

갑상샘암 환자에서 방사성 요오드(I^{131}) 치료 후 발생한 혈액종양 4예

임미정¹ · 이진경^{1,4} · 홍영준^{1,4} · 홍석일^{1,4} · 강혜진² · 나임일² · 류백렬² · 천기정³ · 이하나⁴ · 장윤환^{1,4}

원자력병원 진단검사의학과¹, 혈액종양내과², 핵의학과³, 과학기술연대학원대학교⁴

Four Cases of Hematologic Malignancy Following Radioactive Iodine Therapy for Thyroid Cancer

Mijeong Im, M.D.¹, Jin Kyung Lee, M.D.^{1,4}, Young Joon Hong, M.D.^{1,4}, Seok Il Hong, M.D.^{1,4}, Hye Jin Kang, M.D.²,
Im Il Na, M.D.², Baek-Yeol Ryoo, M.D.², Gi Jeong Cheon, M.D.³, Ha Na Lee, M.S.⁴, and Yoon Hwan Chang, M.D.^{1,4}

Departments of Laboratory Medicine¹, Internal Medicine², and Nuclear Medicine³, Korea Cancer Center Hospital, Seoul; University of Science and Technology⁴, Daejeon, Korea

Ionizing radiation including I^{131} might produce chromosomal translocation, causing hematologic malignancy. The incidence of leukemia following radioactive iodine treatment for thyroid cancer has been reported to be approximately 0.1 to 2.0% in Western countries, whereas fewer cases have been reported in Korea. We hereby report four cases of secondary hematologic malignancy, who received iodine therapy for thyroid cancer after thyroidectomy: two cases of acute lymphoblastic leukemia with t(9;22)(q34;q11.2), a case of MDS with 5q deletion, and a case of MDS with normal karyotype. Three cases of hematologic malignancy have developed after cumulative dosage of less than 800 mCi. The treatment intervals in two cases were less than 12 months, and the other two cases had I^{131} therapy only once. Assessment of causality using the Naranjo probability scale for adverse drug reactions showed that a 'possible' relationship existed between the use of I^{131} and secondary hematologic malignancy in all of the four cases in this report. (*Korean J Lab Med* 2008; 28:425-9)

Key Words : *Thyroid cancer, Radioisotope therapy*

서 론

치료 후 발생하는 이차성 혈액종양은 골수형성이상증후군(MDS) 또는 급성골수백혈병(AML)이 대부분이며, 알킬화제제와 topoisomerase II 억제제 치료 후 주로 발생하고 75-90%에서 핵형이상이 동반되며 치료 반응 및 생존율에 영향을 주는

것으로 알려져 있다[1]. 이 외에도 방사성 요오드를 포함한 이온화 방사선은 염색체 이상을 유도하여 백혈병을 일으키는 것으로 알려져 있으며[2] 외국에서는 갑상샘암에 대한 방사성 요오드 치료 후 0.1-2.0% 정도의 빈도로 백혈병이 발생하였다고 보고되었다[3-6].

국내에서는 방사성 요오드 치료와 관련하여 발생한 이차성 혈액종양으로 French-American-British (FAB) 분류에 의한 AML M1, M3 및 급성림프모구백혈병(ALL) L1이 각각 1예씩 보고되었으며 M3 증례는 t(15;17)(q22;q21), L1 증례는 t(11;19)(q23;p13) 핵형 이상을 동반하였다[7-9].

본 저자는 방사성 요오드 치료와 관련하여 핵형 이상을 동반한 ALL 2예 및 MDS 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

Received : June 9, 2008

Manuscript No : KJLM2142

Revision received : July 16, 2008

Accepted : October 14, 2008

Corresponding author : Yoon Hwan Chang, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Korea Cancer Center
Hospital, 75 Nowon-gil, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Tel : +82-2-970-1283, Fax : +82-2-973-7143
E-mail : cyhlabo@kcch.re.kr

*본 연구는 원자력병원 방사선조직유전자은행운영사업 연구비(계정번호: 740802) 지원에 의하여 수행된 것임.

증례

네 증례의 내용은 Table 1에 요약하였다.

