

분화성 갑상선암의 원격 전이에서 방사성옥소 치료 성적

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 내과학교실¹

김유경 · 정준기 · 김석기 · 여정석 · 박도준 · 정재민 · 이동수 · 조보연¹ · 이명철

Results of Radioiodine Treatment for Distant Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma

Yu Kyeong Kim, M.D., June-Key Chung, M.D., Seok-Ki Kim, M.D.,

Jung Seok Yeo, M.D., Do Joon Park, M.D., Jae Min Jeong, Ph.D.,

Dong Soo Lee, M.D., Bo Youn Cho, M.D.,¹ and Myung Chul Lee, M.D.

Departments of Nuclear Medicine and Internal Medicine¹,

Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: To evaluate the effectiveness of radioiodine treatment for metastatic thyroid carcinoma, we reviewed results of radioactive iodine treatment in patients with functional lung or bone metastases.

Materials and Methods: Of 760 patients who were treated for differentiated thyroid cancer between 1984 and 1998, we detected pulmonary metastases and bone metastases in 76 patients (10.0%) and 20 patients (2.6%), respectively. Among them, we could evaluate the effectiveness of I-131 therapy in 53 patients with lung metastases and 15 patients with bone metastases.

Results: Of 53 patients who received I-131 therapy with a mean cumulative dose of 26.2 GBq (1.1-84.4 GBq) for pulmonary metastases, metastatic lung lesions completely resolved in 19 patients (35.8%) and improved in 22 patients (41.5%). In 13 of 19 patients with complete remission of pulmonary metastases, the total accumulated dose of I-131 was less than 18.5 GBq. We found 43 sites of metastatic bone lesions in 15 patients with bone metastases. Of 29 lesions which received I-131 therapy, metastatic lesions improved in 14 sites (48.3%), but did not change or progress in 15 sites (51.7%) despite the I-131 therapy. Three lesions were completely cured with a combination treatment of surgery(± external radiotherapy) and I-131 therapy, and the other 11 lesions improved. **Conclusion:** Radioactive iodine treatment gives favorable results for pulmonary metastases. However, for bone metastases, there might be a need to use combination therapy including I-131 and surgery or external irradiation. (Korean J Nucl Med 2000;34:107-118)

Key Words: differentiated thyroid cancer, lung metastasis, bone metastasis, I-131 treatment

Corresponding Author: June-Key Chung, M.D., Department of Nuclear Medicine Seoul National University Hospital 28 Yungun-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea.

TEL : (02)-760-3376 FAX : (02)-745-7690

E-mail : jkchung@plaza.snu.ac.kr

*이 논문은 1998년도 서울대학교병원 임상연구비(01-1998-0470)의 보조로 이루어 졌음.

서 론

갑상선암은 우리 나라 여성에서 7번째로 많이 발생하는 암으로,¹⁾ 유두상암(papillary carcinoma)과

여포상암(follicular carcinoma) 같은 분화성 암(differentiated carcinoma)이 대부분을 차지하고 있다. 분화성 갑상선암은 대부분의 경우 성장 속도가 느리고 경과가 양호하여 수술 후 10년 생존율이 80%에서 90%로 보고되었다. 최근에는 조기 진단 및 치료의 발전으로 갑상선암의 사망률이 점점 낮아지는 추세에 있지만 경우에 따라서는 국소 재발과 혈행성 전파를 통하여 원격 전이를 일으키고 치명적인 사망원인으로 작용하게 된다. 분화성 갑상선암의 10-40%는 경부 밖으로 원격 전이되는 것으로 보고되었고,²⁻⁸⁾ 원격 전이의 호발 부위로는 폐가 가장 흔하며, 다음으로 뼈전이와 고막 드물지만 간, 뇌 등의 전이도 보고되었다. 분화성 갑상선 암의 원격 전이에서 방사성옥소(I-131)의 치료효과는 원격 전이된 장기에 따라 다양하게 보고되고 있다.

분화된 갑상선암의 수술 후의 치료로 방사성옥소가 지난 40년간 이용되었고, 많은 연구에 의하여 표준적인 치료로 인정되고 있다. 갑상선암의 발생 및 치료에 있어서 식이에 의한 옥소의 섭취가 영향을 미친다. 우리 나라 사람의 경우 서양인에 비하여 옥소의 섭취가 많아 발생 빈도에 있어서 유두상암이 차지하는 비율이 상대적으로 높다.⁸⁻¹²⁾ 연구자도 갑상선암 수술 후 잔여 갑상선 제거에 있어서 서양인에 비하여 많은 양의 I-131이 필요하다고 보고한 바 있다.¹²⁾ 그러나 I-131을 이용하여 전이성 갑상선암을 치료하는 데 있어서 현재까지 이에 대한 우리나라의 보고가 없었다. 이 연구에서는 폐전이 또는 뼈전이를 동반한 분화성 갑상선암 환자에서 I-131의 원격 전이병소에 대한 치료 성적을 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1984년부터 1998년 사이에 760명의 환자가 분화성 갑상선암으로 본원에 내원하여 I-131 전신스캔을 시행하였다. 이들은 모두 I-131치료 전에 갑상선 절제술을 받았고 경우에 따라서는 원격 전이병소 절제술도 같이 시행하였다. 일차 병소의 병리조건

은 유두상암이 707명(93%), 여포상암이 53명(7%)을 차지하였다. 이 중 165명(21.7%)의 환자에서 I-131 전신스캔에서 갑상선상(thyroid bed) 밖으로 국소 림프절 전이나 원격 전이가 발견되었다. 104명(13.9%)에서 국소 경부 림프절 전이와 34명(4.5%)에서 종격동 림프절 전이가 있었다. 76명(10.0%)의 환자에서는 폐에, 20명(2.6%)의 환자에서는 뼈에 원격전이가 있었고 간전이와 뇌전이가 각각 1명에서 발견되었다. 전신옥소스캔에서 원격 전이가 발견된 환자 중 I-131 치료 후 2회 이상 추적 검사가 가능하였던 폐전이 환자 53명과 뼈전이 환자 15명을 대상으로 방사성옥소 치료 효과를 알아보았다. 다른 영상법에서 전이 소견이 있었으나 I-131 전신스캔에서 방사능 섭취가 없어 방사성옥소 치료 효과를 기대하기 어려웠던 원격 전이의 경우는 본 연구에서 제외하였다.

