. 진단적 방사성요오드 전신스캔의 평면 영상에서 비정상적인 섭취가 의심되는 경우, single photon emission computed tomography (SPECT)/CT 추가 시행을 권고한다. 권고수준 1

저위험군 환자가 방사성요오드 잔여갑상선제거술 후에 시행한 전신스캔에서 갑상선 부위 이외에 방사성요오드 섭취가 관찰되지 않을 때, ORS에서 완전반응을 보이면, 즉 임상적으로 잔존 병소가 없고, TSH-비자극 갑상선글로불린이 검출되지 않으며 경부초음파가 음성이면 진단적 목적으로 방사성요오드 전신스캔을 다시 시행할 필요는 없다.¹⁷³⁾

진단적 방사성요오드 전신스캔은 다음과 같은 경우에 시행할 것을 권한다.

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

방사성요오드 전신스캔은 진단적인 용량(주로 2-5 mCi) 또는 치료적인 용량(30-150 mCi)을 투여한 뒤 전신을 촬영하고, 비정상적 방사성요오드 섭취를 보이는 경우, 그 부위를 국소적으로 촬영하거나 SPECT (또는 SPECT/CT)를 이용하여 단층 영상을 촬영한다.

SPECT/CT는 해부학적 영상과 기능적 영상을 융합한 정보를 활용하여 비정상적 섭취를 정확하게 국소화할 수 있으며, 이에 의한 방사선량은 조영증강 CT와 큰 차이가 없다. 전신스캔에서 SPECT/CT를 촬영하면 림프

절전이 진단이 증가하고, CT 영상에서 방사성요오드가 섭취되지 않는 병소에 대한 추가적인 정보를 얻을 수 있으며, 애매한 소견을 나타내는 경우를 감소시켜 상당수의 환자에서 치료 방침을 변경시킬 수 있다.^{174,175)} 그러므로 방사성요오드 전신스캔의 평면영상에서 비정상적인 소견이 의심되는 경우 SPECT/CT를 추가 시행하는 것이 권장된다.

진단적 목적으로 전신스캔을 촬영할 때는 ¹³¹I보다 ¹²³I가 선호된다. ¹²³I이 인체에 흡수되는 방사선량이 더 적고, 전신스캔 영상의 질이 더 좋기 때문이다. 또한 잔여 갑상선 또는 잔존 갑상선암 존재 여부를 확인하거나 이의 방사성요오드 섭취능을 확인하기 위해서는 rhTSH 자극 또는 LT4 중단을 모두 고려할 수 있다.⁷⁾ 두 가지 방법에 의한 스캔 결과는 차이가 없었으나,^{176,177)} 삶의 질을 고려하면 rhTSH 사용이 권고된다.

II.3.7. ¹⁸F-FDG PET/CT 스캔

핵심질문 11. 수술 후 갑상선암 환자의 추적검사서 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체)이 높지만, 방사성요오드 스캔이 음성인 경우에 ¹⁸F-FDG PET/CT가 유용한가?

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

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

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

¹⁸F-FDG PET/CT는 수술 후 갑상선분화암 환자에서 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체)이 높고 방사성요오드 전신스캔 음성인 경우에 유용하다. 여러 메타분석에서 혈청 갑상선글로불린(또는 갑상선글로불린항체)이 높았으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 경우 ¹⁸F-FDG PET/CT의 민감도는 86%-93%, 특이도 81%-85%로서 우수한 성적을 보고하였다.^{178,179)}

^{18}F -FDG PET/CT의 진단성적에는 여러 요인들이 영향을 미칠 수 있다. ^{18}F -FDG PET/CT는 분화도가 나쁘거나, 갑상선유두암의 고위험 아형, 침습성 호산성암, 혹은 고등급여포세포유래 비역형성갑상선암처럼 공격적인 조직형을 보이는 환자에서 민감도가 높았다.¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾ TSH를 자극하면 ^{18}F -FDG PET/CT의 민감도를 다소 증가시킬 수 있다는 연구 결과가 보고되었으나,¹⁸³⁾ 메타분석에서는 TSH-자극과 TSH-억제 상태에서 ^{18}F -FDG PET/CT의 진단 성적에 유의한 차이가 없었다.^{178,179)} 일부 연구에서는 혈청 갑상선글로불린 수치 정도에 따라 ^{18}F -FDG PET/CT의 민감도가 상승하는 경향을 보이거나,¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾ 현재까지 ^{18}F -FDG PET/CT 촬영여부를 결정하는 혈청 갑상선글로불린 수치 기준에 대해서는 충분한 근거가 없다.

본 위원회에서는 수술 후 갑상선분화암 환자의 추적에 ^{18}F -FDG PET/CT가 유용한지 평가하기 위해 메타분석을 시행하였다.¹⁷⁹⁾ 이를 위해 2012-2023년에 발표된 총 1,988명의 환자를 대상으로 한 24개의 문헌 분석 결과, ^{18}F -FDG PET/CT의 진단성적은 민감도 87% (95% 신뢰구간 83%-92%), 특이도 84% (95% 신뢰구간 80%-89%)였다. 혈청 갑상선글로불린 또는 혈청 갑상선글로불린항체만 상승한 경우를 각각 나누어 분석하였을 때 ^{18}F -FDG PET/CT의 진단성적에는 유의한 차이가 없었다.

^{18}F -FDG PET/CT가 환자의 치료 방침에 영향을 주는 지 6개의 문헌들을 종합한 결과, ^{18}F -FDG PET/CT 시행 후 치료방침이 바뀐 환자의 비율은 40% (95% 신뢰구간 34%-47%)였다.¹⁷⁹⁾ 치료방침변경의 세부 내용은 ^{18}F -FDG PET/CT에서 발견한 재발 병소에 대한 근치적 수술의 시행, 근치적 수술 예정이었으나 추가 병소가 발견되어 전신 치료(표적 치료제, 방사성요오드 치료)로 전환, 방사성요오드 치료 예정이었으나 투여 용량 변경 또는 수술이나 외부방사선치료로 전환 등이었다. 또한 기존의 영상검사서 구조적 재발이 의심되는 환자에게 ^{18}F -FDG PET/CT를 추가적으로 시행한 경우에서도 50%에서 치료 방침이 바뀌었다고 보고하였다.¹⁸⁷⁾

9편의 문헌에서 ^{18}F -FDG PET/CT에서 재발 병소의 위치를 확인한 결과, 갑상선 주위(thyroid bed) 및 경부 림프절 62%, 폐 실질 8.4%, 종격동 림프절 10.5%, 뼈 6.3%, 그 외 원격전이 1.0% 순이었다. 또한 환자별로 분석할 때 국소재발과 원격전이가 동시에 발견된 경우가 12.5%였고, 여기에 원격전이만 있는 경우를 합하면 총 38.7%였다. 따라서 ^{18}F -FDG PET/CT는 진단성적이 우수하고 전신 평가가 한 번에 가능하므로, 혈청 갑상선글

로불린(또는 갑상선글로불린항체)이 상승되어 재발이 의심되는 경우 ^{18}F -FDG PET/CT 시행을 권고한다. 그러나 갑상선분화암 환자에서 치료 후 혈청 갑상선글로불린(혹은 갑상선글로불린항체)이 상승하는 경우에 대해, 여러 다른 영상검사의 진단 성적을 서로 비교한 연구는 거의 없는 상태이다. 따라서 어떤 영상검사를 우선 순위로 시행할 지에 대해서는 진단 성적 및 비용 효과에 대한 근거 도출이 필요하다.

