

방사성요오드 치료: 경험적 고정용량투여방법에 대한 고찰과 선별적 응용

순천향대학교 의과대학 부천병원 핵의학과

박정미

Radioiodine Therapy: Review of the Empiric Fixed Dose Approaches and Their Selective Applications

Jung Mi Park

Department of Nuclear Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Empiric fixed dose approach is commonly adopted in the radioiodine therapy (RIT) for thyroid cancer, and considered to be a reasonably safe, simple, and easy practice. Recent clinical guidelines and articles suggested that RIT should be more selectively applied, based on risk stratification and individual treatment. However, there was no specific dose of RIT for each risk group. Application of empiric fixed dose can be needed, based on the guidelines, to improve therapeutic prognosis and radiation safety in the selected patients. In Korea, for the low risk group according to some prognostic factors, such as histology and genetic mutation, RIT can be selected, preferably using higher dose. To minimize any side effects, on the other hand, radioiodine dose can be decreased and optimized for patient's body weight, age, and kidney function. For the advanced thyroid cancer, higher fixed dose of radioiodine could be administered to improve survival and to reduce recurrence.

Key Words: Thyroid neoplasm, Radioiodine therapy, Fixed dose

서론

분화가 좋은 갑상선암 환자에서 수술 후 방사성요오드 치료는 중요하다. 갑상선암 환자에서 수술 후 방사성요오드 치료의 두 가지 중요한 목적은 첫째, 잔여 갑상선조직의 제거와 둘째, 잔존하는 갑상선암 조직을 치료하는 것이다. 잔여 갑상선조직을 제거함으로써 수술 후 재발암의 지표로 사용하는 혈청 티로글로불린의 예민도를 높이고자 하는 것이다. 수술 후 일차 방사성요오드 치료의 역할은 잔여 갑상선조직의 제거뿐만 아

니라 전신스캔영상을 함께 얻어 전이를 발견할 수 있으며, 전이 병소의 위치와 크기, 요오드의 섭취율을 볼 수 있어 전이 조직에 대해 향후 치료계획을 세우는 데 중요한 정보를 제공한다. 또 수술 전에 발견하지 못한 전이 조직을 발견하고, 이에 대한 치료를 계획할 수 있고, 다음 치료에서 투여용량을 결정하는 데 사용한다.

방사성요오드 치료는 오래 전부터 사용하여 안전성이 입증되어 있으며 투여용량은 경험적인 고정용량투여방법을 가장 많이 사용하고 있다. 갑상선암 치료에 방사성요오드를 처음으로 사용한 것은 1942년으로 엄밀히 말하면 전이로 인한 갑상선기능항진증을 치료하

Received October 12, 2012 / Revised 1st January 1, 2013, 2nd February 13, 2013 / Accepted February 14, 2013
Correspondence: Jung Mi Park, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170, Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: 82-32-621-588, Fax: 82-32-621-5749, E-mail: jmpark@schmc.ac.kr

Copyright © 2013, 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/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

는 데 이용한 것이었다. 방사성요오드를 투여 후 항진증이 소실되고, 뼈의 통증도 감소하였다고 한다. 이후 의료에서 방사성핵종에 대한 기대가 커졌으며, 갑상선암 치료에 대한 수많은 연구보고들이 발표되어 진행된 갑상선암 환자에서 수술 후 방사성요오드 치료는 현재 치료에 중요한 근간이 되었다.

경험적 고정용량투여방법을 선호하는 이유는 치료가 편리하고, 안전성과 효율성이 좋기 때문이다. 1990년대 다수의 후향적 분석을 한 연구들에서 갑상선전절제술이 생존율을 증가시키고, 재발률을 감소시킨다고 하였으며 이후 갑상선전절제술은 보편적인 치료방법이 되었다.¹⁻³⁾ 수술방법에 따른 차이를 최소화하기 위해 실질적으로 갑상선전절제술이 보편화된 1990년대 이후 결과들을 인용하여, 방사성요오드 치료의 효과를 분석할 필요가 있다. 특히 수술방법의 차이가 적은 최근 10년간의 문헌들 중 근거수준이⁴⁾ 높은 전향적 무작위 연구와 체계적 문헌 고찰을 중심으로 하여 조사하였다.

방사성요오드 치료 중 고정요법에 대한 고찰을 위해서 치료용량이 결정된 근거, 치료효율, 방사성 안전측면에서 검토를 하였다. 고정요법의 치료효율을 객관적으로 비교하기 위해서는 최근 임상지침에서 제시하는 위험군에 따른 치료 효과를 비교하였으며, 치료의 효용성과 안전성의 측면에서 경험적 고정용량투여에서 용량을 결정할 때 고려해야 할 것에 대해 알아보았다.

