

갑상선 결절의 진단과 추적관찰

울산의대 강릉아산병원 나동규

1. 갑상선 결절 환자의 영상의학과 진료 개요
2. 갑상선 결절 및 암 빈도
3. 갑상선 결절 진단
4. 갑상선 결절 환자의 병리진단검사 결정 기준
5. 초음파 추적관찰 및 치료 결정
6. 저위험 미세유두암의 적극적 관찰 (Active Surveillance) 결정

* 핵심 국내진료지침서 (권고안)

- 대한갑상선영상의학회:

Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. Korean J Radiol. 2021;22(12):2094-2123.

Lee MK, Na DG, Joo L, Lee JY, Ha EJ, Kim JH, Jung SL, Baek JH. Standardized Imaging and Reporting for Thyroid Ultrasound: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendation. Korean J Radiol. 2023;24(1):22-30.

- 대한갑상선학회

Park YJ, et al. Korean Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules 2024. Int J Thyroidol 2024;17(1): 208-244.

1. 갑상선 결절 환자의 영상의학과 진료 개요

1) 갑상선 외래진료

- 진료 목적: 갑상선 결절 환자 진료는 결절의 적절한 진단, 관리, 및 치료를 목표로 한다.
- 진료 내용: 결절 질환에 대한 적절한 상담, 진단, 관리 및 치료로 구성된다.
- 우리나라의 경우 결절 환자의 다수가 다양한 무증상 incidentaloma로 내원하고 불필요한 anxiety를 흔히 갖게 되기 때문에 아래 내용을 포함한 상담이 도움이 된다.

(1) 결절은 매우 흔하게 발견된다 (성인, 약 50%),

(2) 결절의 대부분은 치료 대상이 아니며 무증상으로 발견된 경우 암은 드물다 (2-6%).

(3) 갑상선암이 진단되어도 대부분은 안전하게 관리 및 치료될 수 있다.

- 갑상선 결절의 진단은 임상진단, 초음파 영상진단, 병리진단으로 구성된다.

- 갑상선 결절의 관리 및 치료는 초음파 진단과 임상 소견을 종합하여 결정되며, 약물 치료는 효과가 없고, 초음파 관찰(US surveillance), 중재적 절제 치료 (ablation therapy), 수술 결정으로 구성된다.

2) 의뢰 환자 진료

- 진료 목적: 의뢰된 갑상선 결절 환자 진료는 초음파 영상진단 및 조직검사 등 의뢰된 검사 및 진료의 수행을 목표로 한다.
- 진료 내용: 의뢰된 적절한 갑상선 영상의학 검사 및 진료 내용으로 구성된다.
- 본질적으로는 의뢰되어 수행하는 진료 내용은 영상학과 외래에서 직접 환자를 진료하는 경우와 동일하나, 타과 의사에 의해 의뢰되어 수행하는 진료이기 때문에 아래의 측면을 고려해야한다.
 - (1) 환자의 초음파 진단 최종 결과 상담과 치료 결정은 의뢰한 주치의가 판단하여 결정하게 된다.
 - (2) 따라서 검사과정에서 환자와의 소통 시 이러한 점을 고려하여 치료 결정에 혼선이 발생하지 않도록 해야 하고, 세부 사항은 각 기관별로 타과의사들과의 협진 내용에 따라 차이가 있다.
 - (3) 의뢰에 의한 영상의학 진료는 환자의 임상 소견에 기초 하고 진료지침서를 기반으로 한 임상적 치료 관점에서 적절하게 수행되어야 한다. 즉, 초음파 판독 보고서 등 진료 내용은 대한갑상선학회 및 대한갑상선영상의학회 진료 지침서에 따라서 표준적 용어와 내용으로 수행되어야 한다 (1-3).

2. 갑상선 결절 및 암 빈도

1) 결절의 발견 빈도

- 초음파 검진(screening)에서 갑상선 결절의 발견률은 소아 약 50% (Fukushima Health Management Survey), 성인 38-67%로 매우 높다(Table 1) (4-7).
- 갑상선 결절 빈도는 연령이 높아질 수록 증가하지만, 성인에서 성별 차이는 분명치 않다(8).

2) 갑상선암의 발생 빈도

- 갑상선암은 US screening을 시행한 성인에서 1-2.5%, 발견된 결절의 2-6%에서 갑상선암이 발견되고 (2-4), 소아의 경우 Fukushima health management survey report (4, 10)에 따르면 US screen을 통해 발견된 갑상선암 (>5 mm)은 해당 지역 전체 소아 인구의 약 0.02-0.04%, 발견된 결절에서 약 0.05-0.1% 정도로 추정되며, autopsy 에서 발견되는 subclinical PTC 빈도는 13%로 매우 흔한 종양이다(9).
- 일반적으로 갑상선암의 발견률은 여성이 남성 보다 높지만, subclinical small (≤ 2 cm) PTC의 발견율만 여성에서 높으며 autopsy에서의 갑상선암 빈도 및 진행암은 성별 차이가 없다(9).

Table 1. Prevalence of Thyroid Incidentaloma and Thyroid Cancer

Thyroid Incidentaloma		Thyroid Cancer	
US (screening)	약 50% (38-67%) ^{1, 5-7}	US screen population	
CT/MRI	16-17% ¹	Child ≤ 18	0.02-0.04% ^{4,10}
PET/CT	1-2% ¹	Child with nodule	0.05-0.1% ^{4,10}
Autopsy	60% ¹	Adult	1-2.5% ^{1, 5-7}
		Adult with nodule	2-6% ^{1, 5-7}
		Palpable nodule	5% ^{1, 5-7}
		Nonpalpable nodule undergoing FNA	8-12% ¹
		Autopsy (subclinical PTC)	13% ⁹

		Incidence rate of thyroid cancer ¹¹	
		Global incidence per 100, 000 (2020)	10.1 (women) 3.1 (men)
		Korea incidence per 100, 000 (2020)	44.6 (women) [2020 국내 통계: 약 60]

3. 갑상선 결절의 진단

- 갑상선 결절의 진단 목적은 적절한 치료를 결정하기 위한 것이다.
- 갑상선 결절환자에서 진료의 중요 내용은 첫째, 증상이 있는 경우 이에 대한 적절한 치료를 수행하고, 둘째, 즉각적 치료가 필요한 고위험 갑상선암 유무를 정확히 진단하는 것이다.