방사성요오드가 섭취되는 전이 병소를 가진 환자에게도 ^{18}F -FDG PET/CT의 보조적인 역할을 기대할 수 있는데, 만약 방사성요오드가 섭취되지 않는 전이 병소가 함께 존재한다면 FDG 섭취를 확인하여 병소를 발견할 수 있다.¹⁸⁸⁾

또한, 전이성 갑상선분화암에 FDG가 섭취되는 것은 방사성요오드 치료 시 치료 반응에 대한 중요한 음성 예측 인자이고, 낮은 생존율을 예측하는¹⁹⁾ 독립적인 인자이다.^{189,190)} 방사성불응성의 정의에 포함되지는 않으나, FDG 섭취가 높을 경우 방사성요오드에 섭취가 낮은 경향이 있고, 해당 병소가 방사성요오드 불응성일 가능성이 있다.¹⁹¹⁾ 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암 치료 시, 치료 반응 평가 및 예후 예측에 ^{18}F -FDG PET/CT가 도움이 될 수 있다.¹⁹²⁾

II.4. 갑상선분화암의 지속적위험분류(ORS)에 따른 추적검사

수술 후 장기 추적검사의 간격에 관해서는 일관된 의견은 없지만, 수술 후 초기에 재발의 위험도 평가에 근거한 초기위험군과 ORS 분류에 따라 검사의 종류와 간격을 결정하게 된다(Table II.1.A, Fig. II.2.A). 이때 수술 범주와 방사성요오드 치료 여부를 고려하여, TSH-비자극 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체 검사와 갑상선 초음파 검사를 시행하고, 방사성요오드 치료를 받은 경우에는 임상적으로 필요한 경우에 한하여 TSH-자극 갑상선글로불린 검사를 시행할 수 있다.

추적관찰 중 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하는 경우 전산화단층촬영, 진단적 방사성요오드 전신스캔 및 ^{18}F -FDG PET/CT를 포함한 영상검사를 고려할 수 있다.¹⁹⁾ 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체의 변화가 없는 경우라 하더라도 임상적으로 의심이 되는 경우에는 추가적인 구조적 혹은 기능적 영상검사가 필요할 수 있다.¹⁹⁾

이와 함께 TSH 목표농도를 확인하고, 이를 유지하기 위한 LT4의 적정량을 확인하기 위해서 혈청 TSH와 유리 T₄ (유리 T₃)를 혈청 갑상선글로불린 농도와 함께 주

기적으로 측정해야 한다. 특히, LT4를 복용 중인 경우에는 최소 12개월 주기로 추적하여 적정 용량을 유지하도록 하여야 한다.

(1) 완전반응을 보인 경우

- II.4.2.A. 완전반응을 보이는 저위험군 및 중간위험군 환자에서는 1-2년마다 TSH-비자극 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.B. 완전반응을 보이는 저위험군 또는 중간위험군 환자에게 TSH-자극 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 추적검사하지 않는다. 권고수준 2
- II.4.2.C. 완전반응을 보인 고위험군 환자에서는 6-12개월 간격으로 TSH-비자극 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.D. 완전반응을 보인 고위험군 환자에서는 TSH-자극검사 대신 TSH-비자극 갑상선글로불린 검사를 시행할 수 있다. 권고수준 2
- [임상적 고려사항]
- 장기 추적 중 갑상선글로불린 측정 간격은 임상상과 추적 기간 등을 고려하여 변경할 수 있다.
 - 추적검사로 주기적인 경부초음파검사를 시행한다
 - 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하거나 임상적으로 재발이나 전이가 의심되는 경우와 같이 임상적으로 필요한 경우 추가적인 영상검사를 고려한다.

초기 저-중간위험군 갑상선암 환자가 ORS에서 완전반응을 보인 경우 1-2년 주기로 임상진찰, 경부초음파검사, 혈청 갑상선글로불린 및 항체 검사로 추적검사를 시행하며 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 수치 등에 따라 필요하면 반복적인 경부초음파를 고려할 수 있다.

최근 연구에서 일차 치료 완료 5-8년 후까지 완전반응을 보인 경우에는 일상적인 경부초음파 평가 없이 1-2년마다 임상적 평가와 TSH-비자극 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 측정으로 경과 관찰할 수 있다고 제시하였다.^{19,193)} 이 연구에서는 저-중간위험군 갑상선유두암 환자가 치료 후 1년째 평가에서 완전반응을 보인 경우 72개월 추적시 경부 림프절재발에 대해 98.2%의

높은 음성예측도를 보고하면서, 이러한 경우에는 주기적인 초음파검사 없이 TSH-비자극 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 검사만으로 경과 관찰할 수 있다고 제안하였다.¹⁹³⁾ 다만, 국소림프절 재발의 확인에 경부초음파가 갑상선글로불린보다 더 민감한 방법으로서, 세침흡인검사로 경부림프절전이 확인된 환자의 45.0%-60.5%가 TSH-비자극 갑상선글로불린 1.0 ng/mL 미만이었다는 보고도 있다.^{194,195)}

그러므로, 본 권고안에서는 초기 저-중간위험군 환자가 완전반응을 보인 경우에는 1-2년 간격으로 TSH-비자극 갑상선글로불린과 항체를 측정하고(단, 갑상선엽절제술을 시행받은 경우는 필요한 경우 시행), 경부초음파검사는 1-3년 간격으로 임상적 필요성에 따라 시행하고, 이후 5년 정도 안정적이면 검사 주기를 완화하도록 권고하였다.

