

# 분화갑상선암과 방사성요오드: 과거, 현재 그리고 미래

경북대학교 의과대학 핵의학교실

이재태, 조 일

## Differentiated Thyroid Cancer and Radioactive Iodine: Past, Present and Future

Jaetae Lee and Il Jo

Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Radioiodine has been known as an important and safe armamentarium in the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) for more than 70 years. The 2015 guidelines from the American Thyroid Association (ATA) for adults with thyroid nodules and DTC seem to be the most comprehensive guidelines in the thyroid cancer field. The 2015 ATA guidelines provided an advance in evidence-based management of DTC, and resulted in a significant change in the patterns of practice regarding the application of the radioiodine. However, the 2015 ATA guidelines also provoked much controversy because a substantial portion of the recommendations announced were not based on sufficiently strong evidence. While the number of radioiodine administrations in Korea in the year of 2018 has decreased to a level less than 50% of that in 2013, in this review, we address some of the current issues and controversies regarding the application of radioiodine for the diagnosis, ablation and treatment of DTC, especially related to the 2015 ATA guidelines. Possible strategies for the achievement of better quality in radioiodine imaging and improvement in treatment efficiency that can be used in the near future are also discussed here.

**Key Words:** Differentiated thyroid cancer, Radioactive iodine, 2015 ATA guidelines

### 갑상선 암과 방사성 요오드

방사성핵종이 의료에 처음 이용된 곳은 갑상선이었다. Hertz 등이 I-128을 토끼 갑상선의 대사 연구에 이용한 이후(1937년), 1939년 Livingood와 Seaborg가 발견한 I-131 (반감기 8.1일)이 갑상선의 생리 연구와 각종 갑상선 질환의 감별진단을 위해 사용된 것이 임상 핵의학의 시작이었다.<sup>1,2)</sup> I-131이 방출하는 감마선은 핵의학 영상 촬영을 가능케 하고, 1-2 mm 비정 거리를 지닌 베타선은 섭취된 세포뿐만 아니라 인접 세포에도 손상을 주어 세포 고사와 괴사에 이르게 한다. 이러한 I-131

의 특성을 이용하여 분화갑상선암의 진단과 치료에 이용된 것이다. 이후 감마 카메라용 추적자인 I-123 (반감기 13시간)뿐만 아니라, 높은 공간해상력과 정량적 분석에 장점이 있는 I-124 (반감기 4.2일)가 갑상선암의 PET 영상에 이용되고 있으나, 생산에는 대용량 사이클로트론과 특별한 타겟이 필요하고, 낮은 수율과 긴 반감기를 가진 고가의 의약품이어서 아직도 널리 이용되기에는 어려운 제한점이 있다.

방사성요오드의 인체 투여는 1941년 Hertz에 의해 하버드의대 병원에서 처음 시도되었고, 다음 해에는 갑상선암 전이 병변에 방사성요오드가 집적됨이 알려졌다.<sup>1,3)</sup> 이를 바탕으로 Seidlin 등<sup>4)</sup>은 I-131, I-130을 섞

Received September 30, 2019 / Revised November 14, 2019 / Accepted November 14, 2019

Correspondence: Jaetae Lee, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea

Tel: 82-53-420-5586, Fax: 82-53-200-3419, E-mail: jaetae@knu.ac.kr

Copyright © 2019, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

은 “atomic cocktail”을 갑상선암을 비롯한 갑상선 질환의 치료에 시도하였다. Cassen의 전신 스캐너(1951년)와 Anger의 감마 카메라(1958)의 개발은 방사성의약품 분포를 영상화하여, I-131로 갑상선암 병변을 특정화할 수 있게 됨으로써 방사성요오드 치료를 더욱 활성화시켰다. 요오드는 갑상선 여포세포 세포막의 NIS (sodium iodide symporter) 단백질에 의해 세포 내에 능동적으로 축적된다. 1996년 Carrasco 그룹<sup>5)</sup>과 Jhiang 그룹<sup>6)</sup>이 각각 쥐와 사람에서 NIS 유전자를 클로닝 함으로써 오랫동안 이용되어온 방사성요오드가 갑상선 조직과 분화갑상선암에 섭취되는 기전을 명확하게 이해할 수 있었을 뿐만 아니라, 새로운 갑상선 질환 치료법을 개발할 수 있는 기반을 제공하였다. 분화갑상선암은 정상 갑상선 세포에 비하여 NIS 수송체의 발현이 낮으나 어느 정도 요오드가 섭취된다. 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone; TSH) 수용체의 클로닝과 발전된 생명공학 기술은 I-131 영상과 치료 시 가장 큰 어려움이었던 갑상선 기능저하증의 발생에 의한 불편함을 경감시킬 수 있는 유전자재조합 인체 갑상선 자극호르몬(recombinant human TSH; rhTSH) 생산으로 이어지며 방사성요오드 스캔과 치료도 보다 쉽게 이용될 수 있었다.<sup>7)</sup>

