

진단적 방사성옥소 전신스캔이 음성인 갑상선 재발암의 진료

서울대학교 의과대학 핵의학 교실

정 준 기

Management of Recurrent Thyroid Carcinoma with Negative Diagnostic Radioiodine Whole-Body Scan

June-Key Chung, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Serum thyroglobulin measurement and I-131 whole-body scintigraphy (WBS) are well-established methods for the detection of recurrence in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. However, inconsistent results are observed frequently, and these two methods are not always able to detect recurrence. In some patients, serum thyroglobulin level is elevated but the WBS is negative, because the recurrent tumor is too small and below the sensitivity of the diagnostic scan, or there is a dissociation between thyroglobulin synthesis and the iodine trapping mechanism. In such cases, various nuclear imaging methods including TI-201, Tc-99m-sestamibi, and F-18-FDG PET can be used besides anatomical imaging methods. Among them, FDG PET localizes recurrent lesions in WBS-negative thyroid carcinoma with high accuracy. Several studies have suggested that empirical high-dose I-131 therapy resulted in a high rate of visualization in post-therapy scans with evidence of subsequent improvement. An important question is when to operate on patients with recurrent tumor. We believe that surgical removal is the best means of treatment for patients with localized persistent tumor, despite the high-dose I-131 therapy, with tumor in thyroid remnant, and with isolated recurrence in the lymph node, lung or bone. In addition, we recommend palliative resection of locally unresectable mass with subsequent treatment with high-dose I-131 therapy. Before I-131 therapy, the evaluation of sodium-iodide symporter expression in thyroid carcinoma can predict iodine uptake. Retinoic acid is known to induce redifferentiation, and to enhance I-131 uptake in thyroid carcinoma. Retinoic acid therapy may represent an alternative approach before high-dose I-131 therapy. (Korean J Nucl Med 2001;35:117-124)

Key Words: Thyroid carcinoma, I-131 whole-body scan, Thyroglobulin, I-131 therapy

서 론

Received Apr. 13, 2001; accepted May 31, 2001

Corresponding author: June-Key Chung, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-760-3376, Fax: 82-2-745-7690

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

진행된 갑상선암 환자에서 전갑상선 절제술(total thyroidectomy) 후에 재발암을 찾기 위하여 혈청 갑상선글로불린을 측정하고 방사성옥소 전신스캔을 정기적으로 시행한다.¹⁾ 이 두가지 검사에서 기능성

재발암이나 전이암이 발견되면 다량의 I-131으로 치료하여 좋은 치료 결과를 보인다.²⁾ 우리 교실에서도 폐전이의 77%, 뼈전이의 65%에서 방사성옥소 치료에 반응을 보였고, 특히 폐전이의 36%에서는 방사성옥소 치료만으로 폐 병변이 완전히 소실되었다.³⁾

그러나 일부 환자에서 이 두 검사가 일치 되지 않는 경우가 있다. 갑상선암의 재발이 있는 경우 혈청 갑상선글로불린은 83-96%의 환자에서 양성으로 나타나고, 특이도도 매우 높다. 특히 혈중 갑상선자극 호르몬(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)이 증가되어 있는 경우 양성률이 높다. 진단적 방사성옥소 전신스캔은 이보다 예민도가 낮아 50-70%의 양성률을 보인다. 즉, 30-50%의 재발암에서 방사성옥소의 섭취가 낮아 스캔상 위음성으로 나타난다.^{4,5)} 이러한 경우에 적절한 진단 및 치료 방법을 찾는 것이 중요하고 아직도 논란의 대상이 되고 있다.

재발암의 진단 및 영상화

방사성옥소 전신스캔이 음성이나 갑상선글로불린이 상승되어 있는 환자에서 재발암의 부위를 찾아내어야 한다. 진단적 방사성옥소 전신스캔이 음성으로 나오는 몇가지 이유가 있다.⁶⁾ 첫째, 재발암이 아주 작아 방사성옥소의 섭취가 낮은 경우; 둘째, 재발암이 갑상선글로불린을 만들 수 있으나 옥소의 섭취능력을 잃어버린 경우; 셋째, 체내의 옥소 풀이 증가되어 있어 방사성옥소의 섭취가 낮은 경우; 넷째, 혈청 TSH의 농도가 충분히 증가되지 않은 경우; 다섯째, 정상 잔여 갑상선이 있는 경우이