폐전이가 있었던 환자 53명의 남녀 비는 13 : 40이었고, 갑상선암의 평균 진단 연령은 37.2 ± 16.4 세(12~71세)였다. 갑상선암 진단 당시에 폐전이가 발견된 경우가 23명(43.4%), 진단 후 1년에서 2년 사이에 발견된 경우가 17명(32.1%), 처음 진단 후 3년 이상 지난 후 재발과 함께 폐전이가 발견된 경우가 13명(24.5%)이었다. 뼈전이가 있었던 환자 15명의 남녀 비는 7 : 8이었으며, 갑상선 암의 평균 진단 연령은 49.8 ± 11.4 세(21~65세)였다. 이 중 7명에서는 갑상선 암의 치료 후 재발과 함께 뼈전이가 진단되었고, 5명에서는 병의 진행 경과 중에, 나머지 3명에서는 전이 병소의 증상인 골절 또는 통증으로 처음 발현되어 갑상선 암을 진단하였다. 뼈전이가 있었던 환자 중 3명을 제외하고는 모두 전신옥소스캔에서 뼈전이 당시 폐전이가 동반되어 있었다. 전신옥소스캔에서 폐야에 비정상적인 옥소 섭취가 없었던 3명 중 2명의 경우에는 단순흉부 방사선검사 또는 흉부 CT에서 다발성 폐전이 결절이 있었다. 원발 병소인 갑상선암의 병리학적 소견은 Table 1과 같다.

2. I-131 치료 및 전신 스캔 방법

1) I-131 방사성옥소 치료

환자들은 갑상선절제술을 시행한 후 갑상선 호

Table 1. Correlation between Thyroid Carcinoma Types and Distant Metastases

| Pathology | Sites of distant metastases | |
|--|-----------------------------|---------------|
| | Lung | Bone (± lung) |
| Pure papillary cancer | 37 | 5 |
| Papillary cancer with follicular variant | 8 | 3 |
| Pure follicular cancer | 7 | 6 |
| Mixed cancer | 1 | 1 |
| Total | 53 | 15 |

르본 보조 요법 없이 4주에서 6주 후에 방사성옥소 치료를 시작하였고, 일부 환자는 갑상선암의 재발 또는 경부림프절 전이로 갑상선과 경부 광철술을 시행한 후 방사성옥소 치료를 시행하였다. 우선적으로 1.1 GBq의 I-131를 이용하여 잔여 갑상선을 제거하려 하였다. 원격 전이가 의심되거나 잔류 갑상선 내 방사능 섭취가 높았던 경우 일 회 용량 3.7 GBq 이상의 I-131으로 치료하였다. I-131 전신 스캔에서 기능적 방사성 옥소의 섭취를 보였던 환자에서 3~12개월 후 재치료를 시행하였다. 전신스캔에 비정상적인 섭취가 없었던 경우에도 잔여 전이 병소를 확인하기 위하여 3~6개월 후 진단적 I-131 전신스캔을 하였다. 원격 전이 병소의 치료에 사용한 방사능 옥소의 총용량에는 제한을 두지 않았다. 전이 병소 치료에 사용된 총 방사성옥소량은 전신 스캔에 전이 병소가 보이는 시점에서부터 병소가 소실되기 전까지 또는 추적 검사가 가능하였던 시점까지 투여된 방사능 량의 합으로 계산하였고, 마지막 스캔에 사용된 치료 옥소량은 포함하지 않았다.

2) 전신 스캔 방법 및 판독

I-131 치료 및 전신 스캔을 시행하기 4주 전부터 갑상선 호르몬 제제의 투여를 중단하였다. 치료 4주 전부터는 옥소가 많이 함유된 음식의 섭취와, 옥소가 포함된 조영제의 사용을 제한하였다. I-131을 경구 투여한 후 제5-7일째 중간 에너지 평행 구멍

조준기를 장착한 감마 카메라(ON 410, Ohio Nuclear, USA)로 에너지 범위를 364 KeV 전후 20%로 설정하여 전신 스캔을 얻었다. 경부, 흉부, 복부를 중복 촬영하여 전면상을 얻었고, 기타의 관심 부위에서 역시 영상을 얻었다. 전이 병소의 위치 선정이 어려운 경우는 측면상과 후면상을 추가하여 촬영하였고, 장관내 방사능과 전이 병소의 감별이 어려운 경우 1-2일 후에 다시 지연 영상을 얻었다. 혈중 갑상선글로불린 수치의 증가와 함께 폐야의 비정상적 방사능 섭취가 관찰되었을 때 폐전이로 간주하였고 같은 시기에 단순 흉부방사선 촬영을 시행하였다. 뼈전이는 혈중 갑상선 글로불린이 증가되어 있고, 전신 옥소스캔에서 해부학적 위치를 고려하여 비정상적인 I-131의 섭취가 보인 경우로 정의하였고, 판정이 어려운 경우 뼈스캔 소견 또는 방사선 검사 소견 및 환자의 증상을 고려하여 판정하였다.

3) I-131 치료 효과의 판정

I-131치료에 대한 효과 판정은 3-6 개월 후 시행한 추적 스캔에서 전이 병소내 방사능 섭취 정도 및 양상의 변화를 관찰하였다. 투여된 I-131용량, 스캔 촬영 시간과 방사능 계수를 고려하여 I-131 섭취 정도를 비교하였고, 병소의 소실 또는 새로운 병변 발생 유무를 이전 스캔과 비교하여 판정하였다. 치료 직전에 검사한 혈중 갑상선글로불린 수치의 변화와 단순 방사선검사 또는 뼈스캔 소견을 치료 효과 판정의 보조 자료로 이용하였다.

결 과

1. 폐전이에서 방사성옥소 치료

전신옥소스캔에서 나타난 폐전이의 양상은 21명(40%)에서 양측 폐야에 미만성 섭취 증가로 나타났고, 16명(30%)에서는 미만성 폐섭취와 더불어 보다 강한 방사능의 축적을 보인 결정성 병변이 혼재하였으며, 나머지 16명(30%)에서는 미만성 섭취 없이 단일 또는 다발성의 결정성 섭취를 보였다(Table 2). 미만성 폐전이는 다른 경우에서보다 순수유두상암에서 더 많이 나타났다.