그러나, 초기 고위험군에서는 완전반응을 보인 경우라 하더라도 주의 깊은 추적관찰이 필요하여, 6-12개월마다 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 측정과 경부초음파를 고려하고, 이 경우에 5-10년 후까지 안정적이라면 갑상선글로불린과 경부초음파 추적 간격의 완화를 고려하도록 하였다. 다만, 완전반응으로 평가된 초기 고위험군 환자는 경부초음파와 혈청 갑상선글로불린 측정으로 발견되지 않는 병소를 배제하기 위한 주의가 필요하며, 이를 고려하여 경과 관찰을 해야 한다.

추적 중 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하거나 임상적으로 재발이나 전이가 의심되는 경우와 같이 임상적으로 의심이 되는 경우에는 추가적인 구조조적 혹은 기능적 영상검사가 필요할 수 있다.¹⁹⁾

(2) 생화학적 불완전반응 또는 불명확반응을 보인 경우

- II.4.2.E. 생화학적 불완전반응 또는 불명확반응을 보이는 저위험군 환자는 1-2년마다 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.F. 생화학적 불완전반응 또는 불명확반응을 보이는 중간위험군 환자는 6-12개월 간격으로 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다. 권고수준 3
- II.4.2.G. 생화학적 불완전반응 또는 불명확반응을 보이는 고위험군 환자는 6-12개월 간격으로 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다. 권고수준 3

II.4.2.H. 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여절제술을 받은 저위험군 또는 중간위험군 환자가 생화학적 불완전반응을 보이는 경우, 방사성요오드 전신스캔 시행과 함께, 또는 단독으로 TSH-자극 갑상선글로불린 검사를 시행할 수 있다. 권고수준 2

II.4.2.I. 생화학적 불완전반응을 보인 갑상선전절제술 후 방사성요오드 잔여절제술을 받은 환자에서 TSH-비자극 갑상선글로불린 농도가 감소하는 경우, 재발위험도 재평가를 위하여 TSH-자극 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정할 수 있다. 권고수준 3

[임상적 고려사항]

- 장기 추적 중 갑상선글로불린 측정 간격은 임상상과 추적 기간 등을 고려하여 변경할 수 있다.
- 추적검사로 주기적인 경부초음파검사를 시행한다
- 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하거나 임상적으로 재발이나 전이가 의심되는 경우와 같이 임상적으로 필요한 경우 추가적인 영상검사를 고려한다.

불명확반응으로 분류된 경우, TSH 목표농도는 완전반응과 동일하게 권고하였으나, 반복적인 ORS에서 다른 반응 범주로 재분류할 수 있을 때까지 비특이적인 병소에 대한 적절한 영상검사와 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 검사는 생화학적 불완전반응을 보인 경우와 동일한 주기로 시행하도록 하였다.

초기 저위험군 환자가 생화학적 불완전반응 또는 불명확반응을 보인 경우에는 1-2년 주기로 임상진찰, 혈청 갑상선글로불린 및 항체검사로 추적검사를 시행하며, 결과에 따라 경부초음파를 시행할 수 있다.¹⁹⁾ 초기 중간위험군 또는 고위험군 환자가 생화학적 불완전반응 또는 불명확반응을 보인 경우 6-12개월마다 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체 측정, 경부초음파검사가 권고되며 추적관찰 중 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하는 경우 전산화단층촬영, 진단적 방사성요오드 전신스캔 및 ¹⁸F-FDG PET/CT를 포함한 영상검사를 고려할 수 있다.¹⁹⁾

이후 ORS에서 완전반응을 보인 경우에는 경과 추적검사의 강도와 빈도, TSH 억제 정도를 완화할 수 있고 이러한 치료의 변화는 중간 및 고위험군 환자들에서 가장 현저하다.¹⁹⁾ 본 권고안에서는 저위험군 및 중간위험

군에서는 완전반응을 보이거나 갑상선글로불린 및 항체 수치가 변화하지 않는 경우에는 5년 이후, 고위험군에서는 5-10년후 추적검사 간격 완화를 고려하도록 하였다.

그러나, 이들 환자에서 TSH-비자극 갑상선글로불린 농도가 증가하면 재발위험이 높아진다. ORS에서 불명확반응을 보인 145명의 갑상선분화암 환자에서 중앙값 68개월 경과 관찰 중에 9%의 환자가 생화학적 혹은 구조적 불완전반응으로 재분류되었음이 보고되었다.¹⁹⁶⁾ 이들 환자는 혈청 TSH-비자극 갑상선글로불린 농도가 매 방문마다 평균 27.1%씩 지속적으로 증가하였다. 그러므로 갑상선글로불린 및 항체 수치가 증가하는 경우에는 주의가 필요하다.

생화학적 불완전반응을 보인 경우에는 추적관찰 중 갑상선글로불린 또는 갑상선글로불린항체가 증가하는 경우 구조적으로 확인되는 국소적인 병소 혹은 원격전이 발견될 위험성이 높아지므로, 이러한 경우에는 즉각 추가적인 영상검사(전산화단층촬영, ¹⁸F-FDG PET/CT 혹은 진단적 방사성요오드 전신스캔)를 한다.

혈청 갑상선글로불린이 상승되어 있으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 환자에 대한 방사성요오드 치료가 생존을 개선시켰다는 증거는 없으나,¹⁹⁷⁾ 특히 미세전이암에서는 무진행생존율을 증가시켰다는 보고가 있어,¹⁹⁸⁾ 구조적으로 분명한 병소는 없지만 미세전이암이 의심되는 경우에는 경험적 방사성요오드 치료를 고려할 수 있다(III.5장 참조).¹⁹⁹⁾

(3) 구조적 불완전반응을 보인 경우

II.4.2.J. 구조적 불완전반응을 보인 환자는 3-6개월마다 TSH-비자극 갑상선글로불린과 갑상선글로불린항체를 측정한다. 권고수준 3

[임상적 고려사항]

- 질병 상태에 따라 필요한 영상검사를 시행한다.

초기 재발위험도에 관계없이 구조적 불완전반응을 보인 경우 혈청 갑상선글로불린 및 갑상선글로불린항체를 3-6개월마다 측정하고, 구조적 병변이 발견된 부위의 영상검사를 3-12개월마다 시행한다.¹⁹⁾ 경부에 재발 병변이 확인되지 않은 경우에는 6-24개월 정도의 간격으로 경부초음파검사를 고려할 수 있다. 병소의 크기, 위치, 성장속도, 방사성요오드 섭취 여부, 이전 치료에 대한 반응 등의 다양한 요소에 따라 수술, 방사성요오드 치료, 외부방사선 치료, 표적치료제와 같은 추가적인 치료를 할 수 있고 일부 환자에서는 지속적인 경과관찰을 할 수 있다.

