

분화갑상선암 환자에서 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔의 선별 기준 마련 연구

분화갑상선암 환자에서 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔의 선별 기준 마련 연구

2015. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB15-008-1)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2015년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NC15-001)의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심 의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결 과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

김석모 강남세브란스병원 갑상선내분비외과 임상조교수

김석현 한국보건의료연구원 선임연구위원

참여연구원

황진섭 한국보건의료연구원 연구위원

윤지은 한국보건의료연구원 부연구위원

정유진 한국보건의료연구원 부연구위원

박지정 한국보건의료연구원 연구원

배자성 가톨릭대학교 서울성모병원 유방갑상선외과 부교수

이소희 가톨릭대학교 서울성모병원 유방갑상선외과 임상조교수

김형규 강남세브란스병원 갑상선내분비외과 임상강사

차 례

요약문	i
Executive Summary	v
I. 서론	1
1. 연구배경	1
1.1. 분화갑상선암의 개요	1
1.2. 분화갑상선암의 치료	3
2. 연구의 필요성	15
3. 연구목적	16
II. 선행연구	17
1. 관련 가이드라인 검토	17
1.1. 검토 방법	17
1.2. 검색 결과	18
1.3. 관련 가이드라인	18
1.4. 가이드라인 검토 요약	37
2. 분화갑상선암 관련 예후 인자	39
2.1. 개요	39
2.2. 예후 점수 체계(Prognostic Scoring Strategies) ,	42
III. 건강보험 청구자료 분석	45
1. 연구방법	45
1.1. 연구대상자	45
1.2. 분석항목	46
1.3. 분석방법	46
2. 연구결과	47
IV. 환자등록자료기반 예측모형 개발	54
1. 연구방법	55
1.1. 연구대상자	55
1.2. 조사항목	55
1.3. 통계적 분석방법	58

2. 연구결과	61
2.1. 전체 연구대상자	61
2.2. 연구대상자 기본분석 결과	61
2.3. 단변량 로지스틱 회귀모형 적합	68
2.4. 예측모형 개발	70
V. 고찰	73
VI. 결론 및 정책제언	75
VII. 참고문헌	76
VIII. 부록	79
1. 증례기록지	79

표 차례

표 1. 조직학적 형태에 따른 갑상선암 발생 빈도(2012년)	2
표 2. 타이로젠의 영양급여 적용기준	9
표 3. 요오드 제한 식이	10
표 4. 방사성요오드 대량 투여에 따른 부작용	11
표 5. 연도별 주요수술환자 추이(갑상선 수술)	12
표 6. 연도별 갑상선암 치료 양상	13
표 7. 방사성동위원소 치료 시행비율	14
표 8. 국내외 전자 데이터베이스	17
표 9. 분화갑상선암 관련 가이드라인	18
표 10. 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료 권고안의 권고수준	20
표 11. 재발위험도에 따른 환자의 분류 기준	21
표 12. 미국 갑상선학회 권고안(2009)의 권고등급	24
표 13. 미국 갑상선학회(2015)의 근거강도에 따른 권고	27
표 14. 영국 갑상선학회 권고안의 근거의 수준	30
표 15. 영국 갑상선학회 권고안의 권고의 등급	30
표 16. BTA(2014) 분화갑상선암 초기 치료에 대한 반응에 대한 정의	31
표 17. NCCN의 근거 및 합의 범주	34
표 18. NCCN의 수술 후 방사성요오드 치료 권고 기준	35
표 19. 가이드라인별 진단적 방사성요오드 전신스캔의 적용 기준	38
표 20. 갑상선암 치료관련 심평원 청구코드	46
표 21. 연도별 갑상선암(C73) 환자의 성, 연령 분포	48
표 22. 연도별 갑상선 악성종양 근치수술 현황	49
표 23. 연도별 갑상선 악성종양 근치수술 환자의 성, 연령 분포	50
표 24. 연도별 갑상선 악성종양 근치수술 환자의 의료이용 현황 분포	51
표 25. 연도별 방사성요오드 전신스캔 현황	52
표 26. 방사성요오드 전신스캔 횟수	52
표 27. 연도별 방사성동위원소 경구투여 치료 현황	53
표 28. 연구대상자 선정배제 기준	55
표 29. 환자등록자료 조사항목	56
표 30. 연구대상자 기본특성	62
표 31. 연구대상자 수술정보	63
표 32. 연구대상자 수술 후 소견	63

표 33. 연구대상자 수술 후 소견	65
표 34. 1차 방사성요오드 치료시점 특성	65
표 35. 2차 방사성요오드 시점 특성	66
표 36. 추적관찰결과	67
표 37. 단변량 로지스틱 회귀모형 적합결과	68
표 38. 최종 예측인자에 대한 단변량 로지스틱 회귀모형 적합결과	70
표 39. penalized 로지스틱 회귀모형적합	70
표 40. 최종 예측모형 결과(Ridge penalized 로지스틱 회귀모형)	71
표 41. 예측확률에 따른 민감도 및 특이도, 일치율	72

그림 차례

그림 1. 갑상선암의 연령표준화발생률 추이(10만명당 발생률)	1
그림 2. 분화갑상선암의 치료 및 추적관찰	3
그림 3. 방사성요오드 치료	4
그림 4. 방사성요오드 전신스캔을 통한 갑상선암의 전이소견	6
그림 5. ATA 가이드라인(2009), 잔여갑상선제거술 후(6~12개월) 추적관찰	8
그림 6. 분화갑상선암 환자의 장기 추적관찰	26
그림 7. 갑상선암 환자 분석 대상자 수(2009.7~2014.6.)	45
그림 8. 연도별 갑상선암 환자 분포	47
그림 9. 분화갑상선암의 치료 및 추적관찰	54
그림 10. 후향적 코호트 구축	55
그림 11. 대상자 선정 흐름도	61
그림 12. 예측확률에 따른 추정 ROC 곡선	72

요약문

□ 연구 배경

국내에서 갑상선암은 OECD 평균보다 6배 이상의 높은 발생률을 보이며, 2012년 기준 총 44,007건이 발생하여 전체 암의 19.6%로 1위를 차지하였다. 국내 자료를 토대로 분화갑상선암은 전체 갑상선암의 98.7%로 거의 대부분을 차지하고 있다.

분화갑상선암의 치료는 일반적으로 갑상선절제술 후 방사성요오드 치료로 이루어진다. 치료 후 장기적으로 갑상선호르몬 억제요법을 받으며 갑상선글로불린(Thyroglobulin, Tg) 측정 및 방사성요오드 전신스캔과 같은 추적검사를 주기적으로 시행한다. 진단적 방사성요오드 전신스캔은 분화갑상선암 환자를 추적 관찰하는데 중요하며 국내외 가이드라인에서는 진단적 전신스캔의 경우 중간위험군 이상에서 권고되고 있다. 그러나 이는 갑상선호르몬 중단 또는 타이로젠과 같은 고가의 의약품 사용에 따른 의료비 증가를 야기하며 요오드 제한 식이에 따른 환자의 불편함이 발생된다.

최근에는 방사성요오드 전신스캔이 재발 판정에 대한 정확도가 떨어져 진단적 역할에 대한 중요성이 감소되고 초음파를 통한 추적관찰에 더 집중되고 있으며, 추가 진단적 방사성요오드 전신스캔을 시행한 대부분의 환자에서 Tg 농도가 거의 측정되지 않고 있어 적절하게 시행되고 있는지에 대한 검토가 필요한 상황이다.

□ 연구 목적

본 연구는 분화갑상선암(Differentiated Thyroid Cancer, DTC)으로 갑상선전절제술(total thyroidectomy)을 받고 1차 방사성요오드 치료를 받은 환자에서 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔 선별 기준 마련을 위한 근거를 마련하고자 하였다.

첫째, 건강보험 청구자료 분석을 통하여, 최근 5년간(2009. 7~2014. 6) 국내 갑상선암 환자 및 치료현황을 파악하고자 하였다.

둘째, 환자등록자료를 기반으로 불필요한 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔 시행 비율을 확인하고, 2차 방사성요오드 전신스캔을 선별할 수 있는 예측모형을 개발하고자 하였다.

□ 연구 방법

관련 가이드라인 검토

국외 2개, 국내 1개의 데이터베이스에서 분화갑상선암 관련 가이드라인 검색을 수행하

였다. ‘분화갑상선암’ 및 ‘가이드라인’과 관련된 용어를 사용하여 포괄적으로 검색하고 내용을 검토하였다.

건강보험 청구자료 분석

2009년 7월 1일부터 2014년 6월 30일 기간 동안 의료기관을 방문하여 주진단명 또는 부진단명(상위 5개)을 갑상선암으로 1회 이상 진단 받은 환자를 대상으로, 갑상선암 환자의 연도별 추이 및 의료이용 현황을 분석하였다.

환자등록자료 기반 예측모형 개발

2차 방사성요오드 전신스캔이 필요하지 않는 환자를 선별하기 위하여 후향적 환자등록 자료를 구축하고 이를 토대로 예측모형을 개발하였다. 이때, ‘2차 방사성요오드 전신스캔이 필요한 환자’는 2차 방사성요오드 전신스캔 전에서 측정된 rs-Tg가 2 ng/mL를 초과하거나 또는 추적관찰 시점에서 재발로 확인된 환자로 정의하였다. 구축된 환자등록자료는 병원별로 분리하여, 예측모형을 개발하기 위한 training-set과 개발된 모형의 예측정도를 검증하기 위한 test-set으로 활용하였다.

□ 연구 결과

- 건강보험 청구자료 분석을 통하여 2013년 기준 32,617명이 방사성요오드 전신스캔을 받은 것으로 확인되었으며, 갑상선절제술을 받은 환자의 절반가량이 2회 이상 전신스캔을 받고 있었다.
- 환자등록자료를 기반으로 단변량 로지스틱 회귀분석을 수행한 결과, 연령, 암종 크기, central 전이수, lateral 전이수, T 병기, 1차 방사성요오드 용량, 수술 직전 Tg, 수술 후(단기) Tg, 1차 방사성요오드 치료 전 후 Tg 수치가 2차 방사성요오드 스캔이 필요한 환자의 예측을 위한 요소로 최종 선정되었다.
- 선택된 예측인자를 바탕으로 개발된 예측모형의 변별력(c-statistics)은 0.910 이었다.

I. 관련 가이드라인 검토

국외 데이터베이스로 검색된 총 560건 및 국내 데이터베이스로 광범위하게 검색된 문헌들을 검토한 결과 총 12편의 문헌이 분화갑상선암 관련 가이드라인으로 확인되었다.

주요 학회 및 기관에서 발행한 최신의 가이드라인을 중심으로 대한 갑상선학회 및 미국 갑상선학회, 영국 갑상선학회, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 권고안을 검토하였다. 대부분의 권고안에서는 갑상선전절제술 후 방사성요오드를 이용한 잔여 갑상선제거술을 받은 중간위험군 이상의 환자에서 추가 진단적 전신스캔이 유효할 수 있다고 권고하고 있다.

II. 건강보험 청구자료 분석

최근 5년간의 건강보험 청구자료 분석을 통하여 갑상선암으로 진단받은 환자를 확인한 결과, 갑상선암 환자는 기존 국내에서 발표된 자료와 유사하게 2010년부터 꾸준히 증가하고 있다. 2013년을 기준으로 총 304,181명, 여자가 83.5%, 연령대별로 50대가 31.7%로 가장 많았으며 40대, 60대 순으로 나타났다. 갑상선 악성종양 근치수술은 2012년까지 증가하다가 2013년부터 주춤한 추세이다. 2013년 기준으로 총 33,841명, 여자 80.4%, 연령대별로 50대가 30.3%로 가장 많았으며 40대, 30대 순으로 나타났다. 최근 5년간 갑상선 악성종양 근치수술을 받은 환자는 151,570명으로, 이들 중 76.5%(115,911명)는 수술 후 방사성요오드 전신스캔을 적어도 1회 시행 받았으며, 이 중 49.2%(57,049명)는 2회 이상 받은 것으로 확인되었다.

III. 환자등록자료 기반 예측모형 개발

2차 방사성요오드 전신스캔의 선별 기준을 마련하기 위하여 2개 의료기관에서 1,138명 환자자료를 수집하였으며, 평균연령 46세로 여성이 79.5%였다. 전체 환자 중 918명 (80.67%)이 갑상선전절제술과 함께 중심경부절제술(central neck dissection)을, 216명 (18.98%)이 변형된 근치적 경부절제술(Modified Radical Neck Dissection, 이하 MRND)을 함께 시행한 것으로 나타났다. 5년 추적관찰시점에서 재발 환자는 19명 (1.68%)로 나타났다.

단변량 로지스틱 회귀분석을 통해 연령, 암종 크기, central 전이수, lateral 전이수, T 병기, 1차 방사성요오드 용량, 수술 직전 Tg, 수술 후(단기) Tg, 1차 방사성요오드 치료 전 후 Tg 농도가 2차 방사성요오드 스캔이 필요한 환자의 예측을 위한 요소로 최종 선정되었다. 선택된 예측인자를 바탕으로 개발된 예측모형의 변별력(c-statistics)은 0.910였다.

□ 결론 및 정책적 제언

본 연구에서는 건강보험 청구자료를 분석한 결과 갑상선암은 최근 5년간 지속적으로 증가하고 있었으며, 갑상선 수술을 시행 받고 방사성요오드 치료를 받은 환자의 비율은 2009년 이후 감소추세에 있음을 확인하였다. 국내외 가이드라인에서는 진단적 전신스캔의 경우 중간위험군 이상에서 권고되고 있었으나, 현재 조기 진단으로 중간위험군 이상의 비율이 감소하는 상황에서 전신스캔 횟수가 2회 이상이 되는 환자의 비율은 약 50%에 이르는 것을 확인할 수 있었다.

갑상선전절제술을 받은 환자에서 추가 전신스캔의 대상자 선정을 위한 요인을 분석한 결과 45세 미만, 암종 크기 1cm초과, 경부 임파절 전이, 1차 방사성요오드 치료 직전 Tg 농도 등이 영향을 미치는 변수로 확인 되었고 이를 토대로 추가 전신스캔이 필요 없는 대상자를 예측할 수 있는 모형을 개발할 수 있었다. 본 연구에서 개발된 예측모형을 통해 상당수의 환자가 불필요한 2차 방사성요오드 전신스캔을 생략할 수 있을 것으로 기대된다. 이는 사회·경제적 이득 및 환자 삶의 질 향상에 기여할 것으로 보인다.

주요어

분화갑상선암, 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔, 예측 모형

Executive Summary

Study on Selection Criteria of Additional Diagnostic Radioiodine (RAI) Whole-body Scan in Differentiated Thyroid Cancer

Seok-Mo Kim¹, Seok-Hyun Kim², Jinseub Hwang², Ji Eun Yoon², Youjin Jung²,
Ji Jeong Park², Ja Seong Bae³, So-Hee Lee³, Hyeung Kyoo Kim¹

¹ Department of Surgery, Thyroid Cancer Center, Gangnam Severance Hospital

² National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

³ Department of Surgery, The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital

□ Background

Domestic rate of thyroid cancer is higher than the OECD average and was top number 1 by taking 19.6% of overall cancers with total 44,007 events in 2012. Based on domestic data, the differentiated thyroid cancer takes majority as 98.7% of overall thyroid cancer.

The treatment of differentiated thyroid cancer in general is done with radioiodine remnant ablation and therapy after surgical management. It includes regular follow-up such as thyroglobulin measurement (serum Tg measurement) and radioiodine (RAI) whole-body scan with thyroid hormone therapy. The RAI whole-body scan is important to follow-up patients with differentiated thyroid cancer and guidelines recommend additional diagnostic whole-body scan to patients with high or intermediate risk. However, it causes increase in medical cost and discomfort in patients due to iodine intake limit.

Importance of additional diagnostic role played by RAI whole-body scan has been decreased as its accuracy in detection of recurrent disease declined; therefore, follow-up with ultrasonography is now paid attention. Also, serum Tg levels are undetectable in most of the patients who had

additional RAI whole-body scan, which eventually requires review on appropriate conduct of RAI whole-body scan.

□ Objective

This study is to find out evidence for selection criteria of additional diagnostic RAI whole-body scan in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) who had total thyroidectomy with ¹³¹I remnant ablation and first RAI therapy.

Firstly, domestic trend of patients with thyroid cancer and treatment in recent 5 years (Jul 2009 to Jun 2014) was identified through analysis on the National Health Insurance Claims Data Korea.

Secondly, we found the rate of unnecessary diagnostic RAI whole-body scan and developed a predictive model for selection of additional diagnostic RAI whole-body scan based on the retrospective chart review data.

□ Methods

Review on Guideline

Search of guidelines related to differentiated thyroid cancer was done in 2 foreign and 1 domestic databases. It was searched comprehensively by using the related terms ('differentiated thyroid cancer-', 'guideline-') and we reviewed the full contents.

Analysis on National Health Insurance Claims Data Korea

Analysis of yearly progress and healthcare utilization status of patients with thyroid cancer was conducted in the patients who visited medical facilities from 01 Jul 2009 to 30 Jun 2014 and were found to have thyroid cancer under principal diagnosis or secondary diagnosis (top 5) more than once.

Development of Predictive Model base on Retrospective Chart Review Data

The retrospective chart review data was established and the predictive

model based on it was developed in order to select patients requiring no diagnostic RAI whole-body scan. At that time, 'Patients requiring additional diagnostic RAI whole-body scan' was defined as patients with $rs-Tg > 2$ or recurrent disease confirmed at the end of follow-up. The established retrospective chart review data was classified by hospital and utilized as a training-set for development of predictive model as well as a test-set for validation of the developed model.

□ Results

- Through analysis of National Health Insurance Claims Data, 32,617 patients were confirmed to have RAI whole-body therapy as year of 2013 and the half of patients who had thyroidectomy were being on whole-body scan more than twice.
- As a result of univariate logistic regression based on the retrospective chart review data, the age, carcinoma size, number of central metastasis, number of lateral metastasis, T stage, first RAI dose and pre-operative Tg, post-operative (short term) Tg and pre- and post-first RAI therapy Tg levels were finally selected as the predictive factors required for prediction of patients in need of additional diagnostic RAI scan.
- Discriminating ability (c-statistics) of the predictive model which was developed on the basis of the selected predictive factors was 0.910.

I. Review on Guideline

As a review result of 560 literatures searched by using foreign databases and other literatures by domestic databases, total 12 literatures were confirmed as the relevant literature. Recommendations by the Korean, American, British Thyroid Associations and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) were reviewed mainly focusing on the latest guidelines issued by major academic associations and institutions. Most of

recommendations indicate additional diagnostic whole-body scan might be valid in patients with higher or intermediate risk who had partial thyroidectomy using RAI after total thyroidectomy.

II. Analysis on National Health Insurance Claims Data Korea

As a result of analysis on National Health Insurance Claims Data in recent 5 years to find out patients with thyroid cancer diagnosis, the number of patients with thyroid cancer consistently has increased since 2010, similar to the domestic data previously presented. The number of patients with thyroid cancer diagnosis was total 304,181 as year of 2013; among them, females per gender and 50s per age took majority as 83.5% and 33.1% respectively and then 40s and 60s in order. The number of radical operation of malignant thyroid tumor had increased by 2012, but has not been as high since 2013. It was total 33,841 as year of 2013; among them, females per gender and 50s per age took majority as 80.4% and 30.3% respectively and then 40s and 30s in order.

32,617 patients had RAI whole body scan as year of 2013 and approximately the half of patients who had radical operation of malignant thyroid tumor was found to have whole-body scan more than twice during the same period.

III. Development of Predictive Model base on Retrospective Chart Review Data

Data collection was performed in 1,138 patients (average age 46 years old; female 79.5%) at 2 medical institutions in order to establish selection criteria of diagnostic RAI whole-body scan. It was shown 918 (80.67%) among overall patients had total thyroidectomy + central neck dissection and 216 (18.98%) had total thyroidectomy + Modified Radical Neck Dissection (MRND). The number of patients with recurrent disease at 5 years follow-up was 19 (1.68%).

Through univariate logistic regression, the age, carcinoma size, number of central metastasis, number of lateral metastasis, T stage, first RAI dose and

pre-operative Tg, post-operative (short term) Tg and pre- and post-first RAI therapy Tg levels were finally selected as the predictive factors required for prediction of patients in need of additional diagnostic RAI scan. Discriminating ability (c-statistics) of the predictive model which was developed on the basis of the selected predictive factors was 0.910.

☐ Conclusion and Policy Suggestion

As a result of analysis on National Health Insurance Claim Data in this study, consistent increase in thyroid cancer in recent 5 years and decrease in rate of RAI therapy after thyroid surgery since 2009 were confirmed.

Decrease in rate of patient who had RAI Therapy since 2009 was also confirmed. Although domestic and foreign guidelines recommend additional diagnostic whole-body scan to the patients with high or intermediate risk, now the rate of patient who had whole-body scan more than twice was approximately 50% in context of decrease in number of patients with high or intermediate risk mainly due to early diagnosis.

Analysis on selection criteria of additional whole-body scan conducted in the patients who had total thyroidectomy confirmed < 45 years old, > 1 cm carcinoma size, metastasis to cervical lymph nodes, thyroglobulin right before first RAI therapy, etc. as effecting factors and the predictive model which predicts patients requiring no additional whole-body scan became to be developed based on them. It is expected the predictive model developed in this study enables a number of patients to skip any unnecessary diagnostic RAI whole-body scan. This will help to improve social and economic benefit as well as patients' quality of life.

☐ Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) funded by the Ministry of Health and welfare (grant number NC15-001).

Key words

differentiated thyroid cancer (DTC), additional Diagnostic radioiodine (RAI)
whole-body scan, predictive model



서론

1. 연구배경

1.1. 분화갑상선암의 개요

갑상선암의 발생은 전 세계적으로 증가하고 있으며, 특히 우리나라의 경우 OECD 평균 보다 6배 이상의 높은 발생률을 보이며 전 세계 1위를 기록하고 있다. 이에 따라 갑상선암 관련 진단 및 치료에 대한 국내 연구가 수행되어 왔다.

국내에서는 2014년 발표된 중앙암등록본부 자료에 따라, 2012년 224,177건의 암이 새로 발생했으며, 그 중 갑상선암은 총 44,007건으로 전체의 19.6%로 1위를 차지하였다¹⁾. 2012년의 연령표준화발생률은 인구 10만 명당 73.6건으로, 최근 10년간 지속적으로 증가하고 있음을 확인할 수 있다.

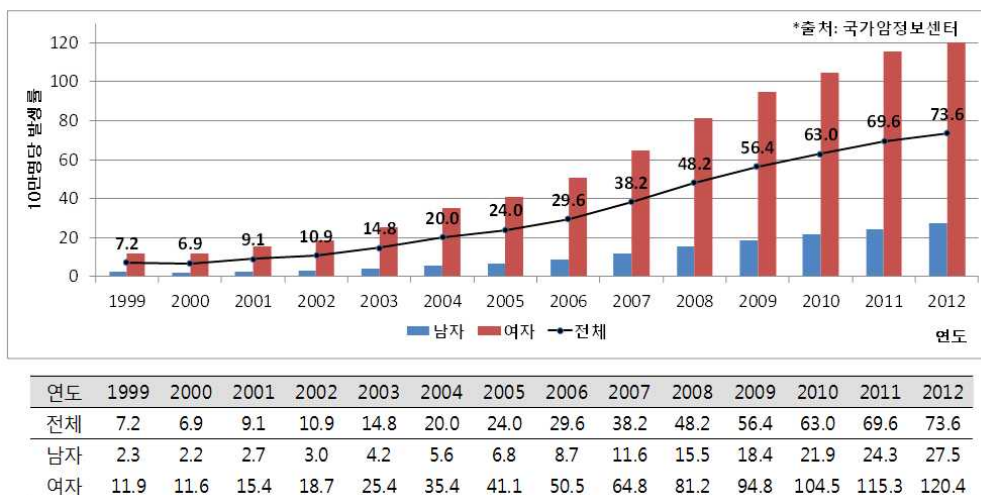


그림 1. 갑상선암의 연령표준화발생률 추이(10만명당 발생률)

1) 보건복지부. 국가암등록사업 연례 보고서(2012년 암등록통계). 2014. 12.

갑상선암은 세포의 종류나 성숙 정도에 따라 크게 분화암(differentiated carcinoma), 미분화암(anaplastic carcinoma), 그리고 수질암(medullary carcinoma)의 세 가지로 분류된다. 분화암과 미분화암은 여포세포에서 유래하는 암이고, 수질암은 비여포세포에서 유래하는 암이다. 분화갑상선암은 조직학적 형태에 따라 여포상암(follicular carcinoma)과 유두상암(papillary carcinoma)으로 나뉜다.

갑상선암은 분화도에 따라 예후나 치료 방법이 달라지는데, 분화가 비교적 잘 된 분화갑상선암은 정상 세포를 많이 닮아 예후가 양호하며, 정상 세포보다 미성숙한 형태를 보이며 분화가 안 된 암종은 분화암에 비해 분열이나 퍼져나가는 속도가 빨라 치료 성적이 좋지 않은 경우가 많다²⁾. 분화갑상선암으로 적절한 치료를 받은 경우 예후가 매우 좋아서 5년 생존율이 99%이상으로 알려져 있다.

국내 자료를 토대로 유두상암은 갑상선암 중 가장 흔한 암종으로 97%를 차지한다. 여포성암, 유두상암을 포함하는 분화갑상선암은 전체 갑상선암의 98.7%로 거의 대부분을 차지하고 있다³⁾.

표 1. 조직학적 형태에 따른 갑상선암 발생 빈도(2012년)

조직학적 형태 Histological group	발생건수 cases	%
1. 암종(Carcinoma)	43,784	99.5
1.1 여포성암(Follicular carcinoma)	634	1.4
1.2 유두상암(Papillary carcinoma)	42,803	97.3
1.3 수질성암(Medullary carcinoma)	164	0.4
1.4 역형성형암(Anaplastic carcinoma)	59	0.1
1.5 기타 명시된 암(Other specified carcinoma)	79	0.2
1.6 상세불명암(Unspecified carcinoma)	45	0.1
2. 육종(Sarcoma)	2	0
3. 기타 명시된 악성 신생물 (Other specified malignant neoplasm)	3	0
4. 상세 불명의 악성 신생물 (Unspecified malignant neoplasm)*	218	0.5
총 계	44,007	100

* 16명의 DCO(death certificate only) 포함. DCO란 전체 암 등록 환자 중 사망진단서에서만 암으로 확인된 경우임.
(보건복지부 중앙암등록본부 2014년 12월 발표 자료)

2) 해부·병태생리로 이해하는 SIM 통합내과학 내분비. 2013.5. 도서출판 정담.

