

갑상선 분화암에서 recombinant human TSH (rhTSH) 투여 후 방사성요오드 치료의 효과에 대한 후향적 분석

부산대학교 의과대학 내과학교실

나민아 · 신선혜 · 강양호 · 손석만 · 김인주 · 김용기

A Retrospective Review of the Effectiveness of Recombinant Human TSH-Aided Radioiodine Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma

Min Ah Na, Sun Hae Shin, Yang Ho Kang, Seok Man Son, In Joo Kim, Yong Ki Kim

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Pusan National University

ABSTRACT

Background: The aim of the study was to evaluate the biochemical effects of recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH) as an adjunct to radioiodine (RI) treatment of a differentiated thyroid carcinoma (DTC). We retrospectively reviewed the clinical response rates of DTC patients treated with RI after thyroid hormone withdrawal and compared with those after rhTSH stimulation.

Method: We included the patients treated with RI for locally recurrent DTC from February 1, 2002 to August 31, 2005 and followed with diagnostic studies at our hospital. Forty totally (or near totally) thyroidectomized adults were included in this study. Nine patients underwent RI treatment after rhTSH stimulation while euthyroid on L-thyroxine (LT₄), and 31 patients were treated with RI after thyroid hormone withdrawal. The clinical response was defined as > 25% decrease in serum thyroglobulin (Tg) level on LT₄ 3 months after the RI treatment.

Results: In each group, serum Tg levels were significantly decreased 3 months after the RI treatment. And we found that 77.8 and 71.0% of those prepared by rhTSH and LT₄ withdrawal, respectively, had clinical responses 3 months after the RI treatment by our criteria and there was no significant difference in response rates between two groups ($P = 0.238$).

Conclusions: Given the biases that exist in retrospective studies, at the current time we cannot recommend the routine use of rhTSH to prepare RI treatment of DTC. However, our study provided preliminary evidence that rhTSH effectively aided RI treatment of DTC at least to an equivalent degree as LT₄ withdrawal. (J Kor Soc Endocrinol 21:274~280, 2006)

Key Words: Differentiated thyroid carcinoma, Radioiodine treatment, Recombinant human thyroid stimulating hormone

서 론

갑상선 분화암은 전반적으로 양호한 경과를 보이나, 초기 치료 후 20~30%의 환자에서 재발을 경험하게 된다. 이러한 재발률을 낮추고 생존율을 향상시키기 위해 수술적 치료와

접수일자: 2006년 2월 3일
통과일자: 2006년 4월 13일
책임저자: 김용기, 부산대학병원 내분비대사내과

함께 방사성요오드 및 갑상선호르몬 치료를 병행하고 있다.

Mazzaferri 등[1]은 수술적 치료 후 갑상선호르몬 및 방사성요오드 치료와 같은 보조적 치료를 받지 않은 군에 비해 보조적 치료를 받은 군에서 재발률이 낮았으며, 갑상선호르몬 치료만 받은 군에 비해 방사성요오드 치료를 병행한 군에서 재발률이 낮았다고 보고하였다. 그러나 방사성요오드가 정상 갑상선 조직이나 갑상선 암세포로 섭취되는 정도는 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)에 의존적이므로 방사성요오드 치료를 하고자 하는 환자에서는 내인성 TSH의 농도를 증가시키기 위해 일정 기간 동안 갑상선호르몬 치료를 중단하는 것이 불가피하다. 이를 위해 삼요오드티로닌(triiodothyronine, T₃)을 복용하는 경우에는 2주간, 티록신(thyroxine, T₄)을 복용하는 경우 4주간 호르몬 투여를 중단하도록 권고하고 있다.

그러나 수술로 갑상선을 제거한 상태에서 호르몬 투여를 중단할 경우, 갑상선기능저하증이 문제가 될 수 있다. Dow 등[2]의 보고에 따르면 방사성요오드 치료를 위해 갑상선호르몬 치료를 중단한 환자들에서 다양한 정도의 갑상선기능저하 증상이 관찰되었고 간혹 심각한 상태로 진행되기도 하였다. 이 외에도 일부 환자들에서는 갑상선호르몬 치료를 중단하더라도 TSH가 적절히 상승하지 않는 경우도 있었으며 [3], 반대로 수 주간 TSH가 상승된 상태로 유지된 경우 일부에서 갑상선암의 성장이 가속화되었다는 보고도 있었다[4].

