

국소적으로 진행된 분화된 갑상선암의 방사성옥소 치료

원자력병원 핵의학과

임 상 무

Radioiodine Therapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer

Sang-Moo Lim, MD.

Department of Nuclear Medicine Korea Cancer Center Hospital

서 론

1. 갑상선호르몬의 생산 및 분비

갑상선호르몬의 생산은 옥소의 포획, 산화와 유기화, 갑상선글로불린내에서의 T3, T4로의 결합 및 T3, T4의 갑상선글로불린에서의 분리 방출의 과정을 거친다(Fig. 1).

옥소의 포획은 NIS(Sodium Iodide Symporter)의 능동수송에 의하며, 갑상선암의 분화도가 낮아질수록 NIS의 발현이 감소하고, 옥소의 섭취가 감소하며, 갑상선글로불린의 생산이 저하되는 순서로 기능이 퇴화한다.

2. 옥소섭취에 영향을 주는 인자들

옥소 섭취에 영향을 주는 인자들은 Table 1과 같다. 이러한 것들은 방사성옥소 치료시 남은 조직에서의 방사성옥소 섭취를 방해하므로 치료계획시 고려되어야 한다. 특히 2개월 이내에 조영제를 사용한 검사를 시행하였을 때는 방사성옥소의 투여 시점을 충분히 연기하는 것이 좋다. 그러나 국소적으로 진행되

었거나 원격전이가 확인된 경우 유정조영제 사용한 일이 있더라도 일년씩 미룰 필요는 없고, 일단 방사성옥소 투여 후 경과에 따라 재치료를 고려하는 것이 좋겠다.

3. 방사성옥소의 특성

I-123은 싸이클로트론에서 생산되는 핵종으로 물리적 반감기가 약 13시간으로 비교적 짧고, 방출하는 감마선의 에너지가 159keV로 감마카메라의 영상화에 적합하여 진단 및 방사성옥소 치료 후 경과 관찰 전신스캔에 적합 하다.

I-131은 원자로에서 생산되는 핵종으로 물리적 반감기가 약 8일이며, 방출하는 베타선의 에너지가 191 keV이며 조직 속에서의 비침이 약 2mm 정도 이며, 작은 조직에서의 치료효과가 좋다. 364 keV의 감마선을 방출하여 감마 카메라로 영상화가 가능하다. 그러나 감마선의 에너지가 커서 남은 갑상선 또는 암조직에의 베타선 조사 외에도 감마선에 의한 투과성 전신 피폭 선량이 부담이 된다.

분화된 갑상선암의 수술 후 방사성옥소 치료 및 경과관찰

1. 방사성옥소 치료 방법

분화된 갑상선암의 수술 후 암종의 크기가 15mm

교신저자 : 임상무, 139-706 서울특별시 노원구 공릉동 215-4
원자력병원 핵의학과
전화 : 02)974-2501, 전송 : 02)970-1393
E-mail : smlim328@kcch.re.kr

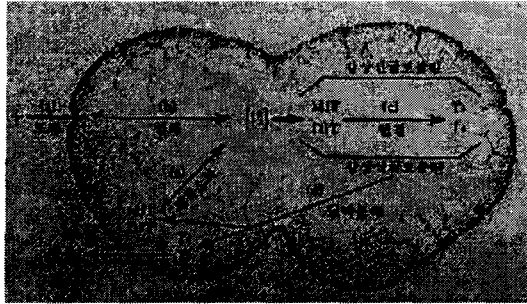


Fig 1. Synthesis and Excretion of thyroid hormones

Table 1. Drugs and conditions that decrease iodine uptake in the thyroid

감소기간		
1주일	triiodothyronine thiouracil sulfonamied	bromides steroides ACTH
2-3주일	thyroid extracts thyroxine	iodides 해조류
2개월	장막주입조영제 경구투여조영제	
1년이상	기관지조영술, 척수강조영술 및 관절조영술에 쓰이는 유성조영제	