다. 진행된 암인 경우 수술후 경과 관찰을 용이하게 하기 위하여 방사성옥소로 잔여 갑상선을 완전히 없애야 한다. 또한 전신스캔전에 옥소 섭취를 철저히 금하고, 혈중 TSH를 30 uIU/mL 이상되게 전처치를 잘하면 진단적 전신스캔의 양성률을 더 높일 수가 있다.²⁾

적절한 조건 하에서도 방사성옥소 전신스캔이 음성으로 나오고 혈청 갑상선글로불린이 상승되어 있으면 재발암을 찾기 위하여 다른 영상 방법을 사용하여야 한다. 초음파, CT, MRI, Thallium-201 스캔, Tc-99m sestamibi 스캔, F-18 fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG PET) 등이 사용된다. 초음파, CT, MRI 등은 해부학적 모양은 선명하게 보여주나 전신영상을 얻을 수 없고, 재발암과 정상조직의 변형과 감별되지 않는 경우도 있다. Thallium-201은 암조직의 혈류와 암세포의 Na-K ATPase의 작용에 의하여 섭취되고, Tc-99m sestamibi는 암조직의 혈류와 암세포의 미토콘드리아 농도와 전위에 의하여 암세포에 섭취된다. 이들 스캔은 갑상선 재발암의 진단 예민도가 I-131 전신스캔과 비슷하나, I-131과는 암세포에 섭취기전이 다르기 때문에 다른 검사에서 음성을 보이는 환자를 찾아낼 수 있어 서로 보완적인 가치가 있다 (Table 1).⁷⁾

FDG PET은 암세포에서 포도당 대사가 증가하는 것을 이용하여 영상진단하는 방법이다. 최근 이러한 환자에서 FDG PET으로 갑상선암의 재발부위를 예민하게 찾아낸다고 보고하고 있다. FDG PET은 갑상선암의 분화도에 따라 양성률이 다르다. 분화가 아주 잘된 암에서는 포도당 대사가 느려 FDG

Table 1. Diagnostic Value of Several Radiopharmaceuticals for the Detection of Recurrence or Metastasis in Differentiated Thyroid Carcinoma

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
I-131	25-100%(65%)	-100%(100%)	47-91%(77%)
Tl-201	31- 92%(68%)	88-100%(88%)	45-94%(77%)
Tc-99m sestamibi	18-100%(73%)	40-100%(85%)	31-99%(79%)
F-18 FDG	71-100%(83%)	95-100%(96%)	83-96%(88%)

