

분화성 갑상선암의 방사성옥소 치료

원자력병원 핵의학과

홍 성 운

Radioiodine Therapy For Differentiated Thyroid Cancer

Sung Woon Hong, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital

Abstract

The thyroid gland is an interesting endocrine organ where a spectrum of tumors with different behavior arise. At one end of spectrum there is differentiated thyroid carcinoma (DTC) with excellent prognosis, whereas at the other end of the spectrum is anaplastic thyroid cancer which has universally poor outcome. Radioiodine (I-131) therapy has been in use for the treatment of thyroid diseases since 1946. It was introduced by Seidlin et al. 1) Although the use of I-131 has been vogue for a long time, its use in therapy for well differentiated thyroid cancer is still controversial 2). This is because, thyroid cancers (TC) are generally slow growing tumors, with low mortality and normal spans of survival. To record recurrence and mortality, long term follow up studies over a period of two to three decades are needed to establish definite conclusions on the acceptable mode of treatment . The incidence of the disease being very low a large number of cases needed to establish a meaningful statistical data is lacking as most published reports deal with small series. Here again in the problem encountered are the differing protocols for treatment with I-131, the indications for treatment which may include or exclude ablation of residual thyroid tissue, cervical nodal and distal metastases. The dosage of I-131 used for ablation of residual thyroid tissue and metastatic disease also vary. The most reliable conclusion regarding I-131 treatment are obtained from studies reported on a large series of patients followed over a period of 2 decades or more from a single institute with a more or less unchanged protocol of management. (**Korean J Nucl Med 2000;34:265-75**)

Key Words: Differentiated thyroid cancer, I-131 treatment, Ablation

갑상선 암은 모든 암으로 인한 사망환자의 0.5%를 차지하며 우리 나라 여성에서는 7번째로 흔히 생기며 매년 인구 십만 명당 8.1명씩 발생하고 있

다. 임상경과는 일반적으로는 서서히 진행되는 것이 특징이고 갑상선암의 95%를 차지하는 분화암은 수술, 방사성옥소와 갑상선호르몬 등의 병행치료에 의해 효과적으로 치료될 수 있어 낮은 사망률과 정상에 가까운 생존율을 유지하여 재발여부 검사와 생존율 연구 등을 위해서는 이삼십 년씩 장기간의 추시가 필요한 질환이다.

특히 방사성옥소(이후 I-131로 표시)에 의한 갑상선암의 치료방법으로 분화가 잘된 갑상선암이나,

Received Aug 10, 2000; revision accepted Aug 11, 2000
 Corresponding Author: Sung Woon Hong, M.D., Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 215-4, Gongneung-Dong, Nowon-Gu, Seoul 139-706, Korea
 Tel: 82-2-974-2501, Fax: 82-2-978-2005
 E-mail: swhong@kcchsun.kcch.re.kr

잔류암 또는 재발된 암 등의 증례를 대상으로 하여 확실한 치료효과를 거두는 경우가 많이 있으므로, I-131은 갑상선암의 매우 중요한 치료방법이다.¹⁾

갑상선암의 수술과 방사성옥소(I-131) 치료

갑상선 분화암의 치료원칙은 수술이며 최선의 치료는 수술 후 방사성옥소 치료이다.

외과의들은 갑상선 분화암의 예후가 양호한 점과 수술에 따른 합병증을 고려하여 적극적인 수술을 꺼리고 있으나 1) 갑상선암이 대부분 다발성이고, 갑상선 내에서 림프성 침범이 많고, 피막을 침범하거나 갑상선 조직 외로 확장된 경우가 많으며, 수술 후 30~87.5%라는 많은 경우에서 잔여 갑상선 조직에 미세 잠재암이 존재하거나 재발하며 2) 갑상선암 또는 정상 잔여조직이 옥소 농축능력이 있어 I-131 투여로 높은 치료성공률을 얻을 수 있으며 3) 보존수술 시에 반대측 엽에서 재발률이 15~20년 추적검사에서 5~10%나 되고 4) 잔존 미세암 중 1%정도는 미분화암으로 전환할 가능성이 있으며 5) 갑상선 조직을 완전히 제거함으로써 혈청 갑상선글로불린 측정, 또는 I-131을 이용한 전신스캔으로 재발한 암이나 전이된 암에 대한 추적검사가 용이하며 6) I-131 치료 시 필요 없는 방사선 피해를 막을 수 있다는 이유에서 핵의학전문의들은 일반적으로 I-131 치료를 위해 갑상선 전절제술 등 적극적인 절제를 해줄 것을 요구하고 있다.²⁾

1988년 160명의 내분비 내과, 핵의학, 병리학 등 각 분야의 전문의들이 참가한 국제 심포지움에서 갑상선 전절제술 후 I-131에 의한 갑상선 잔여조직 파괴는 연령에 따라 것으로 제안하였으며 한쪽 엽에 국한되고 같은 쪽의 림프절에 전이된 유두암과 한쪽 엽에 국한되고 최소한의 피막 침범만 있는 여포암에서는 갑상선의 반절제술(hemithyroidectomy)을 할 것을 권고하고 있으며 그 결과 현재 유두암의 60% 여포암의 74%에서 전절제술이 시행되고 있다.³⁾

현재는 갑상선 전절제술 후 1) 투여 48시간 후 시행한 경부 I-131 스캔상 갑상선 부위에 방사능의 국소적 섭취가 없고 2) 옥소섭취율이 <0.2% 이하

이며 3) 혈청 갑상선글로불린(이후 sTg로 표시)이 10 ng/ml 이하인 경우에 갑상선이 완전히 제거되었다고 본다. 현재 외과적 수술로는 약 6% (15예/249예)에서만 갑상선이 완전제거되며 약 85%는 국소 부위에서 I-131 농축을 보인다.³⁾

갑상선 분화암의 I-131 치료는 잔류암의 제거가 요구되거나 경부 림프선 등에 전이가 있는 경우에 시행되고 있으며 수술 후에는 모든 환자에서 sTg 측정과 함께 I-131 전신스캔(I-131 W/B)를 시행하여 결과에 따라 I-131치료 여부를 결정한다.