맺음말

갑상선분화암은 예후가 좋기 때문에, 성공적인 초기 치료 이후 환자가 이전의 건강한 삶과 일상으로 복귀하도록 돕는 것이 매우 중요하다. 따라서 표준적인 일차 치료 및 재발 시 추가 치료를 시행한 후에는, 치료에 대한 반응과 재발위험도를 지속적으로 평가, 재분류해야 한다. 이를 바탕으로 환자 개개인의 임상적 상태에 맞추어 TSH 목표농도를 조정하고 추적관찰의 방법과 간격을 개별화하는 접근이 필요하다. 비록 일부 영역에서 아직 명확한 근거가 부족한 한계가 있으나, 본 권고안이 진료 현장에서 최적의 의사결정을 내리고 환자 진료의 질을 향상하는 데 실질적인 지침이 되기를 기대한다.

중심 단어: 갑상선분화암, 추적, 지속적위험분류, 갑상선자극호르몬 억제, 진료권고안.

Acknowledgments

국가암진료가이드라인 사업에 참여하여 핵심질문 선정부터 권고안 도출까지 상세하게 검토해 주신 방법론 전문가 최미영 박사와 행정적 도움을 주신 대한갑상선학회 이재은 실장께 감사의 인사를 드립니다. 본 권고안은 대한갑상선학회와 국가암진료가이드라인 사업단(No. 2112570) 및 환자중심 의료기술 최적화 연구사업단(No. RS-2024-00398702)의 지원으로 시행되었습니다.

Conflicts of Interest

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

Orcid

Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>
Seung Heon Kang: <https://orcid.org/0000-0001-6569-825X>
Bon Seok Koo: <https://orcid.org/0000-0002-5928-0006>
Mijin Kim: <https://orcid.org/0000-0002-1538-8859>
Min Joo Kim: <https://orcid.org/0000-0002-9765-9340>
Bo Hyun Kim: <https://orcid.org/0000-0001-9632-9457>
Ji Won Kim: <https://orcid.org/0000-0002-0882-9177>
Dong Gyu Na: <https://orcid.org/0000-0001-6422-1652>
Sohyun Park: <https://orcid.org/0000-0002-0751-0965>
Ji-In Bang: <https://orcid.org/0000-0003-2962-3642>

Kyorim Baek: <https://orcid.org/0000-0001-9160-3541>
Youngduk Seo: <https://orcid.org/0000-0002-9779-9060>
Young-Ik Son: <https://orcid.org/0000-0002-2114-8085>
Young Shin Song: <https://orcid.org/0000-0003-4603-1999>
Dong Yeob Shin: <https://orcid.org/0000-0003-1048-7978>
Jong-Hyuk Ahn: <https://orcid.org/0000-0003-0187-9777>
Hwa Young Ahn: <https://orcid.org/0000-0002-2737-6759>
So Won Oh: <https://orcid.org/0000-0001-8967-8923>
Ho-Ryun Won: <https://orcid.org/0000-0002-5135-2474>
Won Sang Yoo: <https://orcid.org/0000-0002-2314-4184>
Min Kyoung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-3172-3159>
Sang-Woo Lee: <https://orcid.org/0000-0002-7196-5366>
Jeongmin Lee: <https://orcid.org/0000-0001-9074-8087>
Ji Ye Lee: <https://orcid.org/0000-0002-3929-6254>
Dong-Jun Lim: <https://orcid.org/0000-0003-0995-6482>
Ki-Wook Chung: <https://orcid.org/0000-0002-4418-1857>
Ari Chong: <https://orcid.org/0000-0001-9327-9810>
Jin Hyang Jung: <https://orcid.org/0000-0003-2607-1686>
Sun Wook Cho: <https://orcid.org/0000-0002-7394-3830>
Yoon Young Cho: <https://orcid.org/0000-0002-4599-2889>
Chae Moon Hong: <https://orcid.org/0000-0002-5519-6982>
Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>

References

- Kim M, Bang J-I, Kang H-C, Kim SW, Na DG, Park YJ, et al. Korean Thyroid Association guidelines on the management of differentiated thyroid cancers; Part II. Follow-up surveillance after initial treatment 2024. *Int J Thyroidol* 2024;17(1):115-46.
- Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2004;139(4):390-4.
- 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.
- Bogdanovski AK, Sturgeon C, James BC. Financial toxicity in thyroid cancer survivors. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2023;30(5):238-43.
- Lee EK, Song YS, Kang HC, Kim SW, Na DG, Moon SJ, et al. Korean Thyroid Association guidelines on the management of differentiated thyroid cancers; Part I. Initial management of differentiated thyroid cancers - Chapter 5. Evaluation of recurrence risk postoperatively and initial risk stratification in differentiated thyroid cancer 2024. *Int J Thyroidol* 2024; 17:68-96.
- Puxeddu E, Filetti S. The 2009 American Thyroid Association guidelines for management of thyroid nodules and differentiated