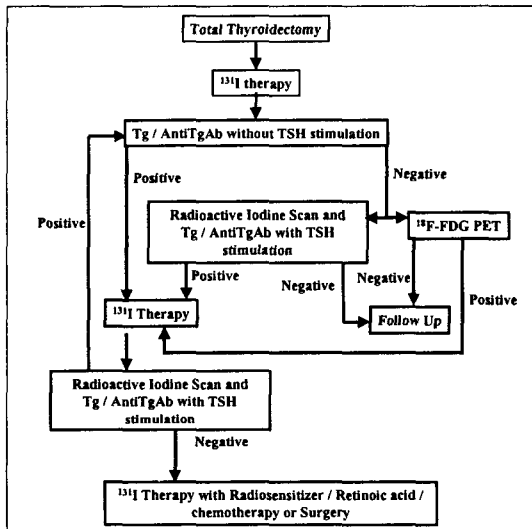


Fig 2. Follow-up Scheme for thyroid cancer after thyroidectomy and radioiodine therapy

섭취를 효율적으로 만들기 위하여 혈중 TSH 농도를 30 IU/ml 이상으로 도달하도록 levothyroxine의 투여를 5주간 중지한다. 이때 처음 3주간은 triiodothyronine을 투여하면 TSH의 상승을 방해하지 않고 갑상선기능 저하증의 증상을 완화할 수 있다. 방사성옥소의 투여량은 100mCi 이상의 고용량의 투여가 일반적이며, 원자력병원에서는 갑상선내의 종양으로 지름 15mm 이상인 경우 150 mCi, 경부 림프절 침습이 있을 경우 175mCi, 원격전이가 있을 경우 200 mCi를 투여하고 있으나, 일회 350mCi까지도 끝수이식 등의 치료 없이도 환자가 견딜 수 있으며, 종양에의 방사선흡수 선량을 측정하여 정한 것은 아니다. 방사성옥소의 경구 투여 후 2일 이내에 90% 이상이 체외로 배설되며, 입원 3일 째에 감마카메라 전신스캔을 시행하고 퇴원한다. 원격전이가 있을 경우 한번이상의 고용량 방사성옥소 치료가 필요하며, 총량 2000mCi (10회 치료) 이상 투여한 환자에서도 백혈병은 관찰되지 않고 있다.

이상이거나, 갑상선캡슐을 뚫고 밖으로 침습하였거나, 국소 림프절 전이가 확인된 경우 및 원격전이가 있는 경우 방사성옥소 치료를 하게된다. 방사성옥소의

Table 2. Detection rates of I-131 WBS and F-18 FDG WBS in various metastatic lesions

Site	¹³¹ I scan-positive group	¹³¹ I scan-negative group, FDG PET finding
Cervical lymph node	72 patients(61.5%)*	29 patients(87.9%) ↑
Lung	66 patients(56.4%)*	9 patients(27.3%) ↑
Bone	19 patients(16.2%)	3 patients(9.1%)
Mediastinum	26 patients(22.2%)	11 patients(33.3%)
Total	117 patients	33 patients

* Data from patients with throid cancer registered at postoperative care program at same time.

↑ Significant difference between 131I scan-positive group and 131I scan-negative group (p< 0.005)