3) 국가암정보센터(<http://www.cancer.go.kr/>)

1.2. 분화갑상선암의 치료

가. 치료방법

분화갑상선암의 치료는 일반적으로 갑상선절제술 후 방사성요오드 치료로 이루어진다. 필요시 갑상선절제술과 함께 경부 림프절 절제술을 시행하게 되며, 갑상선절제술과 방사성요오드 치료 후 장기적으로 갑상선호르몬 억제요법 및 갑상선글로불린(Thyroglobulin, 이하 Tg) 추적검사를 시행한다. 분화갑상선암의 경우 일반적으로는 전절제술을 권고하며, 수술 후 재발의 위험에 따라 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 나누어 방사성요오드 치료 여부와 추적검사의 강도를 결정한다⁴⁾. 분화갑상선암은 갑상선자극호르몬의 자극에 반응하여 세포성장이 증가하기 때문에 수술 후 지속적으로 갑상선호르몬제를 복용한다. 이는 갑상선자극호르몬의 농도를 낮게 억제함으로써 암의 재발률을 감소시키는 역할을 한다.

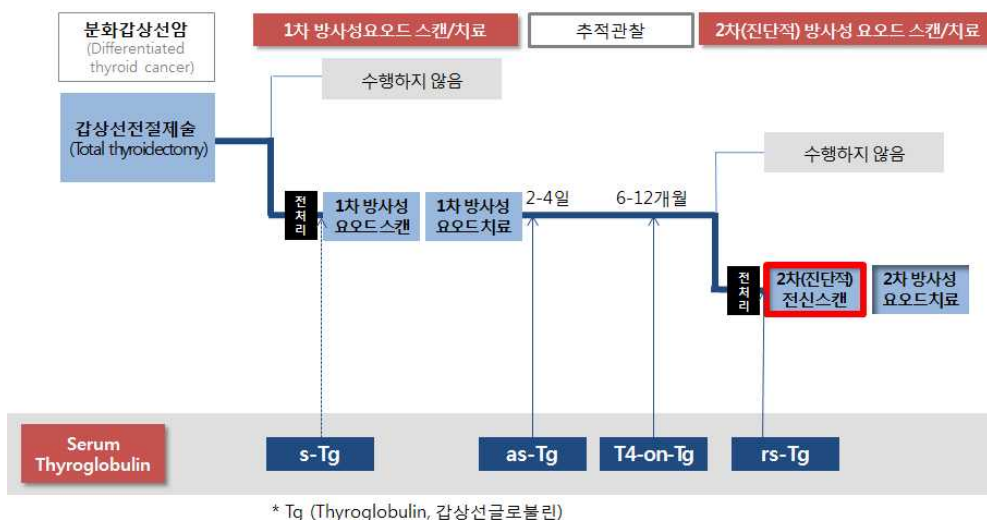


그림 2. 분화갑상선암의 치료 및 추적관찰

- s-Tg (stimulated thyroglobulin): 1차 방사성요오드 전신스캔 전 Tg 농도
- as-Tg (after stimulated thyroglobulin): 1차 방사성요오드 치료 후(2~4일 후) Tg 농도
- T4-on-Tg: 중간 점검(외래)시, 약물 복용중일 때의 Tg 농도
- rs-Tg (repeated stimulated thyroglobulin): 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔 전 Tg 농도

4) 김원배, 석주원, 김민희, 김병일, 박영주, 이규언, 이송미, 이용상, 정규환, 조영석, 천기정, 정재훈, 강성준. 갑상선암 방사성요오드 치료에 관한 환자 안내서 -제1판(2012). J Korean Thyroid Assoc 2013;6(1):12-25.

수술적 치료(갑상선전절제술)

갑상선암에 있어 가장 중요한 치료법은 수술이다. 갑상선전절제술 및 중심부 림프절 절제술이 기본적 수술법이며, 절제 범위는 갑상선암의 종류, 크기, 환자의 나이와 병기 등을 고려하여 결정된다. 갑상선전절제술 후에는 갑상선호르몬이 분비되지 않으므로 평생 이 호르몬을 보충해야 한다. 암 병소가 작고 림프절 전이나 피막침범이 없을 때는 수술만으로 치료가 끝나지만 재발 가능성이 있는 경우에는 추가로 방사성요오드 치료를 하는 것이 권장된다.

방사성요오드 치료

수술을 통해 눈에 보이는 갑상선암 병소를 모두 절제했다 해도 암세포들이 남아 있다가 천천히 자라서 재발할 수 있다. 이 가능성을 최소화하기 위해 방사성요오드 치료를 수행하고 있다. 방사성요오드 치료 및 전신스캔은 분화갑상선암 환자에서 갑상선전절제술 시행 이후 시행되는 표준 치료 및 검사이다.

방사성요오드 치료는 방사성요오드캡슐을 물과 같이 먹는 매우 간단한 치료법이다. 방사성요오드의 용량에 따라서 30mCi 이하는 외래에서 치료 가능하며, 30mCi 이상을 복용하는 경우 일정 기간(1~3일) 방사성동위원소 치료병실 입실이 필요하다.



그림 3. 방사성요오드 치료

* 출처: 강남세브란스병원 핵의학방사성요오드 안내서

넓은 의미의 방사성요오드 치료는 잔류갑상선 조직의 제거(ablation)와 잔류 갑상선암이나 재발 치료의 개념을 포함하고 있다. 방사성요오드 치료는 수술 후에 남아 있을 수 있는 작은 암의 제거, 수술 후 남아 있는 정상 잔류갑상선 조직을 제거함으로써 혈청 갑상선글로불린을 갑상선암의 종양 표지자로 사용하고자 하는 것과 암의 재발과 전이 병터를 찾는 방사성요오드 스캔의 특이도를 높이는 것이다,

림프절, 원격전이암의 방사성요오드 치료

추적 검사 중 림프절 전이가 발견되었다면 수술로 제거할 수 있으면 수술하는 것이 원칙이며 림프절이나 주변조직으로 침윤이 있었을 때 수술 후 보조적으로 방사성요오드 치료를 시행한다. 미세전이암은 방사성요오드로 치료하여야 하며, 반응이 있는한 6~12개월마다 재치료를 한다. 큰 결절로 이루어진 폐전이암도 방사성요오드 섭취능력이 있으면 방사성요오드로 치료할 수 있다. 단독 뼈전이암은 수술로 제거하면 생존율을 향상시킬 수 있으며, 방사성요오드를 섭취하는 뼈전이가 있으면 방사성요오드 치료로 생존율을 향상시킬 수 있다.

나. 방사성요오드(131) 스캔검사

주기적으로 갑상선호르몬 복용을 중단하거나 갑상선자극호르몬(Thyroid-Stimulating Hormone, TSH)을 주사한 후 방사성요오드 전신스캔을 시행하는 것은 분화갑상선암 환자를 추적 관찰하는데 중요하다.

갑상선절제술 후 1차 방사성요오드 치료를 받은 환자는 6~12개월 후에 진단적 혹은 치료적 방사성요오드를 투여하여 재평가를 해야 한다. 재평가 때도 요오드제한 식이 하에 갑상선자극호르몬을 30mU/L 이상으로 올리고 혈청 갑상선글로불린 수치와 전신 요오드스캔 소견으로 판정한다. 이 때 미처 발견하지 못한 폐, 뼈 등의 미소원격전이(micrometastasis)를 방사성요오드 전신스캔으로 발견하여 조기치료 효과를 얻을 수도 있다.

단, 방사성요오드 갑상선제거를 받은 환자에서 이 후의 진단스캔은 민감도가 낮아 임상적으로 병의 증거가 없고 갑상선글로불린이 음성이며 경부 초음파 검사가 음성인 저위험군 환자에서는 필요하지 않다⁵⁾.

5) 배상균. 갑상선암의 방사성요오드 치료의 최신 지견. Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):132-40.

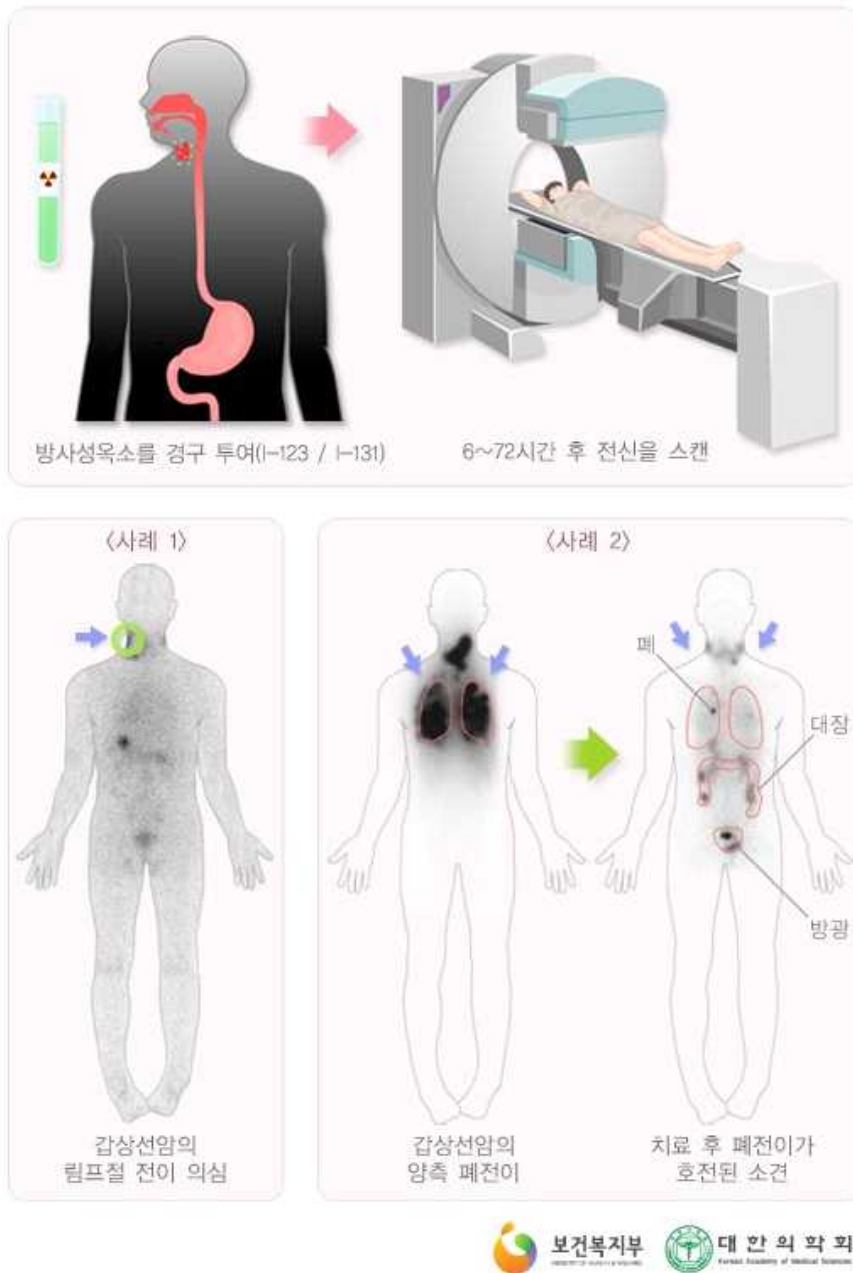


그림 4. 방사성요오드 전신스캔을 통한 갑상선암의 전이소견

* 자료원: 국가건강정보포털(<http://health.mw.go.kr/>)

미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA) 진료권고안(2009)⁶⁾에서는 잔여갑상선제거술 후 6~12개월동안 환자의 추적관찰에 대해 다음과 같이 권장하고 있다. 여기에서는 TSH 자극 Tg가 1ng/mL 미만이면 음성으로 간주하고 장기 추적 관찰하도록 권고하고 있으며, TSH 자극 Tg가 2ng/mL 이상인 경우에 진단적 전신스캔을 고려해볼 수 있다고 언급되었다.

6) David S. Cooper, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. THYROID. Volume 19, Number 11, 2009.

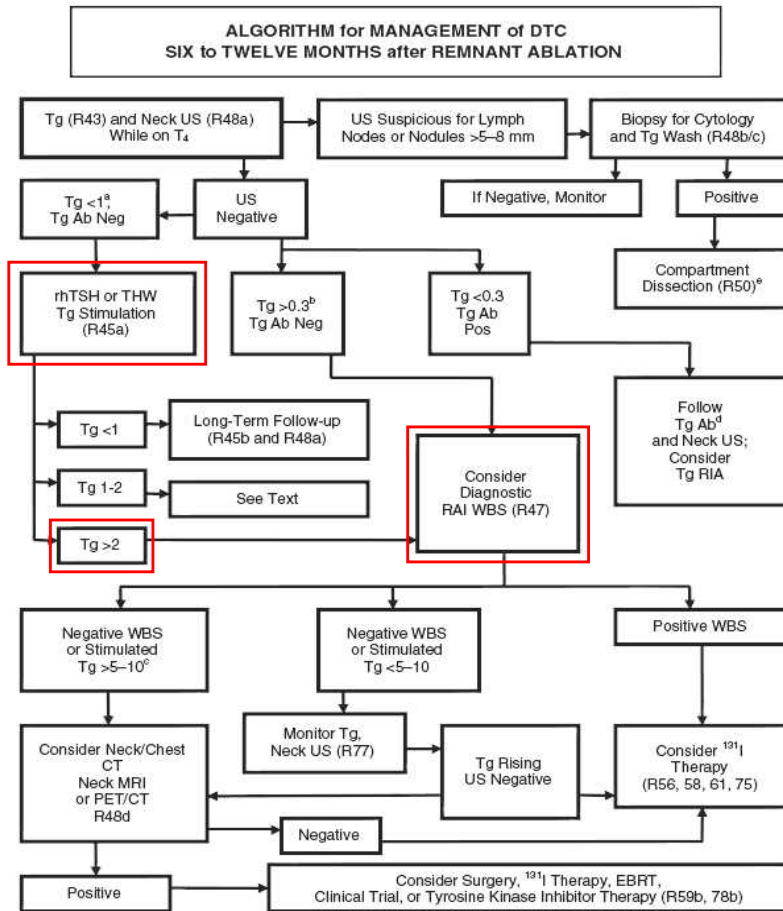


FIG. 4. Longer term follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma.

^aTgAb is anti-thyroglobulin antibody usually measured by immunometric assay.

^bHeterophile antibodies may be a cause of falsely elevated serum Tg levels. (Preissner CM, Dodge LA, O'Kane DJ, Singh RJ, Grebe SK. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. Clin Chem 2005;51:208-210. Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SK. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3069-3074.) The use of heterophile blocking tubes or heterophile blocking reagents have reduced, but not completely eliminated this problem. Tg that rises with TSH stimulation and falls with TSH suppression is unlikely to result from heterophile antibodies.

^cSee text concerning further information regarding levels of Tg at which therapy should be considered.

^dTg radioimmunoassay (RIA) may be falsely elevated or suppressed by TgAb. Tg results following TSH stimulation with rhTSH or thyroid hormone withdrawal are invalidated by TgAb in the serum even when Tg is measured by most RIA tests. TgAb levels often decline to undetectable levels over years following surgery (Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 2003;139:346-351). A rising level of TgAb may be an early indication of recurrent disease (Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1121-1127).

^eSee text for decision regarding surgery versus medical therapy, and surgical approaches to locoregional metastases. FNA confirmation of malignancy is generally advised. Preoperative chest CT is recommended as distant metastases may change management.

그림 5. ATA 가이드라인(2009), 잔여갑상선제거술 후(6~12개월) 추적관찰

방사성요오드 치료(치료 및 전신스캔)는 효과를 높이기 위해서 치료 전에 두 가지를 준비하여야 한다.

첫째, 혈액 내의 갑상선자극호르몬 수치를 높이기 위해 갑상선호르몬 약물을 일정기간 중단하거나 합성 갑상선자극호르몬(recombinant human thyroid stimulating hormone, rhTSH) 주사를 투여한다. 갑상선호르몬은 요오드 성분이기 때문에 약물을 계속 복용하게 되면 방사성요오드가 갑상선 세포에 집적되지 않으므로, 방사성요오드가 체내에 잘 섭취될 수 있도록 치료 전에는 갑상선호르몬 복용을 중단해야 한다. 갑상선자극호르몬 수치를 높이는 것은 종양표지자로 알려져 있는 혈청 Tg 농도를 측정하기 위해서도 필요한데 수술 후 4~6주, 2주 이상의 갑상선호르몬 약물 중단 기간이 필요하다. 갑상선호르몬 복용을 중단하게 되면 몸이 붓고 피로감을 느끼는 등의 갑상선기능저하의 증상이 나타날 수 있으며, 이러한 증상은 개개인에 따라 다양하게 나타날 수 있으나 환자 건강에 영향을 미친다. 이를 대신하여 타이로젠과 같은 합성 갑상선자극호르몬 주사를 사용 수 있으나 가격이 비싸고, 1회로 급여횟수가 제한되어 있다. 현재 기준(2015. 5. 1.) 보험상한가는 1병당 544,400원이다.

표 2. 타이로젠의 영양급여 적용기준

구 분	세부인정기준 및 방법
Thyrotropin 주사제 (품명: 젠자임타이로젠주)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여시 영양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 -
	가. 갑상선암으로 수술을 받고 ^{131}I 치료를 받은 환자의 추적 검사 시 1) 투여대상 가) 수술 후 추적검사에서 4주간 T4 중단 후 갑상선 스캔검사를 시도하는 중에 T4 중단으로 인해 객관적으로 갑상선 기능 저하에 따른 심한 부작용이 입증된 환자 나) 65세 이상의 노인, 심폐기능 저하환자, 뇌하수체 기능 저하환자, 과거 갑상선 암의 증식이 빠르다는 객관적인 증거가 있는 환자 2) 인정횟수: 1회 나. 갑상선암 절제환자의 잔재 갑상선 조직 제거 시 1) 투여대상: 전이성 갑상선암의 증거가 없는 분화갑상선암으로 갑상선 전절제술(total 또는 near total)을 시행한 환자에서 잔재 갑상선 조직이 있는 경우 2) 인정횟수: 1회

둘째, 몸속의 요오드를 최대한 적은 상태로 유지하기 위해 2주간 요오드 제한 식이를 수행한다. 요오드 제한 식이를 시행하는 것은 필요한 전처리 과정이지만 국내 환자의 경

우 평소 요오드가 함유된 음식을 많이 섭취하고 있기 때문에 이를 수행하기가 쉽지 않다. 임상 경험을 통해 보면 제한된 내용이 복잡하여 제대로 수행하지 못했던지, 제한된 식품만을 섭취해야하기 때문에 입맛에 맞지 않아 매우 힘들었다고 불만을 토로하는 환자들이 많다.

표 3. 요오드 제한 식이

1. 해조류, 어패류 등 엄격히 제한(미역, 다시마, 다시마국물, 김, 파래, 톳, 생선, 조개, 멸치, 멸치국물, 오징어 등)
2. 요오드가 함유된 소금(예 : 외제 소금, 천일염, 구운 소금, 죽염) 사용 금지
3. 천일염이 다량 함유된 염장식품(김치, 젓갈류, 장아찌, 장류, 액젓 함유식품) 제한. 김치를 담글 때는 반드시 정제된 소금을 사용하며, 파, 마늘, 생강, 고추 등으로 양념하고, 젓갈이나 액젓은 사용 금지
4. 계란 노른자, 유제품 섭취 주의
5. 가공식품 및 수입식품 가급적 자제
6. 외식을 삼가하고, 라면(스프 포함)을 비롯한 인스턴트 식품, 패스트푸드(햄버거, 피자) 등 회피
7. 다시마국물, 멸치국물, 우동국물, 라면국물 등 섭취 금지
8. 적색 식용색소가 첨가된 사탕, 과일주스, 시리얼, 과자 등 가급적 삼가
9. 요오드가 함유된 비타민 및 무기질 영양제는 요오드 제한 식사를 하는 기간 중에는 섭취 금지
10. 한약, 종합영양제, 물약(기침약 시럽), 요오드가 함유된 식품, 병원에서 처방되지 않은 약물과 건강식품 섭취 제한

방사성요오드 치료 및 치료 후 스캔을 위하여 대개는 방사선 차폐시설이 갖추어진 특수병실에 격리입원하게 되며, 입원기간 내내 면회가 금지되고 환자의 몸에서 나오는 방사선량을 확인하여 퇴원가능 여부를 판단하게 되므로 환자가 우울, 피로감, 체중 증가 등의 불편함을 호소하는 등 일상생활에 어려움이 있을 수 있다. 이로 인해 고용량 방사성 요오드 치료, 방사성요오드 전신스캔 촬영과 혈청 Tg치 측정에 거부감을 나타내기도 한다.

실제로 갑상선절제술 후 방사성요오드 치료를 받은 환자를 대상으로 삶의 질을 측정하고 결과 신체증상과 삶의 질의 변화는 유의한 차이가 있었으며⁷⁾, 환자의 우울은 지속적으로 피로, 불안과 높은 상관관계를 보였다⁸⁾. 또한 피로도, 불안 및 우울이 관해된 분화갑상

7) 유선희, 최수미. 방사성요오드 치료를 받는 갑상선암 환자의 삶의 질 변화와 영향요인. J Korean Acad Nurs 2013;43(6):801-11.

8) 김미연, 이지인, 김희경, 김수경, 정혜수, 장혜원, 단현경, 허규연, 김재현, 김광원, 정재훈, 김선옥. 관해 분화갑상선암 환자의 삶의 질. 대한내과학회 추계학술대회집 2012. s669(abstract)

선암 환자에서 삶의 질을 떨어뜨리는 주요 인자로 작용함을 확인하였다⁹⁾.

방사성요오드의 대량 투여는 조기에 나타나는 합병증과 장기간 후에 나타나는 합병증이 있을 수 있다. 조기 합병증은 대부분 일시적인 현상으로 그치나, 장기간 뒤에 나타나는 합병증이 문제시 될 수 있다¹⁰⁾.

표 4. 방사성요오드 대량 투여에 따른 부작용

〈조기 발현 합병증〉	〈장기 발현 합병증〉
• 일과성 타액선염 • 방사선위염 • 급성 방사선질환 • 갑상선 중독위기 • 성대마비 • 골수 기능억제 • 국소효과	• 골수성백혈병 및 기타 종양 • 미분화 전환(Anaplastic transformation) • 무정자증(Azospermia) • 폐섬유증(Pulmonary fibrosis)

진단 목적의 방사성요오드 전신스캔을 하는 것에 대해 아직까지 논란의 여지가 있다.

최근 전신스캔 결과가 잔여갑상선제거술의 시행 여부의 결정에 미치는 영향이 적고, 방사성요오드(I^{131})에 의한 정상 갑상선조직이나 갑상선암의 기절효과(stunning)를 고려하여 방사성요오드 치료 전 전신스캔을 시행하지 않는 경향이 증가하고 있다¹¹⁾.

진단적 전신스캔을 해야 한다고 주장하는 근거는 5~10%의 환자에서는 갑상선 잔여조직이 없기 때문에 불필요한 방사성 노출을 줄일 수 있으며 진단적 스캔의 방사성요오드의 섭취 정도에 따라 치료 용량을 결정할 수 있다는 것이다. 반면 방사성요오드를 이용하여 진단적 전신스캔을 한 경우 기절효과로 인해 치료 효과가 떨어질 수 있으며 대부분 환자에서는 진단적 스캔이 방사성요오드 치료 용량을 결정하는 데 큰 영향을 미치지 않기 때문에 치료 전 진단적 스캔은 필요하지 않다는 반론도 있다.

9) 전나미. 고용량 방사성요오드(I^{131})치료를 받는 갑상선암 환자의 우울, 불안이 증상에 미치는 영향. Asian Oncol Nurs 2012;12(4):297-304.

10) 강건욱. 갑상선암 전이의 방사성요오드 치료. J Korean Thyroid Assoc 2013 May 6(1): 49-55

11) 이가희, 박영주, 궁성수, 김정환, 나동규, 류진숙, 박소연, 박인애, 백정환, 송영기, 이영돈, 이재태, 이정현, 정재훈, 정찬권, 최승호, 조보연. 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료 권고안 개정안. J Korean Thyroid Assoc 2010;3(2):65-96.

다. 국내 분화갑상선암의 치료 현황

국민건강보험공단에서 발표하는 『2011년 주요수술통계』에 따르면, 국내에 시행되는 (기타 질환에 의한 수술을 포함한) 갑상선 수술은 연도별로 증가하고 있는 것으로 나타났다. 갑상선 수술은 2010년도 대비 2011년도에 가장 많이 늘어난 수술로 언급되었으며 40,501명에서 43,920명으로 8.4% 증가하였다.

표 5. 연도별 주요수술환자 추이(갑상선 수술)

(단위 : 명)

구 분	2006	2007	2008	2009	2010	2011
순위 계 (33개 주요수술)	1,237,911	1,318,425	1,335,697	1,458,229	1,481,435	1,441,337
1 백내장 수술	207,370	228,170	250,289	268,548	289,867	308,111
2 치핵수술	270,984	269,580	272,241	272,290	246,986	226,409
3 제왕절개수술	139,772	158,883	158,727	154,684	165,013	163,018
4 일반 척추수술	90,292	106,801	114,860	139,761	155,229	149,770
5 충수절제술	100,616	102,704	97,308	105,614	100,980	95,957
6 내시경하 부비동 수술	-	-	-	44,308	50,105	53,394
7 담낭절제술(내시경하 담낭절제술)	31,835	33,810	35,260	45,798	49,489	51,976
8 자궁절제술	96,371	96,588	98,685	104,048	80,992	50,060
9 슬관절 치환술	29,385	36,146	39,431	45,360	50,832	48,961
10 스텐트 삽입술	31,938	35,452	37,177	42,615	46,479	46,072
11 갑상선 수술(기타 질환에 의한 수술포함)	22,905	27,716	32,068	38,412	40,501	43,920
12 편도절제술	43,303	42,530	41,132	42,692	40,041	41,429
13 서혜 및 대퇴 허니아 수술	33,849	33,770	33,213	34,433	35,595	33,974
14 내시경 및 경피적 담도수술	15,820	17,436	18,978	22,331	25,025	25,417
15 정맥류 결찰 및 제거수술	17,297	22,685	3,316	19,914	24,808	23,017
16 간색전술	18,402	19,405	19,575	22,079	22,845	22,996
17 위절제술(기타 질환에 의한 수술 포함)	17,596	17,447	15,975	19,936	20,138	19,841
18 유방보존 수술	9,971	11,079	11,671	5,992	18,714	18,963
19 유방절제술	16,591	16,870	17,421	24,275	13,854	14,167
20 선천성 심장기형 수술	6,134	6,078	5,582	6,837	7,031	10,467

주) 1. 순위는 2011년 수술인원 기준

2. 선천성 심장기형 수술 코드 변동으로 증가율 순위는 제외

3. 합계는 중복인원 제외

* 출처: 국민건강보험공단, 『2011년 주요수술통계』, 2012

송영득 (2014)¹²⁾은 건강보험공단에 청구된 자료를 토대로 최근 10년간 국내 갑상선암의 역학자료를 포괄적으로 보고하였다. 여기에서는 갑상선암의 치료양상으로 갑상선 절제술과 방사성동위원소 치료 현황을 분석하였다.