병기2 이상인 갑상선암에서는 갑상선 전절제술 후 다량의 I-131을 투여하여 남아 있는 정상 갑상선조직을 파괴시킨 후 갑상선호르몬을 투여하면서 추적관찰한다.

I-131에 의한 잔여 갑상선 파괴 이유

잔여 갑상선조직을 I-131 으로 파괴시키는 이유는

1) 갑상선의 전절제술을 시행하였음에도 불구하고, 갑상선 조직이 남아 있거나, 수술 후 I-131 전신스캔을 시행하면 국소적 섭취가 남아 있는 경우가 대부분이며

2) 잔여 갑상선조직이 있으면 잔여 갑상선조직에 미세암이 숨어 있거나 재발이 가능하고, 추적검사 시 I-131 2~5 mCi로 전신스캔을 했을 때 암세포보다 정상세포에 약 100배정도 더 섭취되어 암전이나 재발발견이 어려워 전이나 재발의 발견을 놓치는 수가 있고

3) 잔여 갑상선조직이 있으면 정상세포에서 생산되는 갑상선글로불린과 암세포에서 생산되는 갑상선글로불린이 구별이 안되므로 이로 인해 sTg의 측정에 의한 재발 발견이 어렵고

4) 갑상선의 완전 제거 시엔 재발률이 매우 감소하며

5) 갑상선 조직의 완전파괴가 생존율을 증가시키기 때문이다

수술 후 처치법

갑상선 분화암 환자의 수술 후 치료법은 다음과

같다.

갑상선제거 수술 후 모든 환자에서 방사성옥소 촬영을 시행하여 잔여 갑상선조직의 존재여부와 그 양을 확인하여야 하며 만약 방사성옥소섭취율이 15% 이상이고 스캔 상 갑상선조직의 많은 양이 확인되면 재수술을 권고한다. 이때 잔여 갑상선조직이 있는 경우는 물론이고, 없는 경우에도 경부에 종양이 축진되는 경우 재수술이 필요하다. 수술 후 방사성옥소 스캔을 재실시하여 섭취가 확인되면 방사성옥소치료가 필요하다. 반면에 방사성옥소섭취율이 0.1% 이하이고 sTg 값이 측정가능치보다 낮다면 방사성옥소치료는 하지 않고 갑상선호르몬 투여를 시작한다.⁴⁾

수술 후 방사성 옥소를 이용한 진단

1. 잔여갑상선조직의 방사성옥소섭취율 극대화

I-131 섭취율에 영향을 미치는 요소로는 1) 옥소 농축 세포집단의 양 2) 혈청 갑상선자극호르몬 농도 (sTSH)와 갑상선자극호르몬에 대한 반응에 따른 옥소 농축 세포의 요구 3) 조직에 대한 혈장 내 옥소의 이용도 4) 혈액 내 안정옥소 및 표지옥소의 분포 등이 있다. sTSH의 상승속도는 환자마다 다르나 일반적으로 sTSH는 갑상선 제거 수술 후 2주에 상승하기 시작 4~6주에 최고치에 달하며 이 때 I-131에 의한 파괴성공률을 높인다. Table 1과 같이 sTSH가 30 uIU/ml 이하인 경우 57~68%만이 완전히 파괴되었으나 30 uIU/ml 이상인 경우 92~100%의 환자에서 완전파괴를 보인다. 따라서 성공적인 갑상선파괴를 위해서는 수술 후 4~6주간 갑상선호르몬 투여를 해서는 안되며 이때 잔여조직의 존재여부를 검사하고 6~8주에 sTSH를 30 uIU 이

상으로 올린 후에 방사성옥소 치료를 하는 것이 가장 적합하다.^{5,6)} 과거에는 sTSH를 높이기 위해 소갑상선자극호르몬을 주사하는 방법도 있으나 이는 정상 갑상선조직과 기능성 갑상선 조직의 옥소섭취율은 증가시키나 알려지반응 및 소와 사람 갑상선자극호르몬에 대한 항체를 생성시켜 오히려 갑상선자극호르몬에 대한 저항력을 증가시킬 수 있어 지금은 시도하지 않고 있다.⁷⁾

전신스캔시 필요한 I-131 용량

일반적으로 숙달된 외과외과가 실시한 갑상선 제거 수술 후 잔여 갑상선조직의 양은 매우 적고 전이부위에서 I-131섭취 역시 그리 높지 않다. 일반적으로 잔여조직을 확인하기 위한 스캔 시엔 I-131양을 5 mCi (18.5 MBq)를 사용하나 수술로 거의 남아있지 않은 갑상선암 조직이나 기능성 조직을 발견하기 위해서는 에민도를 높이기 위해 30 mCi (1.1 GBq)까지 많은 양을 투여하는 경향이다.⁹⁾ 이렇게 진단검사를 위해 투여한 많은 양의 I-131은 놓치기 쉬운 병소를 찾아낼 수 있지만 갑상선기능과 섭취를 감소시키기에 충분한 조사량이 되어 곧 이어 실시하는 I-131 치료에 역작용을 주게 된다. 이런 현상을 “갑상선 기절”이라 하며 이러한 현상은 2 mCi 투여까지는 차이가 없으나 4~5 mCi부터는 섭취율의 감소를 보이게 되어 이미 전이가 있음을 알고 있는 경우에는 스캔용량을 3~5 mCi를 권하며 불가피한 경우에는 I-131 진단스캔 후 치료까지 적어도 2주 이상의 기간을 두거나 I-123 스캔을 하는 등 주의를 하고, 치료한 후 다시 스캔을 실시하여 적은 용량으로 놓친 병소를 확인하는 등의 방법으로 기절현상을 방지해야 한다.^{6,9-14)}