지난 70년 이상 방사성요오드 스캔과 I-131 치료법은 분화갑상선암의 치료와 추적에 필수적인 요소로 자리잡았다. Mazzaferri 등<sup>8)</sup>의 보고 이후 많은 연구자들은 분화갑상선암 수술 후 I-131에 의한 잔류갑상선 제거(ablation)와 미세병변의 제거(adjuvant therapy) 및 장기적인 갑상선 호르몬 투여는 암의 재발 및 원격 전이의 감소 그리고 환자 생존율의 개선에 중요하다고 보고하였다. 또한 수술이 어려운 분화갑상선암의 원격 전이된 병변의 치료에도 I-131 치료가 매우 효율적이었는데, Durante 등<sup>9)</sup>은 병변에 I-131이 섭취되는 경우 섭취되지 않는 병변보다 예후가 월등하게 좋다고 하였다. 그러나 이러한 결과들은 갑상선암의 병기나 위험도에 따라 구분한 성적은 아니었기에 크기와 병기에 상관없이 모든 분화갑상선암 환자에서 수술 후 방사성요오드 치료를 하여야 하는가에 대한 의문은 계속되었다. 수술 후 잔류갑상선 제거 시 I-131 30 mCi 이하 저용량 치료에 비하여 100 mCi를 투여하면 제거 성공률이 더 높다고 알려져 왔으나,<sup>10,11)</sup> 갑상선암 수술기법의 발전으로 잔류갑상선이 적게 남는 현실에서 재발률과 질병 관련 사망률 자체가 낮은 저위험군 환자에서까지 과도한 방사성물질을 투여하는 것의 위험성을 염려하는 목소리도 커졌다. 마침내 2012년 발표된 Schlumberger 등<sup>12)</sup>

과 Mallick 등<sup>13)</sup>의 대단위 전향적 임상연구는 저용량과 고용량, 갑상선호르몬을 중지한 경우와 rhTSH를 사용한 경우 모두에서 수술 후 잔류갑상선 제거 성공률의 차이가 없다고 발표하였다. 그러나 여기에 대한 반론도 있었고, 후향적인 연구이기는 하나 고요오드 식이가 일상적인 우리나라 환자들을 대상으로 한 연구에서는 이러한 결과가 재현된 것은 아니었다.

## 미국갑상선학회(American Thyroid Association; ATA) 2015 진료권고안

영상의학 기법의 발전과 초음파검사법의 임상응용이 확산되며 전 세계적으로 갑상선암의 진단이 증가되었다. 이와 관련된 논문의 수도 증가하였고 고주파 치료를 비롯한 새 치료법도 소개되었다. 우리나라에서는 지난 20년간 건강검진율의 증가와 함께 여성병원에서 갑상선 초음파검사가 일상화됨으로써 갑상선암의 진단이 엄청나게 많아지며 ‘한국에서의 갑상선암 대유행(Korea’s thyroid cancer epidemic)’이라는 다소 조소적인 용어까지 등장하였다.<sup>14)</sup> 덕분에 갑상선 수술과 방사성요오드 치료 건수가 폭발적으로 증가하였다(Fig. 1). 우리나라의 작은 갑상선암의 진단과 수술은 세계적인 관심을 끌었고 갑상선결절과 암 진료방침에 대한 논란도 시작되었다. 임상 경과가 양호한 작은 암에 대한 불필요한 진단과 치료라는 과잉진료 논란에 대한 전문가들 사이의 파열음이 대표적인 일이다. 사회적 및 의학적 관심의 증가는 갑상선결절과 암에 관한 표준 진료권고안의 개정안 확립에 일조하였다고 믿어진다.

미국 갑상선학회는 그동안 발표된 논문과 전문가 의견을 바탕으로 1996년 갑상선결절과 분화갑상선암 환

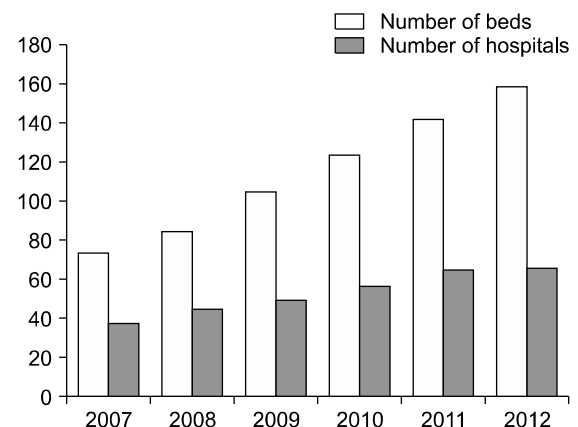


Fig. 1. Changes in the number of admission room designated for radionuclide treatment between 2007 and 2012.

