방사성옥소 섭취를 보이지 않은 갑상선 유두암에서 Retinoic acid 치료

고신대학교 의학부 핵의학교실

배상균 · 염하용

Retinoic Acid Redifferentiation Therapy for Papillary Carcinoma of Thyroid with Negative Radioiodine Uptake

Sang Kyun Bae, M.D., **Ha Yong Yum,** M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kosin University Medical College, Busan, Korea

Abstract

Surgery, radioiodine therapy, and thyroxine treatment represent established therapeutic measures of proven efficacy for the treatment of well-differentiated thyroid cancer. However, in some cases, dedifferentiation is noted and it makes tumors refractory to conventional treatment. Recently, retinoic acid redifferentiation therapy was evaluated in several in vitro and in vivo studies. We report a patient with papillary carcinoma in whom metastatic lesions became radioiodine negative on high-dose therapy. Redifferentiation therapy with retinoic acid induced radioiodine uptake in some of metastatic tissues. Side effects such as xerostomia and cheilosis were mild. We recommend retinoic acid redifferentiation therapy as an option for the treatment of thyroid cancer with negative radioiodine uptake after high-dose radioiodine therapy.**(Korean J Nucl Med 2001;35:393-397)**

Key Words : Thyroid carcinoma, I-131 therapy, Retinoic acid

서 론

대부분의 분화성 갑상선암 환자는 수술, 방사성옥소, 갑상선 호르몬 등 일반적인 치료과정을 통해 잘 치유되며, 좋은 예후를 보인다. 하지만 약 5-30%의 환자에서는 재발을 나타낸다.[1,2] 또한, 약 30%의 환자에서 방사성옥소를 섭취하는 능력을 소실하는 탈분화 현상을 나타낸다.[3,4] 그 결과로 방사성옥소 치료에 반응하지 않게 된다. 갑상선암에서 방사성옥소 섭취의 소실은 세포막에 있는 특이 운반체인 sodium/iodide symporter (NIS)의 소실과 관계 있는 것으로 보고되고 있다.[5] 또 탈분화된 암세포는 갑상선자극호르몬 수용체도 소실되어 갑상선자극호르몬의 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있다.

방사성옥소에 반응을 보이지 않는 갑상선암은 방사성옥소 섭취를 보이는 종양에 비해 예후가 매우 나쁘며, 이들 종양에 대해서 다른 치료법이 강구될 필요가 있다.[6, 7] 항암제 치료, 외부방사선 조사 등의 방법이 시도되고 있으나 그 성적은 만족스럽지 못하다.

Received Nov. 9, 2001; accepted Dec. 1, 2001
Corresponding Author: Sang Kyun Bae, M.D.,
Department of Nuclear Medicine,
Kosin University College of Medicine,
34 Amnam-Dong, Suh-Gu, Busan 602-702, Korea
Tel: 82-51-990-6384, Fax: 82-51-990-3027
E-mail: sbae@ns.kosinmed.or.kr

Retinoic acid는 비타민 A의 대사물로 세포의 증식과 분화에 영향을 주며, 급성 전골수성 백혈병, 두경부 종양 등의 치료에 사용되고 있다.[8, 9] 최근에는 갑상선암에서 분화를 유도하는 목적으로 연구가 되고 있다.[10]

저자들은 대용량의 방사성옥소 치료에도 섭취를 보이지 않은 갑상선 유두암 환자에서 retinoic acid 치료후 유도되는 방사성옥소 섭취를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

다발성의 경부 종괴를 주소로 내원한 59세 남자 환자에서 미세침흡인세포검사를 시행하여 갑상선 유두암을 진단하였다. 전갑상선절제술과 좌측 림프절청소술을 시행하고 6주후 방사성옥소 74 MBq을 경구 투여하고 방사성옥소 전신 스캔을 얻었다. 혈중 갑상선자극호르몬은 23 μIU/ml (정상; 0.3 - 5.0 μIU/ml), 유리티록신 0.21 ng/dl (정상; 0.73 - 1.95 ng/dl), 갑상선글로불린은 126 ng/ml (정상; 0 - 46 ng/ml), 항-갑상선글로불린 항체는 음성이었다. 스캔에서 경부에 방사성옥소 섭취를 보여 6.5 GBq의 방사성옥소를 투여하였으며, 치료후 스캔에서도 경부에 방사성옥소 섭취를 보였고, 원격전이 병소는 관찰되지 않았다.

