

분화된 갑상선암의 치료

울산대학교 서울아산병원 내분비내과

송 영 기

Treatment of Differentiated Thyroid Cancer

Young Kee Shong M.D.

Young Kee Shong, M.D. Department of Endocrinology,

Asan Medical Center, University of Ulsan

Abstract

During the last several decades, prognosis of differentiated thyroid cancers improved markedly, mainly due to refinement of surgical techniques and routine use of radioactive iodine. Total or near-total thyroidectomy is to be performed as the first line of treatment. Routine remnant ablation just after surgery decreases recurrence and increases survival. After then patients are maintained on suppressive dose of thyroid hormone to keep endogenous TSH below normal. Regular follow-up of the patients with serum thyroglobulin measurement and iodine whole body scan after thyroid hormone withdrawal or under recombinant human thyrotropin stimulation select high risk patients with recurrence or metastatic disease and treatment with therapeutic dose of radioactive iodine prolongs survival and sometimes leads cure. Currently recommended diagnostic and therapeutic strategies, present controversies and future directions are discussed.

(Korean J Nucl Med 2002;36:77-97)

key words : well differentiated thyroid cancer, diagnosis, treatment

분화된 갑상선암의 병기분류

여포선암과 유두선암을 뭉뚱그려 분화된 갑상선암으로 분류하는 것은 이들이 모두 요드를 섭취한 다든지 세포막에 TSH 수용체를 발현하면서 TSH에 의존적인 성장을 한다든지 하는 등의 정상 갑상선 세포가 지니는 분화된 성질을 상당히 많이 지니고 있으며 대체로 다른 암에 비하여 예후가 좋기 때

문이다. 다른 암과 마찬가지로 이들 분화된 갑상선암의 경우도 적절한 치료를 위하여는 병기에 따른 위험성을 정확하게 파악하여 적절한 치료를 하는 것이 매우 중요하다. 현재까지 여러 학자들에 의하여 여러 가지의 병기분류 방법이 제시되고 있는데 (1-9) 가장 최근에 제시된 pTNM 분류법이 어느 정도 널리 사용되기는 하나 사실 이들중 어느것도 확실하게 사용되지는 않고 있으며 각기 문제를 지니고 있다. 특히 pTNM 병기 분류는 45세 이하 젊은 연령이면 원격전이가 없는 모든 환자를 1기로 분류하는데(9). 이들 저위험군의 환자들에서도 암으로 인한 생존률의 차이가 관찰기간중 크지 않더라도 재발의 위험성은 분명히 환자군간에 차이를 가지는

Corresponding author: Young Kee Shong M.D.
Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine
Asan Medical Center, University of Ulsan
Poongnap-dong 388-1, Songpa-gu, Seoul 138-040 Korea
Tel 02)3010-3244
Fax 02)3010-6962
E-mail ykshong@amc.seoul.kr

바 이 분류법은 소위 저위험군에서 적절한 정도로 위험성을 나누지 못하는 단점이 있다. 이에 비하여 DeGroot의 임상적 분류법이 저위험군의 환자들에서의 위험성을 간단하면서도 비교적 정확히 나누어준다(4).

그런데 치료의 효과 즉 위험도 분류와 예후에 대하여 조사한 대부분의 연구가 후향적으로 이루어져 있어(10) 대조군이 설정된 전향적 연구는 거의 찾아보기 어려운 실정이다. 이러한 문제로 인하여 관찰 기간에 따라 상이한 연구결과가 나타나기도 한다. 예를 들어 유두암의 국소 림프절 전이가 있는 경우 없는 경우에 비하여 재발에 차이가 있다는 것이 일반적으로 알려지고는 있으나(4, 11) 이들 연구는 대개 10년 이내 관찰기간 동안의 성적에 근거한 것이며 관찰 기간이 15년 이상으로 길어진 일부 연구에서는 림프절 전이 여부가 생존률과 관계됨을 밝히고 있다(12). 실제 재발이 있는데 생존에 영향이 없다는 것은 사실 경험적에 벗어나는 일이며 재발한 상태에서도 상당기간 생존하기 때문에 일정한 관찰 기간중에는 생존률의 차이를 증명하지 못한 때문일 가능성이 크므로 갑상선암의 치료성적이나 예후에 관한 연구결과와 해석에는 주의를 기울일 필요가 있다.

수 술

분화된 갑상선암 환자의 치료중 첫 번째 단계는 수술법에 틀림이 없다. 그러나 대체로 이들의 예후가 매우 좋기 때문에 얼마나 적극적으로 수술범위를 결정하여야 하는가에 대하여는 아직도 약간의 논란이 있다. 어떠한 경우에도 수술의 목적은 수술에 따른 환자의 부담을 최소한으로 하면서 국소적으로 압조직을 가능한 한 전부 제거하는 것이다.

갑상선암의 대부분을 차지하는 여포선암의 경우 수술의 범위가 가능하면 양측성이어야 한다는데는 거의 의견이 없다. 단지 구라파에서는 미국에 비하여 갑상선 전절제(total thyroidectomy) 또는 근전절제(near-total thyroidectomy)가 좀더 많이 이용되는 것으로 보인다(13). 갑상선 전절제 또는 근전절제를 하여야 하는 가장 큰 이유는 첫 치료로서 갑상선 전

절제를 시행하면 이보다 적은 범위의 수술 예컨대 아전절제(subtotal thyroidectomy)나 엽절제(lobectomy)만을 시행한 경우에 비하여 재발이 적고 생존률이 증가된다는 것이다(2, 4, 5, 6, 14, 15, 16). 또한 갑상선 전절제를 한 경우에만 수술후 환자의 추적시 방사성 요드를 투여하여 전신스캔을 할 수 있고 혈청 갑상선글로불린을 측정하여 의미를 부여할 수 있으며 재발 또는 전이 병소가 발견되는 경우에 방사성 요드를 투여하여 치료할 수 있다는 매우 실제적인 장점이 있다. 실제 재발한 환자의 1/3에서 1/2은 결국 암으로 사망하게 되며 재발 또는 전이 병소에서 방사성 요드를 섭취하는 경우 치료 가능성이 훨씬 높아지는 사실에 비추어(17,18) 매우 중요하다.

또한 유두암의 30-80%는 다발성 양측성으로 발생하므로 처음부터 양측성 수술을 시행하는 것이 엽절제(lobectomy)만 시행한 후 나중에 completion thyroidectomy를 시행하는 것에 비하여 환자의 부담이 훨씬 적으며 숙달된 외과의사가 집도하는 경우 양측성 수술을 시행하여도 부갑상선 손상이나 회귀 후두신경 손상 등의 합병증은 거의 무시할 정도로 적다. 수술시 남은 정상 갑상선의 잔여 조직이 많을 수록 방사성 요드를 투여하여 이를 파괴하기가 힘들어짐은 물론이고 동위원소 투여시 방사성 피폭에 의한 갑상선염으로 환자가 심한 고통을 겪을 가능성도 있는 점을 고려하면 양측성으로 갑상선 전절제 또는 근전절제를 시행하는 것이 첫 수술로서 가장 좋은 방법으로 여겨지고 있다.

진행된 임상적 병기 II 이상의 경우에는 현재 양측성 수술에 이견이 없으나 임상적인 병기 I 기의 경우에는 아직도 엽절제만 시행하여도 충분한지에 대한 의문이 있다. 엽절제만으로도 충분하다는 근거로는 재발이나 생존률에 큰 차이가 없고 수술로 인한 이환율의 차이 등이 주로 거론되나 실제 5년에서 10년 정도의 추적만으로는 어떠한 방법으로도 I 기 환자의 생존률에 차이를 보여줄 수 없으며 2-5% 정도로서 아주 적은 일부에서는 결국 재발 등으로 문제를 일으키며 재발한 경우는 결국 암으로 사망하는 환자가 있기 마련인데 처음부터 좀더 적극적인 치료를 한다면 이들의 생존에 영향을 줄 수 있으며

수술에 따르는 이환률은 능숙한 외과의사가 집도하는 경우 거의 나타나지 않는 점을 감안할 때 가능하다면 I기의 질환이라도 전절제 또는 근전절제가 바람직할 것으로 여겨진다.

그러나 첫 수술로서 엽절제만 시행한 경우 즉시 completion thyroidectomy를 시행하여야 하는지는 아직 의문이 있다. 적어도 다발성 병소를 지닌 경우라면 림프절 절제만으로 완전한 병소의 제거가 어려우므로 즉시 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각되나(19) 일단 병기 I에서 엽절제만 시행하였고 절제된 엽에서 다발성이 아닌 단일 병소이면서 수술시 촉진소견 및 초음파 촬영 등에서 반대편 엽에 별다른 소견이 없고 절제면에 압조직이 없다면 일단은 갑상선호르몬으로 억제요법을 시행하면서 경과를 관찰하여도 크게 무리는 없을 것으로 여겨진다.

