갑상선 수술 후 보조요법과 추적

Postoperative Adjuvant Therapy and Follow—Up of Thyroid Carcinoma

이 가 희
원자력병원 내분비내과
서울 노원구 공릉동 215—4
Ka Hee Yi, M.D.
Department of Internal Medicine
Korea Cancer Center Hospital
E—mail : khyi@kcch.re.kr

Abstract

Differentiated thyroid cancer is usually a curable disease, for which treatment modalities such as surgery, radioiodine, and thyroid hormone have been used for the last 50 years, yet little consensus has been established due to the lack of prospective randomized controlled therapeutic trials. After an initial surgery, the patients' outcome can be predicted by staging classification on the basis of several parameters such as the age of the patient, tumor size, tumor grade or differentiation, presence of local invasion, and regional or distant metastases. However, regardless of the pathologic stage, most patients(except those with micopapillary or minimally invasive follicular carcinomas who underwent only a lobectomies) are supposed to receive radioiodine therapy for ablation of any remnant thyroid tissue, which increases the sensitivity of serum Tg and ^{131}I whole body scan used to detect recurrence or metastasis during a long—term follow—up. Until recently, a high dose of ^{131}I has been preferred, however, low dose therapy(30mCi) is a new trend nowadays, which decreases the incidence of both acute and late complications of radioiodine with the same ablation rate. All patients take thyroid hormone after surgery and radioremnant ablation to suppress the level of serum TSH, which is thought to stimulate tumor cell growth.The T_4 dose should be adjusted according to the age of the patient, other medical conditions and the risk of recurrence. During the follow—up, the serum Tg level with anti—Tg antibody and the TSH level and ^{131}I whole body scan should be checked regularly. Recently the serum Tg level stimulated by T_4 withdrawal or rhTSH injection is suggested to be the most sensitive marker for the detection of recurrence or metastasis. When the stimulated Tg is undetectable (< 2ng/mL), residual or metastatic cancer can be nearly excluded; when it is higher than 10ng/mL, a high dose ^{131}I therapy and posttherapy ^{131}I whole body scan are needed. In cases where the localization fails(Tg—positive/^{131}I scan—negative cases), other imaging studies such as high—resolution ultrasonography of the neck, spiral CT of chest, bone X—ray or ^{99m}Tc—MDP bone scan and ^{18}F—FDG PET scan can be useful. ^{18}F—FDG PET is especially sensitive to detect poorly differentiated thyroid cancers that have lost the ability to uptake radioiodine.

Keywords : **Thyroid cancer; Staging; Radioiodine; Thyroid hormone; Follow—up**
핵 심 용 어 : 갑상선암; 병기; 방사성 요오드; 갑상선 호르몬; 수술 후 추적

표 1. 갑상선암의 병기 분류(AJCC)

Stage	유두암 또는 여포암		수질암	역형성 암
	45세 미만	45세 이상	모든 연령	모든 연령
I	M0	T1	T1	
II	M1	T2	T2~4	
III	—	T3N0M0 T1−3N1aM0	N1	
IVA IVB IVC	—	T4a 또는 N1b T4b M1	M1	모두

수술 후 병기 분류 및 예후인자

분화된 갑상선암은 예후가 양호해서 최근의 보고들을 종합해 보면 10년 생존율이 유두암은 90~98%, 여포암은 70~90%에 달한다(1~4). 그러나 일부의 환자에서는 반복해서 재발하고 이로 인해 결국 사망에 이르기도 한다. 때문에 여러 연구자들이 갑상선암 환자들의 예후 인자들을 분석하여 이에 따른 병기 분류 체계를 만들고 생존율에 미치는 영향을 살펴보아 치료방법을 결정하는 데 이용하고자 하였다.

현재 국제적으로 공인되고 가장 널리 쓰이는 병기 분류법은 American Joint Commite on Cancer(AJCC)의 TNM 체계이다(표 1)(5). T는 종양의 최대 직경 및 침범 정도를 표시하는 것으로 최대 직경이 2cm 이하면 T1, 2.1~4cm이면 T2, 4cm 이상이거나 갑상선 주위 연조직 또는 흉골갑상근(sternothyroid muscle)까지 침입이 제한적으로 있으면 T3이고, 크기에 관계없이 갑상선 피막을 넘어 피하 연조직, 후두, 기관(trachea), 식도, 또는 반회신경(recurrent laryngeal nerve)을 침범하였으면 T4a, 척추 앞쪽의 근막을 침범했거나 경동맥 또는 종격동 내의 혈관들을 둘러싸고 있으면 T4b로 분류한다. N은 림프절 전이 유무를 나타내는 것으로 전이가 없으면 N0, 전이가 있으면 N1으로 분류하되 pretracheal, paratracheal, prelayngeal/Delphian lymph node의 침입이 있으면 N1a, 편측성, 양측성 또는 반대편 경부 림프절이나 상부 종격동 림프절의 침입이 있으면 N1b로 분류한다. 또한 원격 전이가 없으면 M0, 있으면 M1으로 분류한다. 이렇게 하여 총 30 범주로 나누어지고 이것을 다시 stage I, II, III, IV로 분류한다. 다른 부위의 암에서는 종양의 해부병리학적 특성에 의해서만 병기를 나누는 데 반해, 갑상선암의 경우에는 진단시 환자의 연령이 예후에 미치는 영향이 크므로 이를 반영하여 병기를 분류하는 것이 특징이다. 유두암이나 여포암의 경우 진단시 연령이 45세 미만인 경우 원격 전이만 없으면 모두 stage I이고 원격 전이가 있으면 stage II가 된다. 45세 이상인 경우에는 종양의 최대 직경이 2cm 이하면서 림프절 전이가 없으면 stage I, 직경이 2.1~4cm이면 stage II, 주변 림프절 전이가 있으면(T1−3N1a) stage III, 갑상선 밖의 주위 조직으로 제한된 침입이 있거나(T4a) 좀 더 광범위한 림프절 전이가 있으면(N1b) stage IVA, 척추 전방의 근막이나 경동맥 또는 종격동의 혈관을 둘러싸고 있으면(T4b) Stage IVB, 원격 전이가 있으면 stage IVC로 분류된다. 수질암의 경우에는 환자의 연령이 고려되지 않으며, 역형성 암은 종양의 크기나 전이 여부와 무관하게 모두 stage IV로 분류되는 것이 유두암이나 여포암과의 차이이다.