이러한 단점을 보완하기 위해 최근 유전자재조합 사람 TSH (recombinant human TSH, 이하 rhTSH)가 개발되었고, 이후 시행된 대규모의 III상 임상 연구를 통해 갑상선호르몬 치료를 지속하면서 rhTSH를 근주하였을 때, 갑상선의 방사성요오드 섭취와 티로글로불린(thyroglobulin, Tg)의 유리를 자극할 수 있음이 밝혀졌다[5]. 또한 갑상선호르몬 치료를 중단하여 내인성 TSH를 증가시켰을 때와 비교한 연구에서 rhTSH는 Tg와 방사성요오드 섭취를 증가시키는데 있

어서 기존의 방법에서와 비슷한 효과를 보였다[6].

최근에는 rhTSH를 근주한 후 방사성요오드 치료를 하였을 때, 이후 경과에 대한 보고들이 나오고 있는 상태이다. Robbins 등[7]의 후향적 연구에서 rhTSH로 전치치 후 잔여 갑상선 제거를 위해 방사성요오드를 투여했을 때, 평균 11개월 이후에 완전 제거된 경우가 84%였고, 기존의 방식대로 갑상선호르몬 요법을 중단한 경우에는 81%로 의미 있는 차이가 없었다. 이에 반해 Pacini 등[8]의 보고에서는 rhTSH로 전치치한 경우에는 54%, 갑상선기능저하증을 유발한 경우에는 84%로 의미 있는 차이를 보였다. 이 외에도 국소재발 혹은 원격전이의 치료 시 rhTSH의 사용에 대한 여러 결과들이 보고 되고 있으나, 아직 장기적인 치료 효과 및 경과에 대해서는 논란이 있다.

이에 저자들은 국소 재발이 있었던 갑상선 분화암 환자들을 대상으로 rhTSH 전치치 또는 갑상선호르몬 치료 중단 후 방사성요오드 치료를 시행하고 치료효과를 비교하여 rhTSH 전치치의 유용성을 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

갑상선 분화암으로 갑상선 전절제술 및 림프절 절제술을 시행받은 후, 2002년 2월부터 2005년 8월까지 부산대학교 핵의학과에 입원하여 방사성요오드 치료를 받은 환자 670명의 의무기록을 후향적으로 검토하면서, 누락된 부분은 전화로 확인하였다. 이들 중에서 경과관찰 도중 Tg가 증가하거나 경부 초음파에서 국소재발이 확인되어 ¹³¹I 전신스캔을 시행하고 방사성요오드 치료를 받은 후 적어도 3개월 이상 경과관찰을 한 44명의 환자들을 대상으로 하였다. 그 중 원격 전이가 있는 4명의 환자를 제외한 40명의 환자들을 대상

Table 1. Basal characteristics

	rhTSH group (n = 9)	T4 withdrawal group (n = 31)
Age (years)*	57.2 ± 8.8	45.6 ± 12.5
Sex (% , n)		
Female	66.7% (6)	83.9% (26)
Male	33.3% (3)	16.1% (5)
Pathology (% , n)		
Papillary	88.9% (8)	100% (31)
Follicular	11.1% (1)	0% (0)
Treatment status (% , n)		
Thyroidectomy + RI treatment	66.7% (6)	54.8% (17)
Thyroidectomy only	33.3% (3)	45.2% (14)

* Mean ± SD.

RI, radioiodine; rhTSH, recombinant human thyroid stimulating hormone.