증상 유발 결절: 증상을 유발하는 결절은 대부분 결절이 팽창하거나 염증에 의해서 통증과 불편감을 초래하는 hemorrhagic cyst 혹은 painful subacute thyroiditis 인 경우이며, 낭종은 cyst aspiration으로 증상을 신속히 완화 시킬 수 있고, 아급성 갑상선염은 증상이 심한 경우 스테로이 약물로 효과적 치료가 가능하다. 단, 빠르게 자라는 드문 림프종, 미분화암과 같은 악성도가 높은 암이 목의 증상과 부종을 유발할 수 있기 때문에 염증성 질환으로 오진하지 않도록 주의해야 하며, 임상 및 영상소견이 전형적이지 않으면 병리진단검사가 필요하다.

* **Rapidly growing painful mass:** 1) Acute hemorrhagic cyst. 2) Subacute granulomatous thyroiditis, acute infectious (pyogenic) thyroiditis. 3) High grade malignancy (lymphoma, anaplastic carcinoma)

고위험 갑상선암: 진행암 혹은 예후가 나쁜 갑상선암을 의미하며, 이는 1) 림프절 혹은 원격전이 2) 갑상선 주변 장기의 침범 3) 예후가 불량한 고등급 악성종양, 수질암이 해당한다.

- 치료 결정을 위한 갑상선결절의 진단은 1) 증상, 촉진, 혈액검사에 기초한 기본적 임상 진단, 2) 초음파 영상진단, 3) 조직검사를 통한 병리진단으로 이루어진다.
- 일반적으로 결절 의심환자는 경부 증상이 있는 경우와 증상은 없으나 다른 검사에서 발견된 우연종으로 구분할 수 있다. 경부 증상이 있어서 내원한 환자는 상대적으로 즉각적 치료 대상 가능성이 높기 때문에 임상적 중요도가 상대적으로 크며, 악성 종양 위험도를 높이는 일반적인 임상 소견들은 아래와 같다 (Table 2)

Table 2. Features Suggesting Increased Risk of Malignant Potential (12)

- History of head and neck irradiation
- Family history of medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia type 2, papillary thyroid carcinoma
- Age <14 or >70 years
- Male sex
- Growth of the nodule
- Firm or hard nodule consistency, Fixed nodule
- Persistent dysphonia, dysphagia, or dyspnea
- Cervical adenopathy

1) 임상진단

대부분의 갑상선 결절은 양성, 악성 모두 증상을 유발하지는 않으며 크기가 커지면 주로 무증상의 anterior neck mass로 나타나지만, 드물게 통증 등 국소 경부 증상을 유발할 수 있다.

* 갑상선암 의심 증상 및 촉진 소견

- (1) 결절이 만져지면서 원인이 불명확한 voice change 혹은 stridor, dyspnea 증상
- (2) 결절이 만져지면서 림프절이 커져있는 경우.
- (3) Hard, fixed thyroid mass.
- (4) Rapidly growing painless mass (high grade malignancy: lymphoma, anaplastic carcinoma)

2) 초음파 영상진단

초음파 검사는 갑상선 결절 의심 환자에서 청진기와 같은 일차적 검사법으로 임상적 역할이 정립되어 있으며 치료 결정을 위한 가장 중요한 진단적 역할을 갖는다.

*갑상선 결절 환자에서 초음파 진단의 임상적 역할은 아래와 같이 요약된다.

- (1) 갑상선 결절 유무 판정, (2) 갑상선 결절의 초음파 암 위험도 판정, (3) 갑상선 결절의 병리진단검사(세침흡인검사 혹은 중심바늘생검) 대상 결정, (4) 갑상선 결절 환자에서 병리진단검사후 추적 검사 및 치료 결정, (5) 경부 전이 림프절의 진단 및 림프절의 병리진단검사 대상 결정, (6) 갑상선암 혹은 암 의심 결절의 수술 전 침범 범위 평가, (7) 수술 후 재발암 진단으로 요약된다.

이러한 역할 중에서 가장 핵심적인 역할은 갑상선 결절의 암 위험도 판정과 갑상선 결절의 병리진단검사 대상을 결정하는 것이다. 결절의 US malignancy risk stratification은 아직 국제적으로 통일되어 있지 않으며, 여러 국제 갑상선학회권고안들에서 여러 system들이 제시되고 있다. 국내의 경우 대한갑상선영상의학회/대한갑상선학회에서 권고하는 2021 K-TIRADS 초음파 진단 체계를 표준적으로 사용한다(1, 3).

3) 병리 진단 (FNA, CNB)

(1) 갑상선 결절의 병리진단검사법

세침흡인검사(FNA)는 결절의 병리진단법의 안전하고 비교적 효과적인 일차적 검사법으로 정립되어 있다. 중심바늘생검(CNB)는 1990대 중반에 미국에서 처음 발표된 이후 2010년 이후 검사 기구의 발전과 함께 사용이 증가하고 있으며 숙련된 시술자가 시행하는 경우 FNA와 유사한 안전도를 갖는다. CNB는 FNA의 진단 제한점을 극복할 수 있는 장점을 갖고 있기 때문에 FNA에 보완적 병리진단검사법으로 사용되고 있으며, FNA에서 nondiagnostic (category 1) 혹은 AUS (category III) 진단 결절에서 repeat FNA 보다 유용하다. CNB를 일차적으로 사용해야 하는 필수 적응증은 예후가 불량한 고등급 갑상선암(림프종, 미분화암, 수질암, 전이암 등)이 의심되는 경우이며 이러한 종양들에서는 FNA 진단 정확도가 높지 않기 때문이다. 또한, FNA로 미진단 결과 가능성이 높은 결절(심한 석회화 결절 혹은 낭성 우세 결절), 여포종양 의심 결절, 암위험도가 높은 K-TIRADS 5 결절에서 CNB의 진단 정확도가 높은 점을 고려해서 일차적 검사법으로 사용할 수 있다(13).