그러나 갑상선 분화암의 예후는 환자의 연령과 종양의 진행 정도 뿐 아니라 조직형을 비롯한 다른 여러가지 인자의 영향을 받음이 알려져 있어 TNM 분류만으로는 각

표 2. 갑상선암의 예후 인자

예후 인자	Staging or Scoring System						
	EORTC (1979)	AGES (1987)	AMES (1988)	U of C (1990)	MACIS (1993)	OSU (1994)	MSKCC (1995)
나 이	0	0	0	—	0	—	0
성 별	0	—	0	—	—	—	—
종양의 크기	—	0	0	0	0	0	0
다 발 성	—	—	—	—	—	0	—
분 화 도	—	0	—	—	—	—	0
세 포 형	0	*	0	—	*	—	0
주위 조직 침입	0	0	0	0	0	0	0
림프절 전이	—	—	—	0	—	0	0
원격 전이	0	0	0	0	0	0	0
불완전절제	—	—	—	—	—	0	—

0 : 위험인자로 사용, — : 위험인자로 사용하지 않음, * : 유두암에만 적용
EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer
AGES ; Lahey clinic
AMES, MACIS ; Mayo clinic
U of C = University of Chicago
OSU = Ohio State University
MSKCC = Memorial Sloan—Kettering Cancer Center

환자의 위험도를 정확하게 판단하는 데에 한계가 있다. 즉 유두암에서는 종양의 분화도(grade)가 중요한 예후 인자로 확립되어 있으나, 여포암의 경우에는 분화도를 나누는 체계조차 확립되어 있지 않은 반면 광범위한 혈관 침입의 소견이 예후가 나쁨을 시사하는 중요한 인자이다. 또 일부 드문 조직학적 아형들—허들세포(Hürthle cell), 유두암 중 tall cell 또는 columnar cell 변종과 광범위한 경화성(diffuse sclerosing) 변종—의 경우 예후가 나쁘고 특히 insular type은 사망률이 의미있게 높음이 알려져 있다(6). 그 외 수술시 종양을 육안적으로 남기지 않고 완전히 제거했는지의 여부도 예후에 영향을 주며 진단 후 바로 수술을 받지 않고 지체되었을 경우에는 생존율이 감소된다는 보고도 있다(1, 2). 때문에 과거 20여년간 몇 몇 기관에서 이러한 예후 인자들의 영향을 분석하여 나름대로 병기 분류법 및 점수 체계를 만들어 이에 따라 환자들의 위험도를 분석하고 치료를 결정하는 데 이용하고자 하였다(표 2)(1, 2, 7~11). 이들에서 주로 고려된 위험 인자들은 진단 당시 연령, 종양의 크기, 갑상선 밖으로의 침범 정도, 국소 림프절 전이 여부, 원격 전이 여부, 완전 제거 여부 등으로 표 2와 같다. 그러나 이러한 연구들은 모두 단일 기관에서 수 십년에 거쳐 이루어진 치료 결과를 후향적으로 분석하였으므로 기관에 따른 치료법의 차이, 시대가 지남에 따른 치료 방침의 변화 등 여러가지 치우침(바이어스)이 작용하였을 가능성이 높았다. 이러한 단점을 보완할 목적으로 1986년 미국 및 캐나다의 14개 기관이 참여하는 National Thyroid Cancer Treatment

표 3. National Thyroid Cancer Treatment Cooperation Study Registry의 병기 분류

	유두암		여포암	
	45세 미만	45세 이상	45세 미만	45세 이상
종양의 크기(cm)				
< 1	I	I	I	II
1~4	I	II	II	III
> 4	II	III	III	III
종양의 소견				
현미경으로 다중심성	I	II	I	III
육안적으로 다중심성, 피막 침입	I	II	II	III
현미경으로 주위 조직 침입	I	II	I	III
육안적으로 주위 조직 침입	II	III	II	III
낮은 분화도	—	—	III	III
전 이				
경부 림프절 전이	I	III	I	III
경부 이외의 림프절 전이	III	IV	III	IV

Cooperation Study(NTCTCS) Registry가 시작되어 갑상선암 환자들을 진단시부터 전향적으로 등록시켜 새로운 병기 체계에 따라 표준화된 치료를 적용하고 그 결과 유병률 및 사망률에 어떤 영향을 주는지를 분석하였다(12). 이 연구에서 사용된 새로운 병기 체계를 보면(표 3) 유두암은 진단시 연령이 45세 미만인 경우에는 종양의 크기가 4cm 이하이면 stage I으로 분류하였으나, 종양의 크기가 4cm을 넘거나 육안적으로 주위 조직 침입이 있으면 stage II, 경부 이외의 림프절 전이가 있으면 stage III로 하였다. 연령이 45세 이상인 경우에는 종양의 크기가 1cm 미만이면 stage I으로 분류하였으나, 종양의 크기가 4cm 이상이거나 육안적으로 주위 조직 침입이 있을 때, 또는 경부 림프절 전이가 있으면 stage III, 경부 이외의 림프절 전이가 있으면 stage IV, 그리고 나머지는 모두 stage II로 분류하였다. 여포암의 경우에는 유두암과 비슷하나 종양의 분화도를 고려하여 병기를 분류하였다. 진단시 연령이 45세 미만인 경우에는 종양의 크기가 4cm 이상이거나 육안적으로 다중심성이거나 육안적으로 주위조직 침입이 있을 때, 또는 경부 림프절 전이가 있으면 stage II로 분류하였고, 종양의 분화도가 낮거나 경부 림프절 전이가 있으면 stage III, 나머지는 모두 stage I으로 분류하였다. 45세 이상인 경우에는 종양의 크기가 1cm 미만이면 stage II로 분류하였고, 경부 이외의 림프절 전이가 있으면 stage IV, 그리고 나머지는 모두 stage III로 분류하였다. stage I과 II를 저위험군, stage III와 IV를 고위험군으로 나누어 40개월간 추적결과 다른 분류법에 비해 병기에 따른 사망률 등 예후를 더 잘 예측할 수 있음을 보여 주었다.

