



대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안; Part III. 진행성 갑상선분화암의 치료 - 제3장 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료 2024

부산대학교병원 핵의학과¹, 경북대학교병원 핵의학과², 화순전남대학교병원 내과³, 삼성서울병원 내과⁴, 강릉아산병원 영상의학과⁵, 국립암센터 핵의학과⁶, 서울대학교병원 내과⁷, 분당차병원 핵의학과⁸, 세종충남대학교병원 핵의학과⁹, 서울특별시보라매병원 내과¹⁰, 칠곡경북대학교병원 핵의학과¹¹, 국립암센터 내과¹², 서울성모병원 내과¹³, 조선대학교병원 핵의학과¹⁴, 중앙대학교병원 내과¹⁵, 서울특별시보라매병원 핵의학과¹⁶

김근영^{1*}, 홍채문^{2*}, 강호철³, 김선욱⁴, 나동규⁵, 박소현⁶, 박영주⁷, 방지인⁸, 서영덕⁹, 송영신¹⁰, 이상우¹¹, 이은경¹², 임동준¹³, 정아리¹⁴, 정윤재¹⁵, 오소원¹⁶, 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회

Korean Thyroid Association Guidelines on the Management of Differentiated Thyroid Cancers; Part III. Management of Advanced Differentiated Thyroid Cancers - Chapter 3. Radioactive Iodine Therapy in Advanced Thyroid Cancer 2024

Keunyoung Kim^{1*}, Chae Moon Hong^{2*}, Ho-Cheol Kang³, Sun Wook Kim⁴, Dong Gyu Na⁵, Sohyun Park⁶, Young Joo Park⁷, Ji-In Bang⁸, Youngduk Seo⁹, Young Shin Song¹⁰, Sang-Woo Lee¹¹, Eun Kyung Lee¹², Dong-Jun Lim¹³, Ari Chong¹⁴, Yun Jae Chung¹⁵, So Won Oh¹⁶, Korean Thyroid Association Guideline Committee on the Managements of Thyroid Nodule and Cancer

Department of Nuclear Medicine, Pusan National University Hospital¹, Busan, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital², Daegu, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital³, Hwasun, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁴, Seoul, Department of Radiology, Gangneung Asan Hospital⁵, Gangneung, Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center⁶, Goyang, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital⁷, Seoul, Department of Nuclear Medicine, CHA Bundang Medical Center⁸, Seongnam, Department of Nuclear Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital⁹, Sejong, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center¹⁰, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital¹¹, Daegu, Department of Internal Medicine, National Cancer Center¹², Goyang, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital¹³, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Chosun University Hospital¹⁴, Gwangju, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital¹⁵, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center¹⁶, Seoul, Korea

Radioactive iodine (RAI) therapy can effectively eliminate persistent or recurrent disease in patients with advanced differentiated thyroid cancer (DTC), potentially improving progression-free, disease-specific, and overall survival rates. Repeated administration of RAI along with thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression is the mainstay of treatment for patients with distant metastases. Remarkably, one in three patients with distant metastases can be cured using RAI therapy and experience a near-normal life expectancy. Patients with elevated serum

Received May 20, 2024 / Accepted May 23, 2024

Correspondence: So Won Oh, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea
Tel: 82-2-870-2594, Fax: 82-2-870-3863, E-mail: mdosw@snu.ac.kr

*These two authors contributed equally to this work.

Copyright © the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

thyroglobulin and a negative post-RAI scan may be considered for empiric RAI therapy in the absence of structurally evident disease. However, in some patients, the iodine uptake capacity of advanced lesions decreases over time, potentially resulting in RAI-refractory disease. RAI-administered dose can be either empirically fixed high activities or dosimetry-based individualized activities for treatment of known diseases. The preparation method (levothyroxine withdrawal vs. recombinant human TSH administration) should be individualized for each patient. RAI therapy is a reasonable and safe treatment for patients with advanced DTC. Despite the risk of radiation exposure, administration of low-activity RAI has not been associated with an increased risk of a secondary primary cancer (SPM), leukemia, infertility, adverse pregnancy outcomes, etc. However, depending on the cumulative dose, there is a risk of acute or delayed-onset adverse effects including salivary gland damage, dental caries, nasolacrimal duct obstruction, and SPM. Therefore, as with any treatment, the expected benefit must justify the use of RAI in patients with advanced DTC.

Key Words: Guideline, Korean Thyroid Association, Persistent disease, Radioactive iodine, Recurrent disease, Recombinant human TSH, Thyroid cancer

서론

본 권고안은 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 Part III. ‘진행성 갑상선분화암의 치료’ 부분의 권고안으로서 2024년 개정되었다. 제3장 ‘진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료’ 부분은 대한갑상선학회의 유관 학회 추천 위원으로 구성된 ‘갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회’의 위원이 초안을 작성하고, 대한갑상선학회의 2023년 추계 및 2024년 춘계학술대회에서 공청회를 가진 후, 대한내분비학회, 대한내분비외과학회, 대한두경부외과학회, 대한핵의학학회, 대한영상의학학회, 대한병리학학회 및 대한소아내분비학회 등의 관련 학회에 열람하여 의견을 수렴하고, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정하였다.

각 부문에서 중요한 내용들은 권고 사항으로 기술하였으며 각 권고 사항에 대한 권고수준은 Table 1과 같다. 본 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 전문과 요약문은 대한갑상선학회의 공식 학술지(International

Journal of Thyroidology)와 홈페이지(www.thyroid.kr)에 게시되어 있다.

III. 진행성 갑상선분화암의 치료

진행성 갑상선분화암의 국소 또는 전이 병소의 치료에서 우선순위는 1) 잠재적으로 완치 가능성이 있는 국소 또는 국소전이 질환의 수술적 절제, 2) 방사성요오드 치료 반응성 질환에 대한 방사성요오드 치료, 3) 외부 방사선조사 치료 또는 고주파절제술 등의 비수술적 국소 치료, 4) 안정적 또는 느리게 진행되는 무증상 질환에서의 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 억제를 위한 갑상선호르몬 치료, 5) 방사성요오드 불응성을 보이는 진행성 질환에서의 표적치료제를 이용한 전신항암치료 등의 순이다. 본 권고안에서 다음과 같이 진행성 갑상선분화암 환자에서 방사성요오드 치료의 대상과 치료방법, 합병증 등에 대한 내용을 담은 제3장 ‘진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료’에 대해서 다룬다.

Table 1. 대한갑상선학회 갑상선암 진료권고안의 권고수준

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

- III.1. 갑상선 수술부위 재발 혹은 경부 전이림프절에 대한 수술적 치료
- III.2. 갑상선 수술부위 재발 혹은 경부 전이림프절에 대한 비수술적 치료
- III.3. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료
 - III.3.1. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료 대상
 - III.3.2. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료 시 투여량
 - III.3.3. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료 시 인간유전자재조합 갑상선자극호르몬(recombinant human TSH, rhTSH) 주사의 사용
 - III.3.4. 방사성요오드 치료의 반응 평가
 - III.3.5. 혈청 갑상선글로불린 양성이며 방사성요오드 전신스캔 음성인 환자에 대한 경험적 방사성요오드 치료
 - III.3.6. 방사성요오드 치료의 합병증
- III.4. 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암치료
- III.5. 진행성 갑상선분화암 전이 병소의 부위별 치료 원칙

III.3. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료

지속 또는 재발로 알려진 병소(persistent or recurrent disease)가 방사성요오드 섭취를 보이면 치료 목적(therapy of known disease)으로 방사성요오드 치료를 시행한다. 국소진행성 또는 전이 병소(locally advanced or metastatic disease)를 동반한 갑상선분화암 환자는 방사성요오드 치료의 역할이 매우 중요하다. 갑상선암 세포는 분화도와 요오드 섭취능에 따라서 방사성요오드 치료의 효과가 결정된다. 특히 원격전이가 있는 환자 3명 중 1명은 방사성요오드 치료로 완치되어 정상에 가까운 기대 수명을 갖게 된다. 원격전이를 동반한 갑상선분화암 환자에게 요오드 섭취가 유지되는 경우 방사성요오드 치료를 주기적으로 반복하는 것이 주된 치료법이다.¹⁾ 만약 방사성요오드 섭취가 유지된다면 2년까지는 매 6-12개월마다 반복하여 방사성요오드 치료를 시행하고 그 이후로는 빈도를 줄이는 것이 추천된다.²⁾ 그러나 일부 환자에서는 진행성 병소의 요오드 섭취능은 시간이 지나면서 감소되어 방사성요오드 불응성으로 변화하기도 한

다. 따라서 방사성요오드 치료를 결정할 때에는 치료 진행 과정 중에 암세포의 분화도가 감소하여 방사성요오드 불응성이 발생할 가능성을 고려하여야 한다. 그러나 방사성요오드 불응성 갑상선암은 매우 드문 질환으로, 2019 유럽종양학회의 진료권고안에서는 인구 백만 명당 연간 4-5건의 추정 발생률을 보인다고 하였다.^{2,3)}

III.3.1. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료 대상

지속 또는 재발로 알려진 병소에 대한 치료(therapy of known disease)는 수술 후 방사성요오드 치료 시 가장 확실하게 환자들이 이득을 얻을 수 있는 방사성요오드 치료의 목적에 해당한다. 초기위험도 평가에서 고위험군 환자를 대상으로 무진행생존, 질병특이생존, 전체생존을 개선하기 위해 방사성요오드 치료를 시행하며, 이 경우 보조치료 또는 병소의 치료의 목적을 갖게 된다.

