

What's new?

갑상선암 수술 후 약제 치료: 레보티록신, 칼슘과 비타민 D 맞춤 처방 - 최신 가이드라인 중심으로 -

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내분비내과

하정훈 · 임동준

Guidelines for the Postoperative Treatment of Thyroid Cancer: Levothyroxine and Calcium/Vitamin D Supplements

Jeonghoon Ha and Dong Jun Lim

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Thyroid hormone replacement is required after surgery for thyroid cancer to manage postoperative hypothyroidism and for thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression therapy. However, considering the increased risks of cardiovascular disease and osteoporosis as a result of excessive thyroid hormone administration, it is necessary to maintain the correct dose. This requires prescription strategies tailored to the patient's individual TSH goals by assessing the risk of recurrence, response to treatment, and risk factors for thyroid hormone therapy. In addition, if hypocalcemia is observed or symptoms of hypocalcemia are detected postoperatively, calcium and vitamin D should be administered to improve the symptoms and maintain serum calcium levels within normal ranges. (Korean J Med 2017;92:245-250)

Keywords: Thyroid cancer; Hypoparathyroidism; Calcium; Vitamin D

서 론

갑상선암으로 갑상선절제술(thyroidectomy)을 시행받은 환자들이 증가됨에 따라 갑상선절제술 이후 갑상선호르몬(thyroid hormone)을 투여받고 있는 환자들을 외래에서 흔히 접하게 된다. 갑상선절제술 시행 후에는 갑상선호르몬을 투여하게 되는데, 이는 갑상선호르몬 부족을 보충하는 역할뿐

만 아니라, 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)의 억제 요법으로서의 역할을 한다. 2015년 미국갑상선학회(American Thyroid Association)의 임상진료지침 및 2016년 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료 권고안 개정안에서는 갑상선 수술 후 risk stratification system을 사용하여 수술 후 예후와 재발의 예측, 치료 방향의 결정에 적용하도록 권고하고 있다[1,2]. 이에, 본론에서는 재발의 위험도에 따른

Correspondence to Dong Jun Lim, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-2258-6009, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: ldj6026@catholic.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

분류와 이에 따른 수술 후 TSH 억제 요법 그리고 부갑상선 기능저하증(hypoparathyroidism)에 대한 칼슘/비타민 D 제제를 어떻게 투여하여야 하는지에 대해 최근 임상진료지침을 토대로 정리해 보고자 한다.

본 론

갑상선암 risk stratification system

2016년 대한갑상선학회에서는 갑상선결절 및 암 진료 권고안 개정안을 발표하였으며, 재발 위험도에 따른 분류를 사용하여 수술 후 예후와 재발의 예측 및 치료 결정에 적용하도록 권고하고 있다[1].

진료 권고안이 제시하는 저위험군은 아래와 같다.

- 1) 아래의 모든 항목을 충족하는 유두암(papillary carcinoma)인 경우
 - 국소 및 원격 전이가 없는 경우
 - 수술 후 육안적 병소가 모두 제거된 경우
 - 주위 조직으로의 침윤이 없고, 혈관 침범이 없는 경우
 - 나쁜 예후를 갖는 조직형(키르세포변이종, 원주형세포변이종, hobnail 변이종)이 아닌 경우
 - 방사성요오드 잔여 갑상선제거술 이후에 시행한 첫 번째 치료 후 전신스캔에서 갑상선 부위(thyroid bed) 이외에는 섭취가 없는 경우
 - 림프절 전이가 없거나, 미세림프절 전이(< 0.2 cm)가 5개 이하인 경우
- 2) 갑상선 내에 국한된 피막에 둘러싸인 여포 변이종 유두암인 경우
- 3) 갑상선 내에 국한된 여포암(follicular carcinoma)의 경우 혈관 침범이 없거나 4부위 이하인 경우
- 4) *BRAF*^{V600E} 변이 여부와는 관계없이 갑상선 내에 단독 혹은 다발로 위치한 미세유두암(micropapillary carcinoma)

중간위험군은 아래와 같다.