2012년 기준으로 48,603명의 신규 갑상선암 환자가 발생하였고, 이 중 40,440명에서 갑상선 절제술이 시행되어 신규 갑상선암 환자의 약 83%에서 갑상선 절제술이 시행된 것으로 나타났다.

여기서 방사성동위원소 치료 현황은 2003년부터 2012년까지 연도별로 방사성동위원소 치료를 받은 환자 수와 청구건수를 이용한 분석한 결과이다. 방사성동위원소 치료는 수술 없이 단독으로 시행하지는 않으며, 수술 후 위험도에 따라 추가치료 목적(잔존 갑상선 조직 제거, 미세 갑상선암 조직 제거, 수술 후 보조치료) 또는 수술 후 재발이 발생한 경우 치료목적으로 시행하게 되는데, 갑상선 절제술을 받은 환자 수와 방사성동위원소 치료를 받은 환자 수의 비율이 증가한다면 갑상선암의 추가치료 또는 재발치료와 같은 중증도의 증가를 의미한다고 볼 수 있다.

표 6. 연도별 갑상선암 치료 양상

(단위: 명, 건)

연도	신규 갑상선암	갑상선 절제술 ^{a)}		방사성동위원소 치료 ^{b)}	
		환자수	청구건수	환자수	청구건수
2003	34,392	7,020	9,043	5,412	7,112
2004	14,934	9,599	12,446	6,961	8,131
2005	16,459	11,710	15,805	9,068	10,537
2006	19,212	15,202	21,077	11,486	12,803
2007	23,725	19,579	26,973	14,355	15,830
2008	29,520	25,187	35,004	18,595	20,256
2009	35,945	29,929	41,482	22,492	24,210
2010	39,473	32,112	43,421	22,685	24,320
2011	44,198	36,857	48,431	23,555	25,160
2012	48,603	40,440	52,876	25,125	26,935

a) 갑상선암으로 치료적 수술을 한 경우의 청구코드 P4551-P4554, P4561를 포함함

b) 동위원소치료의 청구코드는 HD071을 고려함

* 출처: 송영득 외. 건강보험공단에 청구된 갑상선암의 최근 10년간 추이변화. 2014

12) 송영득, 박경혜, 육태미, 남주영, 송선옥, 최은주. 건강보험공단에 청구된 갑상선암의 최근 10년간 추이변화. 2014. 국민건강보험공단 일산병원 연구소.

방사성동위원소 치료 시행 비율을 확인하기 위하여, 같은 연도에 갑상선 절제술을 받은 환자 수와 방사성동위원소를 시행 받은 환자 수의 비율을 확인하였다. 아래 표에서 제시된 것과 같이, 2003년 77.09%에서 점차 감소하여 2012년에는 62.13%까지 감소하였다. 2012년으로 갈수록 갑상선 절제술을 받은 환자 수 대비 방사성동위원소 치료를 받은 환자 수의 비율은 감소하고 있는데, 이는 갑상선암이 조기에 발견되어 동위원소치료가 필요하지 않은 저위험군 환자가 과거보다 늘어난 것이 주요한 요인인 것으로 추정하였다.

표 7. 방사성동위원소 치료 시행비율

연도	갑상선 절제술	방사성동위원소 치료	방사성동위원소 시행비율 (%)
2003	7,020	5,412	77.09
2004	9,599	6,961	72.52
2005	11,710	9,068	77.44
2006	15,202	11,486	75.56
2007	19,579	14,355	73.32
2008	25,187	18,595	73.83
2009	29,929	22,492	75.15
2010	32,112	22,685	70.64
2011	36,857	23,555	63.91
2012	40,440	25,125	62.13

* 출처: 송영득 외. 건강보험공단에 청구된 갑상선암의 최근 10년간 추이변화. 2014

2. 연구의 필요성

분화갑상선암 환자에서 갑상선전절제술 시행 이후, 방사성 동위원소 치료 및 치료 후 시행되는 추가 진단적 방사성요오드(^{131}I) 전신스캔은 표준치료로 진행되는 검사이며, 방사성 동위원소 치료가 필요한 환자는 한국갑상선학회의 치료 가이드라인을 따라 이뤄지고 있다. 기존 가이드라인의 경우 아직까지도 1차 방사성요오드 치료 후 측정되는 stimulated-Tg가 intermediate하게 상승하는 환자의 경우, 추적 검사로 진단적 방사성요오드 전신스캔을 권유하고 있다.

그러나 추가 진단적 방사성요오드 전신스캔은 갑상선호르몬 중단 및 요오드 제한 식이에 따라 환자의 불편함이 발생하거나 또는 타이로젠과 같은 고가의 의약품 사용에 따른 의료비 증가를 야기한다. 또한, 수술의 완벽성을 평가할 적절한 방법이 없어 재발의 위험이 낮은 환자일지라도 수술 후 조직검사 결과에 따른 병기에 의해 실제 필요량보다 더 많은 용량의 방사성요오드 치료를 받게 될 수도 있다.

최근에는 방사성요오드 전신스캔이 재발 판정에 대한 정확도가 떨어져, 갑상선 절제술 후 재발 혹은 잔존 여부를 판단할 때 진단적 스캔의 역할에 대한 중요성이 감소되고 초음파를 통한 추적관찰에 더 집중되고 있으며, 추가 진단적 방사성요오드 전신스캔을 시행하는 대부분의 환자에서 Tg 농도가 거의 측정되지 않고 있어 적절하게 시행되고 있는지에 대한 검토가 필요한 상황이다.

혈청 Tg는 현재 분화갑상선암에 있어서 갑상선 전절제술과 방사성요오드를 이용해 잔여 갑상선을 제거한 후 표준 추적관찰 검사로 사용되고 있다¹³⁾. 최근 갑상선 전절제술만 시행 후 측정한 혈청 Tg 값으로 수술 후 몇 주 혹은 몇 개월 안에 국소재발 혹은 전이의 위험도를 평가하여 이 위험도에 따라 환자를 분류하여 각기 다른 강도의 추적검사나 치료적 방사성요오드의 용량을 적용하고자 하는 연구들이 보고되고 있다¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾.

13) Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 1998 Mar;138(3):249-52.

14) De Rosario PW, Guimaraes VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, Barroso AL. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. Laryngoscope. 2005 Feb;115(2):264-7.

15) Kim TY, Kim WB, Kim ES, Rye JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. Serum thyroglobulin levels at the time of ^{131}I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1440-5.

따라서 기존 국내외 가이드라인에서 언급되고 있는 추가 진단적 방사성요오드 전신스캔의 기준을 확인하고, 추적관찰을 목적으로 시행되는 추가 진단적 방사성요오드 전신스캔이 필요한 대상자 선정 기준 마련을 위한 국내 임상적 근거가 필요하겠다.

3. 연구목적

본 연구는 분화갑상선암(Differentiated thyroid cancer, DTC)으로 갑상선전절제술(total thyroidectomy)을 시행받고 1차 방사성요오드 치료를 받은 환자에서, 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔 선별 기준 마련을 위한 근거를 마련하고자 한다.

첫째, 건강보험 청구자료 분석을 통하여, 최근 5년간(2009. 7~2014. 6) 국내 갑상선암 환자 및 치료현황을 파악하고자 한다.

- 갑상선암 환자 현황
- 갑상선 악성종양 근치수술 환자 현황
- 갑상선암절제술 환자의 방사성요오드 전신스캔 현황

둘째, 환자등록자료를 기반으로 불필요한 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔 시행 비율을 확인하고, 진단적 방사성요오드 전신스캔을 선별할 수 있는 예측모형을 개발하고자 한다.

16) Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest. 2002 Feb;25(2):110-5.

II

선행연구

1. 관련 가이드라인 검토

최근 갑상선암의 진단 및 치료 분야에서 많은 발전이 있었으며, 이에 대한 치료 권고안들이 여러 차례 발표된 바 있었다. 그러나 발표된 치료 권고안들 간에도 상충되는 내용이 있고, 아직 임상적으로나 보건의료학적 관점에서 논란이 되는 사항들이 많은 실정이다¹⁷⁾. 본 연구에서는 분화갑상선암 관련 가이드라인을 확인하고, 최신 업데이트된 가이드라인의 내용을 검토하였다.

1.1. 검토 방법

분화갑상선암 관련 가이드라인 검색은 국외 2개의 데이터베이스와 국내 1개 데이터베이스에서 수행하였다. 사용된 데이터베이스는 아래와 같다.

표 8. 국내외 전자 데이터베이스

구분	데이터베이스		
국외	Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com	1948년부터 현재
	Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com	1980년부터 현재
국내	KoreaMed	http://www.koreamed.org	1997년부터 현재

검색어는 분화갑상선암과 가이드라인 관련 용어를 사용하였으며, 검색 시 통제 용어와 불리언 연산자를 사용하여 포괄적으로 관련 문헌을 검색할 수 있도록 하였다. 대상자 관련 검색어는 ('exp thyroid neoplasms/' AND ('differentiated' OR 'papillary' OR 'follicular'))이며, 지침 관련 검색어로는 ('guideline.pt.' OR 'practice guideline.pt.')

17) 이가희, 박영주, 궁성수, 김정환, 나동규, 류진숙, 박소연, 박인애, 백정환, 송영기, 이영돈, 이재태, 이정현, 정재훈, 정찬권, 최승호, 조보연. 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료 권고안 개정안. J Korean Thyroid Assoc 2010;3(2):65-96.

OR guideline\$.ti.' OR 'recommendation\$.ti.') 이었다. 이상의 검색어를 활용하여 2015년 9월 23일 검색을 시행하였다.

1.2. 검색 결과

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE에서 113건, Ovid-EMBASE에서 447건이 검색되었으며, 각 데이터베이스에서 중복 검색된 문헌 80건 제거 후, 총 480건의 문헌을 검토하였다. 이 중 가이드라인에 분화갑상선암 관련 단·장기 추적관찰에 대한 내용을 포함하고 있는 경우는 10건이었다.

국내 문헌 검색 데이터베이스는 검색기능이 제한적이어서 관련 문헌을 검색하는데 어려움이 있었다. 이에 KoreaMed에서 '갑상선암'에 초점을 맞추어 광범위하게 검색을 실시하고, 이후 분화갑상선암 관련 가이드라인으로 해당 내용을 포함하고 있는지를 일일이 수작업으로 확인하였다. 그 결과, 2편의 국내 가이드라인이 확인되었다.

1.3. 관련 가이드라인

1) 개요

본 연구주제와 관련된 국내외 가이드라인의 목록은 아래와 같다.

표 9. 분화갑상선암 관련 가이드라인

가이드라인	출판연도
대한갑상선학회 권고안	2007, 2010
ATA American Thyroid Association	2006, 2009, 2015
BTA British Thyroid Association	(2002), 2007, 2014
ETA European Thyroid Association	2006
NCCN National Comprehensive Cancer Network	2007, 2010, 2015
AACE/AAES American Association of Clinical Endocrinologists/American Association of Endocrine Surgeons	2001
LATS Latin American Thyroid Society	2009

이들 가이드라인 중, 국가 및 권고안 발행기관에 따라 최신 업데이트된 내용을 중심으로 검토하였으며, 분화갑상선암의 장기 치료 및 추적관찰에 대한 내용을 위주로 기술하였다.

2) 대한갑상선학회 권고안(이가희 등 2010)

대한내분비학회 갑상선분과회에서는 2007년 “갑상선결절 및 암 진료권고안”을 제정하였다. 이 진료 권고안은 국내 주요 의료기관들에서 갑상선질환 환자를 진료하고 있는 대한내분비학회 회원인 내과 전문의, 갑상선 수술을 담당하고 있는 대한내분비외과학회 회원인 외과 전문의, 대한핵의학회가 추천한 핵의학과 전문의 등의 실무진으로 구성된 “갑상선결절 및 암 진료 지침 제정위원회”에서 2006년 발표된 미국 갑상선학회의 권고안과 일부 NCCN 권고안(National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in oncology-Thyroid carcinoma, version 1, 2005, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf)을 기초로 하여 초안을 작성하고, 작성된 초안을 2회의 공청회와 대한내분비학회, 대한내분비외과학회, 대한핵의학회, 대한신경두경부 영상의학회 갑상선 연구회, 대한병리학회 내분비병리연구회 및 대한세포병학회의 의견 수렴 과정을 거쳐 제정되었다.

그런데, 이 권고안들은 2004년까지 발표된 연구 결과에 근거한 것으로 세계적으로 갑상선결절 및 암의 빈도가 증가하면서, 이후 많은 수의 갑상선암에 대한 임상 연구 논문이 발표됨에 따라 이를 반영하여 기존의 권고안을 개정할 필요성이 대두되었다. 미국 갑상선학회에서는 2009년 갑상선결절 및 암 진료권고안의 개정안을 발표하였으며, 2010년에는 NCCN (Clinical practice guidelines in oncology-Thyroid carcinoma, version 1, 2010, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf)과 AACE/AME/ETA (American Association of Clinical Endocrinologists /Associazione Medici Endocrinologi/ European thyroid Association)에서 새로운 진료 권고안을 제정하였다.

우리나라에서도 최근 5년 사이에 특히 갑상선미세암의 빈도가 급속도로 증가하고 있어, 새로이 보고되는 임상적인 근거에 따른 진료 권고안의 개정 필요성이 대두되고 있다. 우리나라의 갑상선암은 다른 나라에 비해 갑상선유두암의 빈도가 높고, 갑상선유두암에서 나타나는 BRAFV600E 변이 빈도 또한 매우 높게 나타나는 등의 차이를 보이고 있으므로 다른 나라에서 보고된 결과를 그대로 적용하기에는 제한점이 있다. 대한갑상선학회에서는 우리 실정에 맞는 권고안의 개정을 위하여 2009년도 미국 갑상선학회, 2010년도 NCCN과 AACE/AME/ETA 권고안을 참고로 하여, 대한갑상선학회를 구성하고 있는 각 학회에서 추천한 내과, 병리과, 영상의학과, 외과, 이비인후과, 핵의학과 전문의로 구성된 “갑상선결절 및 암 진료 권고안 개정 위원회”를 구성하여 개정안의 초안을 작성하고, 작성된 초안은 2010 대한갑상선학회 추계학술대회에서 공청회를 가진 후, 개정안 수

정안을 작성, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정하였다.

본 개정안은 크게 5개의 부분으로 구성되며(갑상선결절, 갑상선분화암의 초기 치료, 갑상선분화암의 장기 치료 및 추적, 갑상선수질암, 갑상선역형성암(미분화암)), 총 119개의 권고문을 제시하였다. 권고안의 권고수준은 4개로 구분되며 정의는 다음과 같다.

표 10. 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료 권고안의 권고수준

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

본 개정안에서 갑상선분화암의 장기 치료 및 추적에서 제시된 권고문은 6개이며, 구체적인 권고의 내용은 다음과 같다.

장기 추적의 주 목적은 질병이 일단 완치된 환자에서 재발 여부를 정확하게 찾아내는 것이다. 잔여 혹은 재발 병소를 갖고 있는 환자에게는 완치를, 또는 장래의 이환율이나 사망률을 낮추는 것을 목표로 치료하며, 그것이 불가능한 경우에는 종양 부하를 감소시키거나 성장을 억제하는 보조적인 치료를 한다. 갑상선절제술 또는 갑상선근전제술과 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받은 환자에서 ‘잔여 병소 없음’의 정의는 다음의 조건을 모두 만족하는 경우를 칭한다. 즉, 1) 임상적으로 종양이 발견되지 않고, 2) 진단 영상에서 종양이 발견되지 않으며(첫 번째 치료 후 전신스캔 또는 최근의 진단적 전신스캔에서 갑상선 부위 이외의 섭취가 없거나 경부 초음파검사에서 음성), 3) 항 Tg 항체가 없는 상태에서 측정된 혈청 Tg 농도가 TSH 억제 상태(TSH-억제 Tg)와 TSH 자극 상태(TSH-자극 Tg; T4 복용 중단 방법과 rhTSH-유도 방법 총칭) 모두에서 측정되지 않는 경우이다.

- 갑상선전절제술 또는 갑상선근전절제술과 방사성요오드를 이용한 잔여 갑상선 제거를 시행 받은 갑상선분화암 환자의 추적에서 혈청 Tg 농도를 6~12개월 간격으로 측정한다(가능하면 CRM-457 표준으로 보정된 방법을 같은 실험실에서 같은 측정법으로). Tg 농도를 측정할 때마다 항 Tg 항체를 동시에 정량적 방법으로 측정한다. **권고수준 1**
- 갑상선근전절제술 미만의 수술을 받았거나, 갑상선전절제술을 받았으나 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선제거를 시행하지 않은 경우의 추적에 있어서도 주기적인 혈청 Tg 농도 측정이 도움이 될 수 있다. 이 경우 잔여 및 재발 병소를 암시하는 Tg 기준치는 알려져 있지 않으나, Tg 농도가 시간 경과에 따라 증가하는 경우 재발을 의미할 수 있다. **권고수준 2**
- 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선제거술을 시행받은 ‘저위험군의 갑상선분화암 환자에서 치료 1년 이내에 시행한 TSH-억제 Tg 농도 및 경부초음파검사가 음성인 경우, 잔여 갑상선 제거 후 12개월 되는 시점에 TSH-자극 Tg 농도를 측정한다. TSH-자극 Tg 농도가 음성인 경우 추후 자극 검사의 시행이 필요한지, 또는 어느 시점에 시행해야 하는지는 아직 불분명하다. **권고수준 1**
- 방사성요오드로 잔여갑상선제거술을 시행한 ‘중간위험군’ 또는 ‘고위험군’ 환자에서는 6~12개월 후에 시행하는 진단적 전신스캔이 유용할 수 있다. 이 때 진단적 전신스캔은 I-123 또는 저용량의 I-131을 이용하여 시행하여야 한다. **권고수준 3**
- 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선제거술을 시행 받고 경부초음파 검사 및 TSH-자극 Tg가 음성인 저위험군은 이후 TSH-억제 Tg와 경부초음파를 매년 시행하며 경과관찰을 할 수 있다. **권고수준 2**

표 11. 재발위험도에 따른 환자의 분류 기준

환자 분류	세부 기준
저위험군	1) 국소 또는 원격 전이가 없고 2) 수술로 육안적 병소가 모두 제거되었으며 3) 주위 조직으로의 침윤이 없고 4) 나쁜 예후를 갖는 조직형(키르세포 변이종, 원주형세포 변이종, 미만성 경화 변이종, 고형 변이종)이 아니며 5) 방사성요오드 잔여갑상선제거술 이후에 시행한 첫 번째 치료 후 전신스캔에서 갑상선 부위(thyroid bed) 외에는 섭취가 없는 경우

환자 분류	세부 기준
중간위험군	1) 수술 후 병리조직검사에서 갑상선주위 연조직으로 현미경적 침윤 소견이 있거나 2) 중앙 림프절의 전이가 있거나, 첫번째 방사성요오드 잔여갑상선제거술 후 전신스캔에서 갑상선 부위 이외의 섭취가 있는 경우 3) 원발 종양이 나쁜 예후를 갖는 조직형이거나, 혈관 침범 소견이 있는 경우
고위험군	1) 종양이 육안적으로 주위 조직을 침범하였거나 2) 종양을 완전히 제거하지 못하였거나 3) 원격전이가 있는 경우 또는 4) 방사성요오드 전신스캔 소견에 비하여 혈중 티로글로불린 농도가 높은 경우

* 출처: 대한갑상선학회 갑상선절절 및 암 진료 권고안 개정안(2010)

혈청 Tg 농도의 측정은 갑상선전절제술과 방사성요오드를 이용해 잔여 갑상선을 제거한 경우 잔여 갑상선암을 발견하는데 있어서 민감도와 특이도가 높다. 특히 갑상선호르몬 투여 중지 후 또는 rhTSH 투여 후 측정한 혈청 Tg 농도는 잔여 갑상선암 발견에 있어 가장 예민한 검사법이다. 종양이 작을 때에는 TSH가 억제된 상태에서 혈청 Tg 농도를 측정하면 잔여 병소를 찾아내지 못할 수 있다. 또한 TSH를 자극한 경우에는 혈청에 항 Tg 항체가 있거나, 드물지만 종양 세포에서 Tg를 생산하거나 분비하는 능력이 떨어진 경우가 상당한 양의 종양이 있어도 혈청 Tg 농도 측정으로 종양을 발견해내지 못할 수 있다.

갑상선전절제술 또는 갑상선근전절제술과 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선제거술을 시행받은 저위험군 환자(실제 수술 환자의 85%에 해당)의 초기 추적검사는 주로 갑상선호르몬 투여 중(TSH-억제)의 혈청 Tg 농도 측정과 경부 초음파검사로 하며, TSH-억제 Tg 농도가 음성인 경우에는 TSH-자극 Tg 농도를 측정한다.

일반적으로 rhTSH 자극 후의 혈청 Tg 농도가 2 ng/ml 이상인 것을 기준으로 하면 잔여 병소를 가진 환자를 예민하게 찾아낼 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 같은 시료로 측정을 하여도 Tg 측정치가 실험실마다 다르므로 Tg 기준치는 기관 또는 실험실마다 다를 수 있다. Tg 측정 오차를 줄이는 데에 CRM-457 international standard를 사용하는 것이 도움이 될 수 있다. 한편, 항 Tg 항체는 갑상선암 환자의 25%에서, 일반인의 10%에서 발견되는데, 항체가 존재하면 면역계수측정법으로 이용한 Tg 측정시 Tg 농도가 실제보다 낮게 측정된다.

경부 림프절에 작은 전이 병소만 있거나 분화도가 낮은 갑상선암의 경우 혈청 Tg의 진단 예민도는 떨어진다. TSH-억제 또는 자극에 관계없이 혈청 Tg 농도가 지속적으로 증가하면 임상적으로 유의한 병소의 존재를 암시한다.

- 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받고 첫 번째 치료 후 전신스캔을 시행한 ‘저위험군’ 환자에서는 TSH-억제 Tg가 측정되지 않고(동시에 항 Tg 항체 음성), 경부 초음파검사가 음성이라면 추적관찰 중에 진단적 방사성요오드 전신스캔을 일상적으로 시행할 필요는 없다. **권고수준 1**
- 방사성요오드로 잔여갑상선제거술을 시행한 ‘중간위험군’ 또는 ‘고위험군’ 환자에서는 6~12개월 후에 시행하는 진단적 전신스캔이 유용할 수 있다. 이 때 진단적 전신스캔은 I-123 또는 저용량의 I-131을 이용하여 시행하여야 한다. **권고수준 3**

진단적 방사성요오드 전신스캔을 환자의 추적에 이용할 때 두 가지 사항이 고려되는데, 기절효과(stunning)와 정확도이다. 환자 추적에서 진단적 전신스캔은 정상 갑상선조직이 없거나 거의 없어야 진단 검사로 가장 유용하다. 간혹 진단 스캔에서 발견되지 않던 병소가 치료 목적의 고용량 방사성요오드(I^{131}) 투여 후 촬영한 전신스캔에서 발견될 수 있다.

3) 미국 갑상선학회(ATA) 권고안(2009)

미국 갑상선학회(American Thyroid Association, ATA)는 2006년을 시작으로, 갑상선 결절 및 분화갑상선암 환자에 대한 가이드라인을 발행하고 개정하고 있다. 해당 권고안은 2008년, 주제에 따라 분류하여 task force에 의해 관련 문헌을 검토하여 개정되었다. 근거 수준은 USPSTF (United States Preventative Services Task Force)에서 사용하는 분류를 변형하여 적용하였다.

표 12. 미국 갑상선학회 권고안(2009)의 권고등급

등급	의미
A	강하게 권장함. 해당 권고안은 서비스 또는 중재법이 중요한 건강결과를 개선시킬 수 있다는 좋은(good) 근거에 기초한다. 근거는 대표성 있는 인구집단에서 잘 설계/수행되고, 직접적인 건강결과를 평가한 연구로부터 일관된 결과를 포함한다.
B	권장함. 해당 권고안은 서비스 또는 중재법이 중요한 건강결과를 개선시킬 수 있다는 괜찮은(fair) 근거에 기초한다. 근거는 건강결과와 영향을 결정하기에 충분하지만, 근거의 강도는 연구의 수, 질적 수준 또는 개별 연구의 일관성에 있어 제한적이다(일반화 또는 비직접성).
C	권장함. 해당 권고안은 전문가 의견에 기초한다.
D	권장하지 않음. 해당 권고안은 전문가 의견에 기초한다.
E	권장하지 않음. 해당 권고안은 서비스 또는 중재법이 중요한 건강결과를 개선시키지 않거나 손해가 편익보다 크다는 괜찮은(fair) 근거에 기초한다.
F	강하게 권장하지 않음. 해당 권고안은 서비스 또는 중재법이 중요한 건강결과를 개선시키지 않거나 손해가 편익보다 크다는 좋은(good) 근거에 기초한다.
I	권고하지 않음(선호 없음). 패널은 해당 서비스 또는 중재법을 권고하기에 근거가 충분하지 않다고 결론짓다. 서비스 또는 중재법이 중요한 건강결과를 개선시키는 데 있어 근거가 부족하고, 그 근거 수준이 낮기 때문이다. 그 결과 편익과 손해를 결정할 수 없었다.

