

내분비종양의 치료

원자력병원 핵의학과

최창운 · 임상무 · 홍성운

갑상선 암의 ^{131}I 치료

방사성옥소는 1941년 갑상선기능항진증 환자 치료에 처음으로 이용되었다. 반감기가 짧은 ^{130}I (12.4시간)이 사용되었으나 곧 반감기가 8.02일인 ^{131}I 이 사용되면서 갑상선환자의 진료 및 치료에 널리 이용되기 시작하였다. ^{131}I 은 1938년에 처음 발견, 보고되었고, 물리적반감기가 8.02일이며, 베타선을 방출 (E_{\max} 0.61 MeV)하여 이 베타선을 이용하여 치료에 이용하고 있다. 비교적 긴 반감기를 가지므로 갑상선 여포세포에 섭취 및 기질화(organification)에 충분하며, 베타선의 평균투과거리가 약 1mm로 갑상선세포를 파괴시킬 수 있다. 감마선을 방출하여 영상을 얻을 수 있으며 값싸고 쉽게 이용할 수 있고, 경구 투여가 가능한 장점을 가지고 있다. 반면에 비교적 높은 에너지의 감마선을 방출하므로 영상의 질도 저하되며, 환자의 전신방사선 피폭이 늘고 또한 주변의 가족이나 의료진에 대한 방사선 노출에도 주의하여야 하는 단점이 있다.

분화성갑상선암인 유두암이나 여포암은 그 예후가 매우 양호하므로 전이 유무에 관계없이 일차적으로 수술로써 종괴를 제거해야 한다. 암종이 작고(직경이 1.5cm이하) 갑상선의 한쪽에만 국한된 경우에는 열제거술(lobectomy)만으로 충분하다. 암종이 크거나 갑상선 밖으로 퍼진 증거가 있을 때는 갑상선전절제술(total thyroidectomy)이 바람직하다. 림프절 전이가 있으면 변형된 경부박리술(modified neck dissection)을 하여야 한다.

갑상선 종양에서 옥소 운반은 정상 조직보다 훨씬 떨어지며 TSH 에 의한 옥소 유기화는 악성 종양의 75%에서는 거의 일어나지 않는다. TSH의 수용체 결합도 정상보다 훨씬 떨어진다. TSH의 자극이 옥소섭취에 필요하지만 그외의 결손이 암세포의 옥소포획과

유기화를 막는 것으로 생각된다. 이런 점들이 종양환자에 따라 방사성옥소치료 효과가 다른 원인이 될 수 있다.

방사성옥소치료는 병소가 ^{131}I 을 충분히 섭취할 수 있어야 한다. 보통은 검사용량(1-10mCi정도)의 ^{131}I (또는 ^{125}I)에 의한 신티그람으로 방사성옥소가 병소에 충분히 집적되는지 판단한다. 그러나 정상 갑상선조직이 잔존해 있으면 치료목적으로 투여된 ^{131}I 이 정상 조직에 모두 섭취되어 버리므로 이를 방지하기 위해 미리 갑상선전절제술을 시행하거나 다량의 방사성옥소 투여로 정상갑상선을 파괴시켜야 할 필요가 있다. 수술후 갑상선호르몬을 먼저 투여한 경우에 T_4 투여시에는 4주이상, T_3 투여시에는 2주이상 중단하여 혈청갑상선자극호르몬 농도가 적어도 $30\mu\text{U/ml}$ 이상으로 충분히 상승된후 ^{131}I 투여 및 전신스캔을 시행해야 한다. 치료량 투여에 앞서 TSH를 투여하여 전이병소의 ^{131}I 섭취능을 높이는 방법도 시도된다. 매일 TSH 10 단위씩 2-10일간 투여한다.

갑상선암에서는 원발병소와 전이병소간에 조직조건이 다를 수 있다. 따라서 ^{131}I 을 섭취하는 병소와 섭취하지 않는 병소를 가지고 있는 증례도 있다. 그러한 경우에는 섭취를 하지 않는 병소에 대해서는 방사선조사 등 다른 치료법을 고려할 필요가 있다.

