

갑상샘암의 방사성요오드 치료의 최신 지견

인제대학교 의과대학 핵의학교실
배 상 균

Recent Advances in Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer

Sang Kyun Bae, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Well-differentiated thyroid cancer is the most common endocrine malignancy with an increasing incidence. Most patients with well-differentiated thyroid cancer have a favorable prognosis with high survival rate. While surgery and radioiodine therapy is sufficient treatment for the majority of patients with differentiated thyroid cancer, a minority of these patients experiences progressive, life-threatening growth and metastatic spread of the disease. Because there is no prospective controlled study to evaluate the differences of management of thyroid cancer, it is hard to choose the best treatment option. And there are still lots of controversies about the management of this disease, such as surgical extent, proper use of radioiodine for remnant ablation and therapy, use of rhTSH instead of withdrawal of thyroid hormone, long-term follow-up strategy, thyroglobulin as a tumor marker, etc. In this review, recent data related to these conflicting issues and recent advances in diagnosis, radioiodine therapy and long-term monitoring of well-differentiated thyroid cancer are summarized. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):132-140)

Key Words : well-differentiated thyroid cancer, papillary carcinoma, follicular carcinoma, radioiodine therapy

서 론

유두암종(papillary carcinoma)과 소포암종(follicular carcinoma)과 같은 분화된 갑상샘암은 내분비종양 가운데 가장 흔한 질환이며 초음파검사가 진단에 널리 이용되면서 발생 빈도가 더욱 증가하고 있다. 분화된 갑상샘암은 적절한 치료를 받으면 10년 생존율이 90% 이상으로 좋은 예후를 보인다.¹⁾ 하지만 일부의 침습적인 갑상샘암을 가진 환자는 예후가 나빠져 치료에 잘 반응하지 않는다. 따라서 초기에 적극적인 치료와 주의 깊은 추적관찰을 권하고 있다. 갑상샘암의 진단과 치료에 있어서 많은 진전이 있지만 여전히 해결되지 않은 논란거리가 있다. 예를 들어, 암의 크기에 따른 갑상샘절제의 범위와 림프절 절제 여부, 잔류 갑상샘조직 제거를 위한 방사성요오드 치료 여부 및 방사성요오드 용량, 진단과 치료에 있어서 유전자재조합 갑상샘자극호르몬(rhTSH)의 이용, 환자를 추적관찰 때 혈청 갑상샘글로불린의 이용 등에 대해서 다양한

견해가 있다. 또한, 진단스캔에 적절한 방사성요오드(I-131 혹은 I-123), 갑상샘 기절효과, 갑상샘글로불린이 상승되어 있으나 전신 요오드 스캔은 음성인 환자의 치료 등과 같은 분야에 대해서도 완전히 일치된 의견만 있는 것은 아니다.

대한핵의학회지에는 여러 차례에 걸쳐 분화된 갑상샘암의 치료 특히 방사성요오드 치료에 대해 자세하게 기술된 바 있다.²⁻⁴⁾ 이번 글에서는 비교적 널리 받아들여지고 있는 치료 원칙과 아직 논란이 되고 있는 분야에서 새롭게 밝혀진 내용을 중심으로 저자가 전에 기고하였던 글과 중복을 가능하면 피하여 기술하고자 하였다.⁴⁾ 아울러 최근에 발표된 미국 갑상샘학회의 진료지침을 인용하였다.⁵⁾

분화된 갑상샘암의 병기

갑상샘암의 병기분류에는 여러 방법이 있다.^{1,6-12)} 병기 분류는 환자의 예후 예측과 추적관찰을 계획하는데 중요한 정보를 제공하므로 수술 후 정보를 바탕으로 결정하여 사용해야 한다. 현재까지 치료의 효과 및 예후에 대한 연구가 후향적으로 이루어질 수 밖에 없어 상이한 결과를 나타내기도 하며, 여러 가지 분류법에 따라 차이가 있다. 일반적으로 AJCC (American Joint Committee on Cancer)의 TNM 분류법이 널리 사용되는데, 2002년 발표된 분류법에서 T1 병

• Received: 2006. 4. 6. • Accepted: 2006. 4. 12.
• Address for reprints: Sang Kyun Bae, M.D., Department of Nuclear Medicine, Inje University College of Medicine, #633-165 Gaegum-dong, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: 82-51-890-6318, Fax: 82-51-895-2353
E-mail: sbae@inje.ac.kr

기는 종양의 크기를 2 cm 이하로 정하고 있다.¹³⁾ AJCC 병기분류법에서는 45세 이하의 환자는 원격전이 없으면 1기로 분류되며, 원격전이가 있으면 2기로 분류된다. 이들 저위험군의 환자들에서 생존율의 차이는 크지 않더라도 재발의 위험성은 다를 수 있으나 이를 나누지 않고 있는 단점이 있다. 또한 기존의 대부분의 논문에서 갑상선암의 크기를 1-1.5 cm를 기준으로 환자의 예후 및 치료를 분석한 것이어서 바뀐 분류에 따른 분석은 앞으로 연구가 더 필요하다.