U.S. Preventive Services Task Force의 내용을 각색함

분화갑상선암의 장기 치료 및 추적관찰 관련하여 권고하고 있는 내용은 다음과 같다. 장기추적의 주된 목적은 질병이 완치된 환자에서 재발여부를 정확하게 찾아내는 데 있으며, 두 번째 목적은 지나친 티록신 억제 또는 대체 치료를 모니터링 하는데 있다.

■ 분화갑상선암의 추적관찰에서 혈청 Tg 검사의 역할

- 권고사항 43

혈청 Tg는 CRM-457 표준으로 보정된 방법으로 6~12개월마다 측정한다. 혈청 Tg는 갑상선 전절제술 또는 근전절제술(near total)을 수행 받은 분화갑상선 환자

에서 잔여갑상선제거술 여부와 상관없이, 추적관찰기간동안 동일한 검사실에서 동일한 방법으로 평가되어야 한다. 혈청 Tg를 측정할 때마다 Tg 항체 역시 정량적으로 측정한다. **권고등급 A (강하게 권장함)**

- 권고사항 44

갑상선전절제술 미만의 수술 또는 갑상선전절제술을 받았으나 방사성요오드 치료를 받지 않은 분화갑상선암 환자는 추적관찰기간동안 주기적으로 혈청 Tg 농도와 갑상선 초음파검사를 수행한다. TSH 억제 또는 자극상태일 때 정상 잔류 갑상선 조직과 잔여 갑상선암을 구별하는 최적의 기준치는 없지만, 시간의 경과에 따른 Tg 농도의 상승은 갑상선 조직 또는 암 성장이 의심된다. **권고등급 B (권장함)**

- 권고사항 45

(a) 잔여갑상선제거술을 시행 받고 1년 이내 초음파검사가 음성이며 TSH가 억제된 상태에서 Tg가 측정되지 않은 '저위험군' 환자는, 질병 완치를 확인하기 위하여 제거술 후 약 12개월 시점에서 티록신을 중단하거나 rhTSH를 복용한 상태에서 혈청 Tg를 측정해야 한다. **권고등급 A (강하게 권장함)**

(b) 잔여갑상선제거술을 시행 받고 초음파검사가 음성이며 TSH 자극된 상태에서 Tg가 측정되지 않은 '저위험군' 환자는, 매년 임상적 검사 및 Tg 농도를 측정할 수 있다. **권고등급 B (권장함)**

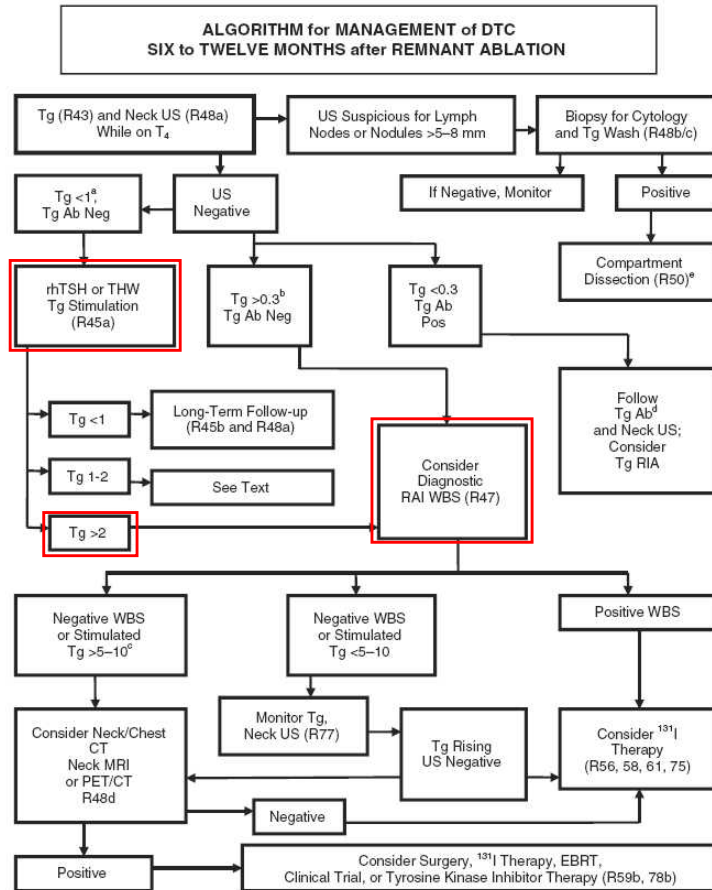
■ 진단적 방사성요오드 전신스캔

- 권고사항 46

방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받고 첫 번째 방사성요오드 전신스캔을 수행한 '저위험군' 환자는, 갑상선 호르몬제를 투여중인 상태에서의 Tg(on-Tg)가 측정되지 않고(Tg 항체 음성 포함) 초음파검사가 음성이라면 추적관찰기간동안 정기적인 진단적 방사성요오드 전신스캔이 필요하지 않다. **권고등급 F (강하게 권장하지 않음)**

- 권고사항 47

방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받은 후 6~12개월 시점에서 갑상선 호르몬 중단 또는 rhTSH를 복용한 상태에서 진단적 방사성요오드 전신스캔은 '고위험군' 또는 질환이 지속되는 '중간위험군'에게 유용할 수 있으며, ^{123}I 또는 저용량의 ^{131}I 를 사용해야 한다. **권고등급 C (권장함)**



*TgAb is anti-thyroglobulin antibody usually measured by immunometric assay.

^bHeterophile antibodies may be a cause of falsely elevated serum Tg levels. (Preissner CM, Dodge LA, O'Kane DJ, Singh RJ, Grebe SK. Prevalence of heterophile antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. Clin Chem 2005;51:208-210. Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SK. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3069-3074.) The use of heterophile blocking tubes or heterophile blocking reagents have reduced, but not completely eliminated this problem. Tg that rises with TSH stimulation and falls with TSH suppression is unlikely to result from heterophile antibodies.

^cSee text concerning further information regarding levels of Tg at which therapy should be considered.

^dTg radioimmunoassay (RIA) may be falsely elevated or suppressed by TgAb. Tg results following TSH stimulation with rhTSH or thyroid hormone withdrawal are invalidated by TgAb in the serum even when Tg is measured by most RIA tests. TgAb levels often decline to undetectable levels over years following surgery (Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 2003;139:346-351). A rising level of TgAb may be an early indication of recurrent disease (Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1121-1127).

^eSee text for decision regarding surgery versus medical therapy, and surgical approaches to locoregional metastases. FNA confirmation of malignancy is generally advised. Preoperative chest CT is recommended as distant metastases may change management.

그림 6. 분화갑상선암 환자의 장기 추적관찰

4) 미국 갑상선학회(ATA) 권고안(2015)

미국 갑상선학회(American Thyroid Association, ATA)는 2006년을 시작으로 갑상선 결절 및 분화갑상선암 환자에 대한 가이드라인을 발행하고, 2009년에 이를 개정한 바 있다. 그리고 2015년, 동일한 주제에 대해 새롭게 가이드라인을 발간하게 되었다.

해당 가이드라인의 임상질문은 기존의 권고안 및 이해관계자, TF 구성원에 기반하여 구성하였다. TF 패널들은 자료원 검색 및 관련 문헌의 선택, 검토와 같은 지식합성 방법을 교육받아 수행하였으며, 성인 대상 및 영어로 출판된 문헌을 선정하였다. 근거 평가 및 중재법에 대한 권고강도는 미국 내과의사협회(American College of Physicians, ACP)의 등급 체계를 사용하였다. 또한 이와 유사한 형태로 연구의 질을 평가하고 그에 따른 권고안을 평가하는 체계를 자체적으로 개발하여 사용하였다.

표 13. 미국 갑상선학회(2015)의 근거강도에 따른 권고

권고 및 근거수준	관련 근거에 대한 설명	의미
강한 권고		
높은 근거수준	중요한 제한점이 없는 RCT 또는 관찰연구로부터 압도적인(overwhelming) 근거	대부분의 환경에서 대부분의 환자에게 유보없이 적용될 수 있는가?
중등도의 근거수준	중요한 제한점이 없는 RCT 또는 관찰연구로부터 강력한(strong) 근거	대부분의 환경에서 대부분의 환자에게 유보없이 적용될 수 있는가?
낮은 근거수준	관찰연구/사례연구	더 높은 수준의 근거가 적용될 때 바뀔 수 있는가?
약한 권고		
높은 근거수준	중요한 제한점이 없는 RCT 또는 관찰연구로부터 압도적인(overwhelming) 근거	최선의 조치는 상황 또는 환자의 가치에 따라 다를 수 있음
중등도의 근거수준	중요한 제한점이 없는 RCT 또는 관찰연구로부터 강력한(strong) 근거	최선의 조치는 상황 또는 환자의 가치에 따라 다를 수 있음
낮은 근거수준	관찰연구/사례연구	다른 대안들이 동등하게 적용될 수 있음
불충분함	근거가 상충되고, 근거수준이 낮거나 부족함	권고를 내리기에 근거가 불충분함

RCT: Randomized Controlled Trial(무작위배정비교임상시험)

■ 분화갑상선암의 추적관찰에서 혈청 Tg의 역할

- 권고사항 62

- A) 혈청 Tg는 CRM-457 표준으로 보정된 방법으로 측정한다. 혈청 Tg를 측정할 때마다 Tg 항체 역시 정량적으로 측정한다. 이상적으로, 혈청 Tg 및 Tg 항체는 동일한 검사실에서 동일한 방법으로 장기적으로 평가한다. (**강한 권고, 높은 근거수준**)
- B) 초기 추적관찰기간동안, 갑상선 호르몬 복용상태에서의 혈청 Tg(on Tg) 농도를 매 6~12개월 마다 측정한다. ‘고위험군’ 환자에서 더 빈번하게 Tg를 측정하는 것이 적절할 수 있다. (**강한 권고, 중등도 근거수준**)
- C) 치료성 결과가 좋은 ‘저위험군’ 및 ‘중간위험군’ 환자에서 그 다음의 Tg 검사 유용성은 확립되지 않았다. 혈청 Tg 측정기간은 적어도 12~24개월 이내로 할 수 있다. (**약한 권고, 낮은 근거수준**)
- D) 혈청 TSH는 갑상선 호르몬 복용상태의 모든 환자에서 적어도 12개월마다 측정되어야 한다. (**강한 권고, 중등도-낮은 근거수준**)
- E) ‘고위험군’ 및 모든 생화학적, 구조적으로 불완전하거나 상태를 알 수 없는 환자는 수년간 적어도 6~12개월마다 Tg를 지속적으로 측정해야 한다. (**약한 권고, 낮은 근거수준**)

- 권고사항 63

- A) 잔여갑상선제거술 또는 보조요법을 시행 받고 초음파검사 음성인 ‘저위험군’ 및 ‘중간위험군’ 환자는 질병 완치를 확인하기 위해서, 갑상선 호르몬(티록신) 복용 상태(sensitive Tg<0.2 ng/ml) 또는 TSH 자극 상태에서 혈청 Tg를 6~18개월 시점에서 측정한다. (**강한 권고, 중등도 근거수준**)
- B) 치료 결과가 좋은 ‘저위험군’ 및 ‘중간위험군’ 환자에서 반복 TSH 자극 Tg 검사는 권고되지 않는다. (**약한 권고, 낮은 근거수준**)
- C) 상태를 알 수 없거나, 생화학적, 구조적으로 불완전한 환자에서 추후 TSH 자극 Tg 검사는, 추가 치료 또는 치료 경과를 확인하기 위하여 수행되는 갑상선 호르몬 치료 상태의 Tg 농도의 자연적 감소에 따라 고려될 수 있다. (**약한 권고, 낮은 근거수준**)

■ 진단적 방사성요오드 전신스캔

- 권고사항 66

방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받고 첫 번째 치료 후 전신스캔을 시행한

‘저위험군’ 및 ‘중간위험군’ 환자에서 갑상선 호르몬 복용상태에서의 혈청 Tg(on Tg)가 측정되지 않고 초음파검사가 음성이라면 추적관찰 중에 정기적인 진단적 방사성요오드 전신스캔이 필요하지 않다. (**강한 권고, 중등도 근거수준**)

- 권고사항 67

A) 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받은 후 6~12개월 시점에서 갑상선 호르몬을 중단하거나 rhTSH를 투여한 후의 진단적 방사성요오드 전신스캔은 ‘고위험군’ 또는 질환이 지속되는 ‘중간위험군’에게 유용할 수 있으며, ^{123}I 또는 저용량의 ^{131}I 를 사용해야 한다. (**강한 권고, 낮은 근거수준**)

5) 영국 갑상선학회 권고안(2014)

영국 갑상선학회에서는 2002년 Royal College Physicians에서 전문가 대표(Royal colleges of physicians, Radiologists, Surgeons, Pathologists, General Practitioners, Nurses, the British Association of Endocrine Surgeons, the British Association of Otolaryngologists and Head and Neck Surgeons, the British Association of Head and Neck Oncologists, the British Nuclear Medicine Society, the Society for Endocrinology and the British Thyroid Foundation)와 환자조직에 의한 포괄적인 문헌 검토 및 외부 검토 후에 “Guidelines for the management of thyroid cancer in adults”를 처음 제정하였다.

이 후 동 권고안은 2006~7년에 갑상선암의 진단과 관리 측면에서의 발전을 반영하여 개정되었으며, 개별 환자의 적극적 치료, 모니터링에 따른 맞춤형 치료 및 임상적 결정을 내리는데 있어 위험도 사정에 따른 다학제팀의 역할을 강조하였다.

최근 개정된 권고안(3판, 2014)은 최신의 근거를 포함하기 위해 더 많은 분야의 전문가들이 관여하였다. 특히 삶의 질의 중요성과 저위험군의 환자들을 재발, 사망, 불필요한 치료로부터 피하게 하는 부분을 추가하였다. 또한, 의사결정 시 환자 참여에 대한 내용을 강조하였다.

본 권고안은 SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network)의 방식을 사용하였으며 SIGN에서 제시된 근거의 수준과 근거의 수준에 따른 권고의 등급은 다음과 같다 (표 14, 15).

표 14. 영국 갑상선학회 권고안의 근거의 수준(levels of evidence)

근거수준	의미
1	높은 질의 메타분석, 무작위 임상시험연구에 대한 체계적 문헌고찰, 또는 치우침의 위험이 매우 낮은 무작위 임상시험
1	잘 수행된 메타분석, 체계적 문헌고찰 또는 치우침의 위험이 낮은 무작위 임상시험
1	메타분석, 체계적 문헌고찰, 또는 치우침의 위험이 높은 무작위 임상시험
2	환자-대조군 또는 코호트 연구로 수행된 높은 질의 체계적 문헌고찰. 혼동이나 치우침의 위험이 매우 낮거나 인과관계에 대한 높은 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군 또는 코호트 연구
2	혼동이나 치우침의 위험이 낮거나 인과관계에 대한 보통의 확률을 가진 잘 수행된 환자-대조군 또는 코호트 연구
2	혼동이나 치우침의 위험이 높거나 인과관계가 없는 상당한 위험을 가진 환자-대조군 연구 또는 코호트 연구
3	비분석적 연구(예: 증례보고, 증례연구)
4	전문가 의견

표 15. 영국 갑상선학회 권고안의 권고의 등급(grades of recommendation)

권고등급	의미
A	- 메타분석 및 체계적 문헌고찰 또는 1++의 무작위 임상시험 연구가 최소 하나 이상이고, 표적 모집단에 직접 적용 가능한 경우 - 주로 1+의 연구로 구성된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우
B	2++의 연구로 구성된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우 1++나 1+의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우
C	2+의 연구로 수정된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우 2++의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우
D	- 근거의 수준 3 또는 4에 해당되거나 2+의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우

본 권고안(3rd ed.)에서 분화갑상선암 관련 권고의 내용은 다음과 같다.

분화갑상선암 환자에서 방사성요오드를 이용한 잔여 갑상선제거술(radioiodine remnant ablation)과 치료

- xi. 방사성요오드를 이용한 잔여 갑상선 제거술 시행 후, 9~12개월 사이에 TSH-자극 Tg와 경부 초음파는 전신 방사성요오드 스캔(diagnostic ^{131}I WBS) 보다 우선적으로 시행되어야 한다(2+, C).
- xii. 진단적 전신 방사성요오드 스캔의 주요한 대상자는 혈청 Tg 측정치를 신뢰할 수 없거나, 방사성요오드를 이용한 잔여 갑상선 제거술 시행 후, 전신 방사성요오드 스캔(diagnostic ^{131}I WBS)에서 갑상선조직이 확인된 경우이다(4, D).
- xiii. 갑상선전절제술과 방사성요오드를 이용한 잔여 갑상선 제거술을 시행 받은 환자는 Dynamic Risk Stratification*을 적용해야 한다(3, D).

* **Dynamic Risk Stratification:** 분화갑상선암 초기 치료에 대한 반응에 대한 정의 (갑상선전절제술 후 방사성요오드를 이용한 잔여 갑상선 제거술 후 9~12개월)

표 16. BTA(2014) 분화갑상선암 초기 치료에 대한 반응에 대한 정의

반응이 탁월할 경우 (excellent response)	반응이 애매한 경우 (indeterminate response)	불완전 반응 (incomplete response)
아래 모든 사항에 해당함. - TSH-억제 Tg < 1 $\mu\text{g}/\ell$ 이고, TSH-자극 Tg < 1 $\mu\text{g}/\ell$ - 경부초음파 상 재발의 징후 없음 (만약 검사를 수행했다면) cross-sectional imaging 또는 핵의학검사 결과 상, 음성인 경우	아래 어느 하나의 사항에 해당함. - TSH-억제 Tg < 1 $\mu\text{g}/\ell$ 이고, $1 \leq \text{TSH-자극Tg} < 10 \mu\text{g}/\ell$ - 경부초음파 상 특별한 변화가 없거나 subcentimetre 림프절이 안정적임 - 완전치 정상은 아닐지라도 cross-sectional imaging 및/또는 핵의학검사에서 비특이적인 변화가 있음	아래 어느 하나의 사항에 해당함. $1 \mu\text{g} \leq \text{TSH-억제 Tg}$ 또는 TSH-자극 Tg $\geq 10 \mu\text{g}/\ell$ - Tg 검사결과 상승 - cross-sectional imaging 및/또는 핵의학검사 상, 갑상선암이 지속되거나 또는 새로이 확인된 경우
저위험군	중간위험군	고위험군

분화갑상선암 환자의 치료 후 추적관찰

iii. 갑상선전절제술과 방사성요오드를 이용한 잔여 갑상선 제거술 초기 치료 후, 그리고 9~12개월 후 치료에 대한 환자의 반응을 평가하기 전에 모든 환자에서 TSH는 0.1 mU/l 이하로 억제되어야 한다(4, D).

vi. Tg Ab는 혈청 Tg와 동시에 정량적으로 측정되어야 한다. 만약 Tg Ab가 확인된다면, 간격을 두고 반복적으로(6개월마다) 측정되어야 한다. 만약, Tg Ab가 음성이 라면, 혈청 Tg는 추적관찰시 측정되어야 한다(4, D).

분화갑상선암 환자의 장기 추적관찰

i. 5년 시점에 재발이 없는 치료가 완료된 저위험군 환자에서는 TSH 억제 상태에서 검사가 필요하지 않으며, 다학제팀이 구성된 갑상선암 전문 클리닉 보다는 다른 셋팅(프로토콜이 잘 정립된 nurse-led clinic 또는 primary care)에서 추적관찰이 가능할 것이다(4, D).

6) 유럽 갑상선학회 권고안(2006)

유럽 갑상선학회 권고안은 2006년 제정되었다. 갑상선의 진단과 치료에 있어 많은 유럽 국가들에서는 자신들의 경험과 문화적 태도를 바탕으로 권고안 또는 합의문을 개발하여 사용하고 있으나, 일부 내용 중 중요한 측면에서 국가간 차이가 존재함이 확인되었다. 이에 유럽 갑상선학회에서는 유럽의 25개국의 전문가 총 50인을 대상으로 task force를 구성하고, 현존하는 문헌적 근거에 기반하여 분화갑상선암 환자 치료 전반에 대한 권고문을 작성하였다.

○ 초기 치료 후 진단적 검사

- 신체검진 및 경부초음파 검사

신체검진은 갑상선암이 지속되거나, 재발을 진단하는데 민감한 방법이 아니다.

경부초음파는 검사자 의존성 검사로 학습곡선에 의한 검사자 능력이 향상될 것이다. 경부초음파는 촉진 보다는 더 민감하고, 주로 림프절 또는 갑상선 부위(thyroid bed)를 검사하는데 사용되고 직경 2~3 mm 크기의 림프절을 발견해 낼 수 있다. 양성 임파선 과증식은 흔하게 발견된다. 수개월 지속되는 5 mm 이상의 림프절은 초음파 유도 하에 세침흡인생검 및 Tg 측정을 통해 검사의 특이도를 향상시킬 수 있다. 직경이 5 mm 보

다 작은 림프절은 초음파 상 명확한 기술과 주기적 모니터링만 필요하며, 이에 대해 환자에게 설명하는 것이 필요하다.

- 혈청 Tg 검사

혈청 Tg 검사는 갑상선 유두암과 갑상선 여포암 환자의 추적관찰 시 특이적이고 매우 유용한 암표지자이다.

혈청 Tg 검사는 IRMA assay 등 민감한 검사를 사용하여 측정되어야 하며, 검사 전에 혈청 thyroglobulin 측정에 간섭을 일으킬 수 있는 anti-Tg 항체가 존재하는지를 확인하여야 한다. 따라서 혈청 Tg를 측정할 때 anti-Tg 항체를 함께 측정하여 판단하는 것이 중요하다. 또한, Tg는 정상 갑상선 세포와 종양성 갑상선 세포에서 생산되며, 이는 TSH 조절 하에 있다. 따라서 혈청 Tg를 측정할 때에는 혈청 TSH도 함께 측정되어야 한다.

- 진단적 방사성요오드(^{131}I) 전신스캔

TSH 자극을 위해 갑상선 호르몬 투약 중단을 연장하거나, rhTSH를 주사한다. ^{131}I 용량 74-185 MBq (2~5 mCi)를 투여하고, 2~3일 이내에 전신스캔을 시행한다. 잔여 정상 갑상선 조직이 최소로 남았을 때 수술 후 고용량 방사능을 이용하여 시행하는 전신스캔이 가장 민감하다.

현재 TSH 자극 혈청 Tg 검사에서 Tg가 확인되지 않고, 경부초음파 검사에서 정상인 경우가 방사성요오드 치료의 성공을 확인하는 가장 좋은 방법이다.

- 기타

보완적인 영상 검사로는 경부와 폐의 CT 스캔과 뼈와 뇌 부위의 MRI 촬영이다. 뼈 스캔티그래피(bone scintigraphy)는 민감도가 낮다.

FDG-PET 검사는 이러한 환자들에서 드물게 사용된다. 스캔 상 uptake되는 부위 없이 Tg 수치가 상승한 환자의 경부 후방 또는 종격동에 위치한 종양 병소 발견에 유용하다. 또한, 공격적인 치료 전에 다른 종양성 병소가 없는지 확인하기 위해서도 수행될 수 있다. 동 검사의 민감도는 TSH 자극에 의해 향상될 수 있다.

○ 초기 치료 후 추적관찰 방법

수술 후 방사성요오드 투여 후 수일 이내에 잔여 병소의 존재 및 갑상선 부위에

uptake가 없는지 확인하기 위하여 전신스캔을 시행한다. 환자는 혈청 TSH와 Tg를 확인하기 위하여 L-thyroxine 치료 중 3개월 쯤 방문한다.

6~12개월 동안 질병 상태는 신체검진, 경부 초음파, rhTSH 2차 투여 후 3일째 얻은 혈청 Tg로 확인할 수 있다. 갑상선 호르몬의 중단은 rhTSH가 이용 불가능하거나 또는 감당하지 못하는 경우에만 사용한다.

7) NCCN 권고안(ver.2, 2015)

NCCN은 미국의 우수 암센터들이 포함된 비영리 단체로, 환자들이 더 나은 삶을 살 수 있도록 암 치료의 질, 효과성 및 효율성을 개선하기 위해 노력하고 있다. 미국의 표준 항암 가이드라인(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 이하 NCCN 권고안)은 현재 수용할 수 있는 적절한 암 치료에 대한 저자들의 합의사항에 대한 기술서로, 신체 부위별, 치료 목적별, 독자의 특성별(환자)로 제공되어 최신버전으로 업데이트되고 있다.

갑상선암 관련 가장 최신의 “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma Version 2.2015”를 토대로, 분화갑상선(papillary carcinoma, follicular carcinoma)으로 수술 후 추적관찰 지침에 대한 내용만 발췌하여 정리하였다. NCCN이 제안하는 권고문은 다음과 같은 범주로 분류되어 해석될 수 있다.

표 17. NCCN의 근거 및 합의 범주

Category 1: 높은 수준의 근거에 기반하여, 해당 중재법이 적절하다는 동일한 NCCN 합의가 있었다.
Category 2A: 낮은 수준의 근거에 기반하여, 해당 중재법이 적절하다는 동일한 NCCN 합의가 있었다.
Category 2B: 낮은 수준의 근거에 기반하여 해당 중재법이 적절하다는 NCCN 합의가 있었다.
Category 3: 근거수준에 상관없이, 해당 중재법이 적절하다는 주요 NCCN 불일치가 있었다.
별도의 표시가 없는 한 모든 권고사항은 2A임.

□ 분화갑상선암에서 방사성요오드(Radioactive Iodine)

수술 후 방사성요오드

NCCN 패널은 수술 후 방사성요오드 치료에 대하여 선택적 사용을 권장한다. NCCN 권고안은 환자의 임상병리학적 요소(암종 크기, 조직학적 소견, 림프혈관강 침윤, 림프절 전이, 수술 후 Tg, 진단시 나이 등) 및 재발 위험에 대한 예측, 원격 전이, 질병 특이적 사망률을 복합적으로 고려하여 3가지 경로로 권고한다.

- 1) 대체로 권고함
- 2) 선택적으로 권고함
- 3) 대체로 권고하지 않음

갑상선전절제술 후 ^{131}I 을 이용한 잔여 갑상선 절제(ablating)에 대한 논란은 계속되고 있다.