- thyroid cancer: progress on the road from consensus- to evidence-based practice. *Thyroid* 2009;19(11):1145-7.
- 7) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
 - 8) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
 - 9) Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, Bischoff L, Bloom G, Brent GA, et al. 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2025;35(8):841-985.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(2):401-21.
 - 13) 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.
 - 14) Shen FC, Hsieh CJ, Huang IC, Chang YH, Wang PW. Dynamic risk estimates of outcome in Chinese patients with well-differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation. *Thyroid* 2017;27(4):531-6.
 - 15) 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.
 - 16) Llamas-Olier AE, Cuellar DI, Buitrago G. Intermediate-risk papillary thyroid cancer: risk factors for early recurrence in patients with excellent response to initial therapy. *Thyroid* 2018;28(10):1311-7.
 - 17) 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.
 - 18) Chou R, Dana T, Brent GA, Goldner W, Haymart M, Leung AM, et al. Serum thyroglobulin measurement following surgery without radioactive iodine for differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid* 2022;32(6):613-39.
 - 19) Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
 - 20) Kim M, Lee EK, Kim KJ, Shin SM, Jang J, Shin JY, et al. Thyroglobulin cutoffs after total thyroidectomy without radioiodine in low- to intermediate-risk thyroid cancer: a multicenter cohort study. *Thyroid* 2026;36(1):46-56.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) Cano-Palomares A, Castells I, Capel I, Bella MR, Barcons S, Serrano A, et al. Response to initial therapy of differentiated thyroid cancer predicts the long-term outcome better than classical risk stratification systems. *Int J Endocrinol* 2014;2014:591285.
 - 24) Jeon MJ, Kim WG, Park WR, Han JM, Kim TY, Song DE, et al. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014;170(1):23-30.
 - 25) Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(8):618-26.
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2692-700.
 - 29) Park S, Kim WG, Song E, Oh HS, Kim M, Kwon H, et al. Dynamic risk stratification for predicting recurrence in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine remnant ablation therapy. *Thyroid* 2017;27(4):524-30.
 - 30) Dong P, Wang L, Xiao L, Yang L, Huang R, Li L. A new dynamic response to therapy assessment in postoperative patients with low-risk differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *Front Oncol* 2021;11:764258.
 - 31) 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.
- 32) Mourao GF, Rosario PW, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(1):47-52.
 - 33) Nascimento C, Borget I, Troalen F, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol* 2013;169(5):689-93.
 - 34) Matrone A, Faranda A, Latrofa F, Gambale C, Stefani Donati D, Molinaro E, et al. Thyroglobulin changes are highly dependent on TSH in low-risk DTC patients not treated with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):dgaa297.
 - 35) Janovsky CC, Maciel RM, Camacho CP, Padovani RP, Nakabashi CC, Yang JH, et al. A prospective study showing an excellent response of patients with low-risk differentiated thyroid cancer who did not undergo radioiodine remnant ablation after total thyroidectomy. *Eur Thyroid J* 2016;5(1):44-9.
 - 36) Rosario PW, Mourao GF, Calsolari MR. Can patients with papillary thyroid carcinoma and low postoperative thyroglobulin in the presence of clinically apparent lymph node metastases (cNI) be spared from radioiodine? *Endocrine* 2020;70(3):552-7.
 - 37) Durante C, Attard M, Torlontano M, Ronga G, Monzani F, Costante G, et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4882-8.
 - 38) 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.
 - 39) Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, da Cruz MD, Dias F, et al. Thyroid lobectomy is associated with excellent clinical outcomes in properly selected differentiated thyroid cancer patients with primary tumors greater than 1 cm. *J Thyroid Res* 2013;2013:398194.
 - 40) Cho JW, Lee YM, Lee YH, Hong SJ, Yoon JH. Dynamic risk stratification system in post-lobectomy low-risk and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89(1):100-9.
 - 41) Park S, Jeon MJ, Oh HS, Lee YM, Sung TY, Han M, et al. Changes in serum thyroglobulin levels after lobectomy in patients with low-risk papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2018;28(8):997-1003.
 - 42) Ritter A, Mizrachi A, Bachar G, Vainer I, Shimon I, Hirsch D, et al. Detecting recurrence following lobectomy for thyroid cancer: role of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):dgaa152.
 - 43) Xu S, Huang H, Zhang X, Huang Y, Guan B, Qian J, et al. Predictive value of serum thyroglobulin for structural recurrence following lobectomy for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2021;31(9):1391-9.
 - 44) Cho JS, Kim HK. Thyroglobulin levels as a predictor of papillary cancer recurrence after thyroid lobectomy. *Anticancer Res* 2022;42(11):5619-27.
 - 45) Harvey RD, Matheson NA, Grabowski PS, Rodger AB. Measurement of serum thyroglobulin is of value in detecting tumour recurrence following treatment of differentiated thyroid carcinoma by lobectomy. *Br J Surg* 1990;77(3):324-6.
 - 46) Pitoia F, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(10):R553.
 - 47) Sung TY, Cho JW, Lee YM, Lee YH, Kwon H, Jeon MJ, et al. Dynamic risk stratification in stage I papillary thyroid cancer patients younger than 45 years of age. *Thyroid* 2017;27(11):1400-7.
 - 48) Lee EK, Kang YE, Park YJ, Koo BS, Chung KW, Ku EJ, et al. A multicenter, randomized, controlled trial for assessing the usefulness of suppressing thyroid stimulating hormone target levels after thyroid lobectomy in low to intermediate risk thyroid cancer patients (MASTER): a study protocol. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36(3):574-81.
 - 49) Schuff KG, Weber SM, Givi B, Samuels MH, Andersen PE, Cohen JL. Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer. *Laryngoscope* 2008;118(5):768-75.
 - 50) 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.
 - 51) 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.
 - 52) Abelleira E, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2024;25(1):79-93.
 - 53) Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):1052-66.
 - 54) Yang H, Park H, Ryu HJ, Heo J, Kim JS, Oh YL, et al. Frequency of TERT promoter mutations in real-world analysis of 2,092 thyroid carcinoma patients. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(4):652-63.
 - 55) Kim MJ, Kim JK, Kim GJ, Kang SW, Lee J, Jeong JJ, et al. TERT promoter and BRAF V600E mutations in papillary thyroid cancer: a single-institution experience in Korea. *Cancers (Basel)* 2022;14(19):4928.
 - 56) 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.
 - 57) 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.