으로 rhTSH를 투여한 군(rhTSH 투여군)과 갑상선호르몬 투여를 중단하여 내인성 TSH를 증가시킨 군(갑상선호르몬 중단군)으로 나누어 분석하였다. 이들 중 17명의 환자들은 수술 직후 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선 제거 치료를 받지 않았으나, 수술 후 3년 이상 경과관찰 도중 Tg의 증가로 인해 국소 재발로 판단되어 방사성요오드 치료를 받았으므로 연구 대상에 포함시켰다.

rhTSH 투여군은 총 9명으로 평균 연령은 57.2 ± 8.8 세(43~73세)이었고, 여성이 6명, 남성이 3명이었다. 수술 후 조직소견에서 8명이 유두암이었고 1명이 여포암이었다. 갑상선호르몬 중단군은 총 31명으로, 평균 연령은 45.6 ± 12.5 세(26~66세)였고, 여성이 26명, 남성이 5명이었으며, 모두 유두암이었다.

각 환자들에서의 수술 후 조직학적 병기는 타병원에서 수술한 환자들로 인해 누락된 경우가 많아 포함시키지 않았으며, 이들 두 군의 연령, 성별, 조직학적 진단 및 치료 방법에 있어서 의미있는 차이는 없었다($P = 0.252$)(Table 1).

2. 치료 및 경과 관찰

rhTSH 투여군에서는 갑상선호르몬제를 복용하는 상태에서 2일간 매일 rhTSH (Thyrogen[®], Genzyme corporation, USA) 0.9 mg씩 근주한 후, 갑상선 기능 검사 및 Tg를 측정하였고, 두 번째 근주 후 24시간 경과 후 100~200 mCi의 방사성요오드를 경구로 복용하게 하였다. 7일 후 ¹³¹I 전신스캔을 시행하였다(Table 2). 갑상선호르몬 중단군에서는 T₄를 투여 중이었던 환자는 4주간, T₃를 투여하였던 환자는 2주간 중단한 후 방사성요오드 치료 및 ¹³¹I 전신스캔을 시행하였고, 이후 경과 관찰은 rhTSH 투여군과 동일하게 시행하였다.

모든 환자에서 방사성요오드 투여 전에 갑상선호르몬 억제요법을 지속하는 상태에서 갑상선 기능검사 및 Tg, 항티로글로불린항체(anti-thyroglobulin antibody, anti-Tg Ab) 등을 측정하였고, 3개월 경과 시마다 갑상선호르몬을 투여하는 상태에서 Tg를 측정하였다.

3. 검사 방법

혈청 Tg는 면역방사측정 키트(immunoradiometric assay kit, Tg-S RIA[®], BRAHMS, Germany)를 사용하여 측정하

였고, 측정한계(functional sensitivity)는 0.3 ng/dL이었다. Anti-Tg Ab는 방사면역측정 키트(radioimmunoassay kit, Anti-Tgn RIA[®], BRAHMS, Germany)를 이용하여 측정하였고, 측정한계는 20 U/mL이었다. TSH는 면역방사측정 키트(immunoradiometric assay, Coat-A-Count[®], TSH IRMA, DPC, USA)로 측정하였고, 측정한계는 0.03 mU/L이었다. ¹³¹I 전신스캔은 5 mCi의 용량을 투여한 후 시행하였다.

4. 치료 반응의 생화학적 평가

RI 치료 후 외래에서 경과관찰 시마다 신체검사를 시행하였고, 3개월마다 갑상선기능검사 및 anti-Tg Ab, 혈청 Tg를 측정하였는데, 이 때 Tg는 모두 갑상선호르몬제를 투여하는 상태에서 측정하였다.

치료에 대한 반응은 혈청 Tg의 감소 폭으로 평가하였고, anti-Tg Ab가 양성인 환자는 평가에서 제외하였다. 완전 반응(complete response, CR)은 3개월째 Tg값이 측정한계 미만으로 나오는 경우로 하였고, 부분적 반응(partial response, PR)은 25% 이상 감소, 진행성 질환(progressive disease, PD)은 Tg값이 25% 이상 증가된 경우로 하였으며, Tg값의 변화가 25% 미만인 경우에는 안정상태(stable disease, SD)로 하였다[9]. 또한 방사성요오드 치료 후 7일째 TSH를 측정하여 두 군에서의 차이를 비교하였다.