FNA의 병리 진단 기준은 국제적으로 Bethesda system이 미국을 중심으로 주로 사용되고 있으

나 유럽의 경우는 이태리 및 영국의 병리 기준이 사용되고 있다(14-16). 국내에서는 Bethesda system이 표준적 진단 체계로 사용되고 있다. CNB의 표준적 병리학적 진단 기준은 국제적으로 정립되어 있지 않으나, 국내의 경우 대한병리학회에서 제안한 6 category 병리 기준이 임상에서 표준진단법으로 사용되고 있다(17).

(2) 림프절의 병리진단검사법

갑상선 결절 환자에서 림프절 전이가 의심되는 경우에는 FNA가 일차적 검사법이며 갑상선 조직에 의한 오염도가 우려되지 않는 경우 FNA와 갑상샘글로불린(thyroglobulin) 측정 검사를 함께 시행하는 것이 필요하다. 단, 분화암이 아닌 고등급 악성종양이 의심되거나 비갑상선암에 의한 전이 림프절이 의심되는 경우에 CNB가 FNA보다 정확하여 이러한 경우에서 CNB가 일차적으로 사용될 수 있고, FNA 결과에서 진단이 불명확한 경우에 CNB가 이차적 검사로 사용될 수 있다.

4. 갑상선 결절 환자의 병리진단검사 결정 기준

1) 고위험 갑상선암 의심 환자의 갑상선 결절

고위험 갑상선암이 의심되는 소견이 있는 경우는 즉각적인 치료가 필요하기 때문에 적극적인 진단 검사가 필요하다. 즉, 림프절 혹은 원격 전이, 명백한 주변 장기의 침범, 예후가 나쁜 수질암이 의심되는 고위험 갑상선암 의심 환자에서는 발견된 결절의 크기와 무관하게 가장 암이 의심되는 결절 즉, 가장 높은 K-TIRADS 범주에 해당하는 결절에서 병리진단검사가 권고된다.

전이 의심 림프절이 발견된 경우에는 림프절에서 FNA가 시행되어야 하고, 진단 정확도를 증가시키기 위해서 외측 경부 림프절인 경우 혹은 갑상선에 의한 오염이 우려되지 않는 중양 경부 림프절에서는 thyroglobulin 측정 검사를 함께 시행하는 것이 필요하다. 전이 의심 림프절은 림프절 단경이 3-5 mm 보다 큰 경우에서 FNA를 시행하며, 미결정(indeterminate) 림프절은 림프절 단경이 5 mm 보다 큰 경우에 시행될 수 있다 (1). 드물게 전이 의심 림프절은 있으나 갑상선 결절이 발견되지 않거나 매우 작은 경우, 작은 크기의 K-TIRADS 2 혹은 K-TIRADS 3 결절만 있는 경우는 림프절에서만 FNA를 시행한 후 검사 결과에 따라 추가적으로 갑상선 결절에 대한 병리진단검사를 결정한다.

2) 고위험 갑상선암 의심 소견이 없는 갑상선 결절

고위험 갑상선암 의심 소견이 없는 경우 갑상선 결절의 병리진단검사의 시행은 결절의 K-TIRASDS 범주와 결절 크기에 의해 결정된다 (Table 3). K-TIRASDS 범주는 결절의 암위험도 예측 인자이며 결절의 크기는 갑상선암의 예후와 연관된 인자이다. 일반적으로 결절 크기의 증가가 암위험도를 높이지는 않으나 갑상선암의 크기가 클수록 예후가 나쁘고 갑상선암의 크기가 큰 경우 (> 2 cm) 전이암 위험도가 증가하는 점을 고려하여 병리진단검사를 위한 결절 크기 기준이 2021 K-TIRADS에서 개정되었다 (1). 2016 K-TIRADS와 비교하여 2021 K-TIRADS에서 병리진단검사의 결절 크기 기준이 K-TIRADS 3 및 K-TIRADS 4 에서 상향 조정되었으며, 이는 크기가 2 cm 이하인 결절에서 2016 K-TIRADS의 병리진단검사 시행 기준이 암 진단의 예민도는 높으나 불필요한 병리진단검사가 높은 단점을 보완하고자 하였으며, 예민도가 약간 낮더라도 1-2 cm 크기의 갑상선 암은 대부분 저위험 암에 해당하여 초음파 추적 검사로 추적 관리가 가능한 점을 고려하였다.

- 1 cm 보다 큰 갑상선 결절

2021 K-TIRADS에서 K-TIRADS 3 결절은 2 cm 보다 큰 경우에 병리진단검사 대상에 해당하고, K-TIRADS 4 결절은 1-1.5 cm 보다 큰 경우에 병리진단검사가 권고된다. K-TIRADS 4 결절은 1-1.5 cm 의 범위의 기준으로 개정되었는데, 이는 K-TIRADS 4 결절은 초음파 유형에 따라서 암 위험도의 범위(10-40%)가 넓기 때문에 일차적으로는 1.5 cm 기준을 적용해야 하나, 결절의 초음파 소견, 결절 위치, 임상적 위험인자 (환자 증상 및 양전자단층촬영 섭취 등), 환자 요인(연령, 동반질환, 선호도 등)을 고려하여 병리진단검사 임상 소견에 따라서 유연하게 진료에 적용 가능하도록 하였다. K-TIRADS 2인 경우 2016 K-TIRADS에서는 해면 모양 결절이 2 cm 보다 큰 경우에 선택적으로 병리진단검사를 할 수도 있다고 권고했으나, 2021 K-TIRADS에서는 병리진단검사 대상에서 제외하였으며, K-TIRADS 2 결절인 경우 결절이 지속적으로 커지거나 크기가 커서 증상이나 미용상의 문제로 치료가 필요한 경우에만 선택적으로 치료 전 병리진단검사가 권고된다.