Table 1. Response of Residual Thyroid to I-131: Relation of I-131 uptake and sTSH Levels

Uptake (%)	TSH levels			
	Less than 30 μ IU/ml		Greater than 30 μ IU/ml	
	Complete ablation	Partial ablation	Complete ablation	Partial ablation
<10%	8 (57%)	6 (43%)	44 (92%)	4 (8%)
>10%	15 (68%)	7 (32%)	4 (100%)	0

잔여 갑상선조직의 파괴성적

방사성동위원소치료의 장점은 종양조직에 더 많은 에너지가 조사되므로 목표조직에 선택적으로 조사할 수 있으며 백혈병 또는 다른 암의 발생빈도가 적고, 방법도 방사성옥소를 복용하는 것일 뿐이므로 매우 용이하며 비침습적이다.

그러나 이에 대한 이견도 만만치 않다

- 1) 방사성 옥소를 투여한 후 발생할지도 모르는 유전자 손상 또는 백혈병 유발 가능성¹⁵⁾
- 2) 분화암의 재발과 질환이 없는 동안의 기간은 치료법에 따라 차이가 없고¹⁶⁾
- 3) 특히 젊은 환자와 갑상선 내 종양환자에서 생존율의 개선이 없는 점¹⁷⁾
- 4) 갑상선 제거수술 후 잔류된 정상 갑상선조직의 파괴 필요성^{15,16)}
- 5) 잔류암, 전이암의 발견을 위한 진단 스캔시 방사성옥소의 사용량⁷⁾
- 6) 잔류암, 전이암에서 이들을 파괴 시 필요한 방사성옥소의 용량^{11,13,18)}
- 7) 방사성옥소와 외부방사선조사의 병용¹⁹⁾
- 8) 분화암에서의 항암제의 치료역할^{20,22)}에 대한 논란이 계속되고 있다.

방사성옥소 치료용량에 따른 잔여 갑상선 제거 성적

1. 저용량치료

저용량치료는 30 mCi 이하를 투여하는 방법으로 완전파괴 성공률은 0~92%이다.²³⁻²⁵⁾ 장점은 입원이 필요없이 외래에서도 간단히 할 수 있으며 갑상선 이외의 조직 특히 골수, 성선 등에서 방사선의 조사량을 줄일 수 있는데 있다. 그러나 이는 갑상선의 완전파괴 성공률이 떨어져 재발률이 15~16%나 보고되고 있다.²⁶⁾

따라서 여러 번 치료를 해야 하며 환자에게 고통을 주는 갑상선 기능저하를 수 주 간, 여러 번 유발해야 한다. 또한 I-131이 자주 투여되므로 진단스캔시 10 mCi (370 MBq)만 사용하여도 갑상선 기질

이 발생할 수 있다.²⁷⁾ 이는 I-131 진단스캔 시 갑상선 세포에 치사이하량이 미리 조사되어 버려 뒤이어 시행되는 치료 시에 방사성옥소의 생물학적 반감기가 짧아져 치료효과를 줄일 수 있기 때문이다.²⁸⁾

2. 고용량치료

고용량치료라 함은 한번에 80~200 mCi (2.96~7.4 GBq)의 대량의 옥소를 투여하는 방법이다. 갑상선 분화암에서 치료용량은 환자마다 다르나 이때의 섭취율은 적어도 0.1% 이상이어야 하며 대부분의 쉐터에서 100~200 mCi (3.7~7.4 GBq)으로 표준화하여 투여하며 심각한 합병증 없이 1회에 200 mCi (7.4 GBq)까지 줄 수 있다.⁴⁾ 고용량치료 옹호론자들은 I-131 진단스캔시 발견치 못했던 잠재암까지 치료된다는데 중점을 두고 있으며 실제로 87%의 환자에서 100~200 mCi의 투여로 잔여조직들이 성공적으로 파괴된다고 보고되고 있다. 또한 일반적으로 높은 섭취율을 나타내는 정상 갑상선조직은 파괴가 더 어려워 더 많은 용량이 필요하기 때문이다.^{2-4,12,14,20,29)}

흡수선량을 기준으로 보면 정상 갑상선을 파괴하는데 필요한 최소용량은 30,000~40,000 cGy이고 최고 50,000 cGy까지 필요하며 갑상선 조직 gram 당 약 1 mCi (37 MBq)가 필요하다.^{31,32,42)} 개인마다 차이가 있으나 일반적으로 갑상선 수술 후 잔여 갑상선 파괴 시 필요 조사량은 50,000~60,000 cGy, 전이조직에서는 4,000~5,000 cGy이나 최고 허용선량은 전신 피폭선량이 200 cGy를 넘지 않아야 하며 혈액에서 200 cGy 이하, 치료 후 48시간에 전신 I-131 축적량이 120 mCi (4.44 GBq)를 넘으면 안 된다. 따라서 갑상선 근위부 또는 경부 림프절 전이의 경우 100~200 mCi (3.7~7.4 GBq)이 필요하다. 폐 또는 뼈에 전이된 경우는 200 mCi 투여로도 한번에 전이병소가 제거되지 않아 5~6회 이상 투여하기도 하여 다발성 골전이 환자에서 최고 1,700 mCi까지 투여한 8예가 있으며 이들은 골수억제가 관찰되었고 영구적인 골수억제, 백혈병, 폐 섬유화를 동반하지 않는 평균 투여량은 309 mCi (11.4 GBq), 100~659 mCi (3.7~24.4 GBq)