1. 증례 1

32세의 여자 환자가 1983년 8월에 다발성 골전이를 동반한 갑상샘 여포암을 진단받고 우측 갑상샘엽 절제술을 받았다. 10년 후인 1993년 6월에 갑상샘 좌엽에 새로운 여포암이 발생하여 좌엽 절제술을 받고 같은 달에 1회 200 mCi의 방사성 요오드를 2차례 복용 후 완치 판정을 받았다. 방사성 요오드 치료를 시작한 때로부터 80개월 후인 2000년 2월에 환자의 전체혈구계산 소견은 검사에서 백혈구 $37.8 \times 10^9/L$ (모세포 90%), 혈색소 52 g/L, 혈소판 $39.9 \times 10^9/L$ 이었다. 골수검사 소견상 모세포가 90% 이상이었고 Periodic Acid Schiff (PAS) 염색에서 굵고 거친 붉은색 과립이 세포질에 관찰되었다. 세포면역표지자 검사는 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, HLA-DR에 양성소견을 보여 precursor B-ALL (L1)으로 진단하였다. 골수 검체로 시행한 염색체 검사에서 43-45,XX,del(9)(q21),t(9;22)(q34;q11.2),i(17)(q10),-20[cp7] 핵형을 나타내었다. 환자는 VPDL (Vincristine, Prednisolone, Daunorubicin, L-asparaginase) 제제로 1회 치료받은 후 전원하여 추적관찰이 중단되었다.

2. 증례 2

31세 여자 환자가 1990년 6월에 갑상샘 유두암 진단을 받고 다음 달에 갑상샘전절제술을 받았다. 같은 해 8월에 방사성 요오드 176 mCi를 1차례 복용했고 146개월 후인 2002년 10월에 환자의 전체혈구계산 소견은 백혈구 $32.7 \times 10^9/L$ (모세포 50%), 혈색소 134 g/L, 혈소판 $62.2 \times 10^9/L$ 이었다. 골수검사소견상 모세포가 90% 관찰되고 PAS염색에서 굵고 거친 붉은색 과립이 세포질에 관찰되었고, 세포면역표지자 검사는 CD20, HLA-DR이 양성 소견을 보여 precursor B-ALL로 진단되었다. 골수 검체로 시행한 염색체 검사상 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[2]/46,XX[50] 핵형이 관찰되었다. 환자는 VPDL을 이용한 관해유도항암치료로 완전관해유도 후 동일 제제로 3차 강화요법 시행 중에 재발하였다. 재발 후에 Mitoxane 및 Ara-C 제제로 치료한 후 골수검사는 시행하지 않고 퇴원하여 추적관찰이 중단되었다.

3. 증례 3

46세 여자환자가 1999년 3월 갑상샘 여포암으로 갑상샘전절제술을 받았다. 폐 전이를 동반한 다발성 골전이 소견에 대해 수술 후 200 mCi의 방사성 요오드를 58개월에 걸쳐 총 7차례 복용하였다. 첫 방사성 요오드 치료를 받은 지 73개월 후인 2005년

Table 1. Four cases of secondary hematologic malignancy following treatment of I^{131} for thyroid cancer

No. Case	1	2	3	4
Histology	Follicular carcinoma First surgery: August, 1983 Second surgery: June, 1993	Papillary carcinoma July, 1990	Follicular carcinoma March, 1999	Papillary carcinoma February, 2004
I^{131} (mCi)	400	176	1,400	180
Secondary hematologic malignancy	Precursor B-ALL, February, 2000	Precursor B-ALL, October, 2002	MDS (RCMD) April, 2005	MDS (RAEB-2) January, 2007
Age (yr) and sex at diagnosis of secondary hematologic malignancy	49/F	43/F	52/F	54/F
Karyotype	43-45,XX,del(9)(q21), t(9;22)(q34;q11.2), i(17)(q10),-20[cp7]	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2) [2]/46,XX[50]	del(5q) (68.5%) [FISH]	46,XX[20]
Latency (months)	80 (since the treatment of recurred cancer)	146	73	35
Current status	Follow up loss after 1 cycle of induction therapy	Recurrence	Died of pneumonia 2 weeks after conservative therapy	Alive (evolved to AML)

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; RCMD, refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RAEB, refractory anemia with excess blasts; AML, acute myeloid leukemia.