Table 3. US-Based Biopsy Criteria for Thyroid Nodules in 2021 K-TIRADS (1)

Category	Suggested malignancy Risk (%)	Biopsy Size Threshold
High suspicion (K-TIRADS 5)	> 60	> 1.0 cm
Intermediate suspicion (K-TIRADS 4)	10-40	> 1.0 ~ 1.5 cm*
Low suspicion (K-TIRADS 3)	3-10	> 2.0 cm
Benign (K-TIRADS 2)	< 3	Not indicated
*If there are no particular risk factors, the 2021 K-TIRADS recommends biopsy for nodules > 1.5 cm for K-TIRADS 4. However, within this range (1-1.5 cm), the decision for biopsy should be determined based on the ultrasound features, nodule location, clinical risk factors (FDG avid on PET scan, familial cancers, worrisome symptoms), and patient characteristics (age, comorbidities, and preference).		

- 1 cm 이하의 갑상선 결절

1 cm 이하 결절에서 병리진단검사는 일상적으로 권고되지 않으나 선택적으로 시행할 수 있는 경우를 2021 K-TIRADS에서 명확히 하였다.

A. 즉각적 수술이 필요한 미세갑상선암 의심 경우

: 고위험 갑상선암 의심 소견은 없으나 5 mm 보다 크고 1 cm 이하인 TIRADS 5 결절 중 결절이 기도에 직각 혹은 둔각으로 부착되어 추후 암의 기도 침범 우려가 있거나, 되돌이후두신경 (recurrent laryngeal nerve) 주행 경로를 따라 후 내측 갑상선 피막에 부착되어 위치하고 결절과 기도 사이의 정상 갑상선 실질이 소실된 경우에는 갑상선암으로 진단되면 즉각적 수술 치료가 필요하고 적극적 관찰(AS, active surveillance) 대상에서 제외되기 때문에 병리진단검사가 필요하다.

B. 적극적 관찰 등 치료 결정을 위한 경우

: 5 mm 보다 크고 1 cm 이하인 TIRADS 5 결절 중에서 기도 부착 혹은 되돌이후두신경 주행 경로에 위치하지 않으며 AS 대상인 경우에 환자와 상의하여 AS 등 치료 결정을 위해 병리진단검사를 선택적으로 시행할 수 있다. 단, 초음파 소견상 미세유두암이 의심되는 K-TIRADS 5 결절에서 AS는 환자와 상의하여 병리진단검사 없이 시행될 수 있으며, 환자가 다른 심각한 동반질환을 갖고 있거나 고 연령인 경우 등에는 병리진단검사 없이 AS를 시행하는 것이 적절하다.

* 1 cm 이하의 결절에서 병리진단검사 결정 기준에 대한 고려사항

첫째, 1 cm 이하 결절 중에서 K-TIRADS 5가 아닌 경우는 림프절 전이 등 고위험 갑상선암 의심 소견이 없는 경우 병리진단검사 대상이 아니며, 초음파 추적검사가 권고된다 (1).

둘째, 5 mm 이하의 갑상선암은 전이 소견이 없는 경우 치료로 인한 이득의 근거가 아직 없어 일반적으로 치료 대상이 아니며 병리학적 진단이 필요하지 않다. 따라서, 5 mm 이하의 K-TIRADS 5 결절은 결절의 위치와 상관 없이 비록 갑상선 암이라고 하더라도 림프절 전이 등 고위험 갑상선암 의심 소견이 없는 경우 적극적 치료 대상이 아니기 때문에 병리진단검사 없이 초음파 추적검사가 권고된다.

셋째, 소아의 경우 아직까지 국내외로 갑상선 결절의 병리진단검사 기준은 확립되어 있지 않으나, 미국의 진료지침서와 최근 연구 결과들에 기초하면 성인과 동일하게 K-TIRADS 기준을 적용하는 것이 적절하다고 평가된다 (18-20). 소아 및 청소년에서는 아직까지 AS가 적용될 수 없기 때문에 갑상선암으로 진단이 되는 경우 수술이 표준 치료법이다. 소아에서도 현재 5 mm 이하의 미세유두암의 경우 수술적 치료가 필요하다는 근거가 없고, 소아에서는 상대적으로 병리진단검사 시술이 쉽지 않은 점을 고려할 때, 성인과 동일하게 5 mm 이하의 K-TIRADS 5 결절은 병리진단검사 없이 초음파 추적관찰이 권고된다 (21).

5. 초음파 추적관찰 및 치료 결정

1) 병리진단검사 적용대상이 아닌 결절의 추적 검사

(1) 결절의 추적검사 주기와 기간은 결절의 초음파 암 위험도 (K-TIRADS)와 결절 크기를 기초로 환자의 선호도와 임상 소견을 고려하여 결정한다.

- 초음파 추적검사에서 결절의 크기 증가 혹은 감소에 대한 판정 정의는 최소 두개 결절 지름에서 20% 및 2 mm 보다 크기 차이가 나거나 부피가 50% 보다 변화를 보인 경우에 해당한다.

- 초음파 추적 검사에 대한 국제적 표준 지침은 아직 정립되어 있지 않으나 2021 K-TIRADS 권고안은 Table 4로 요약된다.

- 초음파 추적 검사의 최종 종료 시점에 관하여 아직 정립되지 않았으며 환자 특성을 고려하여 결정되나, TIRADS 2, K-TIRADS 3 결절에서는 일반적으로 5년까지 크기 변화가 없고 다른 암 의심 소견이 없는 경우 결절 크기에 따라 US 추적 검사는 5년 이후에 시행 혹은 종료 가능하다.

- 초음파 추적검사 기간 중에 고려해야 하는 세부 사항들은 아래와 같다.

- 1) 크기가 증가하였으나 병리진단검사 기준에 미치지 못하는 경우 US 추적 검사를 지속한다.
- 2) 추적검사 중 결절의 초음파 유형(K-TIRADS category)이 변한 결절은 크기가 유의하게 감소되지 않은 경우에 새로이 변화된 K-TIRADS를 기준으로 병리진단검사 시행을 결정한다.
- 3) 결절 크기가 유의하게 감소한 경우에는 초음파 추적 기간을 늘리거나 중단할 수 있다.
- 4) 10 mm 이하의 K-TIRADS 3 결절은 2-5년 시점에 추적검사를 고려하고, 10 mm 이하의 K-TIRADS 2 결절은 초음파 추적 검사 없이 임상적 관찰(clinical surveillance without US follow-up) 혹은 5년뒤 초음파 추적검사를 고려한다.
- 5) 초음파 추적검사 중 유의한 결절 크기 증가로 인해 국소 압박 증상 혹은 경부 돌출 증상이 초래된 경우는 K-TIRADS 와 무관하게 병리진단검사 혹은 치료적 낭종 흡인을 시행할 수 있다.