이었다.^{23,25,29)}

흡수선량 측정을 위해서는 일반적으로 전혈 I-131 농도와 추적용량 투여 후 48시간 추적량을 계산하는데 본 저자 등은 피폭 흡수선량의 측정을 위해 개발된 MIRD 시스템을 이용하여 175 mCi를 투여 받은 환자에서 전신, 위, 신장, 골수, 방광에서의 흡수선량을 측정하고 전신 및 골수의 흡수선량은 각각 22.4와 25.4 rad로 최대 허용선량보다 훨씬 낮았으며 I-131의 평균 체류시간은 11.53시간(7.56~16.6시간)으로 입원기간이 3~4일 이상 필요치 않았다.³¹⁾

I-131 치료에 대한 효과판정

I-131 치료에 대한 효과 판정기준은 3~6개월 후 추적검사에서 갑상선 섭취율이 0.1% 이하이며 방사성옥소 스캔 상 국소적 섭취증가 병소를 전혀 볼 수 없으며 sTg가 10 ng/ml 이하일 때 완전파괴로 볼 수 있으며 섭취율이 0.1% 이하라도 갑상선 부위에 방사능 집적을 보일 때는 부분파괴로 간주한다.²³⁾

Table 2. Ablation of Remnant Thyroid Tissue following I-131 Therapy: Influence of Extent of Surgery

Type of surgery	Complete ablation (%)
Hemithyroidectomy	9
Subtotal thyroidectomy	75
Neartotal thyroidectomy	85

갑상선 잔여조직의 방사성옥소에 의한 파괴 결과

I-131에 의한 갑상선의 완전파괴는 흡수선량에 따라 차이가 많아 30,000 cGy시 85.2%이며 처음용량이 500 cGy/hr 이상일 때 잔여조직의 완전파괴율은 87%이다. 잔여조직의 양 역시 결정적 요소로 잔여조직이 2 g 이하인 경우 완전파괴 성공률은 매우 높으나(100%) 2 g 이상인 경우에는 66%, 5 g 이상인 경우 52.2%에 불과하다.³⁶⁾ 갑상선 반절제술 후의 평균 1회 치료용량이 141.3 mCi (5.23 GBq)일 때 완전파괴율은 28%이나 전절제술 후에는 완전파괴율이 30~100 mCi (1.11 GBq)의 용량으로도 87%이었고, 덜 공격적인 수술의 경우도 파괴성공률은 67%이다.³¹⁻³³⁾

350명의 환자를 대상으로 시행한 I-131 30 mCi (1.1 GBq)의 저용량과 2.8 GBq (75 mCi) 이상의 고용량을 투여한 성적을 비교하여 보면 저용량치료시 1회 투여로 24%의 환자에서 완전 파괴되었고 평균 2.5±1.7회의 투여가 필요하며 고용량 투여시 1회 투여로 53%에서 완전파괴되었고 평균 1.6±1.1회의 투여가 필요하였다(Table 2, 3).³⁰⁾

갑상선 제거 수술 후 남은 정상 갑상선조직의 파괴가 환자에게 어떤 효과가 있는지는 매우 중요한 문제이다. 이는 원격전이의 동반여부를 떠나 암의 재발률 감소와 생존기간의 증가, 두 가지 효과이다. 갑상선 내의 암의 사망률은 겨우 3%이다. 44세 이상과 국소침범성 암에서는 사망률이 증가되나 이들에서 I-131 치료여부는 처음 8~10년 사이에는 사망률에 영향이 없다. 그러나 10년 이후부터는 I-131 비투여군에서 사망률이 증가되어 갑상선 내 종양환

Table 3. Response of Residual Thyroid Tissue to I-131 Therapy

Ablation	TSH levels				
	1	2	3	4	>5
Complete (n=564)	499 (88.5%)	54 (9.6%)	5 (0.9%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)
Partial (n=6)	-	5 (83.3%)	-	1 (16.7%)	-
None	5 (55.6%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	-

자의 I-131 치료는 장기간 생존율을 증가시킨다.³²⁾ 최근 재발률, 원격전이, 사망 등을 비교한 보고에 의하면 국소부위 재발로 인한 결절이 있는 환자의 사망률은 5~8%로, 차이가 없으나 I-131 치료 군에서 재발률이 3배나 낮았으며 갑상선 전절제술 및 I-131 치료군의 14년 사망률은 10%이나 불완전 제거수술 및 I-131 비투여군에서는 28%로 보고되었고 이로 인하여 수술에 의한 갑상선 완전제거와 I-131에 의한 완전과괴가 치명적인 폐 또는 뼈의 원격전이를 감소시킬 수 있다고 하였다. 그러나 저용량치료군과 고용량치료군의 재발률에서는 차이가 없다고 보고하고 있다.

