

등

향

갑상선암에서 핵의학의 최신 동향



김 덕 윤

경희대학병원 핵의학과

갑상선은 목의 앞부분에 있는 방패 모양의 장기로 갑상선호르몬을 생산한다. 갑상선호르몬은 우리 몸의 대사를 활성화시키는 매우 중요한 호르몬으로, 과잉 생산되면 갑상선기능항진증, 부족하면 갑상선기능저하증을 초래한다. 또한 갑상선에서는 여러 종류의 양성, 악성 종양이 발생하기도 하고 갑상선염이라는 질환도 알려져 있다.

옥소는 갑상선호르몬을 생산하는데 있어 가장 중요한 재료이다. 갑상선 호르몬 생산의 첫 번째 단계는 혈중에 있는 옥소를 갑상선 세포내로 섭취하는 것으로 혈중 농도의 20-40배까지 농축시킬 수 있다. 따라서 방사성 옥소는 갑상선암의 치료에 1941년 처음 이용된 이후 갑상선의 기능 평가와 갑상선기능항진증의 치료에 중요한 역할을 하였다. 특히 갑상선암의 재발, 전이 병소 확인과 치료에 있어 가장 중요한 진단 및 치료 방법으로 알려져 있고 지난 50년간 많은 임상경험이 축적되어 있다.

최근에는 분자생물학의 발전으로 방사성옥소가 갑상선에서 대사되는 과정을 보다 정확하게 알 수 있게 됨에 따라 갑상선암 진료에 있어 새로운 국면을 맞게 되었다. 특히 국내 핵의학 연구의 활성화와 함께 이 분야에서 국제적으로 인정받는 좋은 연구들이 많이 나오고 있는 것은 매우 고무적이다. 금년 9월에 핵의학의 가장 권위있는 학술잡지인 Journal of Nuclear Medicine에 국내 학자의 리뷰 논문이 게재된 것은 이를 증명하는 좋은 예이다.

여기서는 갑상선암에서 현재 시행되는 핵의학적 진료에 대하여 간략한 리뷰와 함께 새

롭게 정립되고 임상적으로 적용되는 내용에 대하여 소개하고자 한다.

1. 갑상선암의 핵의학 검사와 치료

갑상선암은 암세포인데도 불구하고 옥소를 섭취하고 뇌하수체에서 분비되는 갑상선분비자극호르몬 (Thyroid stimulating hormone, 이하 TSH)에 의존적으로 성장하는 등 정상 갑상선세포가 지니는 특성을 상당히 많이 지니고 있다. 이런 이유로 예후가 비교적 좋은 것으로 알려져 있고 방사성옥소가 갑상선암의 진단과 치료에 널리 이용되고 있다.

1.1. 수술

갑상선암으로 진단되면 첫 단계의 치료는 수술이다. 가능한 한 국소적인 암조직은 전부 제거하는 것이 좋으나 얼마나 적극적으로 수술범위를 결정하는가에 대해서는 아직도 일부 논란이 있다. 갑상선암이 한쪽 엽에 국한되어 있더라도 대개는 갑상선전절제 (total thyroidectomy)나 근절제 (near-total thyroidectomy) 혹은 아전절제 (subtotal thyroidectomy)를 시행하게 된다. 그 이유는 갑상선암 부위만 절제하는 수술에 비하여 재발이 적고 생존율이 증가되는 것이 오랜 기간동안의 연구결과 증명되었기 때문이다.

또한 갑상선 전절제술을 시행하여 갑상선 조직이 거의 남아 있지 않을 경우에만 방사성 옥소를 투여하여 전신 스캔을 시행할 수 있

고 혈청 갑상선글로불린을 측정하여 재발 또는 전이 여부를 평가할 수 있기 때문이다. 수술후 갑상선의 잔여조직이 많을 수록 방사성옥소를 투여하여 파괴하기가 힘들다.