약 4개월후 경부의 종괴가 다시 발생하여 미세침흡인세포검사를 받았으며 전이성 갑상선 유두암의 진단하에 림프절 적출술을 받았다. 수술 6주후 74 MBq의 방사성옥소를 투여한 후 얻은 방사성옥소 전신 스캔에서 방사성옥소 섭취를 보이는 병소는 없었다. 이때 혈중 갑상선자극호르몬은 62 μIU/ml, 유리티록신 0.1 ng/dl, 갑상선글로불린은 49 ng/ml, 항-갑상선글로불린 항체는 음성이었다. 방사성옥소 치료는 시행하지 않고 갑상선호르몬으로 억제 요법을 시행하였다. 6개월후 추적검사를 위해 갑상선 호르몬을 중단하고 시행한 방사성옥소 전신 스캔은 음성이었으나, 혈중 갑상선자극호르몬 88 μIU/ml, 유리티록신 0.11 ng/dl이고, 혈중 갑상선글로불린이 492 ng/ml로 상승되어 있었다. 병소를 확인하기 위해 조영제 증강 흉부 CT 검사를 하여 다발성으로 전이병소를 발견하였다(Fig. 1). 다시 복용하던 갑상선 호르몬을 중단하고, CT 검사2개월 후 방사성옥소 치료를 위해 7.4 GBq의 방사성옥소를 투여하고, 치료후 전신 스캔을 얻었으나 뚜렷한 방사성옥소 섭취는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 전이병소를 확인하기 위하여 F-18 FDG 양전자방출단층촬영을 시행하여 경부, 종격동, 폐 등에 다발성으로 F-18 FDG 섭취를 보이는 병소를 확인하였다(Fig. 3).

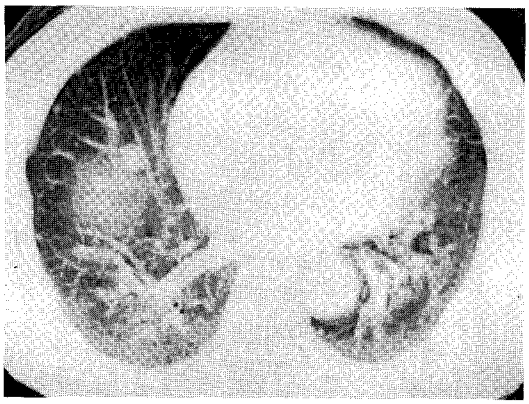

Fig. 1. Chest CT shows multiple nodules in both lung fields indicating multiple hematogenous pulmonary metastases.

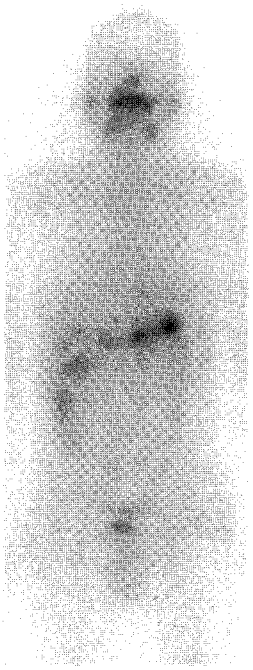

Fig. 2. I-131 whole body scan after the administration of 6.5 GBq of radioiodine reveals no definite abnormal radioiodine uptake lesion.

갑상선유두암의 탈분화로 인해 방사성옥소를 섭취하지 않은 것으로 판단하고, retinoic acid (Roaccutan^{R}, Roche)를 매일 체중 1 kg당 0.5 mg씩 2주간 투여하고, 그 후에는 1 kg당 1 mg씩 4주간 투여하였다. Retinoic acid 투여 후 구강 및 비점막 건조증, 피부건조증 등을 나타내었으나 투약을 중단할 정도는 아니었다. 방사성옥소 치료직전 채혈을 하여 간 효소 및 일반혈액검사를 시행하였으나 정상범위에 있었다. 갑상선자극호르몬 88.9 μIU/ml, 유리티록신 0.2 ng/dl, 갑상선글로불린 600 ng/ml인 상태에서 다시 7.4 GBq의 방사성옥소를 경구 투여하고, 치료 4일째 전신 스캔을 얻었다 (Fig. 4). 우측 쇄골상부 및 흉골하 종격동 부위에 방사성옥소 섭취를 관찰할 수 있었으며 retinoic acid에 의해 일부 조직에서 분화가 유도된 것으로 판단하였다. 환자는 계속 갑상선호르몬(티록신)을 하루에 0.2 mg씩 복용하며 경과관찰 중에 있다.