수술의 범위

수술은 분화된 갑상샘암의 치료에 있어서 가장 중요한 치료법이다. 대부분의 갑상샘암 환자의 예후가 좋기 때문에 적절한 수술범위를 결정하는데 대해 논란이 있다. 갑상샘암의 수술의 목적은 세포검사에서 불확실한 경우의 진단, 갑상샘암의 제거, 병기결정, 방사성요오드를 이용한 잔류갑상샘의 제거를 위한 준비 등을 들 수 있다. 암의 크기가 1-1.5 cm 이상이거나 주변조직으로 퍼져있거나 원격전이가 있거나, 두경부에 방사선조사의 과거력이 있거나, 직계가족에서 갑상샘암의 병력이 있다면 전갑상샘절제술(total thyroidectomy) 또는 근전갑상샘절제술(near-total thyroidectomy)을 시행하여야 한다. 일부 저자들은 45세 이상의 환자는 재발율이 높아 이 환자들에 대해 전갑상샘절제술을 권하기도 한다. 이렇게 함으로써 국소 재발율과 사망률을 낮출 수 있다.^{18,14)} 크기가 작고 전이가 없는 저위험군에서는 엽절제술로 충분하다. 아전갑상샘절제술(subtotal thyroidectomy)은 갑상샘암의 치료에 있어서 부적절한 수술방법이다. TNM 병기에서 T1의 기준이 2 cm로 바뀔 때 따라 적절한 수술술식의 결정에 어떤 변화가 있을 지는 아직 충분한 자료가 부족하다.

림프절 절제의 범위에 대해서도 다양한 의견이 존재한다. 유두암종은 같은 쪽의 경부 및 상부 종격 림프절에 잘 전이된다. 림프절 전이는 재발율을 높이는 요소이긴 하지만,¹⁵⁻¹⁷⁾ 대부분의 연구에서 사망률에는 영향을 주지 않는 것으로 보고하고 있다.¹⁵⁾ 종양이 4 cm 이하이고, 갑상샘 내에 국한되어 있고, 완전히 절제되었다면 의심되는 국소 림프절 절제만으로 충분하다. 종양이 크거나, 분화도가 떨어지거나, 국소 침윤이 있다면 동측 근본목수술(radical neck dissection)을 하는 것이 좋다.

우연히 발견된 1 cm 이하의 미세암은 엽절제술로 충분하며, 완성 갑상샘절제술(completion thyroidectomy)이나 방사성요오드 치료가 예후를 더 좋게 한다는 보고는 없다. 하지만, 이전에 경부 방사선조사의 과거력이 있거나 갑상샘암의 가족력이 있는 경우, 반대쪽에 결절이 있는 경우, 림프절 전

이가 있는 경우, 절제한 표본에서 다발성 병터인 경우에는 완성 갑상샘절제술을 고려하여야 한다.

방사성요오드 치료

1. 방사성요오드 갑상샘제거

분화된 갑상샘암의 치료에 있어서 수술 외에 가장 효과적인 치료법은 방사성요오드(I-131) 치료이다. 넓은 의미의 방사성요오드 치료에는 잔류갑상샘 조직의 제거(ablation)와 잔류 갑상샘암이나 재발의 치료(therapy)의 개념을 포함하고 있다. 방사성요오드 치료의 목적은 수술 후에 남아 있을 수 있는 작은 암의 제거, 수술 후 남아 있는 정상 잔류갑상샘 조직을 제거함으로써 혈청 갑상샘글로불린을 갑상샘암의 종양 표지자로 사용하고자 하는 것과 암의 재발과 전이 병터를 찾는 방사성요오드 스캔의 특이도를 높이는 것이다.^{6,18)} 여러 후향적 연구결과를 보면 방사성요오드 치료 후 재발률은 50% 가까이 감소하며,^{1,16,19,20)} 종양의 크기가 1-1.5 cm 이상이거나, 다발성이거나, 주변 연조직으로 침윤이 있는 경우에 사망률이 감소하였다.^{1,8)} 하지만, Mayo 클리닉의 연구에서는 저위험군의 환자에서 방사성요오드 치료는 사망률이나 재발률에 영향을 주지 않았다.²¹⁾ 반면에 Logue 등²²⁾은 수술경계로부터 2 mm 이내에 있는 1기 유두암 환자에서 방사성요오드 치료가 국소 재발률을 낮추는데 유용하다고 보고하였다. 이러한 상반되는 자료를 고려할 때, 방사성요오드 치료는 그 위험 및 비용 등과 치료로 인한 이득을 고려하여 결정하여야 한다. 이러한 현재까지의 연구결과로 보아 진정한 의미의 전갑상샘절제술을 받은 저위험군 환자(진단 때 종양의 크기가 1-1.5 cm 이하이며 나이가 45세 이하인 군)에서는 방사성요오드 치료가 필요하지 않은 것으로 생각된다. 반면에 종양의 크기가 1-1.5 cm 이상이거나, 림프절 전이나 갑상샘 밖으로 침윤이 있거나, 하나 이상의 병터가 있는 환자에서는 방사성요오드 치료를 하는 것이 좋다. 저자에 따라서는 진단 때 나이가 45세 이상이면 방사성요오드 치료를 권하기도 한다.^{1,23)} 미국갑상샘학회의 진료지침에서는 AJCC 병기 3,4기 환자, 45세 이하에서 모든 2기 환자, 45세 이상에서 대부분의 2기 환자, 일부의 1기 환자(다발 병터, 림프절 전이, 갑상샘 밖으로 침윤이나 혈관침범이 있는 경우)에서 방사성요오드를 이용한 갑상샘제거를 권하고 있다.⁵⁾

방사성요오드 치료를 위해서 갑상샘호르몬(T4)을 최소한 3주간 중단하거나, T3 약제를 2-4주간 복용하다가 2주간 중단하여 혈청 갑상샘자극호르몬(TSH)이 30 mU/L 이상이 되도록 하여야 한다. 이로 인한 갑상샘기능저하증을 피하기 위해 유전자재조합 인간 갑상샘자극호르몬을 사용할 수도 있

다. 여기에 대해서는 다시 아래에 기술하였다.