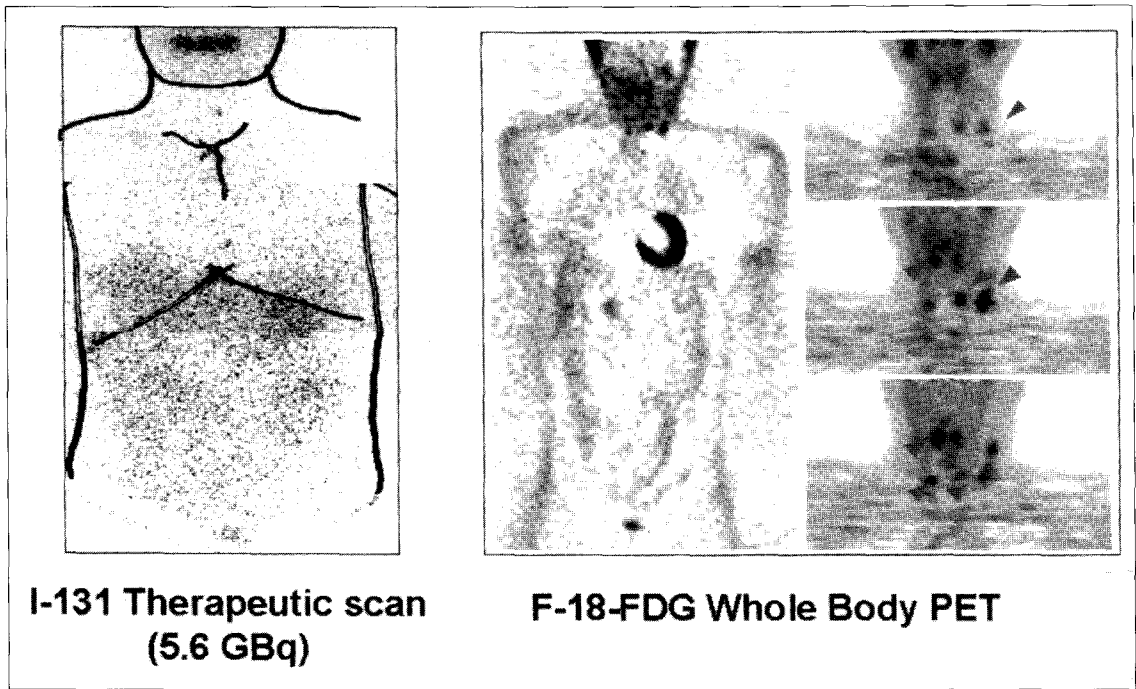


Fig. 1. I-131 whole-body scan and F-18-FDG PET in a patient with papillary thyroid carcinoma. Whole-body scan shows no functional metastatic sites. FDG PET scan shows multiple sites of increased FDG uptake (arrows) on both of the neck. Re-operation confirmed tumor recurrence in these lesions.

Table 2. Comparison of PET Findings, Size, and Pathologic Findings of Cervical Lymph Nodes in Thyroid Cancer

		Recurrence(+)	Recurrence(-)
PET(+)	> 1.0cm	22	1
	≤ 1.0cm	23	4
PET(-)	> 1.0cm	1	4
	≤ 1.0cm	10	20
Total		53	29

PET에서 음성으로 나올 수 있지만, 분화가 나쁠수록 FDG 섭취가 증가된다.⁸⁾ 갑상선암의 분화도가 나빠지면 방사성옥소의 섭취가 감소되는 경우가 많고, 이 경우 암세포에서 포도당 대사가 더욱 증가하여 FDG PET의 양성률은 증가된다. 우리 교실에서 방사성옥소 전신스캔이 음성이었던 환자에서 FDG PET으로 갑상선암의 재발 부위를 94%의 정확도로 찾아낼 수 있었다.⁹⁾ 특히 경부 림프절에 전

이가 있을 때 I-131 스캔이나 혈중 갑상선글로불린 측정법보다 더 정확하게 전이 부위를 찾을 수 있다(Fig. 1). Yeo 등¹⁰⁾은 갑상선암의 재발이 있는 경부 림프절 56개를 분석하여 이중 23 림프절(41%)이 1 cm 이상으로 커져 있어서 초음파, CT 등 해부학적 영상에서 재발암을 의심할 수 있지만, FDG PET에서는 46 림프절(82%)이 이상 소견을 보였다고 보고하였다(Table 2).

재발암이 있어도 혈중 갑상선글로불린치가 높지 않는 경우가 있다. 갑상선암 환자의 15-20%에서 항갑상선글로불린 항체가 양성이고, 이 경우 재발암이 있어도 혈중 갑상선글로불린치가 위음성으로 나온다. 오히려 혈중 항갑상선글로불린 항체가 증가되면 재발암을 의심할 수 있다.¹¹⁾ 또한 경부 림프절에만 전이가 있을 때 종종 혈중 갑상선글로불린치가 음성으로 나온다.¹²⁾ 이 부위에 전이가 의심되면 FDG PET이 가장 유용한 검사법이다.