^{131}I 투여는 현재 캡슐 또는 용액으로 복용되고 있다. 일반적으로 공복 상태에서 복용시키며 약 200ml 혹은 그 이상의 물과 함께 복용시키고 그 뒤엔 움직이도록 지도하는 것이 좋다. 움직이지 않는 경우 ^{131}I 캡슐이나 용액이 위벽의 일부에 부착해서 장시간 머물고 위벽이 받는 선량을 무시하지 못할 경우가 많기 때문이다. 이 치료법이 효과를 나타내려면, 병소에 대해 200Gy 혹은 그 이상의 선량이 필요하다. 일반적인 방법으로 환자가 참을 수 있는 범위내에서 가능하면 초회에 대량을 투여하도록 하고 있다. 보통 체격의 성인

인 경우 1회 투여량으로 병소가 감상선상에만 국한된 경우 5.55GBq(150mCi), 목주위 림프선에 전이 병소가 있는 경우엔 6.48GBq(175mCi), 원격전이가 있는 경우는 7.4GBq(200mCi)를 투여하며 7.4GBq(200mCi)를 초과하는 경우에는 부작용을 특히 주의하는 것이 좋다고 생각된다. 재투여가 필요할 때에는 말초 혈액의 백혈구수 및 혈소판수를 참고로 하고 가능하면 골수소견을 검사하며, 되도록 4-6개월 사이에 시행한다.

¹³¹I 대량 투여후에는 부작용에 주의할 필요가 있다. 초기에 나타나는 합병증과 장기간뒤에 나타나는 합병증이 있다. 일반적으로는 장기간뒤에 나타나는 합병증이 문제이다.

1) 초기에 나타나는 합병증

(1) 일과성 타액선염

일반적으로 3.7-7.4GBq(100-200mCi)의 치료 환자에서 나타나며 특히 재투여환자에서 임상증세를 보인다. 이는 타액선에서 옥소를 농축하는 능력이 있기 때문이며 치료후 첫 3일내에 동통, 부종이 양측으로 나타나고, 탈수 상태의 환자에서 잘 나타난다. 첫 24시간 동안 물을 많이 마시고 타액선에 자극이 많은 레몬이나 신사탕을 먹여 타액선을 자극하면 증세를 줄일 수 있다.

(2) 방사선위염

물을 많이 마시게 하므로써 방지할 수 있으며 7.4GBq(200mCi)이상 복용하는 환자의 약 5%에서 구토를 호소한다.

(3) 급성 방사선질환

대량 치료 투여 후 24시간내 일어날 수 있으며 피로감, 두통, 메스꺼움을 호소한다. 가끔 토하기도 하나 5.55-7.4GBq(150-200mCi)복용환자에서는 드물다.

(4) 갑상선중독위기

매우 드문 현상으로 잔류 정상갑상선조직이 크거나 기능성 전이부위의 병소가 아주 클 때 2차적으로 기능항진이 유발되며, ¹³¹I 치료전 항갑상선 제제 및 베타-차단제를 투여하면 좋다.

(5) 성대마비

매우 드문 현상으로 기관지 절개가 요구되나 5.55 GBq(150mCi) 치료한 예에서 보고되어있다. 방사성옥소치료 3일후 부종으로 인한 신경마비(neuropraxia)로 유발되었으나 약 2개월후 회복되었다.

(6) 골수 기능억제

대량 치료요법 1개월 이내에 나타날 수 있으며 대개는 일과성이다. 일반적으로 방사성옥소의 대량 축적을 받은 경우, 방사성옥소 치료 및 체외방사선치료를 병용한 경우, 기능성 암종에 ¹³¹I의 축적농도가 증가한 경우, 심한 골전이가 있는 경우에 골수기능이 억제되며 주기적으로 혈구수를 관찰해야 한다.

(7) 국소효과

방사선염에 의해 동통, 출혈, 부종 등이 전이 부위에 나타날 수 있으며 골전이가 있는 경우 특히 통증이 심하다. 뇌전이가 있는 경우 뇌출혈 및 뇌부종이 유발될 수 있으므로 방사선조사 등으로 증세가 호전된 후 방사성옥소를 치료해야 한다.

2) 장기간후 나타나는 합병증

(1) 골수성백혈병 및 기타 종양

약 0.1% 이하에서 나타날 수 있으며 이들 환자중 약 85%는 급성으로 주로 50세 이상의 여자에서 나타나고 나머지 15%는 만성이다. 평균 집적용량이 33.67GBq (910mCi)인 환자에서 보고하였으며 방사성옥소치료후 약 3-7년후에 나타난다고 하였다.