Table 2. Patterns of Pulmonary Metastases in Thyroid Carcinoma

| Pathology and radiologic finding | Pattern of I-131 whole-body scan | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------|
| | Diffuse | Diffuse + Nodular | Nodular |
| Pathology | | | |
| Pure papillary | 20 | 9 | 8 |
| Papillary ca with follicular variant | | 6 | 2 |
| Mixed | | | 1 |
| Pure follicular ca | 1 | 1 | 5 |
| Simple chest x-ray finding | | | |
| Negative | 13 | 8 | 7 |
| Multiple nodules | 8 | 7 | 7 |
| Not available | | 1 | 2 |
| Total | 21 | 16 | 16 |

Table 3. Result of I-131 Treatment in Pulmonary Metastases

| Response | Total cumulative dose of I-131 (mean) | | | | | Total |
|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|------------|
| | ≤7.4 GBq (3.89 GBq) | 7.4-18.5 GBq (13.7 GBq) | 18.5-37 GBq (25.9 GBq) | 37-55.6 GBq (45.7 GBq) | >55.6 GBq (69.5 GBq) | |
| Complete resolution | 9 | 4 | 1 | 2 | 3 | 19 (35.8%) |
| Partial resolution | 2 | 4 | 10 | 4 | 2 | 22 (41.5%) |
| No change or progressed | 1 | 2 | 7 | 1 | 1 | 12 (22.7%) |
| Total | 12 | 10 | 18 | 7 | 6 | 53 |

폐전이 환자 53명 중 폐전이 발견 당시 흉부 방사선 소견을 알 수 없었던 3명을 제외한 나머지 50명 중, 단순 흉부방사선 검사에서 22명(43.1%)에서 만 다발성의 전이성 결절 소견을 보였고, 나머지 28명의 환자에서는 단순 흉부방사선검사상 이상 소견은 없었다. 이 중 2명의 경우에서는 흉부 CT에서만 양측 폐야에 미만성 전이 결절 소견이 있었고, 2명에서는 질병이 진행함에 따라 흉부 방사선검사상 전이성 병변을 확인할 수 있었다(Table 2).

폐전이 환자에서 방사성옥소 치료는 평균 40개월(6~171개월) 동안 3.7 GBq에서 7.4 GBq의 I-131을 이용하여 평균 횟수 5.1회(1-14회)로 입원 치료하였고, 사용한 총 방사성옥소량은 평균 26.2 GBq로 1.1 GBq에서 84.4 GBq까지 다양하였다.

추적 기간 동안 I-131치료 후 53명의 폐전이 환자 중 19명(35.8%)에서 폐병변이 완전히 소실되었

다. 이 중 13명은 총 치료량이 18.5 GBq 이하에서 폐병소가 완전히 없어졌고, 6명의 환자는 더 많은 방사성옥소가 필요하였는데 29.6 GBq에서 최고 65.9 GBq의 I-131치료 후 폐병소가 완전히 소실되었다. 병변이 완전히 소실되지 않았던 나머지 44명의 환자 중 22명(41.5%)에서 폐병변의 방사성옥소 섭취가 감소하거나 미약한 섭취만을 나타내 병변의 호전을 보였다. 그러나, 다른 12명은 I-131치료에도 불구하고 폐병변의 변화가 없었거나(8명, 15.1%), 오히려 병변이 진행되었다(5명, 9.3%)(Table 3). 이 중 양측의 다발성 결절성 폐전이가 있었던 한 환자에서 치료에도 불구하고 폐병변이 진행되었고 갑상선글로불린치가 5,000ng/ml 이상을 보인 흉막삼출액이 양측 흉강에 심하게 생겼고, 흉막 삼출 발생 후 4개월 만에 사망하였다.

폐전이 발견 후 총 용량 18.5 GBq 이상의 I-131

의 치료를 받았던 31명의 환자 중 22명은 방사성옥소 치료에 반응하여 폐전이의 소실 또는 호전을 보였고, 나머지 9명은 18.5 GBq 이상의 치료에서도 반응이 없었다(Table 3). 또한, 단순흉부방사선검사 소견이 정상이었던 환자군은 흉부방사선 사진상에 전이 결절을 보였던 환자군보다 I-131치료에 좋은 반응을 보여 폐병변의 완전 소실이 16명, 호전이 10명이었다(p=0.005)(Table 4). 그러나 환자의 연령, 병리 소견 등은 치료 반응에서 차이를 나타내지는 않았다.

2. 뼈전이에서 방사성옥소 치료

분화성 갑상선 암의 뼈전이는 연구에 포함된 15명의 환자 중 13명에서 척추 또는 골반을 포함하는 다발성 뼈전이로 나타났다. 전신옥소스캔에서 43곳의 뼈전이 병소를 구분할 수 있었는데 이 중 척추 전이가 15부위로 가장 많았고, 골반 전이가 8부위,

대퇴골 전이가 5부위, 두개골전이 6부위, 기타 흉골, 쇄골, 늑골에도 뼈전이가 있었다.

43부위의 뼈전이 병소 중 29부위는 방사성옥소만으로 치료를 하였고, 지속적인 전이 통증을 호소한 1예의 척추전이와 2부위의 두개골전이 병소는 I-131치료와 외부방사선치료를 병행하여 시행하였다. 11곳의 뼈전이병소는 전이병소의 외과적절제술을 시행하였는데, 그 중 전이 병소에 의하여 척추 압박 증상을 보였던 1예와 병적 골절이 동반되었던 3곳의 대퇴골 전이에 대해서는 먼저 수술로 병소를 제거한 후 I-131치료를 하였는데, 경추에 전이가 있었던 1예에서 술후 첫 I-131치료에 의하여 남아있던 전이병소의 급성 부종과 염증으로 인한 압박증상이 다시 발생하여 응급으로 외부방사선조사를 필요로 하였다. 흉골 전이와 두개골 전이가 있었던 3명의 환자는 뼈전이 병소의 진행으로 통증을 호소하여 방사성옥소 치료 도중 전이 병소 절제술을 시행하였다. 이 중 2부위의 두개골전이 병소는 술후 외부방사선 치료를 받았다.