수술 후 첫 방사성요오드 치료 전에 방사성요오드 진단스캔을 하는 것에 대해 여러 가지 의견이 있다. 진단스캔을 주장하는 이유로는 첫째, 약 5-10%의 환자에서는 잔류 갑상샘 조직이 없어 방사성요오드 치료가 필요하지 않으며, 둘째, 진단스캔에서 잔류 갑상샘 조직의 방사성요오드 섭취정도를 평가하여 치료용량을 결정하는데 도움을 줄 수 있으며, 셋째, 전이가 있는 환자에서 전이 병터를 확인하여 필요한 치료용량을 투여할 수 있다는 것이다.²⁴⁾ 반면에, 대부분의 환자에서는 스캔이 방사성요오드 치료용량을 결정하는데 아무런 영향을 미치지 않으며, I-131로 진단 스캔을 얻었을 경우 소위 기절효과(stunning)로 인해 치료효과가 떨어질 수 있어 진단스캔이 필요 없다는 의견도 있다. 따라서 대부분의 환자에서는 진단스캔 없이 잔류갑상샘제거를 위한 방사성요오드 치료를 할 수 있으나, 갑상샘 잔류조직에 대한 정보가 부족하거나, 이러한 결과로 인해 치료용량이 바뀔 가능성이 있는 환자에서는 기절효과를 줄이기 위해 적은 용량의 I-131을 이용하거나 I-123을 이용하여 진단스캔을 하여야 한다.

방사성요오드를 투여할 때 갑상샘자극호르몬을 일정 농도 이상 올리는 것과 함께 체내 요오드 풀을 낮추기 위해 1-2주간 저요오드 식사를 하도록 하여야 한다. 우리나라 사람의 식생활에 소금과 소금이 포함된 된장, 고추장 등 양념이 차지하는 위치로 인해 환자들이 저요오드 식사를 견디기 어려워하는 경우가 흔하다. 우리나라 실정에 맞는 저요오드 식단을 개발하고 교육하는 것이 필요하다.

방사성요오드를 이용한 갑상샘제거의 방법에 저용량(1,110 MBq 이내)을 사용하는 것과 고용량(3.7-5.5 GBq)을 사용하는 방법이 있다. 저용량은 외래에서 투여할 수 있는 장점이 있으나 고용량을 사용한 경우에 비해 성공률이 낮고 이후에 방사성요오드 치료를 할 때 방사성요오드를 섭취하는 능력을 떨어뜨릴 우려가 있다. 잔류 갑상샘조직을 제거하는 목적일 때는 대개 1,110-3,700 MBq을 사용하며 50-70%에서 60-90%의 성공률을 보고하고 있다.^{25,26)} 잔류 갑상샘암 여부가 확실하지 않거나 가능성이 큰 경우는 더 많은 용량의 I-131을 이용한다.

치료 용량의 방사성요오드 투여 후 5-8일에 스캔을 얻는다. 치료 후 스캔에서 10-26%의 환자에서 추가적인 전이병터를 발견한다고 보고하고 있다.^{27,28)} 새로운 병터는 대개 경부, 폐, 종격이며, 약 10%의 환자에서 병기가 바뀌고 9-15%의 환자에서 치료원칙에 변화가 있다.²⁷⁻²⁹⁾

2. 림프절, 원격전이암의 방사성요오드 치료

후적 검사 중 림프절 전이가 발견되어 수술로 제거할 수

있으면 수술하는 것이 원칙이다. 림프절이나 주변조직으로 침윤이 있었을 때 수술 후 보조적으로 방사성요오드 치료를 한다.

방사성요오드의 용량을 결정함에 있어서 경험적으로 정해진 일정한 용량을 투여하는 경우와 방사선량측정(dosimetry)을 통해 정하는 방법이 있다. 방사선량측정법은 전신 방사선량측정법과 국소 방사선량측정법으로 나눌 수 있다. 전신 방사선량측정법은 골수와 폐에 정해진 한도 이하의 방사선량이 가도록 최대량을 계산하는 것이고, 국소 방사선량측정법은 목표가 되는 종양에 치사량이 전해지도록 하는 것이다. 방사선량측정을 통한 치료는 각 개인의 갑상샘암 치료에 유용한 도구이긴 하지만 소수의 기관에서만 행해지고 있고 경험적인 용량을 이용한 치료에 비해 더 효과적이라는 자료는 없다. 따라서 방사선량측정을 이용한 치료는 원격전이가 있어 많은 양의 방사성요오드를 투여해야 할 경우나 신부전이 있는 특수한 상황에서 종종 사용된다.

폐전이암은 병터의 크기, 방사성요오드 섭취능력 등이 치료 효과를 예측하는 중요한 인자이다. 미세전이암은 방사성요오드로 치료하여야 하며, 반응이 있는 한 6-12개월마다 재치료한다. 큰 결절로 이루어진 폐전이암도 방사성요오드 섭취능력이 있으면 방사성요오드로 치료할 수 있다. 방사성요오드를 어느 용량으로 얼마나 자주 투여할 지는 치료에 대한 반응, 질병의 진행 정도, 환자의 나이, 병터의 크기, 다른 전이암의 유무 등을 고려하여 결정하여야 한다.³⁰⁾ 큰 결절로 이루어진 폐전이암도 치료에 반응이 있으면 계속 치료할 수 있으나, 완전관해는 드물다. 방사성요오드 용량은 경험적 용량(3.7-11.1 GBq)을 투여하거나, 전신에 48시간에 남는 양이 2.96 GBq, 골수에 200 cGy 이하가 되는 양을 방사선량측정을 통해 투여한다.