자 진료권고안을 처음으로 발표하였다. 이후, 추가적으로 발행된 논문들의 내용을 수합하고 전문가들의 의견 검토를 거쳐 진료권고안을 개정하여 2006년, 2009년 그리고 2015년 세 차례에 걸쳐 발표하였다. 새롭게 알게 된 내용들을 추가할 뿐만 아니라, 그동안 우리가 금과 옥조처럼 믿고 시행해오던 진료법의 진위가 도전 받는 내용을 포함한 사항들도 새 진료권고안에 담고자 하였다. 특히 가장 최근에 발표된 2015년 권고안<sup>15)</sup>은 그동안의 진료 관행을 기준으로 보면 가히 혁명적인 변화를 담았다고 할 수 있다. TNM병기의 설정에서 나이의 기준을 55세로 상향조정하고 종양의 크기나 림프절 전이에 따라 구분한 병기도 전체적으로 하향화되었다.<sup>16)</sup> 우연히 발견된 1 cm 이하의 갑상선결절에 대한 세침흡인검사를 포함한 세포병리 검사를 권장하지 않으며, 진단이 되었더라도 조직학적으로 불량하거나 위치가 나쁘지 않은 작은 암은 ‘수술하지 않은 상태에서 능동적 관찰을 할 수 있다’라는 개념, 그리고 1-4 cm의 작지 않은 갑상선암도 엽절제술(lobectomy)만 시행해도 재발률이 1% 미만이므로 별문제가 없다고 한 것이 대표적인 내용이다. 이 분류에 포함되는 환자 수는 전 세계적으로 1년에 45,000명이 넘고, 이후 이러한 지침에 따라 진료가 이루어졌기 때문에 갑상선암 수술 수와 방사성요오드 치료의 수도 급격하게 감소하였다.

첫 치료 후 추적 평가로 이용되어 온 rhTSH 자극 thyroglobulin (Tg)의 측정도 저위험 환자군에서는 의미가 크지 않다고 하였다. 또한, 환자들의 위험도 평가에서 첫 치료 후 추적 기간 중 얻는 임상적, 생화학적, 영상의학적, 그리고 병리 소견들을 종합하여 환자들을 자세히 평가하고 임상 상태를 재분류한 ‘동적 위험도 구분’이라는 개념을 도입하였다. 그 결과 대부분의 분화갑상선암 환자의 진료는 2015년 권고안 이전에 비하여 보다 보존적이고 보수적인 방침으로 시행하는 체계가 마련된 것이다. 병리조직학적 결과에서도 보다 온건한 용어로 대체되었다. ‘피막을 침범하지 않은 encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma’가 NIFT-P (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features), ‘미세 유두상갑상선암(papillary microcarcinoma)’은 micropapillary lesion of indolent course (microPLIC)’라는 용어로 제시되며 갑상선암의 세부 분류 병리 진단명에서는 ‘암(carcinoma)’ 단어가 아예 생략된 것도 있었다.<sup>17)</sup>

2015년 ATA 치료지침은 특히 I-131 치료의 적응증과 투여 용량의 결정에서도 큰 변화가 있었다. 저위험군 환자에서 I-131에 의한 잔류갑상선 제거는 권장되지

않았다. 중등도 위험군 환자에서 I-131 치료를 할 경우에도 저용량(30 mCi) 투여만으로도 충분한 치료 효과를 얻을 수 있고, 고위험군 환자에서도 30-150 mCi의 용량 투여군에서 결과에 큰 차이가 없으므로 진료 시에 임상가가 투여 용량을 상황에 따라 적절하게 결정하도록 권유하였다. 갑상선 기능저하증의 발생이 건강에 심각한 위험을 주는 환자군 외에도 저, 중등도 위험군의 치료에는 rhTSH 주사가 갑상선호르몬 중지를 대체할 수 있는 처치법이라고 하였다. 그러나 수술 소견상 고위험군 환자들이나 전이 및 재발된 암의 I-131 치료 시에는 rhTSH를 권장하지 않았다.

최근 방사성요오드 불응성 갑상선암에 대한 sorafenib, lenvatinib 등과 같은 효과적인 표적치료제가 도입됨에 따라 방사성요오드 불응성 암의 기준을 방사성요오드가 축적되지 않는 국소병변이나 전이병변이 방사성요오드 섭취 능력을 상실한 경우, 일부 병변은 섭취되나 일부는 섭취되지 않는 병변, 방사성요오드 축적이 되나 전이암이 더욱 진행되는 경우로 정의하였다. 기타 F-18 FDG-PET과 I-131 SPECT-CT와 관련된 내용들이 진료권고안에 새롭게 포함되는 등 핵의학 진료 분야에서는 실로 엄청난 변화였다. 2015 ATA 진료권고안은 많은 논란 끝에 2016년 초에야 출판이 되었으나, 주된 내용들은 2013년부터 이미 회자되었고, 내용에 대한 진지한 별도의 논의 없이 진료에 바로 적용되기 시작했다.