갑상선분화암은 수술 후 초기 재발위험도를 평가하여 일차 치료를 시행한 후, 일차 치료 종료 6-24개월 이내에 추적 검사에서 얻어진 임상적, 생화학적, 구조적인 지표에 따라 초기 치료에 대한 반응 평가를 시행하고, 환자의 위험도를 지속적으로 분류(지속적위험분류; ongoing risk stratification, ORS)하여 추적 관찰 전반에 걸쳐 활용한다(Table II.1.A). 그러므로 수술 후 여러 인자들을 고려하여 방사성요오드 치료를 일차로 시행하게 되지만, ORS에 따라서 구조적 또는 생화학적 이상이 있는 환자는 초기위험도 평가와 관계없이 방사성요오드 치료의 대상이 될 수 있다.

(1) 국소진행 갑상선암(locoregionally advanced thyroid cancer)

방사성요오드 전신스캔에서 국소 림프절전이 병소가 발견된 경우, 병소의 크기가 작은 경우 방사성요오드 치료를 단독 또는 수술과 병행하여 시행할 수 있으며, 병소가 크거나 수술로 절제 가능한 병소가 있는 경우 일반적으로 수술적 제거를 우선한다. 수술적 제거 후에도 잔여 병소가 의심되거나 호르몬-소화기 조직 침범이 의심되는 경우 수술 후 부가적으로 방사성요오드 치료 및 외부 방사선조사 치료를 시행할 수 있다.^{4,6)} 또한 국소 치료가 불가능한 진행성 국소 혹은 전이 병소가 방사성요오드 섭취를 보이는 경우 치료 목적의 방사성요오드 치료를 시행할 수 있다.

(2) 원격전이를 동반한 갑상선암(thyroid cancer with distant metastasis)

III.3.1.A. 폐 미세전이(pulmonary micrometastasis)는 방사성요오드 치료를 우선적으로 시행한다. 권고수준 1
III.3.1.B. 방사성요오드 섭취가 있고 임상적으로 반응이 있는 폐 미세전이는 6-12개월 간격으로 반복하여 방사성요오드 치료를 한다. 권고수준 1
III.3.1.C. 방사성요오드 섭취가 있는 대결절 폐전이(macronodular pulmonary metastasis)는 방사성요오드 치료를 고려할 수 있다. 권고수준 3
III.3.1.D. 방사성요오드 치료 후 전이병소의 크기나 혈청 갑상선글로불린의 감소와 같이 객관적 이득이 있는 대결절 폐전이는 방사성요오드 치료를 반복할 수 있다. 권고수준 3
III.3.1.E. 방사성요오드를 섭취하는 뼈 전이는 방사성요오드 치료를 시행한다. 권고수준 1
III.3.1.F. 방사성요오드 치료를 위한 TSH 자극에 의해서 뼈 전이 병소가 증상, 골절, 신경학적 합병증을 유발할 것으로 예상되는 부위에 존재하는 경우에는 방사성요오드 치료 전에 외부 방사선 조사 치료와 함께 스테로이드제 투여를 적극적으로 고려할 수 있다. 권고수준 3

원격전이는 갑상선분화암 환자의 10% 미만에서 발생한다. 이 중 절반은 첫 진단 시 이미 존재하고, 나머지는 나중에 발견되며 때로는 초기 치료 후 수십 년 후에 발견되기도 한다. 가장 흔한 부위는 폐와 뼈(각각 49%와 25%)이며, 두 부위에 모두 전이되는 경우도 15%로 보고되었다.⁷⁾ 뼈 전이는 갑상선유두암(31.5%)보다 갑상선여포암(55.5%)에서 더 흔하며, 가장 흔하게 침범하는 곳은 척추(34.6%)와 골반(25.5%)이다.⁸⁾

원격전이를 동반한 갑상선분화암 환자에게 TSH 억제와 방사성요오드 섭취가 유지되는 한 방사성요오드 치료를 주기적으로 반복하는 것이 주요한 치료법이다.⁹⁾ 원격전이 갑상선암 환자의 약 2/3가 방사성요오드 섭취 병소를 가지고 있으며 이 중 40% 이상이 방사성요오드 치료 후 관해를 획득한다.¹⁰⁾ 나머지 환자 중 일부는 요오드를 충분한 양으로 농축하여 효과적인 방사선 흡수능을 전달할 수 있는 능력을 상실하게 되어 방사성요오

드 불응성에 빠진다. 그러나 방사성요오드 불응성 갑상선암은 드문 질환으로서, 유럽에서는 전체 인구 백만 명당 연간 4-5건의 추정 발생률을 보인다고 하였다.^{2,3)} 또한, 실제 임상에서는 어떠한 기준으로 방사성불응성을 정의할지 그리고 어느 시점에서 방사성요오드 불응성으로 분류해야 하는지를 결정하는 것이 쉽지 않다.

폐전이 병소는 다발성인 경우가 많고 크기도 다양하다. 폐 미세전이(pulmonary micrometastasis)는 방사성요오드 치료를 우선적으로 시행한다. 미세전이는 직경 2 mm 미만의 병소로서 일반적으로 구조적 영상에서는 관찰되지 않으며, 방사성요오드를 섭취하는 경우 방사성요오드 치료로 완전관해될 가능성이 가장 높다.¹¹⁻¹⁴⁾ 그러므로 방사성요오드 섭취가 있고 임상적 반응이 있는 경우에는 6-12개월 간격으로 반복하여 방사성요오드 치료를 시행한다. 대결절 폐전이(macronodular pulmonary metastasis)도 방사성요오드 섭취가 있으면 방사성요오드 치료를 시행할 수 있다. 그러나 대결절 폐전이는 폐 미세전이에 비하여 완전관해가 흔하지 않으며 치료 후 생존율도 상대적으로 불량하다.

갑상선암 환자는 비교적 생존 기간이 길기 때문에 뼈 전이 병소가 있으면 병적골절, 척수압박, 통증완화 또는 골절예방을 위한 외부방사선 요법 또는 수술 시행, 고칼슘혈증과 같은 골격계 합병증(skeletal related events, SRE) 위험이 증가한다. 방사성요오드 섭취를 보이는 뼈 전이 병소는 방사성요오드 치료를 일차 치료로 고려한다. 뼈전이 환자에서 방사성요오드 치료 시 완치가 되는 경우는 드물지만, 일시적으로 병의 진행을 안정화시킴으로써 생존율을 증가시키는 치료 이득을 얻을 수 있음이 보고되었다.^{14,15)} 뼈전이 병소를 대상으로 방사성요오드 치료를 시행할 때에는, 구조적 영상에서 보이는 뼈전이 병소라면 직접적인 치료방법(수술, 외부방사선조사 치료, 고주파절제술 등의 국소적인 요법)이나 뼈를 표적으로 하는 전신치료 요법의 필요성에 대해서 각각의 치료에서 기대되는 효과와 위해를 비교하여 평가하여야 한다.

