

갑상선분화암의 수술 후 추적관찰: 갑상선글로불린 검사의 이용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

김태용

Postoperative Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer: Use of Thyroglobulin Assay

Tae Yong Kim, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Stimulated thyroglobulin measured 6-12 months after thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation is a very useful guidance for risk-stratification. Thus, this parameter should be a main variable of strategy for follow-up in such patients. Serum Tg and TgAb measurement at the time of ablation just after total thyroidectomy could give a helpful data supporting stimulated Tg measured 6-12 months after radioactive iodine remnant ablation and should be considered in your own follow-up strategies.

Key Words: Thyroid, Thyroid neoplasm, Biological markers, Thyroglobulin

확립된 생물표지자인 혈청 갑상선글로불린을 이용한 분화갑상선암 추적관찰 방침

분화갑상선암(differentiated thyroid carcinoma, DTC)은 전세계적으로 발생이 증가하고 있는 가장 흔한 내분비 기관의 암이다. 비록 DTC가 진행이 느리며 암에 의한 사망률이 적지만, 재발 또는 잔여암의 빈도가 높으며 이러한 재발 또는 잔여암의 존재가 장기적인 사망률의 증가와 연관이 있다. 따라서, 암의 재발 또는 잔여 유무를 파악하여 암의 진행과 사망을 막는 동시에 재발 위험이 낮은 환자에서는 불필요한 검사를 막는 추적관찰 방침이 중요하다.

자극 후 갑상선글로불린의 갑상선암 재발 발견에 있어서의 역할

혈청 갑상선글로불린(thyroglobulin, Tg)은 가장 민

감한 DTC의 생물학적 표지자(biomarker)이다. Tg는 정상 갑상선 조직 또는 갑상선암 조직에서만 생성되므로 Tg 수치를 측정하는 것이 갑상선전절제술(total thyroidectomy)과 방사성요오드 잔여갑상선제거술(radioactive iodine remnant ablation, RRA)을 받은 DTC 환자에서 재발 또는 잔여 갑상선암을 조기에 발견을 가장 빨리 예측하는 데 도움을 준다. 자극 갑상선글로불린(stimulated thyroglobulin, sTg)은 갑상선호르몬 투여 중단을 통한 내인성 thyroid-stimulating hormone (TSH) 자극이나 합성된 TSH 주사를 통한 외인성 TSH 자극 후에 측정된 혈청 Tg로 정의된다. 일부 보고에서 RRA 후 6개월에서 1년 사이에 측정된 sTg가 잔여 또는 재발 갑상선암을 발견하는데 매우 유용한 것으로 알려져 있다.^{1,2)}

갑상선암의 재발에 대한 본 고찰에서의 정의 - 임상적 정의와 생화학적 정의

갑상선암의 임상적 재발(clinical recurrence)은 병리학적으로 악성 조직이 확인되거나 폐, 골, 뇌 전이 병변

논문접수일: 2011년 10월 12일 / 심사완료일: 2011년 12월 7일

교신저자: 김태용, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, ☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비-대사 내과

Tel: 02-3010-3249, Fax: 02-3010-6962, E-mail: tykim@amc.seoul.kr

이 확인되는 경우로 정의된다. 실제 재발과 잔여암의 임상적인 엄밀한 감별은 불가능하여 흔히 재발이라고 하는 정의에는 수술 전에 이미 있었으나 임상적으로 인지하지 못한 잔여암을 포함하게 된다. 추적관찰 중에 시행된 임상적 검사로 시행된 신체검진, 경부초음파 및 computed tomography (CT) 등의 영상의학적 검사에서 임상적 재발의 증거가 없는 경우를 임상적 병변 없음(no clinical evidence of disease, NCED)이라고 정의한다. 생화학적 관해(biochemical remission, BR)는 sTg가 1 ng/ml 미만인 경우로 정의된다.

자극 갑상선글로불린이 측정한계치 이하인 분화갑상선암 환자의 장기 추적관찰 결과

갑상선전절제술과 RRA 후 6-12개월에 측정된 sTg가 측정한계치 이하거나 아주 낮으면 대부분 갑상선암의 완전 또는 장기간의 관해를 보이며 재발률은 매우 낮다.³⁻⁸⁾ 서울아산병원에서 수술 및 RRA 후 1년에 측정된 sTg가 1 ng/ml 미만으로 BR 상태인 DTC 환자 1010명을 대상으로 한 장기간의 추적연구에서 1.3%의 환자만이 재발하였다. 재발한 환자들은 모두 국소적인 재발로 전부 경부초음파로 확인이 가능하였다(unpublished data). 이러한 sTg가 1 ng/ml인 환자에서 1-3년 후에 두 번째 sTg를 측정할 경우 일부 환자에서 그 수치의 증가가 있으며 재발률이 증가하는 양상을 보이나 그 수가 매우 적어 실제 임상에서 유용성은 제한적일 것이다(unpublished data). 따라서, RRA 후 6-12개월 시점에서 BR을 확인된 환자에서는 추가적인 sTg 측정 없이 경부초음파 추적관찰이 충분할 것으로 사료된다.