- 58) Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson 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.
- 59) Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1167-9.
- 60) Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345(7):512-6.
- 61) Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(2):135-46.
- 62) Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12):4224-8.
- 63) Pajamaki N, Metso S, Hakala T, Ebeling T, Huhtala H, Ryodi E, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(2):303-10.
- 64) Lee EK, Ahn HY, Ku EJ, Yoo WS, Lee YK, Nam KH, et al. Cardiovascular outcomes in thyroid cancer patients treated with thyroidectomy: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(12):3644-54.
- 65) Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002;12(5):411-9.
- 66) Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone suppression therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48(1):227-37.
- 67) Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16(6):583-91.
- 68) Yoon BH, Lee Y, Oh HJ, Kim SH, Lee YK. Influence of thyroid-stimulating hormone suppression therapy on bone mineral density in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *J Bone Metab* 2019;26(1):51-60.
- 69) Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(3):300-7.
- 70) Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, Ahn HY, Woo SH, Hong JH, et al. Effect of TSH suppression therapy on bone mineral density in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(12):3655-67.
- 71) Kwak D, Ha J, Won Y, Kwon Y, Park S. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(5):e043007.
- 72) Kang YE, Cho CH, Song M, Lee JH, Lee EK, Park YJ, et al. The patterns and risk factors for antidepressant drug prescription in thyroid cancer patients and survivors: analysis based on the Korean National Health Insurance Service database. *Thyroid* 2026;36(4):431-40.
- 73) Lee JK, Ku EJ, Kim SJ, Kim W, Cho JW, Jung KY, et al. Effect of thyroid-stimulating hormone suppression on quality of life in thyroid lobectomy patients: interim analysis of a multicenter, randomized controlled trial in low- to intermediate-risk thyroid cancer patients (MASTER study). *Ann Surg Treat Res* 2024;106(1):19-30.
- 74) Moon S, Song YS, Jung KY, Lee EK, Lee J, Lim DJ, et al. The initial risk stratification system for differentiated thyroid cancer: key updates in the 2024 Korean Thyroid Association Guideline. *Endocrinol Metab* 2025;40(3):357-84.
- 75) Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3270-9.
- 76) 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.
- 77) Abo-Touk NA, Zayed DH. The efficacy of thyrotropin suppression therapy in treatment of differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy. *Forum Clin Oncol* 2015;6(2):24-33.
- 78) Lamartina L, Montesano T, Falcone R, Biffoni M, Grani G, Maranghi M, et al. Is it worth suppressing TSH in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer patients before the first disease assessment? *Endocr Pract* 2019;25(2):165-9.
- 79) Klubo-Gwiedzinska J, Auh S, Gershengorn M, Daley B, Bikas A, Burman K, et al. Association of thyrotropin suppression with survival outcomes in patients with intermediate- and high-risk differentiated thyroid cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(2):e187754.
- 80) 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.
- 81) Qiang JK, Sutradhar R, Everett K, Eskander A, Lega IC, Zahedi A, et al. Association between serum thyrotropin and cancer recurrence in differentiated thyroid cancer: a population-based retrospective cohort study. *Thyroid* 2025;35(2):208-15.
- 82) Gubbi S, Al-Jundi M, Foerster P, Cardenas S, Butera G, Auh S, et al. The effect of thyrotropin suppression on survival outcomes in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2024;34(6):674-86.
- 83) Jansen HI, Dirks NF, Hillebrand JJ, Ten Boekel E, Brinkman JW, Buijs MM, et al. Age-specific reference intervals for thyroid-stimulating hormones and free thyroxine to optimize diagnosis of thyroid disease. *Thyroid* 2024;34(11):1346-55.
- 84) Feldt-Rasmussen U, Klose M. Clinical strategies in the testing of thyroid function. In: *Endotext*. South Dartmouth (MA); 2000.
- 85) Yoo WS. Clinical implications of different thyroid-stimulating hormone (TSH) reference intervals between TSH kits for the management of subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2024;39(1):188-9.
- 86) Yoo WS, Kim S, Park YJ, Song SH, Lee K, Lee EK, et

- al. Comparison of thyroid-stimulating hormone results from eight different reagents and assay-specific Korean reference interval for subclinical hypothyroidism treatment. *Int J Thyroidol* 2023;16(2):166-74.
- 87) Won HR, Jeon E, Chang JW, Kang YE, Song K, Kim SW, et al. Is maintaining thyroid-stimulating hormone effective in patients undergoing thyroid lobectomy for low-risk differentiated thyroid cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(6):1470.
- 88) Xu S, Huang Y, Huang H, Zhang X, Qian J, Wang X, et al. Optimal serum thyrotropin level for patients with papillary thyroid carcinoma after lobectomy. *Thyroid* 2022;32(2):138-44.
- 89) Ahn D, Lee GJ, Sohn JH, Jeon JH. Oncological impact of hypothyroidism and levothyroxine supplementation following hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2020;42(5):1004-13.
- 90) Cho YY, Ahn SH, Kim M, Lee EK, Park YJ, Choi D, et al. TSH cutoffs and recurrence risk in differentiated thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110(12):3588-98.
- 91) Mukhtar N, Aljamei H, Aljomaiah A, Moria Y, Alzahrani AS. Natural course of the American Thyroid Association response to therapy statuses (dynamic risk stratification) in differentiated thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2021;10(3):198-207.
- 92) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Thyroid cancer: assessment and management [NICE Guideline No. 230]*. London: NICE; 2022.
- 93) Lee MC, Kim MJ, Choi HS, Cho SW, Lee GH, Park YJ, et al. Postoperative thyroid-stimulating hormone levels did not affect recurrence after thyroid lobectomy in patients with papillary thyroid cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(2):150-7.
- 94) Cox C, Bosley M, Southerland LB, Ahmadi S, Perkins J, Roman S, et al. Lobectomy for treatment of differentiated thyroid cancer: can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the American Thyroid Association guidelines? *Surgery* 2018;163(1):75-80.
- 95) Morris LF, Iupe IM, Edeiken-Monroe BS, Warneke CL, Hansen MO, Evans DB, et al. Pre-operative ultrasound identification of thyroiditis helps predict the need for thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Endocr Pract* 2013;19(6):1015-20.
- 96) Kim SY, Kim HJ, Kim SM, Chang H, Lee YS, Chang HS, et al. Thyroid hormone supplementation therapy for differentiated thyroid cancer after lobectomy: 5 years of follow-up. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:520.
- 97) Ayala IN, Soto Jacome C, Toro-Tobon D, Golembiewski E, Garcia-Bautista A, Hidalgo J, et al. Appropriateness of levothyroxine prescription: a multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109(2):e765-72.
- 98) Gigliotti BJ, Jasim S. Differentiated thyroid cancer: a focus on post-operative thyroid hormone replacement and thyrotropin suppression therapy. *Endocrine* 2024;83(2):251-8.
- 99) Wang Q, Zeng Z, Nan J, Zheng Y, Liu H. Cause of death among patients with thyroid cancer: a population-based study. *Front Oncol* 2022;12:852347.
- 100) Park H, Park J, Yoo H, Kim S, Koh JH, Jee JH, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in differentiated thyroid carcinoma patients on TSH suppression therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97(1):130-6.
- 101) Papalontiou M, Chen DW, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Hamilton AS, Ward KC, et al. Thyrotropin suppression for papillary thyroid cancer: a physician survey study. *Thyroid* 2021;31(9):1383-90.
- 102) Yu J, Kaur R, Ayeni FE, Eslick GD, Edirimanne S. Cardiovascular outcomes of differentiated thyroid cancer patients on long term TSH suppression: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* 2023;55(6):379-87.
- 103) Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery* 2011;150(6):1250-7.
- 104) Xia Q, Dong S, Bian PD, Wang J, Li CJ. Effects of endocrine therapy on the prognosis of elderly patients after surgery for papillary thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(4):1037-43.
- 105) Hong AR, Kang HC. Evaluation and management of bone health in patients with thyroid diseases: a position statement of the Korean Thyroid Association. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2023;38(2):175-89.
- 106) 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.
- 107) Lawton RI, Sabatini BL, Hochbaum DR. Longevity, demographic characteristics, and socio-economic status are linked to triiodothyronine levels in the general population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024;121(2):e2308652121.
- 108) Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(3):164-74.
- 109) DiStefano J 3rd, Jonklaas J. Predicting optimal combination LT4 + LT3 therapy for hypothyroidism based on residual thyroid function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:746.
- 110) Salvatore D, Porcelli T, Ettleson MD, Bianco AC. The relevance of T(3) in the management of hypothyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(5):366-72.
- 111) 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.
- 112) 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.
- 113) 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.
- 114) van Kinschot CMJ, Peeters RP, van den Berg SAA, Verburg