5. 통계 분석

rhTSH 투여군과 갑상선호르몬 중단군에서 연구대상의 특성의 차이를 보기위해 Chi-square test를 이용하여 의미 있는 결과가 나온 경우, Fisher's exact test를 시행하였다. 방사성요오드 치료 전과 3개월 후의 Tg와 TSH의 변화정도를 비모수적 검정법인 Wilcoxon signed rank test로 비교하였다.

결 과

1. TSH의 변화

rhTSH 투여군에서 rhTSH 투여 후와 방사성요오드 치료 후 7일째 측정된 TSH의 중간값은 각각 54.0 mU/L (95% CI 54.0~56.53 mU/L), 0.40 mU/L (95% CI 0.08~2.64 mU/L)로 의미있는 감소를 보였다($P < 0.01$)(Fig. 1A). 반면

Table 2. Examination schema in the follow up of patients treated with rhTSH

Day 1	Day 2	Day 3	Day 10	Post-RI treatment (3 months)
rhTSH i.m.	rhTSH i.m.	TSH, FT ₄ , T ₃ , Tg, RI treatment	TSH, FT ₄ , T ₃ , Tg, WBS	TSH, FT ₄ , T ₃ , Tg

i.m., intramuscular injection; RI, radioiodine; rhTSH, recombinant human thyroid stimulating hormone; Tg, thyroglobulin; WBS, whole body scan.

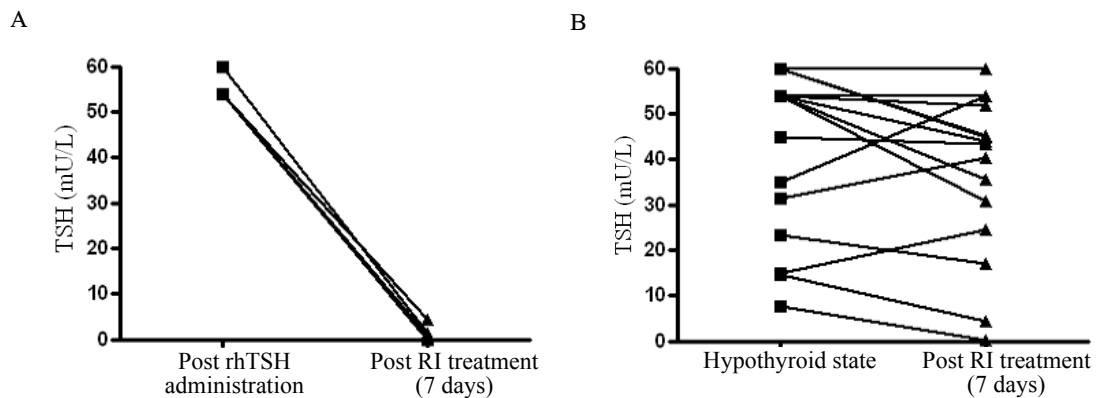


Fig. 1. Serum thyroid stimulating hormone (TSH) response in patients who underwent radioiodine (RI) treatment. A. recombinant human thyroid stimulating hormone group. B. T₄ withdrawal group.