혈청 갑상선글로불린 측정시 갑상선글로불린 자가항체의 간섭

혈청에서 갑상선글로불린의 측정은 기술적으로 많은 제한이 있다. 현재는 면역계측법(immunometric assay, IMA)이 방사면역법(radioimmunoassay, RIA)보다 보편적으로 사용된다. 이는 IMA법이 반응 시간이 짧고, 측정 범위가 넓으며, 항체가 보다 안정적으로 표지되기 때문이다.⁹⁾ 또한, IMA는 방사성 동위원소 대신에 화학발광법(chemiluminescence assay)을 이용할 수도 있다. 하지만, 환자의 혈청에 갑상선글로불린 자가항체(thyroglobulin antibody, TgAb)가 존재하는 경우 IMA법이 RIA법에 비하여 간섭이 더 심하며 측정치가

실제보다 낮아진다.

일부 임상지침들은 수술 후 매 6-12개월 간격으로 혈청 Tg와 TgAb를 동시에 측정하며 TgAb가 양성이면 IMA법 대신 RIA법으로 혈청 Tg를 측정할 것을 권유하고 있다.⁹⁻¹¹⁾ 하지만, RIA 방법도 TgAb 존재시 일부 간섭이 있는데,⁹⁾ 이는 TgAb 자체가 매우 이질적인 데서 기인한다. 현재까지 알려진 어떠한 방법도 100% 정확도로 샘플에 존재하는 TgAb가 간섭을 일으킬지를 예측하는 것은 불가능하다. 가장 간섭을 예측하는 믿을 수 있는 인자는 RIA와 IMA 방법으로 동시에 Tg를 측정하여 이들 간에 수치가 다르게 나타나는 것이다.⁹⁾ 대개의 경우 TgAb 간섭이 있는 경우 RIA 방법으로 측정된 Tg의 수치가 IMA로 측정된 수치보다 높게 나타난다.

TgAb 측정 자체를 이용한 갑상선암의 재발 예측

DTC 환자의 10-25%에서 혈청에 TgAb가 존재함이 보고되어 있는데, 이는 정상인보다 높은 빈도이다.¹²⁻¹⁵⁾ TgAb는 완전관해가 된 환자에서는 궁극적으로는 감소되면서 결국에는 소실되게 되는데, 항원의 소실에서 항체의 소실까지 걸리는 기간이 3년 정도로 추정되고 있다.¹⁶⁾ 비록, TgAb 수치 상승이 지속되거나 증가하는 것이 갑상선암 조직이 존재함을 의미하지만 TgAb의 수치를 분화갑상선암 환자의 예후를 예측하는 데 사용하는 것에 대하여는 보편적으로 잘 받아들여지고 있지 않다. 단편적으로 제한된 환자수와 추적기간으로 진행된 연구들에서 TgAb 상승이 지속될 경우 재발이 높다고 보고되었다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 하지만, 다른 보고들에서는 이러한 연관성이 없었다.^{12,14,20,21)} 저자들은 Tg가 측정되지 않으나 TgAb 수치가 증가되어 있는 분화갑상선암 환자에서 RRA 직전과 6-12개월 이후 측정된 TgAb 수치간의 변화가 환자의 재발을 예측하는 새로운 인자로 사용될 수 있음을 제시하였다.²²⁾ TgAb 수치 변화를 보려면 수년 이상 환자를 추적하여야 하는데, TgAb의 초기 변화량을 이용하면 수술 후 1년 이내에 예후를 조기 예측할 수 있다.