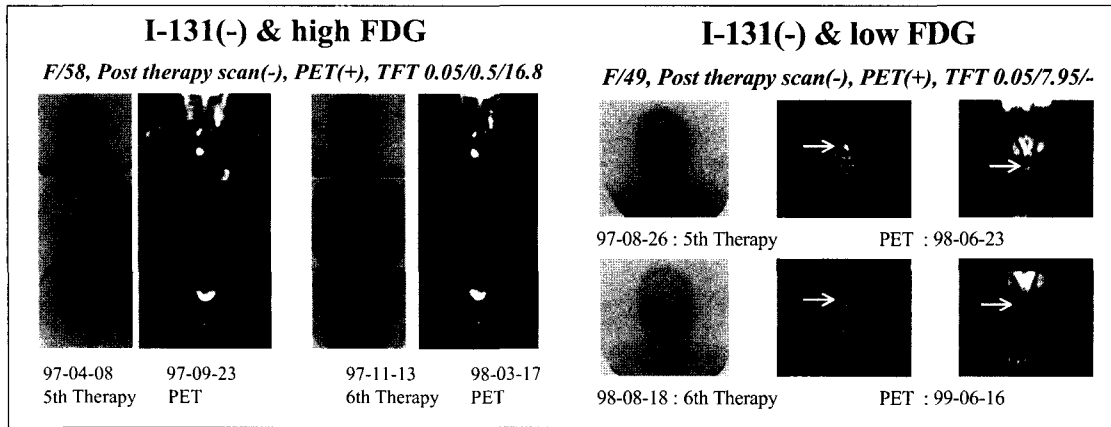


Fig 3. I-131 whole body scan and F-18 FDG whole body scan. High F-18 FDG uptake lesions showed less I-131 uptake than low F-18 FDG uptake lesions, and the results of I-131 therapy were predictable

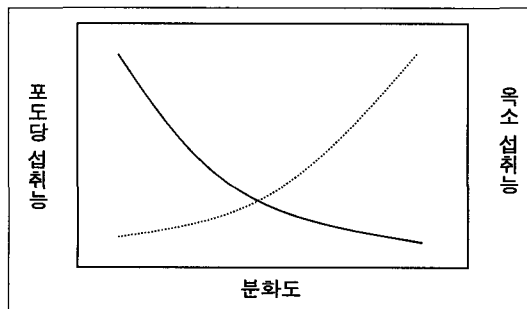


Fig 4. Inverse correlation between the degree of differentiation and uptake rate of F-18 FDG in cancer cells

2. 경과 관찰

치료 후의 경과 관찰에는 3내지 6개월 간격의 주기적인 혈청 갑상선 글로불린의 측정과 일년마다의 TSH를 상승시킨 상태에서의 방사성옥소 전신스캔이 전통적으로 시행되어 왔으나, 최근 양전자방출단층촬영의 확산으로 방사성옥소 전신스캔이 18FDG-PET 전신스캔으로 대체되어가는 추세이다. 경부 및 종격동 림프절의 전이의 진단에서 방사성옥소 전신스캔보다 18FDG-PET 전신스캔이 훨씬 우수함이 입증되어 있다(Table 2).

기존의 경과 관찰방법에서는 방사성옥소 치료 후 혈청 갑상선글로불린이 양성이거나 항갑상선글로불린 항체가 양성일 경우 levothyroxine을 끊고 혈중 TSH를 상승시킨 후 I-131 또는 I-123 전신스캔을 시행하여 병소의 섭취가 발견되면 고용량의 재치료를 시행하여 왔다. 최근에는 혈청 갑상선글로불린이 확실히 양성이면 방사성옥소 재치료를 시행하고, 혈청

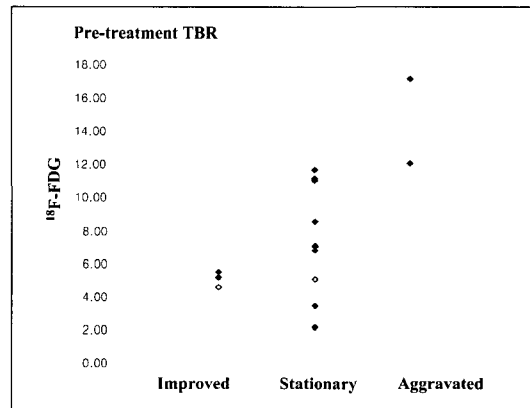


Fig 5. ¹³¹I-Therapy outcome³⁾

갑상선글로불린이 낮은 양성이거나 항갑상선글로불린항체가 양성이며 방사성옥소 전신스캔이 음성인 경우 FDG-PET을 시행하여 병소가 관찰되면 추가 치료를 시도하는 경우가 늘고 있다. 나아가 방사성옥소 전신스캔을 생략하고 혈청 갑상선글로불린이 낮은 양성이거나 항갑상선글로불린항체가 양성이면 FDG-PET을 시행하여 병소가 관찰되면 추가 치료를 시도하는 경우가 늘고 있다.