그외 연령, 암의 조직학적 분류에 따른 치료결과는 차이가 없다 즉, 완전과괴율은 청년과 노년 사이에 차이가 없고 유두암이나 여포암, 여성과 남성에서도 상관관계가 없다.^{23,29)}

폐전이 질환의 I-131치료

갑상선 분화암에서 폐전이가 있는 경우는 I-131 치료가 원칙이다. 이는 폐전이가 양측성이고 다발성으로 현미경학적 또는 육안적이며 결절형이므로 I-131 농축 능력이 있는 경우엔 I-131 치료를 해야 한다. 드물게 I-131 농축이 되지 않는 경우가 있으며 이때 유심히 관찰하거나 화학요법을 하며 효과는 미지수이다.

이들의 경과를 I-131이 농축되지 않는 암이거나 섭취하지 않은 환자는 2년 생존율이 20%이나 I-131 투여 효과는 매우 좋아서 특별한 증세 없이 10년 생존율이 85%나 되어 I-131 투여는 생존율과 삶의 질을 높일 수 있는 좋은 치료법이다. 김 등³⁴⁾은 53예의 폐 전이 환자중 29.6~65.9 GBq을 투여하여 19예(35.8%)에서 병소의 완전 소실, 22예에서 병소의 감소 소견을 보고하였다. 또한 말기 암환자에서도 생존율을 높일 수 있다. 일반적으로 폐 섬유증의 유발을 염려하여 적게 쓰려는 경향이 있으나 양측 폐 전체에 전이 병소가 있는 환자 18예에서 600~1,800 mCi (22.2~66.6 GBq) 투여 시 2예에서 경미한 폐섬유증을 경험하였을 뿐이다.

뼈전이 환자에서 I-131치료

일반적으로 갑상선암의 뼈전이는 크고 다발성이다. 따라서 이들을 완전과괴 할 수 있는 방사선용량을 치료하기는 매우 어렵다. 16예의 뼈전이 환자에서 I-131 치료한 후 완전관해는 7%로 보고되었으며 본인의 경험에 의하면 22예 중 완전관해는 2예, 병소 수가 감소한 경우는 6예(37.5%), 병소 크기가 감소한 경우는 11예(68%) 이었으며 모든 예에서 뼈의 통증이 감소하였고 양측 하지 마비를 호소한 4예 중 3예(75%)에서 1~2회 치료 후 보행이 가능하였다. 그러나 대부분의 환자에서 병소제거를 위한 수술과 방사선치료와 병행하여야 한다.

사망률은 매우 높아 I-131을 투여하지 않은 경우 첫 수개월 내 75%이나 I-131 치료 후는 뼈전이가 존재함에도 불구하고 5년 생존율이 약 60%이며 평균생존기간도 15~18년이나 된다. 따라서 I-131 치료는 뼈전이 환자에서 뼈의 심한 통증과 하지마비를 감소시키고 재발을 연장시켜 삶의 질과 생존율을 높일 수 있는 탁월한 치료법이라 할 수 있다.³⁵⁾

갑상선암 환자의 치료방법 결정 시 18-F FDG PET의 역할

갑상선암 환자 치료 시 I-131 스캔 및 sTg를 근간으로 한 I-131 치료결정은 현재 정형화되어 있는 방법이다. 그러나 민감도를 높이기 위해서 갑상선 자극호르몬 자극 하에 검사를 해야하며 이 경우 체내 갑상선호르몬의 감소로 인한 갑상선기능저하증이 유발되며 진단스캔으로 인한 갑상선암세포의 기절효과는 치료효과를 감소시킨다. 최근 도입된 양전자 방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET)은 이러한 단점 없이 포도당 유사체인 F-18-FDG (fluorodeoxyglucose)를 추적자로 하여 갑상선암 환자의 진단 및 추적관찰에 많은 도움을 주고 있다. 한 번 이상 3.7 GBq (100 mCi) 이상의 고용량 I-131 치료를 받았던 갑상선 분화암 환자들 중 PET를 시행한 168명(유두암 160, 여포암 8)을 대상으로 한 후향적 연구에서 18F-FDG 전신 PET는

에민도 84.7%, 특이도 76.0%의 결과를 보여 주었고 특히 뼈와 연조직의 에민도와 특이도가 높았다(에민도 92.3%, 특이도 98.7%). 또 음성예측도가 97%에 달해 추적검사로서 우수함을 보여 주었다. sTg만 높았던 21명 중 15명(71.5%)이 PET에서 양성소견을 보여 PET가 병소를 국소화 하는데도 좋은 성능을 보였다. PET에 양성소견을 보였던 환자들 중 I-131 치료를 받은 경우는 모두 61명이었고 그 중 24명(39.3%)이 병소에 I-131 섭취를 보여 주었다. 따라서 F-18-FDG PET를 시행하므로써 I-131 스캔에서 확인할 수 없었던 여러 병소들을 찾을 수가 있고, 치료방법의 결정에 많은 도움을 준다. I-131 스캔에서 음성이지만 F-18-FDG PET에서 재발이 진단된 경우 I-131 치료효과를 기대하기 어려운 경우가 상당 수 있어, 수술 등의 다른 치료 방법을 선택하게 된다.