## I-131 치료의 부작용과 이차암 발생

I-131 치료 결정 시 일차적으로는 갑상선암의 재발 감소와 장기 생존율 증가 여부가 가장 중요한 관심사가 되겠으나, 장기적인 부작용의 발생도 주요 고려 사항이다. 환자의 20% 정도에서 나타나는 I-131 치료 후 발생하는 구강건조증과 안구건조증은 생활에 불편함을 주는 정도이나,<sup>18)</sup> I-131 치료 후 다른 장기에 발생하는 2차 암의 발생률이 높다는 보고는 다른 차원의 문제이다. 미국의 SEER 데이터와 우리나라의 국민 건강보험 자료, 대만의 국가보험에 등재된 대규모의 환자를 장기간 추적 분석한 연구 등<sup>19-21)</sup>에서는 약간의 암 증가가 관찰되고, 특히 고용량의 I-131을 투여한 환자들의 경우 2년 이내에 백혈병과 조혈기관의 암이 증가하였기에 관심을 끌었다.<sup>21,22)</sup> 비교적 양호한 경과를 보이는 분화갑상선암의 수술 후 잔류갑상선 제거를 위한 I-131 투여가 암 발생률을 증가시킨다면 진료 자체의 적정성에 의문이 생기는 것이다. 이러한 연구결과들은 예후

가 불량하지 않다고 알려진 저위험군 및 중등도 위험군 환자에서의 I-131 치료의 필요성을 재검토하여야 한다는 주장의 근거가 되었다. 많은 대단위 환자를 대상으로 한 연구에서 I-131 치료 후 암 발생률이 약간 더 높아진다고 하여도 절대적인 암 발생 건수는 많지 않으며, 또한 몇몇 연구결과에서는 이러한 결론을 부인하고 있기에 최근의 메타분석 연구에서도 결정적인 결론을 내리지 못하였다.<sup>19)</sup> 이러한 연구들은 전향적인 대조군 연구가 아니었고, 평생 동안을 추적하는 장기간의 연구를 수행하여야 하므로 초기에 결론을 내리기도 어렵다. 2015년 ATA 치료지침에는 I-131 치료 후 2차적인 암의 발생 수의 증가는 걱정할 만큼 높지 않으므로 특별히 검진으로 암의 발생을 진단하고자 하는 노력은 할 필요가 없다고 하였다. 향후 이에 관한 광범위한 환자군을 대상으로 한 더욱 체계적인 연구와 분석이 필요할 것이다.

## 2015 ATA 치료지침 이후 I-131 진료의 변화

2015 ATA 치료지침이 처음 알려지기 시작한 2013년 후반기 이후, 우리나라의 갑상선암 진료 현장에도 큰 변화가 발생했다. 초음파 검진과 작은 결절의 조직병리 검사의 빈도가 줄었다. 건강보험공단 자료에 따르면 갑상선암 수술 환자 수는 2012년 42,000여 명에서 2017년 21,000여 명으로 거의 50% 수준으로 감소하였다. 수술의 종류도 2018년에는 엽절제술(lobectomy)이 전(아)절제술(near to total thyroidectomy) 건수를 추월하고 있다(Fig. 2).

핵의학 진료 부문도 실로 엄청난 변화가 일어났다.

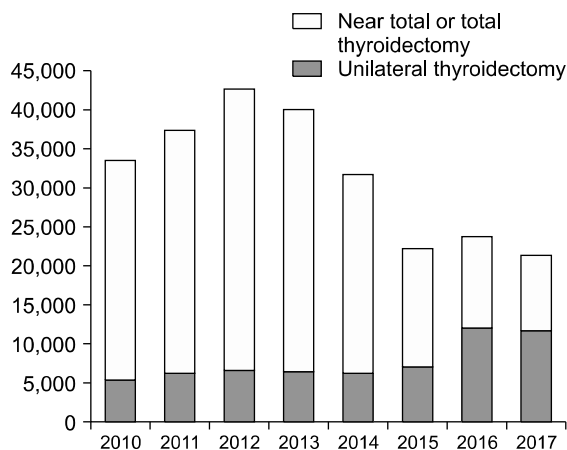


Fig. 2. Changes in the number of thyroid surgery for thyroid cancer between 2010 and 2017.