단독 폐전이암은 수술로 제거하면 생존율을 향상시킬 수 있다. 방사성요오드를 섭취하는 폐전이가 있으면 방사성요오드 치료로 생존율을 향상시킬 수 있다.³¹⁾ 방사성요오드 용량은 경험적 용량(5.55-11.1 GBq mCi)을 투여하거나, 방사선량측정을 통해 투여한다.

3. 방사성요오드 치료의 합병증

방사성요오드 치료 후 일시적으로 맛을 느끼는 감각의 소실, 침샘염 등이 생길 수 있다. 침샘의 손상을 예방하기 위해 amifostine, 수분섭취, 신맛을 내는 사탕, 콜린성제 등을 사용한다.³²⁾ 하지만 이들 예방법의 효능에 대해서는 자료가 아직 불충분하다. 방사성요오드 복용 후 1시간 내에 신맛을 내는 사탕을 먹으면 오히려 침샘의 손상을 증가시킬 수 있다는 보고도 있다.³³⁾ 구강건조가 있으면 치아우식의 위험이 커지므로 예방을 위해 치과 진료를 받도록 한다.

장기간의 추적관찰 연구에서 이차 암(폐나 연조직 종양, 직장결장암, 침샘종양, 백혈병 등)의 발생을 보고하고 있다.³⁴⁾ 이차 암의 발생은 방사성요오드의 용량과 관계가 있다. 또한 갑상샘암을 가진 여성에서 유방암의 위험이 높다는 보고도 있다.³⁵⁾ 하지만, 일반인에 비해 더 철저한 선별검사를 하는 것에 대한 뚜렷한 이득의 증거가 없어 일반적으로 환자의 나이에 맞는 암의 선별검사를 하는 것이 추천된다.

골수독성을 줄이기 위해 혈액으로의 방사선량은 200 cGy 가 넘지 않아야 한다. 경한 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증이 일시적으로 나타나며 대개 3개월 내에 정상으로 회복된다. 방사성요오드 치료를 수 차례 받은 환자에서 백혈구, 혈소판 수가 약간 감소되어 지속될 수 있다.

I-131 치료 후 여성에서 일시적인 난소기능장애로 무월경 혹은 성선자극호르몬의 상승이 관찰된다는 보고가 있다. 하지만 불임, 유산, 태아의 기형이 증가하지는 않는다. 방사성요오드 치료를 받는 여성은 6-12개월간 피임하도록 하여야 한다.

갑상샘호르몬 억제요법

갑상샘암의 치료에 있어서 갑상샘자극호르몬을 억제하기 위한 갑상샘호르몬 투여의 이론적 근거는 첫째, 갑상샘암 세포가 갑상샘자극호르몬에 반응하는 실험적 결과와, 둘째, 갑상샘호르몬을 중단했을 때 갑상샘암이 진행되었다는 보고, 셋째, 갑상샘호르몬 투여에 따른 재발률의 차이에 대한 보고, 넷째, 갑상샘자극호르몬 억제 이후 혈청 갑상샘글로불린의 변화 등으로 설명할 수 있다. 하지만, 갑상샘자극호르몬을 억제하기 위한 갑상샘호르몬 투여는 정도의 갑상샘종축증을 일으켜 골손실을 촉진하고 심방세동의 위험을 증가시킬 수 있다.

갑상샘호르몬 투여에 의한 골손실은 폐경기 후 여성에서 관찰되며 폐경기 전 여성이나 남성에서는 관찰되지 않는다.³⁶⁻³⁹⁾ 갑상샘호르몬 투여를 받고 있는 폐경기후 여성에서는 골밀도를 측정하여 필요하다면 비스포스포네이트(bisphosphonate) 등으로 치료를 고려해야 한다.⁴⁰⁻⁴²⁾

갑상샘호르몬 투여에 의한 심장위험은 매우 낮다. 심장질환이 없는 대부분의 환자에서 갑상샘자극호르몬 치를 0.1 mU/L이하로 억제할 용량의 갑상샘호르몬을 첫 5년간 투여한다. 지속적으로 질환이 남아 있는 환자에서는 갑상샘자극호르몬 치를 계속 0.1 mU/L이하로 유지한다. 재발이나 잔류병태가 없는 환자에서는 그 이후 5-10년간 갑상샘자극호르몬 치를 0.1-0.5 mU/L로 유지하도록 갑상샘호르몬을 줄인다. 관해가 이루어지고 재발의 위험이 낮은 환자에서는 갑상샘자극호르몬 치를 정상 하향치(0.3 - 2 mU/L)내에 유지하

도록 한다.⁵⁾

유전자재조합 인간 갑상샘자극호르몬 (recombinant human thyrotropin; rhTSH)

갑상샘암의 재발을 발견하기 위해 주기적으로 혈청 갑상샘글로불린을 측정하며 방사성요오드 전신스캔을 시행한다. 갑상샘세포에서 갑상샘글로불린을 생성하는 것과 요오드를 섭취하는 과정은 모두 갑상샘자극호르몬의 영향을 받는다. 따라서 검사를 위해 갑상샘호르몬 복용을 중단하여 갑상샘자극호르몬을 상승시킨다. 하지만, 이것은 갑상샘기능저하 증상을 초래하고, 존재할 수 있는 갑상샘암세포를 자극할 가능성이 있으며, 일부 환자에서는 갑상샘자극호르몬 치가 원하는 수준까지 상승하지 않는 문제점을 가지고 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 유전자재조합 인간 갑상샘자극호르몬을 사용할 수 있다. 현재까지의 여러 보고들을 볼 때 갑상샘호르몬 복용을 중단하여 얻은 방사성요오드 스캔 및 갑상샘글로불린 검사와 갑상샘자극호르몬을 주사한 후 얻은 검사 결과 사이에 유의한 차이가 없다.⁴³⁻⁴⁶⁾