1.2. 갑상선 잔여조직의 파괴

갑상선 전절제 혹은 아전절제를 받은 환자의 대부분은 수술후 바로 방사성옥소를 투여하여 남은 갑상선 잔여조직을 제거한다. 아무리 전절제술을 시행했다고 하여도 갑상선과 인접해 있는 부갑상선을 보존하는 과정에서 갑상선 피막의 일부나 약간의 정상 갑상선 조직이 남게 된다. 남은 갑상선 조직은 전이 병소에 비하여 옥소에 대한 친화력이 높으므로 전이 병소의 진단과 방사성 옥소 치료에 방해가 되기 때문에 제거하여야 한다. 일반적으로 아전절제만을 시행한 경우 75-100mCi의 고용량을 투여하는 것이 30-50mCi의 저용량 투여보다 확실하게 잔여조직을 제거할 수 있다. 그러나 30mCi 이상의 용량을 투여하려면 격리목적으로 방사선 차폐시설을 갖춘 병실에 입원해야 하므로 외래 진료만으로 30mCi를 일정 간격으로 반복 투여하는 방법도 사용된다.

1.3. 환자의 추적 검사

가. 혈청 갑상선글로불린의 측정

갑상선글로불린은 정상 갑상선에서 생산되는 단백질이지만 분화된 갑상선암 세포에서도 생산된다. 따라서 갑상선 절제술후 혈액

검사에서 갑상선글로불린이 나온다는 것은 정상 갑상선 조직이나 잘 분화된 갑상선암 조직이 어딘가에 있다는 것을 암시한다. 특히 방사성옥소로 갑상선 조직을 완전히 제거한 후에도 갑상선글로불린이 양성으로 나오면 갑상선암의 재발이나 원격전이를 의미한다. 혈청 갑상선글로불린은 매우 민감하게 재발이나 전이 병소를 찾아내므로 전신 스캔에서 음성이라도 갑상선글로불린이 양성이면 갑상선암 조직이 남아 있을 가능성이 높다. 방사성 옥소의 고용량 치료후 스캔을 다시 시행하면 상당수에서 진단스캔에서는 관찰되지 않았던 전이병소가 발견된다. 또한 ^{201}Tl 이나 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, PET 등을 시행하면 스캔상 찾아내지 못한 병소를 발견하기도 한다. 반대로 갑상선글로불린이 음성으로 측정되어도 전신 스캔상 병소가 발견되기도 하는데 갑상선글로불린에 대한 자가항체가 있는 경우 실제값보다 매우 낮게 측정되기 때문이다. 따라서 전신스캔, 갑상선글로불린은 서로 보완적인 성격의 검사이다.

나. 진단적 전신 스캔

갑상선제거술후 갑상선암의 재발이나 원격 전이를 찾아내기 위하여 방사성옥소로 전신 스캔을 시행한다. 갑상선 암세포가 옥소를 섭취하는 능력은 정상 갑상선 세포에 비하여 떨어지기 때문에 뇌하수체에서 분비되는 TSH가 30 mU/L 이상으로 상승되어 충분히 자극되어야 옥소가 섭취될 수 있다. 이렇게 되려면 갑상선제거술후 갑상선호르몬 부족을 보충하기 위해 투여하는 갑상선 약제를

중지해야 한다. 따라서 환자는 갑상선기능저 하증에 빠져 피곤하고 몸이 붓는 등 불편한 증상들을 감수해야 한다.

3mCi 이상의 방사성 옥소를 사용하면 이후 치료 용량을 투여할 때 치료 효과를 감소시킬 위험성이 높다. 이를 피하기 위해서는 2mCi 이하의 용량이 권장되지만 검사의 민감도가 감소하게 된다.

1.4. 갑상선암의 전이 혹은 재발 병소의 치료

전신 스캔에서 방사성옥소를 섭취하는 전이 혹은 재발 병소가 관찰되면 치료 용량의 방사성 옥소를 투여한다. 방사성옥소의 용량을 결정하는 방법은 dosimetry를 시행하는 방법 등 여러 가지가 있으나 정해진 용량을 일괄적으로 투여하는 간단한 방법이 주로 이용되고 있다. 즉 림프절 전이에는 100-150 mCi, 갑상선 피막을 침범한 국소적인 진행 병변은 150-200 mCi, 원격 전이 병소에는 200 mCi의 용량을 투여한다.

수술로 제거할 수 있는 병소는 가능한 한 수술을 시행한 후 방사성옥소로 치료하는 것이 효과적이다.