전체 I-131 치료 건수는 급격하게 감소하였다. 2013년 30,649건에서 2015년 15,245건, 2017년 10,630건이던 치료 건수는 2018년은 10,567건으로 매년 감소하여, 지난 5년간 65% 감소하였다(Fig. 3, 대한핵의학회 자료). 입원 치료가 필요한 30 mCi 이상의 고용량 치료 수는 2013년 16,456건에서 2015년 9712건, 2017년은 6830건으로 가장 많이 감소하였고, 2018년은 7144건(57% 감소)으로 감소가 둔화되었다. 외래에서 시행하는 30 mCi 이하의 I-131 치료 건수는 입원 치료에 비하여 더욱 감소하여, 2013년 14,193건에서 2015년 5533건, 2017년 3800건, 2018년은 2013년에 비하여 76% 감소한 3423건이었다. 방사성핵종 입원실(>30 mCi I-131의 고용량을 투여할 수 있는 병실)은 방사선 차폐 구조물과 함께 배수와 배기 설비, 그리고 오염 모니터링을 위한 특수 장비를 갖춘 시설이므로 일반 병실로 변경하기도 어렵기에 대부분 병원은 병실을 유지하고 있으나, 공실이 증가하여 평균 가동률이 20%를 넘지 않는 의료기관이 많다. 전국현황 조사상 2014년 말 전국에 치료 병실이 177실 있었으나 2019년 현재는 7% 정도가 감소된 165실이 유지되고 있다(Fig. 3).

2014년은 우리나라 핵의학 진료환경에 또 다른 사건이 있었던 해였다. 보건복지부는 핵의학 영상검사 특히 암 진료에서 PET검사의 적응증을 축소한 규정을 공포하고 심사평가원은 청구된 검사에 대하여 전수 현미경 심사를 시행하여 추가적인 삭감을 시행하였다. 그 결과 2014년 우리나라 전체 PET검사는 41만 건에서 2016년에는 21.6만 건(48% 감소)으로 급감하고, 갑상선암의 경우 거의 대부분의 환자에서 PET검사는 시행하기 어렵게 되었다. 같은 기간의 CT와 MRI 검사건수가 35% 이상 증가했음을 고려한다면 재앙적인 일이었다. 이러한 진료 환경의 변화는 전공의 수련에도 엄

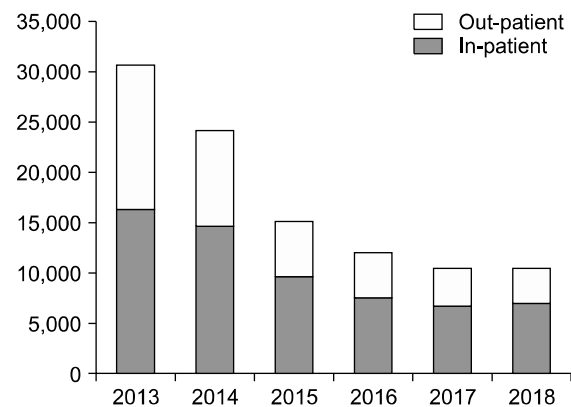


Fig. 3. Changes in the number of patients who had I-131 treatment for differentiated thyroid cancer.

청난 영향을 미쳤다. 매년 전국의 3차병원에서 핵의학 수련을 시작하는 신입 전공의 수는 20명 전후였으나, 이후 급격하게 감소하였고 수련 중이던 전공의와 전임 의의 이탈도 많아졌다. 2019년 수련을 시작한 1년차 전공의는 전국에서 2명에 불과하였다.

## 2015 ATA 진료지침에 대한 반론과 Martinique 원칙

2015 ATA 진료지침은 180개의 권장 항목으로 구성되어 있다. 그중 근거가 확실하여 강력하게 권장되는 항목은 6개(3.3%)이고 다양한 권장 수준의 89항목(49.4%)은 근거 수준이 낮은 것들이었으므로 임상 진료 지침으로 최종 발표되기 전부터 신뢰성에서 비판을 받았다(Table 1). 학술지에 최종적으로 지침이 발표된 후에는 다양한 분야의 전문가들의 비판 의견이 속출하였다.<sup>23)</sup> 특히 미국과 유럽 핵의학회는 2015 진료지침 안에 공식적인 배서를 거부하였으며, 유럽 핵의학회는 전문가 의견으로 이 치료지침 중 동의할 수 없는 항목들을 적시하고 이에 대한 추가 의견을 상세하게 기술하였다.<sup>24,25)</sup> 1-4 cm의 분화갑상선암은 저위험군이며 I-131 치료를 시행하지 않을 수 있다는 권고를 거부하며 IoN, ESTIMABL2 등의 연구 결과가 완성되는 10년을 기다리자고 제안하였다. 또한 rhTSH 주사의 적응증, 진단적 방사성요오드 스캔의 적응증, I-131 투여 용량에 관한 결정 등에서 큰 이견을 보였다. 갑상선 암의 수술범위와 추적관찰 시 동적 위험도 분류에 관한 내용도 있으나, 주로 수술 후 방사성요오드 잔류갑상선 제거와 치료, 방사성요오드에 불응하는 진행된 갑상선암의 분류 기준이 합리적이지 못하여 추가적인 방사성요오드 치료가 도움이 될 수 있는 환자들을 놓칠 수 있다는 의견이었다. 수술 후 잔류 갑상선 제거를 하지 않는다면 재발과 전이암 발생 추적 시 Tg 측정치를 믿을 수 있는가? 추적에 초음파와 Tg 측정만으로도 충분한가? 현재 우리는 저위험군 환자에서 I-131 치료가