방사성요오드의 투여방법

- 1) 경험적 고정용량 투여
- 2) 섭취율을 이용한 정량적 용량 투여
- 3) 혈액 선량측정 후 최대 안전허용량 투여

첫째, 경험적 고정용량 방법은 환자 개인별 선량측정을 하지 않고 경험적으로 고정된 양을 투여하는 것으로 간편성과 안전성 때문에 가장 많이 사용한다. 잔여 갑상선의 제거를 목적으로 할 때 30-100 mCi를 투여한다. 전이림프절을 제거한 경우 100-180 mCi를, 주변 조직을 침범하였을 때 150-200 mCi를 투여하며, 원격전이에는 200 mCi를 투여한다. 1962년 Benua 등⁵⁾이 혈액을 채취하여 선량을 측정할 방법을 소개하였으나, 기술적 어려움 때문에 대부분 센터에서는 30-200 mCi의 고정용량 투여를 사용한다. 고정용량투여의 총 누적선량 제한은 선량측정방법을 기본으로 하여 계산한 것으로 참조하여 따르기 때문에 경험적 용량 투여가 과학적 근거 없이 투여되는 것은 아니다. 둘째, 수술

후 환자의 개인별 섭취율을 측정하여 정량적으로 요오드를 투여하는 정량적 투여 방법은 불필요한 피폭선량을 줄이고 부작용을 최소화하는데 주목적이 있다. 표적장기인 갑상선 또는 전이조직의 선량과 방사능에 민감한 장기의 선량을 실제 섭취율을 바탕으로 예측하여 요오드 양을 투여한다. 일반적으로 50 mCi를 넘기지 않는다. 셋째, 혈액 선량측정으로 최대 안전허용량을 계산 후 투여하는 방법으로, 환자 개인의 차이에 따른 최대 안전량을 결정하여 투여한다. 따라서 대개 고정용량법에서 전이 환자에 투여하는 200 mCi보다 많은 용량을 투여하며, 진행된 암에서 치료 가능성을 올리는데 주목적이 있다.

표준 고정용량 투여

경험적 고정용량 투여는 1950년대부터 사용되었으나 단일 프로토콜이 정해진 것은 아니다. Beierwaltes 등⁶⁾은 I-131 2 mCi를 주고, 24시간째 카메라로 목과 흉부의 영상을 촬영하여 24시간째 섭취가 0.5%를 초과한 환자들에 대해서 잔여 갑상선 파괴를 목적으로 방사성요오드 치료를 하였다. 갑상선 수술 후 잔여 갑상선조직의 파괴를 위해 100 mCi, 경부 림프절 전이에는 150 mCi, 원격전이에는 175 mCi를 초과하지 않도록 하였다. 현재 전 세계적으로 가장 많이 사용하는 경험적 투여방법의 고정용량과 거의 같다.

선량측정으로 계산한 정량적 투여

방사능에 민감한 조직인 골수에 이르는 최대 안전선량을 알기 위한 연구를 통해 선량측정법이 시행되었다. Benua 등⁵⁾이 개인의 선량을 평가하여 방사성요오드량을 정하는 방법을 처음 소개하였다. 혈액에 2 Gy가 넘지 않도록 하며, 투여 48시간째 전신에 잔존량이 120 mCi가 넘지 않도록 하며, 폐 전이가 있을 때에는 24시간째 폐에 잔존량이 80 mCi가 넘지 않도록 하였다.⁶⁾ 감마카메라가 발달하면서, 영상을 기본으로 하는 선량측정방법이 소개되어 선량측정법의 정확도와 재현성이 이전보다 향상되었다. 최근까지 발표에서 보면, 골수는 최대 안전선량 2-3 Gy, 폐는 최대 안전선량은 30 Gy까지 투여할 수 있다. 골수에 흡수선량 3 Gy에 이르는 성인의 최대 허용량은 약 1000 mCi이다.⁷⁾ 전이조직에는 80-120 Gy 이상이어야 치료효과가 있다.^{8,9)} 경험적 고정용량을 반복적으로 투여할 때 총 누적용량 1000 mCi이 넘지 않도록 하는 이유는 선량측정법의 연구 결과가 뒷받침되었기 때문이다. 진행된 암에서는 고정용량에서 사용하는 200 mCi 보다 더 많은 양을 투여하기

도 하며, 단일투여 최대 투여량으로 250 mCi까지 보고 하였다.^{10,11)} 최대 300 mCi가 넘을 경우 방사선에 대한 전신 부작용이 올라간다고 하였다.¹²⁾

고정용량투여는 선량측정법에 비해 이론적으로 볼 때 비합리적으로 보인다. 환자의 개개인의 피폭선량의 차이를 고려하지 않고 같은 용량을 투여하므로 실제 개인마다 흡수선량의 차이가 있기 때문이다. 그러나, 선량측정법의 시행이 복잡한 것에 비해 개인별 치료 효과가 경험적 고정용량투여보다 더 낫다는 증거는 부족하다. 이러한 이유들로 대개 병원들은 경험적 고정용량투여방법을 따른다.

위험군에서 방사성요오드 치료의 효율성 비교

1997-2001년 동안 수술 후 갑상선암 환자에서 방사성요오드 투여로 잔여 갑상선조직을 제거하는 것은 갑상선암의 재발률을 줄이고, 40세 이상에서 사망률도 낮춘다.¹¹⁻¹³⁾ 최근 10년 동안 수술 후 병기 I인 초저위험군 환자에서는 방사성요오드 치료를 추가하였을 때 이익은 없다는 발표들이 나왔다.^{14,15)} 2001 National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group (NTCTCSG)에서 2001년 전향적 코호트 연구에서 병기 II-IV 환자군에서 방사성요오드 치료는 생존율이 호전되었으나 병기 I인 환자에서 생존율의 호전은 보이지 않았다.¹⁶⁾ 최근 발표된 임상지침들 임상 병기 III-IV인 환자들이

거나, 병기 II 이상의 45세 이상 환자, 병기 I이라도, 나쁜 병리학적 인자들이 있는 경우 방사성요오드 치료를 한다.^{17,18)} 위험군의 구분은 Table 1과 같다.