표 18. NCCN의 수술 후 방사성요오드 치료 권고 기준

대체로 권장함	선택적으로 권장함	대체로 권장하지 않음
1) 육안으로 갑상선외 침범	1) 종양 크기 1~4 cm	1) <1 cm의 단일 또는 다발성
2) 종양 크기 > 4 cm	2) 과거력 고위험군	유두상 미세암종이 갑상선에 국한됨
3) 수술 후 unstimulated Tg > 5~10 ng/mL	3) 림프혈관성 침윤	2) 항-Tg 항체가 발견되지 않음
	4) 경부 림프절 전이	3) 수술 후 unstimulated Tg < 1 ng/mL
	5) 거시적 multifocality (one focus > 1 cm)	
	6) 항 Tg-항체의 지속성	
	7) 수술 후 혈청 Tg < 5~10 ng/mL	

진단적 전신스캔 및 기절효과(stunning)

수술 후 갑상선전절제술의 완결성 및 잔여 병소가 남아있는지 확인하기 위한 진단적 ^{131}I 전신스캔에 대하여 NSSN 패널의 전부는 아니지만(<85%), 많은 수(>50%)가 권장한다 (category 2B). 그러나 ^{131}I 의 사용은 여포상 세포 손상을 유발하는 ‘기절효과(stunning)’가 발생할 수 있으며, 이는 뒤이어 일어날 수 있는 갑상선 잔여 조직 및 전이를 위한 치료적 ^{131}I 효능을 감소시킨다. 다양한 전문가들의 입장이 있지만, NCCN 패널은 수술 후 방사성요오드 치료 이전에 수행되는 진단적 ^{131}I 전신스캔의 사용에 대하여 동의하지 않는다.

치료 후 방사성요오드(^{131}I) 전신스캔

방사성요오드 치료 후, 방사성요오드 전신스캔은 종양에 방사성요오드가 흡수된 며칠 이후에 수행되어야 한다. 치료 후 방사성요오드 전신스캔은 45세 이하에서 임상적으로 중요한 것으로 나타났다. 이는 반대로, 노년층 및 이전에 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자에서는 예후를 바꿀만한 정보를 제공하지 않는다는 것을 의미한다.

□ 분화갑상선암에서 1차 치료 후 평가 및 관리

혈청 Tg, 경부 초음파 및 ^{131}I 전신스캔은 전체 갑상선 제거를 수행한 대부분의 환자에 있어 재발 또는 잔여 병소를 확인한다. 그러나 혈청 Tg 또는 ^{131}I 전신스캔은 갑상선 절제술 및 잔여 제거를 수행하지 않은 환자의 갑상선 암에 특이적이지는 않다. 초기에 제거술을 수행한 환자는 혈청 Tg를 주기적으로 측정해야한다.

갑상선자극호르몬의 분비를 억제하고 자극된 혈청 Tg값이 2ng/mL보다 클 때 잔여/재발 병소를 가질 수 있으며, 거의 50%는 국소적일 수 있고(may be localized), 3~5년 후에 30%이상이 추가 될 수 있다. 자극 후 극히 작게 상승하는 Tg 수치만으로 병소를 확인하는 것은 장기적 임상적 의의가 불확실하다.

혈청 Tg 및 anti-Tg 항체 측정

혈청 Tg 측정은 암을 포함하여 갑상선 조직을 확인하는 가장 좋은 방법이다. 특히 TSH를 자극했을 때(갑상선 호르몬 약물 중단 또는 rhTSH를 복용)의 혈청 Tg 값은 ^{131}I 전신스캔 보다 낮은 위음성을 갖는다. 혈청 Tg 및 anti-Tg 항체를 측정하는 것은 추적 관찰 및 흐름의 패턴을 평가하는데 유용하다. 다양한 Tg 검사의 민감도 및 특이도는 국제 표준(CRM 457)을 사용할 때조차 검사실별로 매우 다르다. 따라서 환자는 동일한 검사실에서 동일한 Tg 분석으로 Tg 모니터링을 수행할 것을 권장한다.

Tg 양성(+) 및 진단영상검사 음성(-)인 환자의 치료

진단영상 결과 음성이면서 Tg 결과가 양성인 대부분의 환자는 질병의 완치를 의미하지 않는다. 따라서 목에 국한된 잔여/재발 병소를 가진 대부분의 환자는 치료 목적의 방사성요오드 치료보다 재수술을 받는다. 방사성요오드 치료는 원격 전이 또는 수술할 수 없는 국소 병소에 보다 일반적으로 고려될 수 있다.

- 방사성요오드 치료 전, TSH 자극 후(갑상선 호르몬 중단 또는 rhTSH 투여) 수행하는 진단적 ^{123}I 스캔은 병리학적 소견, 수술 후 Tg, 수술 소견 및 확인 가능한 진단영상검사를 토대로 선택적으로 사용되어야 한다. 대신에 저 용량의 ^{131}I (1~3mCi)가 이용될 수 있다(category 2B).
- T1b/T2 (1~4cm), N1a (3~5개 미만의 전이성 림프절 전이가 직경 1cm 미만) 환자 및 종양크기가 < 4cm, 임상적 M0, 경미한 갑상선외 침범을 가진 환자에게

- 30mCi 용량의 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 고려할 수 있다(category 2B).
- NCCN 패널은 재발이 의심되는 환자에서(stimulated Tg>10ng/mL 및 영상검사 결과 음성), 방사성요오드 치료 후 진단적 ^{131}I 검사에 대한 권고에 있어 주요 불일치를 나타내었다(category 3).

1.4. 가이드라인 검토 요약

진단적 방사성요오드 수행에 대한 표준화된 지침은 존재하지 않았으며, 명확하고 강력한 기준을 제시하고 있는 가이드라인도 없었다. 주요 가이드라인에서 언급하고 있는 진단적 방사성요오드 전신스캔의 적용 기준은 다음의 표와 같이 요약될 수 있다.

미국 갑상선학회 권고안(2009)에서는 재발위험도에 따라 환자 분류하고, 해당 분류에 따라 진단적 방사성요오드 전신스캔에 대한 권고를 달리 하고 있었다. 방사성요오드로 잔여갑상선제거술을 시행한 ‘중간위험군’ 또는 ‘고위험군’ 환자는 6~12개월 후에 시행하도록 권고하며, rhTSH를 복용하거나 TSH 억제 Tg가 2ng/mL 보다 클 때 진단적 방사성요오드 전신스캔을 고려해 볼 수 있다고 명시하였다. 그러나 TSH-억제 Tg가 측정되지 않고(동시에 anti-Tg Ab 음성) 초음파검사가 음성인 ‘저위험군’에서는 정기적으로 수행할 필요가 없다고 강력하게 권고하고 있다. 최근에 발표된 미국 갑상선학회 권고안(2015)에서는 일부 내용이 수정되었다. ‘저위험군’ 및 ‘중간위험군’ 환자에서 해당 검사를 정기적으로 수행할 필요가 없다고 강력하게 권고하고 있다.

유럽 갑상선학회 권고안(2006)은 진단적 방사성요오드 전신스캔의 이용 방법에 대해 언급하고 있으나, 적용 기준에 대해서는 언급하고 있지 않았으며, NCCN은 일부 연구 결과를 인용하며 방사성요오드 치료를 받은 45세 이하에서 임상적으로 중요한 정보를 제공할 가능성이 높을 것이라고 언급하고 있다.

표 19. 가이드라인별 진단적 방사성요오드 전신스캔의 적용 기준

가이드라인	권장함	권장하지 않음
대한갑상선학회(2010)	- 방사성요오드로 잔여갑상선제거술을 시행한 '중간위험군' 또는 '고위험군' 환자에게는 유용할 수 있다고 권고함	- 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행받고 전신스캔을 시행한 '저위험군' 환자에서 TSH-억제 Tg가 측정되지 않고(동시에 항 Tg 항체 음성) 경부초음파 검사가 음성이라면 일상적으로 시행할 필요는 없다고 강력하게 권고함
미국 갑상선학회(2009)	- 방사성요오드로 잔여갑상선제거술을 시행한 '중간위험군' 또는 '고위험군' 환자에게는 유용할 수 있다고 권고함 - rhTSH 또는 TSH-억제 Tg > 2ng/mL 이면 고려할 수 있음	
미국 갑상선학회(2015)	방사성요오드로 잔여갑상선제거술을 시행한 '중간위험군' 또는 '고위험군' 환자에게는 유용할 수 있다고 강력하게 권고함	방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행 받고 첫 번째 치료 후 전신스캔을 시행한 '저위험군' 및 '중간위험군' 환자에서 TSH-억제 Tg가 측정되지 않고(동시에 항 Tg 항체 음성) 경부초음파 검사가 음성이라면 일상적으로 시행할 필요는 없다고 강력하게 권고함
영국 갑상선학회(2014)	혈청 Tg 측정치를 신뢰할 수 없거나, 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선제거술 시행 후, 방사성요오드 전신스캔에서 갑상선 조직이 확인된 경우 권고함	-
유럽 갑상선학회(2006)	-	-
NCCN (2015)	방사성요오드 치료 후 방사성요오드 전신스캔은 45세 이하에서 임상적으로 중요한 정보를 제공할 가능성이 높음	노년층 및 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자에서는 큰 의미가 없음

2. 분화갑상선암 관련 예후 인자

2.1. 개요

분화갑상선암과 관련된 예후 인자(prognostic factor)는 여러 가지이며, 크게 환자 요인(patient factors), 종양 요인(tumour factors), 관리 요인(management factors)으로 구분할 수 있다. 환자 요인으로는 나이, 성별이 포함되며, 종양 요인은 종양 크기, 조직학적 결과, (노인 환자에서) 임파선 전이 유무, 국소 침범 및 원격 전이 여부를 포함한다. 환자 요인과 종양 요인은 의사의 통제 하에 있지 않는 반면, 예후 관리 요인(prognostic management factors)은 통제가 가능하다. 관리 요인으로는 치료 지연, 수술 범위, 수술의 경험, 갑상선 호르몬 치료 사용, 수술 후 방사성요오드 치료를 포함한다.¹⁸⁾¹⁹⁾

가. 환자 요인

갑상선 유두암 및 여포암 환자의 의료결과에 영향을 미치는 여러 요인들 중, 진단 시 환자의 나이와 종양의 병기는 중요하다. 나이는 갑상선암의 사망과 관련된 가장 중요한 예후 인자이며, 남성에서 더 공격적이다. 갑상선 암은 40세 이상에서 더 치명적이며, 이후 더 치명적이다. 60세 이후에는 사망률이 더 급격히 상승한다. 그러나, 암의 재발은 나이에 대하여 현저하게 다른 양상을 나타낸다. 재발의 빈도는 20세 미만 또는 60세 이상에서 제일 높고(40%), 반면 다른 나이대에서는 대략 20% 정도의 환자에서 발생한다. 암 관련 사망률과 재발 빈도 간의 이러한 차이가 아마도 분화갑상선암 환자의 적절한 치료가 무엇인지를 고민하는 임상 의자들 간의 상당한 의견의 차이가 발생하게 되는 이유일 것이다.

아동들은 전형적으로 암이 더 진행된 상태에서 나타나고, 성인보다 치료 후 암의 재발을 더 자주 경험한다. 하지만, 아동에서의 예후가 더 좋다.

예후 측면에서 남성이 불량하지만 남성과 여성의 차이는 작다. 일 연구에서 성별을 암으로 인한 사망 위험과 생존에 대한 독립적인 예후 인자로 봤을 때 여성이 남성에 비해 2배 높은 것으로 보고하였다.

18) Watkinson, JC. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. 2004;25(9):897-900

19) Tuttle, RM., Ball, DW., Byrd, D., Dilawari, RA., Doherty, GM., Duh, Q-Y., et al. Thyroid carcinoma: clinical practice guidelines in oncology. 2010;8(11):1228-1274

나. 종양 요인

종양 관련 여러 가지 요인들이 예후에 영향을 끼치며, 이 중 가장 중요한 요인으로는 종양의 조직학적 결과, 종양 크기, 국소 침범, 피사, 혈관 침범, BRAF 돌연변이, 전이 여부이다.

Histology : 갑상선 유두암의 생존율은 양호하지만, 암 특이적 사망률은 종양의 조직학적 결과에 따라 상당히 다르다. 갑상선 유두암의 약 10% 정도는 종양이 피막에 찢인 경우로 예후가 상당히 양호하다. 예후가 나쁜 경우로는 1) 역형성 갑상선암의 변형(anaplastic tumor transformation), 2) 10년 생존율이 25% 수준인 키 큰 세포 변이종(tall-cell papillary variants), 3) 원주형 세포 변이종(columnar variant papillary carcinoma) (가장 빠르게 자라고, 사망률이 가장 높음), 4) 갑상선 전체를 침범한 미만성 경화형 변이종(diffuse sclerosing variants)이 있다. 소포 변이 유두 갑상선암(follicular variant papillary thyroid carcinoma, FVPTC)은 피막에 잘 싸여있는 경우, 순수 유두 갑상선암에 비해 예후가 더 나빠 보이지는 않는다.

갑상선 유두암과 갑상선 여포암의 사망률은 환자의 나이와 암의 병기가 같다면 유사하다. 두 암종 모두 암이 갑상선에 한정되어 있고, 크기가 작고, 최소한의 침범만 있다면 상당히 양호한 예후를 나타낸다. 반면, 침범 정도가 심하거나 원격 전이가 있는 경우에는 훨씬 덜 양호한 예후를 갖는다.

Primary Tumor size : 우연암(incidentalomas) 또는 미세암(microcarcinomas)으로 불리는 1 cm 미만의 갑상선 유두암은 일반적으로 양성 갑상선 상태에서 수술 후 우연히 발견된다. 이 경우 재발 및 암으로 인한 사망은 제로에 가깝다.

그 외 크기가 작은 갑상선 유두암은 임상적으로 명확하다. 예를 들어, 갑상선 미세암의 약 20%는 경부 림프절에 전이가 있는 다발성 갑상선암이다. 일부 연구자들은 다발성 갑상선 미세암의 60%에서 원격 전이와 관련이 있을 수 있다고 보고하고 있다. 그렇지 않으면, 1.5 cm 미만의 갑상선 유두암과 갑상선 여포암은 갑상선에만 국한되며, 절대 원격전이가 발생되지 않는다. 더욱이 30년 후 재발율은 크기가 큰 암종에 비해 3분의 1 정도이다(1.5 cm 미만의 암종과 1.5 cm 이상의 암종을 비교한 결과 30년 암 특이 사망률은 0.4%와 7%로 통계적으로 유의하게 차이가 있다). 실제로 갑상선 유두암과 여포암의 예후는 암의 크기가 증가할수록 점차적으로 불량해진다. 갑상선 유두암과 여포암에 있어 암종의 크기와 재발 또는 암 특이 사망률 간에는 선형 관계가 존재한다.

Local Tumor Invasion : 분화갑상선암의 10% 정도까지는 갑상선의 주변부에 침범하거나, 주변 조직으로 자라서 이환율과 사망률을 증가시킨다. 국소 침범은 현미경 수준

에서 확인 가능한 미세한 크기일 수 있고(microscopic) 또는 육안으로 확인이 가능한(gross) 비교적 크기가 큰 주변조직 침범인 경우일 수 있다. 국소 침범이 있는 경우, 재발률은 2배 더 높고, 10년 이내에 암으로 인한 사망은 무려 33%에 달한다.

Lymph Node Metastases : 일 문헌에서 갑상선 유두암 성인 환자 8,029명 중 36%, 갑상선 여포암 환자 1,540명 중 17%, 그리고 갑상선 유두암 아동 환자 중 80%에서 림프절 전이가 발견되었다고 보고하고 있다. 경부 림프 결절이 갑상선암의 유일한 증상일 것이다. 이러한 환자들은 수술 시 다발성 림프절 전이가 발견된다.

국소 림프절 전이가 예후에 있어 중요한 요인이라는 점에 있어서는 논란이 있다. 일부 연구들에서는 국소 림프절 전이가 있는 경우 재발 또는 생존에 미치는 영향이 없는 것으로 보고된 반면, 다른 연구들에서는 림프절 전이(특히 양측 경부 또는 종격동 전이가 있거나 또는 암종이 피막을 뚫고 나온 경우)는 국소 암 재발과 암 특이 사망률에 대한 위험 요인으로 보고하고 있다. 일 연구에서 경부 림프절 전이가 있던 환자의 15%가 갑상선 암으로 사망한 반면, 전이가 없었던 환자군에서는 모든 환자가 생존하였다($p < .02$).

갑상선 유두암으로부터 원격 전이가 있던 환자를 대상으로 한 연구에서 암 진단 시 80% 환자에서 종격동 전이가 확인되었다. 다른 연구들에서도 경부 또는 종격동 림프절 전이가 있는 갑상선 유두암 또는 여포암 환자(10%)는 그렇지 않은 환자(6%)에 비해 30년 종양 특이 사망률이 통계적으로 유의하게 높다고 보고하고 있다($p < .01$).

Distant Metastases : 갑상선 유두암과 여포암에서 원격 전이는 사망의 주요한 원인이다. 갑상선 유두암 환자의 10%, 갑상선 여포암 환자의 25% 정도에서 원격 전이가 발생한다. 대략 이러한 전이는 50% 정도에서 진단 시 확인이 된다. 원격전이는 특히 Hürthle 세포 종양 환자(35%)와 40세 이상에서 진단받는 환자에서 더 자주 나타난다. 13개의 연구에서 1,231명 환자를 대상으로 보고한 원격전이 부위를 보면, 폐(40%), 뼈(25%), 둘 다(15%), 그리고 중추신경계 및 기타 연조직(10%)로 보고된다. 원격전이 환자에서 결과에 대한 예측인자는 환자의 나이, 종양의 전이 부위, 방사성요오드 흡수 능력, 흉부방사선촬영 상 모양이다.

비록 일부 환자들, 특히 젊은 환자들은 대략 암 조직에 관계없이 5년 이내에 약 50%가 사망한다. 그럼에도 불구하고, 일부 폐 전이만 있는 환자들은 장기 생존이 가능하다. 예를 들어, 일 연구에서 원격 전이가 폐에 국한된 경우, 50% 이상의 환자에서 10년 무병 생존을 보고하였으며, 반면 뼈 전이 환자들은 그렇지 못했다. 방사선촬영이 아닌 방사성요오드(I^{131}) 검사에서만 미만성 폐전이만 확인되었던 젊은 환자들에서 생존율이 가장 높았다.

2.2. 예후 점수 체계(Prognostic Scoring Strategies) 20),21)

최근 급속히 증가하고 있는 분화갑상선암의 예후는 매우 양호한 편이다. 하지만 적절한 치료를 받은 경우에도 치료 후 수년에서 수십 년이 경과하면 10~20%의 환자는 재발을 경험하게 되며 이 중 2~5%는 원격전이를 일으킨다. 재발을 겪게 되는 환자의 일부는 결국 갑상선암 자체로 사망하므로 갑상선암의 재발 및 사망을 예측하는 예후 인자의 정립은 분화갑상선암의 치료에 있어서 중요한 부분이다. 지난 30년간 갑상선암의 예후 인자를 바탕으로 한 많은 병기분류 및 점수제가 보고되었으나 그 유용성에 대해서는 아직 합의된 결론을 얻지 못한 상태이다.

일반적으로 암의 예후와 치료 효과 등에 대한 연구결과는 최종적으로 환자의 생존 여부에 따라 판정하고 병기 설정의 기준도 생존율과 관련된 인자들을 바탕으로 결정한다. 그러나 분화갑상선암의 경우 그 경과가 매우 느리고 재발한 경우에도 재수술 및 방사성요오드 치료 등을 통하여 일부 완치의 가능성이 있으며, 완치되지 않는 경우에도 상당한 정도의 완화를 가져올 수 있어 사망에 이르기까지의 기간이 매우 길다. 따라서 분화갑상선암의 경우에는 생존 여부 자체만으로 예후를 판정하는 것은 제한점이 있을 수 있으며 재발 여부에 따른 무병생존기간(disease free survival)을 생각하는 것이 훨씬 더 타당한 접근이 될 수 있다. 기존의 병기 분류 체계들 특히 현재 널리 사용되는 American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer-Tumor, Lymph node, Metastasis (AJCC/UICC-TNM) 병기 체계의 경우에는 젊은 저위험군 환자에서 재발률의 차이가 적절히 반영되지 못하는 분명하여 이를 보완할 필요성이 제기되고 있다. 미국갑상선학회의 진료권고안에서는 이러한 이유로 분화갑상선암의 재발의 위험도에 따라서 환자를 세 개의 군으로 분류하기도 하였다. 하지만, 아직 국내에서는 갑상선 유두암 환자를 대상으로 장기적인 추적관찰을 통해서 재발을 평가한 병기 분류 체계들을 비교한 연구는 보고되어 있지 않다.

가. EORTC 병기

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 병

20) 김원구, 김의영, 임지혜, 한지민, 전민지, 김태용, 류진숙, 공경엽, 홍석준, 김원배, 송영기. 갑상선 유두암의 재발 예측에 있어서 기존 병리 분류 방법의 비교. 대한내분비학회지 2011;26(1):53-61.

21) Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. Annals of Surgery 2007;245(3):366-378.

기는 1979년 처음 제안되었으며, 분화갑상선암 외에 수질암과 미분화암을 포함한 모든 조직형에서 하나의 병기 체계를 일괄적으로 적용할 수 있다. 이는 23개의 유럽 내 병원
에서 507명의 환자를 대상으로 중위값 40개월 간 추적관찰한 결과를 이용하여 다변량
분석을 통해 개발되었다.

진단 당시 연령, 성별, 조직형, 분화도, 종양의 침윤, 그리고 원격 전이 여부 및 개수
를 예후 인자로 적용하였으며 총점을 계산하여 위험군을 5개의 군으로 나누었다. 총점이
50점 미만은 I군, 50~65점은 II군, 66~83점은 III군, 84~108점은 IV군, 109점 이상
은 V군으로 나누었으며 총점은 다음과 같은 방법으로 계산하였다.

총점 = (진단 당시 연령) + (12, 남자의 경우) + (10, 수질암 또는 분화가 덜 된 여포
암의 경우) + (45, 미분화암의 경우) + (10, 갑상선 피막을 침범한 경우) + (15, 한 군
데 이상의 원격전이가 있을 경우) + (15, 원격전이가 2군데 이상일 경우)

나. AMES 병기(Lahey Clinic)

AMES (Age, Metastases, Extent, Size) 병기 체계는 1980년대에 814명의 분화갑상
선 암 환자를 대상으로 한 Cady와 Rossi의 코호트 연구를 바탕으로 개발되었다. 예후
인자로써는 연령, 원격 전이, 갑상선 외 침윤, 원발 종양의 크기를 포함하였고, 저위험군과
고위험군의 2군으로 분류하였다. 연령과 종양의 크기를 예후 인자로 보았으며 저위험군
은 성별에 따라서 남성의 경우 41세 미만, 여성은 51세 미만인 경우에 원격 전이가 없
으면 저위험군에 포함되었다. 위의 기준보다 연령이 높았던 경우는 갑상선 내의 국한된
유두암이나 미세 피막 침윤 여포암 중에서 원발 종양의 크기가 5 cm 미만이면서 원격
전이가 없는 경우에 저위험군에 속하였다. 그리고 저위험군에 속하지 않은 나머지는 경
우는 고위험군에 포함하였다.

다. Clinical class (University of Chicago)

Clinical class 체계는 1986년부터 1988년까지 시카고 대학에서 269명의 갑상선 유
두암 코호트를 대상으로 한 연구에서 제안된 병기 체계로 원발 종양의 해부학적인 범
위를 기준으로 하여 4개의 군으로 분류하였다. I군은 갑상선에 국한되어 있는 종양이고,
II군은 국소 림프절 전이, III군 갑상선 외 침범으로 분류하였으며, IV군은 원격 전이가
있는 경우로 정의하였다.

라. MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size) 분류

Mayo clinic에서는 1987년 AGES 체계를 제시하였다. 대부분의 병원에서 분화갑상선암의 분화도를 일상적으로 보고하지 않는 단점이 있었다. 이에 따라 Hay 등은 1957년부터 1988년까지의 1779명의 갑상선 유두암 환자의 코호트를 통해서 MACIS라는 새로운 병기를 제시한 연구결과를 1993년 발표하였다. 병기에 포함된 예후 인자는 원격 전이, 연령, 절제의 완벽성, 침윤, 그리고 원발 종양의 크기였다. 각 예후 인자에 따른 위험도를 다음과 같은 공식으로 구하였다.

MACIS = 3.1 (연령이 39세 이하인 경우) 또는 $0.08 \times \text{연령}$ (40세 이상인 경우) + $(0.3 \times \text{원발 종양의 크기, cm}) + 1$ (국소 침범이 있는 경우) + 3 (원격 전이가 있는 경우)

최종 예후는 점수에 따라서 4개의 위험군으로 분류하였으며 6점 미만은 I군, 6~6.99점은 II군, 7~7.99점은 III군, 8점 이상은 IV군에 속하였다.

마. OSU (Ohio State University) 병기

OSU 병기 체계는 1994년 Mazzaferri 등에 의하여 분화갑상선암 환자 1,355명의 예후에 대한 다변량 분석을 통해서 제안되었다. 환자들은 종양의 크기, 림프절 전이, 다발성 여부, 국소 침윤, 그리고 원격 전이에 따라서 4개의 병기로 분류되었고 특징적으로 다발성 종양 병소를 예후 인자에 포함했다. 병기의 분류는 종양의 크기가 1.5 cm 미만인 경우는 I기, 종양의 크기가 1.5 cm 이상이면서 4.5 cm 미만이거나 경부 림프절 전이가 있는 경우 또는 갑상선 내에 종양의 병소가 3개 이상인 경우는 II기로 정의하였다. III기는 종양의 크기가 4.5 cm 이상이거나 갑상선 외 침윤이 있는 경우였고, 원격 전이가 있는 경우는 IV기로 분류하였다.

바. NTCTCS 병기

NTCTCS 등록체계는 분화갑상선암뿐만 아니라 모든 갑상선암의 예후 예측에 폭넓게 적용할 수 있는 병기체계를 개발하기 위한 목적으로 1986년에 시작된 연구이다. 이 체계에서는 병리학적 유형, 연령, 종양의 크기, 갑상선 외 침윤, 림프절 및 원격전이를 변수로 사용하였다. 병기와 관련된 변수들은 병리학적 유형에 따라서 차이를 보였으며, 갑상선 유두암의 경우에는 연령, 크기, 갑상선 외 침윤, 원격 전이가 중요한 변수였다.