4월에 전체혈구계산 소견상 범혈구감소증(백혈구 $2.06 \times 10^9/L$, 혈색소 104 g/L, 혈소판 $21.0 \times 10^9/L$) 및 백적혈모구반응이 있어 시행한 골수검사상 모세포 3.9%, 적혈구형성이상, 과립구형성이상 소견 및 높은 세포충실도가 관찰되어 WHO 분류 골수형성이상증후군 중 다계열형성이상불응성혈구감소증(refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD)으로 진단되었다. 세포유전학적으로 시행한 형광제자리부합법(FISH) 검사에서 5q 결실(68.5%)이 관찰되었다. 환자는 2주간 보존적 치료를 시행하는 도중 폐렴으로 사망하였다.

4. 증례 4

51세 여자환자가 2004년 2월 갑상샘 유두암으로 갑상샘전절제술을 받고 4월에 180 mCi의 방사성 요오드를 복용하였다. 2006년 10월에 방사성 요오드 전신촬영에서 우측 앞가슴벽 및 폐에 새로운 전이병소가 보여 2007년 1월에 180 mCi의 방사성 요오드 치료를 받기 위해 내원 중에 시행한 전체혈구계산 소견은 백혈구 $2.52 \times 10^9/L$ (모세포 6%), 혈색소 78 g/L, 혈소판 $39.0 \times 10^9/L$ 이었다. 골수검사상 모세포 8.2% 및 적혈구형성이상, 과립구형성이상 소견을 보였고 높은 세포충실도를 보여 WHO 분류 MDS 중 모세포증가불응성빈혈(refractory anemia with excess blast 2, RAEB-2)로 진단되었다. 염색체 검사에서는 46,XX[20]으로 정상 핵형이 관찰되었다. MDS 진단 이후 azacitidine 치료 2회 시행하고 8개월 후 시행한 골수 검사에서 모세포 37.4%였고, 다양한 성숙 단계의 과립계 세포들이 52.4%를 나타내었다. 세포면역표지자 검사에서는 CD13, CD33, CD117, CD34, CD7이 양성을 나타내었고, 염색체 검사에서는 46,XX[20]으로 정상 핵형이 관찰되었으며 *AML1/ETO* FISH에서 음성을 나타내어 AML with maturation으로 진단하였다. 환자는 AML에 대한 관해유도항암치료 후 계속 추적관찰 중이다.

고 찰

치료와 관련한 AML 및 MDS에 동반하는 염색체 이상으로 알킬화제제와 연관된 del(5q), del(7q) 및 5번 단염색체(monosomy 5), 7번 단염색체(monosomy 7)와 topoisomerase II 억제제 치료와 관련된 11q23 및 21q22의 염색체 이상이 관찰되며 일부 환자는 t(15;17), t(8;21), inv(16) 등의 염색체 이상도 관찰된다[1].

본 증례 1과 증례 2에서 발병한 ALL은 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2) 핵형 이상을 동반하여, 저용량의 방사성 요오드 치료 후

t(9;22) 양성인 ALL을 보고한 Piccirillo 등의 증례와 유사한 소견을 보였다[10]. 따라서 갑상샘암 환자에서 방사성 요오드 치료 후에 발생하는 ALL에서 Ph염색체 검사가 요구된다. 방사성 요오드 치료와 관련한 특정 염색체 이상은 아직까지는 명확히 정립되지는 않았다. 국내 보고 중에 t(11;19)(q23;p13)을 동반한 ALL이 1예 있었으며[9], 외국 보고에서는 trisomy 3q를 포함한 복잡한 핵형을 나타낸 예도 있었다[11].

일반적으로는 알킬화제 사용 후 AML 및 MDS 발병시기는 약제사용 후 2년째부터 발병이 시작되어 5-7년 사이에 가장 높은 빈도로 발생하며 8-10년 후가 되면 발병이 거의 없다고 알려져 있다[1].