3. ¹⁸F-FDG-PET을 이용한 방사성옥소 치료 효과의 예측

방사성옥소의 치료 결과는 18FDG 섭취가 낮은 병소에서 우수했고, 18FDG 섭취가 높은 병소는 방사성옥소의 섭취가 낮고 치료 후 계속 남아 있었다(Fig. 3). 방사성옥소 섭취율은 분화도에 비례하고,

18FDG 섭취능은 분화가 덜 될수록 증가한다(Fig. 4, 5). 따라서 18FDG-PET 전신스캔상 18FDG 섭취가 높고 방사성옥소 전신스캔에서 안보이는 병소의 치료는 분화유도제, 방사선 민감제, 항암제 및 외부방사선 조사치료 등의 병용이 필요할 것이다.

진행된 분화 갑상선암의 방사성옥소 치료 후의 예후

1. 수술방법에 따른 재발율 및 방사성옥소치료의 잔여갑상선 조직 제거율의 차이

부분 갑상선절제술을 시행하여 정상 갑상선조직이 많이 남을 경우 수술 후 경과 관찰시 혈중 갑상선글로불린이 재발을 진단하는 데 민감하지 못할 뿐 아니라, 재발이 확인되어 방사성옥소 치료가 필요할 때에도 정상 갑상선 조직이 갑상선암 조직보다 옥소 섭취능력이 훨씬 높아 암조직에 효과적인 방사선 흡수선량을 기대할 수 없다. 과거의 부분갑상선절제술을 시행하였던 예들에서의 재발율은 Table 2와 같다.

수술방법에 따라 잔여 정상 갑상선조직의 부피가 다르며, 이들 잔여조직의 제거에 필요한 방사성옥소의 투여량 및 횟수도 다르다(Table 3). 한번의 방사성 옥소 치료로는 엽이하절제술의 경우 33%, 엽절제

술 54%, 아전절제술 62%로 전절제술의 78% 보다 크게 성적이 떨어진다.

수술 기술이 발전하여 갑상선전절제술의 위험도가 크지 않기 때문에, 미시적인 침습이나 전이 등이 있을 수 있는 지름 15mm 이상, 다발성 갑상선암의 경우나, 국소적으로 진행된 소견(경부 중요 구조물 및 경부림프절의 침습 등)이 수술 전에 확인된 경우 및 원격전이가 확인된 경우에는 갑상선전절제술 후 방사성옥소 치료가 필수적이다.

2. 방사성옥소 투여량에 따른 잔여 갑상선조직의 제거성적

과거 원자력병원에서 저용량(1.1 GBq, 30 mCi)의 방사성옥소를 투여하였을 때 잔여 갑상선조직이 완전히 제거되는 경우는 1회 투여시 24 %에 불과하며, 대개 2 내지 6회의 반복 투여가 필요하였다. 고용량(2.8 GBq, 75 mCi)의 방사성옥소를 투여한 경우 완전히 제거되는 경우는 1회 투여시 53% 이었으며, 평균 1.6 ± 1.1 회의 반복 치료가 필요하였다. 현재에는 5.5 GBq(150 mCi) 이상의 방사성옥소를 일회 투여하고 있다.

3. 폐전이 갑상선암의 방사성옥소 치료 성적

방사성옥소 치료시 종양의 크기가 작을수록 치료 효과가 좋음이 알려져 있다. 폐전이 갑상선암의 흉부 X-ray 소견과 관해율도 정상 X-ray 소견인 경우 83%, X-ray 상 micronodules이 관찰되는 경우 53%, X-ray 상 macronodules이 관찰되는 경우 14% 로 큰 차이를 보인다. 반복 치료의 효과도 비슷한 관해율을 보이며, 45.7 GBq(1500 mCi) 이상의 반복치료에서도 이와 같다(Table 4). 따라서 갑상선암의 진단시에 폐