Table 4. Follow-Up for Nodules that Do not Meet the Biopsy Criteria (1)

K-TIRADS	SIZE	US Follow-up	
		Up to 5 years	After 5 years
High suspicion (K-TIRADS 5)	≤ 10 mm	every 6 months for 1–2 years followed by every year	Every year
Intermediate suspicion (K-TIRADS 4)	≤ 10-15 mm	1, 3, 5 year	Every 3-5 years
Low suspicion (K-TIRADS 3)	≤ 20 mm	1, 3, 5 year	Every 5Y or stop
Benign (K-TIRADS 2)	-	2-5 year	5Y or stop

2) 병리진단검사 이후 추적검사 및 치료 결정

병리진단검사 결과에 따른 치료 결정은 최근 개정된 주요 권고안들에서 세부 내용에 차이가 있으나 공통적으로 초음파 소견을 기초로 치료 결정을 권고하고 있다 (1, 3, 22)

(1) Nondiagnostic: Repeat FNA or CNB

- **K-TIRADS 5: Repeat FNA or CNB within 6 months**
- **K-TIRADS 4 or 3: Repeat FNA or CNB within 12 months**

- FNA nondiagnostic 결절의 암위험도는 5-20%로 제시되어 있으나(14), 이 진단은 초음파 유형에 따른 각 결절의 malignancy risk에 유의한 변화를 주지 않으며 결절의 초음파 암위험도와 비슷하다(23). 따라서 nondiagnostic 결과로 인해 결절들에서 임상적인 진단 필요성이 감소하지 않기 때문에 Repeat biopsy가 기본적으로 필요하며, 대부분의 권고안에서 repeat biopsy가 권고된다.

- Repeat biopsy 검사 시점은 바로 재검사를 하여도 병리 진단에 문제가 없으나, 암 위험도에 따라서 재검사 시점이 달라질 수 있다. 즉, 고위험 암이 의심되는 환자에서는 즉각적인 재검사가 필요할 수 있으나, FNA에서 nondiagnostic rate 발생률이 높은 partially cystic nodule에서는 고위험암 소견이 없는 경우 결절의 암 위험도가 낮고 간혹 spontaneous regression을 할 수 있는 점을 고려하여 1년 시점 정도에 시행하는 것이 적절하다.

- FNA에서 nondiagnostic rate는 양성 우세 결절 혹은 석회화가 심한 결절에서 높게 발생하는데, FNA에서 nondiagnostic 결과를 보인 경우 repeat FNA 보다는 CNB가 보다 효과적이다.

(2) Benign: observation, selective repeat FNA

- **K-TIRADS 5: Repeat FNA within 12 months**
- **K-TIRADS 4 or 3: US follow-up at 24 months**

- FNA benign 결과의 위음성율은 매우 낮으며 (1-2%) (14) 일반적으로 repeat FNA는 필요하지 않다. 그러나 위음성율은 초음파 소견과 연관되어 있기 때문에 초음파 소견을 고려한 관리 및 추적검사가 필요하다.

- K-TIRADS 5 결절

: 초음파 높은 의심(high suspicion) 결절은 위음성율이 상대적으로 높기 때문에 (3-18%) K-TIRADS 5 결절에서는 암 위험도를 고려하여 1년 이내에 repeat FNA가 권고된다 (1).

- K-TIRADS 4 or 3 결절

: 일반적으로 2년 뒤에 초음파 추적검사가 권고된다. 단, 추적 검사 후 아래의 경우에는 repeat biopsy가 고려될 수 있다. 첫째, 추적 관찰에서 유의한 크기 증가, 결절로 인한 증상 발생, 초음파 소견상 암의심 소견이 새로 나타난 경우, 둘째, Ablation therapy가 고려되는 경우, 셋째, 크기가 3-4 cm 이상 큰 결절. 논란이 있으나 크기가 큰 결절의 경우 위음성 빈도의 증가 가능성이 존재하며, 여포 종양에 대한 우려가 있는 경우 고려될 수 있다.

- 2회 Benign FNA 진단 결절

: 암 위험도는 거의 없기 때문에, cancer screening 목적의 추적 초음파 검사 혹은 추적 병리진단 검사는 필요하지 않다. 단, 임상적으로 암 우려가 남아 있거나, 크기 증가로 인해 적극적 치료 결정이 필요하다고 판단되는 경우는 선택적으로 추적 초음파 검사가 시행될 수 있다. 또한, 결절로 인한 경부 증상이 유발되어 thermal ablation을 계획하는 경우에는 여포암에서 드물게 FNA가 반복적 양성 결과를 보일 수 있기 때문에 CNB가 위음성을 최소화하는 데에 도움이 될 수 있다.

(3) Atypia of undetermined significance (AUS): Repeat biopsy, US surveillance, diagnostic surgery

- K-TIRADS 5: Repeat FNA or CNB within 6 months

- K-TIRADS 4 or 3: Repeat FNA or CNB within 12 months (US surveillance or molecular test)

- AUS로 진단된 결절의 치료 결정은 논란이 많으며 권고안에 따라서 다소 차이점이 있다. 주로 repeat biopsy (FNA or CNB)가 권고되지만 repeat FNA의 경우 그 효과에 논란이 존재하여, 결절의 임상소견, 병리 소견, 초음파 소견을 종합하여 암 위험도가 낮다고 판단되면 US surveillance, 암 위험도가 매우 높으면 diagnostic surgery가 시행될 수 있다.

- AUS 진단이 된 결절의 암 위험도는 13-30%로 제시되어 있으나(14), 각 결절의 암 위험도는 결절의 초음파 소견에 주로 의존한다(23). AUS는 세포 소견에 따라서 암 위험도 차이가 있는데, PTC가 의심되는 nuclear atypia 결절은 follicular neoplasm이 의심되는 architectural atypia 보다 암 위험도가 높다.