영상의학적 검사에서 재발이나 잔여암의 증거가 없으나 sTg가 2 ng/ml 이상으로 증가된 환자의 장기 예후

2009년에 개정된 미국갑상선학회의 진료지침에 따르면 sTg가 2 ng/ml 이상 증가한 경우 Tg를 분비하는

재발 또는 잔여 갑상선암 조직을 확인하기 위한 진단적 전신스캔(diagnostic whole body scan, DxWBS)을 포함한 영상검사 시행을 권유하고 있다.^{4,23-25)} 이전의 보고들에서 sTg가 저위험군 환자의 20% 정도에서 상승되어 있으며 이들 중 1/3 정도가 추적관찰시 잔여 또는 재발암이 발견되었다.²⁾ sTg 수치가 2 ng/ml 넘는 환자에서 추가적인 영상의학적 검사를 통하여 잔여 병소를 확인하라는 것은 정립되어 있지만, 실제로 추가적인 영상의학적 검사에도 잔여 병소가 확인되지 않는 나머지 2/3의 환자들의 장기 추적결과 및 추적방침은 아직 명확하지 않다.

영상의학 검사에서 재발 또는 잔여 병소가 확인되지 아니하고 sTg만 증가한 환자들에서 경험적인 방사성 옥소 치료가 전통적으로 시행되었다.²⁵⁾ 진단 전신스캔에서 음성이고 Tg만 상승되어 있는 환자를 대상으로 경험적인 방사성 옥소 치료를 시행시 혈청 Tg가 감소함이 보고되어 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 하지만, 진단 전신스캔 이외에 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)나 초음파 등을 추가로 시행하여 재발 또는 잔여 병소가 없는 것이 확인된 환자들을 대상으로 한 최근 보고들에서는 경험적인 방사성 옥소 치료의 효과가 의문시되고 있다.^{26,29,30)}

다른 연구들은, 영상의학검사서 재발 또는 잔여병소가 발견되지 않고 sTg만 증가한 환자들을 경험적 방사성 옥소 치료 없이 정기적인 추적관찰시 sTg가 서서

히 감소함을 보고하였다.^{26,31-33)} 방사성 옥소 치료 후 1년에 30-68%의 환자가 sTg가 측정치 이하로 감소함을 보고하였다.^{26,27,31)} 하지만, 이러한 연구들은 매우 적은 수의 환자를 대상으로 하였으며 장기간의 추적관찰에서 sTg의 변화를 보여주지는 못하였다. 최근, 저자들은 임상적으로 재발 또는 잔여암의 증거가 없으며 RRA 시행 6-12개월 후 측정한 sTg (sTg1)가 2 ng/ml 이상으로 증가한 186명의 환자의 장기간 추적 결과에 대한 연구를 종료하였다(unpublished data). 추적관찰 중 정기적인 영상의학적 검사에서 NCED인 환자군에는 sTg를 수년 간격으로 반복적으로 측정시 수치가 서서히 감소함을 알 수 있었다. sTg1이 2-4.9 ng/ml인 환자의 41%에서 자발적인 BR이 관찰되었으며 sTg1 측정 시점부터 BR이 확인되는 시점의 중앙 기간은 약 5.8년이였다. 또한, sTg1과 1-3년 이후에 측정한 sTg2 간의 변화량에 따라서도 BR에 다다른 정도가 달랐다. 즉, sTg가 50% 이상 감소하는 경우 BR에 도달하는 중앙기간이 약 5년이였으며 sTg가 50% 미만으로 감소하거나 증가하는 경우는 BR에 도달하는 기간이 약 10년이였다.

현 시점에서 서울아산병원에서 분화갑상선암 환자의 방사성요오드 잔여갑상선제거술 후 6~12개월 후의 환자 관리 지침(Fig. 1)