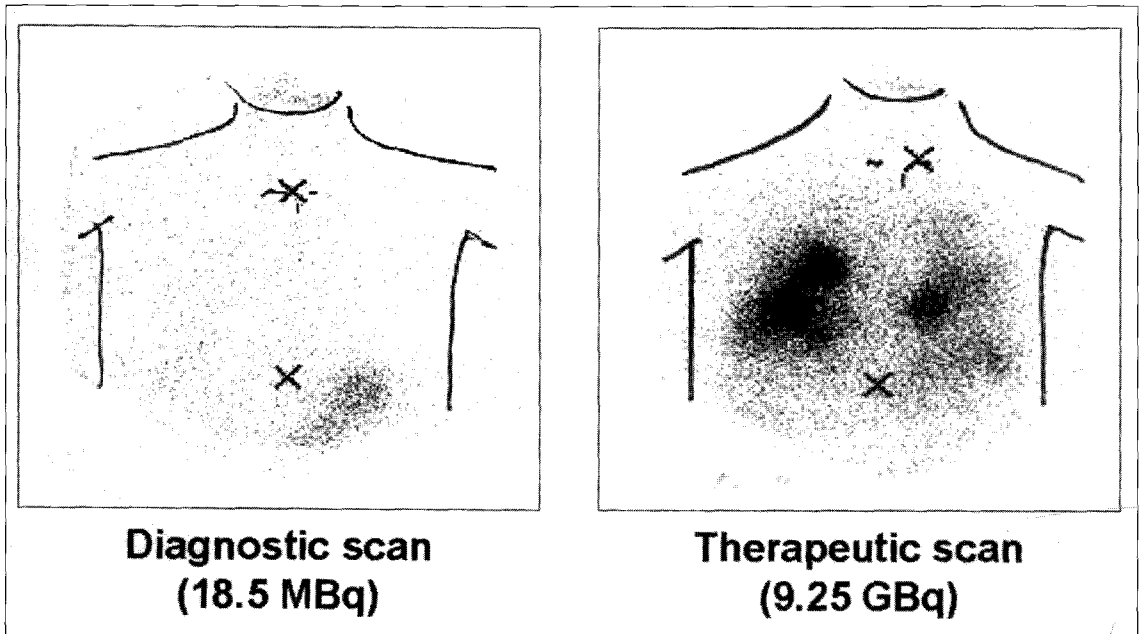


Fig. 2. Diagnostic and post-therapy scans in the same patient with papillary thyroid carcinoma. Diagnostic scan (18.5 MBq) shows no abnormal uptake in the neck and chest. However, post-therapy scan (9.25 GBq) reveals diffuse intense uptake in both lung fields.

Table 3. Number of Patients and Lesions of Additional uptake in Post-therapy Scan compared to Diagnostic Scan

Dx scan	Additional uptake	
	Patient	Lesion
2mCi	14/39(36%)	32/78(41%)
5mCi	5/14(36%)	13/37(35%)
10mCi	1/4(25%)	8/13(61%)
Total	20/57(35%)	53/128(41%)

치 료 법

1. I-131 치료

진단적 방사성옥소 스캔에서 음성이라도 고용량의 I-131 치료 후 촬영한 스캔에서 전이 부위가 양성으로 나오는 경우가 많기 때문에 이 치료가 효과가 있다. 이러한 현상은 소량의 I-131을 투여한 진

단적 스캔에서 발견되지 않는 낮은 기능을 가진 전이 병소에서, 다량의 I-131을 투여하면 방사능 축적이 일어나 영상화되는 것으로 생각한다(Fig. 2). 방사성옥소의 진단적 스캔과 I-131 치료 후 스캔을 비교하여 보면 15-50% 환자에서 치료후 스캔이 전이 부위를 더 찾아낸다고 보고되어 있다(Table 3).^{13,14)}

여러 연구자들이 방사성옥소의 치료효과가 있다고 보고하고 있다. Pacini 등¹⁵⁾은 갑상선글로불린이 양성이고 방사성옥소 스캔 음성인 17명의 환자에서 I-131 치료후 16명에서 전진스캔상 양성으로 변하고 7명의 환자에서 혈청 갑상선글로불린이 감소한다고 보고하였다. Schlumberger 등¹⁶⁾, Ronga 등⁴⁾ Pachuki 등¹⁷⁾도 비슷한 결과를 보고하였다. Table 4에서와 같이 지금까지의 임상 보고를 종합하여 보면, 76명의 환자중 61명(80%)에서 치료후 스캔에서 양성으로 변화하였다. 우리 교실에서도 갑상선 절제를 받은 후 진단적 방사성옥소 전진스캔에서 음성이나 혈중 갑상선글로불린이 높았던 환자 15명을 I-131으로 치료하여, 5명(33%)에서 치료 후 스

캔에서 재발암을 찾을 수 있었고, 치료예의 52%에서 갑상선글로불린치가 감소하는 것을 관찰하였다.¹⁸⁾

그러나 치료후 스캔이 양성인 경우에도 과연 갑상선암의 치료 효과를 기대할 수 있을 정도로 I-131

이 섭취되는지와 일시적 갑상선글로불린치의 저하는 관찰되어도 과연 환자의 생존을 증가시키고 사망률을 줄일 수 있는지 의문점이 있다. McDougall¹⁹⁾은 대부분의 환자에서 방사성옥소 치료후 혈중 갑상선글로불린치는 감소하지만 완전히 없어지