이상에서 보듯이 갑상선암 환자의 예후를 정확히 예측하기 위한 병기 체계 확립을 위한 연구는 현재도 진행중에 있으며 NTCTCS의 장기간 추적결과가 나오면 향후 갑상선암의 치료방침 결정에 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

수술 후 치료

1. 갑상선 호르몬 치료

정상 갑상선 세포와 마찬가지로 대부분의 분화된 갑상선암 세포에도 TSH 수용체가 존재하여 갑상선암 세포의 성장도 TSH에 의존하여 이루어진다. 때문에 생리적 용량 이상의 갑상선 호르몬을 투여하여 내인성 TSH를 억제하면 갑상선암 세포의 성장을 억제할 수 있을 것으로 생각된다. 실제로 갑상선암 수술 후 갑상선 호르몬을 투

여하지 않은 환자들에서 재발률이 높고(2, 13), 갑상선 호르몬 투여를 중단하여 혈청 TSH치가 상승하면 갑자기 갑상선암이 커지는 것이 관찰되었다. 또 그레이브스병 환자에서 갑상선암이 발생할 경우 혈청 내에 존재하는 갑상선 자극항체가 갑상선암의 성장을 자극하므로 예후가 더 나쁘다고 알려져 있다.

이러한 근거 하에 과거에는 뇌하수체에서 분비되는 TSH를 완전히 억제시키는 것을 목표로 하여 혈청 TSH치가 측정되지 않을 정도까지, 또는 TRH 자극시 TSH 반응이 일어나지 않을 정도까지 과량의 갑상선 호르몬제를 투여하였다. 그러나 장기간 과량의 갑상선 호르몬제를 투여하는 것이 골 교환을 촉진시켜 골다공증을 일으키고 심방세동 등 부정맥을 유발함이 알려지면서(14~16), 최근에는 환자의 연령, 병기, 심장 상태 및 골다공증의 위험도 등을 고려하여 갑상선 호르몬의 투여 용량을 결정하는 추세이다. 저위험군에 속하는 예후가 양호한 환자에서는 TSH치가 정상의 하한선보다는 낮은 수준이지만 완전히 억제되지는 않아 측정이 가능한 수준, 즉 0.1~0.4uIU/ml로 유지되도록 갑상선 호르몬의 용량을 결정한다. 반면에 원격 전이가 있거나 진행이 빠른 환자에서는 TSH가 완전히 억제되어 측정되지 않는 수준인 <0.01~<0.1uIU/ml로 유지하는 것이 좋다. TSH치가 <0.1uIU/ml이면 TRH 자극 시험시 TSH 반응이 없는 것과 동등한 정도로 내인성 TSH가 억제되어 있는 것으로 간주된다.

2. 방사성 요오드 치료(Radioactive Iodine Treatment)

방사성 요오드는 분화된 갑상선암 환자에서 수술 후 남아 있는 정상 갑상선 조직 또는 수술로 완전히 제거하지 못해 육안적 또는 현미경적으로 남아 있는 암 조직이나 전이된 암을 제거할 목적으로 널리 사용되고 있다. 그러나 어떤 환자들을 선택하여 방사성 요오드 치료를 하여야 하는지, 또는 용량을 얼마나 사용하여야 하는지에 대해서는 지금까지 무작위적, 전향적 연구가 없기 때문에 아직 논란이 있다.

1) 잔여 정상 갑상선 조직의 제거

잔여 갑상선 조직의 제거는 육안적으로 보이는 모든 종양 조직을 제거한 후에 남아 있는 정상 갑상선 조직을 방사성 요오드를 이용하여 파괴하는 것으로 재발 또는 전이된 경우에 고용량의 방사성 요오드를 이용하여 치료하는 것과 구별된다. 갑상선 절제술을 받은 모든 갑상선암 환자에서 남아 있는 정상 갑상선 조직을 파괴시켜야 하는가에 대해 일부에서 의문이 제기되고는 있지만 여러가지 이유에서 이점이 있다(17). 첫째, 유두암의 약 30~85%는 갑상선 내에서 다중심성으로 발생하므로 수술 후 잔여 조직에 현미경적으로 남아 있다가 재발할 가능성이 있고, 둘째, 정상 잔여 조직에서 티로글로브린을 계속 생산해 내므로 수술 후 경과 관찰시 종양 표지자로 유용하게 쓰이는 혈청 티로글로브린치의 예민도를 낮추며, 셋째, 정상 갑상선 조직은 암 조직보다 방사성 요오드를 섭취하는 능력이 훨씬 높으므로 갑상선암이 재발 또는 전이되어도 방사성 요오드 전신 촬영시 남아 있는 정상 잔여 조직에 모두 섭취되어 재발 또는 전이된 암은 나타나지 않게 되기 때문이다. 즉 잔여 정상 조직을 방사성 요오드 치료로 제거하면 육안으로 발견되지 않았던 현미경적 갑상선암 세포를 파괴할 수 있고 수술 후 경과 관찰시 혈청 티로글로브린치의 측정 및 방사성 요오드 전신 촬영으로 갑상선암의 재발 또는 전이를 조기에 발견할 수 있게 하는 장점이 있다. 그 외에도 정상 갑상선 조직을 완전히 제거하지 않으면 혈청 TSH치가 충분히 올라가지 못해 경과 관찰시 혈청 티로글로브린치나 ^{131}I 스캔의 유용성이 떨어지며 방사성 요오드 치료의 효과도 떨어진다. 실제로 갑상선 근

전적출술 후 방사성 요오드로 정상 갑상선 잔여 조직을 완전히 제거하여 시행한 치료 후 스캔에서 미세 폐 전이가 처음으로 발견되는 경우도 있다(18, 19).