Table 3. Recurrence rate according to total or partial thyroidectomy with or without I-131 therapy

치료방법	재발율(%)
갑상선 전절제술 +I-131	1.3
갑상선 전절제술	3.0
부분갑상선 절제술+I-131	5.0
부분갑상선 절제술	11.0

Table 4. Response rate of repeated I-131 therapy in patients with lung metastasis of differentiated thyroid cancer

Response	Total cumulative dose of 131I (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

Table 5. Response after combination therapy of thyroidectomy, I-131 therapy and/or external radiotherapy in patients with bone metastasis of differentiated thyroid cancer

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*

등의 원격전이 확인된 경우라 하더라도 갑상선전절제술 후 반복되는 방사성 옥소치료가 필요하다.

4. 뼈전이 갑상선암의 방사성옥소 치료성적

뼈에 전이된 병소는 방사성옥소 단독치료만으로는 완치가 어렵다(Table 5). 갑상선전절제술과 뼈전이 병소의 수술에 의한 제거 후 방사성옥소 치료를 시행하고, 뼈전이 부위의 외부 방사선조사 치료를 병행하여야 한다.

척추에 전이되어 척수 신경조직을 압박하는 경우 정상 신경조직의 외부 방사선조사선량에 의한 손상의 위험 때문에 기존의 방사선치료법으로는 조사선량이 제한되고 관해율도 낮다. 최근 이용되기 시작하는 IMRT, Cyber-knife, proton beam 치료 등 새로운 방사선 조사 치료법의 역할이 기대된다.

국소적으로 진행된 분화 갑상선암의 치료

원자력병원에서 기관 및 식도를 침습하여 total laryngectomy를 시행한 후 방사성옥소 치료를 한 예들에서 보면 2002년 현재 5명 중 3명이 3년 이상 생존하고 있고, 1명은 갑상선암과는 무관한 사망이었고, 1명은 경동맥 침습 등의 갑상선암의 진행으로 사망하였다. 수술 기술의 발전으로 기관 또는 식도의 침습 등은 더 이상 수술 불가능한 경우가 아니며, 수술로 종양의 부피를 최대한 줄이고 방사성옥소 치료를 시행하여 좋은 결과를 기대할 수 있다.

방사성옥소 치료의 성적을 높이기 위한 시도들

1. Retinoic acid와 방사성옥소의 병합 치료

분화된 갑상선암의 수술 및 방사성옥소 치료 후 재발시 분화가 덜된 암세포들이 나타나는 경우가 종종 있으며, 이때 Cis-13 Retinoic acid는 암세포의 재분화(redifferentiation)를 유도하는 것으로 알려져 있다. 수차례의 방사성옥소 치료 후 재발되어 방사성옥소 전신스캔상 옥소 섭취가 관찰이 안되는 경우 Cis-13 Retinoic acid를 6주 이상 투여하여 25 내지 40 %에서 iodine scan positive로 전환되어 치료 효과를 증대시킬 수 있다는 보고들이 있다. Cis-13 Retinoic acid의 투여량 및 투여기간 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

2. Doxorubicin과 방사성옥소의 병합 치료

Doxorubicin은 체외실험과 External radiation therapy에서 방사선 민감제로서의 효과가 인정되고 있다. 저용량 Doxorubicin(10mg/m²)의 투여로 방사성옥소 치료 횟수 증가에 따른 암세포의 Adaptive response를 둔화시키는 경향이 확인되며, 고용량 Doxorubicin(60mg/m²)투여의 효과에 대한 연구가 진행 중이다.