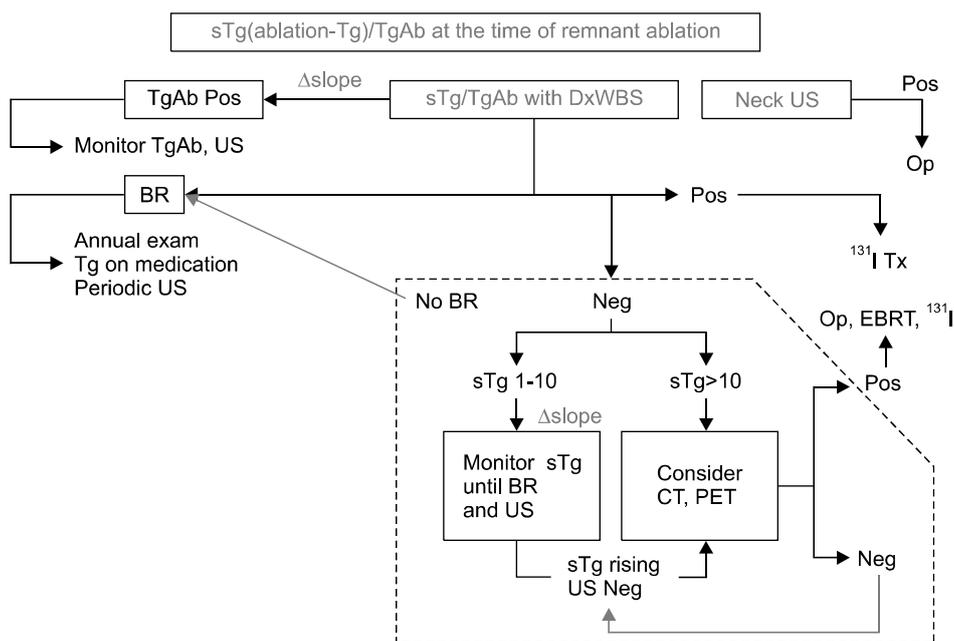


Fig. 1. Current AMC strategy for management of DTC 6-12 months after remnant ablation.

방사성 옥소 잔여 갑상선제거술 시행 직전에 시행한 sTg의 의미

일부 연구들은 RRA 시행 직전에 측정된 sTg 수치가 임상적인 예후인자일 수 있음을 보고하였다. 수술 후 남아있을 수 있는 정상 갑상선조직이 파괴되어 여기서 분비되는 Tg가 사라지는데 1년 정도가 소요되므로 RRA 시행 직전에 측정된 Tg는 암조직에서 분비된 것인지 정상조직에서 분비된 것인지 알 수 없다.⁷⁾ 저자들은 한 명의 외과이에 의하여 갑상선이 철저히 제거된 환자군 268명에서 RRA 시행 직전에 측정된 Tg 수치와 RRA 이후에 6-12개월에 측정된 sTg 수치 각각의 예후 인자로서의 가치를 연구하였다.³⁴⁾ 이 연구에서 RRA 시행 직전의 Tg 수치는 RRA 시행 6-12개월 이후의 sTg와 좋은 상관관계를 보이며 특히 RRA 시행 직전의 Tg 수치가 2 ng/ml 미만인 경우가 매우 좋은 예후를 보임을 보고한 바 있다.

중심 단어: 갑상선, 갑상선암, 생물표지자, 갑상선글로불린.

References

- 1) Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(1):61-74.
- 2) 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(4):1433-41.
- 3) Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(2):R29-40.
- 4) Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1499-501.
- 5) Toubreau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45(6):988-94.
- 6) Menendez Torre E, Lopez Carballo MT, Rodriguez Erdozain RM, Forga Llenas L, Goni Iriarte MJ, Barberia Layana JJ. Prognostic value of thyroglobulin serum levels and 131I whole-body scan after initial treatment of low-risk differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2004;14(4):301-6.
- 7) Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):175-8.
- 8) Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998;138(3):249-52.
- 9) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1):3-126.
- 10) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
- 11) 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(2):109-42.
- 12) Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119(3):373-80.
- 13) Rubello D, Girelli ME, Casara D, Piccolo M, Perin A, Busnardo B. Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1990;13(9):737-42.
- 14) Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1994;4(2):199-202.
- 15) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(4):1121-7.
- 16) Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139(5 Pt 1):346-51.
- 17) Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992;33(8):1478-80.
- 18) Adil A, Jafri RA, Waqar A, Abbasi SA, Matiul H, Asghar AH, et al. Frequency and clinical importance of anti-Tg autoantibodies (ATG). *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(9):504-6.
- 19) Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2):215-21.
- 20) Quevedo I, Campino C, Rodriguez Portales JA, Arteaga E, Lopez JM, Campusano C, et al. [Anti thyroglobulin antibodies

- in the follow up of patients with differentiated thyroid cancer: residual or relapsing disease markers?]. *Rev Med Chil* 2002; 130(2):167-72.
- 21) Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005;153(1):49-55.
 - 22) Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4683-9.
 - 23) 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(11):3877-85.
 - 24) Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5686-90.
 - 25) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
 - 26) Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4092-7.
 - 27) 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(5):1488-92.
 - 28) Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(4):421-7.
 - 29) Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1521-6.
 - 30) Kim WG, Ryu JS, Kim EY, Lee JH, Baek JH, Yoon JH, et al. Empiric high-dose 131-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1169-73.
 - 31) Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1107-11.
 - 32) Chao M. Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):438-47.
 - 33) Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5241-8.
 - 34) Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1440-5.