저위험군에 대해서는 추적시 혈청 티로글로브린치에 대한 신뢰도를 높이기 위해 방사성 요오드로 잔여 조직을 없애 주어야 한다는 주장도 있고 방사성 요오드 치료를 하였다고 하여 치료 성적이 좋아진다는 근거가 없으므로 할 필요가 없다는 연구자들도 있다(20). 그러나 임상에서는 대부분 위험도에 관계없이 갑상선 근전적출술 또는 전적출술 뒤 방사성 요오드로 정상 잔여 조직을 파괴하는 치료를 하는 추세이다(21).

실제로 저위험군 및 고위험군 모두에서 방사성 요오드로 잔여 정상 조직을 제거한 경우 제거하지 않은 경우보다 재발 및 사망률이 유의하게 낮았다는 보고가 있으므로(1, 2), 현재로선 갑상선암이 한쪽 엽에만 국한되어 있고 크기가 1.0cm 미만이어서 엽 절제술을 받은 경우를 제외하고는 모든 환자에서 방사성 요오드 치료를 하는 것이 권장되고 있다.

2) ^{131}I 투여량

수술 후 잔여 정상 갑상선 조직을 파괴하기 위해 얼마만큼의 ^{131}I를 투여하느냐에 대해 표준화된 것은 없다. 과거에는 주로 75~150mCi의 고용량이 권장되었으나 최근 미국이나 유럽에서는 30mCi 정도의 저용량이 많이 쓰이고 있다(22, 23). 저용량의 방사성 요오드는 우선 값이 싸고 입원할 필요가 없으며 전신에 받는 방사선량이 적어 부작용을 줄일 수 있는 등 장점이 많지만 잔여 조직이 완전히 제거될 수 있는지가 문제가 된다. 이에 대해서 DeGroot 등(24)은 30mCi 1회 투여로 83%의 환자에서 성공적으로 잔여 조직을 제거할 수 있었다고 보고하였으며 Johansen 등(25)도 29mCi 1회 투여로 81%에서 성공하여 100mCi를 투여한 군의 84%와 차이가 없다고 보고하는 등 저용량의 치료로도 약 80%의 환자에서는 잔여 조직 제거가 가능한 것으로 생각된다(23). 반면 Beierwaltes 등(26)은 정상 갑상선 조직의 제거에는 고용량의 방사성 요오드가 필요하며 100~149mCi가 적절하다고 하였다. 최근 Maxon 등(27)은 실험적으로 정해진 용량을 일률적으로 투여하는 것보다 dosimetry로 각 환자에 필요한 만큼의 용량만 투여하면 잔여 조직 제거의 효과를 충분히 얻을 수 있다고 하였다. 그러나 저용량(30mCi 미만)을 사용하였을 때에는 수술 후 남아 있는 정상 조직의 양에 따라 잔여 조직 제거율이 22~90%까지 크게 차이가 남을 관찰하였다. 때문에 저용량은 적어도 근전적출술 이상의 수술을 받아 남아 있는 갑상선 조직의 양이 2g 이하이고 40세 이하의 저위험군에서 사용하도록 권장된다. 또한 방사성 요오드 치료를 하기 전에 2~5mCi의 ^{131}I를 이용하여 진단 목적의 스캔을 하는 경우 잔여 조직 제거 성공률이 낮아지므로(23, 28) 특히 저용량의 치료를 할 경우에는 진단 목적의 스캔은 시행하지 않는 것이 좋다.

고위험군이나 갑상선암이 남아 있는 경우에는 150mCi의 고용량을 사용하는 것이 안전하며 폐에 원격 전이가 있는 경우에는 150mCi, 뼈에 전이가 있을 때에는 200mCi가 필요하다.

3) 방사성 요오드 치료를 위한 전처치

^{131}I 투여시 갑상선 조직이나 암세포 내 섭취되는 정도는 혈청 TSH의 농도에 좌우되므로 충분한 양의 ^{131}I이 섭취되어 치료 효과를 나타내기 위해서는 혈청 TSH치가 30uIU/ml 이상이 되어야 한다. 이런 상태에 이르려면 수술 후 갑상선 호르몬제를 투여하지 않은 상태로 6주간 기다린 후 ^{131}I를 투여하거나, T_3를 25ug씩 하루 2~3회로 4주간 투여한 후 2주간 끊은 상태에서 투여하여야 한다

(17). T_4를 복용중인 경우에는 적어도 4주 이상 끊고 혈청 TSH치의 상승을 확인한 후 ^{131}I를 투여한다. 이 때에도 T_4를 T_3로 바꾸어 2주간 투여한 후 2주간 중단하고 ^{131}I를 투여할 수도 있다. T_3를 투여하는 것은 갑상선 호르몬제를 중단하는 시간을 짧게 함으로써 갑상선 기능저하증으로 인한 환자의 불편을 감소시키기 위해서이다.

최근 유전자재조합 사람 TSH(rhTSH)가 개발되면서 T_4를 계속 복용하는 상태에서 rhTSH를 2회 근육 주사하여 혈청 TSH치를 높인 후 ^{131}I를 투여하여도 T_4를 끊는 경우와 비슷한 치료 효과를 보인다는 보고들이 있다(29, 30). 우리나라에서는 아직 광범위하게 쓰이지는 않지만 갑상선 기능저하증에 빠지지도 않고, 혈청 TSH치가 높게 유지되는 기간이 짧아서 높아진 TSH에 의해 갑상선암의 성장이 자극되어 재발이나 전이를 증가시킬 위험도 적으면서 ^{131}I가 섭취되는 정도는 기존의 방법과 차이가 없다면 앞으로는 rhTSH가 많이 사용될 것으로 생각된다.

그 외에도 ^{131}I의 조직 내 섭취를 높히기 위해 2~4주 전부터는 요오드가 많이 함유된 식품이나 약물의 섭취를 금하여야 한다. 또 최근에는 ^{131}I 투여 전에 Lithium carbonate를 투여하면 조직 내 ^{131}I의 정체 기간을 증가시켜 같은 용량의 ^{131}I으로 더 높은 방사선량을 내게 되므로 치료 효과가 증가된다는 보고가 있다(31).