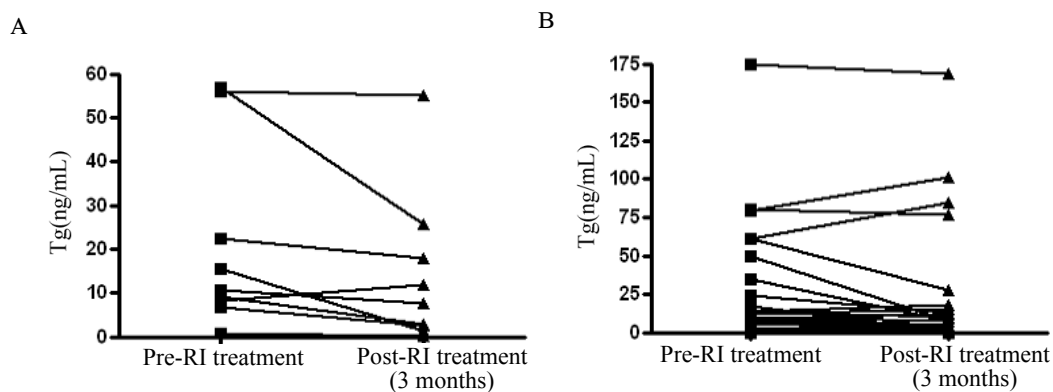


Fig. 2. Serum thyroglobulin (Tg) response in patients who underwent radioiodine (RI) treatment. A. recombinant human thyroid stimulating hormone group. B. T₄ withdrawal group.

Table 3. Overall outcome of radioiodine treatment

	rhTSH group (%)	T ₄ withdrawal group (%)
Complete response	0 (0/9)	12.9 (4/31)
Partial response	66.7 (6/9)	58.1 (18/31)
Stable disease	11.1 (1/9)	12.9 (4/31)
Progressive disease	22.2 (2/9)	16.1 (5/31)

에 갑상선호르몬 중단군에는 방사성요오드 치료 전에 측정 한 TSH의 중간값은 54.0 mU/L (95% CI 54.0~60.0 mU/L), 치료 후 7일째 측정 한 TSH의 중간값은 54.0 mU/L (95% CI 44.8~60.0 mU/L)로 의미있는 차이가 없었다($P = 0.13$)(Fig. 1B).

2. 치료 전후의 Tg값의 변화

rhTSH 투여군에서 치료 전과 치료 후 3개월째 Tg의 중간값은 각각 10.7 μ g/L (95% CI 4.36~56.32 μ g/L), 7.6 μ g/L (95% CI 0.78~38.13 μ g/L)으로, 치료 후 Tg값은 통계적으로 유의하게 감소되었다($P < 0.05$)(Fig. 2A). 갑상선호르몬 중단군에서 치료 전후 Tg의 중간값은 각각 9.17 μ g/L

(95% CI 2.98~14.74 μ g/L), 4.2 μ g/L (95% CI 1.19~10.34 μ g/L)로, 치료 후 Tg값이 치료 전에 비해 통계적으로 유의하게 감소되었다($P = 0.0159$)(Fig. 2B). 각각의 환자들에서 치료에 따른 반응을 앞서 정한 기준에 따라 분류하였을 때, rhTSH 투여군에서 CR은 0%, PR은 66.7%, SD는 22.2%, PD는 11.1%이었고, 갑상선호르몬 중단군에서는 CR 12.9%, PR 58.1%, SD 12.9%, PD 16.1%으로 양군 간에 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다($P = 0.238$)(Table 3).

3. 부작용

rhTSH 투여군에서는 1명의 환자에서 퇴원 후 열감과 함께 연하통이 있었다고 하며, 나머지 8명의 환자들은 별다른

증상을 호소하지 않았다. 반면에 갑상선호르몬 중단군에서는 모든 환자에서 갑상선기능저하증의 증상을 보였으나, 그 외 다른 특이 증상은 없었다.

고 찰

본 연구는 방사성요오드 치료의 효과를 갑상선호르몬 요법을 시행하는 상태에서 3개월간의 Tg 값의 변화로 평가하였다는 점에서 제한점이 있다. 그러나 방사성요오드 치료의 전처치로서 rhTSH 사용의 타당성을 제시했다는 점에서 의의가 있다고 판단된다.

1988년 TSH β 아단위의 유전자 클로닝이 성공한 이래 [10,11], rhTSH에 대한 실험실, 인체 내 연구가 계속되어 1998년에는 미국에서 갑상선 분화암에서 진단적 목적으로 시행하는 ^{131}I 전신스캔이나 Tg 측정 시 TSH를 증가시키기 위해 rhTSH를 사용하는 것이 승인을 받게 되었고, 이후 2001년도에는 유럽에서도 사용이 가능하게 되었다.