저위험군에서 방사성요오드 치료

최근 임상지침들에 따르면 종양의 크기가 1 cm 이상 4 cm 미만이며 갑상선 내에만 존재하는 T1, T2는 방사성요오드 치료를 할 수 있다. T1에서 종양의 크기가 1-1.5 cm 이하에서는 방사성요오드 치료를 권하지 않는다.^{17,18)} 종양이 1 cm 이하라도 다발성인 경우에는 방사성요오드 치료를 할 수 있다. 치료용량은 정해져 있지 않고, 대개 방사성요오드의 투여량 30-100 mCi를 이용한다. 문헌에서 저위험군에서 저용량치료와 고용량 치료의 효과를 비교하면, 2006년 Hackshaw 등¹⁹⁾ 연구에서 N1과 M1을 제외한 초기 갑상선암 468명 환자의 자료를 종합했을 때 I-131 30 mCi 치료 후 제거 성공률은 70%이며 100 mCi 치료 후 성공률은 80%로 통계적으로 차이를 나타내지는 않았다. 그러나, 2007년 Doi 등²⁰⁾이 Hackshaw 등¹⁹⁾의 연구 자료들에서 수술방법과 연구방법이 각각 상이함을 지적하여 수술상태(mixed surgery vs. near total thyroidectomy), 연구방법(코호트 연구 vs. 무작위 대조군 연구)에 따라 Hackshaw가 분석한 자료들을 다시 분석하였다. 그 결과 갑상선근전절제술(near total thyroidectomy) 후 고용량(75-100 mCi) 치료의 갑상선제거 성공률이 1/3 이상 더 높다고 하였다.²⁰⁾

Table 1. TNM classification system for differentiated thyroid cancer and recommendation of radioiodine therapy

TNM	Description	Radioiodine therapy of guideline	
		ATA 2009	BTA 2007
T1	Tumor ≤1 cm, intra-thyroidal or microscopic multifocal	No	Probable yes (multifocal tumor, or with unfavorable histology)
	1 cm < tumor ≤ 2 cm	Selective use*	Probable yes
T2	2 cm < tumor ≤ 4 cm	Selective use*	Probable yes
T3	Tumor > 4 cm	Yes	Yes
	Any size, any age, minimal extrathyroidal extension	Selective use*	Yes
T4	Any size with gross extrathyroidal extension	Yes	Yes
N1		Selective use*	Yes (≥ 10 LNs or ≥ 3 with extracapsular spread)
M1		Yes	Yes
Etc.			Probable yes (LN status not assessed at surgery, or less than total thyroidectomy)

ATA: American Thyroid Association, BTA: British Thyroid Association. *Selected patients in this subgroup with higher risk histologic features (such as tall cell, columnar, insular, and solid variants, as well as poorly differentiated thyroid cancer) in combination with age, tumor size, lymph node, individual histology may benefit from RAI ablation

최근 문헌에서 저위험군에서 수술 후 방사성요오드 저용량을 투여할 때 갑상선제거 성공률은 매우 높았다 (Table 2).^{21,22)} 림프절전이가 없는 T1, T2 환자들을 대상으로 한 Schlumberger 등²¹⁾의 연구에서 I-131 30 mCi 일 때 잔여 갑상선제거율은 92%로 100 mCi일 때 95%와 차이가 없다. T1-T4이며 원격전이가 포함되지 않은 연구들에서 100 mCi의 잔여 갑상선제거율은 72-89%였다.²²⁻²⁴⁾ 원격전이가 포함된 연구들에서 잔여 갑상선제거율은 각각 60%, 88% 약간 낮은 경향을 보였다.^{25,26)}

Table 2에서 국내연구들을 함께 비교하면 원격전이를 제외한 Nam 등,²⁷⁾ Lee 등,²⁸⁾ Kim 등²⁹⁾의 연구에서 고용량을 투여하였을 때 잔여 갑상선제거율이 75-92%를 보였다. Kim 등²⁹⁾은 I-131 80 mCi를 사용하여 약 90% 잔여 갑상선제거율을 보고하였다. 이들 연구에서 병기가 III, IV인 환자가 58%로 비교한 국내 다른 연구들보다 병기가 높은 환자들이 더 많았음에도 잔여 갑상선제거율이 높았다. 저자들은 그 이유로 수술에서 잔여 갑상선이나, 전이 림프절의 제거가 잘 이루어졌을 가능성을 들었다. 그러나, Lim 등³⁰⁾의 연구에서 원격전이가 포함될 경우 고용량 반복치료까지 포함하여도 잔여 갑상선제거율은 54%로 매우 낮았다. 림프절전이가 없는 환자들에서도 잔여 갑상선제거율은 73%였고, 림프절전이가 있는 환자들에선 40%로 유의하게 낮았다(p=0.001). 림프절전이가 없는 경우에서도 외국의 연구들과 비교할 때 잔여 갑상선제거율이 매우 낮다. 국내 연구에서 방사성요오드 치료 후 잔여 갑상선제거율에 차이가 크게 나는 가능한 이유로 각 연구에서 선택한 집단이 다르다는 것과 각 병원에서 수술 후 잔여

갑상선의 양이 다를 수 있을 가능성을 들 수 있다. 방사성요오드 투여 후 잔여 갑상선제거 성공률에 영향을 미치는 가장 중요한 인자는 수술 후 남아있는 갑상선량이다. 잔여 갑상선량이 5 g이 넘으면 방사성요오드에 의한 조사량이 300 Gy가 되어도 치료 성공률은 50% 밖에 되지 않고 잔여량이 5 g 이하인 경우 치료 성공률은 87%에 이른다.³¹⁾

또 연구에서 밝히지 않았지만 선택된 환자들에서 예후와 관련 있을 것으로 생각되는 유전자 변이 정도의 차이가 있을 수 있다. 국내 연구에서 잔여 갑상선제거율의 차이가 크므로 향후 추가 연구가 필요하다.