- 일반적으로 AUS 결절은 repeat biopsy를 시행하는 것이 권고되는데, 이는 약 50%에서는 양성 결절로 진단이 될 수 있어 치료 결정이 달라지고 불필요한 diagnostic surgery를 방지할 수 있기 때문이다. 국내에서는 아직 임상적 사용이 제한적이지만, cancer를 배제하여 불필요한 diagnostic surgery 방지하기 위한 치료 결정을 위해 "rule-out" molecular test가 도움이 될 수도 있다.

(4) Follicular neoplasm: diagnostic surgery (most)

All nodules: Diagnostic lobectomy, US surveillance or molecular test

- 여포종양 (Follicular neoplasm)으로 진단된 결절은 follicular variant PTC 혹은 follicular thyroid cancer 등의 여포성 암 위험도가 높고 (23-34%) (14), repeat biopsy의 추가적 이득이 낮으며 FNA 혹은 CNB로 악성 여포종양 진단이 불가능하기 때문에 일반적으로 수술이 권고된다. 외국에서는 molecular test를 암 위험도 예측과 수술 결정에 활용하고 있으나 국내에서는 아직 사용이 매우 제한적이다.

- 단, 일반적으로 크기가 작고 (≤ 2 cm) 초음파 검사에서 고위험 갑상선암 의심 소견이 없는 경우에 임상 소견 및 환자 특성을 고려하여 초음파 추적검사를 시행하고 이후 크기가 증가하는 경우

에 선택적으로 수술을 고려할 수 있다.

(5) Suspicious for malignancy: Therapeutic surgery

- **K-TIRADS 5 or 4: Surgery**
- **K-TIRADS 3: repeat FNA or surgery (selective)**
- **Active surveillance (low risk papillary microcarcinoma)**

- Suspicious for malignancy 진단인 경우 Bethesda system에서는 암 위험도가 67-83%로 제시되어 있으나(14), 국내의 경우는 대부분 95% 이상이다. 따라서, 암위험도가 매우 높기 때문에 일반적으로 수술이 권고되지만, FNA에서 드물게 위양성이 발생할 수 있기 때문에 K-TIRADS 3 결절에서는 선택적으로 repeat biopsy를 고려할 수도 있다.

- 성인에서 저위험 미세유두암이 의심되는 경우에는 수술보다 AS가 우선적으로 권고된다.

(6) Malignancy: Therapeutic surgery

- **All nodules: Surgery, Active surveillance (low risk papillary microcarcinoma)**

- FNA에서 malignancy 진단의 위양성 결과는 1% 미만이며, 일반적으로 수술이 권고되나 성인에서 저위험 미세유두암인 경우에는 AS가 일차적으로 권고된다.

*** CNB 진단 결과에 기초한 치료 결정**

- CNB 진단 병리 결과의 각 malignancy risk는 아직 확립되어 있지 않으나, 대략 FNA결과와 유사한 경향을 갖는다. CNB에서 benign으로 나온 경우 위음성율, 즉 cancer risk는 FNA와 비슷하거나 낮은 것으로 보고되어 있으며, 위양성 결과는 아직 보고 되어 있지 않다(13). CNB 결과에 따른 치료 결정은 FNA결과와 비슷하지만, 각 진단 category의 malignancy risk와 repeated CNB의 유용성에 관하여는 아직 충분히 확립되어 있지 않다.

- CNB에서 처음 nondiagnostic 결과가 나온 경우는 mistarget이 아닌 경우 주로 fibrotic degenerated nodule에서 드물게 발생할 수 있는데, 결절 크기, 초음파 소견, 임상 소견을 종합하여 observation 혹은 repeat CNB가 시행될 수 있다.

- CNB에서 indeterminate 진단인 경우 일부에서는 repeat biopsy를 시행하면 conclusive 진단이 가능할 수 있기 때문에 불필요한 diagnostic surgery를 줄이기 위해 repeat CNB가 권고된다.

- CNB에서 여포종양으로 진단된 경우 cancer risk와 neoplasm risk가 높고 repeat biopsy의 이득은 낮아 FN으로 간주하고 치료를 결정한다.

- CNB에서 suspicious for malignancy 진단 된 결절은 거의 모두 악성종양이기 때문에 category 6와 동일하게 치료를 결정한다.

*** 반복적 inconclusive 결과를 보이는 결절**

A. 2회 이상 반복 nondiagnostic result 결절

- 1회 nondiagnostic FNA result와 비교하여 2회 repeated nondiagnostic FNA의 경우 암위험도가 k가 높아지지는 않는다 (24).

- 권고안 마다 약간 다른 치료 방침들이 제시되어 있으나 repeat FNA에서도 nondiagnostic으로 결과가 나오는 경우 US surveillance, CNB, diagnostic surgery 모두 가능한 대안으로 제시되어 있으

며, 이는 개별 결절의 초음파 소견, 결절 크기, 임상 소견, 환자 상태를 종합해서 결정해야 한다. 일반적으로 초음파 소견상 암위험도가 낮고 크기가 크지 않은 결절은 US surveillance를 하고 크기가 크고 암위험도가 높으면 수술이 고려될 수 있으나 대부분의 결절에서 CNB를 시행하면 diagnostic result를 얻을 수 있기 때문에 불필요한 진단적 수술을 방지할 수 있다. 따라서, 반복적으로 FNA에서 nondiagnostic result가 나온 경우는 CNB를 시행하는 것이 우선적으로 고려된다.

- CNB에서도 nondiagnostic 나오는 경우 혹은 CNB를 시행하기 어려운 경우에는 초음파 암위험도, 결절 크기, 임상 소견을 종합하여 암 위험도에 따라서 US surveillance 혹은 diagnostic surgery를 선택할 수 있다.

B. 2회 이상 반복 AUS/FLUS, indeterminate nodule

- 2회이상 FNA-AUS/FLUS 혹은 CNB-indeterminate로 진단되는 경우 더 추가적인 repeat biopsy의 이득은 불명확하다.
- 초음파 암위험도, 결절 크기, 임상 소견을 종합하여 암 위험도에 따라서 US surveillance 혹은 diagnostic surgery를 선택할 수 있다. 크기가 크고 암 위험도에 대한 우려가 있는 경우 수술이 필요하며, 크기가 작고 (< 2 cm), 초음파 암 위험도가 낮은 경우(K-TIRADS 3), 임상적 고위험 인자가 없는 경우는 즉각적 수술보다 US surveillance를 시행하고 크기가 증가하면 수술이 고려된다.