어떤 도움이 되었는지를 충분히 이해하고 있는가? 특히 중등도 위험군에서 30 mCi 치료가 100 mCi 치료 성적과 다르지 않다고 하나, 100 mCi의 치료 효과가 높지 않으므로 오히려 150 mCi 정도로 증량하여야 한다는 의견도 제시되었다. 방사성요오드 잔류갑상선 제거의 성공률에 대한 우리나라의 전향적인 대단위 연구 결과는 아직 없지만, 그동안의 관찰연구에 따르면 30 mCi를 사용하였을 때 과거 100 mCi 이상 사용하였을 때보다 다소 낮다고 믿어지고 있다. 2016년에 발표된 대한갑상선학회의 진료지침<sup>25,26)</sup>에서는 우리나라 갑상선암 환자에서 BRAF V600E 돌연변이의 발현율이 높고, 식이의 요오드 섭취량이 높은 것을 고려하면, 우리나라 환자를 대상으로 한 충분한 자료가 얻어질 때까지는 현재까지 받아들여지고 있는 방사성요오드 치료를 급격하게 변화시키는 데 신중할 필요가 있다고 하였다.

방사성요오드 불응성 진행암의 정의에서도 이견이 많았다. DECISION<sup>27)</sup>, SELECT<sup>28)</sup> 연구에서 측정된 투여용량 600 mCi에도 더 이상 섭취가 없거나 호전이 없는 것으로 정의하였으나, 이것이 후향적이고 역학적인 논문을 기준으로 설정한 임의적인 기준이라는 비판이 있다. 충분한 TSH 상승과 식이 요오드 조절 후 최적의 시간에 SPECT-CT를 비롯하여 기술적으로 충족된 최상의 방사성요오드 영상을 얻어 분석하였는지, 마지막 치료 후 반응이 없다고 판정하는 시점도 확실하게 동의할 수 있는 것이 없고, 진단스캔에서 보이지 않던 종양도 고용량 치료 후 스캔에서 20-64%가 보이는데 진단스캔 만으로 이러한 판정을 내릴 수 있는지에 대한 의문이 제기되었다.<sup>29)</sup> 특히 예후가 양호한 갑상선암을 고려하면 일부 조직에만 요오드가 섭취되어도 완화 치료 효과는 얻을 수 있다는 주장도 있었다. 오히려 병변에 암세포를 살상할 수 있는 충분한 방사선 선량을 주기 위해 I-124 영상으로 표적 병변의 방사선 선량을 예측하고 환자 및 병변에 최적화한 보다 고용량의 맞춤 치료 용량을 투여하여야 한다는 안을 제시하였다.<sup>30)</sup> 특

Table 1. Classification of recommendations in 2015 ATA guideline according to the levels of quality evidence

Recommendation	Quality evidence			Insufficient evidence	Total (180)
	High	Moderate	Low		
Strong recommendation	3.3%	36.1%	15.6%		55.0% (99)
Weak recommendation	0%	5.6%	33.6%		38.9% (70)
No recommendation				5.6%	6.1% (11)
Total (180)	3.3% (6)	41.7% (75)	49.4% (89)	5.6% (10)	

ATA: American Thyroid Association

Table 2. Martinique principles

Martinique principles
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Describe a commitment to proactive, purposeful, and inclusive interdisciplinary cooperation</li> <li>2. Define the goals of I-131 therapy as remnant ablation, adjuvant treatment, or treatment of known disease</li> <li>3. Describe the importance of evaluating postoperative disease status and multiple other factors beyond clinicopathologic staging in I-131 therapy decision making</li> <li>4. Recognize that the optimal administered activity of I-131 adjuvant treatment cannot be definitely determined from the published literature</li> <li>5. Acknowledge that current definitions of I-131 refractory disease are suboptimal and do not represent definitive criteria to mandate whether I-131 therapy should be recommended</li> </ol>

Cited from Reference 34.