- 1) 수술 후 병리조직검사에서 갑상선 주위 연조직으로 현미경적 침윤 소견이 관찰되는 경우
- 2) 첫 번째 방사성요오드 잔여갑상선제거술(radioiodine remnant ablation) 후 전신스캔에서 갑상선 부위 이외의 경우 섭취가 있는 경우
- 3) 원발 종양이 나쁜 예후를 갖는 조직형이거나, 혈관 침범 소견이 있는 경우

4) 임상적으로 림프절 전이가 있거나(clinical N1), 3 cm 미만 크기의 림프절 전이(pathologic N1)가 5개를 초과하는 경우

5) 갑상선 외 침범이 있고 *BRAF*^{V600E} 돌연변이 양성인 다발성 미세유두암
고위험군은 아래와 같다.

- 1) 종양이 육안적으로 주위 조직을 침범한 경우
- 2) 종양을 완전히 제거하지 못하였거나 혹은 원격 전이가 있는 경우
- 3) 수술 후 혈중 갑상선글로불린(thyroglobulin, Tg) 농도가 높아서 전이가 의심되는 경우
- 4) 경부 림프절 전이의 최대 직경이 3 cm 이상인 경우 혹은 광범위한 혈관 침범(4부위 초과)이 있는 여포암의 경우

갑상선 수술 후 TSH 억제 요법의 이론적 근거 및 목표

갑상선암의 성장을 촉진하는 인자는 여러 가지가 알려져 있지만, 그중 TSH가 가장 강력한 영향을 미친다[3]. 갑상선 유두암과 여포암의 세포막에는 TSH 수용체(TSH receptor)가 발현되어 있으며, 이를 통하여 TSH가 영향을 미쳐 암세포의 증식에 관여한다[4]. 갑상선암 환자에서 갑상선호르몬 투여를 중단하여 혈청 TSH가 상승하면 암의 증식은 증가되며, 수술 후 갑상선호르몬을 투여하지 않거나 부적절한 용량을 투여한 경우 재발률이 높아진다[5,6]. 갑상선호르몬을 이용하여 TSH 억제 요법을 시행하면, 갑상선 분화암의 재발 및 암-특이 사망률을 낮출 수 있다는 보고들이 있다[5-8]. 하지만 갑상선암 수술 환자에서 혈청 TSH를 어느 정도까지 억제해야 가장 적절한지에 대한 기준은 아직까지 논란의 여지가 있다[2].

갑상선암 수술 후 갑상선호르몬을 보충하는 목적은 크게 두 가지이다. 첫째, 수술 후 발생하는 갑상선기능저하증을 교정하고, 둘째, 앞서 언급된 바와 같이 갑상선암의 가장 중요한 성장 인자인 TSH의 억제가 목적이다. 갑상선호르몬을 투여하여 TSH 억제를 어느 정도까지 해야 하는지는 참고문헌으로 가장 많이 인용되는 미국갑상선학회의 임상진료지침 및 대한갑상선학회의 갑상선결절 및 암 진료 권고안을 통하여 살펴보고자 한다.

TSH 억제 요법의 목표를 정할 때 고려되어야 할 사항

TSH 억제 요법을 어느 정도까지 해야 하는지에 대한 목표를 결정하기 위해서는 우선적으로 상기에 언급된 바와 같

이 risk stratification system에 근거하여 환자가 어느 위험군에 속하는지 확인이 필요하다. 또한, 수술 후 6-18개월 사이에 치료에 대한 반응을 평가하는 것이 중요하며, 이 결과에 따라 TSH 억제 요법의 목표가 달라지게 된다.

수술 후 6-18개월 사이에 치료에 대한 반응을 평가하여 그 결과를 다음과 같이 네 가지 반응으로 분류하며, 이를 dynamic risk stratification으로 부른다[1,2].

- 1) 완전 반응(excellent response): 임상적, 생화학적(TSH-억제 Tg < 0.2 ng/mL 혹은 TSH-자극 Tg < 1 ng/mL) 또는 구조적으로 질병의 증거가 보이지 않는 경우
- 2) 생화학적 불완전 반응(biochemical incomplete response): 구조적으로 질병의 증거는 관찰되지 않으나, Tg 수치가 비정상(TSH-억제 Tg ≥ 1 ng/mL 혹은 TSH-자극 Tg ≥ 10 ng/mL)이거나 항갑상선글로불린항체(antithyroglobulin antibody, anti-Tg Ab)가 지속적으로 상승된 경우
- 3) 구조적 불완전 반응(structural incomplete response): 국소적인 병변 혹은 전신 전이가 지속되거나 새로 확인된 경우
- 4) 불명확 반응(indeterminate response): 생화학적으로 비특이적이거나(0.2 ≤ TSH-억제 Tg < 1 ng/mL, 1 ≤ TSH-자극 Tg < 10 ng/mL, 혹은 anti-Tg Ab가 검출되나 안정적이거나 감소 추세) 혹은 구조적인 양성 혹은 악성을 확실히 분류하기 힘든 경우이거나 구조적인 질환의 증거 없이 anti-Tg Ab의 수치가 유지되거나 감소하는 경우