방사성요오드 치료를 위해 TSH 자극을 하거나 방사성요오드 치료에 의한 중양 반응이 일시적으로 뼈전이 병소에 증상을 일으키거나 골절, 신경학적 합병증 등을 유발할 수 있다. 이런 가능성이 예상될 때 방사성요오드 치료 전에 스테로이드제 투여를 병행한 외부 방사선 치료를 먼저 고려한다. 뼈전이 병소 치료에 방사성요오드를 비롯한 여러 국소 치료법을 단독으로 사용하거나 또는 전신치료와 병행할 수 있으며, 뼈의 통증을 경감시키는데 효과적이고 삶의 질을 향상시키고,¹⁶⁾ 골격계 합병증을 줄이는데 도움이 될 수 있다.¹⁷⁾

III.3.2. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료 시 투여량

III.3.2.A. 지속/재발 병소에 대한 방사성요오드 치료 시 경험적 고용량 100-200 mCi (3.7-7.4 GBq) 투여하거나 또는 선량측정법으로 개별투여량을 계산하여 투여할 수 있다. 권고수준 2

III.3.2.B. 70세 이상 고령 환자에서 골수의 최대허용 방사선흡수량을 초과할 가능성이 있으므로 신기능 및 전신상태를 고려하여 투여용량을 결정한다. 권고수준 1

방사성요오드 치료는 많은 환자에게 그 치료효과가 입증된 치료법이나 최적의 용량에 대하여서는 아직 논란이 있다.^{4,18)} 방사성요오드 치료의 효과는 병소에 흡수되는 선량과 종양 조직의 방사선 민감성과 관련되어 있다. 일반적으로 젊은 환자, 분화도가 좋은 암, 방사성요오드 섭취가 있으면서 ¹⁸F-FDG 섭취는 없는 유두암 또는 여포암이 종양의 방사선 민감성이 높다.¹⁹⁾

방사성요오드 치료의 용량을 결정하는 방법은 세 가지가 있는데, 1) 고정용량을 경험적으로 투여하는 방법, 2) 혈액과 체내 방사선량을 측정하여 최대허용용량을 결정하는 방법,^{20,21)} 3) 종양의 방사선량을 정량적으로 측정하는 방법^{22,23)} 등이다. 원격전이 있거나 신부전,^{24,25)} 소아,^{26,27)} 고령 혹은 폐전이 광범위한 환자를 치료할 때²⁸⁾ 등, 제한적인 경우에 방사선량 측정법을 사용하여 용량을 결정할 수 있다. 향후 ¹²³I 또는 ¹³¹I-SPECT/CT나 ¹²⁴I-PET을 이용하면 전신 또는 국소 병소에 대한 선량 평가가 용이할 것으로 예상된다.²⁹⁻³¹⁾

국소 혹은 원격전이 병소의 방사성요오드 치료 시 투여량을 결정하기 위해 경험적 고용량과 선량측정법 중 어느 것이 더 우월한 지 아직까지 밝혀져 있지 않다. 미국갑상선학회에서는 특별한 용량 결정 방법을 제시하지 않았으며,³²⁾ 미국핵의학회(Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI)에서는 크기가 크지 않은 국소 병소는 100-150 mCi (3.7-5.6 GBq), 진행된 국소 병소나 제한된 원격전이 병소는 150-200 mCi (5.6-7.4 GBq)의 경험적 용량을 사용하고, 광범위한 원격전이 병소의 치료를 위하여 선량 측정을 통한 200 mCi (7.4 GBq) 이상의 고용량의 방사성요오드 치료를 권고하였다.¹⁾ 이상의 근거와 권고안을 바탕으로 본 권고안에서는 수술적 제거가 어려운 진행성 혹은 원격전이 병소의 방사성요오드 치료 용량으로 100-200 mCi (3.7-7.4 GBq)를 우선적으로 사용할 것을 권고하였으며, 원격전이 병소

가 광범위한 경우에는 경험적으로 100-200 mCi (3.7-7.4 GBq)의 용량을 사용하거나 선량 측정을 통하여 용량을 결정하는 방법을 함께 제시하였다.

골수 기능에 영향을 주지 않는 최대허용방사선흡수선량(maximum tolerated radiation absorbed dose)은 보통 혈액의 흡수선량 200 cGy로 정의한다. 그러나 200 mCi (7.4 GBq)의 용량을 사용하였을 때, 70세 이하는 8-15%, 70세 이상은 22-38% 정도의 환자에서 최대허용방사선흡수선량을 초과하였고 250 mCi (9.3 GBq) 용량에서는 70세 미만의 22%, 70세 이상의 50%에서 초과했다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 특히 70세 이상의 고령 환자 및 신기능이 저하된 경우 등에서는 100-150 mCi (3.7-5.6 GBq) 이상의 경험적 용량을 투여해도 최대허용방사선흡수선량을 초과할 수 있으므로 주의가 필요하다.^{33,34)}

미만성 폐전이 병소에서는 드물지만 고용량의 방사성요오드 치료 직후에 발생하는 방사선 폐렴이나 장기 추적 중 발생하는 폐섬유화 등에 대한 주의가 필요하다. 이를 예방하기 위해 방사성요오드 스캔에서 미만성 폐 섭취가 있을 경우 투여 후 48시간째 전신잔류량 80 mCi (3.0 GBq) 또는 골수선량이 200 cGy 이하가 되도록 선량을 평가하여 치료하는 방안을 고려할 수 있다. 만약 폐섬유화가 의심된다면, 주기적으로 일산화탄소화산염검사를 포함한 폐기능검사와 호흡기 기능에 대한 자문이 필요하며, 폐섬유화가 진단되면 이후 방사성요오드 치료 시행이 제한될 수 있다.

III.3.3. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료 시 인간유전자재조합 갑상선자극호르몬 (recombinant human TSH, rhTSH) 주사의 사용

III.3.3.A. 진행성 국소 혹은 원격전이 병소가 있는 갑상선분화암 환자에게 방사성요오드 치료 시 전처치 목적의 rhTSH의 사용은 개별 임상적 상황에 따른 환자의 이득과 위해를 고려하여 결정한다. 권고수준 3

III.3.3.B. LT4 중단 시 발생하는 갑상선기능저하가 기저질환을 악화시켜 위험을 초래할 수 있는 경우, 뇌하수체 질환이나 병소에서 생성된 갑상선호르몬으로 인하여 내인성 TSH를 충분히 상승시킬 수 없는 경우, 또는 치료 지연이 심각한 악영향을 초래하는 경우 등에서 rhTSH를 이용한 방사성요오드 치료를 우선 시행할 수 있다. 권고수준 2

전이암에 대해 rhTSH를 이용한 방사성요오드 치료의 효과에 대해 아직까지 갑상선호르몬 중단요법을 직접 비교한 무작위배정 임상연구는 없으나, 대부분의 비무작위배정 연구에서 rhTSH를 사용한 치료와 갑상선호르몬 중단요법을 시행한 경우와 비교하여 병의 진행이나 장기 치료 성적의 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.³⁵⁻⁴¹⁾ LT4 중단군과 rhTSH군을 비교한 메타분석 문헌에서도 질병진행 위험도는 차이가 없었다.⁴²⁾ 그러므로 비록, 구조적 질병 진행에 대한 이득이 관찰되지는 않았지만 위험도가 증가하지 않았으며, 환자의 삶의 질이 전반적으로 개선되고 있으므로 각 개별 상황에서 환자의 이득과 위해를 고려하여 사용하도록 권고하였다. LT4 중단 시 발생하는 갑상선기능저하가 기저질환을 악화시켜 위험을 초래할 수 있는 경우, 뇌하수체 질환이나 갑상선암 병소에서 갑상선호르몬이 생성되어 내인성 TSH를 충분히 상승시킬 수 없는 경우, 또는 치료 지연이 심각한 악영향을 초래하는 경우 등에서 rhTSH를 이용한 방사성요오드 치료를 우선 시행할 수 있다. 이 경우 방사성요오드의 용량은 LT4를 중단하였을 경우 또는 개별 선량 측정법으로 결정한 경우와 동일하거나 더 높게 투여할 수 있다.