술후 I-131치료 도중 뼈전이 발견 후 치료 기간은 평균 31.2개월(범위 16-77개월)였으며, 치료로 사용된 방사성옥소의 총 축적 용량은 평균 24.3 GBq (범위 5.6-59.2 GBq)이었다.

43곳의 뼈전이 병소 중 I-131 치료만 받았던 29부위의 뼈전이 병소는 치료 후 완전히 없어진 경우는 없었으며, 14부위는 치료전과 비교하여 병변이 호전되었고, 15부위에서는 I-131 치료에도 불구하고 추적스캔에서 방사성옥소 섭취 변화가 없었거나 오히려 증가되었다. 수술을 포함한 복합치료를 시

Table 4. Response of I-131 Treatment according to Chest X-ray Findings

| I-131 response | No active lesion | Multiple nodules |
|---------------------|------------------|------------------|
| Complete resolution | 16 (57.1%) | 2 (9.1%) |
| Partial resolution | 10 (35.7%) | 10 (45.4%) |
| No change | 1 (3.6%) | 6 (27.3%) |
| Progression | 1 (3.6%) | 4 (18.2%) |
| Total | 28 | 22 |

Chest x-ray was not available in 3 patients

Table 5. Result of I-131 Treatment in Bone Metastases

| Treatment modality | Change in I-131 whole-body scan | | | Total |
|--------------------------|---------------------------------|----------|-------------------------|-------|
| | Disappeared | Improved | No change or progressed | |
| I-131 only | 0 | 14 | 15 | 29 |
| Op + I-131 | 3 | 5 | 0 | 8 |
| Op + external RT + I-131 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| external RT + I-131 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Total | 3 | 25 | 15 | 43* |

* : 43 sites of the bone metastases in 15 patients with differentiated thyroid cancer

행한 11부위 중 3부위 (2 대퇴골 전이, 1 척추 전이)에서만 수술과 I-131치료로 병변이 완전히 소실되었고, 나머지 8부위의 전이병소는 수술 후에도 전신육소스캔에서 계속하여 방사성옥소가 집적되어 전이암이 남아있음을 확인하였고, I-131 반복치료 (±외부방사선조사)로도 뼈전이 병소가 완전히 없어지지 않는 않았다. 또한, 외부방사선 조사와 I-131의 병행치료를 시행한 3곳의 전이 병소도 치료 후 병변의 호전을 보였으나 완전히 병소가 소실되지는 않았다(Table 5).

고 찰

유두상암과 여포상암과 같이 잘 분화된 갑상선암은 성장 속도가 느리고, 질병의 경과가 매우 양호하여 대부분의 환자에서 장기 생존율을 기대할 수 있다. 분화성 갑상선암의 일차적 치료로 전이된 경부 림프절을 포함하여 가능한 근치술을 시행한 후 갑상선호르몬 투여를 하게 되고, 이렇게 치료를 받은 환자는 대부분 정상적인 평균 여명을 기대할 수도 있다. 그러나 일부 환자에서는 수술 당시부터 이미 원격 전이가 있거나 근치술이 완전하지 못하여 이후에 원격 전이가 생기기도 한다. 또한 원격 전이가 갑상선암의 최초 증상으로 나타나는 경우도 드물지 않다.¹³⁾ 분화성 갑상선암의 원격 전이는 1~4% 환자에서 진단 당시,^{4,14,15)} 4~20%에서 질병의 경과 중에 발생하였다고 보고되고 있다.^{7,16)} 원격 전이는 진단 당시 병기가 높을수록, 병리학적 분화가 낮을수록, 남자 환자에서, 고령의 환자에서 많이 일어난다고 보고되고 있다.^{17,19)} 대부분의 원격 전이는 증상없이 나타나는 경우가 많으나 이 경우에도 수년 후 갑작스럽게 증상이 악화되기도 한다. 이러한 원격 전이는 과거에는 대부분의 갑상선 암 환자의 치명적인 사망원인이 되었으나 I-131 치료가 시작된 이후에 많은 환자들에서 치료효과가 우수하여 좋은 예후를 기대할 수 있다.^{18,20-23)} Schlumberger 등²⁰⁾은 분화된 갑상선암은 다른 악성 종양과 달리 방사성옥소 치료가 장기 생존율을 증가시키는 중요한 요소라고 보고하였고, 특히 옥소 섭취를 하는 가능성 원격 전이 병소를 가진 경우에 관해가 되지

않더라도 옥소를 섭취하지 않은 비가능성 병소를 가진 환자 군에 비하여 예후가 좋다고 보고하였다.

경부 외 원격전이는 유두상암에서보다 여포상암에서 좀 더 흔히 발생된다.^{4,24)} 본 병원에서도 연구 기간동안 방사성옥소 치료를 받은 전체 환자의 병리조직 소견은 93%가 유두상암이고, 7%가 여포상암인데 반하여, 이 연구에 포함된 폐전이 환자 53명에서의 조직 소견은 70%에서 유두상암과, 15%에서 여포성 변이를 동반한 유두상암, 13%의 여포상암이었고, 1명에서는 유두상암과 여포상암이 같이 있었다. 또한 뼈전이를 보인 환자 군은 33%에서 유두상암, 27%에서 여포성 변이를 동반한 유두상암, 40%에서 여포상암이었다. 원격 전이가 동반된 갑상선암의 경우 여포상암 또는 여포성 변이를 나타내는 유두상암이 차지하는 비율이 상대적으로 높았으며 특히 뼈전이의 경우 더욱 뚜렷하였다. 일차 병소로부터 거리가 가까운 폐로의 전이는 혈행성 전이뿐만 아니라 많은 환자에서 림프선 전이를 일으키는 것으로 알려져 있고,¹⁷⁾ 반면에 뼈전이는 혈행성 전이가 대부분을 차지한다. 이 연구에서도 뼈 전이가 있는 환자 군에서 여포상암이 차지하는 비율이 높아 위의 사실과 일치하였다.