현재 유전자재조합 인간 갑상샘자극호르몬은 미국 식약청에서 진단목적으로만 허가되어 있으며, 치료 때 사용할 수 있을 지에 대해서는 임상연구 중이다.⁴⁷⁾ 따라서 아직은 수술 후 방사성요오드를 이용한 갑상샘제거에는 갑상샘자극호르몬 주사가 적응이 되지 않으며, 재발의 위험이 크거나 림프절 혹은 원격 전이가 있는 환자에서와 같이 방사성요오드 치료가 필요한 경우에도 갑상샘자극호르몬 주사가 적응이 되지 않는다. 현재까지의 임상연구결과에 따르면 갑상샘자극호르몬 투여 후 방사성요오드 치료는 갑상샘호르몬 복용을 중단한 후 치료 성적과 유사한 결과를 보이고 있다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 아직은 더 많은 전향적인 연구가 필요한 상태이며 대체로 갑상샘기능저하의 합병증 위험이 높은 환자에서만 갑상샘자극호르몬을 사용한 치료를 권하고 있다. 유럽에서는 2005년 초부터 치료 때 사용할 목적으로도 허가되었다. 우리나라에서는 엄격한 건강보험 기준에 의해 진단 목적으로 사용할 때도 보험혜택을 거의 보지 못하고 고가여서 사용이 제한적이다.

추적검사-혈청 갑상샘글로불린 측정과 방사성요오드 전신스캔

1. 혈청 갑상샘글로불린

갑상샘글로불린은 갑상샘호르몬의 생합성에 전구물질로 사용되는 단백질이며, 갑상샘조직에 특이성을 가지고 있다. 혈청 갑상샘글로불린의 존재는 갑상샘절제술과 방사성요오

드 치료를 받은 환자에서 체내에 갑상샘조직이 존재함을 나타내는 매우 유용한 종양 표지자이다. 갑상샘글로불린 측정의 예민도가 높아짐에 따라 갑상샘암 환자의 추적검사에 필수적인 검사항목이 되었다. 갑상샘자극호르몬은 갑상샘글로불린 유전자의 전사, 단백질 유리 등을 자극하여 혈청내 갑상샘글로불린의 농도를 증가시킨다. 또한, 혈청 갑상샘글로불린의 농도는 종양 부하와 대체로 비례한다.

갑상샘글로불린 측정의 제한점은 항갑상샘글로불린 항체가 혈청에 존재하면 면역계수법(immunometric assay)으로 낮게 측정되거나 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 높게 측정될 수 있다는 점이다.^{51,52)} 갑상샘암 환자에서 항갑상샘글로불린 항체는 약 20-25%의 환자에서 발견된다.^{53,54)} 이러한 항체에 의한 갑상샘글로불린 측정의 간섭은 갑상샘암 환자의 재발 혹은 전이를 발견하는 것을 어렵게 만들 위험을 안고 있으므로, 혈청 갑상샘글로불린 농도를 해석할 때에는 공존하는 혈청 항갑상샘글로불린 항체의 존재를 함께 측정하여 판단하는 것이 중요하다.⁵⁵⁾

2. 방사성요오드 전신스캔

주기적으로 갑상샘호르몬 복용을 중단하거나 갑상샘자극호르몬을 주사한 후 방사성요오드 전신스캔을 시행하는 것이 분화된 갑상샘암 환자를 추적 관찰하는 중요한 검사이다. 갑상샘글로불린 측정과 방사성요오드 전신스캔은 상호보완적인 면이 있다.

I-131을 이용하여 진단스캔을 얻으면 stunning의 가능성이 있다. 즉, 진단스캔 때 노출된 방사성요오드에 의해 갑상샘암이 손상을 받아 치료 용량을 투여했을 때 치료효과가 떨어질 수 있다.^{56,57)}

I-123은 물리적 특성이 I-131에 비해 우수하며 stunning을 일으키지 않아 방사성요오드 전신스캔에 적합한 방사성요오드로 사용되고 있다.⁵⁸⁻⁶¹⁾ 우리나라에서도 과거에 비해 공급이 원활해졌고 보험적용이 됨으로 해서 사용이 증가하고 있다. 하지만, 아직 해결되지 않은 몇 가지 논란거리가 있다. 첫째, I-123의 적절한 용량이 정해지지 않았다. 용량을 늘리면 진단능은 좋아지겠지만 가격과 방사능 피폭이 증가하게 된다. 둘째, I-123 투여 후 스캔을 언제 할 지에 대해서도 의견이 통일되지 않았다. 셋째, I-123 진단스캔과 I-131 진단스캔, 치료스캔의 예민도를 비교하는 더 많은 자료가 필요하다.