Table 4. Summary of Reported Posttherapy Scan Results after Empirical I-131 Therapy in Thyroglobulin-Positive and Diagnostic Scan-Negative Patients with Thyroid Cancer

	Authors					Total
	Pacini	Pineda	Schlumberger	Ronga	Pachucki	
Patients (n)	17	17	25	10	7	76
Positive	16	16	18	7	4	61 (80%)
Thyroid bed	3	6	6	0	3	18
Neck & mediastinum	4	7	4	0	1	16
Lung	9	3	8	7	0	27
Bone	0	0	1	0	0	1
Negative	1	1	7	3	3	15(20%)

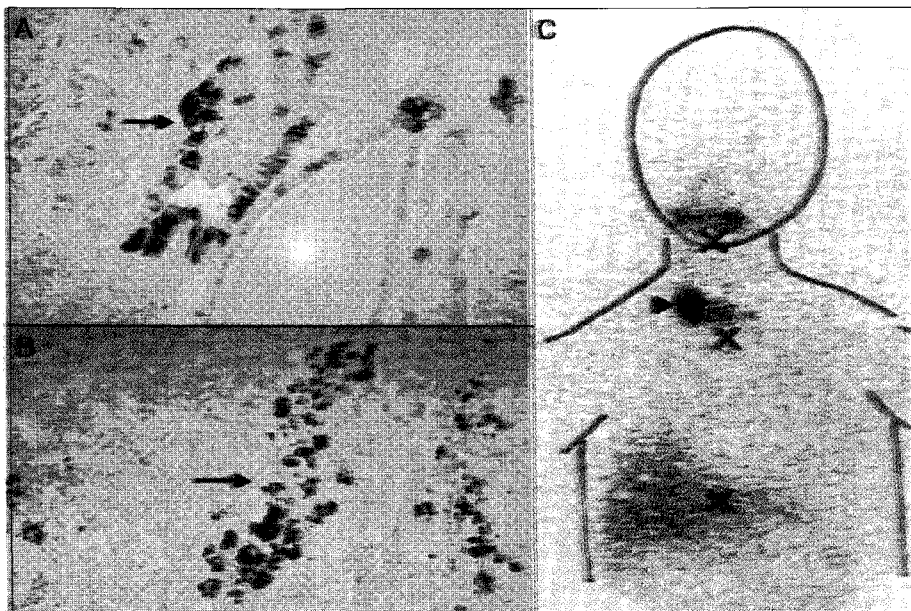


Fig. 3. Immunohistochemical staining (A and B) and I-131 whole-body scan (C) of a patient with papillary thyroid carcinoma. Immunohistochemical staining shows positive cells for sodium/iodide symporter (arrows). Whole-body scan after therapy of 1.11 GBq I-131 shows functional metastatic lesions in the right neck (arrowhead). After second treatment of I-131, radioactivity in these lesions had completely disappeared.