국소 림프절의 전이 병소가 있는 경우 이를 선택적으로 절제한다. 육안적으로 림프절 침범의 의심이 없는데 예방적으로 림프절 절제를 시행할 필요는 없을 것으로 여겨지고는 있다. 그러나 실제 육안적으로 분명하지 않은 경우에도 림프절에 미세전이(micrometastasis) 병변을 가지고 있을 가능성은 60-90%로 매우 높지만 예방적인 림프절 절제를 하지 않더라도 나중에 임상적으로 림프절에서 재발할 가능성은 5-15% 정도로 상대적으로 낮기 때문에 미세전이의 임상적인 의미는 분명하지 않다(20).

그러나 국소 림프절에서 재발하는 유두선암이 역형성암으로 전환되어 나타날 수도 있으며(21) 방사성 요드 투여로 미세전이 병소를 완전히 제거하지 못할 가능성이 있음에 비추어(22) 국소 림프절에 전이가 의심되는 상황이라면 분명히 커진 림프절 전체는 물론이고 주변 연조직과 지방 전체를 절제하여 이 근방에 있는 미세전이 병소를 같이 한 번에 완전히 제거하려는 시도를 하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

국소적으로 진행되어 기관이나 식도에 침윤이 심한 경우 무리한 절제를 시도하지 않고 상당 부분의 종양을 남겨둔 채로 수술을 마친 후 방사성 요드 치료를 하여도 비교적 좋은 생존률을 보이며 당연히 이렇게 진행된 사례에서 첫 수술의 범위만으로 장기

간의 생존에 심각한 영향을 준다고는 이야기 할 수 없으나 45세 이상의 연령이거나 좀더 공격적인 성향을 보이는 경우 등에는 예후가 나쁜 환자가 많이 있으므로 환자에 따라서는 기관의 일부를 제거하거나 때로는 흉쇄유돌근, 경정맥, 부신경 등을 제거하여야 하는 수도 있다. 일부 학자들은 기관의 일부를 절제하고 문합하는 방법을 권하고 있으며(23, 24) 심각한 정도의 침윤이 있어 기관협착이 나타나고 이로 인한 기도유지의 어려움을 고려하면 기관의 일부 절제와 단단문합은 적절한 수술로 생각된다.

국소적으로 종양을 완전히 제거할 수 없는 경우에는 수술중 방사선 조사 등의 방법을 사용할 수 있고 수술후에도 방사선 치료가 사용될 수 있으며(25, 26) 실제 많은 경우에서 방사성 요드를 섭취하지 않으므로 선택할 수 있는 유일한 방법이 될 수도 있다.

이미 경부를 벗어나 원격전이를 가지고 있는 경우에도 갑상선 절제가 시도되어야 한다. 만일 폐나 골에 단일 전이 병소가 있다면 갑상선의 전절제와 더불어 전이병소의 절제가 시도되어야 하며 이후 고용량의 방사성 요드 치료가 뒤따르는 경우 상당한 정도로 수명을 연장시킬 가능성이 있다. 전이 병소가 다발성인 경우라도 일단은 갑상선 절제후 고용량의 방사성 요드 치료를 시도하는 것이 원칙이다. 원격전이를 동반한 경우 10년 내에 75% 정도가 사망하여 그렇지 않은 경우와 비교할 수 없을 정도로 예후가 나쁘기는 하나(27) 적극적인 치료로 상당한 정도의 완화와 함께 수명의 연장이 가능하기 때문이다.

갑상선 잔여 조직의 파괴 (Thyroid remnant ablation)

갑상선 전절제 또는 아전절제를 받은 환자의 거의 대부분은 수술후 바로 방사성 요드의 투여로 남은 갑상선 잔여조직을 제거하게 된다. 이는 remnant ablation 이라 불려 재발 또는 전이병소가 발견되었을 때 방사성 요드를 투여하는 치료(therapy)와 구별한다. Remnant ablation의 일차적인 목적은 수술후 남아있는 정상 조직을 파괴하는 것으로서 아무리 전절제를 시도한다고 하여도 부갑상선을 확인하여 보

존하는 등의 과정에서 갑상선 피막의 일부가 남을 수 있고 여기에 약간의 정상 갑상선 조직이 따라 남기 때문에 이를 완전히 파괴하여 갑상선 조직을 완전히 제거하는 것이다. 현재 미국에서보다는 유럽에서 방사성 요드 투여가 좀 더 일상적으로 이루어지며 이는 아마도 갑상선 전절제가 유럽에서 더 많이 이루어지기 때문이 아닌가 생각된다(13, 28).

분화된 갑상선암 환자 전체를 놓고 볼 때 수술후 무차별적으로 방사성 요드를 투여하여 잔여조직을 파괴하는 것이 재발을 줄이고 환자의 생존률을 증가시키는 것은 이미 여러 연구에서 분명하다(29, 30). Samaan 등의 대규모 연구에서는 수술후의 방사성 요드 투여가 환자의 생존을 증가시키는데 가장 강력한 인자임을 분명히 밝히고 있다(10). 그러나 환자 전체로 재발이 줄고 생존이 증가됨은 분명하지만 원래 특별히 예후가 좋은 군, 즉 병기 I기의 환자군에서는 원래 수술만으로도 매우 좋은 예후를 보이므로 수술후 추가로 방사성 요드를 투여하는 것이 더 분명하게 생존률을 증가시키는지 아직 분명하지 않다. 따라서 림프절 전이도 없고 갑상선 피막을 침범하지 않은 상태이며 45세 이하인 경우 등 특별히 예후가 좋은 군에서까지 무차별로 방사성 요드를 투여할 필요가 있는지는 다소 의문시된다(31, 32).

방사성 요드의 투여는 수술후 적어도 4-5주 이상이 경과하여 내인성 TSH가 충분히 상승된 상태에서 이루어지게 되며 투여전 식사중의 요드 섭취를 엄격히 제한하여 체내에 요드 결핍이 된 상태에서 하게 된다. 우리나라의 경우 독특한 식습관으로서 식량이 많으므로 천일염과 이를 포함한 장류, 젓갈, 김치 등 일상생활에서 항상 가까이하는 식품을 제한하게 되므로 환자들이 이 기간 동안 상당히 힘들어할 수 있음을 유의하여야 한다. 수술전 조영제를 사용한 CT 촬영 등이 행하여졌다면 조영제에 다량으로 포함된 요드의 충분한 배설에 시간이 다소 길어질 수도 있으나 대개는 4-6주 이내에 가능하며 분명하지 않은 경우는 뇨중 요드 배설을 측정하여 보면 된다.

투여하는 방사성 요드의 용량은 아직 분명하지

않다. 30 mCi 이상의 용량을 투여하는 경우 격리목적으로 방사선 차폐시설을 갖춘 병실에 입원하여야 하는 불편이 따르고 전신 피폭선량도 상당히 늘어나므로 30 mCi 정도의 저용량으로 치료가 가능한지에 대한 연구가 진행되었으나 아직 그 효과는 분명하지 않아 결론을 내리기 어렵고(33) 일반적으로 갑상선 전절제가 아닌 아전절제만을 시행한 경우라면 75-100 mCi 이상의 고용량을 투여하는 경우가 30-50 mCi의 저용량을 투여하는 경우보다 확실하게 잔여 조직을 완전히 파괴할 수 있다(34). 저자들의 생각으로는 이는 첫 수술시 갑상선을 얼마나 완전히 제거하였는가에 달린 것으로서 센터마다 수술을 전담하는 외과의사의 성향에 관계될 것으로 생각된다. 일률적으로 확실히 갑상선 전절제가 이루어지는 경우라면 remnant ablation은 저용량으로도 가능할 것이나 아전절제를 시행하는 경우라면 시행착오를 거쳐 센터마다 경험적으로 자체의 치료용량을 결정하여야 할 것이며 이를 위하여 관련된 여러 사람의 의견이 종합되어야 할 것으로 여겨진다.

수술후 잔여 갑상선 조직의 파괴를 위하여 일상적으로 진단적 스캔을 실시하고 그 결과에 따라 ablation 여부를 결정할지 아니면 수술후 스캔 없이 바로 방사성 요드를 투여하는 것이 좋은지는 아직 분명하지 않다. 수술후 전신스캔을 실시하면 잔여 조직을 효과적으로 파괴하기 위하여 투여할 방사성 요드의 최소량을 결정할 수 있는 이점이 있기는 하다. 그러나 2 mCi 이상 용량의 I-131을 투여하는 경우는 stunning에 의하여 방사능 섭취가 줄어들어 효과적인 ablation이 되지 않을 가능성도 있고 일상적으로 방사성 요드 투여 전에 전부 전신스캔을 실시한다면 그 비용도 상당하므로 수술후의 갑상선글로불린 치에 따라 ablation 여부를 결정하는 것도 한 방법일 수 있으며 외과의사의 성향에 따라 주로 아전절제를 한다든지 하는 경우 정해진 고용량을 투여하는 것도 한 방법일 것이다

내인성 TSH의 억제

양측성의 갑상선 수술후에는 갑상선기능저하증이 나타나므로 이를 막기 위하여 갑상선호르몬 치

료가 필요하지만 유지용량보다 조금 많은 양의 갑상선호르몬을 투여하여 내인성 TSH를 억제하면 재발을 막고 생존을 증가시키는 효과가 나타나므로(6, 35) 갑상선호르몬의 투여는 분화된 갑상선암 치료의 일부분이 되었다. 이는 분화된 갑상선암 세포가 TSH 수용체를 발현하며 암세포의 성장이 부분적이지만 TSH에 의존적이기 때문이다.