3. 추적 검사

갑상샘절제술과 방사성요오드 갑상샘제거를 받은 환자에서 6-12개월마다 면역계수법으로 갑상샘글로불린을 측정하여야 하며, 가능하면 같은 검사실에서 같은 검사법으로 하도

록 한다. 항갑상샘글로불린 항체도 동시에 측정하여야 한다. 방사성요오드 갑상샘제거를 받은 저위험군의 환자에서 초음파 검사가 음성이고 치료 6개월 후 갑상샘자극호르몬이 억제된 상태의 갑상샘글로불린이 음성이면 치료 12개월 후에 갑상샘호르몬을 중단하거나 갑상샘자극호르몬을 투여하여 혈청 갑상샘글로불린을 측정하여야 한다.

방사성요오드 갑상샘제거를 받은 환자에서 이 후의 진단스캔은 예민도가 낮아 임상적으로 병의 증거가 없고 갑상샘글로불린이 음성이며 경부 초음파 검사가 음성인 저위험군 환자에서는 필요하지 않다. 고위험군 환자에서는 방사성요오드 갑상샘제거 6-12개월 후 진단스캔을 하되 저용량의 I-131이나 I-123을 사용하여야 한다. 수술 후 경부 초음파 검사는 6, 12개월 후에 하고 그 이후 최소한 3-5년간은 매년 검사하여야 한다.

방사성요오드스캔 음성/혈청 갑상샘글로불린 양성 환자의 치료

진행된 갑상샘암 환자에서 갑상샘절제술 후에 재발암을 찾기 위하여 혈청 갑상샘글로불린을 측정하고 방사성요오드 전신스캔을 정기적으로 시행한다. 이 두 가지 검사에서 기능성 재발암이나 전이암이 발견되면 방사성요오드로 치료하면 좋은 치료 결과를 보인다. 그러나 일부 환자에서 이 두 검사가 일치되지 않는 경우가 있다. 이러한 경우에 적절한 진단 및 치료 방법에 대해 다양한 의견이 있다. 혈청 갑상샘글로불린은 상승되어 있으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 이유로 첫째, 갑상샘자극호르몬이 충분히 증가되지 않은 경우, 둘째, 종양의 크기가 카메라의 해상도 한계보다 작은 경우, 셋째, 체내 요오드 풀이 증가되어 있는 경우, 넷째, 종양의 탈분화 등이 거론된다.⁶²⁾

1. 영상법

갑상샘암의 방사성요오드 섭취능력에 관계없이 절제가 가능한 재발병터 혹은 전이병터를 찾아내어야 한다. 따라서 병터를 찾기위한 영상검사가 중요하다. 초음파, CT, MRI, Thallium-201 스캔, Tc-99m sestamibi 스캔, F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET 등이 사용된다.⁶³⁾ 초음파, CT, MRI 등은 해부학적 모양은 선명하게 보여주나 전신영상을 얻을 수 없고, 재발암과 정상조직의 변형과 감별하기 어려운 경우도 있다. 혈청 갑상샘글로불린은 상승되어 있으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 환자에서 FDG PET으로 갑상샘암의 재발부위를 예민하게 찾을 수 있다고 보고하고 있다.⁶⁴⁾ FDG PET은 갑상샘암의 분화도에 따라 예민도

가 다른데, 분화가 잘 된 암에서는 포도당 대사가 느려 FDG PET에서 음성으로 나올 수 있으며 분화가 나쁠수록 FDG 섭취가 증가된다.⁶⁵⁻⁶⁷⁾ 따라서 FDG PET은 방사성요오드 스캔이 음성인 환자에서 유용한 검사법이다. 또한 FDG 섭취 정도는 갑상샘글로불린 합성, 종양의 탈분화 정도, 갑상샘자극호르몬의 상승정도와 비례한다.^{68,69)}

2. 치료

혈청 갑상샘글로불린은 상승되어 있으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 환자의 적절한 처치에 대해서 일치된 의견은 없다. 일단, 이들 환자에서 영상검사에 병터를 확인하여 수술이 가능하면 수술로 제거한다. 병터를 수술로 제거할 수 없을 때 고용량의 방사성요오드(3.7-7.4 GBq)를 이용한 치료를 시도할 수 있다.^{62,70)} 하지만 이러한 경험적인 치료방법에 대해 논란이 있다.^{71,72)} 이러한 경우에 외부 방사선조사를 권하기도 한다.⁷³⁾

혈청 갑상샘글로불린은 상승되어 있으나 방사성요오드 전신스캔이 음성인 환자에서 영상검사에서 병터가 관찰되지 않으면 고용량의 방사성요오드를 이용한 경험적인 치료도 도움이 될 수 있다. 이들 병터는 진단스캔의 해상도 이하의 미세병변일 가능성이 크며, 방사성요오드 치료 후 스캔에서 양성을 보이는 경우가 많다. Schlumberger 등⁷⁴⁾은 치료후 스캔이 음성이 될 때까지 추적 용량이 22.2 GBq이 될 때까지 방사성요오드를 투여할 것을 권하고 있다.

방사성요오드 치료가 효과가 없는 환자에서는 갑상샘호르몬 억제요법, 외부 방사선조사, 화학요법, 고주파 절제, 화학색전술 등을 고려할 수 있다.

3. 재분화치료

갑상샘암 세포를 재분화시키는 능력이 있어 관심을 모으고 있는 비타민 A 유도체 retinoic acid는 여러 종류의 암에서 화학요법제로 사용되고 있다. 인간의 갑상샘암 세포에서 retinoic acid의 효과는 Van Herle 등⁷⁵⁾이 처음으로 보고하였다. 이들은 8주간의 retinoic acid 처치가 갑상샘암의 세포수 및 생존능을 감소시키며, retinoic acid로 처리한 세포에서 방사성요오드의 섭취가 증가함을 보였다. 현재까지의 임상연구 결과 20-40%의 환자에서 방사성요오드 섭취가 증가하였으나 재분화치료의 임상적 유용성은 아직 불명확하다.