한편, 과도하거나 너무 오랫동안 TSH가 상승해 있는 것은 갑상선암의 성장을 자극할 우려가 있다. 척수나 상대정맥에 인접한 전이암은 LT4 중단 대신 rhTSH를 사용하여 방사성요오드 치료를 하는 경우에도 각각 신경학적 증상이나 상대정맥증후군 등을 유발할 수 있으므로, 치료 전에 치명적 전이병소를 찾기 위해 MRI 등의 영상을 시행할 것을 권한다. 이 경우 종양이 급격하게 팽창할 위험을 줄이기 위해 일시적으로 고용량 스테로이드를 투여한다. rhTSH를 사용하는 경우에는 rhTSH 투여 6-12시간 전, LT4를 중단하는 경우에는 중단 후 10-12일 뒤부터 텍사메타손 2-4 mg을 8시간 간격으로 투여하고, rhTSH 투여 후 48-72시간 뒤 혹은 LT4 재투여 72시간 뒤부터 1주일 간 스테로이드를 단계적으로 감량하여 중단한다.⁴³⁾

효과적인 방사성요오드 치료를 위해서는 혈청 TSH 수준이 30 mIU/L 이상이 되어야한다. 이를 고려하여 TSH 상승이 치명적일 수 있는 전이암이 있는 환자에 대해서는 혈청 TSH를 모니터링하면서 rhTSH의 용량을 줄여서 투여하거나, LT4 중단 기간이나 정도를 완화하도록 하며, 이를 위해 일시적으로 체내 반감기가 짧은 LT3로 대체하여 사용할 수 있다. 갑상선호르몬 중단요법을 하였다면 방사성요오드를 투여한 직후 갑상선호르몬을 재투여하기 시작하여 TSH 상승 기간을 줄이도록

한다.

rhTSH의 안전성에 관한 연구결과,^{41,44-46)} 갑상선호르몬 중단요법을 시행한 경우와 비교하여 혈액학적 지표, 신기능, 환자의 주요 증상 및 재원기간 등에 유의한 차이가 없었다.^{41,44,45)} 또한 삶의 질 개선 효과가 확인되어,⁴⁶⁾ 국소 진행성 혹은 원격전이 있는 갑상선분화암 환자에게 방사성요오드 치료 시 전처치 목적의 rhTSH 사용은 개별 환자의 임상적 상황에 따른 이득과 위해를 고려하여 사용할 것을 권한다.

III.3.4. 방사성요오드 치료의 반응 평가

갑상선암은 질병의 발현양상과 치료반응의 범주가 넓어서 정확하게 '임상적 반응'을 정의하기 어렵지만, 방사성요오드 치료에 대한 의미 있는 치료반응은 일반적으로 혈청 갑상선글로불린이 유의하게 감소하거나 해부학적으로 분명한 병소의 크기가 줄어들거나 성장속도가 감소하는 경우를 뜻한다. 이와 달리 구조적으로 분명한 병소가 있지만 방사성요오드 섭취능을 잃어버리거나, 반복적인 치료에도 불구하고 종양의 크기가 증가한다면 방사성요오드 치료에 대한 불응성을 시사한다.

III.3.5. 혈청 갑상선글로불린 양성이며 방사성요오드 전신스캔 음성인 환자에 대한 경험적 방사성요오드 치료

III.3.5.A. 혈청 갑상선글로불린이 증가되어 있으며 방사성요오드 전신스캔 음성인 환자에서 구조적으로 분명한 병소가 없는 경우 경험적 방사성요오드 치료를 고려할 수 있다. 권고수준 2

III.3.5.B. 혈청 갑상선글로불린이 증가되어 있으며 방사성요오드 전신스캔 음성인 환자에서 측정 가능한 구조적 병소(직경 ≥ 1 cm)가 있는 경우 경험적 방사성요오드 치료를 고려할 근거가 충분하지 않다. 권고수준 4 [임상적 고려사항] 이 경우 경험적 방사성요오드 치료는 임상적 상황에 따른 이득과 위해를 고려하여 결정한다.

혈청 갑상선글로불린이 상승되어 있으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 환자에 대한 일률적인 방사성요오드 치료는 분명한 이득을 얻기 어렵다.^{47,48)} 이런 환자를 대상으로 경험적 방사성요오드 치료를 결정할 때에는 구조적인 병소 여부에 대한 고려가 필요하다.¹⁸⁾ F-FDG

PET/CT를 시행하는 것이 도움이 될 수 있다.⁴⁹⁾ 일반적으로 ¹⁸F-FDG를 섭취하는 종양은 방사성요오드를 잘 섭취하지 않으므로,⁵⁰⁾ 방사성요오드 치료가 효과적이지 않을 가능성이 있다.⁵⁰⁻⁵²⁾

SNMMI에서는 혈청 갑상선글로불린이 상승되어 있으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 환자의 치료 방침을 결정할 때, 해당 환자에 대한 치료 목표(완치, 진행 감소, 완화 등), 마지막 방사성요오드 치료 용량, 반응, 기간 및 합병증, 누적 용량, 예상되는 효과와 이득, 동반 질환 등을 고려하도록 권고하고 있다.¹⁾

경험적 방사성요오드 치료를 시행하는 혈청 갑상선글로불린의 기준치(cut-off)를 결정하기 위해 전향적으로 시행된 연구는 없다. 혈청 갑상선글로불린이 5 ng/mL 이상인 경우 치료 없이 감소되는 경우는 거의 없으며, 차후에 구조적 재발이 발생할 비율이 높았고,⁵³⁾ 혈청 갑상선글로불린의 상승속도가 빠를 경우, 임상적으로 재발 소견이 발견될 가능성이 있다.⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 이 점을 고려하여 대부분의 연구는 갑상선호르몬 중단요법 후 혈청 갑상선글로불린 10 ng/mL 이상 또는 rhTSH 투여 후 혈청 갑상선글로불린 5 ng/mL 이상을 기준으로 제시하였다.^{47,57-60)}

진단적 전신스캔은 ¹²³I이나 ¹³¹I을 저용량 투여하기 때문에 광자량(photon flux)이 적어서 잔존 병소를 찾지 못할 수 있으나, 치료 시에는 더 높은 용량을 사용하기 때문에 치료 후 스캔에서는 병소가 국소화될 수 있다. 따라서 경험적 방사성요오드 치료를 통해 1) 병소를 국소화하거나, 2) 미세전이암에 대한 치료 효과에 따른 혈청 갑상선글로불린의 감소를 기대해 볼 수 있다.

본 권고안에서는 혈청 갑상선글로불린 양성이며 방사성요오드 전신스캔 음성인 환자에 대한 경험적 방사성요오드 치료가 유용한지 평가하기 위해 이에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 경험적 방사성요오드 치료 후 생존 혹은 무진행생존에 미치는 영향을 보고한 논문은 각 1편으로, 전체 생존을 개선시켰다는 증거는 없으나,⁶¹⁾ 무진행생존율은 유의하게 개선되었다.⁶²⁾ 한편, 치료 후 병소의 국소화에 대해 발표된 12개 연구 298명을 대상으로 메타분석한 결과 61% (95% 신뢰구간, 0.48-0.73)의 환자에서 경험적 방사성요오드 치료 후 진단적 전신스캔에서 관찰되지 않았던 병소를 추가적으로 찾을 수 있었고, 치료 후 혈청 갑상선글로불린의 감소에 대해 발표된 10개 연구 330명을 대상으로 메타분석한 결과 61% (95% 신뢰구간, 0.43-0.78)에서 경험적 방사성요오드 치료 후 혈청 갑상선글로불린의 감소를 관찰할 수 있었다.⁶³⁾

치료 전 시행한 구조적 영상에서 측정이 불가능한 미세전이암과 측정이 가능한 전이암(직경 ≥ 1 cm)을 가진 환자로 나누어 하위그룹 분석을 한 결과, 측정가능한 전이암을 가진 환자에서 경험적 방사성요오드 치료의 효과가 더 낮았다. 측정 가능한 병소가 있는 경우 43% (95% 신뢰구간, 0.16-0.73), 미세전이암 환자군에서는 64% (95% 신뢰구간, 0.51-0.77)에서 치료 후 전신 스캔에서 추가적인 병소가 관찰되었으며, 측정가능 전이암 군에서는 24% (95% 신뢰구간, 0.01-0.61), 미세전이암 환자군에서는 69% (95% 신뢰구간, 0.52-0.84)에서 혈청 갑상선글로불린 감소가 확인되었다.⁶³⁾ 따라서 방사성요오드 전신스캔에 음성이면서 구조적으로 측정가능한 병소(직경 ≥ 1 cm)가 있는 환자는 경험적 방사성요오드 치료의 효과가 상대적으로 낮을 것으로 예상되므로 이에 대한 임상적 고려가 필요하다. 그러므로 방사성요오드 전신스캔 음성이지만 혈청 갑상선글로불린이 증가되어 있는 환자에서, 경험적 방사성요오드 치료를 결정할 때에는 구조적인 병소 여부에 대한 고려가 필요하고 구조적으로 분명한 병소가 없는 경우에는 경험적 방사성요오드 치료를 고려할 수 있다. 그러나 측정 가능한 구조적 병소(직경 ≥ 1 cm)가 있는 경우에는 경험적 방사성요오드 치료를 고려할 근거가 충분하지 않다. 또한, 경험적 방사성요오드 치료 후 전신스캔에서 음성이었던 경우에는 추가적인 경험적 방사성요오드 치료는 적절하지 않다. 경험적 방사성요오드 치료는 예상되는 치료 효과(이득)와 위험을 균형감 있게 고려하여 결정하여야 한다.