III

건강보험 청구자료 분석

1. 연구방법

1.1. 연구대상자

2009년 7월 1일부터 2014년 6월 30일 기간 동안 의료기관을 방문하여 주진단명 또는 부진단명(상위 5개)을 갑상선암으로 1회 이상 진단 받은 환자를 연구대상으로 하였다. 분화갑상선암은 건강보험 청구코드로 구분할 수 없으나, 전체 갑상선암 환자의 98.7%²²⁾로 대표할 수 있다.

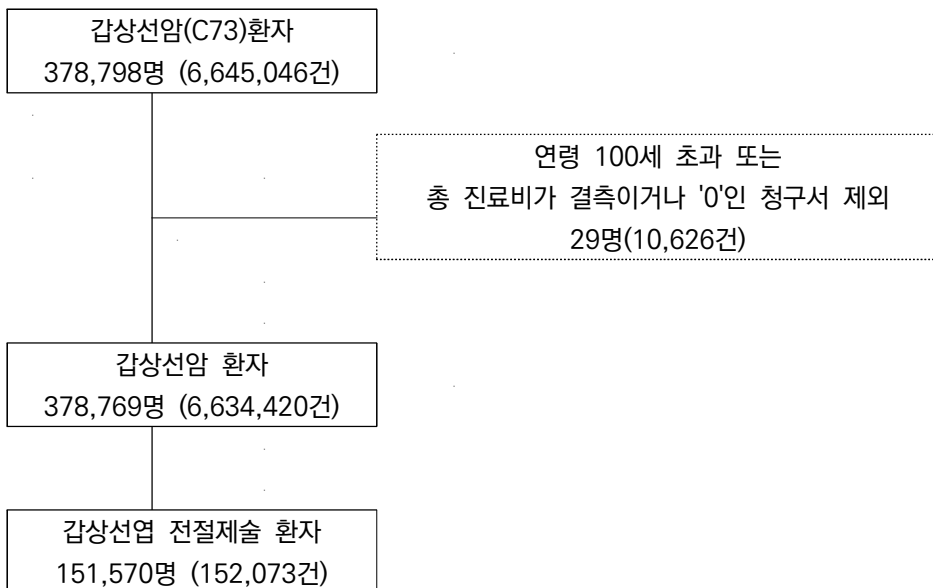


그림 7. 갑상선암 환자 분석 대상자 수(2009.7~2014.6.)

22) 국가암정보센터(<http://www.cancer.go.kr/>)

1.2. 분석항목

갑상선암 환자 중 갑상선악성종양근치수술을 받은 환자의 의료이용 현황 분석하기 위해 다음과 같은 분류코드로 구분하였다.

표 20. 갑상선암 치료관련 심평원 청구코드

구분	코드	분류
갑상선전절제술	P4561	갑상선악성종양근치수술 Radical Operation of Malignant Thyroid Tumor 주: 1. Total 또는 Near Total에 한한다.
방사성요오드 (I ¹³¹) 스캔	HC281	I ¹³¹ 전신스캔 I ¹³¹ Whole Body Scan
		개봉선원치료 Unsealed Source
방사성동위원소	HD071	가. 경구투여방법 Oral
치료	HD072	나. 정맥주사방법 Intravenous
	HD073	다. 기타방법 [복막천자, 흉강천자, 관절천자 등] Others
Serum	C3350	싸이로글로불린 Thyroglobulin
Thyroglobulin	C7335	(주: 핵의학적 방법으로 검사한 경우에는 184.24점을 산정한다.)

1.3. 분석방법

건강보험 청구자료를 이용하여 갑상선암 환자의 연도별 추이 및 의료이용 현황을 분석하였다.

2. 연구결과

2.1. 갑상선암 환자 현황

가. 연도별 갑상선암 환자 현황 (2009년 7월~2014년 6월)

2013년 갑상선암 환자는 전체 304,181 으로 남자 16.0%에 비해 여자 84%로 더 많았으며, 2012년 갑상선암 환자수는 264,448명으로 중앙암등록자료의 갑상선암 환자수 258,795명과 비슷하였다. 2014년 상반기의 갑상선암 환자는 273,788명이었고, 2010년부터 꾸준히 증가하는 양상을 보였다. 2013년 갑상선암 환자의 연령별 분포는 50대가 33.1%로 가장 많았고, 그 다음으로는 40대, 60대 순으로 많았다.

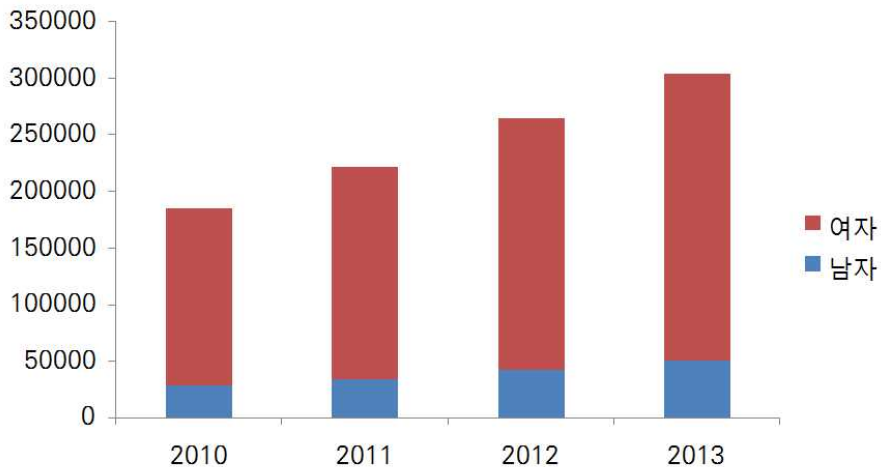


그림 8. 연도별 갑상선암 환자 분포

표 21. 연도별 갑상선암(C73) 환자의 성, 연령 분포

	2009 (7~12월)			2010			2011			2012			2013			2014 (1~6월)			Total		
	n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%	
전체	136,335	100		185,195	100		221,510	100		264,448	100		304,181	100		273,788	100		378,769	100	
성																					
남자	19,808	14.53		27,948	15.09		34,258	15.47		42,215	15.96		50,105	16.47		44,880	16.39		65,708	17.35	
여자	116,527	85.47		157,247	84.91		187,252	84.53		222,233	84.04		254,076	83.53		228,908	83.61		313,061	82.65	
연령																					
0-9	12	0.01		24	0.01		27	0.01		43	0.02		34	0.01		32	0.01		123	0.03	
10-19	427	0.31		580	0.30		648	0.28		739	0.27		815	0.26		659	0.24		1,741	0.37	
20-29	5,623	4.05		7,422	3.81		8,120	3.49		8,903	3.21		9,584	3.02		7,572	2.73		18,370	3.86	
30-39	22,449	16.16		31,026	15.93		36,112	15.54		41,583	14.99		46,239	14.55		38,215	13.77		73,190	15.38	
40-49	40,570	29.20		55,302	28.39		64,286	27.66		74,546	26.87		84,250	26.52		72,570	26.14		129,097	27.13	
50-59	39,294	28.28		56,967	29.25		71,135	30.61		87,027	31.37		100,703	31.70		89,289	32.17		139,497	29.32	
60-69	21,745	15.65		30,461	15.64		36,221	15.58		44,287	15.96		51,643	16.26		46,913	16.90		76,000	15.97	
70-79	7,780	5.60		11,382	5.84		13,962	6.01		17,914	6.46		21,392	6.73		19,574	7.05		32,146	6.76	
80-89	1,030	0.74		1,564	0.80		1,830	0.79		2,320	0.84		2,918	0.92		2,658	0.96		5,425	1.14	
90+	1	0.00		60	0.03		71	0.03		83	0.03		114	0.04		92	0.03		251	0.05	

2.2. 갑상선암절제술 환자 현황

가. 연도별 갑상선암절제술 환자 현황 (2009년 7월~2014년 6월)

2009년 7월부터 2014년 6월까지 갑상선 악성종양 근치수술(P4561)을 받은 환자는 151,570명 이었으며, 연도별 환자 수 및 절제술 건수는 다음과 같다. 2013년 갑상선암 환자는 전체 33,841명으로 남자(19.6%)에 비해 여자(80.4%)가 더 많았으며, 연령별로는 50대가 30.3%로 가장 많았고, 그 다음으로는 40대, 30대 순으로 많았다. 갑상선절제술은 2012년까지 증가하다가 2013년부터 주춤한 추세이다.

표 22. 연도별 갑상선 악성종양 근치수술 현황

연도	절제술 건수	절제술 환자 수
2009.7.~2009.12.	12,217	12,199
2010.1.~2010.12.	26,336	26,284
2011.1.~2011.12.	30,233	30,170
2012.1.~2012.12.	34,999	34,926
2013.1.~2013.12.	33,906	33,841
2014.1.~2014.6.	14,382	14,348
Total	152,073	151,570

나. 연도별 갑상선암절제술 환자의 의료이용 현황

갑상선 악성종양근치수술 상병으로 이용한 의료기관은 2009년부터 2014년까지 모든 연도에서 상급종합병원이 60% 이상으로 가장 많았고 그 다음으로는 종합병원 순이었다. 갑상선암환자가 진료받은 병원의 소재지는 서울이 40% 이상으로 가장 많았다.

표 23. 연도별 갑상선 악성종양 근치수술 환자의 성, 연령 분포

	2009 (7~12월)		2010		2011		2012		2013		2014 (1~6월)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
전체	12,199	100	26,284	100	30,170	100	34,926	100	33,841	100	14,348	100	151,570	%
성														
남자	2,018	16.54	4,423	16.83	5,220	17.30	6,283	17.99	6,622	19.57	2,798	19.50	27,315	18.02
여자	10,181	83.46	21,861	83.17	24,950	82.70	28,643	82.01	27,219	80.43	11,550	80.50	124,255	81.98
연령														
0-9	1	0.01	4	0.02	1	0.00	6	0.02	3	0.01	70	0.49	18	0.01
10-19	63	0.52	118	0.45	125	0.41	122	0.35	136	0.40	641	4.47	634	0.42
20-29	570	4.67	1,183	4.50	1,252	4.15	1,411	4.04	1,529	4.52	2,480	17.29	6,572	4.34
30-39	2,265	18.57	4,632	17.62	5,285	17.52	6,014	17.22	6,106	18.04	4,152	28.94	26,737	17.64
40-49	3,828	31.38	7,966	30.31	8,893	29.48	9,832	28.15	9,666	28.56	4,384	30.56	44,290	29.21
50-59	3,311	27.14	7,643	29.08	9,141	30.30	10,941	31.33	10,242	30.26	1,976	13.77	45,622	30.09
60-69	1,685	13.81	3,625	13.79	4,136	13.71	4,954	14.18	4,546	13.43	599	4.18	20,905	13.79
70-79	453	3.71	1,034	3.93	1,269	4.21	1,528	4.37	1,505	4.45	43	0.30	6,383	4.21
80+	23	0.19	79	0.30	68	0.23	119	0.34	112	0.33	-	-	441	0.29

표 24. 연도별 갑상선 악성종양 근치수술 환자의 의료이용 현황 분포

	2009 (7~12월)			2010			2011			2012			2013			2014 (1~6월)			Total		
	n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%	
전체	12,199	100		26,284	100		30,170	100		34,926	100		33,841	100		14,348	100		151,570	100	
종별	8,178	67.0		17,112	65.1		18,456	61.2		22,374	64.1		21,688	64.1		9,286	64.7		96,994	64.0	
의료기관	3,591	29.4		8,221	31.3		10,288	34.1		10,596	30.3		9,955	29.4		4,196	29.2		46,793	30.9	
병원	218	1.8		521	2.0		763	2.5		1,207	3.5		1,514	4.5		617	4.3		4,832	3.2	
의원	213	1.7		432	1.6		665	2.2		754	2.2		686	2.0		249	1.7		2,994	2.0	
지역	5,451	44.7		11,648	44.3		13,014	43.1		14,687	42.1		14,006	41.4		5,889	41.0		64,612	42.6	
서울	1,009	8.3		2,396	9.1		3,106	10.3		4,421	12.7		4,257	12.6		1,730	12.1		16,900	11.1	
부산	232	1.9		699	2.7		962	3.2		1,217	3.5		1,175	3.5		477	3.3		4,762	3.1	
인천	901	7.4		2,016	7.7		2,534	8.4		2,868	8.2		2,772	8.2		1,306	9.1		12,389	8.2	
대구	542	4.4		1,074	4.1		1,046	3.5		1,227	3.5		1,268	3.7		535	3.7		5,688	3.8	
광주	413	3.4		852	3.2		826	2.7		1,131	3.2		1,225	3.6		436	3.0		4,879	3.2	
대전	174	1.4		380	1.4		416	1.4		460	1.3		558	1.6		262	1.8		2,249	1.5	
울산	1,782	14.6		3,765	14.3		4,154	13.8		4,450	12.7		4,503	13.3		1,881	13.1		20,511	13.5	
경기	111	0.9		190	0.7		199	0.7		239	0.7		264	0.8		118	0.8		1,119	0.7	
강원	89	0.7		239	0.9		336	1.1		323	0.9		289	0.9		119	0.8		1,395	0.9	
충북	147	1.2		283	1.1		335	1.1		426	1.2		364	1.1		156	1.1		1,708	1.1	
충남	376	3.1		822	3.1		854	2.8		873	2.5		761	2.2		322	2.2		4,005	2.6	
전북	629	5.2		1,122	4.3		1,279	4.2		1,360	3.9		1,242	3.7		573	4.0		6,194	4.1	
전남	99	0.8		207	0.8		219	0.7		173	0.5		143	0.4		69	0.5		910	0.6	
경북	201	1.6		485	1.8		755	2.5		895	2.6		866	2.6		395	2.8		3,596	2.4	
경남	44	0.4		107	0.4		137	0.5		181	0.5		150	0.4		80	0.6		699	0.5	
제주																					

2.3. 갑상선암절제술 환자의 치료현황

가. 갑상선암절제술 환자의 방사성요오드 전신스캔 현황

1) 연도별 방사성요오드 전신스캔 현황

2009년 7월부터 2014년 6월까지 갑상선 악성종양 근치수술을 받은 환자에서 방사성 요오드 전신스캔(HC281)을 받은 환자 수 및 건수는 다음과 같다.

표 25. 연도별 방사성요오드 전신스캔 현황

연도	방사성요오드 전신스캔 건수	방사성요오드 전신스캔 환자 수*
2009.7.~2009.12.	18,159	16,415
2010.1.~2010.12.	36,516	29,513
2011.1.~2011.12.	39,346	32,165
2012.1.~2012.12.	41,381	34,220
2013.1.~2013.12.	39,499	32,617
2014.1.~2014.6.	18,121	16,626
Total	193,022	115,911

*연도별 환자 중복 가능

2) 방사성요오드 전신스캔 횟수

2009년 7월부터 2014년 6월까지 5년 동안 갑상선절제술을 받은 환자의 절반가량이 2회 이상 방사성요오드 전신스캔을 받은 것으로 분석되었다. 3회 이상 받은 환자는 12.2%이었으며, 방사성요오드 전신스캔 횟수의 범위(range)는 1회부터 17회 이었다.

표 26. 방사성요오드 전신스캔 횟수

횟수	환자 수	백분율
1	58,862	50.8
2	42,831	37.0
3회 이상	14,218	12.2

나. 갑상선암절제술 환자의 방사성동위원소 경구투여 현황

2009년 7월부터 2014년 6월까지 갑상선 악성종양 근치수술을 받은 환자에서 방사성 동위원소의 경구투여(HD071)를 받은 환자 수 및 건수는 다음과 같다.

표 27. 연도별 방사성동위원소 경구투여 치료 현황

연도	방사성동위원소 경구투여 건수	방사성동위원소 경구투여 환자 수
2009.7.~2009.12.	12,908	12,847
2010.1.~2010.12.	25,194	23,530
2011.1.~2011.12.	26,226	24,576
2012.1.~2012.12.	28,299	26,488
2013.1.~2013.12.	26,393	24,768
2014.1.~2014.6.	12,587	12,419
Total	131,607	108,047

IV

환자등록자료기반 예측모형 개발

2차 방사성요오드 전신스캔이 필요하지 않는 환자를 선별하기 위하여 후향적 환자등록 자료를 구축하고 이를 토대로 예측모형을 개발하였다. 이때, ‘2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔이 필요한 환자’는 2차 방사성요오드 전신스캔 전에서 측정된 rs-Tg가 2 ng/mL를 초과하거나 또는 추적관찰 시점에서 재발로 확인된 환자로 정의하였다. 구축된 환자등록자료는 병원별로 분리하여, 예측모형을 개발하기 위한 training-set과 개발된 모형의 예측정도를 검증하기 위한 test-set으로 활용하였다.

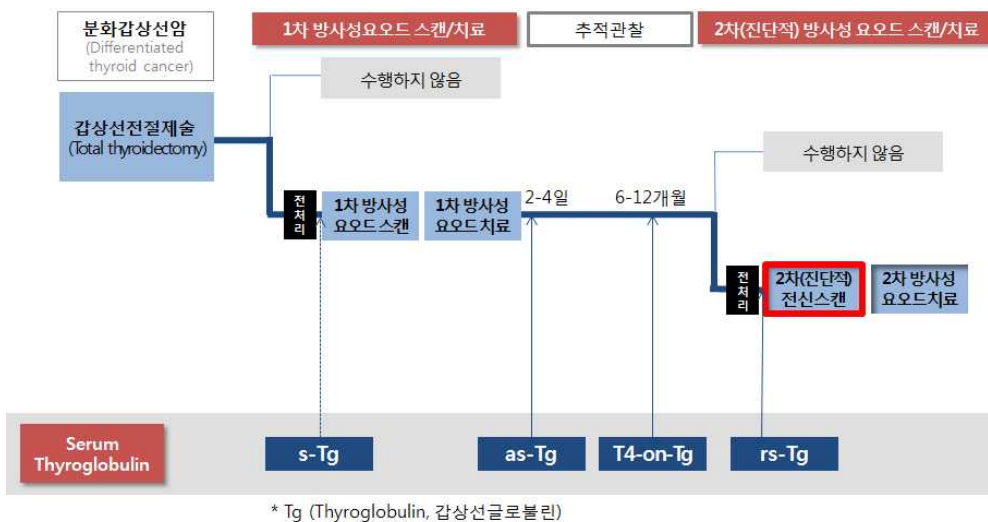


그림 9. 분화갑상선암의 치료 및 추적관찰

- s-Tg (stimulated thyroglobulin): 1차 방사성요오드 전신스캔 전 Tg 농도
- as-Tg (after stimulated thyroglobulin): 1차 방사성요오드 치료 후(2~4일 후) Tg 농도
- T4-on-Tg: 중간 점검(외래)시, 약물 복용중일 때의 Tg 농도
- rs-Tg (repeated stimulated thyroglobulin): 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔 전 Tg 농도

1. 연구방법

1.1. 연구대상자

2개 의료기관(강남세브란스병원, 서울성모병원)의 의무기록 자료를 통하여 2009~2010년 6월까지 갑상선전절제술을 받은 환자를 대상으로 후향적 코호트를 구축하고, 5년간 추적관찰 결과를 수집하였다. 각 병원의 행정정보를 토대로 갑상선전절제술을 시행받은 환자 목록을 구성하고, 이들 중 1차 방사성요오드 치료를 받았으며 rs-Tg (repeated stimulated Thyroglobulin)를 측정한 환자를 최종 연구대상자로 포함시켰다.

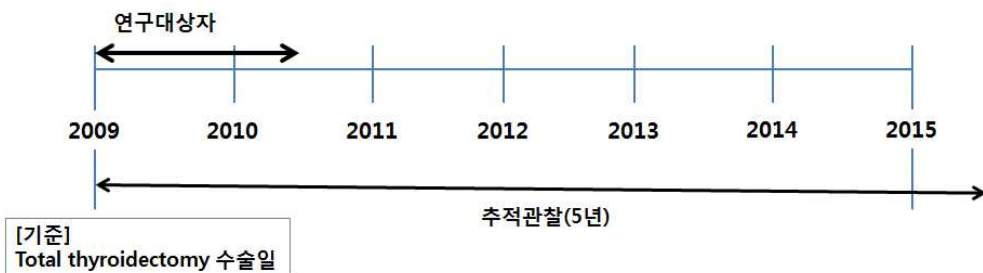


그림 10. 후향적 코호트 구축

표 28. 연구대상자 선정배제 기준

선정기준	배제기준
• 유두상, 여포성 갑상선암 • 해당 병원에서 경부 림프절 절제술 여부와 관련없이 갑상선전절제술(total thyroidectomy)을 시행받은 자 • 1차 방사성요오드 잔여갑상선 제거술을 받은 자 • rs-Tg (repeated stimulated thyroglobulin)를 측정한 자 • thyroglobulin antibody (TgAb)가 음성	• 방사성요오드 치료 금기증이 있는 환자 등

1.2. 조사항목

본 연구를 위하여 연구진 회의와 예비조사를 통해 증례기록지 작성 가이드라인(부록 참조)을 개발하였으며, 다음 표와 같은 항목들을 의무기록으로부터 조사하였다.

표 29. 환자등록자료 조사항목

범주	조사항목	비고
환자기본 인적정보	연령	입원일자 기준
	성별	남성/ 여성
	키	단위: cm, 소수 둘째자리 반올림
	몸무게	단위: kg, 소수 둘째자리 반올림
	입원/수술/퇴원일자	-
과거력 및 가족력	갑상선 관련 환자 과거력	no/ hyperthyroidism/ hypothyroidism/ thyroid lump/ irradiation
	갑상선 관련 치료 과거력	no/ surgery/ radioiodine/ drug for hyperthyroidism/ thyroid hormone
	갑상선 관련 가족력	no/hyperthyroidism/ hypothyroidism/ other thyroid disease/ non-medullary thyroid cancer/ thyroid surgery/ medullary cancer
수술정보	neck dissection 여부 및 방법	no/ central/ MRND
	MRND 단일 및 양쪽 여부	단일/양쪽
	근치도	R0/ R1/ R2
수술 후 소견	암종유형	papillary/ follicular/ both
	암종크기	단위: cm, 소수 둘째자리에서 반올림
	암종 수	단위: 개
	갑상선외 확장 정보	no/ T3/ T4/ T4a
	다발성 정보	no/ 일엽다발/ 양엽다발
	Central 전이수	단위: 개
	Central 조사수	단위: 개
	Lateral 전이수	단위: 개
	Lateral 조사수	단위: 개
	T STAGE	T0/ T1/ T2/ T3/ T4a/ T4b/ Tx
	N STAGE	N0/ N1a/ N1b/ Nx
	M STAGE	M0/ M1/ Mx
	STAGE	I/ II/ III/ IVa/ IVb/ IVc
	BRAF(mutation 정보)	음성(negative)/ 양성(positive)
검사결과	수술직전 FT4	
	수술직전 TSH	
	수술직전 Tg	소수점 자리 제한없이 검사값 그대로 기재
	수술직전 anti-Tg Ab	
	수술 후 한달 이내 FT4	

범주	조사항목	비고
1차 방사성요오드(RAI)	수술 후 한달 이내 TSH	
	수술 후 한달 이내 Tg	
	수술 후 한달 이내 anti-Tg Ab	
	수술 후 1년 시점 Tg	
	수술 후 2년 시점 Tg	
	수술 후 3년 시점 Tg	
	수술 후 4년 시점 Tg	
	수술 후 5년 시점 Tg	
	갑상선자극호르몬제 사용	no/ yes
	RAI 일자	-
2차 방사성요오드(RAI)	방사성요오드 종류	I ¹³¹ / I ¹²³
	RAI 용량	단위: mCi, 소수점 자리 제한없이 기재
	RAI 직전 TSH	
	RAI 직전 Tg	
	RAI 직전 anti-Tg Ab	소수점 자리 제한없이 기재
	RAI 후 TSH	
	RAI 후 Tg	
	RAI 후 anti-Tg Ab	
	Rx WBS	no uptake/ remnant thyroid/ ant. neck outside bed/ distant meta/ no WBS
추적관찰결과	갑상선자극호르몬제 사용	no/ yes
	RAI 일자	-
	방사성요오드 종류	I ¹³¹ / I ¹²³
	RAI 용량	단위: mCi, 소수점 자리 제한없이 기재
	RAI 직전 TSH	
	RAI 직전 Tg	소수점 자리 제한없이 기재
	RAI 직전 anti-Tg Ab	
	Rx WBS	no uptake/ remnant thyroid/ ant. neck outside bed/ distant meta/ no WBS
	Dx WBS	no uptake/ remnant thyroid/ ant. neck outside bed/ distant meta/ no WBS
	추적관찰 정보	follow-up loss/ follow-up 중
재발상태	환자상태	death/ survival
	재발상태	no/ persistent/ recurrence

범주	조사항목	비고
	재발부위	op. bed recur./ regional recur./ distant meta
	재발 진단방법	SONO/ PET/ CT/ Tg elevation/ scan
	재발치료	op./ RI/ RT/ chemo/ ethanol/ RF
	재발진단일	-

※ 공백 또는 unknown의 경우 결측으로 처리

1.3. 통계적 분석방법

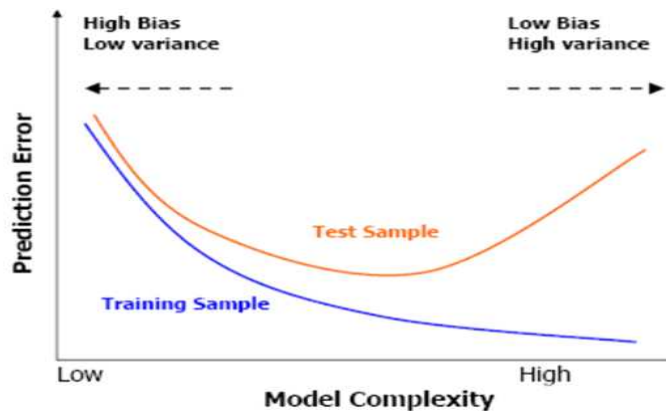
수집된 대상자들의 특성을 파악하고자 전체 대상자 및 training set, test set 각 대상자에 대해 연속형 변수의 경우 평균 및 표준편차를 제시하였으며, 범주형 변수의 경우 대상자 수 및 백분율을 제시하였다. 또한 예측모형에 포함될 변수를 선정함에 있어 중요한 정보 중에 하나인 결측 수를 제시하였다.