TSH 억제 요법의 목표는 환자가 어떤 위험군에 속하는지 및 수술 후 6-18개월 사이에 평가한 치료 반응의 결과에 따라 달라지며, 치료 반응을 결정하기 위해서 Tg값이나, Tg 변화의 양상을 반드시 확인하여야 한다. 뿐만 아니라, TSH 억제 요법의 고위험군 여부, 즉, 폐경 유무, 빈맥 유무, 골감소

증 혹은 골다공증 유무, 나이 > 60세, 심방세동의 유무에 대한 확인도 필요하다[8]. 이러한 많은 요인들이 고려하여 환자별 TSH 억제 요법의 목표가 결정된다.

갑상선암 수술 후 초기 TSH 억제 목표

- 1) 저위험군의 갑상선암 환자는 방사성요오드 잔여갑상선 제거 시행 여부에 관계 없이 혈청 Tg 농도에 따라 추적 기간 동안 유지해야 하는 혈청 TSH 농도가 결정된다. 대한갑상선학회 임상진료지침에서는 혈청 Tg가 측정되는지의 유무를 바탕으로 다음과 같이 TSH 목표를 권고하고 있다.
 - 혈청 Tg가 측정되지 않는다면, TSH를 0.5-2 mIU/L로 유지한다.
 - 혈청 Tg가 낮게 측정된다면, TSH를 0.1-0.5 mIU/L로 유지한다.
- 2) 저위험군 환자 중 갑상선엽절제술을 받은 환자는 추적 기간 동안 TSH를 0.5-2 mIU/L로 유지한다.
- 3) 중간위험군 갑상선암 환자는 Tg값에 상관없이 초기 TSH를 0.1-0.5 mIU/L로 유지한다.
- 4) 고위험군 갑상선암 환자는 초기 TSH를 0.1 mIU/L 미만으로 조절을 권장한다.

현재까지의 여러 연구들에서 고위험군 환자의 경우 초기 TSH를 0.1 mIU/L 미만으로 억제시키면 예후는 향상되었지만[6,7], 과도한 억제 치료로 인한 갑상선중독증은 위해를 초래하므로 각 환자마다 가장 적절한 TSH 목표를 설정하여 갑상선호르몬 용량을 조절해야 한다[1].

장기 추적 관찰 중 TSH 억제 목표

장기 추적 관찰 중 TSH 억제 목표를 설정하기 위해서는

Table 1. The goal of TSH suppression before and during follow-up after total thyroidectomy for low-risk patients

Risk stratification ^a	Initial TSH goal, mIU/L	TSH goal during follow-up, mIU/L	
Low risk	0.5-2.0 ^b	Excellent response	0.5-2.0
		Biochemical incomplete response	0.1-0.5
	0.1-0.5 ^c	Structural incomplete response	< 0.1 ^d
		Indeterminate response	0.5-2.0

The target TSH level is 0.5-2 mIU/L during follow-up in low-risk patients who have undergone lobectomy.

TSH, thyroid stimulating hormone.

^aRisk stratification system suggested by America Thyroid Association.

^bIf the serum thyroglobulin is not measured.

^cIf the measured serum thyroglobulin is low.

^dIf TSH suppression therapy is not contraindicated.

앞서 언급된 dynamic risk stratification을 고려하여야 한다.