TSH의 억제가 도움이 되는 것은 의심의 여지가 없으나 TSH의 억제를 위하여 과량의 갑상선호르몬을 장기간 투여하는 경우 골상실이 일어나 특히 폐경기 이후의 여성에서라면 문제가 될 수도 있고 불현성 갑상선종독증 상태가 지속되면 심장에도 부담이 되어 심방세동의 위험성이 증가되며 심근에도 악영향을 미칠 수 있는 등의 부작용이 있다. 이러한 부작용은 당연히 갑상선종독증의 정도와 기간에 비례하게 되므로 TSH를 억제한다고 하여도 얼마만큼 얼마나 오래동안 억제하여야 하는가는 중요한 문제이나 현재 분명한 지침은 없다.

일부 보고에서는 TSH를 측정치 이하로 억제하는 경우 정상범위 이내로 유지된 경우에 비하여 재발이 적고 TSH의 억제정도가 재발의 예측에 독립변수로 작용한다고 알려졌으며(36) TSH의 억제 정도에 따라 갑상선글로불린 치가 억제되는 정도가 다르다고 하여(37) TSH를 가능한 한 많이 억제하는 것이 좋을 것으로 생각되나 다른 보고에서는 환자의 병기, 연령, 방사성 요드 치료 등은 재발을 예측하는 독립변수이지만 TSH의 억제정도는 그렇지 않으며(38) TSH를 최대로 억제하여도 갑상선글로불린 치를 더 이상 억제할 수 없다는 보고가 있어(39) TSH를 억제하기 위하여 갑상선종독증상을 일으킬 정도로 갑상선호르몬을 투여할 필요는 분명히 없으며 현재 재발 또는 전이병소가 있는 상황에서라면 허용되는 최대한의 TSH 억제가 필요하겠지만 적어도 질병의 증거가 없는 상태라면 그저 정상치 이하이면서 측정 가능한 정도로만 TSH를 억제하는 것이 충분할 것으로 생각하게 한다.

환자의 추적방법

수술 및 동위원소 투여로 ablation을 받은 분화된

갑상선암 환자의 추적에는 혈청 갑상선글로불린(thyroglobulin)의 측정과 전신스캔(whole body scan)이 표준적으로 사용된다. 전신스캔에는 일반적으로 반감기가 긴 I-131이 사용되고 있지만 stunning등을 고려할 때 I-123이 더 훌륭하다는 의견도 있다(40). 실제 환자의 추적방법은 여러 가지가 복합적으로 작용하므로 개개인에 맞는 방법이 이루어져야 한다(41).

1. 혈청 갑상선글로불린의 측정

분화된 갑상선암 세포는 정상에서와 같이 갑상선글로불린을 합성할 능력을 지니고 있다. 따라서 수술 및 동위원소 투여로 정상 갑상선 조직을 완전히 파괴한 상태에서 혈청내에 갑상선글로불린이 존재한다는 것은 어딘가에 비정상적인 갑상선 조직이 있다는 것을 의미하며 이는 바로 원격전이 또는 암의 재발을 의미한다. 그러나 갑상선글로불린의 측정이 종양표식자로서의 분명한 의미를 지니려면 정상 갑상선 조직이 완전히 제거되어야만 가능하며 이는 정상 갑상선 조직에서 나오는 갑상선글로불린과 종양에서 나오는 것과의 구별은 불가능하기 때문이다.

대체로 혈청내 갑상선글로불린 치는 진단적 전신스캔보다도 훨씬 민감하게 재발 또는 전이병소를 찾아내는 것으로 알려지고 있다(42, 43). 또한 갑상선암의 조직학적 분화정도가 암세포에서의 갑상선글로불린 합성 능력과 반드시 비례하는 것은 아니며 분화 정도가 나쁘지만 혈중 갑상선글로불린 치는 매우 높게 상승될 수도 있고 아주 분화가 좋은 데도 단지 미미한 정도로만 나타날 수도 있다(44, 45). 그러나 갑상선글로불린의 상승과 방사성 요드의 섭취는 서로 다른 기능으로서 이들이 반드시 일치하는 것은 아니며 대체로 갑상선글로불린 치의 상승의 전신스캔에서 요드의 섭취보다 더 민감한 것으로 알려지고 있지만(46, 47) 갑상선글로불린 치로서 요드 섭취를 예측할 수는 없으며 또한 요드 섭취정도로 갑상선글로불린치를 예측할 수도 없다.

갑상선암이 지속되거나 재발한 환자에서는 거의 모두 갑상선글로불린의 상승이 나타나지만 이는 갑상선호르몬을 중지하고 TSH의 상승이 있어야 분명하며 갑상선호르몬을 복용하면서 TSH가 억제되어

있는 상태에서는 암의 재발이 있어도 갑상선글로불린의 상승이 나타나지 않을 수 있으므로(48) 갑상선호르몬을 복용하고 있는 상태에서와 호르몬 투여를 중단한 이후에 각각 갑상선글로불린을 측정하는 것이 가장 좋다. 이론상으로는 일단 갑상선 전질제를 시행하고 방사성 요드 치료를 시행한 이후 전신스캔상 요드 섭취가 없는 등 질병의 증거가 없다면 TSH가 상승한 경우에도 갑상선글로불린이 측정치 이하로 측정되지 않아야 하나 실제로는 그렇지 않아 상당수에서 낮은 값으로 측정되지만 이들의 예후가 그다지 나쁘지는 않을 것으로 여겨졌다(49). 그러나 이러한 환자들에서 고용량의 방사성 요드를 투여하고 치료후 전신스캔을 실시하면 상당수에서 요드를 섭취하는 전이병소가 발견된다는 사실이 알려져 있어(50, 51) 영상진단법으로 병소가 발견되지 않는다 하더라도 갑상선글로불린의 증가를 위양성으로 간주하면 곤란하다. 특히 미만성 폐전이의 경우는 거의 대부분 통상적인 방사선 촬영으로 발견할 수 없고 진단적 용량의 방사성 요드 투여로는 전신스캔에서 발견되지 않는 병소가 치료용량을 투여한 후에야 발견되는 경우가 상당히 있으며 이 경우는 방사성 요드 투여로 치료적인 효과도 뚜렷하므로(50) 전신스캔이 음성이라도 혈청내 갑상선글로불린의 상승이 있는 경우 이를 간과하여서는 안된다.

최근의 연구결과에 의하면 갑상선호르몬을 중단하고 TSH의 상승이 있는 상태에서 측정된 갑상선글로불린 치가 측정치 이하이면 진단적 용량의 방사성 요드로 전신스캔을 실시하여도 분명한 요드 섭취가 관찰되기 어려워 더 이상의 정보를 얻을 것이 별로 없으므로 바로 치료용량을 투여하고 치료후 전신스캔을 얻는 것이 오히려 더 효과적일 것이라는 의견도 있다(52). 비슷한 결과가 Capezzone 등에 의하여(53) 발표되었으며 이 연구에 의하면 315명의 갑상선암 환자를 대상으로 수술과 ablation 이후 첫 번째로 갑상선호르몬을 중단하고 TSH의 상승 상태에서 측정된 갑상선글로불린이 측정치 이하인 경우 진단적 전신스캔을 시행하여도 전부 음성이며 12년의 추적후에도 99.4%는 재발의 증거 없이 완전관해 상태에 있었으며 단지 2명(0.6%)에서 림프절에서 재발이 있어 이를 방사성 요드로 치료하

었다고 한다. 이러한 사실에 비추어 갑상선을 수술 및 동위원소로 완전히 제거한 후에는 갑상선글로불린의 측정만으로도 예후를 상당히 예측할 수 있을 것이며 유전자재조합법으로 제작한 사람의 갑상선 자극호르몬을 사용하면 갑상선기능저하증에 들어가는 불편없이 갑상선글로불린의 측정만으로 간단히 검사를 마칠 수 있고 대부분의 환자에서 번거로운 진단적 전신스캔을 피할 수 있어(54) 향후에는 이러한 방법으로 검사가 진행될 수도 있을 것으로 생각된다.