(2) 미분화 전환(Anaplastic Transformation)

방사선 조사후 미분화암이 유발될 수 있으나 말기 갑상선암에선 ¹³¹I 치료를 받지 않은 증례에서도 미분화 전환이 있으므로 방사성옥소치료와의 관계는 아직 규명되지 않고 있다.

(3) 무정자증(Azospermia)

Handelsman이 3년동안 3회에 걸쳐 12.95GBq(350mCi)를 복용한 환자에서 불임을 보고하였으며 남자 환자에게 이런 가능성을 설명해 주어야 한다고 하였다. 그러나 Sarkar는 7.25-25.5GBq(196-691 mCi) 치료 환자에서 18.7년 동안 추적한 결과 불임, 유산, 선천성 기형의 발생이 일반인과 차이가 없었다고 보고하였다.

(4) 폐섬유증(Pulmonary Fibrosis)

폐전이가 있는 경우 방사성옥소가 병소에 많이 모여 발생되며 방사성폐염이 유발될 수도 있으므로 주의할 필요가 있다. 37GBq(1Ci)이상의 축적용량후에는 주기적으로 폐기능 검사를 해서 주의깊게 관찰해야 하며 경우에 따라 스테로이드를 투여하기도 한다.

갑상선암의 ¹³¹I 치료효과는 재발율을 감소시키며, 또한 전이가 있는 경우도 예후에 현저한 차이가 있다.

Table 1. 방사성옥소치료시에 폐전이재발률 비교 재발률(%)

갑상선절제술 + ¹³¹ I	1.3
갑상선절제술	3.0
부분갑상선절제술 + ¹³¹ I	5.0
부분갑상선절제술	11.0

Table 2. 갑상선암의 ¹³¹I 치료 후 예후 : 15년 생존율(%)

	국소재발	폐 전이	뼈 전이
¹³¹ I 섭취 +	50	46	10
¹³¹ I 섭취 -	30	0	0

수술만으로 치료한 경우 암의 재발율은 32%, 수술후 갑상선호르몬 투여군에서는 11%, 수술후 ¹³¹I치료군에서는 2.7%에 불과 하며, 생존기간은 16-19년으로 3 배 이상 연장되어 다른 암의 화학요법 성적에 비해 우수하다. 방사성옥소치료시 폐전이 재발율은 방사성옥소치료를 안한 경우보다 현저히 감소된다. 갑상선암에서 근치 갑상선절제술 후에 방사성옥소요법으로치료하고 경과 관찰하는 것이 일반적인 경향이다(Table 1, 2).

체외방사선조사치료는 분화갑상선암의 적절한 치료법은 아니며, 치료 후 60% 이상에서 재발하는 것으로 보고되었다. 그러나 종양에 옥소가 섭취 안되거나, 골전이, 뇌전이 및 상대정맥폐쇄 등의 경우 체외방사선치료가 필요하며 5000-6000cGy를 5-6주 동안 조사한다. 갑상선암에 doxorubicin (adriamycin), bleomycin, cisplatinum, dactinomycin, methotrexate 등의 항암제요법이 시도되었으며, adriamycin이 가장 효과가 높으나 35%에서 부분관해에 그치고 있다. 현재까지 갑상선암에 대한 만족할 만한 항암제치료법은 없다.

소아 갑상선암

소아의 갑상선암은 매우 드문 질환이다. 그러나 그 빈도는 전체 소아 악성종양의 약 3-4%정도이며 어른과 마찬가지로 여아에서 남아보다 약 2배 많이 발생한다. 경부방사선조사후 갑상선암의 발생은 10-40년 후 나타난다. 이 경우 약 90%는 유두암이며 수질암이

Table 3. ¹³¹I-MIBG 치료 성적 예

진단	환자수	CR	PR	증세호전
신경아세포종	50	7	23	11
갈색세포종	66	1	15	60
부신경절종	2	0	0	2
Carcinoid	14	0	1	6
갑상선수질암	14	2	3	8
	146	10	42	87

나 미분화암은 극히 드물다.

소아의 암은 어른의 암과 차이가 있어 대개 유두암이거나 유두암 및 여포암의 혼합형으로 약 50-80%에서 목에 전이가 있고, 30-80%에서 다발성으로 나타난다. 폐전이도 흔하나 골전이는 드물어, 10년생존율은 90-95%로 경과가 좋다. 목과 폐의 전이병소는 ¹³¹I이 잘 집적되어 ¹³¹I치료에 잘 반응한다.