Doxorubicin을 증감제로 사용한 방사성옥소치료

I-131의 반복치료는 일반적으로 치료횟수가 증가할수록 치료반응이 감소한다. 이러한 현상을 극복하기 위해 여러 종류의 방사성증감제(Radiosensitizer)가 사용된다. 이중 대표적인 방사성증감제로는 Doxorubicin (ADR)을 들 수 있으며 체외에서는 효과적인 방사성증감제로 보고되고 있다. 원격전이가 있는 갑상선 분화암 환자 12명을 대상으로 한 번은 I-131 7.4 GBq (200 mCi)만으로 치료하고 한 번은 I-131 200 mCi와 저용량의 ADR 20 mg을 동시에 투여하여 치료한 후 sTg, I-131 스캔을 치료전후로 비교한 연구에서 I-131만 투여한 경우보다 ADR와 병용한 경우 sTg 감소가 많았던 경우는 7예였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 하지만 일부 환자에서 ADR을 병용 투여한 경우 임상경과를 바꾸는 경향이 있음이 관찰되었고 현재 I-131과 고용량의 ADR (60 mg/m²)를 이용한 병용치료의 효과를 분석하기 위한 연구를 진행중이다.^{36,37)}

부작용

I-131 투여로 구토, 메스꺼움, 일시적 갑상선중독 위기, 골수기능 저하 등이 있으나 이들은 경미하거나 아주 드물어 실제 임상에서 흔히 문제가 되는 부작용만 언급하기로 한다.

1) 타액선염: 일과성이며 타액선에서 옥소를 농축하는 능력이 있기 때문에 재투여 환자에서 주로 볼 수 있다. 14예의 200 mCi (7.4 GBq) 투여 환자에서 70%는 증세를 전혀 호소하지 않으나 타액선 스캔상 방사능섭취율, 자극에 의한 분비율 및 타액 제거율이 이하선에서 감소하였고 악하선에서는 자극에 의한 분비율만 감소하였는데 이는 이하선은 장액분비선인데 비해 악하선은 점액과 장액으로 구성되어 있으며 장의 점액세포는 방사선 조사시 점액생산을 증가시켜 방사선에 강한 저항력을 가지는 것과 같이 악하선도 어떤 외부자극 없이 계속적으로 점액생산을 하고 있어 방사선에 대한 저항력이 강하기 때문에 사료된다. 치료횟수가 증가할수록 타액선의 파괴는 심해져 1 Ci (37 GBq) 이상 투여 환자에서는 모두 타액 감소를 호소하였다.³⁸⁾

2) 골수기능 저하: 혈구의 감소는 4~6주 후 가장 많이 나타나고 일과성이며, 200 mCi (7.4 GBq) 투여시 약 35%에서 혈중 헤모글로빈의 감소가 나타나고 중성구(10%) 또는 혈소판(3%) 감소가 주로 나타난다. 267 rad가 넘으면 약 20%에서 심각한 골수억제를 보인다.

3) 성선의 기능과 방사선 효과: I-131 치료가 성선에 미치는 방사선량은 MIRD법에 의한 흡수선량이 0.84 cGy/mCi이며 정자생산 반치사량(LD50)은 15~33 cGy이다.³⁹⁾

남성: I-131 30~1335 mCi (1.11~49.4 GBq) 치료환자에서 93개월간 추시한 보고에 의하면 혈청 황체자극호르몬치(FSH)의 증가와 I-131용량이 상관관계가 있다고 하였다. 그러나 대부분 일시적으로, 21세 남성 15명을 19년간 추시한 결과 불임률은 12%로 일반인과 차이가 없었으며 용량에 따라 방사선 효과는 증가하나 대부분 회복되므로 치료 후 72시간 내 물을 많이 마시고 소변을 자주 보도록

주의해야 한다. 일시적으로 생식세포의 감소에도 불구하고 불임은 매우 드물다.⁴⁰⁾

여성(난소기능과 임신): 여성 역시 약 10~13%에서 일시적인 불임을 보일 뿐 대부분 성공적인 임신을 하며 불임률과 조산률 또한 차이가 없으며 선천성기형 유발도 일반인과 차이가 없다. 그러나 25%의 여성환자에서 일시적인 무월경을 호소하고 FSH의 증가도 나타난다.

방사선 노출과 태아 위험도: I-131 치료 첫해에 말초 임파구에서 유전자 이상을 보인 73예의 보고에서 심장기형 2예와 저체중아를 보고하고 있으나 심장기형은 일반인에서의 발생빈도와 차이가 없고 Fallot씨 증후군의 예는 한 건도 없었다. 그러나 저체중아는 I-131 치료 후 T4 홀몬의 과다투여로 유발될 수 있다. 이들의 과다투여로 경증 갑상선기능항진증을 유발^{15,23)}하여 이로 인해 자연유산율 유발시킬 수 있으므로 검사를 정기적으로 하여 최소한의 홀몬량을 투여하도록 하고 임신은 I-131 치료 후 1~3년 후에 하도록 권유해야 한다.^{41,42)}

I-131치료 후 갑상선의 파괴평가와 추시

I-131 치료 후 평가 및 추시는 매우 중요하다. T4를 5주간 투여를 중지하여 sTSH 증가를 유발시킨 후 첫 6개월에 I-131 전신스캔을 실시하여 기능성 또는 전이조직을 찾아내고 전이가 있거나 갑상선 외의 조직에 침윤이 있을 시에는 다시 3~4개월 후에 검사하고 전이증거가 없을 시에는 6~12개월 후에 검사하며 I-131 스캔이 음성이면 재발의 가능성은 희박하다.