우리나라에서는 저위험군에 저용량치료를 하는 것에 대해 아직 신중할 필요가 있다. 치료 성공률이 높은 Kim 등²⁹⁾의 보고에서 30 mCi의 치료 성공률은 80 mCi, 150 mCi에 비해 낮았다. 아직까지 임상지침들에서 병리학적 병기만 포함되어있고, BRAF 변이 같은 예후 관련 인자들은 반영되지 않았다. 우리나라에서는 BRAF 변이가 있다면, 미세암의 주변 연조직의 미세침범을 보이는 환자들에서 저용량보다 방사성요오드 투여량을 더 높게 주는 것이 효과적이라고 생각할 수 있다. 그 근거로 우리나라는 유두암이 거의 95%를 차지하며 BRAF 변이발견율이 높고 미세유두암에서도 BRAF 변이발견율이 높으며, 연조직침범과 림프절전이율도 종양의 크기가 큰 종양과 비슷하게 높다. 일반적으로 유두암에서는 BRAF 변이가 잘 동반되어 분화가 나쁜 쪽으로 진행하는데, 외국의 경우 종양의 크기가 클수록 BRAF 변이의 발견율이 높다고 하였다. 우리나라에서 Park 등³²⁾의 보고에 의하면 미세암에서 BRAF 변이발

Table 2. Comparison of ablation rate after initial radioiodine therapy in thyroid cancer

Studies	Year	No of cases	Stages	% of stage III or IV	PTC (%)	RI doses (mCi)	Ablation rate (%)	Definition of ablation (stimulated Tg)
Schlumberger et al. ²¹⁾	2012	684	AnyT1-T2N0		89.3-92.5	30, 100	92.3, 95.2	<2 ng/mL
Mallick et al. ²²⁾	2012	421*	Excluding T4, M	T3, T4: 23		30, 100	85.0, 88.9	<1 ng/mL
Kukulska et al. ²³⁾	2010	309	Excluding M	T4, N1: 5.8	85.8	30, 60, 100	78.0, 86.6, 88.8	<10 ng/mL
Hu et al. ²⁴⁾	2004	245	Excluding M	III: 26	95.0	75-100	72.2 (44.4% for dx scan pre-RIT)	No uptake
Bernier et al. ²⁵⁾	2005	407	Including M		81.0	100	87.5	<2 ng/mL
Verburg et al. ²⁶⁾	2005	180	Including M		68.3	100, 150, 200	61.0	Undetectable
Nam et al. ²⁷⁾	2009	85	Excluding M	44.7	95.3	100, 150	75.3 [†]	<2 ng/mL
Lee et al. ²⁸⁾	2007	81	Excluding M	39.5	87.7	100-200	82.7	Undetectable
Kim et al. ²⁹⁾	2011	1024	Excluding M	57.9	95.4	30, 80, 150	81.7, 89.5, 94.8	<2 ng/mL
Lim et al. ³⁰⁾	2012	173	Including M	>73		100-200	53.8 [‡]	<2 ng/mL

All patients had a total or near total thyroidectomy before ablation. Dx: diagnostic, PTC: papillary thyroid cancer, RI: radioiodine, RIT: radioiodine therapy. *Total thyroidectomy was done in 98%. [†]rhTHS (n=39), THW (n=46) was used, all data was summed. [‡]Repeated radioiodine therapy

견율이 종양의 크기가 큰 군과 비슷하며, 연조직침범(52.2%), 림프절전이(32.9%) 비율도 역시 모두 비슷하게 높았다. 우리나라는 고요오드 식이를 하는 대표적인 나라로, 저용량에서 치료 성공률이 외국보다 낮을 수 있다. 또한, 저용량 반복치료는 고용량을 한 번에 주는 경우에 비해 조직손상 후 회복으로 생물학적 손상이 경감되어 치료 효과가 낮아질 우려가 있다. 이러한 이유를 감안하면 우리나라에서 종양이 1 cm 미만이어도, 주변 연조직에 미세침범을 보이는 환자들에서 BRAF 변이가 있다면 저용량보다는 60-100 mCi의 고용량을 투여하는 것이 나을 것으로 생각한다.

경험적 고정용량투여를 할 때 현실적으로 stunning을 줄이기 위해 I-131 진단용 요오드 스캔을 촬영하는 경우는 매우 드물지만, 저위험군 환자에서 선택적으로 투여용량을 줄이고자 한다면 방사성요오드 치료 전에 갑상선만 방출하는 I-123 진단용 요오드 스캔이나 I-124 positron emission tomography (PET)로 잔여 갑상선량을 확인하여 방사성요오드 치료 용량을 결정하는 데 활용할 수 있을 것이다. 치료 전 진단 요오드 스캔을 하기 어려운 이유는 진단 요오드 스캔을 위해 1-2주 전에 저요오드 식이를 시작하여 진단 요오드 스캔 후 치료 요오드의 투여량을 결정하고 이후 요오드를 투여할 때까지 최소 1주일을 더 유지해야 하며, 치료 병실 수급문제도 원활하지 않기 때문에 현실적으로 시행에는 어려움이 따른다. 방사성요오드 치료 전 잔여 갑상선의 섭취 정도를 파악 후 치료용량을 결정하는 것이 현실적으로 어렵다면 조직 병리검사서 BRAF 변이를 확인하고, 미세침범 여부를 확인하여 30 mCi보다 높은 용량을 주는 것을 고려할 수 있을 것이다.