현재 대부분의 검사실에서 갑상선글로불린의 측정은 면역방사계수법으로 측정하며 이 경우 갑상선글로불린에 대한 자가항체가 있으면 실제 값보다 매우 낮게 때로는 측정치 이하로 측정되므로 유의하여야 한다. 정상인의 약 10% 내외에서 항갑상선글로불린 항체가 비교적 낮은 역가로 발견되는 것에 비하여 갑상선암 환자에서는 약 20% 이상에서 비교적 높은 역가의 자가항체가 나타나지만 그 의미는 아직 분명하지 않다. 자가항체가 있는 경우 항체의 유무와 질병의 진행은 관계가 없는 것으로 알려져 있지만(55) 경과중 이 항체의 역가가 증가된다면 재발의 가능성이 있는 것으로 생각되므로(56) 갑상선글로불린이 음성인 경우 이 항체의 존재유무를 살피고 양성이라면 항체의 역가를 추적하여야 한다. 또한 다른 면역계수측정법에서와 마찬가지로 혈청내 갑상선글로불린 항원의 농도가 매우 높은 경우에는 소위 hook effect에 의하여 실제와 달리 낮은 값을 보일 수도 있다.

2. 진단적 전신스캔

분화된 갑상선암의 전이 또는 재발이 있는 경우 방사성 요드를 투여하면 암세포에서 요드를 섭취하므로 전신스캔을 시행하여 비정상적인 방사능 섭취가 있는 부분에 전이 또는 재발 병소가 있는 것으로 판정하게 된다. 그러나 암세포가 요드를 섭취하는 능력은 정상 여포세포에 비하면 현저하게 떨어지기 때문에 내인성 TSH가 30 mU/L 이상으로 상승하여 충분한 자극이 되어야 하므로 T4를 복용하고 있던 경우라면 적어도 4 주, T3를 복용하고 있었다면 적어도 2 주 이상 갑상선호르몬을 중단하여 TSH가 충

분히 상승되도록 기다려야 한다. 이 기간에 적어도 2주 이상 식사중의 요드 섭취를 철저히 제한하여 체내 요드 풀이 없어져야 요드 섭취가 이루어져서 스캔에 영상을 얻을 수 있다. 요드를 철저히 제한하기 위하여는 천일염과 장류 등의 엄격한 제한이 필수적이며 우리나라의 경우는 iodized salt가 없지만 일부 외제 식염은 이러한 경우가 있음을 주시시켜야 한다.

진단적 스캔을 위한 최적의 방사성 요드 용량과 일정은 센터마다 약간의 차이를 보인다. 박희명 등(57)에 의하여 알려진 바와 같이 3 mCi 이상 용량의 I-131을 사용하는 경우 이후 치료용량을 투여할 때 지장을 줄 수 있다. I-123은 이러한 영향이 없어 진단적 스캔에 우수한 동위원소로 생각되나(58) 실제 사용하기에는 값이 매우 비싸며 공급이 한정되어 있고 반감기가 짧아 아직도 우리나라 전역에서 일상적으로 사용하기에는 어려움이 많을 것으로 생각된다. I-131을 사용하는 경우 2 mCi 이하의 용량에서는 소위 stunning이 일어나지 않지만 이 경우 더 많은 용량으로 스캔한 경우에 비하면 민감도가 상당히 떨어지므로 일상적으로 적은 용량만을 투여하고 스캔을 한다면 많은 병소를 발견하지 못할 것이 분명하다. 또한 3 mCi 이상 용량의 I-131을 사용한 경우라도 72 시간 내에 치료용량을 투여하면 stunning이 나타나지 않는 것으로는 알려져 있지만 국내에서는 동위원소 예약주문 등의 관계로 일부 특수한 경우를 제외하면 모든 환자에서 스캔 결과에 따라 이러한 일정은 잡기가 현실적으로 쉽지 않을 것으로 생각된다. 따라서 stunning을 고려할 때 전신스캔에서 방사능 섭취가 나타나는 경우 치료에 대한 영향을 최소화 하면서도 진단율을 높이기 위한 적절한 방법을 찾을 필요가 있다.

좋은 영상을 얻으려면 적정 용량의 I-131을 경구 투여하고 대개 48시간에서 72시간 정도에 스캔을 하게 된다. 그러나 병소에서의 요드 섭취를 늘리기 위하여 식사중 요드를 제한한 상태이고 갑상선기능저하 상태를 만들어 놓았으므로 요드의 청소율이 감소되어 있어 때로는 background activity가 증가되어서 좋은 영상으로 얻기 어려울 수 있고 이 때문에 72시간보다도 더 늦은 영상을 구하여야 할 수도

있다. 이 경우 요드의 청소율을 증가시켜 배경의 방사능을 줄이기 위하여 thiazide 이뇨제를 사용하는 방법이 고안되었고(59) 병소에서 요드가 섭취된 후 방출되지 않도록 하기 위하여 lithium을 사용하는 방법도 제시되었으나(60) 실제 이러한 방법이 얼마나 진단적인 의미를 증가시킬지는 아직 분명하지 않다.

최근에는 유전자재조합법으로 만들어진 사람의 TSH가 개발되어 종래 내인성 TSH의 상승을 기다리면서 갑상선기능저하증에 들어가는 불편을 덜고 갑상선글로불린을 측정하면서 방사성요드를 투여하고 전신스캔을 촬영하는 방법이 개발되고 있어 장래 이 방법이 널리 사용될 것으로 생각되고 있다.

3. 유전자재조합 사람 갑상선자극호르몬 (recombinant human thyrotropin: rhTSH)의 사용

분화된 갑상선암세포가 갑상선글로불린을 합성하고 요드를 섭취하는 등의 분화된 기능을 유지하고는 있지만 정상세포에 비하면 양적으로 매우 적은 정도이므로 실제 충분한 정도로 이들 기능이 나타나려면 우선 정상 갑상선 조직이 완전히 제거되어야 하고 TSH에 의한 자극이 상당히 있어야 가능하다. 내인성 TSH의 상승을 가져오게 하는 방법은 사용하던 갑상선호르몬을 중단하는 것이 가장 간단하기는 하나 급격하게 갑상선기능저하증이 발생함에 따라 환자는 상당한 정도의 불편을 겪게 된다.

이러한 불편을 줄이기 위하여 처음으로 고안된 방법은 환자가 갑상선호르몬을 복용하고 있는 상태에서 소의 갑상선자극호르몬(bovine thyrotropin; bTSH)을 투여하고 방사성 요드의 섭취가 가능한지를 측정하여본 것이며 이 결과 선택된 환자에서는 갑상선호르몬을 중지하고 갑상선기능저하증이 된 상태에서 실시한 검사 및 치료와 거의 흡사한 정도의 요드 섭취를 보여 검사 및 치료에 따르는 환자의 불편을 상당히 덜어줄 것으로 기대되었다. 그러나 반복하여 bTSH를 투여함에 따라 알레르기 반응이 나타나는 등의 부작용이 발생하고 bTSH의 작용을 중화시키는 항체가 발생하여 이후의 사용시 효과가 떨어지는 것은 물론이고 일부의 환자에서는 항체가

내인성 TSH에도 교차반응을 하여 추후 어떠한 방법으로도 진단과 치료를 어렵게 한다는 사실이 알려져 bTSH의 사용은 중단되었고 현재는 이러한 목적으로는 사용되지 않는다.

사람의 뇌하수체에서 추출한 TSH도 잠시 사용되었지만(61) 양이 극히 적은데다가 매우 고가이어서 널리 사용하기가 원천적으로 불가능하였고 뇌하수체에서 추출한 사람 성장호르몬을 통하여 Creutzfeld-Jacob disease가 전파된다는 사실이 알려진 후 더 이상 사용되지 않는다.

사람 TSH 베타 아단위의 유전자 염기서열이 밝혀진 이후(62) 사람의 TSH는 바로 유전자재조합법으로 만들어졌고 정상인에 투여하면 혈중 T3, T4, TSH 갑상선글로불린이 상승되며 TSH에 대한 자가항체는 나타나지 않는다는 사실이 알려지고(63) 갑상선암 환자에서도 사용에 따르는 효과가 연구되었다. 초기 연구에서는 rhTSH의 투여가 부작용이 없고 요드의 섭취와 갑상선글로불린의 증가를 분명히 일으키는 사실이 확인되어(64) 분화된 갑상선암 환자의 추적 진단과 치료에 사용될 가능성이 제시되었다. 이후의 연구에서 rhTSH의 사용은 갑상선호르몬을 중단하고 내인성 TSH의 상승을 기다려서 검사하는 것과 대등한 만큼의 진단적인 가치가 있음이 알려졌다.(65, 66) 첫 보고에서는(65) 갑상선호르몬 투여중단 후 스캔을 시행하는 것이 약간 더 좋은 영상을 얻을 수 있는 것으로 보고되었지만 같은 저자들의 연구에서 갑상선호르몬을 중단한 상태에서는 요드의 청소율이 낮은 점을 감안하여 스캔하는 과정에서 기술적으로 세심한 표준화를 통하여 rhTSH의 투여후 스캔을 하는 것이 상선호르몬을 중단하고 스캔하는 것과 완전히 대등함을 밝혔다(66).