방사성옥소 치료는 갑상선암의 조직조건, 전이 병소의 위치, 환자의 연령, 치료 시기, I-131 일 회 치료량 혹은 총치료량과 섭취 정도 등이 치료 결과에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.^{14,17,18,20-22,26,27)} 갑상선암의 폐전이는 지금까지 여러 보고에서 원격 전이 중 I-131의 치료에 대한 효과가 양호하였고, 반면에 뼈전이 병소는 I-131치료에 대한 효과가 상대적으로 적은 것으로 보고되었다. Brown 등¹⁴⁾은 원격 전이된 갑상선암 환자 42명 중 방사성옥소 치료로 폐전이만 있었던 환자의 65%가 완전 관해에 이르렀으나 뼈전이가 있었던 21명에서는 호전의 증거가 없었다고 보고하였다. Schlumberger 등²⁰⁾은 방사성옥소 치료로 뼈전이를 가진 92명의 환자 중에서 15%만이 관해를 보였다고 보고하였다. Massin 등²²⁾은 21명의 폐전이 환자 중 4명에서만 반응을 보여 방사성옥소 치료 단독만으로는 부족하다고 보고하였다. Proye 등²⁵⁾은 28명의 뼈전이 환자들을 대상으로 한 연구에서 방사선 옥소만으로 치료한

환자의 17%에서 관해에 이르렀으나, 방사성옥소 치료와 더불어 수술이나 외부 방사선치료를 하는 경우가 옥소 치료를 하지 않은 경우보다 생존율이 높았다고 보고하였다.

폐전이에는 대부분 임상적 징후나 증상이 없이 시작되는데 전신옥소스캔은 혈중 갑상선글로불린 수치 측정과 함께 조기 진단에 있어 가장 예민한 방법이고²⁶⁻²⁹⁾ I-131치료에 대한 효과를 예측하는 데에도 도움을 준다. 이 연구에서는 전신옥소스캔에서 찾은 폐전이 환자의 44%(22/50)에서만 폐전이 진단 당시 단순 방사선검사서 폐전이가 확인되었다. 이는 다른 연구에서와 비슷한 수준으로, Schlumberger 등²⁰⁾의 연구에서 흉부방사선검사서 정상 소견을 보였던 폐전이 환자 군에서 I-131 치료에 대한 반응 및 예후가 좋다고 보고하였다. 이 연구에서도 흉부방사선검사 소견이 정상이었던 환자 군에서 I-131 치료에 보다 좋은 반응을 보여 93%의 환자들에서 병변이 없어지거나 호전되었으나, 흉부방사선검사서 전이성 결절을 보였던 환자군의 55%에서만 치료 반응을 나타내었다($p=0.0005$)(Table 5). 분화성 갑상선암의 폐전이 양상은 유두상암에서 미만성 폐전이가 많았던 반면 여포상암 또는 유두상암 중 여포성 소견을 동반하였

던 경우에는 상대적으로 결절성 전이를 많이 관찰할 수 있었다. 갑상선암의 원격 전이 양상은 유두상암과 여포상암에서 차이를 보인다. 갑상선암의 폐전이에서는 림프성 전이와 혈행성 전파가 모두 다 일어나는 것으로 알려져 있는데,⁴⁾ 유두상암처럼 림프성 전이를 잘 일으키는 경우 폐야에 미만적인 섭취를, 혈행성 전이인 경우에서 다발성 결절의 형태로, 양쪽 모두를 동반하는 경우에 미만성 섭취와 다발성 결절이 동시에 보이는 것으로 추측된다. 방사성옥소 치료 후 폐병변의 변화는 미만성 병변이 결절성 병변에 비해 치료에 반응이 좋았고(Fig. 1, Fig. 2), 미만성 섭취와 결절을 동시에 가지고 있었던 환자들의 대부분은 치료 후 I-131 전신 스캔에서 미만성 병변이 먼저 호전되었다(Fig. 2). Massin 등²²⁾이 갑상선암의 폐전이 중 미세결절형의 미만성 폐전이가 결절성 폐전이에 비하여 I-131치료 후 질병의 관해와 생존율이 높았던 것을 보고하면서 미만성 폐전이의 경우 유두상암이 더 많았고, 환자의 나이가 적은 점 등의 좋은 예후 인자가 더 많았음을 지적하였다. 또한 정상 흉부 방사선소견을 보이는 예처럼 전이 결절이 큰 경우보다 폐전이가 진행되기 전인 전이결절의 크기가 작은 경우에서 I-131에 의하여 효과적인 치료가 되었을 것으로 생각된

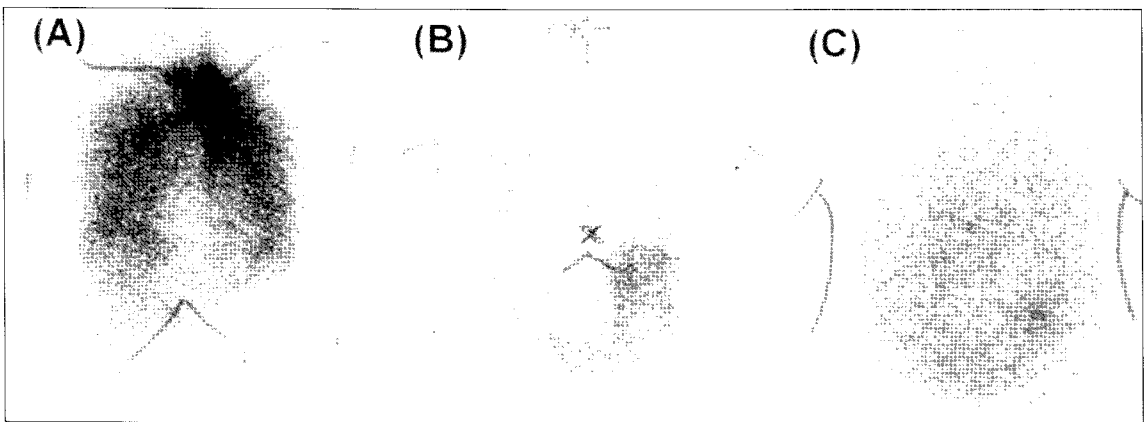


Fig. 1. After total thyroidectomy, pulmonary metastasis was detected on I-131 whole-body scan with normal chest x-ray finding in a 20 year-old man with papillary thyroid cancer. (A) Initial whole-body scan after 7.4 MBq I-131 therapy showed diffuse iodine uptakes in both lung fields and thyroid bed. (B) After treatment with total dose of 37 MBq of I-131, faint radioiodine uptake in the both lung remained on the whole-body scan. (C) After additional treatment with 7.6 MBq of I-131, there was no more abnormal uptake in both lung fields.