또한 앞선 임상 연구들을 통해 rhTSH가 잔여 갑상선 조직이나 갑상선 분화암이 전이된 부위에서 Tg의 유리화 진단 용량의 방사성요오드 섭취를 유발하는데 있어 안정성과 효율성이 검증된 바 있으며[5,6,12], 최근에는 방사성요오드 치료 전의 rhTSH 투여에 대한 소규모의 임상연구 결과들이 보고되고 있다. Lippi 등[13]의 연구에서는 rhTSH 근무 후 48시간 가량 혈청 TSH가 최고 농도 이상으로 유지된다고 보고하였고, Robbins 등[14]은 갑상선호르몬 억제요법을 중단한 환자들은 6~10주간 TSH가 높은 농도로 유지되는 데 반해, rhTSH 투여군은 3~4일간만 높은 농도의 TSH가 유지된다고 하였다. 몇몇 제한된 연구에서는 갑상선 전절제술을 시행한 갑상선 분화암 환자에서 rhTSH를 투여하였을 때 유리 T₃와 유리 T₄에는 큰 영향을 미치지 않는다고 하였다 [15,16]. 이처럼 rhTSH를 투여하는 것이 갑상선호르몬 억제요법을 중단하여 TSH 농도를 상승시키는 경우와 비교하였을 때, 갑상선기능저하증을 유발하지 않는 점 이외에도 여러 장점을 가지고 있다는 사실을 알 수 있었다.

그러나 중추신경계나 척추 전이가 있는 환자에서는 갑상선호르몬 억제 요법을 중단할 때와 마찬가지로 주의를 요한다. 54명의 갑상선 분화암 환자를 대상으로 한 Jarzab 등의 연구[9]에서 척추나 뇌전이가 있었던 21명의 환자들 중 rhTSH투여 후 방사성요오드 치료를 시행하였을 때, 2명의 환자에서 경미한 사지마비를 보고하였으며, 경부의 큰 종괴로 방사성요오드 치료를 시행한 20명의 환자들 중 3명에서 rhTSH 투여 후 이틀째부터 경부 종괴의 부종으로 질식 증상이나 호흡곤란을 호소하였다. 그러나 골전이가 있는 환자들에서 골 통증은 갑상선호르몬 억제 요법의 중단 시에 비해 rhTSH를 투여한 경우에 증상이 좀더 경미하다고 느끼는 것으로 보고 되었다. 본 연구에서는 rhTSH를 투여한 경우 2

명의 환자에서 각각 폐과 뇌 전이가 있었으나 별다른 증상의 호소는 없었다. 그러나 골 전이나 중추신경계 전이가 있는 환자들을 대상으로 한 대규모의 연구가 없으므로 이들 환자들에 있어서 종괴의 부종으로 인한 부작용에 대한 판단은 아직 성급하다고 할 수 있다.

원격 전이가 있는 갑상선 분화암 환자들에서 기존의 방식대로 갑상선기능저하증을 유발하고 방사성요오드 치료를 하였을 때 그 효과를 평가하기에는 아직 제한된 자료밖에 없지만, 보고에 따라서 약 33~50%의 환자들에서 완전 반응을 보이는 것으로 되어 있으나 이들 중 33%에서는 5년 이내에 재치료를 받아야 할 수도 있다고 한다[17]. rhTSH 투여 후 시행한 방사성요오드 치료의 효과에 대한 결론도 아직 성급한 상태이기는 하다. 그러나 Luster 등[18]이 최근까지의 연구들을 분석한 결과 총 115명의 환자 중 41명의 환자(36%)에서 부분적 반응이 있었고, 2명의 환자(2%)에서 완전 반응을 보였으며, 41명의 환자(36%)에서 치료 이후에도 진행되는 양상을 보였다고 한다. 그러나 각각의 연구들에서 임상적 반응에 대한 기준이 다르고, 경과관찰 기간 및 환자군도 다양하다는 점에서 이러한 자료들의 해석에 유의해야 할 것으로 판단된다.