2002년 3월의 원고를 작성하는 시점에서 rhTSH의 사용은 0.9 mg을 검사 1일과 2일의 이틀간에 걸쳐 연속 근육주사한 후 3일째 혈청 갑상선글로불린을 측정하는 것에 국한되어 FDA의 승인을 받은 상태이며 이 상태에서 갑상선글로불린치가 2 ng/ml 이하이면 계속하여 경과를 관찰하며 매년 rhTSH 자극에 의한 갑상선글로불린을 측정하고 만일 5-10 ng/ml 이상인 상당한 정도로 상승되어 있으면 갑상선호르몬을 중단하고 전신스캔을 촬영하는 순서이

나(67) 현재로서는 3일째 2-4 mCi의 I-131을 투여하고 5일째 전신스캔을 촬영하는 것도 가능하며 (68) 임상적으로 재발의 가능성이 적은 저위험군 환자에서는 갑상선호르몬 투여중지 대신 이 방법이 사용될 수 있을 것으로 여겨진다.

현재 rhTSH의 사용은 갑상선글로불린의 측정과 전신스캔 등 진단적인 목적으로만 국한되어 승인을 받아 사용이 인정되고 있지만 갑상선암의 수술후 잔여 갑상선 조직의 ablation을 위하여 rhTSH가 성공적으로 사용되고 있으며(69) 재발, 전이 병소의 치료에도 성공적으로 사용되었다는 보고가 있어(70, 71) 향후 충분한 경험이 축적되면 갑상선호르몬 투여 중단에 따르는 불편 없이 rhTSH를 이용하여 진단과 치료가 모두 가능할 수도 있을 것으로 전망된다(68).

4. 기타의 영상진단법

방사성 요드로 전신스캔을 시행하여서는 특별한 섭취를 찾을 수 없지만 갑상선글로불린 치가 상승되어 있는 환자를 가끔 대하게 되며 이들 환자에서 고용량의 방사성 요드를 투여하면 상당수에서는 어디에선가 방사능 섭취가 나타나므로 재발 또는 전이 병소를 가지고 있지만(50, 51) 일부에서는 요드 섭취를 전혀 관찰할 수 없기도 하며 이러한 경우 어떠한 방법으로 접근하여야 하는지 아직도 분명하지는 않다.

Thallium-201을 이용한 전신스캔이 가장 먼저 이용되었으며(72) 특히 방사성 요드로 치료받은 후에 thallium의 섭취 여부는 치료의 성공여부와 관계되어 예후를 판정하는 의미를 지닐 수 있다는 의견이 제시되었고(73) 골전이를 알아보는데 우수하다는 의견도 있었다(74). 그러나 전반적으로 그렇게 전이 및 재발을 알아내는데 썩 민감하지는 않은 것으로 여겨지고 있다. 이후 technetium-99m methoxyisobutylisonitrile(99mTc-MIBI)가 사용되기 시작하면서 민감도 및 예민도가 훨씬 우수한 것으로 여겨져 일부에서는 일상적으로 시행하는 것이 좋다는 의견도 제시되고 있다(74). 이들 외에도 다른 매체인 Tc-99m-tetrafosmin이 어느 정도 성공적으로 영상을 얻는데 사용되었고(75) 소마토스타틴의 동족체도

사용되었지만(76) 일부에서는 이들이 기존의 통상적인 방사선학적 방법보다 더 우수한 점이 없다는 의견도 있다(77). 이들 여러 가지의 영상진단법을 서로 비교한 논문도 여럿 발표되어 있으나(78, 79, 80) 보고자에 따라 각각 의견이 조금씩 달라 어떤 결론을 내리기는 어렵다. 그러나 이들은 갑상선호르몬의 투여를 중단할 필요가 없다는 것이 큰 장점이며 방사성 요드 I-131로 스캔하여 음성이면서 갑상선글로불린치의 상승을 보이는 사례에서 일부이지만 전이 또는 재발병소를 찾아낼 수 있다는 점에서 그 사용가치가 인정되었었고 저자들의 경험으로는 이중 Tc-99m-MIBI의 사용이 어느 정도 민감도를 지니므로 방사성 요드를 이용한 전신스캔을 일부 보완하여 줄 수 있다고 생각된다. 특히 방사성 요드로 시행한 전신스캔이 음성이면서 갑상선글로불린치의 증가가 있는 경우 50-60% 정도에서 병소를 찾는 데 도움이 되며 비교적 저렴한 비용으로 실시할 수 있어 PETdml 사용이 가능하지 않은 경우 대체하여 시행할 수 있는 검사중의 하나로 생각된다.

최근에는 F-18 fluorodeoxyglucose를 이용하여 PET 스캔을 하는 것이 매우 예민한 것으로 보고되어(81, 82) 갑상선글로불린이 양성이면서 방사성 요드 전신스캔에서 요드의 섭취가 나타나지 않는 경우 병소를 찾는 검사법 중 가장 우선적으로 FDG-PET를 시행하도록 권고된다(83). 특히 재수술을 생각하는 경우는 수술전의 검사로 가장 우수하여 재수술을 계획시 수술의 범위 등을 정하는데 도움이 된다(84).

분화된 갑상선암의 대부분을 차지하는 유두선암의 경우 대부분의 재발은 목에서 일어난다. 따라서 통상적인 영상진단으로 이를 발견하는 것은 어렵지 않으며 특히 최근 초음파 기기의 발달로 아주 작은 이상한 구조물을 찾을 수 있게 되고 초음파 유도하에 세침흡인 세포검사가 가능하여진 때문에 초음파 촬영을 하면서 필요시 세포검사를 하게되면 엄청난 비용이 드는 FDG-PET에 비하여 비교적 적은 비용으로 매우 특이하게 암의 재발을 찾을 수 있다(85). PET의 사용이 가능하지 않은 경우 이러한 방법도 크게 도움이 되는 것으로 생각된다.

또한 이미 앞서 말한 바와 같이 진단적 용량의

방사성 요드를 이용한 전신스캔에서 음성으로 나타난 경우라도 고용량의 방사성 요드로 치료를 하고 나서 다시 치료후 전신스캔을 하면 전이 및 재발병소가 많은 수에서 발견되며 특히 미만성 폐전이의 경우는 진단적 용량의 스캔으로는 발견되지 않다가 치료용량을 투여한 후에만 발견되기도 한다는 점을 고려하면(32, 50, 51, 86, 87) 이러한 경우 한 번 정도는 무조건적으로 치료용량의 방사성 요드를 투여하고 전신스캔을 촬영하여 보는 것도 좋을 것으로 생각된다.

유두선암의 경우 폐전이 많기는 하지만 통상적인 방사선 검사에서 발견될 가능성은 그다지 많지 않다. 대부분의 미만성 폐전이는 방사선 촬영으로는 찾기 어렵고 전신스캔에서 발견될 뿐이다. 그러나 결절성 전이의 경우는 방사선 촬영으로 발견되며 때로는 다발성 속립성으로도 나타난다. 이러한 경우는 CT가 진단에 가장 우수하지만 조영제를 사용하면 이후 방사성 요드 치료가 5-6 주 가량 지연될 수도 있다는 점을 유의하여야 한다.

전이 또는 재발 병소의 치료

1. 재수술

분화된 갑상선암이 국소적으로 재발하는 경우 재수술로 이를 제거할 수 있다면 다시 수술하여 가능한 한 완전히 병소를 제거하는 것이 가장 바람직하다. 국소 림프절에서의 재발이 가장 흔하며 이 경우 재발된 림프절을 포함하여 국소적인 연조직을 광범위하게 절제하게 되며 때로 필요하다면 기관이나 식도의 일부도 절제하고 문합하게 된다. 경동맥의 침윤이 상당하다면 이도 절제후 bypass graft를 시행한다. 요드 섭취가 없는 경우라면 필요시 내경정맥이나 흉쇄유돌근의 일부 절제도 시행한다. 국소적으로 자라나 흉골을 침범한 경우라면 이도 절제한다. 종격동에 상당한 정도로 암이 있는 경우 대개는 방사성 요드 치료만으로는 완전한 제거가 어려울 수 있으므로 이 경우도 수술로 debulking이 필요하다.

원격 전이 병소의 경우 단일 전이라면 수술을 고려한다. 폐전이의 경우는 대개 다발성이어서 수술이

가능하지 않은 경우가 많지만 단일 병소인 경우라면 절제를 고려할 수도 있다. 골전이와 뇌전이의 경우도 방사성 요드에 대한 반응이 나쁜 점을 감안하여 단일 병소라면 적극적으로 절제를 고려한다. 원격전이가 동반된 경우에는 수술후 반드시 방사성 요드 치료가 뒤따르게 되므로 이를 감안하여 갑상선 전절제를 시행하여야 한다.