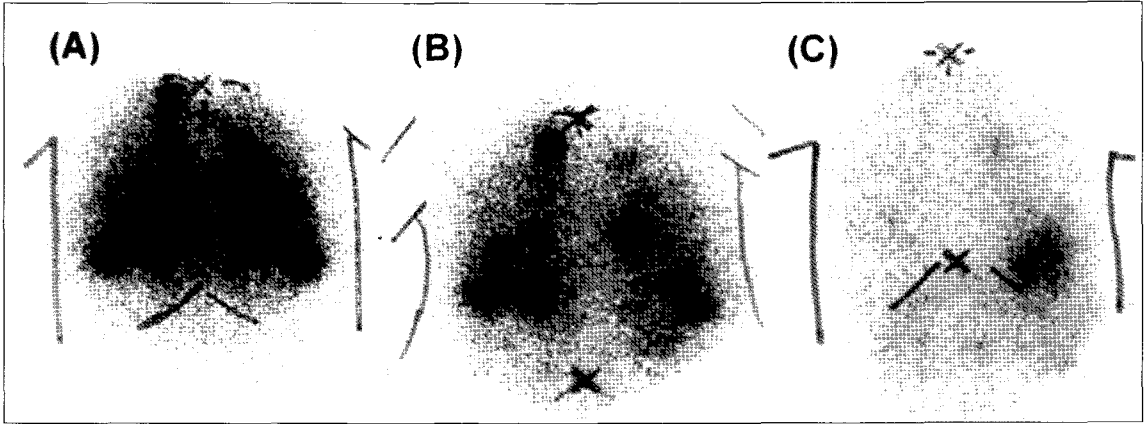


Fig. 2. (A) The initial whole-body scan showed diffuse and nodular pulmonary uptakes in both lung fields. (B) Pulmonary metastatic lesions, especially diffuse lung lesions were improved after I-131 treatment. (C) After treatment with total dose of 6.6 GBq of I-131, pulmonary lesions were almost disappeared.

다. 갑상선암 환자의 장기 생존율에 영향을 미치는 인자로서 환자의 연령이 어린 경우는 갑상선암의 좋은 예후인자이나³⁰⁻³³⁾ 폐전이에는 높은 연령군에 비하여 더 자주 발생한다는 보고가 있다.^{34,35)} 이러한 낮은 연령군의 폐전이 치료에서 I-131치료가 효과적으로 병변을 완치 또는 호전시켰다고 보고하고 있으나³⁵⁻³⁸⁾ 다른 연령군과 비교하여 보고된 적은 없고 이 연구에서도 연령과 폐전이 치료 반응과의 상관관계는 발견하지 못하였다. 낮은 연령군의 환자에서는 I-131의 사용량이 많아지거나 치료 기간이 길어지면서 발생할 수 있는 장기 합병증을 고려하여 치료를 시행하여야 겠으며, 연구에 포함된 환자 중 중요한 장기 합병증이 발생된 예는 없었다. 갑상선암의 또 하나의 예후 인자인 조직 소견은 폐전이의 I-131치료 반응에 차이는 없었고, 단지 여포상암의 경우 혈행성 전이가 더 잘 일어나고 전이의 위치와 범위가 환자의 장기 예후 및 생존에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

폐전이 치료에 사용한 I-131의 총용량은 1.1 GBq 투여 후 폐병소가 완전히 소실된 경우부터 65.9 GBq 투여 후 폐병소가 모두 소실된 경우까지 다양하였다. 그러나 폐전이 병변이 완전히 소실된 19명 중 13명(68.4%)에서는 투여 총용량이 18.5 GBq 이하였다. Schlumberger 등²⁰⁾도 I-131치료로 폐전이 병소가 완전히 관해된 124명의 환자 중

92%서의 치료 총량은 22.2 GBq 이하였다고 보고하였다. 이러한 소견은 폐전이 병소가 대부분 I-131 치료 초기에 좋은 반응을 보이는 것으로 여겨지고, 이를 가능하게 하는 인자들로 전이 병소의 범위 및 크기, 치료 초기의 갑상선암의 좋은 분화도와 I-131 반복 치료시 생길 수 있는 갑상선암의 기절 현상(stunning)의 가능성이 적은 점 등을 생각할 수 있겠다. 그러나 18.5 GBq 이상의 I-131치료 후 폐병변이 완전히 소실되었던 6예 중 3예는 처음부터 차츰 호전을 보였으나 다른 3예는 처음 반응이 더뎠으나 치료 후기에는 병변이 완전히 없어졌다. 따라서 폐병변의 치료에서 환자의 전신 상태가 양호하고 전이병소가 I-131을 잘 섭취하는 경우라면 총투여용량의 제한 없이 사용하여 치료를 시도하였고, 이 연구에서는 치료 용량이 다른 연구에 비하여^{14,20)} 비하여 평균적으로 많았고, 가장 많이 사용한 경우가 84.4 GBq이었다. 이렇게 많은 양의 방사성 옥소를 투여하는 경우는 지속적인 추적관찰로 치료 후기 만성 합병증의 발생 유무를 신중히 검토해야 한다.

분화성 갑상선암의 뼈전이 치료에서는 이전의 여러 연구에서 I-131 치료가 아주 적절하지는 못하였다고 보고하였다.^{20,25,27)} 따라서 I-131 치료는 대부분 고식적으로 시행하는 경우가 많다. 단일 뼈전이 이거나 수술로 제거가 가능한 뼈전이 병소에 대하

여는 수술적 치료가 먼저 고려되고, 외부 방사선 치료는 수술적 치료가 어려운 진이 병소에서 뼈전이 통증을 경감시키는데 우선적으로 행해지고 있다. 그러나 외부 방사선 조사 또는 수술 후 I-131 치료는 환자의 예후 향상과 관계가 있다고 보고되어^{17,20,26,28)} 여전히 효과적인 치료로 남아 있다.