- 1) 구조적 불완전 반응이 관찰되는 환자는 TSH 억제제의 특별한 금기가 없는 한 TSH 를 0.1 mIU/L 미만으로 유지한다.
- 2) 생화학적 불완전 반응을 보이는 환자에서는 초기 재발 위험도, 혈청 Tg 수치 및 변화 추이 그리고 TSH 억제 치료의 위험도를 고려하여 0.1-0.5 mIU/L로 유지함이 권고된다.
- 3) 치료에 완전 반응을 보이거나, 불명확 반응을 보이지만 재발의 위험도가 저위험군인 경우에는 TSH를 0.5-2 mIU/L로 유지한다.
- 4) 재발위험도가 초기에 고위험군이었지만 치료에 완전 반응 혹은 불명확 반응을 보이는 경우에는 수술 후 5년 동안 TSH를 0.1-0.5 mIU/L로 유지하고, 재발 여부에 대한 지속적인 추적 관찰을 시행한다.

수술 후 초기 및 장기 추적 관찰시 TSH 억제 목표에 대해서는 각 위험군 별로 표 1-3에 각각 정리하였다.

TSH 억제 요법을 위한 약제 선택, 투여 방법 및 용량

약제 선택

합성된 형태의 갑상선호르몬에는 레보티록신(levothyroxine, T4), 리오티로닌(liothyronine, T3) 및 레보티록신/리오티로닌 복합제 등이 있으며, 갑상선암 수술 후 TSH 억제 요법에서는 레보티록신이 선택 약제이다. T3은 충분한 T4 투여에도 무기력이나 기억 감퇴 등의 증상을 호소하는 경우 단기간 사용해 볼 수 있으나, 장기간 치료에서는 T3을 사용하지 않는 것이 일반적이다[9].

투여 방법 및 용량

정상적인 갑상선에서의 T4 생산량은 1일 약 80-100 mcg으로 알려져 있다. T4 제제를 경구로 투여하였을 때 투여량의

약 80% 정도가 소장에서 흡수가 되므로, T4 유지용량은 1일 100-125 µg 정도이며, 이는 1.6-1.8 µg/kg/day에 해당된다. 갑상선암 수술 후 TSH 억제 요법을 시행할 경우, 갑상선기능 저하증에서 단순히 부족한 갑상선호르몬을 보충할 때보다는 더 많은 양의 갑상선호르몬을 투여하게 된다. 만약, TSH 농도를 0.1 mIU/L 이하로 억제하고자 하면, 일반적으로 2.1 µg/kg/day에 해당되는 100-150 µg/day 정도의 T4를 투여한다 [9]. T4의 반감기가 약 1주일 정도임을 고려하여, 투여 시작 후 최소 6주(보통은 6-8주)에 갑상선 기능 검사(thyroid function test)를 시행하고, T4의 최적 용량이 결정되면 이후에는 6-12개월마다 갑상선 기능 검사를 시행하여 TSH 억제 요법의 목표에 도달하도록 T4 용량을 조절한다.

하지만, TSH 값이 측정되지 않을 정도의 과도한 억제는 피해야 한다. 한 연구에 따르면, TSH가 0.02 mIU/L 미만인 경우에 생존율은 오히려 줄어들었으며, 심혈관 질환 관련 사망률도 증가된 것으로 보고되었다[10]. 또한, 저위험군 및 중간위험군에 속하는 환자에서 TSH 억제 요법이 오히려 골다공증의 위험을 높였다는 보고도 있다[11]. 따라서 환자 중심(patient-centric)의 개별화된 TSH 억제 요법의 목표를 설정하여야 하며, TSH 억제 요법의 잠재적인 위해를 충분히 고려하여 필요시 이에 대한 관리도 하여야 한다. 골소실의 위험이 있는 폐경기 전후의 여자 환자들에서는 주기적인 골밀도 검사와 함께 칼슘제나 비타민 D 및 골강화제를 투여하거나, 빈맥의 증가를 방지하기 위하여 베타차단제의 병용 투여를 고려한다[1].

특수한 상황에서의 갑상선호르몬 복용

갑상선호르몬의 투여는 갑상선암 수술 후 갑상선기능저하증을 교정하며, 아울러 재발을 억제하기 위한 억제 요법으로서의 목적을 지니므로 TSH를 일정하게 유지하면서 복용 순응도를 유지하는 것이 환자 관리에서 가장 중요한 부분이

Table 2. The goal of TSH suppression before and during follow-up after total thyroidectomy for intermediate-risk patients

Risk stratification	Initial TSH goal, mIU/L	TSH goal during follow-up, mIU/L	
Intermediate risk	0.1-0.5	Excellent response	0.5-2.0
		Biochemical incomplete response	0.1-0.5
		Structural incomplete response	< 0.1 ^a
		Indeterminate response	0.1-0.5 ^b

TSH, thyroid stimulating hormone.