히 selumetinib과 Braf 유전자 통로 억제 표적항암제 치료 후 I-131 섭취가 증가되며 치료 효과가 향상된 결과들<sup>31,32)</sup>이 계속 발표되고 있는 만큼 방사성요오드 불응성 갑상선암을 이 기준에 의하여 성급하게 판정하는 것은 보류하여야 한다는 의견들이 많았다.

결국 2018년 초 2차례에 걸쳐 카리브해의 프랑스령 Martinique에 미국과 유럽 갑상선학회와 핵의학회 전문가 18명이 2015 ATA 치료지침과 관련된 현안들을 직접 토론하여 이견을 조정해 보기 위해 한자리에 모였다. 이들은 1차 모임 후 그 내용을 9개 원칙으로 정리한 ‘Martinique 원칙’을 발표하였고,<sup>33)</sup> 향후 방사성요오드 치료를 비롯한 갑상선암 진료지침을 마련할 경우에는 다학제 전문가가 관련 근거를 깊게 검토하고 보다 잘 협조하기로 하였다. 그 내용을 Table 2에 요약하였다.

## I-131 치료의 미래

최근 방사성요오드 치료에 반응하지 않는 분화갑상선암의 치료에 표적치료제와 해부학적 병변에 대한 국소 고주파 및 레이저 치료가 도입되어 우수한 치료성적을 보여주고 있다.<sup>34)</sup> 방사성요오드는 효과가 입증된 최초의 표적치료제라 할 수 있다. 그러나 지난 70년 이상 동안 분화갑상선암 치료에서 심각한 부작용 없이 치료 효과를 보여주었던 I-131 치료도 21세기 들어 필요성과 치료 효과 측면, 부작용을 고려한 상대적인 장점에서 다른 치료 방법들의 도전을 받고 있다. 한편으로는 표적치료제 치료로 암세포의 분화도를 개선시킨 후 방사성요오드를 투여하는 융합치료도 괄목할 결과를 보이고 있으므로 I-131 치료의 미래도 암울하지는 않다.

이를 위해 방사성요오드 스캔의 기술적인 면을 더욱 보강하고, 표적 병변에는 치료효과가 나타낼 수 있는 충분한 선량을 주면서도 심각한 부작용은 적은 방사선

량 기반의 I-131 치료도 보다 연구가 되어야 한다. 최근 MEK 1/2억제제 selumetinib와 병합한 I-131 치료의 임상 3상 시험은 예상과는 달리 유의한 결과를 보여주지 못하였다. 그러나 여기에는 추가적인 분석이 필요하고, 다른 치료법을 병합한 추가적인 연구가 되어야 할 것이다. Braf 억제제뿐만 아니라, 새로운 다중표적에 작용하는 세포 NIS 발현 증가 치료제의 개발, 항암 표적 치료제와 고주파 및 레이저치료와 병합한 I-131 치료 효과의 검증에 관한 연구도 필요하다. 또한 표적에 특이적으로 결합하는 리간드(ligand)의 개발과, 강력한 살상 효과를 가지는 알파선 방출 핵종 등의 표지에 의한 새로운 방사선헌종 치료제의 개발도 시도해 보아야 할 것이다. 최근 난치성 암에 대한 면역관문억제제를 비롯한 면역치료제가 각광을 받고 있다. 다중 표적치료제와 면역관문억제제 등의 치료에 이은 I-131 치료도 시행해 볼 필요가 있다. I-131 치료 후 면역체계가 활성화되어 다른 암이 치료되는 ‘Abscopal 효과’를 이용한<sup>35)</sup> 면역 치료와 I-131의 병합치료도 시도될 수 있을 것이다.

2015 ATA 진료지침 중 핵의학 관련 분야, 특히 I-123, I-131 진단스캔 및 I-131 치료는 미국의 의료체계를 반영하고 있다. 유럽의 갑상선 연구자들은 향후 발표될 갑상선암 진료권고안에서 추가적으로 고려할 내용을 발표하고 일부의 권장 내용들은 수정되어야 한다고 발표했다.<sup>36)</sup> 2015년 이후에 발표된 중등도 위험군 환자에서의 방사성요오드 투여에 관한 전향적인 연구 결과들<sup>37-39)</sup>도 고려하여 투여용량도 다시 검토하여야 할 것이다. 방사성요오드는 앞으로도 갑상선암의 진료에서 중요한 위치를 점할 것이다. 특히 의료환경이 다른 우리나라의 자료를 확보하기 위한 국내의 대단위 전향적 임상 연구가 시행되어야 할 것이며 이를 바탕으로 우리의 실정에 맞는 적절한 방사성요오드 치료지침을 검토하여야 할 것이다.