4. 유전자 치료

수술, 방사성요오드 치료, 갑상샘호르몬제 등 여러 가지 방법으로 치료를 하더라도 이들 치료에 효과가 없는 환자가 존재하며, 이를 해결하기 위한 방법의 하나로 유전자치료가

연구되고 있다. 유전자치료에는 여러 가지 접근법들이 있는데, 예를 들어 결손되었거나 변이가 일어난 유전자의 기능을 되돌리는 치료(corrective gene therapy), 세포사를 일으키는 외인성 유전자를 전달하는 방법(cytoreductive gene therapy), 종양에 대한 면역반응을 증진하는 방법(immunomodulatory gene therapy) 등이 연구되고 있다.⁷⁶⁾ 갑상샘암에서는 sodium iodide symporter (NIS) 유전자를 전달하는 방법이 연구되고 있다.

갑상샘세포는 NIS 발현을 통해 요오드를 섭취하는 능력을 갖게 되어 방사성요오드를 이용한 영상검사와 치료가 가능하다. NIS 유전자의 cloning을 통해 갑상샘의 요오드 대사 과정에 대한 정보 뿐 아니라 강력한 진단 및 치료 유전자를 얻게 되었다.^{77,78)} 분화도가 낮은 갑상샘암을 앓고 있는 환자에게 NIS 유전자를 전달함으로써 방사성요오드 치료 효과를 기대할 수 있다.⁷⁹⁻⁸¹⁾ 최근에는 NIS 유전자 전달 후 방사성요오드 대신에 At-211, Re-188 등을 이용한 치료가 소개되고 있다.⁸²⁻⁸⁴⁾ 또한, 갑상샘 수술암과 같이 방사성요오드를 섭취하는 능력이 없는 종양에서 NIS 유전자 전달을 통해 방사성요오드의 치료효과가 증명되기도 하였다.⁸⁵⁾

결 론

분화된 갑상샘암은 내분비종양 가운데 가장 흔한 질환이며 장기 생존율이 높은 질환이다. 잘 고안된 전향적인 연구 결과가 없어 분화된 갑상샘암의 가장 좋은 치료방법을 결정하기는 어려울 수 있다. 하지만, 그 동안의 광범위한 후향적 연구결과와 경험을 통해 갑상샘암의 치료에 어느 정도 성공하고 있다. 그러나, 일부 환자에서는 통상적인 수술과 방사성요오드 치료에 반응을 하지 않고, 광범위한 전이를 보이며 생명을 위협할 수 있다.

이 글에서는 비교적 널리 받아들여지고 있는 치료원칙과 새롭게 밝혀진 내용을 중심으로 갑상샘암의 수술, 방사성요오드 치료, 추적 검사 등에 대해 기술하였다. 갑상샘암은 두 경부외과학, 내분비 내과학, 핵의학, 방사선종양학, 병리학, 영상의학 등 여러 분야의 전문가들이 환자의 진단과 치료에 참여하는 것이 필요한 분야이다. 우리나라에서도 이들 전문가들이 모여 우리나라 실정에 맞춘 갑상샘암 진료 지침과 환자 교육용 자료 등을 만드는 것이 필요한 시점이라 생각된다.

References

1. 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.
2. Hong SW. Radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer. *Korean J Nucl Med* 2000;34:265-75.
 3. Song YK. Treatment of differentiated thyroid cancer. *Korean J Nucl Med* 2002;36:77-97.
 4. Bae SK. Radioiodine therapy of thyroid disease. *Korean J Nucl Med* 2001;35:11-8p.
 5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-41.
 6. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-7.
 7. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the mayo clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26:879-85.
 8. 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.
 9. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid cancer cooperative group. *Eur J Cancer* 1979;15:1033-41.
 10. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
 11. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1131-6.
 12. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: Initial analysis of staging and outcome. National thyroid cancer treatment cooperative study registry group. *Cancer* 1998;83:1012-21.
 13. Thyroid. In: Green FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. Sixth edition. New York: Springer, 2002.
 14. Soh EY, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:115-39.
 15. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:43-63.
 16. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. And german thyroid cancer study group. An American college of surgeons commission on cancer patient care evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
 17. Goss M, D'Amico S, Mobiglia A, Sargiotto A, Deandrea M. Surgical approach to cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Tumori* 2002;88:S47-8.
 18. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope* 2003;113:2102-7.
 19. Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, Pauker SG. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma. A decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:741-60.
 20. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American thyroid association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72.
 21. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: Insights gained from the mayo clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002;113:241-60.
 22. Logue JP, Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ. Radioiodine ablation of residual tissue in thyroid cancer: Relationship between administered activity, neck uptake and outcome. *Br J Radiol* 1994;67:1127-31.
 23. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of ¹³¹I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:28S-37S.
 24. Ringel MD, Ladenson PW. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:97-116.
 25. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937-41.
 26. Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med* 1999;43:313-23.
 27. Fatourechì V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechì GZ, Thorson LM, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10:573-7.
 28. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD, Jr., Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:629-34.
 29. Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: An unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004;29:795-8.
 30. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:12-9.
 31. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1568-73.
 32. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:265-71.
 33. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46:261-6.
 34. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-44.
 35. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92:225-31.
 36. Campos-Pastor MM, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Ruiz de Almodovar M, Jodar Gimeno E. Bone mass in females with different thyroid disorders: Influence of menopausal status. *Bone Miner* 1993;21:1-8.
 37. Florkowski CM, Brownlie BE, Elliot JR, Ayling EM, Turner JG. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma. *N Z Med J* 1993;106:443-4.