III.3.6. 방사성요오드 치료의 합병증

방사성요오드 치료는 합리적이고 안전한 치료법이며 실제로 체내 방사선 노출에도 불구하고, 저용량 투여 시 이차 원발암이나 백혈병, 불임 및 비정상적인 임신 결과 또는 기타 부작용 측면에서 위험은 입증되지 않았다.^{64,65)} 그러나 누적용량에 따라서 침샘 손상, 충치,⁶⁶⁾ 코눈물관 막힘⁶⁷⁾ 및 이차 원발암^{65,68-70)}과 같은 초기 또는 장기 합병증의 위험이 있다. 따라서 투여를 정당화하기 위해서는 방사성요오드 치료 시 기대되는 이득이 잠재적 위험을 초과하여야 한다. 이는 모든 암 치료법에 적용되는 원칙이며, 일반적으로 암 치료에서 기대되는 이득은 전체 생존율 또는 무병 생존율과 삶의 질 개선으로 정의된다.⁷¹⁾

(1) 급성 및 만성 합병증

- III.3.6.A. 방사성요오드 치료 후 침샘 손상을 예방하는 방법들은 그 효과에 대한 근거가 충분하지 않다. 권고수준 4
- III.3.6.B. 방사성요오드 치료 후 구강건조증이 발생한 환자는 충치에 대한 치과적 예방 조치를 고려한다. 권고수준 3
- III.3.6.C. 방사성요오드 치료 후 침샘스캔 검사의 유용성에 대한 근거가 충분하지 않다. 권고수준 4
- III.3.6.D. 방사성요오드 치료 후 코눈물관이 좁아진 경우에는 수술적 교정을 고려한다. 권고수준 2

방사성요오드 치료 시 완벽하게 안전한 치료용량이나 특정 임상상황에서 사용할 수 없는 최대누적용량은 정의할 수 없다. 그러나 누적용량이 높을수록 앞서 언급한 부작용의 발생 빈도는 증가한다. 일시적인 미각 이상이나 상실, 침샘염을 막기 위해서 충분한 수분섭취, 신맛 나는 사탕, 침 분비 촉진제 등 침샘손상을 예방하는 조치를 사용할 수 있으나, 아직까지 이를 권고하거나 반대할 만한 증거는 부족하다. 한 연구에서는 신맛 나는 사탕을 방사성요오드 투여 후 1시간 이내에 섭취한 경우 24시간 이후에 섭취한 경우와 비교하여 침샘 손상이 증가하기도 하였다.⁷²⁾ 다른 연구에서는 ¹²⁴I을 투여한 후 20분 이내에 레몬주스를 마시게 하면 침샘에 흡수되는 방사선량이 증가한다고 보고하였다.⁷³⁾ 또다른 연구에서는 조기에 반복적으로 레몬주스를 섭취하게 하는 것이 귀밑샘의 방사선피폭을 줄인다고 보고하였으나⁷⁴⁾ 아직까지 침분비 촉진제가 정확하게 어떤 기전으로 침샘손상을 예방하는지 불분명하다.

다만, 통증을 동반한 침샘염은 얼음 마사지로 통증을 완화하고, 구강건조증이나 충치 같은 만성 합병증이 있을 경우 콜린계 약제가 침분비를 증가시킬 수 있다.⁷⁵⁾ 일부 연구에서는 내과적 치료에 반응이 없을 경우 중재적 침샘관내시경술이 효과적일 수 있다고 보고하였다.⁷⁶⁻⁷⁸⁾ 최근 전향적 무작위 연구 12개를 대상으로 시행한 체계적 문헌고찰⁷⁹⁾에서는 침샘마사지, aromatherapy, 비타민 E, 셀레늄, amifostine, bethanechol 등의 침샘촉진제가 예방 효과가 있을 가능성을 제시하였다. 그러므로 아직까지는 방사성요오드 치료 시 발생할 수 있는 침샘염 예방을 위한 확립된 권고안은 없으며, 각 환자의 상황에 따라 선택한다.

방사성요오드 치료 후 구강건조증이 발생한 환자는 충치의 위험이 증가하므로 이에 대한 치과적 예방 조치를 고려하여야 한다. 이 때, 침샘스캔은 구강건조증 환자를 구분하는데 도움을 줄 수 있으나, 이를 통한 침샘기능의 객관적 평가가 충치에 대한 예방적 조치에 도움이 되는지에 대해서는 아직까지 이를 권고하거나 반대할 만한 증거는 부족하다. 방사성요오드 치료 후 코눈물관이 좁아져서 눈물 배출이 막히면 눈물흘림증뿐 아니라 감염에도 취약해지므로 수술적 교정을 고려하여야 한다.

(2) 이차원발암(second primary malignancy)

- III.3.6.E. 방사성요오드 치료를 받은 갑상선암 환자에서 이차원발암에 대한 추가적인 선별검사는 필요하지 않다. 권고수준 3

방사성요오드 치료 후 이차원발암 발생 및 평가에는 일반적으로 누적선량, 치료 당시 나이, 조직의 방사선민감성, 이차암 발생의 잠복기 등이 중요한데, 연관된 보고들의 연구 대상군의 특성과 관찰 기간, 연구 방법 등에 따라 차이가 심하여⁸⁰⁾ 아직까지 논란이 많다. 메타분석⁸¹⁾을 포함한 몇몇 연구에서 누적 방사성요오드 용량이 증가함에 따라 이차원발암이 증가하며,⁸²⁻⁸⁴⁾ 누적 방사성요오드 용량이 200 mCi (7.4 GBq)^{81,84,85)}-1000 mCi (37.0 GBq)⁸⁶⁾를 초과할 경우 이차원발암이 증가하는 것을 보고하였다. 이와는 반대로 누적용량 1000 mCi (37.0 GBq) 이상에서 이차암 발생위험비에 유의한 차이가 없다는 결과도 보고되고 있다.⁸⁷⁾ 최근의 한 메타분석에서도 방사성요오드 치료군과 수술군 사이에 조정위험비 차이가 없음이 보고되었다.⁸⁰⁾

개개의 이차원발암 중 방사성요오드 치료와 연관성을 보이는 것은 백혈병이 가장 뚜렷하며,^{83,84,88)} 100 mCi (3.7 GBq) 누적용량에서 증가가 관찰되었고, 메타분석에서 백혈병의 상대위험도는 1.6-2.5배로 보고되었다.^{80,89)} 침샘암 등에서 일부 연구 결과에 차이는 있으나, 다수의 연구에서 백혈병 이외 다른 고형암의 발생율의 위험도의 증가는 관찰되지 않았다. 방사성요오드 치료 후 유방암의 위험이 증가한다는 보고가 있으나,^{68,69,90)} 체계적 문헌고찰 결과에서는 유방암이 증가하지 않았다.^{80,91)} 다만 방사성요오드 치료 이후 10년 이상 경과하였을 때 유방암 발생이 증가하기 시작하였고,⁹²⁾ 체르노빌 사고 이후 유방암이 증가하였다고 보고한 연구에서는 잠복기의 중앙값이 20년이었으므로,⁹³⁾ 이차암 발생에 관한 연구결과들을 해석할 때 관찰기간에 대한 주의가 필요하다.