^aIf TSH suppression therapy is not contraindicated.

^bMaintain for 5 years after surgery; thereafter, alleviate suppression and monitor for recurrence.

Table 3. The goal of TSH suppression before and during follow-up after total thyroidectomy for high-risk patients

Risk stratification	Initial TSH goal, mIU/L	TSH goal during follow-up, mIU/L	
High risk	< 0.1	Excellent response	0.1-0.5 ^a
		Biochemical incomplete response	0.1-0.5
		Structural incomplete response	< 0.1 ^b
		Indeterminate response	0.1-0.5 ^a

TSH, thyroid stimulating hormone.

^aMaintain for 5 years after surgery, thereafter, alleviate suppression and monitor for recurrence.

^bIf TSH suppression therapy is not contraindicated.

라 할 수 있다. 갑상선호르몬 제제 투여를 하면서 경험할 수 있는 몇 가지 특수한 상황에 대해서 정리해 보고자 한다[12].

- 1) 환자가 복용 시기를 놓치면, 우선 알게 된 즉시 복용을 하도록 교육하거나, 혹은 다음 날 2배의 용량을 한꺼번에 복용하도록 한다.
- 2) 갑상선암 수술 환자의 경우와 같이 TSH 농도가 중요한 환자에서는 반드시 아침 식사 한 시간 전 공복에 복용을 하도록 교육하여야 하나[13], 단순 갑상선기능저하증에서 갑상선호르몬 보충을 목적으로 하는 환자의 경우 공복 복용의 순응도가 떨어질 경우 대안으로 아침 식사와 함께 혹은 식후 30분에 복용을 허용하기도 하나 갑상선호르몬 흡수에는 방해가 됨을 인지하여야 한다 [14].
- 3) 갑상선호르몬 제제는 타 약제와 같이 복용시 위장에서 흡수의 방해를 받아 호르몬 농도가 낮아질 수 있다. 특히, 칼슘제, 철분제, 위산억제제 등과 같이 복용하면 갑상선호르몬 흡수가 방해를 받게 되므로, 시간대를 달리 하여 복용해야 한다. 예를 들어, 위산억제제를 아침 식 전 대신 취침 전으로 변경 투여하는 것이 한 방법이다.
- 4) 음식을 필요로 하는 수술 등 단기간 갑상선호르몬을 복용하지 못하는 환자의 경우 최대 3일까지 갑상선호르몬을 복용하지 않는 것은 문제되지 않는다. 3일을 넘는 경우 경구 용량의 80% 수준으로 parenteral로 투여해야 한다.
- 5) 갑상선호르몬 복용 후 ‘알레르기 증상(allergic reaction)’을 호소하는 일부 환자가 있는데 이는 갑상선호르몬 성분 자체에 대한 알레르기라기보다는 착색제나 충전제 등에 대한 알레르기 반응일 가능성이 높다. 따라서, 색소가 없는 갑상선호르몬 제제로 교체 혹은 다른 용량의 제제를 나누어 혹은 합하여 처방한다. 예를 들어, 레보티록신 50 mcg에 이상 반응을 보이는 경우, 레보티록신

100 mcg 정제 0.5 T로 변경 처방을 해본다.

- 6) 만성 갑상선염에 의한 갑상선기능저하증, 갑상선암으로 갑상선전절제술을 한 경우, 여기에 방사성요오드 치료를 추가로 시행한 경우 등 다양한 갑상선기능저하증의 원인에 따라 환자가 복용하는 갑상선호르몬의 용량이 달라질 수 있음을 고려해야 한다.