6. 저위험 미세유두암의 active surveillance 결정

(1) Active surveillance 대상 결정

- 성인 환자에서 크기가 1cm 이하이고 즉각적 수술 대상이 되지 않는 저위험 미세유두암 의심환자 혹은 병리진단검사서 진단된 저위험 미세유두암 환자는 최근 대부분의 권고안에서 즉각적 수술 대신 AS (active surveillance; 적극적 관찰)이 권고되고 있다.

- AS는 초음파 추적 검사로 종양을 주기적으로 관찰하다가 종양 크기가 증가하여 13 mm 이상으로 커지거나, 림프절 전이 발생 혹은 국소 기관 침범 등 즉각적 수술 대상 초음파 소견이 발생하는 경우에 선택적으로 지연적 수술을 시행하는 치료방침을 의미한다 (25-27). 최근 일본의 30년 cohort 연구 결과에서 종양이 3 mm 이상 커지는 빈도가 10년, 20년 추적검사서 4.7%, 6.6% 발생하였고, 림프절 전이는 각기 1.0%, 1.6%에서 나타났으며, 즉각적 수술을 시행한 저위험 미세유두암과 비교하여 임상적 치료 효과는 유의한 차이가 없었다 (27). AS는 저위험 미세유두암에서 즉각적 수술을 하기 보다는 초음파로 추적 관찰 후 종양이 진행되는 경우에 선별적으로 지연 수술 (delayed surgery)을 시행하여 과잉치료 (overtreatment)에 의한 위해성을 최소화하는 치료법이다.

- 초음파에 기초한 미세유두암의 위험도 및 AS 적정성 평가 (Table 5) (28)

미세유두암은 초음파 소견을 기준으로 저위험 및 고위험 암으로 분류하며, AS 대상 결정에서의 적절성에 따라 Ideal candidate, appropriate candidate, inappropriate candidate으로 분류된다. High risk tumor/inappropriate candidate은 림프절 혹은 원격 전이가 진단되었거나 국소 기관 침범이 의심되거나 추적 관찰시 국소 침범 가능성이 우려되는 종양으로 AS 대상에서 제외되고 즉각적 수술이 권고된다 (28).

(2) Active surveillance 과정에서 수술이 필요한 대상

저위험 미세유두암의 active surveillance 과정에서 수술 (conversion surgery)로 전환이 필요한 경

우는 최대 종양 크기가 13 mm 이상 혹은 두 단면에서 결절의 최대 크기가 12 mm 이상 증가하거나 high risk / inappropriate candidate에 해당하는 초음파 소견이 새로 발생한 경우에 권고된다. 또한, 추적관찰 중 환자의 선호도가 변경되어 수술을 원하는 경우에도 수술이 고려될 수 있다.

(3) Active surveillance 시행 시 고려 사항

- AS의 대상 결정 및 추적 관리에서 제일 중요한 것은 갑상선/경부 초음파 진단이며, 종양 크기의 변화와 림프절 전이 유무를 정확히 판단할 수 있는 전문가에 의해서 반드시 시행되어야 한다.
- 미세유두암으로 진단되었거나 의심되어 AS가 고려되는 경우에 종양 위험도 (low risk or high risk) 및 AS appropriateness (ideal, appropriate, inappropriate) 판정이 판독보고서에 포함되어야 한다.
- 저위험 미세유두암 중에서 AS 과정에서 종양 크기가 증가하는 위험 인자는 임상 지표로 젊은 환자 연령 및 TSH 증가이고(29), 초음파 지표는 아직 충분히 확립되어 있지 않으나, diffuse thyroid disease와 intratumoral vascularity가 있는 경우 tumor progression 위험도가 높았다(30).
- AS 추적관찰 중에서 종양이 진행하는 예측 인자는 젊은 연령일수록 향후 종양의 진행 가능성이 높다. 20대의 경우 10년 추적 관찰시 37%에서 진행하고, 평생 진행될 추정 확률은 60%이고, 30-40대의 경우 10년 추적 관찰시 14-15%에서 진행하고, 평생 진행될 추정 확률은 37-23%으로 상대적으로 높기 때문에 추적관찰 기간이 긴 젊은 나이의 환자에서 AS의 효과에 관해서는 논란이 존재한다(31). 최근 저위험 미세유두암의 열절제 (thermal ablation) 치료 효과가 수술과 거의 비슷한 연구결과들이 보고되고 있어서, 향후 고주파 절제술이 저위험 미세유두암 환자에서 중요한 치료 역할을 할 것으로 예상한다 (32, 33).

Table 5. US based appropriateness criteria for AS in PTMC

Risk of Tumor	Appropriateness for AS	US feature
Low Risk	Ideal	Confined to the thyroid
		No contact with the thyroid capsule and adjacent organs No suspicious* feature of LN metastasis or distant metastasis
	Appropriate	Anterior subcapsular tumors with a capsular abutment, capsular disruption or protrusion
		Paratracheal tumors with acute angle abutment to the trachea
		Posteromedial subcapsular tumors showing preserved thyroid parenchyma between tumor and TEG
		Posterolateral subcapsular tumors with capsular abutment, disruption
Tumors with ill-defined margin		
High Risk	Inappropriate (candidates for immediate surgery)	Anterior subcapsular tumors with replacement of strap muscle
		Paratracheal tumors with right- or wide-angle abutment to trachea
		Posteromedial tumors with loss of normal parenchyma between TEG and tumor, or obvious protrusion

		Posterolateral subcapsular tumors with obvious protrusion
		Presence of biopsy proven or clinical LN metastasis or distant metastasis

US = Ultrasound, Lymph node = LN, Tracheoesophageal groove = TEG

*Suspicious features of LN metastasis = any of four suspicious features of cortical hyperechogenicity, cystic change, calcification or abnormal vascularity on US