한편 20년 이상 장기 생존 갑상선암 환자를 대상으로 한 미국 SEER 암등록자료에서는 방사성요오드 치료는 고형암과 혈액암 발생증가와 관련이 있었고, 고형암의 6%, 혈액암의 14% 발생에 기여하는 것으로 추정하였다.⁹⁴⁾ 특히 방사성요오드 치료 당시 나이가 어릴수록, 관찰기간이 오래될수록 이차암 발생이 증가하였는데, 치료 당시 나이가 25세 미만인 경우 고형암의 상대위험이 1.60 (95% 신뢰구간, 1.07-2.40)이고, 관찰기간 20년 경과 시 상대위험이 1.47 (95% 신뢰구간, 1.24-1.74)이었다. 우리나라에서 29세 이하 갑상선암 환자를 대상으로 방사성요오드 치료를 받은 군과 수술군을 비교한 연구는 관찰기간의 중앙값이 79개월에 불과하였으나, 방사성요오드 치료군의 이차암 조정 발생위험비가 1.52 (95% 신뢰구간, 1.03-2.24)로 높음을 보고하였다.⁹⁵⁾

그러므로 반복적인 방사성요오드 치료를 계획하는 경우에는, 환자의 연령 등의 특성과 누적 방사성요오드 용량에 따라 이차원발암 발생위험도를 고려하여야 하고, 치료 전 이차원발암을 포함한 합병증 발생위험도와 치료의 이득을 평가하여, 환자와 공유의사결정을 통해 방사성요오드 치료 여부를 결정하여야 한다. 이와 같이 갑상선암 환자에서 방사성요오드 치료 후 일부 이차원발암의 발생 위험이 증가하지만, 해당 이차원발암 발생의 절대위험도는 높지 않고, 조기 진단 혹은 발생 예측 효과가 보고되고 있지 않은 상황으로, 동일 연령대의 일반인이 시행하는 건강검진에 추가하여 이차원발암 발생을 선별하기 위하여 특별한 선별검사는 권고되지 않는다.

(3) 골수 기능 및 신 기능에 미치는 영향

골수 선량이 200 cGy 이하일 경우 백혈구나 혈소판에 미치는 영향은 일시적이나,⁹⁶⁾ 반복하여 치료하는 일부 환자에서는 백혈구나 혈소판의 가벼운 감소가 지속될 수 있다. 신장은 요오드를 몸에서 배출하는 주요 장기이므로 기능 부전이 있을 경우 방사성요오드의 배설이 감소하여 골수를 비롯한 방사선민감장기에 흡수되는 선량이 높아질 수 있다.⁹⁷⁾ 복막투석을 시행하는 환자는 방사성요오드 제거율이 만성신질환이 없는 환자들의 20% 수준 이하로 감소한다는 연구보고가 있다.⁹⁸⁾ 그러나 혈액 투석을 시행하는 경우 오히려 방사성요오드가 몸에서 빨리 제거되므로 전이암 병소에 충분한 양의 방사선이 전달되지 못할 우려가 있다.⁹⁹⁾ 신부전 환자에게 충분히 효율적이면서 안전한 방사성요오드 치료 프로토콜은 정립되어 있지 않기 때문에 환자의 개별 임상상황을 고려하여 방사성요오드 치료 용량을 결정하고 치료 전후 투석 프로토콜을 결정할 것이 권고된다.¹⁰⁰⁾

(4) 임신, 수유, 생식기능에 대한 영향

- III.3.6.F. 가임기 여성은 방사성요오드 치료 전 임신 여부를 확인하여야 한다. 권고수준 1
- III.3.6.G. 임신을 고려하는 여성은 방사성요오드 치료 최소 6개월 이후로 임신계획을 미루어야 한다. 권고수준 1
- III.3.6.H. 수유 중인 여성에게는 방사성요오드 치료를 시행하지 않는다. 권고수준 1
- [임상적 고려사항] 환자의 임상상황에 따라 적어도 3-6개월 간 수유 또는 착유를 중단한 뒤 방사성요오드 치료를 연기할 수 있다.

방사성요오드 치료가 예정된 가임기 여성은 먼저 임신검사를 시행하여야 한다. 생식선은 혈액, 소변, 대변에 있는 방사성요오드로부터 방사선피폭을 받는다. 가임기 여성의 20-27%에서 방사성요오드 치료 후 4-10개월간 일시적인 무월경 또는 희발월경이 나타날 수 있다.¹⁰¹⁾ 그러나 방사성요오드 치료가 난소예비력에 영향을 주는지에 대해서는 아직 논란이 있다. 두 편의 연구에서 난소예비력을 나타내는 항물러관 호르몬(anti-Müllerian hormone, AMH)이 감소함을 보고하였으나, 1년 후 부분적으로 회복되었고,¹⁰²⁾ AMH가 낮았음에도 불구하고 불임이 보고된 바 없었다.¹⁰³⁾ 또다른 연구에서는 방사성요오드 치료 군과 대조군 사이에 AMH 차이가 없었다.¹⁰⁴⁾

방사성요오드 치료가 임신결과에 미치는 영향을 연구한 결과, 방사성요오드 치료 후 임신은 안전하였으며 유산, 사산, 조산, 선천 기형, 출생아의 저체중 또는 영아사망률에 영향을 주지 않았다.¹⁰⁴⁻¹¹¹⁾ 한 대규모 후향적 연구에서는 방사성요오드 치료 후 임신 연령이 늦어지고 출산율이 떨어졌다고 보고하기는 하였으나, 이는 담당 의사가 임신을 늦출 것을 권유하는 진료행태와 관련이 있으며, 임신 선택이나 생식 건강(reproductive health)과 관련이 있는지 명확하지 않았다.¹¹²⁾ 최근 여러 진료권고안에서 방사성요오드 치료 종료 후 갑상선호르몬 보충요법을 시작하여 그 수치가 안정되는 것을 충분히 기다리기 위해 최소 6개월 이상 임신을 미룰 것을 권하였다.^{113,114)}

방사성요오드는 수유 중인 유선조직에 농축되므로¹¹⁵⁾ 임상적 상황에 따라서 수유 중인 여성은 최소한 6주 이상, 가능하다면 3-6개월간 수유나 착유를 중단한 뒤 방사성요오드 치료를 시행하는 것이 권고된다.¹¹⁶⁾ 수유부에게 치료시기를 결정하기 위해서 진단스캔을 촬영하여 방사성요오드의 유방 섭취를 확인할 수 있다. 도파민계

약제가 수유 중인 여성의 유방 피폭 감소에 유용할 수 있으나, 드물지만 심각한 부작용이 있을 수 있으므로 일률적 사용에는 주의가 필요하다.^{117,118)}

남성은 방사성요오드 치료 시 일시적으로 정자 수가 감소하거나 혈청 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)이 증가할 수 있다.^{119,120)} 최근 방사성요오드 약 80-300 mCi (3.0-11.1 GBq)를 투여하여 치료한 남성 143명을 대상으로 한 연구 6개를 메타분석한 결과¹²¹⁾ 생식호르몬 이상이 방사성요오드 치료 6개월 이내에 일시적으로 나타날 수 있음을 보고하였다. 누적용량이 높을 경우(500-800 mCi, 18.5-29.6 GBq), 혈청 FSH 상승이 지속될 위험이 있으나, 400 mCi (14.8 GBq) 미만 용량에서는 불임, 유산, 기형 등과 직접적 관련성은 아직 보고된 바 없다.^{122,123)} 남성의 영구 불임은 단회 치료 용량으로 발생하지는 않으나, 이론적으로는 반복치료 시 생식선 손상의 가능성이 있으므로,¹²⁴⁾ 반복적으로 고용량의 방사성요오드 치료가 필요한 경우 불임의 잠재적 위험성에 대한 상담이 필요할 수 있다.¹²⁰⁾ 한편, 40명의 남성을 대상으로 방사성요오드 100 mCi (3.7 GBq) 투여 후 생식기능과 정자의 염색체 이상을 연구한 결과, 정자 염색체 이상(이형성 또는 이수성)의 빈도는 치료 전 3.2%에서 치료 후 3개월째 4.8%로 증가하였다가 13개월째 3.7%로 줄어든다고 보고하였다.¹²⁵⁾ 수분섭취를 충분히 하고, 자주 소변을 보며, 변비를 피하는 등의 방법이 생식선에 대한 방사선량을 줄일 수 있다.¹²⁶⁾ 생식세포의 일시적 염색체 손상 가능성을 고려하면, 정자의 수명을 기준으로 3-6개월간 피임하는 것이 좀더 신중한 방법이라고 볼 수 있다.¹¹³⁾

중심 단어 진료권고안, 대한갑상선학회, 방사성요오드, 재발성, 인간유전자재조합 갑상선자극호르몬, 갑상선암.

Acknowledgments

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

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article

was reported.