4) 방사성 요오드 치료의 부작용

(1) 급성 합병증

① 방사선 갑상선염(Radiation Thyroiditis)

잔여 정상 갑상선 조직이 많이 남아 있는 경우 고단위(500Gy 이상)의 방사선량을 받게 될 때 주로 나타나는데 빈도는 약 20% 정도로 알려져 있다(32). ^{131}I 투여 후 1주일 이내에 목과 귀의 통증, 연하통, 갑상선의 종창 및 압통, 일시적 갑상선 중독증 등이 나타난다. 대부분은 일과성이고 경미하게 지나가지만 심한 경우에는 기도 폐색까지 일어날 수 있으므로 이런 경우에는 프레드니졸론 투여가 필요하다.

② 방사선 타액선염(Radiation Sialadenitis)

방사선 타액선염은 약 33%의 환자에서 급성 혹은 만성 합병증으로 발생하는데, 방사선 갑상선염의 경우와는 반대로 ^{131}I를 섭취할 수 있는 갑상선 조직이 거의 없는 환자에 고용량의 ^{131}I를 투여하였을 때 잘 나타난다(33). 투여 24시간 이내에 증상이 나타나는데, 이하선 등 주요 타액선들이 부었다가 약 1주 후 저절로 좋아진다. 간혹 만성적으로 침샘의 종창 및 동종이 일어날 수 있는데 이것은 타액관(salivary duct)이 간헐적으로 막히기 때문이다. 이 경우도 1년 이내에 저절로 좋아지므로 치료를 할 필요는 없으나 드물게 구강건조증(xerostomia)으로 진행하기도 한다. 일부 환자에서는 일시적으로 구역, 혀의 통증, 위장관 장애, 미각 소실 등의 증상이 나타날 수 있다. 충분한 수분 섭취(3리터 이상)와 껌, 레몬사탕 등 침샘을 자극하는 식품으로 방사선 타액선염을 예방할 수 있다(34).

③ 종양 종창

^{131}I 치료의 급성 부작용 중 가장 중요한 것이 ^{131}I 섭취한 종양의 출혈 및 부종이다. 특히 뇌, 척수, 기도에 전이가 있는 경우 환자의 상태를 급속히 악화시킬 수 있다(35). 갑상선암에서 뇌 전이는 매우 드물기 때문에 방사성 요오드 치료 전에 모든 환자에서 뇌 전이가 있는지 선별 검사를 할 필요는 없을 것으로 생각된다. 그러나 광범위한 전이가 있는 경우나 종양의 크기가 매우 큰 경우에는 뇌 전산화단층촬영이나 MRI 촬영을 하는 것이 안전할 것으로 생각된다(36). 뇌나 척수의 전이가 발견되는 경우 방사성 요오드 치료 전에 스테로이드 제제를 써서 뇌부종을 예방하거나, 가능하다면 수술을 하는 것이 좋다(37).

④ 급성 골수 억제

일시적으로 혈소판이나 백혈구가 감소될 수 있으나 임상적으로는 문제가 되지 않는다(38). 또한 고용량의 방사성 요오드 치료 후 좀 더 심한 골수 억제로 빈혈이 올 수도 있으나 대개 수혈을 요하지는 않는다.

(2) 후기 부작용

① 성선 손상

여성에서는 ^{131}I 치료 1년 이내에 약 25%의 환자에서 일시적인 난소 기능의 손상으로 무월경 또는 성선자극호르몬의 상승이 관찰된다는 보고가 있다(39). 그러나 영구 불임이 초래될 가능성은 매우 낮다. 최근의 보고에 의하면 ^{131}I의 총 축적량이 1,500mCi에 달하는 경우에도 영구 불임이 된 예는 없었다(40). 또한 다른 보고에서는 30세 이전에 ^{131}I 치료를 받은 30명의 여자 환자에서 모두 정상 임신이 가능했고 44명의 정상아를 출산하였다(41).

남성의 성선(고환)은 난소에 비해 방사선에 더 예민한 것으로 알려져 있다. 평균 167mCi(30~1,335mCi)의 ^{131}I 치료를 받은 103명의 환자를 약 8년간 추적 관찰한 보고(42)에 의하면 ^{131}I 치료를 받은 후 약 1년간 성선자극호르몬치가 ^{131}I 치료 용량에 비례하여 증가되어 있고 대부분은 정상으로 회복이 되지만, 일부 고용량의 치료를 받은 환자들에서는 회복이 되지 않는 경우도 있었다. 또한 정자의 운동성도 감소되어 있음을 관찰하였다. 그러나 혈청 남성 호르몬치는 ^{131}I 치료를 받지 않은 군과 차이가 없었으며 실제 영구 불임률은 일반인에 비해 차이가 없었다(43). 그러나 ^{131}I의 총 축적량이 800mCi를 초과하는 경우 영구 불임률이 90%에 달한다는 보고도 있어(44), 고용량의 치료를 반복해서 받을 가능성이 높은 젊은 환자에서는 치료 전에 정자를 미리 보관해 두는 것도 고려해 볼 수 있겠다.

② 암의 발생

^{131}I 치료의 후기 부작용 중 가장 문제가 되는 것이 다른 암의 유발 또는 골수 손상이다. 1,000mCi 이상 투여하면 방광암과 백혈병으로 인한 사망이 유의하게 증가한다는 보고가 있다(41). Maxon 등(45)이 13개의 문헌을 종합하여 보고한 바에 의하면 총 2,753명의 ^{131}I 치료를 받은 환자 중에 14명(0.5%)에서 백혈병이 발생하여 일반인보다 빈도가 높았다. 주로 급성 골수성 백혈병이었고 대부분 ^{131}I 치료 후 2~10년에 발생하였다. 그러나 일생 동안 백혈병이 생길 확률에 비해 갑상선암이 재발할 확률이 4~40배이므로(46) ^{131}I 치료를 주저할 필요는 없다. 특히 ^{131}I의 투여 용량이 200mCi 이하이고 총 축적량이 800mCi 이하이며 투여 간격을 1년 이상으로 길게 하면 백혈병은 거의 발생하지 않는다(38).