References

1. Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.* 2021 Dec;22(12):2094-2123.
2. Lee MK, Na DG, Joo L, Lee JY, Ha EJ, Kim JH, Jung SL, Baek JH. Standardized Imaging and Reporting for Thyroid Ultrasound: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendation. *Korean J Radiol.* 2023 Jan;24(1):22-30.
3. Park YJ, et al. Korean Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules 2024. *Int J Thyroidol* 2024 May 17(1): 208-244.
4. Suzuki S. Childhood and Adolescent Thyroid Cancer in Fukushima after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: 5 Years On. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016 Apr;28(4):263-271.
5. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994 Aug 22;154(16):1838-40
6. Gnarini VL, Brigante G, Della Valle E, Diazzi C, Madeo B, Carani C, Rochira V, Simoni M. Very high prevalence of ultrasound thyroid scan abnormalities in healthy volunteers in Modena, Italy. *J Endocrinol Invest.* 2013 Oct;36(9):722-8.
7. Oh EY, et al. Prevalence of Thyroid Nodules and Cancer Detected by Ultrasonography in Healthy Korean Adults: Clinical Features and the Risk for Malignancy. *J Korean Thyroid Assoc.* 2010; 3: 142-148.
8. Li Y, Jin C, Li J, Tong M, Wang M, Huang J, Ning Y, Ren G. Prevalence of Thyroid Nodules in China: A Health Examination Cohort-Based Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 26;12:676144.
9. LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of Gender Inequity in Thyroid Cancer Diagnosis: Differences by Sex in US Thyroid Cancer Incidence Compared With a Meta-analysis of Subclinical Thyroid Cancer Rates at Autopsy. *JAMA Intern Med.* 2021 Oct 1;181(10):1351-1358.
10. Shimura H, Suzuki S, Yokoya S, Iwadate M, Suzuki S, Matsuzuka T, Setou N, Ohira T, Yasumura S, Suzuki S, Ohto H, Kamiya K; Thyroid Ultrasound Examination Group. A Comprehensive Review of the Progress and Evaluation of the Thyroid Ultrasound Examination Program, the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol.* 2022;32(Suppl_XII):S23-S35.
11. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, Vaccarella S. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Apr;10(4):264-272.
12. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2016;22(5):622-639.

13. Na DG, Baek JH, Jung SL, et al.; Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. Core Needle Biopsy of the Thyroid: 2016 Consensus Statement and Recommendations from Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2017 Jan-Feb;18(1):217-237.
14. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2023 Sep;33(9):1039-1044.
15. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(6):593-9.
16. The Royal College of Pathologists (2016) Guidance on the Reporting of Thyroid Cytology Specimens. London. <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g089-guidancereportingthyroidcytology-jan16.html>. Accessed 24 April 2017
17. Jung CK, Baek JH, Na DG, Oh YL, Yi KH, Kang HC. 2019 Practice guidelines for thyroid core needle biopsy: a report of the Clinical Practice Guidelines Development Committee of the Korean Thyroid Association. *J Pathol Transl Med.* 2020 Jan;54(1):64-86.
18. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015;25:716-759
19. Kim PH, Yoon HM, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH, et al. Diagnostic Performance of Five Adult-based US Risk Stratification Systems in Pediatric Thyroid Nodules. *Radiology* 2022;305:190-198
20. Kim PH, Yoon HM, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH, et al. Diagnostic performance of the 2021 Korean thyroid imaging reporting and data system in pediatric thyroid nodules. *Eur Radiol* 2022 Aug 17
21. Suzuki S, Yamashita S, Fukushima T, Nakano K, Midorikawa S, Ohtsuru A, et al. The protocol and preliminary baseline survey results of the thyroid ultrasound examination in Fukushima [Rapid Communication]. *Endocr J* 2016;63:315-321
22. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, Soares P, Solymosi T, Papini E. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023 Aug 14;12(5):e230067.
23. Hong MJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH. Cytology-Ultrasonography Risk-Stratification Scoring System Based on Fine-Needle Aspiration Cytology and the Korean-Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Thyroid.* 2017 Jul;27(7):953-959.
24. Renshaw AA. Significance of repeatedly nondiagnostic thyroid fine-needle aspirations. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(5):750-2
25. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid* 2016;26:144-149
26. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, Teshima M, Horiguchi K, Yoshida Y, Kanai T, Hirokawa M, Hames KY, Tabei I, Miyauchi A. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid.* 2021 Feb;31(2):183-192.
27. Miyauchi A, Ito Y, Fujishima M, Miya A, Onoda N, Kihara M, Higashiyama T, Masuoka H, Kawano S, Sasaki T, Nishikawa M, Fukata S, Akamizu T, Ito M, Nishihara E, Hisakado M, Kosaka K, Hirokawa M, Hayashi T. Long-Term Outcomes of Active Surveillance and Immediate Surgery for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: 30-Year Experience. *Thyroid.* 2023 Jul;33(7):817-825.
28. Lee JY, et al. Standardized Ultrasound Evaluation for Active Surveillance of Adult Low-Risk Thyroid

- Microcarcinoma: The Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement. 2024 (unpublished)
29. Luo N, Shi X, Xia Y, Gao L, Li X, Jiang Y. Risk factors for tumor enlargement in low-risk papillary thyroid microcarcinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2024 Sep;85(3):1041-1049.
 30. Lee JY, Kim JH, Kim YK, Lee CY, Lee EK, Moon JH, Choi HS, Yul H, Cho SW, Kim SJ, Lee KE, Park DJ, Park YJ. US Predictors of Papillary Thyroid Microcarcinoma Progression at Active Surveillance. *Radiology*. 2023 Oct;309(1):e230006.
 31. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Sasai H, Higashiyama T, Fukushima M, Masuoka H, Kihara M, Miya A. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery*. 2018 Jan;163(1):48-52.
 32. Cao XJ, Wang SR, Che Y, Liu J, Cong ZB, He JF, et al. Efficacy and Safety of Thermal Ablation for Treatment of Solitary T1N0M0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Radiology*. 2021 Jul;300(1):209-216.
 33. Baek JH, Cho SJ. Thermal Ablation for Small Papillary Thyroid Cancer: A Potential Game Changer. *Radiology*. 2021 Jul;300(1):217-218.