간혹 접하게되는 문제는 광범위한 원격 전이 또는 목에 국소적으로 상당히 진행된 상태에서 발견되는 암으로서 갑상선에 원발병소가 있는지 분명하지 않으나 조직학적으로 유두상을 보이거나 갑상선 여포와 흡사한 경우이다. 대개의 경우 면밀하게 초음파 촬영을 하여보면 갑상선내에 작은 병소를 발견할 수 있다. 그러나 병변이 있는지 여부 자체가 분명하지 않을 수도 있고 병변의 크기가 너무 작아서 초음파 유도하의 세포검사도 기술적으로 쉽지 않을 수도 있는데 이 때는 갑상선글로불린에 대한 면역조직화학적 검사가 도움이 되며 종양세포에서 갑상선글로불린에 양성이면 일단 갑상선의 전절제와 동시에 목에서 수술로 제거 가능한 병변을 최대로 제거하고 방사성 요드 치료를 시행하여 볼 수 있다.

2. 방사성 요드 I-131의 투여

전신스캔에서 방사성 요드를 섭취하는 전이 혹은 재발 병소를 지닌 경우 100-200 mCi 정도 치료용량의 방사성 요드를 투여하여 치료하게 된다. I-131의 치료효과는 병소에서 요드를 섭취하는 능력에 따라 다르며 면밀하게 준비하여 치료하는 경우에도 대개 전이 병소의 반수 정도에서만 상당한 정도로 요드를 섭취하여 충분한 치료효과를 나타내게 되고 (17, 88) 40세 이상의 나이이거나 Hurthle 세포암의 경우 요드 섭취가 특히 적다(88).

종양세포에서의 요드 섭취를 증가시키려면 식사 중의 요드를 철저히 제한하여 체내의 요드풀이 결핍되도록 하는 것이 가장 손쉬우면서도 확실한 방법이며 하루 요드 섭취량이 0.05 mg 이하로 제한되는 경우 치료용량을 투여시 갑상선에서의 선량이 두 배로 증가된다(59). 그러나 이렇게 하면 요드의 청소율이 낮아지므로 전신적인 피폭선량이 증가되는 이론상의 문제가 있고 실제 이러한 정도로 요드의

섭취를 철저히 제한하기는 매우 어렵다. 우리나라 사람들에서의 요드 섭취는 주로 천일염과 천일염이 들어간 젓갈, 김치, 장류 등을 통하여 이루어지는 바 이러한 음식을 철저히 제한하고 거기에는 유제품과 해산물 전체 등을 전부 제한하여야 하는데 현실적으로 매우 어렵다.

Lithium을 투여하면 전이 병소에서의 요드 섭취 자체에는 큰 영향이 없으나 섭취된 요드가 방출되지 못하도록 하여 치료효과를 높일 수 있다고 하며 (60) 치료전 일주일 전부터 하루 300 mg의 용량을 투여하면 종양세포에서의 피폭량을 50% 가량, 정상 갑상선 여포세포에서의 피폭량은 90% 가량 증가된다고 하나 부작용이 있을 수 있는 약제이며 실제 장기간 추적으로 얼마만큼의 효과가 있는지는 아직 분명하지 않아 널리 권고되고 있지는 않다.

투여하는 방사성 요드의 용량을 결정하는 방법은 여러 가지가 있으며 정해진 용량을 무조건 투여하는 방법이 있고 dosimetry를 하여 병소에 섭취되는 양에 따라 정해진 선량이 병소에 도달하도록 투여 용량을 정하거나(89) 혹은 전신이나 골수에의 피폭 선량을 기준으로 부작용이 최소가 되면서 최대한 허용되는 용량을 투여하는 방법(90) 등이 있다. 실제 dosimetry를 시행하려면 수일이 소요되며 실제 장기간 추적시 치료성적에 대한 보고는 없으므로 미리 경험적으로 정해진 용량을 일괄적으로 투여하는 것이 통상적이다. 일반적으로 저자들의 경우 림프절 전이에는 100-150 mCi, 갑상선 피막을 침범한 국소적인 진행 병변의 경우는 150-200 mCi, 원격전이 병소에는 200 mCi의 용량을 투여한다.

한 번의 치료로 전이 병소가 완전히 사라지는 소위 완전 관해의 경우는 국소 림프절의 경우는 약 2/3에서 원격전이 병소는 약 1/3 정도에서 관찰된다. 병소가 사라지지 않고 남아있는 경우에는 병소에서 방사성 요드의 섭취가 있는 한 반복하여 투여하지만 국소 림프절과 같이 수술로 제거할 수 있는 병소라면 재수술을 통하여 확실하게 제거하고 방사성 요드를 투여하는 것이 훨씬 효과적이다.

폐전이의 경우 특히 미만성 폐전이는 방사성 요드 투여에 의하여 완전 관해에 들어갈 가능성이 매우 높고 생존율도 높지만 결절성인 경우로 단순 방

사선 촬영에 나타날 정도라면 완전 관해에 이를 가능성은 매우 떨어진다(17, 88). 골전이의 경우는 충분한 요드의 섭취가 있는 경우에 고용량으로 치료하여도 관해에 들어갈 가능성은 10% 정도로 낮아(17, 91) 방사성 요드 치료만으로는 충분한 치료가 되지 못하고 가능하면 수술로 전이 병소를 제거하고 방사성 요드 치료를 시행하고 필요시 원격 방사선 조사가 뒤따라야 한다. 뇌전이는 흔하지 않으나 발견되면 수술과 방사성 조사 등 다양한 방법을 동원하여 치료하게 된다(92, 93) 여러 치료방법중 실제 환자의 수명을 연장시킬 수 있는 것은 수술로 전이병소를 절제하는 것이며 다른 치료방법은 그다지 효과적이지 못하다. 방사성 요드 치료는 우선 뇌전이 병소중 요드 섭취를 하는 경우가 거의 없으며 방사성 요드를 투여하면 오히려 증상을 악화시킬 수 있으므로 피하는 것이 좋다(93).

환자의 추적적 갑상선글로불린의 상승을 보이거나 요드 전신스캔에서 음성인 경우 과연 치료의 대상이 되어야 하는지에 대하여는 아직 정설은 없다. 이러한 경우 치료용량의 방사성 요드를 투여하면 상당한 수에서 발견되지 않았던 요드 섭취 병소를 발견할 수 있고(50, 51) 장기간 추적시에 약 1/3에서는 갑상선글로불린치가 음성으로 전환되고 치료후 스캔도 음성으로 전환되는 등의 완전 관해 상태에 도달하는 것으로 알려져(94) 이러한 경우에도 적어도 한 번 이상은 조심스럽게 방사성 요드 치료를 시행하여 보는 것이 좋을 것으로 여겨진다(32).

방사성 요드 투여에 따르는 부작용으로 200 mCi 이상의 용량을 투여하게 되면 가벼운 두통과 구역 등이 투여 4시간 정도에 나타나 하루 정도 지속되는 방사선 피폭에 따른 전신증상이 있을 수 있다(95). 중대한 부작용으로는 연조직의 종창과 출혈 등으로 특히 뇌전이 또는 척수강내 전이에 의한 경우 이러한 부작용으로 인하여 심각한 문제를 일으킬 수 있으며(93, 96) 스테로이드로 전치치를 하면 어느 정도는 예방이 가능하다. 갑상선 조직이 많이 남아있는 경우에는 방사선 피폭에 의한 갑상선염이 발생하여 상당한 동통과 압통이 나타날 수 있다. 이러한 경우는 대개 소염진통제를 며칠 사용하는 것으로 완화되지만 심하면 스테로이드를 단기간 사용할 수

도 있다. 만일 성대나 회귀후두신경 주변에 많은 양의 갑상선 조직이 남아있다면 경우에 따라서는 방사선 피폭에 의한 염증이 발생하면서 성대마비가 나타날 수도 있다. 수술시 부작용으로 이미 신경이 손상 받은 경우에는 경우에 따라서는 양측성 성대마비가 나타나면서 기도폐색이 일어날 수 있으므로 특히 주의하여야 한다.

타액선은 요드를 능동적으로 섭취하므로 방사성 요드 투여시 방사선 피폭에 의한 염증이 일어날 수 있다. 급성기에는 타액선이 붓고 통증이 나타날 수도 있다. 이를 예방하려면 충분한 양의 물을 마시고 침이 계속 흘러나와 타액선 안에서의 방사선 피폭을 줄이도록 검을 씹거나 레몬과 같은 신 것을 계속 먹거나 하여야 한다. 몇 달 정도 지나면 침이 줄어들면서 타액선 도관이 막혀 음식을 먹을 때 타액선이 붓고 아픈 증상이 나타나는 경우도 있지만 대개는 시간이 지나면서 자연히 좋아진다. 간혹 심각한 정도로 타액선이 손상되면 침이 나오지 않아 구강건조증이 생길 수도 있다(97).