Tubiana 등¹⁷⁾은 갑상선 암 환자에서 폐전이와 비교하여 뼈전이에서 방사성옥소 치료 효과가 나쁜 원인을 뼈전이 환자 군의 평균 연령이 높고, 상대적으로 덜 분화된 여포성 암의 비율이 높으며, 폐전이와는 달리 혈행성 전이에 의해 원발 병소에서 멀리 떨어진 곳까지 전이된 것 등으로 분석하였다. 우리 환자 군에서도 뼈전이 환자에서 갑상선암의 평균 진단 연령이 49.8세로 폐전이 환자군의 39.2세에 비하여 상대적으로 높았다. 또한 갑상선암에서 일반적으로 나쁜 예후 인자로 알려져 있는 남자 환자가 절반을 차지하고 있었다. 또한, 뼈전이 환자 중 3명을 제외하고는 모두 전신 옥소스캔에서 폐전이를 동반하고 있었고, 이 중 10명(67%)에서는 단순

흉부방사선사진에서도 다발성 전이 결절이 관찰되어 뼈전이가 동반되지 않았던 폐전이 환자 군에 비하여 질병이 진행되었음을 알 수 있었다. 한편 이들에게 동반되었던 폐전이 병소는 방사성옥소 치료로 5명에서 완전히 소실되었고 4명에서 호전을 보여 같은 환자에서도 뼈전이 병소보다 폐전이 병소가 방사성옥소 치료에 훨씬 민감하게 반응함을 알 수 있었다(Fig. 3).

이 연구에서 방사성옥소 치료만 시행한 뼈전이 병소는 완전히 관해되지 않아 이전의 다른 보고와 마찬가지로 방사성옥소 치료가 만족스러운 결과를 보이지는 못하였다. 그러나 수술 또는 외부 방사선 조사를 받은 후에도 잔여 전이 병소가 남아 있었고, 이 때 추가 옥소 치료로 병변이 완전히 소실되거나 호전됨을 관찰할 수 있어 뼈전이 치료에서 방사성 옥소 치료의 필요성을 확인할 수 있었다(Fig. 3). Tubiana 등¹⁷⁾은 원격 전이가 있는 갑상선 암환자 359명의 추적 연구에서 두개골, 쇄골, 흉골 등 일차 병소에서 가까운 부위에 위치한 뼈전이를 보인 환

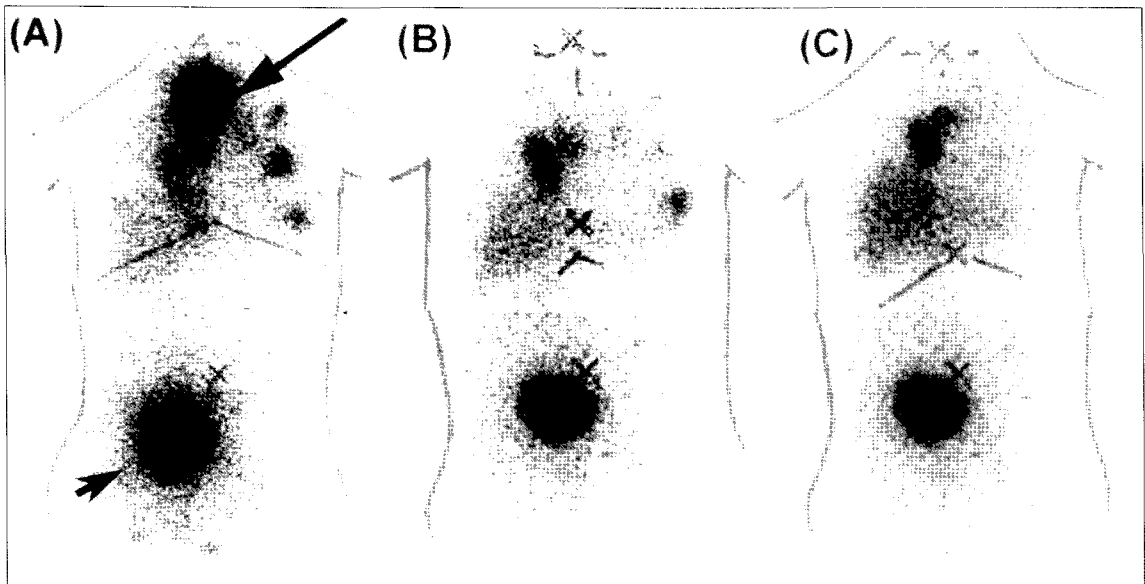


Fig. 3. A 60 year-old woman with anterior chest mass was diagnosed to have follicular thyroid cancer with sternal metastasis. (A) Whole-body scan with 7.4 MBq of I-131 after total thyroidectomy showed abnormal iodine uptakes in the sternum, pelvis (arrow) and left lung. (B, C) After surgical resection of the sternal mass, I-131 whole-body scans were acquired after I-131 therapy. Abnormal iodine uptake was remained in the sternal area, and pelvic lesions did not changed significantly despite of sequential I-131 treatments. However, pulmonary metastatic lesions were markedly improved after I-131 treatment.

자 군이 다른 부위의 뼈전이를 가진 환자 군에 비하여 좋은 생존율을 보였다고 보고하였다. 이러한 이유로는 일차 병소에서 림프성 전이를 통하여 가까운 뼈로 전이되기 때문이라고 하였다. 그러나 우리 연구에서는 뼈전이 병소의 위치와 옥소 치료에 대한 효과 사이에는 특별한 차이를 발견할 수 없었고, 다만 수술로 전이 병소의 완전 또는 일부 제거가 가능한 대퇴골 또는 척추 전이에서 방사성옥소 치료를 병행함으로써 병변의 호전을 관찰하였고 이런 경우는 예후가 좋을 것으로 추정하였다.