38. Gouveia CH, Jorgetti V, Bianco AC. Effects of thyroid hormone administration and estrogen deficiency on bone mass of female rats. *J Bone Miner Res* 1997;12:2098-107.
39. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly men. *Arch Intern Med* 1995;155:2005-7.
40. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L, et al. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: Bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2324-30.
41. Rosen HN, Moses AC, Gundberg C, Kung VT, Seyedin SM, Chen T, et al. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:664-9.
42. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *Jama* 1994;271:1245-9.
43. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-96.
44. Ladenson PW. Recombinant thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in evaluating patients with thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2000;30:98-106.
45. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-85.
46. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:619-25.
47. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. RhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: A comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:49-64.
48. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Robbins H, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001;11:865-9.
49. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3242-7.
50. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi ¹³¹I: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human tsh or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4063-8.
51. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Marino M, Manetti L, Pacini F, et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: An unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:468-72.
52. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841-63.
53. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41.
54. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999;9:435-41.
55. Park YJ. The measurement of serum thyroglobulin levels. *J Kor Soc Endocrinol* 2004;19:120-6.
56. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid* 1994;4:49-54.
57. Hurley JR. Management of thyroid cancer: Radioiodine ablation, "stunning," and treatment of thyroglobulin-positive, ¹³¹I scan-negative patients. *Endocr Pract* 2000;6:401-6.
58. Grunwald F, Briele B, Biersack HJ. Non-¹³¹I -scintigraphy in the treatment and follow-up of thyroid cancer. Single-photon-emitters or FDG-PET? *Q J Nucl Med* 1999;43:195-206.
59. Mandel SJ, Shankar LK, Benard F, Yamamoto A, Alavi A. Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2001;26:6-9.
60. Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, Sibtain A, Plowman PN, Grossman AB, et al. The role of ¹²³I -diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to ¹³¹I -scanning: Avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin Endocrinol* 2001;55:515-21.
61. de Geus-Oei LF, Oei HY, Hennemann G, Krenning EP. Sensitivity of ¹²³I whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:768-74.
62. Clark OH, Hoelting T. Management of patients with differentiated thyroid cancer who have positive serum thyroglobulin levels and negative radioiodine scans. *Thyroid* 1994;4:501-5.
63. Chung J-K. Management of recurrent thyroid carcinoma with negative diagnostic radioiodine whole-body scan. *Korean J Nucl Med* 2001; 35:117-24.
64. Yeo JS. The role of PET in thyroid cancer. *Korean J Nucl Med* 2002;36:147-54.
65. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37:1468-72.
66. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. *J Nucl Med* 2001;42:71-6.
67. Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002;37:169-74.
68. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-d-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:91-5.
69. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:641-7.
70. 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;80:1488-92.
71. McDougall IR. ¹³¹I treatment of ¹³¹I negative whole body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: What is being treated? *Thyroid* 1997;7:669-72.
72. Mazzaferri EL. Treating high thyroglobulin with radioiodine: A

- magic bullet or a shot in the dark? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1485-7.
73. Fatourechhi 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;30:107-14.
 74. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. ¹³¹I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-6.
 75. Van Herle AJ, Agatep ML, Padua DN, 3rd, Totanes TL, Canlapan DV, Van Herle HM, et al. Effects of 13 cis-retinoic acid on growth and differentiation of human follicular carcinoma cells (UCLA R0 82 W-1) in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:755-63.
 76. Spitzweg C, Morris JC. Gene therapy for thyroid cancer: Current status and future prospects. *Thyroid* 2004;14:424-34.
 77. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458-60.
 78. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339-45.
 79. Smit JW, Schroder-van der Elst JP, Karperien M, Que I, van der Pluijm G, Goslings B, et al. Reestablishment of in vitro and in vivo iodide uptake by transfection of the human sodium iodide symporter (hNIS) in a hnis defective human thyroid carcinoma cell line. *Thyroid* 2000;10:939-43.
 80. Smit JW, Schroder-van der Elst JP, Karperien M, Que I, Stokkel M, van der Heide D, et al. Iodide kinetics and experimental ¹³¹I therapy in a xenotransplanted human sodium-iodide symporter-transfected human follicular thyroid carcinoma cell line. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1247-53.
 81. Petrich T, Knapp WH, Potter E. Functional activity of human sodium/iodide symporter in tumor cell lines. *Nuklearmedizin* 2003;42:15-8.
 82. Carlin S, Mairs RJ, Welsh P, Zalutsky MR. Sodium-iodide symporter (NIS)-mediated accumulation of [²¹¹At]astatide in nis-transfected human cancer cells. *Nucl Med Biol* 2002;29:729-39.
 83. Dadachova E, Bouzahzah B, Zuckier LS, Pestell RG. Rhenium-188 as an alternative to iodine-131 for treatment of breast tumors expressing the sodium/iodide symporter (NIS). *Nucl Med Biol* 2002;29:13-8.
 84. Petrich T, Helmeke HJ, Meyer GJ, Knapp WH, Potter E. Establishment of radioactive astatine and iodine uptake in cancer cell lines expressing the human sodium/iodide symporter. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:842-54.
 85. Cengic N, Baker CH, Schutz M, Goke B, Morris JC, Spitzweg C. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissue-specific sodium iodide symporter gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4457-64.