2. 갑상선암에서 핵의학의 새로운 동향

2.1. 유전자재조합 사람 갑상선자극호르몬 (Recombinant human thyrotrophin : rhTSH)의 사용

갑상선 암세포는 옥소 섭취나 갑상선글로불린 생산의 기능이 정상 세포에 비하여 감소

되어 있기 때문에 정상 갑상선이 제거되고 갑상선자극호르몬인 TSH가 충분하여야 갑상선암세포의 옥소 섭취나 갑상선글로불린의 생산을 임상적으로 관찰할 수 있다. 이를 위해서는 갑상선호르몬의 투여를 4-6주간 중단해야 하므로 환자는 이 기간중 갑상선기능저하증에 빠지게 되어 고통을 많이 겪게 된다.

rhTSH는 사람 TSH 베타 아단위의 유전자 염기서열이 밝혀진 이후 유전자재조합법에 의하여 만들어 지게 되었다. 이를 인체에 투여하면 갑상선호르몬, 옥소 섭취, 갑상선글로불린을 증가시킨다. rhTSH는 갑상선호르몬을 중단하고 TSH의 상승을 기다려 검사하는 것과 유사한 진단적 가치가 있음이 알려졌다. 따라서 갑상선호르몬 투여를 중단할 필요없이 검사를 시행할 수 있는 획기적인 전기를 마련하였다. 금년 초에는 rhTSH가 갑상선암의 진단과정에 국한하여 FDA 승인을 받았다. 즉 rhTSH 0.9 mg을 검사 1일과 2일간에 걸쳐 연속 근육주사한 후 3일째에 혈청 갑상선글로불린을 측정하여 5-10 ng/ml 이상으로 상승되어 있으면 갑상선호르몬을 중단하고 전신스캔을 시행하거나, 3일째 2-4 mCi의 I-131을 투여하고 5일째 전신스캔을 촬영하도록 한다. 여러 연구에서 rhTSH는 갑상선암의 재발, 전이병소의 치료에도 성공적으로 사용되었다. 2002년부터는 국내에서도 사용이 가능하다. rhTSH의 단점은 비싼 가격과 아직 임상적으로 더 경험이 필요하다는 것이다. 향후 많은 연구를 통하여 갑상선호르몬의 투여를 중단하지 않고도 rhTSH를 이용한 진단 및 치료 프로토

콜이 정립될 것으로 예상된다.

2.2. 갑상선암 진단에 있어 PET의 적용

FDG PET은 암세포에서 포도당 대사가 증가하는 것을 이용한 진단 방법이다. 특히 갑상선글로불린이 양성되면서 방사성옥소 전신스캔에서 섭취가 관찰되지 않는 경우 PET의 사용을 우선적으로 고려해야 한다.

FDG PET은 갑상선암의 분화도에 따라 양성율이 다르다. 분화정도가 높은 암에서는 방사성옥소가 잘 섭취되지만 포도당대사는 지연되어 PET검사에서 음성으로 나올 수 있다. 이와는 반대로 갑상선암의 분화가 나쁘면 FDG 섭취는 증가하고 방사성옥소의 섭취 능력은 소실되어 있는 경우가 많다. 정 등이 1999년에 Journal of Nuclear Medicine에 발표한 내용에 따르면 방사성옥소 전신 스캔이 음성이었던 환자에서 FDG PET으로 갑상선암의 재발 부위를 94%의 정확도로 찾아낼 수 있었다. 같은 교실에서 2001년 발표한 연구에서는 갑상선암의 재발이 있는 경부 림프절 56개를 분석하여 초음파, CT 등 해부학적 영상에서는 41%에서 병소를 발견하였으나 FDG PET에서는 82%에서 이상 병소를 찾아낼 수 있었다.

PET이 없는 곳에서는 ^{99m}Tc-sestamibi의 사용을 고려해볼 수 있다.

2.3. Sodium/Iodide Symporter (NIS)

가. 갑상선암과 NIS의 발현

NIS는 옥소 이온을 나트륨 이온과 함께 갑

상선 세포내로 유입시키는 운반체이다. 즉 옥소의 갑상선 섭취를 결정하는 중요한 역할을 한다.