요 약

목적: 분화성 갑상선암에서 방사성 옥소는 분화성 갑상선암의 수술 후 표준적 치료로 이용되고 있으나 현재까지 우리나라에서의 I-131 치료에 대한 보고가 없어 폐 및 뼈전이를 가진 분화성 갑상선암 환자에서 I-131 치료 효과를 후향적으로 분석하였다. **대상 및 방법:** 1984년에서 1998년 사이에 치료한 갑상선암 환자 760명 중 기능적 폐전이는 76명 (10.0%)에서, 뼈전이는 20명(2.6%)에서 발견되었다. 이 중 폐전이 환자 53명과 뼈전이 환자 15명에서 치료 효과를 분석하였다. 폐나 뼈에 원격전이가 있는 환자에서 병리 소견상 여포상암이나 여포 변이를 동반한 유두상암이 차지하는 비율이 원격전이가 없는 환자들과 비해 상대적으로 높았다. **결과:** 방사성옥소 전신스캔에서 폐전이가 발견된 환자중 단순 흉부방사선검사서 44%에서만 전이성 병변이 발견되었다. 폐전이 환자 53명 중 19명(35.8%)에서 I-131치료로 폐병변이 완전히 소실되었고, 22명(41.5%)에서는 폐병변의 감소를 보여 폐전이 환자의 77.3%에서 방사성옥소 치료에 좋은 반응을 보였다. 나머지 12명에서는 폐병변의 변화가 없거나 오히려 악화되었다. 폐병변이 완전히 소실된 19명 중 13명은 I-131 총치료 용량이 18.5 GBq 이하였다. 뼈전이는 15명의 43부위에서 발견되었고, 척추 전이가 15부위로 가장 많았으며, 골반 전이는 8부위였다. 43개의 뼈전이 병소 중 I-131만으로 단독 치료한 29병소 중 14병소가 호전되었고, 15부위의 병소는 변화가 없거나 더 진행하였다. I-131와 수술

또는 외부 방사선 치료의 복합 치료를 병행한 14부위 중 수술 치료를 병행한 3부위에서 병변이 완전히 소실되었고, 11부위는 병변이 감소되었다. **결론:** 우리 나라 분화성 갑상선암 환자에서 폐전이는 방사성옥소로 비교적 잘 치료되었다. 그러나 뼈전이는 방사성옥소만으로는 치료 효과가 적어 수술이나 외부 방사선 치료를 병행하는 것이 필요하였다.

참고 문헌

- 1) Lee TH, Choi GY, Choi SY. Report of patient survey. *Ministry of Health and Welfare* 1996
- 2) Mazzaferri EL, Young RL, Ortel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid cancer: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 1977;57:171-96.
- 3) Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG. Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* 1980;21:733-7.
- 4) Donohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Abele JS, Clark OH. Do the prognoses of papillary and follicular thyroid cancer differ? *Am J Surg* 1984;148:168-73.
- 5) Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castannoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the university of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.
- 6) Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1-6.
- 7) Rugeger 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.
- 8) Park SY, Shin YT, Cho BY, Kim BK, Koh C-S, et al. Clinical observation on thyroid carcinoma. *Korean J Nucl Med* 1978;12:33-40.
- 9) Park CK, Woo KS, Kim CM, Lee YW, Koo KH. A Clinical and pathological study on neoplasms of the thyroid among Koreans. *Korean J Pathol* 1982;16:207-16.
- 10) Choi CW, Moon DH, Lee MC, Cho BY, Koh C-S, Lee M, et al. Clinical study on thyroid

- cancer(the 3rd report). *Korean J Nucl Med* 1986; 20:59-65.
- 11) Bae JS, Hong SW, Yoon WH, Chang ES, Suh KW. A clinical study on patients with thyroid cancer. *J Korean Cancer Association* 1996;28: 78-87.
 - 12) Kim YK, Chung J-K, Lee DS, Jeong JM, Cho BY, MC Lee, et al. Ablation of remnant thyroid tissue with I-131 in well differentiated thyroid cancer after surgery. *Korean J Nucl Med* 1997; 31:339-45.
 - 13) Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997;174:474-6.
 - 14) Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden hospital experience. *Br J Radiol* 1984;57:323-7.
 - 15) Niederle B, Roka R, Schemper M, Fritsch A, Weissel M, Wolfgang R. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results. *Surgery* 1986;100: 1088-97.
 - 16) Yamashita H, Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Watanabe S, Uchino S, et al. Changing trends and prognoses for patients with papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 1998;133: 1058-65.
 - 17) Tubiana M, Lacour J, Monnier JP, Bergiron C, Gerard-Marchant R, Roujeau J, et al. External radiotherapy and radioiodine in the treatment of 359 thyroid cancers. *Br J Radiol* 1975;48:894-8.
 - 18) 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.
 - 19) Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck* 1998;20:26-30.
 - 20) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37:598-605.
 - 21) Tubiana M. External radiotherapy and radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *World J Surg* 1981;5:75-84.
 - 22) Massin J-P, Savoie J-C, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 53:982-92.
 - 23) Hiyoshimaru O. Radioiodine treatment of thyroid cancer; results of 88 cases. *Korean J Nucl Med* 1985;19:29-36.
 - 24) Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A. Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 1982;23:561-8.
 - 25) Proye CAG, Dromer DHR, Carnaille BM, Gontier AJP, 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;16:640-6.
 - 26) Turner JE, Weer GJ Jr. Pulmonary metastases from thyroid carcinoma detectable only by I-131 scan: treatment and response. *J Nucl Med* 1972; 13:852-5.
 - 27) Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. 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.
 - 28) Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28:1888-91.
 - 29) Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid cancer in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29:1790-4.
 - 30) Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
 - 31) Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol* 1996;3: 534-38.
 - 32) Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Ferrante A, Raffaelli M, Rubino F, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients. *J Surg Oncol* 1998;68:237-41.
 - 33) Godballe C, Asschenfeldt P, Jorgensen KE, Bastholt L, Clausen PP, Hansen TP, et al. Pro-

- gnostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis. *Laryngoscope* 1998;108:243-9.
- 34) Samuel AM, Sharma SM. Differentiated thyroid carcinomas in children and adolescents. *Cancer* 1991;67:2186-90.
- 35) Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988;104:1157-66.
- 36) Dottorini ME, Vignati A, Massucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997;38:669-75.
- 37) Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1531-36.
- 38) Vassilopoulou-Sellin R, Goepfert H, Raney B, Schultz PN. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: clinical outcome and mortality after long-term follow-up. *Head Neck* 1998;20:549-55.
-