¹³¹I-metaiodobenzylguanidine(MIBG) 치료

metaiodobenzylguanidine(MIBG)은 구아네티딘(guanetidine)유도체로 부신수질의 영상제제로 개발되었다. 부신수질의 종양 외에도 갈색세포종, 카르시노이드, 갑상선수질암, 신경세포종 등의 신경내분비종양(neuroendocrine tumor)에 섭취된다. MIBG는 세포막에 결합되어 능동적으로 세포내로 이동되어 저장된다. MIBG는 교감신경수용체와는 결합하지 않으므로 MIBG를 진단 또는 치료 목적으로 사용할 때 교감신경자극 증세는 나타나지 않는다. MIBG는 인체 내에서 75-90%가 MIBG 상태로 소변으로 배설된다. ¹³¹I은 약 10%는 주사 15분 후 소변으로 배설되며, 이후 5일 동안 66-91%가 배설된다.

¹³¹I-MIBG는 갈색세포종, 신경세포종, 카르시노이드, 갑상선수질암, 부신경절종 등의 치료에 시도되고 있다(Table 3). 1991년도에 유럽에서 시행된 치료보고에 의하면 갈색세포종환자에 75-300mCi (2.8-11.1 GBq)을 투여하여 큰 부작용이 없었으며, 2.6%의 완전관해, 19.8%의 부분관해를 포함하여 55.9%의 치료효과를 보였다. 소아 신경아세포종의 경우는 6.1%의 완전관해 및 25.3%의 부분관해를 포함하여 34.9%의 환자에서 치료효과를 보였다. 신경아세포종의 경우 다른 종양에 비하여 골수기능저하가 심하게 나타났으며,

¹³¹I-MIBG치료전에 시행된 체외방사선조사 및 항암제 치료와 신경아세포종의 골수침습에 의한 골수의 흡수 선량 증가에 기인된 것으로 보인다. 카르시노이드에 대한 ¹³¹I-MIBG의 치료효과는 완전관해 3.8%를 포함하여 15.4%의 환자에서 보고되었으며, 갑상선수질암의 경우는 4.5%의 완전관해 및 31.8%의 환자에서 효과가 있었다.

Somatostatin Analogues

¹¹¹In-pentetreotide는 뇌하수체종양, 췌장의 내분비종양, 카르시노이드, 부신경절종, 갈색세포종, 갑상선수질암, 폐 소세포암, 신경아세포종, 수막종, 림프종 등의 종양영상제제로 이용되고 있다. 소마토스타틴 유도체인 pentetreotide는 여덟 개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 생물학적반감기가 길고 DTPA를 ¹¹¹In과 결합시키기 위하여 착화제로 이용하고 있다. ¹¹¹In-pentetreotide는 소마토스타틴수용체와 결합하여 세포내의 낭포에 저장된다. 주사된 ¹¹¹In의 85%는 24시간 동안 신장을 통하여 배설된다. 사람에서 종양섭취율은 주사량의 0.1%/g 정도이다.

¹¹¹In이 Auger 전자와 conversion electron을 방출하는 특성을 이용하여 metastatic glucagonoma환자에서 ¹¹¹In-pentetreotide이 치료목적으로 이용되었

다. 이 환자는 10개월간 7회에 걸쳐 548 mCi(20.3 GBq)을 투여 받고 20%의 종양감소를 보였고, 신장, 뇌하수체 및 골수기능의 이상은 관찰되지 않았다. 최근에 베타선방출동위원소인 ⁹⁰Y을 표지한 octadentate(SDZ 221-413)에 대한 연구가 시도되고 있어 소마토스타틴 유도체를 이용한 신경내분비종양의 치료가 기대되고 있다.

REFERENCES

- 1) Dworkin HJ, Meier DA, Kaplan M: *Advances in the management of patients with thyroid disease. Semin Nucl Med 1995;25:205-220*
- 2) Clarke SEM: *Radionuclide therapy of the thyroid. Eur J Nucl Med 1991;18:984-991*
- 3) Troncione L, Rufini V, Montemaggi P, et al.: *The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine(MIBG). Eur J Nucl Med 1990;16:325-335*
- 4) Hoefnagel CA: *Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. Eur J Nucl Med 1994; 21:561-581*
- 5) Wiseman GA, Kvols LK: *Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. Semin Nucl Med 1995;25: 272-278*