본 연구에서도 rhTSH를 투여했던 총 9명의 환자들 중 6명에서 치료 후 3개월째 25% 이상의 Tg 감소를 보였고, 1명의 환자에서는 오히려 Tg가 증가했다. 현재 이 환자는 6개월째의 추적 검사를 시행할 예정이다. 나머지 2명의 환자들은 Tg값의 변화가 25% 이내에 드는 안정상태를 보였다. 갑상선호르몬 치료를 중단한 31명의 환자들 중 4명에서 3개월째 혈청 Tg가 검출되지 않았고, 18명의 환자들에서 부분 반응이 있었으며, 5명의 환자들에서는 오히려 Tg값이 25% 이상 상승하는 소견을 보였다. 이들 5명 중 3명이 6개월 이상 추적 관찰 되었는데, 이들 중 2명의 환자에서는 부분 반응을 보였고, 1명의 환자에서는 6개월째 경과 관찰 시 측정된 Tg값이 치료 후 3개월째와 비교하여 의미있게 감소하지 않았다. 그러나 이 환자에서 시행된 치료 전과 후 전신스캔에서 우측 쇄골 상부에 섭취 증가 소견 이외에는 별다른 소견이 없어 다음 검사 시에는 방사성요오드 섭취가 되지 않는 전이 부위가 있는지를 확인해 보는 과정이 필요할 것으로 생각된다. 그러나 3개월째에 Tg값의 감소를 보였던 2명의 환자의 경우, 각각 6개월째, 12개월째에 부분 반응에 해당하는 Tg의 감소를 보였으므로, 이 환자들의 경우 향후 Tg가 더 감소될 가능성도 있다고 판단된다.

본 연구에서는 rhTSH 투여군 중 1명에서 퇴원 후 열감과 연하통을 호소하였다. 이 환자에서 치료 전 시행하였던 ^{131}I 전신스캔에서 갑상선 부위에 섭취가 없었으나 치료 후 ^{131}I 전신스캔에서는 갑상선 부위에 섭취가 보여 rhTSH 투여와는 무관한 방사성요오드 치료의 부작용으로 인한 갑상선염의 증상으로 보인다. 이번 논문에서 언급되지는 않았지만,

각 군에서 2명씩 원격 전이가 있었던 환자들에서도 전이 부위의 이상 증상은 관찰되지 않았다. 그러나 그 대상 수가 적어 이러한 결과를 가지고 안정성을 논할 수는 없다.

소규모의 다른 연구들과 달리 이번 연구에서 rhTSH 투여군의 경우, 치료에 완전 반응을 보이는 경우는 없었다. 이러한 차이는 환자 수가 적었고, 경과관찰 기간이 짧았기 때문으로 판단된다. 또한 다른 연구에 비해 임상적 반응이 좋은 것으로 나타났으나, 이는 대상 환자군이 다른 연구들에서는 50~100%에서 원격 전이가 있었던 환자였던 반면, 본 연구에서는 원격 전이가 있었던 환자는 제외되어 대상군의 중증도에 차이가 있었던 것과 임상적 반응을 평가하는 기준의 차이로 인한 결과일 수도 있다.

앞서 언급한 것처럼 본 연구는 단기간의 후향적 분석이고, rhTSH투여 환자군의 수가 적었으며, 임상적 반응을 갑상선호르몬을 투여하면서 측정된 Tg값으로 판정했다는 점에서 제한점이 있다. 그러나 3개월이라는 단기간의 경과관찰에서 의미 있는 Tg값의 변화를 관찰할 수 있었고, 이러한 효과가 기존의 전치치료를 시행한 군과 의미있는 차이를 보이지 않았다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있으며, 향후 대규모의 장기간 연구를 통해 rhTSH 전치치 후 방사성요오드 치료에 대한 확실한 임상적 효과 및 부작용의 정도를 판정할 수 있을 것으로 보인다.