예측모형에 포함될 변수를 선정하기 위해 rs-Tg가 2 ng/mL를 초과하거나 재발 여부를 결과변수로 하여 단변량 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. training-dataset과 test-data set에서의 c-statistics (AUROC)를 바탕으로 임상전문가의 의견에 따라 예측모형에 포함될 예측인자들을 선정하였으며, 일부 연속형 변수의 경우 임상적 의미에 따라 범주화하여 사용하였다. 최종 예측모형을 개발하고자 선정된 예측인자들을 이용하여 기본적으로 다변수 로지스틱 회귀분석을 수행하였으며, 과적합(overfitting) 문제를 해결하기 위한 방법 중에 하나인 Lasso penalized 및 Ridge penalized 회귀모형을 활용하였다. Penalized 회귀모형에 포함된 tuning parameter의 값을 최적화하기 위하여 20개의 folder를 이용한 CV (Cross-Validation)를 이용하였다.

최종 예측모형에 따른 c-statistics 및 ROC 곡선을 추정하였으며, 예측된 위험확률에 따른 민감도 및 특이도, 일치율도 함께 제시하였다.

※ 과적합²³⁾

과적합 문제는 일반적으로 모형이 복잡할 때 발생하는 것으로 특히 관측된 대상자 수에 비해 모수가 너무 많은 경우에 발생한다. 이러한 과적합된 모형은 일반적으로 test set에서 약한 예측능력(poor predictive performance)을 가지게 된다. 이러한 과적합 문제를 해결하기 위해서는 표본 수를 늘리거나 penalized regression 모형과 같은 shrinkage 방법을 사용하거나 보다 간단한 모형을 사용해야한다.



※ Penalized regression²⁴⁾²⁵⁾

일반적으로 통계학에서는 모수 추정값으로 최대우도추정치(Maximum Likelihood Estimation, MLE)를 사용한다. 이는 데이터의 분포를 기반으로 관측된 자료의 로그-우도함수(log-likelihood function)를 최대로 하는 모수값을 추정하는 방법이다. 이러한 최대우도추정치는 많은 장점들을 가지고 있지만 자료의 수에 비해 모수의 수가 많은 경우나 예측인자들 간의 상관관계가 높은 경우(다중공선성), 추정된 회귀계수의 분산이 큰 경우에 문제가 발생하는 경우가 있다.

이러한 문제에 대한 해결방법은 대부분 AIC (Akaike Information Criteria)와 BIC (Bayesian Information Criteria) 같은 모형선택 기준값을 사용하여 예측인자들 중 일부를 사용하는 것이다.

또 다른 방법으로 모형 추정에 사용하는 로그-우도함수에 penalty를 부여하여 이에 대한 최적값을 추정하는 penalized 최대우도 방법이다.

$$\text{Maximize } M(\beta) = l(\theta|\mathbf{x}) - \lambda P(\beta)$$

여기에서 penalty 함수인 $P(\beta)$ 가 $\sum_{j=1}^p \beta_j^2$ 인 경우를 “Ridge” 회귀라고 하며 $\sum_{j=1}^p |\beta_j|$ 인 경우를 “Lasso” 회귀라고 한다.

※ k-fold cross validation²⁶⁾

k-fold cross validation은 training-dataset을 k 개의 집단을 나누고 $k-1$ 개의 집단으로 모수를 추정하고 나머지 한 개의 집단을 test-dataset으로 활용하여 예측오차를 산출하는 방법으로 이를 k 번 반복수행하여 최소의 예측오차를 가지는 모수를 추정하는 방법이다.

모든 분석은 통계 소프트웨어인 R version 3.1.3을 사용하였으며, 예측모형 개발을 위해 사용한 함수는 다음과 같다.

- 로지스틱 회귀모형
- penalized 회귀모형
- 민감도/특이도/일치율

23) WIKIPEDIA. https://en.wikipedia.org/wiki/Overfitting#cite_note-1

24) Tibshirani, R. Regression shrinkage and selection via the LASSO. Journal of the Royal Statistical Society Series B-Methodological 1996;58(1):267-288.

25) Hoerl, A. E. and R. W. Kennard. Ridge regression: biased estimation for nonorthogonal problems. Technometrics 1970;12(1):55-67.

26) Kohavi, Ron. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. Proceedings of the Fourteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence (San Mateo, CA: Morgan Kaufmann) 1995;2(12):1137-1143.

2. 연구결과

2.1. 전체 연구대상자

선정·배제기준에 따른 최종 연구 대상자는 총 1,136명이었으며, A병원이 789명(69.45%), B병원이 347명(30.55%)이었다(그림 11).

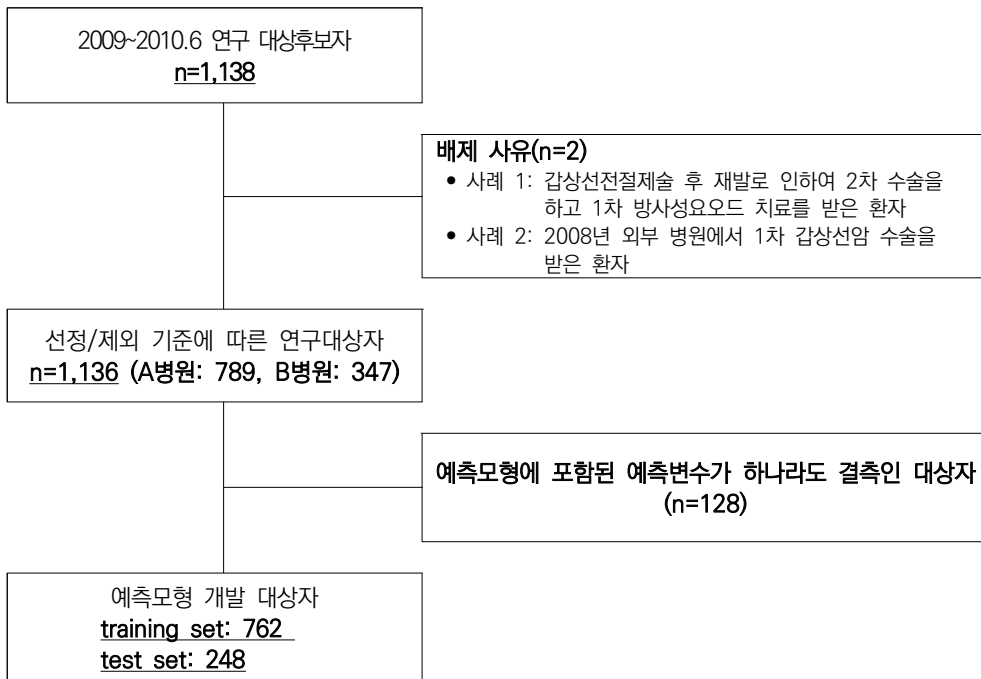


그림 11. 대상자 선정 흐름도

2.2. 연구대상자 기본분석 결과

전체 연구대상자의 기본특성을 살펴보면, 입원당시 연령은 평균 45.67 ± 11.86 세였으며, 여성이 903명(79.50%)으로 남성 233명(20.50%)에 비해 높은 비율을 차지하고 있었다. 키와 몸무게는 각각 평균 161.28 ± 7.59 , 61.53 ± 10.95 로 나타났다. 갑상선암 관련 과거력이 없는 대상자는 1,097명(96.48%)으로 대부분을 차지하고 있었으며, 갑상선 관련 치료력 및 가족력이 없는 대상자 또한 각각 96.84%와 94.83%를 차지하고 있었다.

표 30. 연구대상자 기본특성

특성		전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
성별	남성	235 (20.65%)	170(21.55%)	65(18.62%)	0
	여성	903 (79.35%)	619(78.45%)	284(81.38%)	0
연령		45.67±11.86	45.27±11.69	46.57±12.21	0
키		161.28±7.59	161.60±7.58	160.50±7.59	0
몸무게		61.53±10.95	61.48±11.19	61.67±10.40	0
(갑상선 관련) 과거력*	No	1,097 (96.48%)	762 (96.70%)	335 (95.99%)	1
	Hyperthyroidism	20 (1.76%)	12 (1.52%)	8 (2.29%)	
	Hypothyroidism	12 (1.06%)	8 (1.02%)	4 (1.15%)	
	Thyroid lump	8 (0.70%)	6 (0.76%)	2 (0.57%)	
	Irradiation	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
(갑상선 관련) 치료력*	No	1,103 (96.84%)	767 (97.21%)	336 (96.00%)	1
	Surgery	3 (0.26%)	3 (0.38%)	0 (0.00%)	
	Radioiodine	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
	Drug for Hyperthyroidism	21 (1.84%)	11 (1.39%)	10 (2.86%)	
	Thyroid hormone	12 (1.05%)	8 (1.01%)	4 (1.14%)	
(갑상선 관련) 가족력*	NO	1,100 (94.83%)	753 (92.73%)	347 (100.00%)	0
	Hyperthyroidism	4 (0.34%)	4 (0.49%)	0 (0.00%)	
	Hypothyroidism	2 (0.17%)	2 (0.25%)	0 (0.00%)	
	Other thyroid	11 (0.95%)	11 (1.35%)	0 (0.00%)	
	non-medullary Thyroid	21 (1.81%)	20 (2.46%)	0 (0.00%)	
	Thyroid surgery	22 (1.90%)	22 (2.71%)	0 (0.00%)	
	Medullary Ca.	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	

* 중복응답 가능

전체 연구대상자의 수술정보를 살펴보면, 918명(80.67%)이 중심경부절제술(central neck dissection)을, 216명(18.98%)이 변형된 근치적 경부절제술(Modified Radical Neck Dissection, 이하 MRND)을 함께 시행하였다. 대부분(97.80%)의 환자의 근치도가 R0인 것으로 나타났다.

표 31. 연구대상자 수술정보

특성		전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
Neck Dissection	No	4 (0.35%)	0 (0.00%)	4 (1.15%)	0
	Central	918 (80.67%)	623 (78.96%)	295 (84.53%)	
	MRND	216 (18.98%)	166 (21.04%)	50 (14.33%)	
MRND	해당없음	922 (81.02%)	623 (78.96%)	299 (85.67%)	0
Neck dislocation	단일	195 (17.14%)	149 (18.88%)	46 (13.18%)	
	양쪽	21 (1.85%)	17 (2.15%)	4 (1.15%)	
근치도	R0	1,113 (97.80%)	765 (96.96%)	348 (99.71%)	0
	R1	24 (2.11%)	23 (2.92%)	1 (0.29%)	
	R2	1 (0.09%)	1 (0.13%)	0 (0.00%)	

수술 후 소견에서 암종유형은 여포성암(papillary)이 1,119명(98.83%)으로 대부분을 차지하고 있었으며, 암종크기 및 암종 수는 각각 평균 1.11 ± 0.79 , 1.71 ± 1.01 이었다. 갑상선의 확장(extrathyroidal extension)은 T3가 687명(60.69%)로 가장 큰 비중을 차지하고 있었으며, 다발성이 아닌 대상자가 616명(54.13%)로 가장 큰 비중을 차지하고 있었다. 암의 TNM 병기(stage)를 살펴보면, T-stage의 경우 T3 (676명, 59.61%), N-stage의 경우 N1a (488명, 48.03%), M-stage의 경우 M0 (1,122명, 98.38%)인 대상자가 가장 높은 비중을 차지하고 있었다. 전체적인 상태로는 stage-I인 대상자가 619명(54.54%) 가장 높은 비중을 차지하고 있었다. 암의 변이를 확인하기 위한 BRAF 검사 결과는 344명이 결측이었으며, 검사를 시행한 환자 중 양성(positive)인 대상자가 594명(75.19%), 음성(negative)인 대상자가 196명(24.81%)이었다.

표 32. 연구대상자 수술 후 소견

특성		전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
암종유형	유두상(Papillary)	1,119 (98.33%)	776 (98.35%)	343 (98.28%)	0
	여포성(Follicular)	12 (1.05%)	7 (0.89%)	5 (1.43%)	
	둘 다(Both)	7 (0.62%)	6 (0.76%)	1 (0.29%)	
암종크기		1.11 ± 0.79	1.07 ± 0.78	1.21 ± 0.81	0
암종 수		1.71 ± 1.01	1.71 ± 0.94	1.69 ± 1.17	2
갑상선외 확장	없음	363 (32.04%)	257 (32.70%)	106 (30.55%)	5
	T3	687 (60.64%)	450 (57.25%)	237 (68.30%)	

	특성	전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
	T4	83 (7.33%)	79 (10.05%)	4 (1.15%)	
	T4a	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
	없음	616 (54.13%)	406 (51.46%)	210 (60.17%)	
다발성	일엽다발	174 (15.29%)	120 (15.21%)	54 (15.47%)	0
	양엽다발	348 (30.58%)	263 (33.33%)	85 (24.36%)	
Central	전이수	2.289±3.63	2.17±3.44	2.562±4.02	0
Central	조사수	8.78±6.39	6.72±5.70	10.36±7.12	0
Lateral	전이수	1.19±3.49	1.38±3.79	0.762±2.62	0
Lateral	조사수	7.70±17.58	8.86±18.52	5.072±15.00	0
T Stage	T0	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4
	T1	340 (29.98%)	243 (30.92%)	97 (27.87%)	
	T2	21 (1.85%)	13 (1.65%)	8 (2.30%)	
	T3	676 (59.61%)	451 (57.38%)	225 (64.66%)	
	T4a	97 (8.55%)	79 (10.05%)	18 (5.17%)	
	T4b	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
N Stage	N0	428 (37.74%)	318 (40.30%)	110 (31.88%)	4
	N1a	488 (43.03%)	305 (38.66%)	183 (53.04%)	
	N1b	218 (19.22%)	166 (21.04%)	52 (15.07%)	
M Stage	M0	1,122 (98.38%)	777 (98.48%)	345 (99.14%)	1
	M1	15 (1.32%)	12 (1.52%)	3 (0.86%)	
Stage	I	619 (54.54%)	453 (57.49%)	166 (47.84%)	3
	II	13 (1.15%)	10 (1.27%)	3 (0.86%)	
	III	356 (31.37%)	219 (27.79%)	137 (39.48%)	
	IVa	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
	IVb	134 (11.81%)	101 (12.82%)	33 (9.51%)	
	IVc	13 (1.15%)	5 (0.63%)	8 (2.31%)	
BRAF	음성(Negative)	196 (24.81%)	151 (28.28%)	45 (17.58%)	344
	양성(Positive)	594 (75.19%)	383 (71.72%)	211 (82.42%)	

대상자들의 검사결과들을 살펴보면, 수술직전 FT4, TSH, Tg, anti-Tg Ab 평균 1.30 ± 0.25 , 2.30 ± 4.01 , 55.11 ± 233.45 , 199.26 ± 583.77 이었다. 수술 후 1달 이내 FT4, TSH, Tg, anti-Tg Ab는 평균 1.97 ± 0.61 , 2.70 ± 14.10 , 6.25 ± 58.97 , 176.01 ± 486.89 이었으며, 수술 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 시점의 Tg는 평균

3.29±61.74, 5.17±150.65, 2.03±29.94, 1.58±29.42, 3.53±69.73이었다.

표 33. 연구대상자 수술 후 소견

특성	전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
수술직전 FT4	1.30±0.25	1.31±0.26	1.283±0.25	499
수술직전 TSH	2.30±4.01	2.24±3.90	2.449±4.28	28
수술직전 Tg	55.11±233.45	67.88±268.33	20.22±71.23	74
수술직전 anti-Tg Ab	199.26±583.77	214.1±563.18	159.7±634.81	63
수술 후 한달 이내 FT4	1.97±0.61	1.94±0.56	2.048±0.74	88
수술 후 한달 이내 TSH	2.70±14.10	2.03±7.66	4.65±24.55	83
수술 후 한달 이내 Tg	6.25±58.97	8.59±69.92	0.573±2.53	30
수술 후 한달 이내 anti-Tg Ab	176.01±486.89	211.4±536.24	89.94±323.10	30
수술 후 1년 시점 Tg	3.29±61.74	4.43±74.09	0.76±7.73	12
수술 후 2년 시점 Tg	5.17±150.65	7.27±181.75	0.55±3.412	36
수술 후 3년 시점 Tg	2.03±29.94	1.89±24.91	2.34±38.97	43
수술 후 4년 시점 Tg	1.58±29.42	2.12±35.38	0.38±3.22	78
수술 후 5년 시점 Tg	3.53±69.73	5.39±87.63	0.33±3.64	265

1차 방사성요오드 치료 시점에서의 대상자들 특성을 살펴보면, 대다수에서 타이로젠 주사와 같은 합성 갑상선 자극호르몬을 사용하지 않았으며(94.46%), 대상자 모두 I¹³¹ 방사성요오드를 사용하였다. 방사성요오드 용량은 평균 121.82±56.47이었으며, 방사성요오드 치료 직전에 시행한 TSH, Tg, anti-Tg Ab의 검사값은 각각 평균 84.76±39.80, 15.41±151.14, 108.18±327.83이었다. 1차 방사성요오드 치료 직후 TSH, Tg, anti-Tg Ab 검사값은 각각 평균 85.50±43.29, 50.94±199.54, 99.73±303.03이었다. 전신스캔 진단을 통해 방사성요오드의 흡착(uptake)이 없는 경우는 21명(1.85%) 이었다.

표 34. 1차 방사성요오드 치료시점 특성

특성	전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
합성 갑상선 자극 호르몬(rhTSH) 사용여부				
사용안함	1,075 (94.46%)	789 (100.0%)	286 (81.95%)	0
사용	63 (5.54%)	0 (0.0%)	63 (18.05%)	
방사성요오드 종류	I ¹³¹	789 (100.0%)	349 (100.0%)	0
	I ¹²³	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

특성		전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
RAI 용량		121.82±56.47	122.5±65.49	120.2±26.54	0
RAI 직전 TSH		84.76±39.80	80.67±21.31	93.98±63.38	2
RAI 직전 Tg		15.41±151.14	20.62±181.05	3.64±16.36	2
RAI 직전 anti-Tg Ab		108.18±327.83	137.2±377.68	42.83±148.84	2
RAI 직후 TSH		85.50±43.29	84.94±19.77	86.91±74.69	42
RAI 직후 Tg		50.94±199.54	68.68±233.20	7.46±38.72	37
RAI 직후 anti-Tg Ab		99.73±303.03	125.1±350.01	37.63±107.49	36
Rx. WBS	0: no uptake	21 (1.85%)	19 (2.41%)	2 (0.57%)	1
	1: remanant thyroid	577 (50.75%)	282 (35.74%)	295 (84.77%)	
	2: ant. neck outside bed	72 (6.33%)	21 (2.66%)	51 (14.66%)	
	3: distant meta	3 (0.26%)	3 (0.38%)	0 (0.0%)	
	1&2	455 (40.02%)	455 (57.67%)	0 (0.0%)	
	1&3	3 (0.26%)	3 (0.38%)	0 (0.0%)	
	2&3	2 (0.18%)	2 (0.25%)	0 (0.0%)	
	1&2&3	4 (0.35%)	4 (0.51%)	0 (0.0%)	

2차 방사성요오드 전신스캔 시점에서의 대상자들 특성을 살펴보면, 1,093명(96.05%)이 합성 갑상선 자극호르몬을 사용하지 않았으며, 사용된 방사성요오드의 평균용량은 32.03 ± 48.37 이었다. 2차 방사성요오드 전신스캔 직전 시행된 TSH, Tg, anti-Tg Ab 검사값은 각각 평균 80.26 ± 40.27 , 8.73 ± 87.52 , 37.90 ± 175.28 이었다. Rx. WBS는 Dx. WBS는 remanant thyroid인 대상자가 각각 620명(76.64%), 696명(62.09%)로 가장 큰 비중을 차지하고 있었다.

표 35. 2차 방사성요오드 시점 특성

특성		전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
합성 갑상선 자극 호르몬(rhTSH) 사용여부	사용안함	1,093 (96.05%)	789 (100.0%)	304 (87.11%)	0
	사용	45 (3.95%)	0 (0.0%)	45 (12.89%)	
RAI 용량		32.03±48.37	41.58±51.80	9.49±28.41	15
RAI 직전 TSH		80.26±40.27	79.57±24.58	81.85±62.76	6
RAI 직전 Tg		8.73±87.52	11.49±104.31	2.50±18.71	2
RAI 직전 anti-Tg Ab		37.90±175.28	45.66±198.70	20.40±102.86	2
Rx. WBS	0: no uptake	145 (17.92%)	138 (17.49%)	7 (35.00%)	329

	특성	전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
Dx. WBS	1: remanant thyroid	620 (76.64%)	608 (77.06%)	12 (60.00%)	17
	2: ant. neck outside bed	11 (1.36%)	10 (1.27%)	1 (5.00%)	
	3: distant meta	5 (0.62%)	5 (0.63%)	0 (0.00%)	
	1&2	27 (3.34%)	27 (3.42%)	0 (0.00%)	
	2&3	1 (0.12%)	1 (0.13%)	0 (0.00%)	
	0: no uptake	379 (33.81%)	138 (17.49%)	241 (72.59%)	
	1: remanant thyroid	696 (62.09%)	608 (77.06%)	88 (26.51%)	
	2: ant. neck outside bed	13 (1.16%)	10 (1.27%)	3 (0.90%)	
	3: distant meta	5 (0.45%)	5 (0.63%)	0 (0.00%)	
	1&2	27 (2.41%)	27 (3.42%)	0 (0.00%)	
	2&3	1 (0.09%)	1 (0.13%)	0 (0.00%)	

마지막으로 수술 후 5년 시점에서의 추적관찰결과를 살펴보면, 추적관찰이 되지 않은 대상자가 32명(2.81%)이었다. 추적관찰된 모든 대상자가 생존하였으며, 19명(1.68%)에서 재발이 발생하였다.

표 36. 추적관찰결과

	특성	전체(n=1,138)	A병원(n=789)	B병원(n=349)	결측
추적관찰정보	추적관찰 실패	32 (2.81%)	14 (1.77%)	18 (5.16%)	0
	진행 중	1,106 (97.19%)	775 (98.23%)	331 (94.84%)	
환자 생존상태	사망	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	32
	생존	1,106 (100.0%)	775 (100.0%)	331 (100.0%)	
환자 재발상태	없음	1,066 (94.09%)	728 (92.74%)	338 (97.13%)	5
	persistent	48 (4.24%)	44 (5.61%)	4 (1.15%)	
	recurrence	19 (1.68%)	13 (1.66%)	6 (1.72%)	

2.3. 단변량 로지스틱 회귀모형 적합

rs-Tg 값이 2 ng/mL를 초과하거나 추적관찰 시점에서 재발 발생에 대한 위험확률을 예측하기 위한 변수를 선정하기 위하여 단변량 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. A병원 자료를 training-dataset, B병원 자료를 test-dataset으로 활용하였으며, 각 변수들에 대한 training-dataset과 test-dataset에서의 c-statistics을 살펴보았다. 1차 방사성요오드 치료 직전 Tg의 c-statistics가 test-dataset에서 0.884로 가장 높게 나타났으며, 1차 방사성요오드 치료 직후 Tg의 c-statistics가 0.820으로 높게 나타났다. 그 외 암종 크기 및 central 전이수, 수술 후 단기 Tg값이 높은 예측력을 나타내고 있었다.

표 37. 단변량 로지스틱 회귀모형 적합결과

특성		c-statistics	
		Training set	Test set
환자기본 인적정보	성별	0.572	0.500
	키	0.596	0.517
	몸무게	0.564	0.527
	연령	0.575	0.619
(갑상선 관련) 환자 과거력	Hyperthyroidism	0.506	0.512
	Hypothyroidism	0.503	0.500
	Thyroid lump	0.501	0.503
(갑상선 관련) 환자치료 과거력	Surgery	0.501	0.500
	Drug for Hyperthyroidism	0.505	0.516
	Thyroid hormone	0.503	0.500
(갑상선 관련) 가족력	Hyperthyroidism	0.503	0.500
	Hypothyroidism	0.502	0.500
	Other thyroid	0.506	0.500
	Non-medullary Thyroid	0.502	0.502
	Thyroid surgery	0.504	0.500
수술정보	Neck dissection	0.598	0.543
	MRND	0.604	0.549
	근치도	0.510	0.519
수술 후 소견	암종유형	0.503	0.515
	암종크기	0.663	0.618
	암종 수	0.573	0.544

	특성	c-statistics	
		Training set	Test set
	갑상선의 확장	0.595	0.554
	다발성	0.563	0.500
	Central 전이수	0.702	0.642
	Central 조사수	0.500	0.500
	Lateral 전이수	0.612	0.546
	Lateral 조사수	0.597	0.535
	T STAGE	0.595	0.573
	N STAGE	0.669	0.606
	M STAGE	0.509	0.500
	STAGE	0.529	0.541
	BRAF	0.531	0.561
검사결과	수술직전 FT4	0.551	0.586
	수술직전 TSH	0.527	0.566
	수술직전 Tg	0.712	0.570
	수술직전 anti-Tg Ab	0.633	0.536
	수술 후 한달 이내 FT4	0.544	0.547
	수술 후 한달 이내 TSH	0.566	0.598
	수술 후 한달 이내 Tg	0.750	0.796
	수술 후 한달 이내 anti-Tg Ab	0.662	0.565
1차 방사성요오드(RAI)	RAI 용량	0.692	0.647
	RAI 직전 TSH	0.571	0.500
	RAI 직전 Tg	0.915	0.884
	RAI 직전 anti-Tg Ab	0.679	0.566
	RAI 직후 TSH	0.560	0.514
	RAI 직후 Tg	0.760	0.802
	RAI 직후 anti-Tg Ab	0.675	0.581
	RX_WBS1	0.573	0.505

2.4. 예측모형 개발

단변량 회귀분석 결과 및 임상전문가 의견에 따라 최종 예측모형에서 사용할 예측인자를 선정하였다. 이들 변수 모두 결측이 아닌 대상자는 총 762명이었으며 이들 중 training-dataset은 792명, test-dataset은 248명이었다. 선정된 각 예측변수들에 대한 각 dataset에서의 c-statistics은 다음표와 같다.