치료용량의 방사성 요드를 투여하고 난 첫 1년 사이 1/4 정도의 여성에서는 일과성의 무월경이 나타날 수도 있고(98) 이후 임신시 유산의 가능성이 약간 증가되기는 하나 사산, 조산, 저체중아의 출산 및 기형아 출산의 비율이 증가되지 않으며 출생한 아기가 성장하면서 서 갑상선 질환이나 악성종양의 빈도가 증가되지도 않아 전반적인 수태능력에는 별다른 이상이 없다(99). 고환은 난소보다도 방사선에 더욱 민감하여 치료용량의 방사성 요드를 투여하면 상당한 정도의 방사선 피폭이 될 뿐 아니라(100) 일과성의 기능저하가 나타나 정자의 운동성이 감소하는 등의 이상이 흔하다(101).

방사성 요드의 투여로 인하여 전신적인 방사선 피폭에 뒤따라 골수 손상과 다른 악성종양의 발생은 방사성 요드 치료의 부작용중 가장 중대한 것이나 다행히도 누적 용량이 1000 mCi를 넘어서야 백혈병 및 방광암의 빈도가 약간 증가되는 정도이다(102). 또한 투여 5년이 경과하면 대장암의 빈도가 약간 증가된다(103). 방광암 및 대장암의 빈도가 증가되는 것은 뇨중으로 배설되는 방사성 요드가 방광에 저류되며 방사선 피폭을 주거나 흡수되지 않

고 대변으로 배출되는 방사성 요드에 의한 피폭으로 생각되며 치료시 다량의 수분을 공급하여 배노량을 증가시키고 완하제를 사용하여 대장 통과시간을 단축시켜 방사선 피폭을 줄이면 예방이 가능할 것으로 생각된다. 백혈병의 발생을 예방하는 방법은 분명하지 않으나 평균 195 mCi 정도의 용량을 투여한 1771명의 환자를 10년 추적시 2.5명에서 발생할 것으로 기대되었던 백혈병의 발생이 한 건도 나타나지 않았던 점에 비추어(103) 실제 대부분의 경우 ablation 또는 치료 목적으로 한두번 방사성 요드를 투여할 때 이로 인한 골수 손상은 극히 드문 현상일 것으로 여겨진다.

3. 원격 방사선 조사

방사성 요드의 투여에 의한 효과가 매우 우수하므로 원격 방사선 조사가 분화된 갑상선암 환자의 치료에서 차지하는 역할은 매우 축소되었지만 아직도 일부 분명한 역할이 있다. 대표적인 경우가 국소적으로 진행된 암으로서 수술로 완전한 제거가 불가능한 경우이다. 이 경우 수술후 방사성 요드 치료에 이어서 외부 방사선 조사를 시행할 수 있으며 재발을 방지하는 효과가 분명하다(104, 105). 특히 종양이 요드를 섭취하지 않는 경우에는 수술후 방사선 조사를 통하여 상당한 정도로 재발을 방지하고 수명을 연장시킬 수 있다. 종격동에 큰 종괴가 있는 경우 특히 상대정맥증후군을 일으키는 경우에는 원격 방사선 조사를 통하여 빠른 증상의 완화 효과를 가져올 수 있다.

골전이 병소는 요드를 섭취하는 경우에도 방사성 요드 치료만으로 완전 관해에 들어가는 경우는 드물고 요드를 섭취하지 않는 경우라면 더욱 그렇다. 방사선 치료는 골전이로 인한 동통의 완화 등에 매우 효과적이므로 이 경우 환자의 증상 완화를 위하여도 필요하며 적극적으로 방사선 치료를 시행하면 병소의 진행을 수년 이상 늦추는 분명한 효과가 있기도 하다. 뇌전이 병소는 방사성 요드를 잘 섭취하지도 않지만 요드를 섭취하는 경우 출혈성 피사를 일으키면 두 개강내 출혈이 되어 곤란하다. 따라서 뇌전이 병소는 수술이 가능하면 수술로 절제하고 다음 방사선 치료를 통하여 어느 정도 수명의 연장을

을 기대할 수 있다.

4. 항암 화학요법

분화된 갑상선암은 화학요법에 그다지 잘 반응하지 않으므로 현재 뚜렷한 화학요법제는 알려지지 않고 있다. 그러나 유두암이나 여포암은 다양한 정도의 분화상태를 보이며 이들은 수술만으로도 정상인과 거의 생존에 차이가 없는 극히 예후가 좋은 정도에서부터 역형성암으로 전환되는 중간단계 정도로 나쁜 예후를 가져 수술후 빠른 시일내에 재발하고 요드의 섭취가 거의 없는 정도까지 여러 정도의 분화단계계를 가진다. 따라서 현재 비교적 분화 상태가 나쁜 유두암이나 여포암에서 재발 또는 수술로 완전한 제거를 하지 못한 상태에서 각종 화학요법제의 투여로 생존률에 차이가 있는지에 대한 연구가 진행중이며 이들이 대개 요드의 섭취가 없어 현재까지 뚜렷한 치료방법이 없었던 점을 고려하면 향후 이러한 선택적인 사례를 대상으로 하여 항암 화학요법이 개발되면 상당히 유망할 것으로 여겨진다.

현재까지 시도된 약제는 doxorubicin, cisplatin, carboplatin, epirubicin, topotecan 등이며 대략 20-40% 정도에서 부분 관해를 이룬 것으로 알려지고 있다. 한 가지 흥미로운 사실은 항암 화학요법을 시행할 때 TSH의 상승이 있는 경우 효과가 더 우수하다는 보고이며(106) 갑상선 암세포가 성장이 느리므로 세포독성을 지니는 물질로 화학요법을 할 때 잘 반응하지 않는 것이 TSH의 상승으로 세포의 성장이 증가되면 반응성이 좋아지는 것으로 여겨져 향후 이러한 세포활성을 변화시키는 방법 등에 대한 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

5. 기타 연구중인 최신치료법

골전이 병소는 수술로 제거하지 않는 한 방사성 요드를 섭취하여도 완치는 거의 기대하기 어렵다. 이러한 경우 전이 병소를 공급하는 동맥을 선택하여 색전술을 시행함으로써 전이 병소의 피사를 유도하는 방법이 시도되고 있으며 선택된 경우 매우 우수한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다(107).

암세포가 분화된 정도가 나뉘수록 요드를 섭취하는 능력을 나타내지 못하는데 retinoic acid를 투여

하여 다시 분화된 성질을 찾아 요드를 섭취하게 되면 방사성 요드로 치료를 할 수 있게 되므로 이러한 시도가 행하여지고 있다(108, 109). 또한 요드의 섭취를 일으키는 sodium iodide symporter 유전자를 이용한 유전자 치료도 시도되고 있으며 종양억제 유전자인 p53을 이용한 유전자 치료 등이 연구되고 있어 향후 이러한 시도도 가능하여질 전망이다 (109).

참고문헌

1. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Glise HA et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. thyroid cancer cooperative group. *Eur J Cancer* 1979;15:1033-41
2. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McCohaney WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088-95
3. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53
4. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24
5. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-8
6. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28
7. Shah AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1131-8
8. Shah AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Ann Surg Oncol* 1996;3:534-8
9. Loh K-C, Greenspan F, Gee L, Miller TR, Yeo PPB. Pathological tumor-node-metastasis(pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3553-62
10. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20
11. Hughes CJ, Shaha AR, Shaha JP, Loore TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996;18:127-32
12. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-67
13. Holzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. *Cancer* 2000;89:192-201
14. Clark OH, Levin K, Zeng QH, Greenspan FS, Siperstein A. Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:305-13
15. Beenken S, Roye D, Weiss H, Sellers M, Urist M, Diethelm A, Goepfert H. Extent of surgery for intermediate-risk well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 2000;179:51-6
16. Duren M, Yavuz N, Bukey Y, Ozyegin MA,

- Gundogdu S, Acbay O et al. Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. *World J Surg* 2000;24:1290-4
17. Schlumberger M, Tubiana M, de Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-7
 18. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34:1626-31
 19. Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, Thomusch O, Dralle H. Prophylactic thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. *Thyroid* 2001;11:381-4
 20. Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Letters* 2001;163:143-56
 21. Wynford-Thomas D. Origin and progression of thyroid epithelial tumors: cellular and molecular mechanisms. *Horm Res* 1997;47:145-57
 22. Sautter-Bihl ML, Herbold G, Heinze HG, Bihl H. Late cervical lymph node recurrence in differentiated thyroid carcinoma. An inherent problem of ¹³¹I beta dose distribution in small tumor deposit? *Nuklearmedizin* 1992;31:137-41
 23. Nishida T, Nakao K, Hamaji M. Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion. Indication for tracheal resection based on the extent of cancer invasion. *J Thorac Cardiovas Surg* 1997;114:84-92
 24. Ozaki O, Sugino K, Miura T, Ito K. Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea. Circumferential sleeve resection followed by end-to-end anastomosis. *Surgery* 1995;117:268-71
 25. Wolf K, Kohek P, Geyer E, Pakisch B, Langsteger W, Ramschak S, Passath A. Intraoperative radiation therapy, endotracheal hyperthermia and IR-192-brachytherapy in patients with advanced thyroid cancer. *Acta Medica Austriaca* 1996;23:76-79
 26. Pollinger B, Duhmke E. External radiotherapy of thyroid cancer. *Onkologie* 2001;24:134-8
 27. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma. A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-8
 28. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J. Initial results from a prospective study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17
 29. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns of differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976;184:541-3
 30. Mazzaferri E, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a ten year follow up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8
 31. Mazzaferri E. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997;7:265-71
 32. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4195-203
 33. Roos DE, Smith JG. Randomized trials on