요 약

연구배경: 갑상선 분화암에서 방사성요오드 치료의 전치치료 유전자재조합 사람 TSH (recombinant human thyroid stimulating hormone, rhTSH)를 투여한 경우와 기존의 방식대로 갑상선호르몬 투여를 중단하여 갑상선기능저하증을 유발한 경우의 방사성요오드 치료 효과를 비교하고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 2002년 2월부터 2005년 8월까지 갑상선암의 재발로 방사성요오드 치료를 받고, 치료 후 최소 3개월 이상 경과관찰을 받았던 환자 40명을 대상으로 rhTSH를 투여한 후 방사성요오드 치료를 한 군과 갑상선기능저하증을 유발한 후 치료한 군으로 나누어 연령, 조직학적 진단, 전이 부위, TSH값의 변화, 갑상선호르몬 억제요법을 유지하면서 측정된 치료 전후의 혈청 티로글로불린 값의 변화를 병록지 검토를 통해 후향적으로 분석하였다. 이들 중 치료 후 3개월째 갑상선호르몬제를 투여하면서 측정된 혈청 티로글로불린 값이 25%이상 감소한 경우를 임상적 반응이 있는 것으로 구분하여 두 군 간의 차이를 비교하였다.

결과: 총 40명의 환자 중 9명의 환자가 rhTSH 투여 후 방사성요오드 치료를 받았고, 나머지 31명의 환자는 갑상선 기능저하증 유발 후 방사성요오드 치료를 받았다. 두 군에서 연령, 조직학적 진단, 전이 부위에 있어서 의미 있는 차이를

보이지 않았고, 3개월 후 측정된 티로글로불린 치는 두 군에서 모두 치료 전에 비해 의미 있는 감소를 보였다. 그러나 티로글로불린 치의 감소폭으로 평가한 각각의 임상적 반응 정도에 있어서는 두 군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

결론: 방사성요오드 치료에 있어서 rhTSH의 전치치가 갑상선기능저하증을 유발한 경우와 비교하여 치료 후의 경과에 있어서 큰 차이를 보이지 않을 것으로 보이나, 임상적 적용을 위해서는 향후 대규모의 장기간 연구가 필요할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Mazzaferri EL, Kloos RT: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 86:1447-1463, 2001
2. Dow KH, Ferrell BR, Anello C: Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. Thyroid 7: 613-619, 1997
3. Ringel MD, Ladenson PW: Diagnostic accuracy of ¹³¹I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 81:1724-1725, 1996
4. Goldberg LD, Ditchek NT: Thyroid carcinoma with spinal cord compression. JAMA 245:953-954, 1981
5. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Davis FB, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TF, DeGroot LJ, Daniels GH, Ross DS, Weintraub BD: 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 337:888-896, 1997
6. Haugen DR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon III HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway C: A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 84:3877-3885, 1999
7. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C,

- Pentlow KS, Chossein R, Tuttle RM: A Retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 43:1482-1488, 2002
8. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4063-4068, 2002
9. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, Kukulska A, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Turska M, Zajusz A: Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:1077-1086, 2003
10. Guidon PT Jr, Whitfield GK, Porti D, Kourides IA: The human thyrotropin beta-subunit gene differs in 5' structure from murine TSH-beta genes. *DNA* 7:691-699, 1988
11. Wondisford FE, Radovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD: Isolation and characterization of the human thyrotropin beta-subunit gene. *J Biol Chem* 263:12538-12542, 1988
12. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniel GH, Ross DS, Deraska DJ, Davies TF, Valentine M, DeGroot LJ: Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (Phase I/II Study). *J Clin Endocrinol Metab* 78:188-196, 1994
13. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, Pacini F: Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer on L-thyroxine plus recombinant human TSH (rhTSH): initial single-center experience. *Eur J Endocrinol* 144: 5-11, 2001
14. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Robbins H, Fleisher M, Larson SM: Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 11:865-869, 2001
15. Luster M, Lassmann M, Haenscheid M, Michalowski U, Incerti C, Reiners C: Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3640-3645, 2000
16. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Gawkowska-Suwinska M: Recombinant human TSH in the diagnosis and treatment of disseminated differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 3:83-88, 2000
17. Schlumberger M, Pacini F: Thyroid tumors. 5th ed. pp3-317, Paris, Editions Nucleon, 2003
18. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F: rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 12:49-64, 2005