재치료 기준

I-131 스캔이 양성이고 I-131 섭취율이 0.1% 이상으로 잔여조직의 증거가 있는 경우와 I-131 농축 전이병소가 있는 경우 재치료를 한다.⁴³⁾

전신스캔 음성과 sTg 상승 환자에서의 치료

갑상선 분화암에서 수술 후 sTg 증가는 전이병

소 또는 재발을 나타내는 좋은 지표가 된다. 그러나 I-131 스캔과 sTg치가 부합되지 않을 경우 즉, 음성 스캔이면서 sTg 증가는 I-131 고용량치료 여부로 고민하게 된다. 200 mCi 투여 환자 38명을 추시한 결과 sTg가 10 ng/ml 이상이고 스캔 음성인 경우 고용량의 I-131로 재치료한 결과 20예(52.6%)에서 I-131 스캔 상 농축을 확인하였고 14명(36.8%)은 sTg가 감소되었으며 8명(21%)은 모두 음성이 되었다. 따라서 갑상선 분화암의 경과관찰에서 갑상선 자극호르몬이 억제되어 있을 때 측정된 sTg는 위음성인 경우가 있고 갑상선작극호르몬 자극으로 의미있게 상승되며 항갑상선글로불린항체가 있을 경우 실제와 다르게 측정될 수 있어 전신스캔 소견과 부합되지 않으므로 정확한 경과관찰과 치료효과를 분석하기 위해서는 sTg치, 항갑상선글로불린항체, sTSH를 모두 측정하고 항갑상선글로불린항체 존재여부에 따라 sTg치를 해석하고 이와 함께 전신스캔을 정기적으로 시행해야 하겠다.⁴³⁻⁴⁶⁾

생존율

I-131 치료 후 추시가 가능했던 84예의 환자 중 22예가 사망하였으며 기간은 치료 후 5일에서 21년이었다. 대부분의 환자가 여포암이었으며 광범위한 암전이가 14예(63.6%)에서 있었고 5일 후 전신출혈로 인한 사망 1예(26세)를 제외하고 45세이상(평균 52.5세)이었다. 사망자 22예 중 유두암(6예, 27.3%) 및 여포암(15예, 68.2%)과 수질암 1예(4.5%)이었다. 21예에서 갑상선부위의 완전파괴를 볼 수 있었으며 1예는 수술 후 41년만에 목 부위에서 재발하였고 전이가 없었던 환자는 모든 예(100%)에서 생존하였다. 또한 전이가 없는 군과 경부 림프절에만 국한된 전이가 있는 군은 생존율의 차이가 없었으며 병리조직소견과 상관없이 폐 또는 뼈전이가 있는 환자군의 경우 10년 생존율은 65.5%이었다(Table 4). 사망자 22예 중 9예(40.9%)는 60~70년대에 진단되어 초기에 적절한 치료를 받지 못하였고 적극적인 수술을 받고 I-131 치료를 받은 환자들의 생존율이 높았다. 사망자 중 8예는 전절제술 및 고용량의 I-131 치료를 받았으며 3예에서

Table 4. Ten Year Survival with Respect to Tumor Type and Site of Metastasis

Histology	None		Nodal		Multiple	
	No	%	No	%	No	%
Follicular	15/15	100	4/4	100	13/23	57
Papillary	13/13	100	12/12	100	12/15	80

Table 5. Cause of Death in Patients who Died after I-131 Therapy

Cause of death	No.
Extensive metastatic disease	14
Anaplastic transformation at site of recurrence	3
Second malignancy	2
Bleeding	1
Bronchopnumonia	2

I-131 치료 후 목 부위에서 재발 후 미분화암으로 사망하였으며 2예는 폐렴, 각각 1예에서 간암, 위암, 1예에서 I-131 입원치료 5일 후 전신출혈로 사망하였다(Table 5).⁴⁷⁻⁵⁰⁾

결 론

갑상선 분화암의 치료는 이미 많이 알려져 있고 많은 보고가 있으나 이를 전체적으로 파악하여 보고한 예는 없다. 이를 종합하여 정리하였고 결론적으로 갑상선 분화암의 치료는 재발방지와 생존기간의 연장을 위해 가능한 갑상선의 전절제술과 I-131 치료를 한 후에 갑상선호르몬의 꾸준한 투여가 최선의 치료로 생각된다.

참 고 문 헌

- Baldet L, Manderscheid JC, Glinoyer D, Jaffiol C, Coste Seignovert B, Percheron C. The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988. Results of an international survey Acta Endocrinol (Copenhagen) 1989;20:547-58.
- Mazzaferri EL. Controversies in the management of differentiated thyroid carcinoma. In endocrine Society 42nd Annual Postgraduate Endocrine Assembly Syllabus Washington DC. Endocrine Society. Oct 28-Nov. 1990;1:167-89.
- Sweeny DC, Johnston GS. Radioiodine therapy for Thyroid Cancer Endocrinal Metab Clin North Am 1995;24:803-39.
- Hurley JR, Becker DV. The use of radioiodine in the management of thyroid cancer in Freeman LM, Weissman HS. ed. Nuclear Medicine Annual. New York Raven Press 1983;329-84.
- Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine Br. J Radiol 1986;59:45-51.
- Snyder J, Gorman C, Scanlon P. Thyroid remnant ablation Questionable pursuit of an ill-defined goal. J Nucl Med 1983;24:659-65.
- Benua RS, Sonenberg M, Leeper RD, Rawson R W. An 18 Year study of the use of beef thyrotropin to increase I-131 uptake in metastatic thyroid cancer. J Nucl Med 1964;5:779-96.
- Hays MT, Solomon DH, Beall GN. Suppression of human thyroid function by antibodies to bovine thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab 1967;27:1540-9.
- Hilts SV, Hellman D, Anderson J, Van Arttwe RP, Patton D. Serial TSH determination after T3 withdrawal or thyroidectomy in the therapy of thyroid carcinoma. J Nucl Med 1979;20:928-32.
- Jeevanram RK, Shah DH, Sharma SM, Ganatra RD. Influence of initial large dose on subsequent uptake of therapeutic radioiodine in thyroid cancer patients. Nucl Med Biol (Int J. Radiat Appl Instrum, Part B) 1986;13:277-9.
- Kim CK, Tsc K, San Pedro E, et al. Influence of various scanning doses on subsequent I-131 ablation of thyroid remnant. J Nucl Med 35: 14(abstract), 1994.
- Maxon HR (III). The role of ¹³¹I in the treatment of thyroid cancer. Thyroid Today 1993;16:1-9.
- Park HM, Parkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manitunga A. Influence of diagnostic radio-

- iodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid* 1994;4:49-54.
- 14) Rawson RW, Rall JE, Peacock W. Limitations and indications in the treatment of cancer of the thyroid with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol* 1951;11:1128-31.
 - 15) Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-76.
 - 16) McHenry C, Jarosz H, Davis M, Barbato AL, Lawrence AM, Paloyan E. Selective postoperative radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *Surgery* 1989;106:956-9.
 - 17) Hershman JM, Bland WH, Gordon HE. Thyroid gland. In: Haskell CM (ed) *Cancer Treatment*, ed.3. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1992;406-13.
 - 18) Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastases without stunning: An ongoing dilemma-The diagnostic accuracy of ¹²³I and ¹³¹I as scanning agents and their effect on the outcome of radioablation therapy. *Thyroid* 1997;7:277-80.
 - 19) Lee TC, Harbert JC, DeJter SW, Mamer DR, Van Dam J. Vocal cord paralysis following I-131 ablation of a post-thyroidectomy remnant. *J Nucl Med* 1985;26:49-50.
 - 20) Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1996;35:535-40.
 - 21) Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9:383-9.
 - 22) Maxon HR (III), Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Smith CH, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer-A quantitative radiation dosimetric approach: Outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1980;33:1132-6.
 - 23) Rasmusson B, Oslen K, Rygard J. Lithium as adjunct to I-131 therapy of thyroid carcinoma. *Acta Endocrinologica* 1983;74:252-5.
 - 24) Krishnamurthy GT, Bland VH. Radioiodine I-131 therapy in the management of thyroid cancer. A Prospective study. *Cancer* 1977;40: 195-202.
 - 25) Maheshwari YK, Hill CS, Haynie TP, Hickey R C, Samaan NA. ¹³¹I therapy in differentiated thyroid carcinoma: M.D. Anderson Hospital experience. *Cancer* 1981;47:664-71.
 - 26) Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereikas JG, Chen IW, Sperling IM, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *New Engl J Med* 1983;309:937-41.
 - 27) Reynolds JC. Percent ¹³¹I uptake and post-therapy ¹³¹I scans: Their role in the management of thyroid cancer. *Thyroid* 1997;7:281-4.
 - 28) Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haying TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid
 - 29) Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29:1790-4.
 - 30) 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 different areas thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63: 960-7.
 - 31) Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29:1790-4.
 - 32) 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 different areas thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63: 960-967.
 - 33) 임상무, 우관선, 정위섭, 홍성운, 김장휘, 김기섭. 갑상선 암 환자에서 I-131 치료 시 MIRD schema에 의한 흡수선량 평가. *대한핵의학회지* 1995;29:1:54-60.
 - 34) 김유경, 정준기, 김석기, 이정석, 박도준, 정재민 등. 분화성 갑상선 암의 원격 전이에서 방사성 옥소 치료성적. *대한핵의학회지* 2000;34:2107-18.
 - 35) Shimaoka K. Adjunctive management of thyroid cancer chemotherapy. *J SSurg Onco* 1980;14:483-6.
 - 36) Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a south-eastern cancer study group trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:

- 405-7.
- 37) Shimaoka K. Adjunctive management of thyroid cancer chemotherapy. *J SSurg Oncol* 1980;4:483-6.
- 38) Williams SD, Birch R, Einhom LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a south-eastern cancer study group trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:405-7.
- 39) Casara D, Rubello D, Saladini G, Piotto A, Pelizzo MR, Girelli ME, et al. Pregnancy after high therapeutic doses of I-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. *Eur J Nucl Med* 1993;20:192-4.
- 40) Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after I-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36:21-7.
- 41) Sarkar SD, Beierwalter WH, Gill SP, Cowly BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nuc Med* 1976;17:460-4.
- 42) Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD, Ladenson PW. Clinical utility of post-treatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:629-34.
- 43) Dottorini ME. Genetic risk assessment after ¹³¹I exposure: An opportunity and obligation for Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1996;37:612-5.
- 44) 이창희, 윤종길, 정상훈, 권교선, 최창운, 임상무 등. 진이성 분화 갑상선 암에서 200 mCi 방사성 옥소 치료와 평가를 위한 혈청 thyroglobulin 추적검사와 전신스캔의 의의. *대한핵의학회지* 1995;29:4:451-9.
- 45) 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 Endocrinal Metab* 1995;80:1488-92.
- 46) Ruegmer JJ, Hay ID, Bergstrahl EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinal Metab* 1988;67:501-8.
- 47) 임상무, 홍성운, 이진오, 강태웅. 갑상선 암 환자의 방사성 옥소 치료 후 타액선 기능변동. *대한핵의학회지* 1989;23(1):7-12.
- 48) Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS (Jr), Schultz PN, Haynie TP, et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: An analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1131-8.
- 49) Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, et al. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55:794-804.
- 50) Van Del Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, Schelfhout LJD, Clark OH, Smeds S, et al. Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:287-92.