Orcid

Keunyoung Kim: <https://orcid.org/0000-0001-7555-3695>
 Chae Moon Hong: <https://orcid.org/0000-0002-5519-6982>
 Ho-Cheol Kang: <https://orcid.org/0000-0002-0448-1345>
 Sun Wook Kim: <https://orcid.org/0000-0002-6858-3439>
 Dong Gyu Na: <https://orcid.org/0000-0001-6422-1652>
 Sohyun Park: <https://orcid.org/0000-0002-0751-0965>
 Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>
 Ji-In Bang: <https://orcid.org/0000-0003-2962-3642>
 Youngduk Seo: <https://orcid.org/0000-0002-9779-9060>
 Young Shin Song: <https://orcid.org/0000-0003-4603-1999>
 Sang-Woo Lee: <https://orcid.org/0000-0002-7196-5366>
 Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>
 Dong-Jun Lim: <https://orcid.org/0000-0003-0995-6482>
 Ari Chong: <https://orcid.org/0000-0001-9327-9810>
 Yun Jae Chung: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9554>
 So Won Oh: <https://orcid.org/0000-0001-8967-8923>

References

- 1) Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. *SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. J Nucl Med* 2022;63(6):15N-35N.
- 2) Filetti S, Durante C, Hartl D, Lebourleux S, Locati LD, Newbold K, et al. *Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- 3) Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger MJ. *Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. Arch Endocrinol Metab* 2017;61(1):81-9.
- 4) Haymart MR, Muenz DG, Stewart AK, Griggs JJ, Banerjee M. *Disease severity and radioactive iodine use for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):678-86.
- 5) Van Nostrand D. *The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2009;19(12):1381-91.
- 6) Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, et al. *Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. Chir Ital* 2004;56(4):501-8.
- 7) Osorio M, Moubayed SP, Su H, Urken ML. *Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. Head Neck* 2017;39(4):812-8.
- 8) Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstrahl EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. *Distant metastases in differentiated thyroid*

- carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(3):501-8.
- 9) Diessl S, Holzberger B, Mader U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(4):586-92.
 - 10) Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-9.
 - 11) Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(1):12-9.
 - 12) Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):825-30.
 - 13) Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med* 2005;30(6):387-90.
 - 14) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37(4):598-605.
 - 15) Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1568-73.
 - 16) Kato S, Demura S, Shinmura K, Yokogawa N, Shimizu T, Tsuchiya H. Current management of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4429.
 - 17) Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2296-307.
 - 18) Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):807-22, vii-viii.
 - 19) Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(3):260-9.
 - 20) Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002;12(2):121-34.
 - 21) Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, et al. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53(5):546-61.
 - 22) Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309(16):937-41.
 - 23) Thomas SR, Maxon HR, Kereiakes JG. In vivo quantitation of lesion radioactivity using external counting methods. *Med Phys* 1976;03(04):253-5.
 - 24) Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid* 2005;15(12):1321-31.
 - 25) Driedger AA, Quirk S, McDonald TJ, Ledger S, Gray D, Wall W, et al. A pragmatic protocol for I-131 rhTSH-stimulated ablation therapy in patients with renal failure. *Clin Nucl Med* 2006;31(8):454-7.
 - 26) Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4):773-803.
 - 27) Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, et al. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):E1268-71.
 - 28) Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(11):CD008302.
 - 29) Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, et al. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45(8):1366-72.
 - 30) Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2008;49(6):1017-23.
 - 31) Pettinato C, Monari F, Nanni C, Allegri V, Marcetili S, Civollani S, et al. Usefulness of 124I PET/CT imaging to predict absorbed doses in patients affected by metastatic thyroid cancer and treated with 131I. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56(6):509-14.
 - 32) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
 - 33) Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(10):1019-23.
 - 34) Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 2006;47(10):1587-91.
 - 35) Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 2012;22(10):1007-15.
 - 36) Gomes-Lima CJ, Chittimoju S, Wehbeh L, Dia S, Pagadala

- P, Al-Jundi M, *et al.* Metastatic differentiated thyroid cancer survival is unaffected by mode of preparation for (131)I administration. *J Endocr Soc* 2022;6(5):bvac032.
- 37) Simoes-Pereira J, Ferreira TC, Limbert E, Cavaco BM, Leite V. Outcomes of thyrotropin alfa versus levothyroxine withdrawal-aided radioiodine therapy for distant metastasis of papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31(10):1514-22.
 - 38) Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):2105-11.
 - 39) Tsai HC, Ho KC, Chen SH, Tseng JR, Yang LY, Lin KJ, *et al.* Feasibility of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine therapy in patients with distant metastases from papillary thyroid cancer: comparison of long-term survival outcomes with thyroid hormone withdrawal. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(1):221.
 - 40) Campopiano MC, Podesta D, Bianchi F, Giani C, Agate L, Bottici V, *et al.* No difference in the outcome of metastatic thyroid cancer patients when using recombinant or endogenous TSH. *Eur J Endocrinol* 2020;183(4):411-7.
 - 41) Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2012;22(3):310-7.
 - 42) Park S, Bang JI, Kim K, Seo Y, Chong A, Hong CM, *et al.* Comparison of recombinant human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone withdrawal for 131 I therapy in patients with intermediate- to high-risk thyroid cancer : a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2024; 49(3):e96-e104.
 - 43) Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3640-5.
 - 44) Rani D, Kaiser S, Awasare S, Kamaldeep, Abhyankar A, Basu S. Examining recombinant human TSH primed 131I therapy protocol in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: comparison with the traditional thyroid hormone withdrawal protocol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(9):1767-80.
 - 45) Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, Kukulska A, *et al.* Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(8):1077-86.
 - 46) Robbins RJ, Driedger A, Magner J; U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid* 2006;16(11):1121-30.
 - 47) Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1521-6.
 - 48) Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(4):421-7.
 - 49) Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1519-25.
 - 50) Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, *et al.* Resistance of [18F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001;11(12):1169-75.
 - 51) Salvatore B, Paone G, Klain M, Storto G, Nicolai E, D'Amico D, *et al.* Fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer and elevated thyroglobulin after total thyroidectomy and (131)I ablation. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52(1):2-8.
 - 52) Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, *et al.* Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498-505.
 - 53) Yim JH, Kim EY, Bae Kim W, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, *et al.* Long-term consequence of elevated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2013;23(1):58-63.
 - 54) Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, *et al.* Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011;21(7):707-16.
 - 55) Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R. Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27(1): 115-20.
 - 56) Huang SH, Wang PW, Huang YE, Chou FF, Liu RT, Tung SC, *et al.* Sequential follow-up of serum thyroglobulin and whole body scan in thyroid cancer patients without initial metastasis. *Thyroid* 2006;16(12):1273-8.
 - 57) Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-63.
 - 58) Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, *et al.* Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9): 4092-7.
 - 59) van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, *et al.* Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 2003;148(6):589-96.
 - 60) Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel

- C, Uslu I. *Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(11):1500-4.
- 61) Tramontin MY, Nobre GM, Lopes M, Carneiro MP, Alves PAG, de Andrade FA, et al. *High thyroglobulin and negative whole-body scan: no long-term benefit of empiric radioiodine therapy.* *Endocrine* 2021;73(2):398-406.
 - 62) Yuan L, Wang J, Pan L, Feng H, Chen P, Luo J, et al. *Outcome of patients with differentiated thyroid cancer treated with empirical radioiodine therapy on the basis of thyroglobulin elevation negative iodine scintigraphy (TENIS) syndrome without structural disease: a retrospective cohort study.* *Ann Nucl Med* 2023;37(1):18-25.
 - 63) Kim K, Hong CM, Ha M, Choi M, Bang JI, Park S, et al. *Efficacy of empirical ¹³¹I radioiodine therapy in well-differentiated thyroid carcinoma patients with thyroglobulin-elevated negative iodine scintigraphy syndrome: a systematic review and meta-analysis.* *Clin Nucl Med.* In press 2024.
 - 64) Teng CJ, Hu YW, Chen SC, Yeh CM, Chiang HL, Chen TJ, et al. *Use of radioactive iodine for thyroid cancer and risk of second primary malignancy: a nationwide population-based study.* *J Natl Cancer Inst* 2016;108(2):dju314.
 - 65) Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. *Second primary malignancies in thyroid cancer patients.* *Br J Cancer* 2003;89(9):1638-44.
 - 66) Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Muller-Brand J, Muller B. *The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study.* *J Nucl Med* 2007;48(10):1620-5.
 - 67) Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. *Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5817-20.
 - 68) Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. *The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer.* *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):504-15.
 - 69) Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH, Scelo G, Pukkala E, et al. *Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1819-25.
 - 70) Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, et al. *Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis.* *Thyroid* 2007;17(12):1277-88.
 - 71) Delgado A, Guddati AK. *Clinical endpoints in oncology - a primer.* *Am J Cancer Res* 2021;11(4):1121-31.
 - 72) Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. *Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer?* *J Nucl Med* 2005;46(2):261-6.
 - 73) Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, et al. *The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using ¹²⁴I PET/CT imaging.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(12):2298-306.
 - 74) Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, Wexler J, Kulkarni K, Atkins F, et al. *Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice.* *Thyroid* 2010;20(10):1113-9.
 - 75) Mandel SJ, Mandel L. *Radioactive iodine and the salivary glands.* *Thyroid* 2003;13(3):265-71.
 - 76) Bomeli SR, Schaitkin B, Carrau RL, Walvekar RR. *Interventional sialendoscopy for treatment of radioiodine-induced sialadenitis.* *Laryngoscope* 2009;119(5):864-7.
 - 77) Prendes BL, Orloff LA, Eisele DW. *Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138(1):15-9.
 - 78) Bhayani MK, Acharya V, Kongkiatkamon S, Farah S, Roberts DB, Sterba J, et al. *Sialendoscopy for patients with radioiodine-induced sialadenitis and xerostomia.* *Thyroid* 2015;25(7):834-8.
 - 79) Auttara-Atthakorn A, Sungmala J, Anothaisintawee T, Reutrakul S, Sriphrapradang C. *Prevention of salivary gland dysfunction in patients treated with radioiodine for differentiated thyroid cancer: a systematic review of randomized controlled trials.* *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:960265.
 - 80) Yu CY, Saeed O, Goldberg AS, Farooq S, Fazelzad R, Goldstein DP, et al. *A systematic review and meta-analysis of subsequent malignant neoplasm risk after radioactive iodine treatment of thyroid cancer.* *Thyroid* 2018;28(12):1662-73.
 - 81) Reinecke MJ, Ahlers G, Burchert A, Eilsberger F, Flux GD, Marlowe RJ, et al. *Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma - a critical review and evaluation of the existing evidence.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(9):3247-56.
 - 82) Ko KY, Kao CH, Lin CL, Huang WS, Yen RF. *(¹³¹I)I treatment for thyroid cancer and the risk of developing salivary and lacrimal gland dysfunction and a second primary malignancy: a nationwide population-based cohort study.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(8):1172-8.
 - 83) Kim KJ, Kim KJ, Choi J, Kim NH, Kim SG. *Linear association between radioactive iodine dose and second primary malignancy risk in thyroid cancer.* *J Natl Cancer Inst* 2023; 115(6):695-702.
 - 84) Hong CM, Son J, Hyun MK, Lee JW, Lee J. *Second primary malignancy after radioiodine therapy in thyroid cancer patient: a nationwide study.* *Nucl Med Mol Imaging* 2023;57(6):275-86.
 - 85) Hong CM, Shin JY, Kim BI, Song HC, Yoon JK, Won KS, et al. *Incidence rate and factors associated with the development of secondary cancers after radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(5):1661-70.
 - 86) Khang AR, Cho SW, Choi HS, Ahn HY, Yoo WS, Kim KW, et al. *The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative (¹³¹I)I dose over 37 GBq.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(1): 117-23.
 - 87) Kim S, Bang JI, Boo D, Kim B, Choi IY, Ko S, et al. *Second primary malignancy risk in thyroid cancer and matched patients*

- with and without radioiodine therapy analysis from the observational health data sciences and informatics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(10):3547-56.
- 88) Seo GH, Cho YY, Chung JH, Kim SW. Increased risk of leukemia after radioactive iodine therapy in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea. *Thyroid* 2015;25(8):927-34.
 - 89) Ali Hailan YM, Al-Dubai HN, Yassin MA. Chronic myeloid leukemia following exposure to radioactive iodine (I131): a systematic review. *Oncology* 2023;101(6):362-8.
 - 90) Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92(2):225-31.
 - 91) Zhang Y, Liang J, Li H, Cong H, Lin Y. Risk of second primary breast cancer after radioactive iodine treatment in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2016;37(2):110-5.
 - 92) Hall P, Holm LE, Lundell G, Bjelkengren G, Larsson LG, Lindberg S, et al. Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991;64(1):159-63.
 - 93) Travis CC, Stabin MG. I131 ablation treatment in young females after the Chernobyl accident. *J Nucl Med* 2006;47(10):1723-7.
 - 94) Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, Villoing D, Lee C, Berrington de Gonzalez A, et al. Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid cancer and risk of second primary malignancies. *J Clin Oncol* 2022;40(13):1439-49.
 - 95) Seo GH, Kong KA, Kim BS, Kang SY, Moon BS, Yoon HJ, et al. Radioactive iodine treatment for children and young adults with thyroid cancer in South Korea: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(7):e2580-e8.
 - 96) Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-82.
 - 97) Perry WF, Hughes JF. The urinary excretion and thyroid uptake of iodine in renal disease. *J Clin Invest* 1952;31(5):457-63.
 - 98) Smith LH, Riggs BL. Clinical and laboratory considerations in metabolic bone disease. *Ann Clin Lab Sci* 1975;5(4):252-6.
 - 99) Morrish DW, Filipow LJ, McEwan AJ, Schmidt R, Murland KR, von Westarp C, et al. I131 treatment of thyroid papillary carcinoma in a patient with renal failure. *Cancer* 1990;66(12):2509-13.
 - 100) Saracyn M, Bilski M, Kaminski G, Niemczyk S. Can radioiodine be administered effectively and safely to a patient with severe chronic kidney disease? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(2):169-74.
 - 101) Sioka C, Fotopoulos A. Effects of I-131 therapy on gonads and pregnancy outcome in patients with thyroid cancer. *Fertil Steril* 2011;95(5):1552-9.
 - 102) Yaish I, Azem F, Gutfeld O, Silman Z, Serebro M, Sharon O, et al. A single radioactive iodine treatment has a deleterious effect on ovarian reserve in women with thyroid cancer: results of a prospective pilot study. *Thyroid* 2018;28(4):522-7.
 - 103) Acibucu F, Acibucu DO, Akkar OB, Dokmetas HS. Evaluation of ovarian reserve with AMH level in patients with well-differentiated thyroid cancer receiving radioactive iodine ablation treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124(10):593-6.
 - 104) Giusti M, Mittica M, Comite P, Campana C, Gay S, Mussap M. Anti-Mullerian hormone in pre-menopausal females after ablative radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Endocrine* 2018;60(3):516-23.
 - 105) Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002;78(916):92-3.
 - 106) Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36(1):21-7.
 - 107) Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(3):479-90.
 - 108) Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli C, et al. Therapeutic administration of I131 for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008;49(5):845-52.
 - 109) Lin JD, Wang HS, Weng HF, Kao PF. Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 1998;21(10):662-7.
 - 110) Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francesc C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996;37(4):606-12.
 - 111) van der Lingen ACJ, Rijnierse MT, Hooghiemstra AM, Elshout S, van Halm VP, Batelaan NM, et al. The link between cardiac status and depression and anxiety in implantable cardioverter defibrillator patients: design and first results of the PSYCHE-ICD study. *J Psychosom Res* 2023;167:111182.
 - 112) Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(1):133-8.
 - 113) Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315-89.
 - 114) Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(4):167-86.
 - 115) Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, Moreau S, Garcia C, Acio E, et al. The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(8):849-55.

- 116) Bartel Chair TB, Magerefeh S, Avram AM, Balon HR, De Blanche LE, Dadparvar S, et al. *SNMMI procedure standard for scintigraphy for differentiated thyroid cancer. J Nucl Med Technol* 2020;48(3):202-9.
- 117) American Thyroid Association Taskforce on Radioiodine Safety; Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, et al. *Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I : practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid* 2011; 21(4):335-46.
- 118) Bernard N, Jantzen H, Becker M, Pecriaux C, Benard-Laribiere A, Montastruc JL, et al. *Severe adverse effects of bromocriptine in lactation inhibition: a pharmacovigilance survey. BJOG* 2015;122(9):1244-51.
- 119) Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D. *Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med* 2000;27(5):503-7.
- 120) Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. *Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):755-8.
- 121) Cai Y, Yang Y, Pang X, Li S. *The effect of radioactive iodine treatment for differentiated thyroid cancer on male gonadal function: a meta-analysis. Endocr Connect* 2023;12(12):e230299.
- 122) Lushbaugh CC, Casarett GW. *The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. Cancer* 1976;37(2 Suppl):1111-25.
- 123) Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. *Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131I for thyroid cancer. J Nucl Med* 1976;17(6):460-4.
- 124) Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C, Moscatelli A, Gavioli S, Santini P, et al. *Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82(2):295-9.
- 125) Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, Toubert ME, Donadille B, Leenhardt L, et al. *Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. Hum Reprod* 2018;33(8): 1408-16.
- 126) Mazzaferri EL. *Gonadal damage from 131I therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(3):313-4.