- FA, van Noord C, van Ginhoven TM, et al. Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies: assay-dependent management consequences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2022;60(5):756-65.
- 115) 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.
 - 116) 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.
 - 117) 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.
 - 118) 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.
 - 119) Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum anti-thyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4683-9.
 - 120) 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.
 - 121) 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.
 - 122) 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.
 - 123) Lee ZJO, Eslick GD, Ediramanne S. Investigating anti-thyroglobulin antibody as a prognostic marker for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review. *Thyroid* 2020;30(11):1601-12.
 - 124) 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.
 - 125) Bachelot A, Leboulloux 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.
 - 126) Giovannella 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.
 - 127) 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.
 - 128) Jang J, Kim HJ, Ha S, Jung KY, Jung G, Cho SW, et al. Comparison of ultrasensitive and highly sensitive assay to predict stimulated thyroglobulin levels using unstimulated levels in differentiated thyroid cancer patients. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2025;40(5):759-71.
 - 129) 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.
 - 130) 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.
 - 131) 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.
 - 132) 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.
 - 133) 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.
 - 134) 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.
 - 135) 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.
 - 136) Rosario PW, Cortes MCS, Franco Mourao G. Follow-up of patients with thyroid cancer and anti-thyroglobulin antibodies: a review for clinicians. *Endocr Relat Cancer* 2021;28(4):R111-9.
 - 137) Ullmann TM, Papaleontiou M, Sosa JA. Current controversies in low-risk differentiated thyroid cancer: reducing overtreatment in an era of overdiagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(2):271-80.
 - 138) American Institute of Ultrasound in Medicine. *AIUM practice guideline for the performance of thyroid and parathyroid*

- ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 2003;22(10):1126-30.
- 139) Lee JY, Baek JH, Ha EJ, Sung JY, Shin JH, Kim JH, et al. 2020 Imaging guidelines for thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2021;22(5):840-60.
- 140) 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.
- 141) 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.
- 142) Jiang HJ, Wu CW, Chiang FY, Chiou HC, Chen IJ, Hsiao PJ. Reliable sonographic features for nodal thyroglobulin to diagnose recurrent lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2018;43(4):1065-72.
- 143) Expert Panel on Neurological Imaging; Hoang JK, Oldan JD, Mandel SJ, Policeni B, Agarwal V, et al. ACR appropriateness criteria((R)) thyroid disease. *J Am Coll Radiol* 2019;16(5S):S300-14.
- 144) 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.
- 145) Yoo RE, Kim JH, Bac JM, Hwang I, Kang KM, Yun TJ, et al. Ultrasonographic indeterminate lymph nodes in preoperative thyroid cancer patients: malignancy risk and ultrasonographic findings predictive of malignancy. *Korean J Radiol* 2020;21(5):598-604.
- 146) Chung SR, Baek JH, Rho YH, Choi YJ, Sung TY, Song DE, et al. Sonographic diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with thyroid cancer and comparison of European and Korean guidelines for stratifying the risk of malignant lymph node. *Korean J Radiol* 2022;23(11):1102-11.
- 147) Lee JY, Yoo RE, Rhim JH, Lee KH, Choi KS, Hwang I, et al. Validation of ultrasound risk stratification systems for cervical lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(9):2106.
- 148) Frates MC, Parziale MP, Alexander EK, Barletta JA, Benson CB. Role of sonographic characteristics of thyroid bed lesions identified following thyroidectomy in the diagnosis or exclusion of recurrent cancer. *Radiology* 2021;299(2):374-80.
- 149) Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and imaging-based management of thyroid nodules: Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2021;22(12):2094-123.
- 150) Lee SG, Lee WK, Lee HS, Moon J, Lee CR, Kang SW, et al. Practical performance of the 2015 American Thyroid Association guidelines for predicting tumor recurrence in patients with papillary thyroid cancer in South Korea. *Thyroid* 2017;27(2):174-81.
- 151) Moon S, Song YS, Jung KY, Lee EK, Lee J, Lim DJ, et al. The initial risk stratification system for differentiated thyroid cancer: key updates in the 2024 Korean Thyroid Association guideline. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2025;40(3):357-84.
- 152) Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018;41(7):849-76.
- 153) 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.
- 154) Robenshtok E, Fish S, Bach A, Dominguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2706-13.
- 155) Chung SR, Baek JH, Choi YJ, Sung TY, Song DE, Kim TY, et al. Diagnostic algorithm for metastatic lymph nodes of differentiated thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1338.
- 156) Kim MJ, Kim EK, Kim BM, Kwak JY, Lee EJ, Park CS, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(1):145-51.
- 157) Xu Y, Wu D, Wu W, Jiang J, Xi C, Ye N, et al. Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(45):e17859.
- 158) Sun J, Li P, Chen X, Yu Q, Li L. The influence of thyroid status, serum Tg, TSH, and TgAb on FNA-Tg in cervical metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2022;7(1):274-82.
- 159) Duval M, Zanella AB, Cristo AP, Faccin CS, Graudenz MS, Maia AL. Impact of serum TSH and anti-thyroglobulin antibody levels on lymph node fine-needle aspiration thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer patients. *Eur Thyroid J* 2017;6(6):292-7.
- 160) Moon JH, Kim YI, Lim JA, Choi HS, Cho SW, Kim KW, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1061-8.
- 161) 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.
- 162) 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.
- 163) 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.