③ 폐 섬유화

미만성 폐 전이가 있는 환자에서 다량의 ^{131}I를 투여하면 폐 섬유화가 나타날 수 있다(47, 48). 때문에 진단 목적의 스캔에서 폐에 진하게 섭취되는 경우에는 ^{131}I 용량을 100~200mCi 이상은 사용하지 않는 것이 이를 예방하는 방법이다.

3. 방사선 치료

방사선 치료는 갑상선암에서 많이 쓰이는 치료는 아니지만 일부 환자에서는 명백한 효과가 있음이 알려져 있다. 즉 갑상선 밖으로 침범하여 수술 후 현미경적 또는 육안적으로 암조직이 남아 있으나 암세포의 분화도가 낮아 ^{131}I이 섭취되지 않는 경우, 경부에 방사선 치료를 받은 환자에서 치료를 받지 않은 환자에 비해 재발률 및 사망률이 현저히 낮았다(49). 또한 이러한 환자들에서 치료 반응률은 나이에 따라 차이는 있으나 약 60%에 달한다는 보고가 있다(2). 따라서 수술로 갑상선암이 완전히 제거

되지 않은 환자에서 ^{131}I이 섭취되지 않을 경우에는 방사선 치료를 고려하여야 하겠다.

4. 화학요법

분화된 갑상선암은 재발 또는 전이된 경우에도 수술 및 방사성 요오드에 의해 완치까지도 가능하므로 화학요법에 대한 경험이 많지 않다. 또한 화학요법에 대한 반응도 매우 낮아서 Droz 등(50)에 의하면 5가지 protocol에 의해 항암 화학요법을 받은 총 49명의 전이성 갑상선암 환자 중 치료에 반응한 환자는 2명(3%)에 불과하였다. 단독 화학요법보다는 병합 화학요법이 더 좋다는 보고도 있고(51, 52), 최근에는 갑상선 호르몬 용량을 줄이거나 rhTSH를 투여하여 TSH를 상승시킴으로써 암세포의 성장을 자극한 상태에서 화학요법을 시행할 경우 치료에 대한 반응이 더 좋다는 보고도 있으나(53), 널리 이용되기 위해서는 좀 더 많은 경험이 필요하다.

경 과 관 찰

분화된 갑상선암은 예후가 양호하여 환자들이 수 년에서 수 십년간 생존하면서 그 경과 중 언제라도 재발이 가능하므로 장기적인 경과 관찰이 필요하다. 갑상선암의 재발 및 전이를 발견하기 위해서는 정기적인 진찰과 혈청 티로글로브린 측정, ^{131}I 전신 촬영, 흉부 X선 촬영 등이 절대적으로 필요하다. 그 외에 ^{99m}Tc−MDP 골 스캔이나 경부 초음파 검사, 전산화 단층 촬영, PET 촬영 등이 필요할 수 있다.

1) 혈청 티로글로브린 측정

티로글로브린은 오직 갑상선의 여포세포에서만 분비되지만 갑상선암 뿐 아니라 그레이브스병, 아급성 갑상선염, 다발성 갑상선 결절, 갑상선 선종 등의 양성 질환에서도 증가되므로 갑상선암의 선별 검사로는 적당하지 않다. 그러나 갑상선 조직을 완전히 제거한 경우에는 갑상선암의 재발 및 전이의 지표로서 매우 유용하다. 특히 갑상선 호르몬 투여를 중단하거나 rhTSH를 투여하여 혈청 TSH치가 상승되어 있는 상태에서 예민도 및 특이도가 더 높아진다. 즉 TSH치가 상승된 상태에서 혈청 티로글로브린치가 2ng/mL 미만이면 잔여암 또는 전이암의 가능성을 99% 이상 배제할 수 있으며, 혈청 티로글로브린치가 10ng/mL 이상이면 재발 또는 전이되었을 가능성이 매우 높다(54). 그러나 갑상선 호르몬을 복용하여 혈청 TSH치가 억제된 상태에서는 혈청 티로글로브린치가 0.5ng/mL 미만이어도 재발 또는 전이를 완전히 배제할 수 없으며, 한 보고에 의하면 이런 경우 rhTSH 등으로 혈청 TSH치를 높이면 약 20%에서 혈청 티로글로브린치가 2ng/mL 이상으로 상승하였으며 모두 전이암이 발견되었다(29). 그러므로 갑상선암의 재발, 전이를 확인하고자 할 때에는 갑상선 호르몬 투여를 중단한 상태에서 혈청 티로글로브린치를 측정하여 판단하는 것이 좋다.

혈청 티로글로브린 측정시 항티로글로브린 항체가 존재하는 경우 그 신뢰성이 떨어진다(55). 현재 많이 쓰이는 면역계수 측정법(Immunometric assay, IMA)을 사용하는 경우 항티로글로브린 항체가 존재하면 혈청 티로글로브린치가 실제보다 낮게 나오기 때문이다. 또한 갑상선암 환자의 약 25%에서 항티로글로브린 항체가 존재하여 일반인(10%)에 비해 빈도가 높으므로 혈청 티로글로브린치 측정시마다 항티로글로브린 항체도 같이 측정하여야 한다. 한편 항티로글로브린 항체가 양성이면서 혈청 티로글로브린치가 지속적으로 높은 경우에는 갑상선암이 남아 있음을 의미하며(55), 잔여 정상 갑상선 조직이 완전히 제거된 상태에서 항티로글로브린항체의 역가가 지

속적으로 높게 나타나는 것 자체가 갑상선암이 재발되었음을 의미한다는 보고도 있다(56).