1996년에 인간의 NIS 유전자가 분리, 클론 되어 갑상선에서 옥소 섭취의 복잡한 기전에 대한 명확한 답을 제시할 수 있게 되었으며 갑상선암 뿐만 아니라 다른 질환까지 그 적용 범위를 넓힐 수 있는 계기가 되었다. 최근에는 NIS의 발현을 측정하는 방법들이 개발되어 있다. 정 등에 의하면 NIS의 발현이 높은 갑상선 환자에서 I-131의 치료 효과가 있는 것으로 알려졌다. 다른 연구에서도 NIS의 발현이 갑상선암세포의 분화 정도와 비례하는 것으로 증명되었다. 즉 갑상선암세포의 분화정도가 좋으면 NIS의 발현도 증가되어 있고 분화가 나쁜 암세포에서는 NIS가 발현되지 않는다. 따라서 갑상선암 환자를 치료하기 전에 NIS의 발현을 측정하면 방사성옥소의 섭취 여부와 치료 효과를 예측할 수 있고 진료의 방향 설정에 도움을 줄 수 있다. 그러나 갑상선에서 발견된 암 조직과 전이 병소의 분화와 NIS의 발현 정도에 차이가 있었다는 연구 결과도 있으므로 해석에 주의가 필요하다.

분화된 갑상선의 1/3과 미분화 갑상선암에서 방사성옥소를 섭취하는 능력이 없는 것으로 알려졌다. 이 경우 NIS유전자를 세포에 주입하여 운반체가 세포막에 발현되면 방사성옥소의 섭취가 증가시킬 수 있음이 여러 연구에서 증명되었다. 향후 연구가 더 진행되면 방사성옥소로 치료가 불가능하였던 환자군에서도 치료효과를 기대해 볼 수 있겠다.

유방암 등 다른 종양세포에서도 NIS 유전자를 주입하면 옥소 섭취가 증가되었다. 이와 같은 결과는 갑상선암 이외의 종양에서도 방사성옥소를 이용한 진단과 치료 가능성이 있음을 시사하고 있으며 추후 여러 연구를 통하여 검증이 요망된다.

NIS 유전자외에도 옥소 대사와 연관이 있는 pendrin 등 여러 운반체와 옥소의 세포외 배설을 지연시키는 thyroperoxidase에 대한 연구 등도 현재 활발하게 진행중이다.

나. Retinoic Acid를 이용한 NIS 발현 증가


갑상선암의 분화도가 나쁠수록 옥소를 섭취하는 능력은 소실된다. 이때 retinoic acid를 투여하면 분화된 성질을 다시 찾게 되고 방사성옥소를 섭취할 수 있어 치료 효과를 기대할 수 있다. 흥미로운 사실은 정상 갑상선 세포에 retinoic acid를 투여하면 옥소 섭취와 NIS mRNA가 감소하는데 비하여 갑상선암세포에서는 NIS mRNA의 발현을 증가시키는 것으로 알려졌다.

유럽에서 시행된 대기관 연구에서는 retinoic acid를 5주간 투여하여 52명의 환자중 21명 (40%)에서 방사성옥소의 섭취가 증가되었다. 그러나 retinoic acid를 장기간 투여해야 하고 부작용이 나타날 수 있어 방사성옥소를 먼저 치료용으로 투여하고 치료 후 스캔이 음성으로 나오는 경우에 치료를 고려할 만 하다.

Venkataraman 등에 의하면 hNIS mRNA가 없는 7종의 갑상선암 세포주에서 5-azacytidine 이나 sodium butyrate로 처

치한 결과 4종의 세포주에서 hNIS mRNA의 발현이 회복되었고 2종의 세포주에서 옥소 수송 능력이 회복되었다.

이밖에도 lithium을 투여하면 전이병소에서 옥소의 섭취 자체에는 큰 영향이 없으나 섭

취된 옥소가 방출되지 못하도록 하여 치료효과를 높일 수 있다. Lithium의 장기적인 효과에 대하여는 아직 분명하지 않아서 널리 권장되고 있지는 않다 

참 고 문 헌

1. 송영기. 분화된 갑상선암의 치료. 대한핵의학회지 2002 36:77-97
2. 정준기. 진단적 방사성옥소 전신스캔이 음성인 갑상선 재발암의 치료. 대한핵의학회지 2001; 35:117-124
3. Chung J-K, So Y, et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative I-131 whole body scan. J Nucl Med 1999; 40:986-992
4. Chung J-K. Sodium iodide transporter: Its role in nuclear medicine J Nucl Med 2002; 43: 1188-1200
5. Simon D, Koehrlte J, et al. Redifferentiation therapy of thyroid cancer : results of multicenter pilot study [abstract]. Thyroid 1998;8:1217
6. Venkaaraman GM, Yatin M, et al. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na⁺/I⁻ symporter gene: methylation status. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2449-2457
7. Yeo JS, Chung J-K, 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