- 164) Borel AL, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, *et al.* Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2008;158(5):691-8.
- 165) Baldini E, Sorrenti S, Di Gioia C, De Vito C, Antonelli A, Gnessi L, *et al.* Cervical lymph node metastases from thyroid cancer: does thyroglobulin and calcitonin measurement in fine needle aspirates improve the diagnostic value of cytology? *BMC Clin Pathol* 2013;13:7.
- 166) Park JY, Choi W, Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang HC. A comprehensive assessment of the harms of fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules: a systematic review. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2023;38(1):104-16.
- 167) Schleder S, Jung EM, Schicho A, Schreyer AG, Habicher W, Grassinger J, *et al.* Efficacy and safety of ultrasound-guided core needle biopsies (US-CNBs) in cervical lymphadenopathy in patients with suspected head and neck cancer during the COVID-19 pandemic. *Clin Hemorheol Microcirc* 2023;83(4):397-408.
- 168) Teng D, Dong C, Sun D, Liu Z, Wang H. Comparison of ultrasound-guided core needle biopsy under the assistance of hydrodissection with fine needle aspiration in the diagnosis of high-risk cervical lymph nodes: a randomized controlled trial. *Front Oncol* 2021;11:799956.
- 169) Jeong SY, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Song DE, Chung KW, *et al.* Diagnostic performance of core needle biopsy for characterizing thyroidectomy bed lesions. *Korean J Radiol* 2022;23(10):1019-27.
- 170) Lee MK, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH, Jung SL. Radiofrequency ablation of recurrent thyroid cancers: anatomy-based management. *Ultrasonography* 2022;41(3):434-43.
- 171) Lee JY, Kim JH, Yeon EK, Hwang I, Yoo RE, Kang KM, *et al.* Computed tomography complements ultrasound for the differential diagnosis of traumatic neuroma from recurrent tumor in patients with postoperative thyroid cancer. *Eur Radiol* 2022;32(4):2760-8.
- 172) 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.
- 173) Pacini F, Capezzzone 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.
- 174) Xue YL, Qiu ZL, Song HJ, Luo QY. Value of ¹³¹I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(5):768-78.
- 175) Chong A, Seo Y, Bang JI, Park S, Kim K, Hong CM, *et al.* Clinical implications of adding SPECT/CT to radioiodine whole-body scan in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2024;49(3):215-25.
- 176) Sahin M, Aydogan BI, Ozkan E, Emral R, Gullu S, Erdogan MF, *et al.* Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in differentiated thyroid carcinoma follow-up: a single center experience. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2021;17(3):337-45.
- 177) Liepe K. Sensitivity of preparation with rhTSH or thyroid hormone withdrawal using ¹³¹I-whole body scans to identify metastases of differentiated thyroid cancer. *Int J Surg* 2015;16(Pt A):107-12.
- 178) Qichang W, Lin B, Gege Z, Youjia Z, Qingjie M, Renjie W, *et al.* Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG-PET/CT in DTC patients with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019;181(2):93-102.
- 179) Bang JI, Park S, Kim K, Seo Y, Chong A, Hong CM, *et al.* The diagnostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin/thyroglobulin antibody levels and negative iodine scintigraphy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2023;33(10):1224-36.
- 180) Treglia G, Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L, Giovannella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *Int J Endocrinol* 2013;2013:856189.
- 181) Zampella E, Klain M, Pace L, Cuocolo A. PET/CT in the management of differentiated thyroid cancer. *Diagn Interv Imaging* 2021;102(9):515-23.
- 182) Cracolici V. No longer well-differentiated: diagnostic criteria and clinical importance of poorly differentiated/high-grade thyroid carcinoma. *Surg Pathol Clin* 2023;16(1):45-56.
- 183) Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for ¹⁸F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163(2):177-83.
- 184) Bannas P, Derlin T, Groth M, Apostolova I, Adam G, Mester J, *et al.* Can (18)F-FDG-PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative I-¹³¹ whole body scan? *Ann Nucl Med* 2012;26(1):77-85.
- 185) Choi SJ, Jung KP, Lee SS, Park YS, Lee SM, Bae SK. Clinical usefulness of F-¹⁸ FDG PET/CT in papillary thyroid cancer with negative radioiodine scan and elevated thyroglobulin level or positive anti-thyroglobulin antibody. *Nucl Med Mol Imaging* 2016;50(2):130-6.
- 186) Ozdemir E, Yildirim Poyraz N, Polat SB, Turkolmez S, Ersoy R, Cakir B. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with TENIS syndrome: correlation with thyroglobulin levels. *Ann Nucl Med* 2014;28(3):241-7.
- 187) Filippi L, Frantellizzi V, Monari F, Lodi Rizzini E, Tabacchi E, Pirisino R, *et al.* Usefulness of PET/CT with (18)F-FDG in patients with differentiated thyroid carcinoma after radioiodine therapy: an Italian multicenter study. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(7):1264.
- 188) Wang H, Fu HL, Li JN, Zhou RJ, Hui Gu Z, Wu JC, *et al.* Comparison of whole-body ¹⁸F-FDG SPECT and posttherapeutic ¹³¹I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Clin Imaging* 2008;32(1):32-7.

- 189) Kang SY, Bang JI, Kang KW, Lee HY, Chung JK. *FDG PET/CT for the early prediction of RAI therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. PLoS One* 2019;14(6):e0218416.
- 190) Wang H, Dai H, Li Q, Shen G, Shi L, Tian R. *Investigating (18)F-FDG PET/CT parameters as prognostic markers for differentiated thyroid cancer: a systematic review. Front Oncol* 2021;11:648658.
- 191) 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.
- 192) Valerio L, Guidoccio F, Giani C, Tardelli E, Puccini G, Puleo L, et al. *[18F]-FDG-PET/CT correlates with the response of radioiodine-resistant thyroid cancer to lenvatinib and patient survival. J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(8):2355-66.
- 193) Grani G, Ramundo V, Falcone R, Lamartina L, Montesano T, Biffoni M, et al. *Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(11):4981-9.
- 194) 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.
- 195) Matrone A, Gambale C, Piaggi P, Viola D, Giani C, Agate L, et al. *Postoperative thyroglobulin and neck ultrasound in the risk stratification and decision to perform 131I ablation. J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):893-902.
- 196) Malandrino P, Tumino D, Russo M, Marescalco S, Fulco RA, Frasca F. *Surveillance of patients with differentiated thyroid cancer and indeterminate response: a longitudinal study on basal thyroglobulin trend. J Endocrinol Invest* 2019;42(10):1223-30.
- 197) Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. *High thyroglobulin and negative whole-body scan: no long-term benefit of empiric radioiodine therapy. Endocrine* 2021;73(2):398-406.
- 198) Yuan L, Wang J, Pan L, Feng H, Chen P, Luo J, et al. *Outcome of patients with differentiated thyroid cancer treated with empirical radioiodine therapy on the basis of thyroglobulin elevation negative iodine scintigraphy (TENIS) syndrome without structural disease: a retrospective cohort study. Ann Nucl Med* 2023;37(1):18-25.
- 199) Jung KY, Seo Y, Kang H, Kim SW, Na DG, Park YJ, et al. *Korean Thyroid Association guidelines on the management of differentiated thyroid cancers; Part III. Management of advanced differentiated thyroid cancers - Chapter 5. Treatment of metastatic lesions in advanced differentiated thyroid carcinoma* 2024. *Int J Thyroidol* 2024;17:182-7.