갑상선 수술 후 합병증: 부갑상선기능저하증 관리

갑상선암 수술 후 발생하는 합병증 중 부갑상선기능저하증은 갑상선전절제술 후에 빈도가 높아, 한 연구에서는 갑상선전절제술 후 2.6%에서 영구적인 부갑상선기능저하증(permanent hypoparathyroidism)이 발생하는 것으로 보고하였으며 [15], 일반적으로는 발생된 환자의 약 60-70%에서는 일과성 저칼슘혈증이 나타나 4-6주 이내에 호전이 되지만, 나머지 30-40%에서는 부갑상선기능저하증이 호전되지 않다가, 결국 그중 15-25%에서는 6개월 이상 부갑상선기능저하증이 지속되는 만성 부갑상선기능저하증으로 이행된다[16]. 수술 직후부터 저칼슘혈증(hypocalcemia)의 증상을 확인하여야 하며, 혈청 칼슘 농도, 특히 이온화 칼슘(ionized calcium) 농도 및 부갑상선호르몬(parathyroid hormone) 측정도 필요하다.

지난 2015년, 유럽내분비학회(European Society of Endocrinology)에서는 부갑상선기능저하증에 대한 임상진료지침을 제시한 바 있다. 이 진료지침에서는 갑상선 수술 후 발생한 부갑상선기능저하증 치료에 대해 다음과 같이 제안하고 있다[16].

- 1) 저칼슘혈증이 확인되고 연관된 증상이 관찰되면, 칼슘을 공급해 주어야 하는데, 이 때 활성 비타민 D (activated vitamin D)와 함께 보충한다.
- 2) 만약 활성 비타민 D를 투여하지 못하는 경우 콜레칼시페롤(cholecalciferol)과 같은 칼시페롤(calciferol) 제제를 투여하여도 된다.

- 3) 활성 비타민 D는 하루 400-800 IU로 투여하며, 저칼슘 혈증의 증상이 나타나지 않고, 혈청 칼슘 농도가 정상 범위를 유지할 수 있도록 칼슘과 비타민 D의 용량을 조절한다.
- 4) 24시간 소변 칼슘 배출량을 측정하여, 고칼슘뇨증(hypercalciuria)이 관찰되면 티아지드계(thiazides) 이뇨제 사용이 혈청 칼슘 농도 상승에 도움이 될 수 있다.
- 5) 부갑상선기능저하증의 치료에 저마그네슘혈증(hypomagnesemia)의 교정도 도움이 되나, 부갑상선호르몬 제제를 직접 투여하는 것은 권고되지 않는다.

결 론

갑상선분화암 수술 후 갑상선호르몬 보충은 수술 후 발생된 갑상선기능저하증의 관리 및 갑상선암의 재발을 억제하는 TSH 억제 요법이 필요하다. 하지만, 과도한 갑상선호르몬의 투여로 인한 심혈관계 및 골다공증 위험의 증가를 고려하여, 일정 기간 TSH 억제 치료 후 재발이 나타나지 않으면 적절한 용량으로 감량하여 유지하는 것이 필요하다. 갑상선호르몬의 적절한 치료 용량은 재발의 위험도와 추적 관찰 시의 치료에 대한 반응 및 갑상선호르몬 치료의 위험 요인을 다각도로 평가하여, 환자 개인별 TSH 목표에 맞는 철저한 처방 전략이 필요하다. 아울러, 갑상선 수술 후 발생하는 부갑상선기능저하증의 경우 일시적 부갑상선기능저하증인지 혹은 영구적 부갑상선기능저하증인지의 감별을 하여야 하며, 저칼슘혈증이 관찰되거나 칼슘 감소에 의한 증상이 확인되면, 칼슘 및 비타민 D의 투여를 통하여 증상을 호전시키고, 혈청 칼슘 농도를 정상 범위로 유지시키고자 노력하여야 한다.

중심 단어: 갑상선암, 부갑상선기능저하증, 칼슘, 비타민 D

REFERENCES

1. Yi KH, Lee EK, Kang HC, et al. 2016 revised Korean thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Int J Thyroidol* 2016;9:59-126.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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;26:1-133.
3. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1065-1072.
4. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-1463.
5. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002;34:554-564.
6. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-4323.
7. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-744.
8. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:135-146.
9. Jo B. *Clinical Thyroidology*. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company, 2014:520-524.
10. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* 2013;31:4046-4053.
11. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:300-307.
12. Braverman LE, Cooper DS. Treatment of hypothyroidism. In: Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
13. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3905-3912.
14. Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid* 2013;23:779-784.
15. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996;20:88-93.
16. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European society of endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015;173:G1-G20.