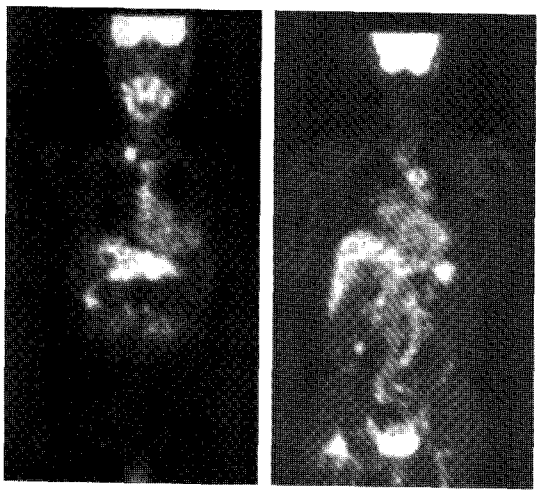

Fig. 3. F-18 FDG whole body PET images show multiple focal high metabolic lesions along internal jugular chain, right neck, supraclavicular area, and mediastinum.

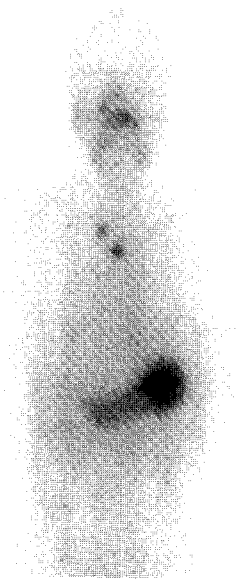

Fig. 4. I-131 whole body scan after retinoic acid redifferentiation therapy and the administration of 7.4 GBq of radioiodine reveals radioiodine uptake at lower neck and substernal mediastinum.

고 찰

본 증례에서 방사성옥소 섭취를 보이지 않은 갑상선 유두암 환자에게 retinoic acid를 투여한 후 유도되는 방사성옥소 섭취를 관찰하였다. 환자가 가진 병변의 범위에 비해 방사성옥소 섭취부위가 한정되어 있고, 장기간의 추적이 아직 이루어지지 않아 치료효과를 판정하기에는 이르다. 하지만, 방사성옥소 섭취를 보이지 않는 갑상선암의 한 치료방법으로 retinoic acid에 대한 관심에 미루어 국내에서는 아직 치료경험이 보고되지 않고 있어, 저자들의 경험을 토대로 특별한 부작용 없이 시도할 수 있는 치료법이라 생각되어 보고하였다. 방사성옥소 섭취를 보이지 않는 갑상선 암은 방사성옥소 섭취를 보이는 종양에 비해 예후가 나쁘다.[6,7] 이런 종양은 분화도가 떨어지고 성장이 빠르며, 예후가 나쁜 것은 방사성옥소에 반응을 보이지 않기 때문으로 생각된다. 갑상선암의 방사성옥소 섭취능력 소실은 질병초기부터 나타날 수도 있고, 경과도중에 생길 수도 있는데,[3] 조직학적으로 탈분화와 관련있다.

방사성옥소 진단스캔이 음성일 때 시도할 수 있는 치료법으로는 고용량의 방사성옥소 치료, 외부방사선 조사, 아드리아마이신을 이용한 화학요법 등이 있다.[11,12] 방사성옥소의 진단적 스캔과 치료 후 스캔을 비교하여 보면 15-50%의 환자에서 치료 후 스캔이 전이 부위를 더 찾아낸다고 보고되어 있어, 진단적 스캔에서 병소가 보이지 않더라도 갑상선 글로불린이 상승되어 있거나 전이병소가 의심되는 경우 고용량의 방사성옥소 치료를 시도할 수 있

다. 하지만 이 증례에서는 고용량의 방사성옥소 치료 후 스캔에서도 병소의 섭취를 관찰할 수 없었다. 진단이나 치료스캔에서 방사성옥소의 섭취가 보이지 않는 이유 중에 갑상선암의 탈분화 이외에도 옥소 제한이 제대로 되지 않는 경우도 흔히 있을 수 있으나, 이 환자에서는 이전의 방사성옥소 검사 및 치료를 통해 식이 요법에 대한 이해가 있으며, retinoic acid 투여후에는 방사성옥소 섭취를 보이는 것으로 보아 식이중의 대량의 옥소가 그 원인이었을 가능성은 적다고 생각된다. 하지만, 방사성옥소 검사 및 치료 스캔에서 방사성옥소 섭취를 보이지 않는 경우에 요중 옥소 배설량을 측정하는 등 식이 조절이 제대로 되지 않아 방사성옥소 섭취를 보이지 않았을 가능성을 배제한 후 다음 치료단계를 결정하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