표 38. 최종 예측인자에 대한 단변량 로지스틱 회귀모형 적합결과

특성	c-statistics	
	Training set	Test set
연령	0.575	0.668
암종 크기	0.659	0.646
Central 전이수	0.700	0.711
Lateral 전이수	0.606	0.606
T STAGE	0.595	0.566
1차 방사성요오드 치료 용량	0.686	0.628
수술 직전 Tg	0.715	0.601
수술 후 한달 이내 Tg	0.749	0.754
1차 방사성요오드 치료 전 Tg	0.929	0.877
1차 방사성요오드 치료 후 Tg	0.752	0.766

위의 변수들을 활용하여 penalized 로지스틱 회귀모형을 이용하여 rs-Tg가 2ng/mL를 초과하거나 재발이 발생할 확률을 예측하고 이를 바탕으로 각 dataset에서의 c-statistics를 살펴보았다.

표 39. penalized 로지스틱 회귀모형적합

특성	c-statistics	
	Training set	Test set
Lasso penalized 로지스틱 회귀모형	0.931	0.867
Ridge penalized 로지스틱 회귀모형	0.933	0.898

임상전문가의 의견에 따라 연속형 변수에 대해 이분화한 범주형 변수와 T stage에 대해 재범주화한 변수를 활용하여 예측력을 비교하였으며, 이를 바탕으로 ridge 로지스틱 회귀모형을 이용한 최종 예측모형을 선정하였다. 최종적으로 각 dataset에서 c-statistics은 0.945와 0.910이었다.

표 40. 최종 예측모형 결과(Ridge penalized 로지스틱 회귀모형)

변수	회귀계수	c-statistics	
		Training set	Test set
절편	-2.4761	0.945	0.910
연령 ≥ 45	-0.0030		
암종크기 $> 1\text{cm}$	0.0046		
Central 전이수	0.0391		
Lateral 전이수	0.0348		
T-stage $\geq \text{T4a}$	-0.0003		
1차 방사성요오드 치료 용량 ≥ 100	0.0022		
수술 직전 Tg	0.0004		
수술 후 한달 이내 Tg	0.0013		
1차 방사성요오드 치료 전 Tg	0.1602		
1차 방사성요오드 치료 후 Tg	-0.0020		

위의 회귀계수를 바탕으로 아래의 추정 공식을 이용하여 대상자의 발생확률을 예측할 수 있다.

$$p(y=1) = \frac{\exp(-2.4761 - 0.003 * I(\text{연령} \geq 45) + 0.0046 * I(\text{암종크기} > 1) + \dots)}{1 + \exp(-2.4761 - 0.003 * I(\text{연령} \geq 45) + 0.0046 * I(\text{암종크기} > 1) + \dots)}$$

또한 예측확률에 따른 민감도 및 특이도, 일치율과 ROC 곡선을 추정하여 다음 표와 그림으로 제시하였다.

표 41. 예측확률에 따른 민감도 및 특이도, 일치율

확률	민감도	특이도	일치율
0.9	0.0476	0.9824	0.9032
0.8	0.0476	0.9824	0.9032
0.7	0.0476	0.9824	0.9032
0.6	0.0952	0.9824	0.9073
0.5	0.1905	0.9824	0.9153
0.4	0.2381	0.9780	0.9153
0.3	0.4286	0.9692	0.9234
0.2	0.7619	0.9515	0.9355
0.1	0.9524	0.6079	0.6371

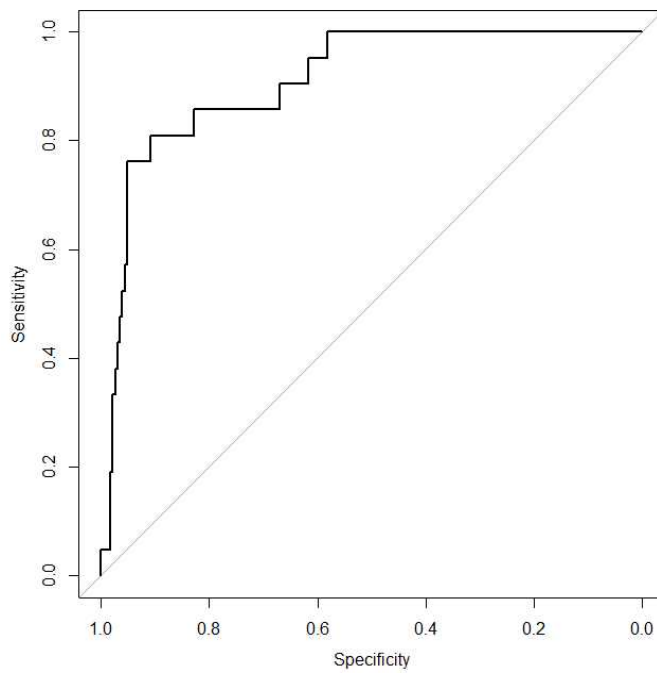


그림 12. 예측확률에 따른 추정 ROC 곡선



고찰

1. 연구결과 요약

최근 5년간의 건강보험 청구자료 분석을 통하여 갑상선암으로 진단받은 환자를 확인한 결과, 갑상선암 환자는 기존 국내에서 발표된 자료와 유사하게 2010년부터 꾸준히 증가하고 있다. 2013년 기준으로 총 304,181명, 여자가 84%, 연령대별로 50대가 33.1%로 가장 많았으며 40대, 60대 순으로 나타났다. 갑상선 악성종양 근치수술은 2012년까지 증가하다가 2013년부터 주춤한 추세이다. 2013년 기준으로 총 33,841명, 여자 80.4%, 연령대별로 50대가 30.3%로 가장 많았으며 40대, 30대 순으로 나타났다. 최근 5년간 갑상선 악성종양 근치수술을 받은 환자는 151,570명으로, 이들 중 76.5%(115,911명)는 수술 후 방사성요오드 전신스캔을 적어도 1회 시행 받았으며, 이 중 49.2%(57,049명)는 2회 이상 받은 것으로 확인되었다.

2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔의 선별 기준을 마련하기 위하여 2개 의료기관에서 1,138명 환자자료를 수집하였으며, 평균연령 46세로 여성이 79.5%였다. 전체 환자 중 918명(80.67%)이 갑상선전절제술과 함께 중심경부절제술(central neck dissection)을, 216명(18.98%)이 변형된 근치적 경부절제술(Modified Radical Neck Dissection)을 함께 시행한 것으로 나타났다. 5년 추적관찰시점에서 재발 환자는 19명(1.68%)로 나타났다.

단변량 로지스틱 회귀분석을 통해 연령, 암종 크기, central 전이수, lateral 전이수, T 병기, 1차 방사성요오드 용량, 수술 직전 Tg, 수술 후(단기) Tg, 1차 방사성요오드 치료 전 후 Tg 수치가 2차 방사성요오드 스캔이 필요한 환자의 예측을 위한 요소로 최종 선정되었다. 선택된 예측인자를 바탕으로 개발된 예측모형의 변별력(c-statistics)은 0.945였다.

2. 연구의 의의

현재 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔을 선별하기 위한 근거는 부족한 상황이다. 본 연구는 국내 임상자료를 통한 국내 근거를 생성하고 추가 진단적 방사성요오드 전신스캔의 선별하기 위한 기준을 마련하였다는데 그 의의가 있다. 그 결과 외국의 Tg 농도에 의한 전신스캔 여부의 가이드라인을 국내에서도 적용 가능하다는 근거를 제시하였으며 이를 이용하여 불필요한 방사성요오드 전신스캔의 수행을 줄여 검사에 수반되는 환자의 고통을 감소시키고 의료비용의 감소를 도모할 수 있을 것으로 기대한다.

3. 연구의 제한점 및 후속연구 제안

분화갑상선은 예후가 좋은 질환으로 본 연구에서 설정한 추적관찰기간 5년은 상대적으로 짧았다. 이에 따라 후향적 환자자료를 통해 확인된 재발(recurrence) 환자 수는 19명(1.7%)으로 제한적이었다. 예측모형의 대표성을 확보하기 위해 상급 의료기관 뿐만 아니라 다기관을 참여시켜 추가적인 검증을 수행하고, 장기 추적관찰이 가능한 환자군을 포함시켜 재발률에 미치는 영향을 확인하는 후속연구가 반드시 필요하며 이는 분화갑상선암 환자들에게 보수적인 접근을 할 수 밖에 없는 국내 현실을 감안한다면 필수적이라고 할 수 있겠다. 또한 현재 Tyrogen을 사용한 방사성요오드 전신스캔이 이뤄지지만 본 연구에서 그와 관련된 사항은 없으며 향후 이를 비교하는 것도 좋은 연구가 될 수 있을 것이다.

VI

결론 및 정책제언

본 연구에서는 건강보험 청구자료를 분석한 결과 갑상선암은 최근 5년간 지속적으로 증가하고 있었으며, 갑상선 수술을 시행 받고 방사성요오드 치료를 받은 환자의 비율은 2009년 이후 감소추세에 있음을 확인하였다. 국내외 가이드라인에서는 진단적 전신스캔의 경우 중간위험군 이상에서 권고되고 있으며, 현재 조기 진단으로 중간위험군 이상의 비율이 감소하지만 전신스캔 횟수가 2회 이상이 되는 환자의 비율은 약 50%에 이르는 것을 확인할 수 있었다.

갑상선전절제술을 받은 환자에서 추가 전신스캔의 대상자 선정을 위한 요인을 분석한 결과 45세 미만, 암종 크기 1cm초과, 경부 임파절 전이, 1차 방사성요오드 치료 직전 Tg 농도 등이 영향을 미치는 변수로 확인 되었고 이를 토대로 추가 전신스캔이 필요한 대상자를 선별할 수 있는 예측모형을 개발할 수 있었다. 본 연구에서 개발된 예측모형을 통해 상당수의 환자가 불필요한 2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔을 생략할 수 있을 것으로 기대된다. 이는 사회·경제적 이득 및 환자 삶의 질 향상에 기여할 것으로 보인다.

본 연구를 토대로 개발된 예측모형은 실제 우리나라 임상현장에서 적용 가능한 객관적인 근거를 제시하여, 임상 전문가들에게 추가 방사성요오드 전신스캔을 시행할 때 도움이 되는 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

VII

참고문헌

- 강건욱. 갑상선암 전이의 방사성요오드 치료. J Korean Thyroid Assoc 2013 May 6(1): 49-55.
- 국가암정보센터(<http://www.cancer.go.kr/>)
- 김미연, 이지인, 김희경, 김수경, 정혜수, 장혜원, 단현경, 허규연, 김재현, 김광원, 정재훈, 김선욱. 관해 분화갑상선암 환자의 삶의 질. 대한내과학회 추계학술대회집 2012. s669(abstract).
- 김원구, 김의영, 임지혜, 한지민, 전민지, 김태용, 류진숙, 공경엽, 홍석준, 김원배, 송영기. 갑상선 유두암의 재발 예측에 있어서 기존 병리 분류 방법의 비교. 대한내분비학회지 2011;26(1):53-61.
- 김원배, 석주원, 김민희, 김병일, 박영주, 이규연, 이송미, 이용상, 정규환, 조영석, 천기정, 정재훈, 강성준. 갑상선암 방사성요오드 치료에 관한 환자 안내서 -제1판(2012). J Korean Thyroid Assoc 2013;6(1):12-25.
- 배상균. 갑상선암의 방사성요오드 치료의 최신 지견. Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):132-40.
- 보건복지부. 국가암등록사업 연례 보고서(2012년 암등록통계). 2014. 12.
- 송영득, 박경혜, 육태미, 남주영, 송선욱, 최은주. 건강보험공단에 청구된 갑상선암의 최근 10년간 추이변화. 2014. 국민건강보험공단 일산병원 연구소.
- 유선희, 최수미. 방사성요오드 치료를 받는 갑상선암 환자의 삶의 질 변화와 영향요인. J Korean Acad Nurs 2013;43(6):801-11.
- 이가희, 박영주, 궁성수, 김정한, 나동규, 류진숙, 박소연, 박인애, 백정환, 송영기, 이영돈, 이재태, 이정현, 정재훈, 정찬권, 최승호, 조보연. 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료 권고안 개정안. J Korean Thyroid Assoc 2010;3(2):65-96.
- 전나미. 고용량 방사성요오드(I131)치료를 받는 갑상선암 환자의 우울, 불안이 증상에 미치는 영향. Asian Oncol Nurs 2012;12(4):297-304.
- 해부병태생리로 이해하는 SIM 통합내과학 내분비. 2013.5. 도서출판 정담.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American

- Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
- De Rosario PW, Guimaraes VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, Barroso AL. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. *Laryngoscope*. 2005 Feb;115(2):264-7.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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 Jan;26(1):1-133.
- Hoerl AE, Kennard RW. Ridge regression: biased estimation for nonorthogonal problems. *Technometrics* 1970;12(1):55-67.
- Kim TY, Kim WB, Kim ES, Rye JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1440-5.
- Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. *Proceedings of the Fourteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence (San Mateo, CA: Morgan Kaufmann)* 1995;2(12):1137-1143.
- Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Annals of Surgery* 2007;245(3):366-378.
- Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2002 Feb;25(2):110-5.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma Version 1.2015. 2015.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):787-803.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*.

2014 Jul;81 Suppl 1:1-122.

Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 1998 Mar;138(3):249-52.

Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the LASSO. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Methodological* 1996;58(1):267-288.

Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh Q-Y, et al. Thyroid carcinoma: clinical practice guidelines in oncology. 2010;8(11):1228-1274.

Watkinson JC. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. 2004;25(9):897-900.

VIII

부록

1. 증례기록지

증례기록지
(Case Report Form)

분화갑상선암 환자에서
2차(진단적) 방사성요오드 전신스캔의선별 기준 마련 연구

과제번호	NC-15-001
병원코드-환자 ID	□-□□□

- 병원코드: 강남 세브란스병원=1, 서울성모병원=2
- 환자 ID: 각 병원별로 데이터 수집 순서대로 1부터 고유번호 생성

* 표시는 필수 기재 항목입니다.

CONFIDENTIAL

조사일	2015년 □월 □일	조사자	_____ (서명)
확인일	2015년 □월 □일	연구자	_____ (서명)
검토일	2015년 □월 □일	검토자	_____ (서명)

- 조사일: 데이터 조사 날짜
- 확인일: 데이터 확인 날짜
- 검토일: 데이터 검토 날짜

1. 환자 기본 인적정보

생년월일*	□□□□ 년 □□ 월 □□ 일
성별*	① 남자 ② 여자
키*	□□□.□ cm
몸무게*	□□□.□ kg
입원일자*	□□□□ 년 □□ 월 □□ 일
수술일자*	□□□□ 년 □□ 월 □□ 일
퇴원일자*	□□□□ 년 □□ 월 □□ 일

- 키: 소수 둘째자리에서 반올림하여, 소수 첫째자리까지 표시
- 몸무게: 소수 둘째자리에서 반올림하여, 소수 첫째자리까지 표시
- 입원일자, 퇴원일자: 갑상선암으로 수술을 위한 입퇴원 날짜

2. 환자 과거력

갑상선 관련 질환		중복응답 가능	
갑상선 관련 환자 과거력*	① No ① Hyperthyroidism ② Hypothyroidism ③ thyroid lump ④ irradiation (head & neck 및 전신) ⑨ unknown		
갑상선 관련 치료*	① No ① Surgery ② radioiodine ③ Drug for Hyperthyroidism ④ thyroid hormone ⑨ unknown		
갑상선 관련 가족력*	① No ① Hyperthyroidism ② Hypothyroidism ③ Other thyroid disease ④ non-medullary thyroid ca ⑤ thyroid surgery ⑥ medullary ca ⑨ unknown		
가족관계	① Mother ② Father ③ Sister ④ Brother ⑤ Daughter ⑥ Son ⑨ unknown		

- 갑상선 관련 질환: 관련 질환에 대하여 진단 또는 치료받은 적이 있으면, 해당되는 모든 항목을 모두 입력함(중복응답 가능)

☐ 가족관계: '갑상선 관련 가족력'이 있는 경우, 직계가족에 한해서 가족관계를 표시

3. 수술정보

Neck dissection*	⓪ No	① Central	② MRND
MRND Neck dislocation*	⓪ 해당안됨	① Uni	③ Both
근치도*	① R0 ③ R2	② R1 ⑨ unknown	

4. 수술 후 소견

암의 병리학적 소견*	
암종 유형*	① Papillary ② Follicular ③ Both
암종 크기*	□□.□ cm
암종 수*	□□ 개
Extrathyroidal extension*	⓪ No ① T3 ② T4 ③ T4a _____ ⑨ unknown
다발성*	⓪ No ① 일엽다발 ② 양엽다발 ⑨ unknown
조사림프절수	Central 전이수 : □□개 Central 조사수 : □□개 Lateral 전이수 : □□개 Lateral 조사수 : □□개
Thyroiditis	① No ② Yes ⑨ Unknown
암의 TNM 병기*	
T stage*	⓪ T0 ① T1 ② T2 ③ T3 ④ T4a ⑤ T4b ⑨ Tx
N stage*	⓪ N0 ① N1a ② N1b ⑨ Nx
M stage*	⓪ M0 ① M1 ⑨ Mx
Stage*	① stage I ② stage II ③ stage III ④ stage IVA ⑤ stage IVB ⑥ stage IVC ⑨ unknown
암의 Mutation*	
BRAF*	⓪ negative ① positive ⑨ unknown

- **암종 크기:** 가장 큰 암종의 길이(diameter)를 기준으로,
소수 둘째자리에서 반올림하여, 소수 첫째자리까지 표시
- **BRAF:** 각 병원의 판독 결과를 음성/양성으로 표시

■ [참고] 암의 TNM 병기

출처: 국가암정보센터(www.cancer.go.kr)

□ 분화갑상선암의 TNM병기 분류

T 병기 (원발 종양의 크기)	TX	원발 종양을 평가 할 수 없음
	T0	원발 종양의 임상적 증거가 없음
	T1	종양의 크기가 2cm 이하
	T2	종양의 크기가 2cm 보다 크고 4cm 이하
	T3	종양의 크기가 4cm 보다 크거나 미세피막침범 (예: 흉갑상근 또는 갑상선 주위 연조직으로 침범)
	T4A	원발성 종양의 크기와 관계없이 종양이 갑상선 피막을 넘어서 피부 밑 연조직, 후두, 기관, 식도, 또는 되돌이후두신경(회귀후두신경, 성대의 움직임을 조절) 침범
	T4B	종양이 척추 앞 근막을 침범했거나, 또는 경동맥이나 종격동 혈관 주위 침범
N 병기 [구역 림프절(regional lymph nodes) 전이]	NX	구역 림프절을 평가할 수 없음
	N0	손으로 만질 수 있는 림프절 없음
	N1	구역 림프절 전이가 있음
	N1A	기관 앞, 기관 주위, 후두 앞 림프절 전이
	N1B	측경부 림프절(같은 쪽, 양쪽, 또는 반대쪽) 또는 상부 종격동 림프절 전이
M 병기 (원격 전이)	MX	원격 전이를 평가할 수 없음
	M0	원격 전이가 없음
	M1	원격 전이가 있음

□ 갑상선암 중 분화암인 유두암, 여포암의 병기

: 갑상선암의 병기 구분에서 한 가지 다른 점은 암의 종류와 환자의 나이를 고려하고 있음

45세 미만의 유두암, 여포암		
병기	TNM	의미
1기	Any T, any N, M0	종양의 크기나 림프절 전이와는 관계없이 다른 장기로의 전이가 없는 경우
2기	Any T, any N, M1	종양의 크기나 림프절 전이와는 관계없이 다른 장기로의 전이가 있는 경우
45세 이상의 유두암, 여포암		
병기	TNM	의미
1기	T1, N0, M0	종양의 크기가 2cm 이하이고 림프절 전이나 다른 장기로의 전이가 없는 경우
2기	T2, N0, M0	종양의 크기가 2cm 보다 크고 4cm 이하이며, 림프절 전이나 다른 장기로의 전이가 없는 경우
3기	T3, N0, M0 또는 T1-3, N1a, M0	- 종양의 크기가 4cm 이상이거나 갑상선 주위 연조직 침범이 있지만 림프절이나 다른 장기로의 전이가 없는 경우, 또는 - 종양의 크기와 관계없이 기관 앞, 기관 주위, 후두 앞 림프절 전이가 있으면서 다른 장기로의 전이는 없는 경우
4기 A	T4a, N0-1a, M0 또는 T1-4a, N1b, M0	- 종양의 크기와 관계없이 종양이 갑상선 피막을 넘어서 피부 밑 연조직, 후두, 기관, 식도, 또는 되돌이 후두 신경으로 침범했으면서, 주위 림프절 전이와 관계없이 다른 장기로의 전이는 없는 경우, 또는 - 종양의 크기, 인접한 연조직이나 장기의 침범과 관계없이 경부 림프절 또는 상부 종격동 림프절 전이가 있으면서 다른 장기로의 전이는 없는 경우
4기 B	T4b, any N, M0	종양이 척추 앞 근막, 또는 경동맥이나 종격동 혈관 주위로 침범했으면서 림프절 전이와 관계없이 다른 장기로의 전이는 없는 경우
4기 C	Any T, any N, M1	종양의 크기나 림프절 전이와는 관계없이 다른 장기로의 전이가 있는 경우

5. 검사결과

※ 모든 검사결과는 소수점 자리 제한없이, 각 병원에서 보고되고 있는 검사결과 값을 있는 그대로 기재하도록 함

수술 전	
수술 전 FT4*	□□□□.□ 단위
수술 전 TSH*	□□□□.□ 단위
수술 전 Tg*	□□□□.□ 단위
수술 전 anti-TPO ab*	□□□□.□ 단위
수술 전 anti-Tg ab*	□□□□.□ 단위
수술 후 (단기)	
수술 후 FT4 (단기)*	□□□□.□ 단위
수술 후 TSH (단기)*	□□□□.□ 단위
수술 후 Tg (단기)*	□□□□.□ 단위
수술 후 anti-Tg ab (단기)*	□□□□.□ 단위
장기 추적관찰	
수술 후 Tg (1년)	□□□□.□ 단위
수술 후 Tg (2년)	□□□□.□ 단위
수술 후 Tg (3년)	□□□□.□ 단위
수술 후 Tg (4년)	□□□□.□ 단위
수술 후 Tg (5년)	□□□□.□ 단위

■ **수술 전:** 수술 직전, 측정한 각 검사결과 값

■ **수술 후:** 수술 후 단기(한 달 이내) 추적관찰을 통해 측정한 각 검사결과 값

※ 참고: 서울성모(수술 후, 한 달 시점),
강남세브란스(수술 후, 2주 시점)

■ **장기 추적관찰:** 수술 후 해당 기간(연간)에 측정한 Tg 검사결과 값

6. RAI

※ 모든 검사결과는 소수점 자리 제한없이, 각 병원에서 보고되고 있는 검사결과 값을 있는 그대로 기재하도록 함

RAI 1st	
rhTSH 사용여부*	⓪ No ① yes
RAI 일자*	□□□□년 □□월 □□일
방사성요오드 종류*	① I ¹³¹ ② I ¹²³
RAI 용량*	□□□ mCi
TSH (RAI 직전)*	□□□□.□ 단위
Tg (RAI 직전)*	□□□□.□ 단위
anti-Tg (RAI 직전)*	□□□□.□ 단위
TSH (RAI 후)*	□□□□.□ 단위
Tg (RAI 후)*	□□□□.□ 단위
anti-Tg (RAI 후)*	□□□□.□ 단위
Rx WBS*	⓪ no uptake ① remnant thyroid ② ant. Neck outside bed ③ distant meta ⑨ no WBS
RAI 2nd	
rhTSH 사용여부*	⓪ No ① yes
RAI 일자*	□□□□년 □□월 □□일
방사성요오드 종류*	① I ¹³¹ ② I ¹²³
RAI 용량*	□□□ mCi
TSH (RAI 직전)*	□□□□.□ 단위
Tg (RAI 직전)*	□□□□.□ 단위
anti-Tg (RAI 직전)*	□□□□.□ 단위
Dx WBS*	⓪ no uptake ① remnant thyroid ② ant. Neck outside bed ③ distant meta ⑨ no WBS
Rx WBS*	⓪ no uptake ① remnant thyroid ② ant. Neck outside bed ③ distant meta ⑨ no WBS

■ RAI 1st

□ rhTSH 사용여부

No: RAI를 위해 갑상선자극호르몬제(예, 타이로젠)를 복용하지 않음

Yes: RAI를 위해 갑상선자극호르몬제(예, 타이로젠)를 복용함

□ RAI 일자: 첫 번째 RAI를 시행한 날짜

□ RAI 용량: 첫 번째 RAI 시행시, 사용된 방사성요오드 용량

- ☐ **TSH (RAI 직전):** 첫 번째 RAI 시행 직전에 확인된 TSH 값
- ☐ **Tg (RAI 직전):** 첫 번째 RAI 시행 직전에 확인된 Tg 값
- ☐ **anti-Tg (RAI 직전):** 첫 번째 RAI 수행 직전에 확인된 anti-Tg 값
- ☐ **TSH (RAI 후):** 첫 번째 RAI 시행 이후, TSH 값
- ☐ **Tg (RAI 후):** 첫 번째 RAI 시행 이후, 가장 높은 Tg 값 (highest)
- ☐ **anti-Tg (RAI 후):** 첫 번째 RAI 시행 이후, anti-Tg 값

※ 참고: 서울성모(RAI 이후, 시점),
강남세브란스(RAI 이후, 2~4일 시점)

7. 추적관찰결과

추적관찰 (F/U)*	⑥ F/U loss ① F/U 중
환자상태*	① Death ② survival ③ unknown
사망일자	□□□□ 년 □□ 월 □□ 일
재발 상태*	⑥ No ② persistent ③ recur
재발 부위*	⑥ No ① op bed recur
중복응답 가능	② regional recur③ distant meta
재발 진단방법*	① sono (Bx confirm 포함) ② PET
중복응답 가능	③ CT ④ Tg elevation
	⑤ scan ⑥ others _____
재발 진단일*	□□□□ 년 □□ 월 □□ 일
재발 치료여부*	⑥ No ① Op ② RI
중복응답 가능	③ RT ④ chemo ⑤ ethanol
	⑥ RF

- **환자상태:** 수술 후 5년 시점에서의 환자상태
- **재발 진단방법:** 재발 여부를 판단하게 된 진단 방법 (중복응답 가능)
- **재발 진단일:** 재발 진단방법 중, 가장 처음 재발 진단검사를 시행하고 진단한 날짜



발행일 2016. 5. 31.

발행인 임태환

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-245-5