- radioactive iodine ablation of thyroid remnants for thyroid carcinoma - a critique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:493-5
34. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ¹³¹I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2000;52:765-73
 35. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63
 36. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotrophin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-23
 37. Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC et al. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol metab* 1999;84:4549-53
 38. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-44
 39. Kamel N, Gullu S, Dageci Ilgin S, Corapcioglu D, Tonyukuk Cesur V, Uysal AR et al. Degree of thyrotropin suppression in differentiated thyroid cancer without recurrence or metastases. *Thyroid* 1999;9:1245-8
 40. Alzahrani AS, Bakheet S, Al Mandil M, Al-Hajja A, Almahfouz A, Al Haj A. ¹²³I isotope as a diagnostic agent in the follow up of patients with differentiated thyroid cancer: comparison with post ¹³¹I therapy whole body scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5294-300
 41. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:333-9
 42. Aiello DP, Manni A. Thyroglobulin measurement vs iodine-¹³¹I total-body scan for follow up of well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1990;150:437-9
 43. Johansen K, Woodhouse NJ. Comparison of thyroglobulin and radioiodine scintigraphy during follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Med* 1992;1:403-6
 44. Dralle H, Schwarzrock R, Lang W, Bocker W, Ziegler H, Schroder S, Geerlings H. Comparison of histology and immunohistochemistry with thyroglobulin serum levels and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;108:504-10
 45. Schlumberger M, Fragu P, Parmentier C, Tubiana M. Thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinomas: comparison of its value in patients with or without normal residual tissue. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1981;98:215-21
 46. Harvey RD, Matheson NA, Grabowski PS, Rodger AB. Measurement of serum thyroglobulin is of value in detecting tumor recurrence following treatment of differentiated thyroid carcinoma by lobectomy. *Br J Surg* 1990;77:324-6
 47. Aschcraft MW, van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine ¹³¹I total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981;71:806-14
 48. Girelli ME, Busnardo B, Amerio R, Casara D, Betterle C, Piccolo M. Critical evaluation of serum thyroglobulin (Tg) levels during thyroid hormone suppression therapy versus Tg levels after hormone withdrawal and total body scan: results in 291 patients with thyroid cancer. *Eur*

- J Nucl Med 1986;11:333-5
49. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:98-105
 50. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-6
 51. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1488-92
 52. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8
 53. Cappezzone M, Sculli M, Agate L, Ceccarelli C, Pacini F. Diagnostic 131-I whole body scan after total thyroidectomy and thyroid ablation is useless in thyroid cancer patients with undetectable serum thyroglobulin off l-thyroxine therapy. *J Endocrinol Invest (Suppl)* 2000;23:3
 54. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5686-90
 55. Kumar A, Shah DH, Shihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1994;4:199-202
 56. Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992;33:1478-80
 57. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW. Influence of diagnostic radioiodine on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid* 1994;4:49-54
 58. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid* 1997;7:277-84
 59. Maruca J, Santner S, Miller K, Santen RJ. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid carcinoma: Concise communication. *J Nucl Med* 1984;25:1089-93
 60. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC et al. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:912-6
 61. Ridgeway EC, Weintraub BD, Maloof F. Metabolic clearance and production rates of human thyrotropin. *J Clin Invest* 1974;53:8895-903
 62. Wondisford FE, Radovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD. Isolation and characterization of the human thyrotropin-beta subunit gene. *J Biol Chem* 1988;263:12538-42
 63. Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CE. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2836-9
 64. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels G, Ross DS et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:188-196
 65. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1997;337:888-96
 66. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI et al. A

- comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-85
67. Ladenson PW. Strategies for thyrotropin use to monitor patients with treated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:429-33
 68. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer; current strategies and future directions. *Thyroid* 2000;10:767-78
 69. Robbins R, Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Robbins H et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001;11:865-9
 70. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Tadei D, Molinaro E, Pinchera A et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001;144:5-11
 71. Pellegriti G, Scollo C, Giuffrida D, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V. Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2001;11:1025-30
 72. Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR, de Vijlder JJ. Role of thallium-201 total body scintigraphy in follow up of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986;27:1854-7
 73. Alam MS, Takeuchi R, Kasagi K, Misaki T, Miyamoto S, Iida Y et al. Value of combined technetium-99m hydroxy methylene diphosphonate and thallium-201 imaging in detecting bone metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997;7:705-12
 74. Alam MS, Kasagi K, Misaki T, Miyamoto S, Iwata M, Iida Y et al. Diagnostic value of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (99mTc-MIBI) scintigraphy in detecting thyroid cancer metastases: a critical evaluation. *Thyroid* 1998;8:1091-100
 75. Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteger W, Kresnik E, Mikosch P, Gomez I. Technetium-99m-tetrafosmin whole body scintigraphy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:348-52
 76. Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, Travagli JP, Caillou B, Parmentier C. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2541-4
 77. Valli N, Catargi B, Ronci N, Leccia F, Guyot M, Roger P et al. Evaluation of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine scintigraphy. *Thyroid* 1999;9:583-9
 78. Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M, Krishna-Badrinath L, Khan AS, Slizofski WJ. Clinical utility of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 scintigraphy and serum thyroglobulin quantitation. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1330-8
 79. Ugur O, Kostakoglu L, Caner B, Guler N, Guladi NC, Ozmen M et al. Comparison of 201-Tl, 99mTc-MIBI, and 131-I imaging in the follow up of patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 1996;17:373-7
 80. Unal S, Menda Y, Adalet I, Boztepe H, Ozbey N, Alagol F, Cantez S. Thallium-201, Technetium-99m tetrafosmin and iodine-131 in detecting differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med* 1998;39:1897-1902
 81. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SDJ,

- Akjurst T, Finn RD et al. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131-I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2291-302
82. Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA. Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid* 1999;9:797-804
83. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koeslnikov H et al. Clinical impact of (18)F-FDG-PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001;42:1464-9
84. Frilling A, Tecklenborg K, Gorges R, Weber F, Clausen M, Broelsch EC. Preoperative diagnostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2001;234:804-11
85. Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M, et al. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 2000;128:1067-74
86. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1998;338:297-306
87. Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001;7:202-20
88. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:376-80
89. Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med* 1999;43:313-23
90. Bushnell DL, Boles MA, Kaufman GE, Wadas MA, Barnes WE. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1992;33:2214-21
91. Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, Gontier AJ, Goropoulos A, Carpentier P, et al. Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? *World J Surg* 1992;16:640-5
92. Salvati M, Frati A, Rocchi G, Masciangelo R, Antonaci A, Gagliardi FM et al. Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature. *J Neurooncol* 2001;51:33-40
93. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637-42
94. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131I whole body scan: comparison of patients treated with high 131I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4092-7
95. van Norstrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of rational dose iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986;27:1519-27
96. Datz FL. Cerebral edema following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma metastatic to the brain. *J Nucl Med* 1986;27:637-40
97. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long term side effects of high dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1551-4
98. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine.

- J Clin Endocrinol Metab 1989;69:186-90
99. Schlumberger M, de Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Coutte JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996;37:606-12
 100. Ceccarelli C, Battisti P, Gasperi M, Fantizzu E, Pacini F, Gualdrini G, et al. Radiation dose to the testes after 131I therapy for ablation of postsurgical thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1999;40:1716-21
 101. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994;35:1418-22
 102. Edmonds CJ, Smith T. The long term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986;59:45-51
 103. de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C de la Genardiere E, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997;75:734-9
 104. Tsang TW, Brierly JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-88
 105. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer - Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77:172-80
 106. Santini F, Bottici V, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, Pinchera A, et al. TSH stimulation potentiates the cytotoxic effect of chemotherapy in advanced poorly differentiated thyroid cancer (PDC). *J Endocrinol Invest* 2001;24(Suppl. No 6):13, Abstract number 26
 107. Smit JW, Vielvoye GJ, Gosling BM. Embolization for vertebral metastases of follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:989-94
 108. Schmutzler C, Koehle J. Retinoic acid redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2000;10:393-406
 109. Schmutzler C, Koehle J. Innovative strategies for the treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2000;143:557-63