**중심 단어:** 방사성요오드, 분화갑상선암, 2015 미국 갑상선학회 치료지침.

## Acknowledgments

This work was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (Grant Number: HI16C1501).

## References

- 1) Fahey FH, Grant FD, Thrall JH. *Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. EJNMMI Phys* 2017;4(1):15.
- 2) Hertz S, Roberts A. *Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. J Am Med Assoc* 1946;131:81-6.
- 3) Chapman EM, Evans RD. *The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. J Am Med Assoc* 1946;131:86-91.
- 4) Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. *Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. CA Cancer J Clin* 1990;40(5):299-317.
- 5) Dai G, Levy O, Carrasco N. *Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. Nature* 1996;379(6564):458-60.
- 6) 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(2):339-45.
- 7) Reynolds JC, Robbins J. *The changing role of radioiodine in the management of differentiated thyroid cancer. Semin Nucl Med* 1997;27(2):152-64.
- 8) Mazzaferri EL, Jhiang SM. *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med* 1994;97(5):418-28.
- 9) Durante C, Haddy N, Baudin E, Lebouilleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. *Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-9.
- 10) Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, et al. *An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):457-80, x.
- 11) Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. *The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. Thyroid* 2010;20(11):1235-45.
- 12) Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. *Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med* 2012;366(18):1663-73.
- 13) Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. *Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med* 2012;366(18):1674-85.
- 14) Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. *Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. N Engl J Med* 2014;371(19):1765-7.
- 15) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. *2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2016;26(1):1-133.
- 16) Haugen BR. *2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? Cancer* 2017;123(3):372-81.
- 17) Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. *American Thyroid Association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. Thyroid* 2017;27(4):481-3.
- 18) Jeong SY, Kim HW, Lee SW, Ahn BC, Lee J. *Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. Thyroid* 2013;23(5):609-16.
- 19) Yu CY, Saeed O, Goldberg AS, Farooq S, Fazelzad R, Goldstein DP, et al. *A systematic review and meta-analysis of subsequent malignant neoplasm risk after radioactive iodine treatment of thyroid cancer. Thyroid* 2018 [Epub ahead of print]
- 20) Zhang Y, Liang J, Li H, Cong H, Lin Y. *Risk of second primary breast cancer after radioactive iodine treatment in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Nucl Med Commun* 2016;37(2):110-5.
- 21) Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, Advani AS, Gerds AT, Carraway HE, et al. *Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. J Clin Oncol* 2018;36(18):1831-9.
- 22) Verburg FA, Giovanella L, Iakovou I, Konijnenberg MW, Langsteiger W, Lassmann M, et al. *I-131 as adjuvant treatment for differentiated thyroid carcinoma may cause an increase in the incidence of secondary haematological malignancies: an "inconvenient" truth? Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(13):2247-9.
- 23) Frangos S, Iakovou IP, Marlowe RJ, Eftychiou N, Patsali L, Vanezi A, et al. *Acknowledging gray areas: 2015 vs. 2009 American Thyroid Association differentiated thyroid cancer guidelines on ablating putatively low-intermediate-risk patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(2):185-9.
- 24) Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. *Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(6):1001-5.
- 25) Yi KH, Lee EK, Kang HC, Koh Y, Kim SW, Kim IJ, et al.

- 2016 revised Korean Thyroid Association Management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Int J Thyroidol* 2016;9(2):59-126.
- 26) Yi KH. The revised 2016 Korean Thyroid Association guidelines for thyroid nodules and cancers: differences from the 2015 American Thyroid Association Guidelines. *Endocrinol Metab* 2016;31(3):373-8.
  - 27) Kiyota N, Robinson B, Shah M, Hoff AO, Taylor MH, Li D, et al. Defining radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy and safety of lenvatinib by radioiodine-refractory criteria in the SELECT trial. *Thyroid* 2017;27(9):1135-41.
  - 28) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
  - 29) Van Nostrand D. Selected controversies of radioiodine imaging and therapy in differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(3):783-93.
  - 30) Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of I-124-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38 Suppl 1:S48-56.
  - 31) Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623-32.
  - 32) Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, Tchekmedyian V, Grewal RK, Larson SM, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1417-28.
  - 33) Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of I-131 therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29(4):461-70.
  - 34) Mauri G, Gennaro N, Lee MK, Baek JH. Laser and radiofrequency ablations for benign and malignant thyroid tumors. *Int J Hyperthermia* 2019;36(2):13-20.
  - 35) Kornas RC, Shields SK, Goldman LS. A peculiar case of the abscopal effect: radioactive iodine therapy incidentally palliating marginal zone lymphoma. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:281729.
  - 36) Luster M, Aktolun C, Amendocira I, Barczynski M, Bible KC, Duntas LH, et al. European perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid* 2019;29(1):7-26.
  - 37) Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1529-36.
  - 38) Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(8):618-26.
  - 39) Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(1):44-51.