최근에는 갑상선암의 재발 및 전이를 진단하는 데에 있어 특히 저위험군의 경우 갑상선 호르몬제를 중단하거나 rhTSH를 투여하여 혈청 TSH가 높아진 상태에서 측정한 혈청 티로글로브린치가 가장 예민한 지표이므로 이 한 가지 검사만으로 경과 관찰을 하다가 이 수치가 2ng/mL 이상으로 높아지는 경우에 경부 초음파 검사 또는 흉부 X선 촬영을 하여 재발 또는 전이 여부를 검사하거나 이러한 검사 없이 바로 고용량의 ^{131}I 치료를 하고 치료 후 스캔을 하자는 의견이 대두되고 있다(57, 58).

2) ^{131}I 전신촬영

갑상선암의 재발이나 전이를 진단하기 위한 ^{131}I 전신촬영은 2~5mCi의 ^{131}I을 투여하고 48~72시간 후에 촬영한다. 수술 후 갑상선이 거의 남아 있지 않은 환자에서는 2~3mCi의 용량으로도 재발 또는 전이된 병변을 놓칠 가능성은 매우 낮고, 이보다 많은 용량을 사용할 경우 "stunning"으로 인해 치료 목적으로 투여하는 ^{131}I의 섭취가 낮아지므로 치료 효과가 떨어지기 때문이다(59).

^{131}I 치료 후 전신촬영은 투여 5~10일 후에 시행한다. 진단 목적으로 시행하는 저용량의 ^{131}I 전신촬영에는 나타나지 않던 병소가 고용량(70~150mCi)의 치료 후 ^{131}I 전신촬영에서 새로 나타나는 경우가 있으므로 ^{131}I 치료 후에는 반드시 ^{131}I 전신촬영을 시행하여야 한다(54). 치료 후 스캔은 혈청 티로글로브린치는 증가되어 있으나 ^{131}I 전신촬영은 음성인 경우 특히 유용하다(60, 61).

^{131}I 투여 전에 내인성 TSH를 30uIU/ml 이상으로 상승시켜야 하는데 이를 위해서 T_4는 4주, T_3는 2주 이상 중단하여야 한다. 갑상선 호르몬제를 2~4주간 중단하면 심한 갑상선 기능저하증으로 인한 증상이 나타날 뿐 아니라 장기간 혈청 TSH가 증가됨에 따라 종양이 갑자기 커질 가능성도 배제할 수 없다. 때문에 최근에는 갑상선 호르몬제를 복용하면서 rhTSH를 주사하여 혈청 TSH치를 올리는 방법이 사용되기도 한다. rhTSH를 사용하는 경우 혈청 티로글로브린치나 진단 목적의 ^{131}I 전신촬영의 예민도와 특이도는 갑상선 호르몬제를 중단한 경우와 차이가 없다(29).

진단 목적의 ^{131}I 전신촬영은 예민도가 낮아 최근에는 그 유용성에 대한 의문이 제기되고 있으나 특히 고위험군의 환자들에서는 정기적으로 시행하는 것이 좋다(54).

3) 혈청 티로글로브린 양성/^{131}I 전신촬영 음성인 경우 경과 관찰

혈청 티로글로브린치는 증가되어 있으나 고용량의 ^{131}I 치료 후에 시행한 치료 후 ^{131}I 전신촬영에서도 재발 또는 전이된 종양이 보이지 않는 경우 다른 영상학적 검사를 고려하여야 한다. 대부분의 분화된 갑상선암의 경우 경부에서 재발하는 경우가 많으므로 우선 경부 초음파검사를 시행하는 것이 좋다(62). 고해상도 초음파검사는 직경 1mm의 종양도 찾아낼 수 있을 뿐 아니라 직경이 5mm를 넘으면 초음파 유도하 세침 흡인 세포검사가 가능하기 때문이다. 경부 초음파검사에서도 종양이 발견되지 않으면 그 다음에는 폐 전이의 가능성을 고려하여 흉부 X선 촬영 및 spiral CT를 시행한다(63). 여포암의 경우에는 ^{99m}Tc-MDP 골 스캔이 도움이 될 수도 있으나 위음성률이 40%에 이르므로 단순 X선 촬영이나 CT 또는 MRI가 필요할 수도 있다(54). 이러한 검사에서도 종양을 찾는데 실패한다면 ^{18}F-FDG PET 스캔이 도움이 되는 경우가 많다. 최근 보고들에 의하면 ^{18}F-FDG PET 스캔의 예민도는 75~90%, 특이도는 80~90%에 이른다(64, 65). 또한 ^{131}I을 섭취하지 않는 분화도가 낮은 종양에서

는 ^{18}F−FDG의 섭취가 많이 되고 ^{131}I 섭취를 보이는 분화된 종양에서는 ^{18}F−FDG의 섭취가 되지 않는 flip−flop 현상을 보이므로 혈청 티로글로브린 양성/^{131}I 전신 촬영 음성인 경우 뿐 아니라 혈청 티로글로브린치도 상승되어 있지 않은 미분화암의 진단에도 매우 유용하다(66). ^{18}F−FDG PET 스캔은 갑상선 호르몬제를 복용하고 있는 중에도 촬영이 가능하나 최근에는 rhTSH를 주사하여 종양의 성장을 자극한 후 ^{18}F−FDG PET 스캔을 시행하면 예민도가 증가한다는 보고도 있다(67).

^{18}F−FDG PET 스캔으로 진단된 재발 또는 전이암은 ^{131}I 섭취가 되지 않으므로 위치 및 크기에 따라 수술 또는 방사선 치료를 고려할 수 있으나 ^{18}F−FDG 섭취율이 높은 경우 예후는 불량하다(68).