아드리아마이신은 갑상선암의 화학요법제중 가장 많이 연구된 약제이다. 최근까지의 연구를 종합해보면 치료반응률은 30-40%로 대개 부분적인 반응을 보였고, 완전치유는 드물었다.[13] 아드리아마이신 단독요법은 방사성옥소에 반응을 보이지 않는 갑상선암에 사용할 수 있으나, 누적용량이 450 mg/m^{2}이 넘으면 심근독성이 문제가 된다.

최근 들어 갑상선암 세포를 분화암으로 변화시키는 능력이 있어 관심을 모으고 있는 비타민 A 유도체 retinoic acid는 여러 종류의 암에서 화학요법제로 사용되고 있다.[8,9] 인간의 갑상선암 세포에서 retinoic acid의 효과는 Van Herle 등[14]이 처음으로 보고하였다. 이들은 8주간의 retinoic acid 처치가 갑상선암의 세포수 및 생존능을 떨어뜨린다는 것을 보였다. 아울러 retinoic acid로 처리한 세포에서 방사성옥소의 섭취가 증가함을 보였다. 이들의 연구결과는 retinoic acid가 갑상선암세포의 성장을 지연시키며, 방사성옥소 섭취능력이 떨어진 암세포에서 재분화를 촉진할 수 있음을 시사한다.

이러한 연구결과를 토대로 방사성옥소 섭취를 보이지않는 갑상선암에서 retinoic acid를 이용해 분화를 유도하고, 방사성옥소 치료를 시도한 연구가 보고되고 있다.[10,15,16] Grunwald 등[15]은 12명의 갑상선암 환자에서 retinoic acid를 투여하여 2명에서는 현저한 방사성옥소의 섭취를 얻었고, 3명에서 약한 섭취를 얻었다. 다른 연구들에서도 대개 비슷한 결과를 보여 retinoic acid에 의해 반응을 보이는 경우는 약 40-50% 내외로 알려져 있다. 하지만, 국내에서는 아직 방사성옥소 섭취 능력을 상실한 갑상선암에서 retinoic acid를 이용하여 분화를 유도한 후 방사성옥소 치료를 시도한 보고가 없었다. 현재까지 발표된 대부분의 해외 연구는 10명 전후의 소수의 환자를 대상으로 한 것이며, 어떤 환자가 retinoic acid에 반응을 보이는지 예측할 수 있는 자료는 아직 없다. Retinoic acid의 투여에 따르는 부작용으로는 피부 및 점막의 건조증, 간효소의 상승 등이 알려져 있으나 이 증례에서는 간효소 수치 등은 정상범위였고, 피부 및 점막의 건조증은 있었으나 투약을 중단할 정도는 아니었다.

결론적으로 고용량의 방사성옥소 치료에도 섭취를 보이지 않는 갑상선 암 환자에서 retinoic acid는 큰 부작용없이 분화를 유도하기 위해 시도할 수 있는 치료법으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:297-306.
2. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9:421-7.
3. Freitas JE, Gross MD, Ripley S, Shapiro B. Radionuclide diagnosis and therapy of thyroid cancer: Current status report. *Semin Nucl Med* 1985; 15:106-31.
4. Goretzki PE, Simon D, Frilling A, Witte J, Reiners C, Grussendorf M, et al. Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. *Br J Surg* 1993; 80:1009-12.
5. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: A key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:443-57.
6. 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.
7. 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 carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598-605.

8. Fenaux P, Chomienne C, Degos L. All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Semin Hematol* 2001; 38:13-25.
9. Lotan R. Retinoids and their receptors in modulation of differentiation, development, and prevention of head and neck cancers. *Anticancer Res* 1996; 16:2415-9.
10. Schmutzler C, Kohrle J. Retinoic acid redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2000; 10:393-406.
11. Chung J-K. Management of recurrent thyroid carcinoma with negative diagnostic radioiodine whole-body scan. *Korean J Nucl Med* 2001; 35:117-24.
12. Kim JH, Reeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60:2372-5.