고위험군에서 방사성요오드 치료

2009년 American Thyroid Association (ATA) 개정권고안에서는 고위험군은 잔존 갑상선암이 육안으로 확인되는 경우, 원격전이가 있는 경우이며 방사성요오드 일차 치료 후 스캔 소견에 비해 혈중 티로글로불린이 높은 군이 포함되어 있다.¹⁷⁾ 중등도 위험군은 수술결과 주변 갑상선조직에 현미경적 침범이 있거나, 조직학적으로 공격적인 특성을 가지거나, 혈관침범이 있을 때, 방사성요오드 일차 치료 후 스캔에서 갑상선을 벗어나는 부위에 섭취를 보이거나, 림프절전이가 있는 군을 구분하였다. 수술 후 조직검사결과에 따라서 1 cm를 초과하는 갑상선 종양에서 주변 갑상선조직을 침범하거나, 혈관침범이 있거나, 림프절전이가 있는 경우, 고용량 방사성요오드 치료의 대상이 된다. 일반적으로

고위험군에서는 고정요법으로는 일 회에 150-200 mCi까지 사용하며, 선량측정 후 최대 안전용량을 투여하는 방법에서는 이보다 많은 양을 주기도 한다. 림프절전이에서 200 mCi를 초과하는 양은 치료 효과에 비하여 전신에 불필요한 선량을 줄 수 있기 때문에 최대 200 mCi까지 사용할 것을 권고하였다.³³⁾ 원격전이에서는 Schlumberger 등³⁴⁾이 전이 환자 394명에서 방사성요오드 100 mCi를 반복 투여하였을 때 33-50%에서 완전관해(complete remission)를 보고하였으며 연령이 젊을수록, 전이의 크기나 병변의 부위가 작을수록 좋은 예후를 보인다고 하였다. 폐 전이가 있어도 X-ray에서 정상으로 보일 때 완전 관해는 83%에서 보이는 반면, 폐에 작은 결절이 보이면 53%로 감소하고, 육안으로 폐전이 결절이 보이는 경우 완전 관해는 15%로 감소한다. 10년 생존율이 40세 미만이면서 폐결절이 X-ray에서 보이지 않을 때는 96%인데 반해, 폐결절이 크고 40세 이상이면 7%로 매우 낮아진다. Doi 등²⁰⁾과 Hackshaw 등¹⁹⁾은 방사성요오드 투여량이 증가할수록 치료 효과가 올라가는 경향이 있음을 밝혔다.

방사성요오드 투여량의 증감

원격전이가 있는 진행암 환자에서 최대용량을 투여하는 것은 골수에 심각한 부작용이 발생할 수 있으므로 환자 개인별 이익과 위험에 대한 비교를 통해 투여용량을 결정해야 한다. 신기능이 정상인 경우 개인별 선량측정을 하지 않아도 단일 최대용량 250 mCi까지 안전하게 투여할 수 있다.³⁵⁾ 선량측정으로 다른 연구자들은 최대 300 mCi가 넘을 때 방사선에 대한 전신 부작용이 올라간다고 하였다.⁵⁾

고정용량투여에서 몇 가지 경우에는 용량을 조절하여 일반적인 양보다 적게 투여할 수 있다. 개인별 선량측정 후 투여되는 최대 용량의 제한은 갑상선아절제술, 체중, 연령, 양측 폐 전이, 신장기능 등의 관여 인자들에 의해 흡수선량에 차이가 발생한다.³⁶⁾ 따라서 체구가 작고, 연령이 높고 신장기능이 감소되어 있는 경우는 일반적인 표준용량보다 적은 양을 투여해야 할 것이다.³⁷⁾ 특히 신장기능이 저하된 혈액투석 중인 만성신부전 환자에서는 일반적으로 신장기능이 정상인 환자에 비하여 위험 장기인 골수의 흡수선량이 약 4-5배 높다.³⁶⁾ 따라서 정상 성인의 고정용량의 1/5-1/4를 투여하는 것이 적절하다.³⁶⁾ 신부전 환자에서는 방사선 침샘염의 발생빈도가 80%로 일반인에 비해 매우 높으므로 전처치와 치료 후 침샘염의 예방에 더 주의해야 한다.³⁷⁾

방사성요오드 치료의 부작용

방사성요오드 치료 후 실제 부작용은 외부 방사선조사에 비해 상대적으로 낮다. 국내에서 수술 후 갑상선암 환자 대부분은 일차 방사성요오드 치료만으로 잔여 갑상선제거에 성공하며, 한두 번 치료로 심각한 부작용은 매우 드물다. 원격전이 환자에서도 200 mCi를 일회 투여하여도 심각한 방사선 합병증은 일으키지 않는다.