참 고 문 헌

1. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990 ; 71 : 414 - 24
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long−term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994 ; 97 : 418 - 28
3. Gilliland FD, Hunt WC, Orris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma : a population based study of 15,698 cases from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) program 1973~1991. Cancer 1997 ; 79 : 564 - 73
4. Tsang TW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1998 ; 82 : 375 - 88
5. Greene FL, Page DL, et al. eds. AJCC(American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 6th ed. New York : Springer−Verlag, 2002 : 77 - 9
6. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma : etiology, assessment, and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 1995 ; 24 : 711 - 60
7. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Glabbeke M, et al (Thyroid Cancer Cooperative Group). A prognostic index for thyroid carcinoma : a study of the E.O.R.T.C. Eur J Cancer 1979 ; 15 : 1033 - 41
8. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma : a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 1987 ; 102 : 1088 - 95
9. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk−group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1988 ; 104 : 947 - 53
10. 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 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 1993 ; 114 : 1050 - 8
11. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. Surgery 1995 ; 118 : 1131 - 8
12. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Blgos ST, Maxon HR 3rd, et al (National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group). Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment : initial analysis of staging and outcome. Cancer 1998 ; 83 : 1012 - 21
13. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. Endocr Rev 1994 ; 15 : 500 - 15
14. Burman KD. How serious are the risks of thyroid hormone over−replacement? Thyroid Today 1995 ; 18 : 1 - 9
15. Cobin RH. Thyroid hormone excess and bone. a clinical review. Endocr Pract 1995 ; 1 : 404 - 9
16. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, D'Agosti-

no RB, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1249 - 52

17. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1999 ; 9 : 421 - 7
18. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131—I therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 1997 ; 7 : 273 - 6
19. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 4195 - 9
20. Mazzaferri EL. Thyroid remnant ^{131}I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1997 ; 7 : 265 - 71
21. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Currents trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 333 - 9
22. Brierley J, Maxon HR. Radioiodine and external radiation therapy. In : Fagin JA, ed. Thyroid cancer. Boston/Dordrecht London : Kluwer Academic Publishers, 1998 : 285 - 317
23. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Pinchera A, et al. Recombinant human thyrotropin—stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 3668 - 73
24. DeGroot LJ, Reilly M. Comparison of 30—and 50—mCi doses of iodine—131 for thyroid ablation. Ann Intern Med 1982 ; 96 : 51 - 3
25. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1,073 MBq and 3,700 MBq iodine—131 in postoperative ablation of thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1991 ; 32 : 252 - 4
26. 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 Nuc Med 1984 ; 25 : 1287 - 93
27. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Aden MD, et al. Radioiodine—131 therapy for well—differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach : Outcome and validation in 85 patients. J Nuc Med 1992 ; 33 : 1132 - 6
28. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine—131. Thyroid 1994 ; 4 : 49 - 54
29. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Ridgway EC, 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 : 3877 - 85
30. Robbins RJ, Tuttle M, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Larson SM, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. Thyroid 2001 ; 11 : 865 - 9
31. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Robbins J, et al. Lithium as a potential adjuvant to ^{131}I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 912 - 6
32. Burmeister LA, duCret RP, Mariash CN. Local reactions to radioiodine in the treatment of thyroid cancer. Am J Med 1991 ; 90 : 217 - 22
33. 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 : 1551 - 4
34. Creutzig H. Sialadenitis following iodine—131 therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 1985 ; 26 : 816 - 7
35. Datz FL. Cerebral edema following iodine—131 therapy for thyroid carcinoma metastatic to the brain. J Nucl Med 1986 ; 27 : 637 - 40
36. Sweeney DC, Johnson GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 1995 ; 24 : 803 - 39

37. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 3637 - 42
38. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1986 ; 27 : 1519 - 27
39. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vallee G, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. J Clin Endocrinol Metab 1989 ; 69 : 186 - 90
40. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Prztt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. Postgrad Med J 2002 ; 78 : 92 - 3
41. Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. Br J Radiol 1986 ; 59 : 45 - 51
42. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Pinchera A, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. J Nucl Med 1994 ; 35 : 1418 - 22
43. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ^{131}I for thyroid cancer. J Nucl Med 1976 ; 17 : 460 - 4
44. Maxon III H. The role of I-131 in the treatment of thyroid cancer. Thyroid Today 1993 ; 16 : 1 - 9
45. Maxon III H, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 1990 ; 19 : 685 - 718
46. Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, Pauker SG. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma. A decision analytic perspective. Endocrinol Metab Clin North Am 1990 ; 19 : 741 - 60
47. Maheshwari YK, Hill Jr CS, Haynie 3rd TP, Hickey RC, Samaan NA. ^{131}I therapy in differentiated thyroid carcinoma : M.D. Anderson Hospital experience. Cancer 1981 ; 47 : 664 - 71
48. 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 : 323 - 7
49. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer : impact of treatment in 1,578 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988 ; 14 : 1063 - 75
50. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer : experience at the Institut Gustave-Roussy. Tumori 1990 ; 76 : 480 - 3
51. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 1985 ; 56 : 2155 - 60
52. De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Fiorentino MV, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. J Endocrinol Invest 1991 ; 14 : 475 - 80
53. Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Pacini F, et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 4160 - 5
54. 2001 AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice : management of thyroid carcinoma. Endocr Pract 2001 ; 7 : 202 - 20
55. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Nicoloff JT, 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 : 1121 - 7
56. 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 : 1478 - 80

57. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Pinchera A, 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 : 1433 - 41
58. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Wiersinga WM, et al. Follow—up of low—risk patients with differentiated thyroid carcinoma : a European perspective. Eur J Endocrinol 2004 ; 150 : 105 - 12
59. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine—131. Thyroid 1994 ; 4 : 49 - 54
60. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. ^{131}I therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 1997 ; 7 : 273 - 6
61. 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 : 175 - 8
62. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Baschieri L, et al. Role of neck ultrasonography in the follow—up of patients operated on for thyroid cancer. Thyroid 1995 ; 5 : 25 - 8
63. Naidich DP. Helical computed tomography of the thorax : clinical applications. Radiol Clin North Am 1994 ; 32 : 759 - 74
64. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Müller—Schauenburg W. Fluorine—18—FDG and iodine—131—iodide uptake in thyroid cancer. J Nucl Med 1996 ; 37 : 1468 - 72
65. Grunwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Biersack HJ, et al. Fluorine—18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow—up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 1996 ; 23 : 312 - 9
66. Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Cho BY, et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ^{131}I whole—body scan. J Nucl Med 1999 ; 40 : 986 - 92
67. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 ; 29 : 641 - 7
68. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Robbins RJ, et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 1107 - 13