3. NIS gene transfection

수차례 반복된 방사성옥소 치료 후 방사성옥소의 섭취가 없고 계속 남아 있는 병소의 치료에 NIS 유전자를 넣어 방사성옥소의 섭취를 증가시키려는 시도가 체외 세포배양실험에서는 성공적임이 보고되고

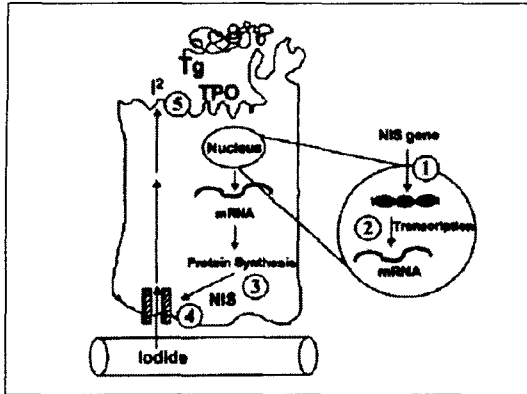


Fig 6. Schematics of gene therapy with NIS gene transfection

있다(Fig. 6). 그러나 유전자 치료의 효과적인 표적 종양조직에의 유전자 전달은 계속 연구가 필요하여 임상 이용은 아직 시도되지 않고 있다.

결론

국소적으로 진행된 분화된 갑상선암의 치료는 갑상선전절제술 후 방사성옥소 치료를 시행하면 예후가 좋다. 과거의 경험으로 수술 후 혈중 TSH를 상승시키고 환자를 입원시켜 고용량 방사성 옥소를 투여하는 치료가 예후가 좋으며, 폐/골전이기가 있다하더라도 갑상선전절제술 후 방사성옥소 치료 및 외부 방사선조사 치료 등을 병용하여 좋은 예후를 기대할 수 있다. 또한 기관, 식도, 경부혈관 등의 침습이 있는 국소적으로 진행된 분화암에서도 적극적인 수술과 방사성옥소치료로 좋은 예후를 기대할 수 있다. 반복되는 치료 후 분화도가 나빠질 때 retinoic acid 등을 이용한 부화 유도 및 doxorubicin 등을 방사선민감제로 이용하는 치료법도 시도되고 있다. 18FDG-PET을 이용하여 재발을 조기 발견하여 치료방침을 선택하면 더욱 좋은 예후를 기대할 수 있을 것이다.

References

- 1) 고창순, 핵의학 제 2판, 1997 고려의학
- 2) JK Chung, Y So, JS Lee, CW Choi, SM Lim, DS Lee, SW Hong, YK Youn, MC Lee, and BY Cho: *Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan.*, *J. Nucl. Med.* 1999 40:986-992.
- 3) 2001 EJNM Poster., 김병일
- 4) Yu Kyeong Kim, June-Key Chung, Seok-Ki Kim, Jung Seok Yeo, Do Joon Park, Jae Min Jeong, Dong Soo Lee, Bo Youn Cho and Myung Chul Lee., *Results of Radioiodine Treatment for Distant Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma.*, *Korean J Nucl Med* 2000 34:107-118.
- 5) Sebastiano Filetti, Jean-Michel Bidart, Franco Arturi, Bernard Caillou: *Diego Russo and Martin Schlumberger.*, *Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism.*, *European Journal of Endocrinology* 1999 141:443-457.
- 6) Antonio S., Martins, Giuliano M.Melo, Joao B: *Valerio, Erwin Langner, Henriette T. Lage, Alfil. Tincani.*, *Treatment of Locally Aggressive Well Differentiated Thyroid Cancer.* *Int Surg* 2001 86, 213-219.
- 7) Nuclear Medicine Therapy. JC Harbert Thieme Medical Publishers Inc New York 1987 2. *Radioiodine Therapy of differentiated Thyroid Carcinoma p37-89.*
- 8) Management of thyroglobulin positive/whole-body scan negative: is Tg positive/131I therapy useful? I McDougall *J Endocrinol Invest.* 24:194-198, 2001.
- 9) Monitoring isotretinoin therapy in thyroid cancer using 18F-FDG PET: A Boerner, T Petrich, E Weckesser et al *Eur J Nucl Med* 29(2):231-236, 2002.
- 10) Management of undifferentiated thyroid cancer K *Ain Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 14(4):615-629, 2000.
- 11) Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. D Giuffrida, H Gharib *Annal Oncol* 11:1083-1089, 2000.