가장 흔한 합병증으로 위염, 침샘염, 일시적인 입맛의 변화 등을 들 수 있다. 투여하는 용량이 높을수록 위염과 속 울렁거림의 발생빈도가 증가한다. 고용량을 투여하였을 때 급성 방사선 침샘염은 치료 환자의 약 1/3에서 발생한다.³⁸⁻⁴⁰⁾ 방사선 침샘염을 예방하기 위해서는 pilocarpine 5-10 mg 하루 2회씩 요오드 투여 전부터 복용시키거나, amifostine 20 mg 하루 1회 복용시키는 방법이 있으나 효과에 대해서는 이견이 있다.⁴¹⁻⁴⁴⁾ 침샘분비를 자극시키는 주스, 사탕 등은 방사성요오드 투여 최소 하루가 지난 뒤에 먹는 것이 침샘염 예방에 효과적이다.⁴⁵⁾ 잔여 갑상선조직이 클 때 방사선 갑상선염을 유발할 수 있으며 약 10-20%이다.³⁹⁾ 그레이브스 병에서 수술 후 잔여 갑상선이 많다면 목의 부종, 연하중 통증 등이 발생할 수 있으므로⁴⁶⁾ 수술에서 전절제를 하였는지 확인하고 입원하여 방사성요오드 치료를 할 때 주의하여 보는 것이 좋겠다. 200 mCi를 투여할 땐 2/3 정도가 경미한 방사능증(sickness)으로 두통, 오심, 구토를 경험한다.³⁹⁾ 원격전이 환자에서 여러 번 방사성요오드 치료를 할 때 일어나는 부작용은 주로 골수와

성선에 미치는 영향이다. 골수에 미치는 영향을 보면 전이 환자에서 반복적으로 고용량을 투여하였을 때 급성골수 억제 효과가 발생하며 대개는 가역적이다. 백혈병, 암 등 심각한 부작용은 적은 용량에서는 매우 드물다.^{47,48)} 일부 보고에서 갑상선암으로 방사성요오드 치료 후 장기추적을 하였을 때 이차 암 발생률에 대해 보고하고 있으나⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 갑상선암이 상대적으로 젊은 연령에서 발생이 많고, 생존율이 길어 방사성요오드 치료 후 발생한 다른 부위의 암이 이차 암인지 일차 암인지 구분하기는 어렵다. 급성 백혈병의 발생은 누적 선량의 양에 비례하며^{47,48)} 평균 5년 동안 잠복기를 지나 급성 백혈병의 절대 위험도를 1 GBq당 매년 10만 명당 0.8명씩 발생한다고 추정하였다.⁵⁰⁾ 성선은 여성의 경우 일시적으로 생리가 멈출 수 있다.⁵¹⁾ 여성보다는 남성의 성선에서 효과가 상대적으로 크며, 대개는 일시적으로 정자 수가 감소할 수 있다.⁵²⁾ 전이 환자에서 반복적 고용량이 투여되면 불임이 올 수 있으나 실제 발생을 보고한 경우는 드물다. Table 3에 합병증을 정리하였다.

고 찰

처음 이 연구의 시도는 방사성요오드 치료의 고정요법에 대한 근거를 찾아보는 것이었으나 명확한 근거를 찾기 어려웠다. 일반적으로 치료의 근거를 살피기 위해서 치료의 효율, 치료의 간편성과 안전성, 그리고 비용적인 측면에서 검토하게 된다. 방사성요오드 치료 중 고정요법에 대한 고찰을 위해서 치료용량이 결정된 근거, 치료효율, 방사성 안전측면에서 검토하였다. 고정요법의 치료효율을 객관적으로 비교하기 위해서는

Table 3. Complications according to the cumulative dose of I-131

Complication as cumulative dose	100-200 mCi	500-800 mCi	>1000 mCi
Transient change in taste, absence of taste	16-27% ^{39,48)}		More common
Sialadenitis	Acute 33%, persistent 42% 1 year later ^{38,39,48)} Prevention: IV amifostine, ⁴⁰⁻⁴³⁾ pilocarpine, ^{39,41)} massage		More common
Male infertility	Rare, transient impairment of gonadal function ⁵²⁾		Recommend sperm banking ^{39,52)}
Female infertility	Rare		Rare, ³⁹⁾ transient amenorrhoea 17% (230-1590 mCi) ⁵¹⁾
Bone marrow effect	Rare	Not uncommon, ³⁹⁾ ≤2 Gy: minimal transient effect ³⁹⁾	Not uncommon, ³⁹⁾
Secondary malignancy	Rare		
Leukemia		AR: 0.8/GBq/10 ⁵ person-years, ⁵⁰⁾ RR: 2.5 ⁴⁹⁾	
Solid cancer		AR: 14.4/GBq/10 ⁵ person-years, ⁵⁰⁾ RR: 1.19 ⁴⁹⁾	

AR: absolute risk, RR: relative risk

저위험군과 고위험군으로 구분 후 저용량과 고용량으로 나누어 치료 효과를 각각 비교해야 할 것이나, 여러 비교조건 중에서 지금까지 명확히 밝혀진 것은 초저위험군에서 수술 후 추가적인 방사성요오드 치료는 필요하지 않다는 것이다. 저위험군에서는 선별적으로 방사성요오드 치료를 한다. 최근의 임상지침들은 분화가 좋은 갑상선암을 수술 후 위험군에 따라 구분을 하고, 개개인 환자에 대한 선별적인 치료를 권하고 있다.^{17,18)}

최근 외국의 문헌발표는 저위험군에 관한 연구로 집중되어 있다. 연구에 포함되는 환자 수가 크고, 대조군 연구가 상대적으로 수월하며 치료 효과에 대한 평가가 쉽기 때문이고, 환자 수가 크기 때문에 연구결과에 따라 치료방법을 결정하는 것이 임상적으로 파급효과가 크기 때문이다.