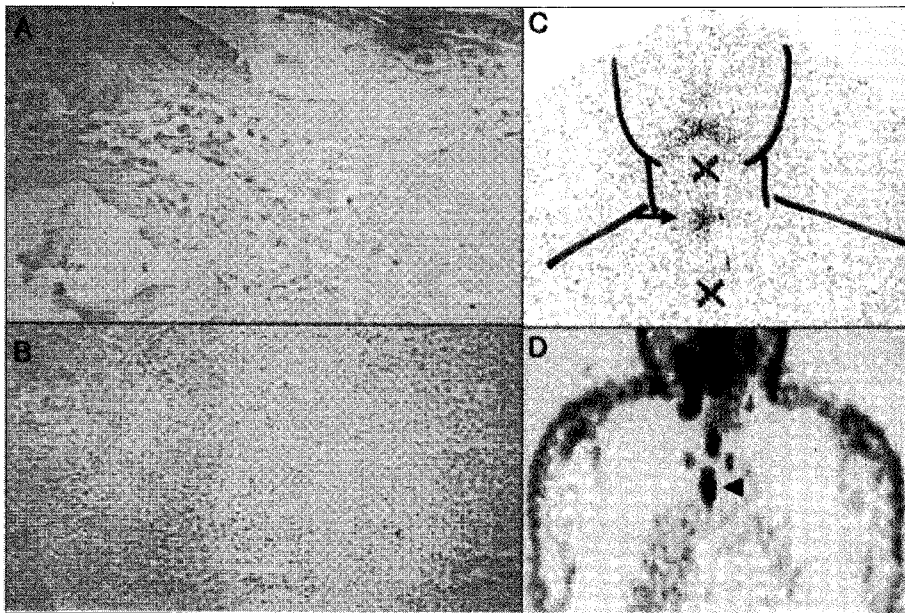


Fig. 4. Immunohistochemical staining (A and B), I-131 whole-body scan (C) and F-18-FDG PET (D) of a patient with papillary thyroid carcinoma. Immunohistochemical staining does not show any positive cells for sodium/iodide symporter. Whole-body scan after therapy of 1.11 GBq I-131 shows no functional metastatic sites except faint thyroid remnant (arrow). FDG PET shows abnormally increased FDG uptake on the right side of neck and in the mediastinum (arrowheads). Surgical resection of these lymph nodes was performed and confirmed recurrent tumors.

지는 않고, 혈중 갑상선글로불린이 감소하는 것이 과연 환자의 예후에 어떠한 영향을 주며, I-131 치료의 비용/효과면에서 장점이 모든 환자에게 있는지 의문점을 제시하였다. Pineda 등²⁰⁾은 이러한 환자들을 I-131로 연속 치료하고 5년간 추적관찰하여 혈청 갑상선글로불린치가 74 ± 33 ng/mL에서 39 ± 19 ng/mL로 유의하게 감소하고, 약 반수의 환자에서 갑상선글로불린치가 정상화되면서 방사성옥소 스캔이 음성으로 전환되어 I-131의 치료효과가 있다고 하였다. 그러나 아직 장기간 환자의 예후에 대한 연구보고는 없다.

암세포내로 방사성옥소의 섭취는 세포막에 있는 특이 운반체인 sodium/iodide symporter (NIS)에 의하여 이루어진다. 최근에는 NIS의 발현을 측정하는 여러 방법이 개발되어 있다. 우리 교실에서 갑상선암 환자에서 암조직의 NIS 발현을 측정하여, 발현이 높은 환자에서 I-131 치료 효과가 있는 것을

보고한 바 있다(Fig. 3, 4).²¹⁾ 필자의 생각으로는 방사성옥소 전신스캔이 음성인 환자에서 방사성옥소 치료를 하기 전에 암조직의 NIS 존재 유무를 측정하여, NIS가 있는 경우에만 치료하는 것도 새로운 방법으로 시도할 가치가 있겠다.

2. 수술법, 외부 방사선 치료법

모든 환자에서 방사성옥소의 치료효과가 있는 것은 아니다. 수술이나 외부 방사선 치료가 필요한 환자를 선정하는 것이 중요하다. 우선 방사성옥소로 치료하고 치료 후 스캔에서도 음성이면 수술법이나 외부 방사선치료를 한다. 진단적 방사성옥소 전신스캔이 음성인 환자에서 재발암의 부위가 다른 영상법으로 국소화된 병소가 있는 경우에 먼저 수술로 제거하지는 주장도 있다. Schlumberger 등²²⁾은 특히 림프절 전이가 있는 경우 I-131 치료보다는 수술로 절제하는 것을 권하고 있다.

방사성옥소 치료후 스캔에서도 재발암의 섭취가 충분치 않고 다른 영상법으로는 잘 국소화 되는 경우, 잔여 갑상선내에 있는 암, 림프절이나 뼈에 국소적으로 있는 암에서 수술을 권할 수 있다. 또한 수술로 완전히 제거할 수 없는 암에서도 수술후 I-131를 병합하여 치료를 시도하기도 한다. Mayo 병원의 Fatourechhi 등²³⁾은 현미경적 전이가 있는 경우에 I-131 치료가 효과적이고 육안적 전이가 있는 경우에는 수술이나 외부 방사선치료를 하는 것이 좋다고 주장하고 있다. 현 단계로는 고위험도 환자에서 치료후 스캔이 양성으로 나온 경우에만 I-131로 치료하는 것도 절충안이 되겠다.²⁴⁾