임상지침들에서 방사성요오드 치료의 대상이 되는 환자를 선별하는 기준은 제시하지만, 치료용량이 결정되어 있지는 않았다. 저위험군의 치료에서 저용량과 고용량 사이에 치료 효과에 차이가 없다는 보고들이 있다.^{21,22)}

저위험군 환자치료에서 방사성요오드 투여량을 선별하여 결정하기 위해 제시하는 다음의 방법들을 이용할 수 있다. BRAF 같은 유전학적 예후 관련 인자들의 발현 여부를 반영하거나, 방사성요오드 치료 전 I-123 등을 이용하여 잔여 갑상선량을 측정 후 치료를 위해 투여량을 결정하는 것이다. 현재 임상지침들에서 병기는 수술 후 병리검사를 바탕으로 한 것으로 일반적으로 예후와 잘 관련되어 있으나, 예후 관련 유전학적인 인자들이 포함되어 있지는 않다. 유전학적 인자들의 반영으로 위험도 분별이 보다 정확해질 수 있을 것이다. 이처럼 최신 임상지침과 국내연구자료를 바탕으로 유전학적 인자들을 반영함으로써 방사성요오드 치료의 투여용량 결정에 응용할 수 있다.

인용한 국내발표들에서 방사성요오드 치료의 잔여 갑상선제거 성공률은 차이가 예상보다 컸다. 향 후 더 많은 국내연구결과가 나와야 할 것이다. 수술 후 남아 있는 갑상선조직의 양과 다른 예후와 관련된 인자들의 발현 여부에 따른 잔여 갑상선제거 성공률에 차이가 있는지 추가적으로 밝혀지기를 기대한다.

아직까지 임상지침에서는 저위험군과 중등도 위험군에서 위험분류에 따른 정확한 치료지침이 정해져 있지 않다. 중등도 위험군에서 수술 후 미세암침범이 발견된 젊은 연령의 환자들에 대한 방사성요오드 치료량 결정에 도움을 주는 보다 정확한 기준 자료들이 향후 연구를 통해 제시되기를 기대한다.

고위험군에서 치료용량의 증가에 따른 치료 효과가 증대되는지에 대해 자료가 충분하지 않지만 진행암에서 선별적으로 표적장기에 안전한 범위에서 표준 고정용량의 최대용량을 쓰는 것이 더 효과적일 수 있다고 한다.^{10,11,34)} 이에 대해서 충분한 자료들이 더 뒷받침되어야 할 것이다.

마지막으로 갑상선암의 조기발견과 갑상선전절제술이 늘어남에 따라 갑상선암의 완치율이 더 향상되었다. 또한 방사성요오드 치료를 하여 수술 전 전이가 이미 존재하였으나 수술부위에 포함되지 않았던 숨은 전이 조직을 추가로 찾아내는 이점과 치료 후 혈중 티로글로불린의 예민도를 올려 추적관찰을 수월하게 해준다는 장점을 함께 고려해야 할 것이다. 갑상선암 환자들에서 방사성요오드 치료는 잔여 갑상선을 제거하는 목적으로 대개 일 회 치료로서 종결되며, 단발성 치료에서 증대한 방사성 합병증에 대한 우려는 지나친 것으로 생각된다.

결 론

갑상선암 환자의 방사성요오드 치료에서 경험적 고정용량투여는 안전하고 간편한 방법이다. 최근 임상지침들과 논문들에서 위험군을 구분하고 이에 따라 개인별, 선별적으로 방사선치료를 권한다. 그러나 각 위험군에 따라 방사성요오드 치료 용량이 정해진 것은 아니다. 임상지침을 바탕으로 선별된 환자들에서 치료 예후나 방사성 안전을 증진시키기 위해 경험적 고정용량투여의 응용이 필요하다. 국내환자들에서 저위험군이라도 조직학적 인자, 유전학적 변이가 동반되었을 경우 고용량치료를 하는 것이 더 나은 것으로 생각한다. 방사성요오드 치료의 부작용을 줄이기 위해 체중, 연령, 신장기능 등을 고려하여 일반적인 고정용량보다 적게 투여하며, 치료 예후를 개선시키기 위해서 전이 환자에서 일반적인 고정용량보다 투여량을 증가할 수 있다.

중심 단어: 갑상선암, 방사성요오드 치료, 고정용량.

References

- 1) Mazzaferri EL. *Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid* 1997;7(2):265-71.
- 2) DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. *Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):414-24.