3. Retinoic acid

Retinoic acid는 갑상선암 세포를 분화암으로 변화시키고 세포막에 있는 NIS의 발현 및 활성도를 증가시킨다고 알려져 있다.²⁵⁾ 따라서 방사성옥소 전신스캔이 음성인 환자에서 retinoic acid의 치료를 방사성옥소 치료 전에 병행하면 I-131의 섭취를 증가시킬 수 있다. 유럽의 다중기관 공동연구 등 몇가지 연구에서 retinoic acid를 5주 투여하여 약 40% 환자에서 방사성옥소의 섭취를 증가시킬 수 있다고 보고하였다.^{25,26)} 그러나 retinoic acid를 장기간 투여하여야 하고 부작용이 나타날 수 있기 때문에, I-131를 먼저 치료용으로 투여하고 치료 후 스캔이 음성으로 나오는 경우에 retinoic acid의 치료를 고려할 만하다.

참 고 문 헌

1. Spencer CA. Thyroglobulin. In: Braverman LE, Utiger RD. eds. The thyroid. The fundamental and clinical text (Werner and Ingbar) 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:406-415.
2. Mazafferri EL. Radioiodine and other treatments and outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD. eds. The thyroid. The fundamental and clinical text (Werner and Ingbar) 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:922-945.
3. Kim YK, Chung J-K, Kim S-K, et al. Results of radioiodine treatment for distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Korean J Nucl Med* 2000;34:107-118.
4. Ronga G, Fiorentino A, Paserio E, et al. Can iodine-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med* 1990;31:1766-1771.
5. Hay ID, Feld S, Baskin HJ et al. AACE clinical practice guidelines for the management of thyroid carcinoma. *Endocrine Practice* 1997;3: 60-71.
6. Clark OH, Hoelting T. Management of patients with differentiated thyroid cancer who have positive serum thyroglobulin levels and negative radioiodine scans. *Thyroid* 1994;4:501-505.
7. Reynolds JC, Robbins J. The changing role of radioiodine in the management of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 1997;27: 152-164.
8. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37:1468-1472.
9. Chung J-K, So Y, Lee JS, et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative I-131 whole body scan. *J Nucl Med* 1999;40: 986-992.
10. Yeo JS, Chung J-K, So Y, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a presurgical evaluation modality for I-131 scan-negative thyroid carcinoma patients with local recurrence in cervical lymph nodes. *Head Neck* 2001;23:94-103.
11. Chung J-K, So Y, Hong MK, et al. Clinical significance of persistent elevation of anti-thyroglobulin antibody in postoperative thyroid cancer. *Korean J Nucl Med* 1998(5);32:43P.
12. Muller-Gartner HW, Schneider C. Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1988;21:392-398.
13. Lee BW, Lee DS, Moon DH, et al. Comparison of I-131 diagnostic scan and therapeutic scan in thyroid carcinoma. *Korean J Nucl Med* 1990;24: 80-86.
14. Lee S-M, Bae SK, Yum HY. Comparison of Diagnostic and Post-therapy Radionuclide Scan in Well-Differentiated Thyroid Cancer and the

- Clinical Outcome. *Korean J Nucl Med* 2000;34:22-29.
15. Panici F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28:1888-1891.
 16. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, et al. I-131 therapy for elevated thyroglobulin level. *Thyroid* 1997;7:273-276.
 17. Pachucki J, Burmeister LA. Evaluation and treatment of persistent thyroglobulinemia in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 1997;137:254-261.
 18. Yeo JS, Lee DS, Chung J-K, et al. Result of radioiodine therapy in postoperative thyroid cancer with positive thyroglobulin and negative diagnostic I-131 scan. *Korean J Nucl Med* 1998;32(5):82P.
 19. McDougall IR. I-131 treatment of I-131 negative whole body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: What is being treated? *Thyroid* 1997;7:669-672.
 20. 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;80:1488-1492.
 21. Min JJ, Chung J-K, Lee YJ, et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and I-131 uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2001;28:639-645.
 22. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. I-131 therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-276.
 23. Fatourechi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. *Semin Nucl Med* 2000;30:107-114.
 24. Robbins J. Management of thyroglobulin-positive, body scan-negative thyroid cancer patients: Evidence for the utility of I-131 therapy. *J Endocrinol Invest* 1999;22:808-810.
 25. Schmutzler C, Kohrle J. Retinoic acid redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2000;10:393-406.
 26. Grunwald F, Menzel C, Bender H, et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1903-1906.
-