- 3) 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(6):1050-7; discussion 7-8.
- 4) Oxford center for evidence based medicine-levels of evidence. 2009; [cited May 17, 2013]; Available from: <http://www.cebm.net>.
- 5) Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. *The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-82.
- 6) Beierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, Lloyd RV, Eyre P, Mallette S. *An analysis of "ablation of thyroid remnants" with I-131 in 511 patients from 1947-1984: experience at University of Michigan. J Nucl Med* 1984;25(12):1287-93.
- 7) Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. *Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. J Nucl Med* 2003;44(3):451-6.
- 8) Maxon HR. *Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med* 1999;43(4):313-23.
- 9) Flower MA, Schlesinger T, Hinton PJ, Adam I, Masoomi AM, Elbelli MA, et al. *Radiation dose assessment in radioiodine therapy. 2. Practical implementation using quantitative scanning and PET, with initial results on thyroid carcinoma. Radiother Oncol* 1989;15(4):345-57.
- 10) Haq MS, McCready RV, Harmer CL. *Treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma with high activity radioiodine therapy. Nucl Med Commun* 2004;25(8):799-805.
- 11) Menzel C, Grunwald F, Schomburg A, Palmedo H, Bender H, Spath G, et al. *"High-dose" radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med* 1996;37(9):1496-503.
- 12) Hurley JR, Becker DV. *Treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. In: Gottschalk A, Potchen EJ, Berger HJ, editors. Diagnostic nuclear medicine. Baltimore: Williams and Wilkins; 1988. p.792-814.*
- 13) Mazzaferri EL, Kloos RT. *Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-63.
- 14) Mazzaferri E. *A randomized trial of remnant ablation--in search of an impossible dream? J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3662-4.
- 15) Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. *Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(4):418-27.
- 16) Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. *Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid* 2006;16(12):1229-42.
- 17) 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.
- 18) British Thyroid Association. *Guidelines for the management of the thyroid cancer. Royal college of physicians 2007;p.1-92. [cited May 17, 2013] Available from: <http://www.british-thyroid-association.org>.*
- 19) Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. *I-131 activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):28-38.
- 20) Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, Onitilo A. *Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited. Clin Med Res* 2007;5(2):87-90.
- 21) Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandris 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.
- 22) 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.
- 23) Kukulka A, Krajewska J, Gawkowska-Suwinska M, Puch Z, Paliczka-Cieslik E, Roskosz J, et al. *Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. Thyroid Res* 2010;3(1):9.
- 24) Hu YH, Wang PW, Wang ST, Lee CH, Chen HY, Chou FF, et al. *Influence of I-131 diagnostic dose on subsequent ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: discrepancy between the presence of visually apparent stunning and the impairment of successful ablation. Nucl Med Commun* 2004;25(8):793-7.
- 25) Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, et al. *Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(12):1418-21.
- 26) Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. *Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol* 2005;152(1):33-7.
- 27) Nam HY, Kim IJ, Kim YK, Kim SJ, Jun S, Kim BS. *Value of the serum thyroglobulin level alteration at the first high dose radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Mol Imaging* 2009;43(4):294-300.
- 28) Lee HJ, Rha SY, Jo YS, Kim SM, Ku BJ, Shong M, et al. *Predictive value of the preablation serum thyroglobulin level after thyroidectomy is combined with postablation I-131 whole body scintigraphy for successful ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. Am J Clin Oncol* 2007;30(1):63-8.
- 29) Kim EY, Kim TY, Kim WG, Yim JH, Han JM, Ryu JS, et al. *Effects of different doses of radioactive iodine for remnant ablation on successful ablation and on long-term recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Commun* 2011;32(10):954-9.
- 30) Lim I, Kim SK, Hwang SS, Kim SW, Chung KW, Kang HS, et al. *Prognostic implication of thyroglobulin and quantified whole body scan after initial radioiodine therapy on early prediction of ablation and clinical response for the patients with differentiated thyroid cancer. Ann Nucl Med* 2012;26(10):

- 777-86.
- 31) Samuel AM, Rajashekhara B. *Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery.* *J Nucl Med* 1994; 35(12):1944-50.
 - 32) Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, *et al.* *Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings.* *Head Neck* 2010;32(1):38-45.
 - 33) International Atomic Energy Agency. *Nuclear medicine in thyroid cancer management: a practical approach.* IAEA-TECDOC-1608. 2009. p.120.
 - 34) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, *et al.* *Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma.* *J Nucl Med* 1996;37(4):598-605.
 - 35) Daumerie C, Vyneckier S, Caussin J, Jadoul M, Squifflet JP, de Patoul N, *et al.* *Radioiodine treatment of thyroid carcinoma in patients on maintenance hemodialysis.* *Thyroid* 1996;6(4):301-4.
 - 36) Aktas A, Kavak K, Kocabas B, Aras M, Tutuncu NB, Gencoglu A. *The biodistribution of radioiodine on posttherapy iodine-131 scans in thyroid cancer patients with chronic renal failure.* *Nucl Med Commun* 2008;29(11):943-8.
 - 37) Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, *et al.* *Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer.* *J Nucl Med* 2006;47(10):1587-91.
 - 38) Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. *Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer.* *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(1):83-6.
 - 39) Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, *et al.* *Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10):1941-59.
 - 40) Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Guimaraes VC, *et al.* *Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer.* *Thyroid* 2006;16(7): 667-70.
 - 41) Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Markitziu A. *Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer.* *Oral Dis* 2006;12(3): 297-300.
 - 42) Ma C, Xie J, Jiang Z, Wang G, Zuo S. *Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(9):1778-85.
 - 43) Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, Mester J, Henze E, Clausen M. *Salivary gland protection by amifostine in high-dose radioiodine treatment: results of a double-blind placebo-controlled study.* *J Clin Oncol* 1998;16(11):3542-9.
 - 44) Bohuslavizki KH, Brenner W, Klutmann S, Hubner RH, Lassmann S, Feyrabend B, *et al.* *Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine therapy.* *J Nucl Med* 1998;39(7):1237-42.
 - 45) 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(2):261-6.
 - 46) McHenry CR, Piotrowski JJ. *Thyroidectomy in patients with marked thyroid enlargement: airway management, morbidity, and outcome.* *Am Surg* 1994;60(8):586-91.
 - 47) Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. *Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience.* *Br J Radiol* 1984;57(676): 323-7.
 - 48) Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. *Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma.* *J Nucl Med* 1998;39(9):1551-4.
 - 49) Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, *et al.* *Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis.* *Thyroid* 2009;19(5):451-7.
 - 50) 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(9):1638-44.
 - 51) Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. *Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer.* *Postgrad Med J* 2002;78(916):92-3.
 - 52) Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. *Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):755-8.