Rubino 등[12]은 6,841명의 갑상샘암 환자들 중 방사성 요오드 치료를 받은 환자군에서 그렇지 않은 환자군에 비해 백혈병 발병의 상대위험도가 2.5 (95% 신뢰구간 1.0-7.4)라고 보고하였으며, Chuang 등[13]도 방사선 동위원소 치료를 받은 갑상샘암 환자들에서 그렇지 않은 갑상샘암 환자군에 비해 혈액종양 발병의 상대위험도가 1.70 (95% 신뢰구간 0.99-2.92)이라고 보고하였다. Sankar 등[14]은 갑상샘항진증에 대한 방사성 요오드 치료 후에는 갑상샘암, 백혈병, 불임 또는 태아에 대한 위험이 증가한다는 뚜렷한 증거가 없음을 보고한 바 있다. Ron 등[16]은 1946년부터 1964년까지 방사성 요오드 치료를 받은 35,593명의 갑상샘항진증 환자들과 암 발생률 사이에 아무런 연관이 없음을 밝혔다[8, 15]. 일반적으로 갑상샘암 환자에서 갑상샘 항진증 환자에 비해 고용량의 방사성 요오드를 사용하므로 갑상샘암 환자에서 방사성 요오드 사용 후 이차암 발생 증례보고는 방사성 요오드의 용량의 차이에서 기인하는 것인지 혹은 갑상샘항진증과 갑상샘암이라는 소인 차이에서 기인하는 것인지는 아직 확실하지 않다. 방사성 요오드 치료 후 발생하는 백혈병은 대부분 800 mCi 이상의 고용량이 투여된 후 발생하고 치료 간격이 12개월 미만, 50세 이상에서 발병하는 것으로 알려져 있으나[8, 15] 관련성을 단정하기는 어렵다. 본 보고에서 증례 3을 제외한 나머지 환자는 각각 400 mCi, 176 mCi, 180 mCi의 방사성 요오드 치료를 받은 과거력이 있으며 이는 모두 800 mCi 미만의 저용량에 해당된다. 방사성 요오드 치료를 받은 갑상샘암 환자에서 만성골수백혈병(CML)이 발생한 11증례 중 10개의 증례를 포함하여 저용량의 방사성 요오드 치료 후에 발생한 백혈병에 대한 보고가 계속되어 왔다[2, 7, 8, 11, 16-20].

본 증례의 치료 간격은 증례 1은 1개월 이내였고, 증례 3은 58개월에 걸쳐 7회의 치료를 받았으며 증례 2 및 증례 4는 1차례 방사성 요오드를 복용하였고, 환자의 평균 연령은 49세였으며, 방사성 요오드 치료 후 이차성 혈액종양의 발병 시기는 평균

83.5개월(7년) 후로 나타났다. 항암제 치료와 방사선 치료 후 발생하는 혈액종양 중 가장 흔한 것은 AML과 MDS이며 치료와 관련되어 나타나는 ALL은 비교적 드문 것으로 알려져 있다[1, 9]

본 증례에서 보고된 이차성 혈액종양의 종류는 2예의 ALL과 2예의 MDS였다. 그러나 ALL 중 증례 2의 경우 총 투여된 방사성 요오드의 양이 176 mCi의 저용량이며 방사성 요오드 치료에서 이차성 혈액종양이 발병하기까지의 기간이 146개월(12.2년)이었던 점을 감안하면 치료와 무관하게 발병한 원발성 혈액종양일 가능성도 있다. 모든 증례는 약제 부작용에 대한 인과관계의 가능성을 평가하는 Naranjo probability scale [21]에 의거하여 계산하면, 총 3점(definite 9점 이상, probable 5-8점, possible 1-4점, doubtful 0점 이하)으로 나와 방사성 요오드 치료와 이차성 혈액종양 사이에 'possible' 상관 관계가 존재하였다.

방사성 요오드 치료는 갑상샘암 치료에 있어 오랫동안 시행되어 온 우수한 치료법이므로 이차성 혈액종양의 발병 위험도가 증가한다고 해서 방사성 요오드 치료를 피할 필요는 없다는 보고가 있다[19]. 갑상샘암 환자에서 방사성 요오드 치료 후 이차성 혈액종양 발병 가능성을 염두에 둔 철저한 혈액학적 추적 검사가 중요하며, 방사성 요오드 치료와 이차성 혈액질환의 임상소견, 혈액학적 소견, 세포유전학적 소견과의 연관성을 파악하기 위해서는 관련 데이터의 체계적인 수집 및 분석이 필요하다고 생각된다.

요 약

방사성 요오드를 포함한 이온화 방사선은 염색체 전이를 일으켜 혈액종양을 발생시킬 수 있다. 외국에서는 갑상샘암에 대한 방사성 요오드 치료 후 0.1-2.0% 정도의 빈도로 백혈병이 발생하였다고 보고되었으나 국내에는 아직 보고된 예가 적다. 저자들은 갑상샘 절제술 후 방사성 요오드 치료와 관련하여 발생한 t(9;22)(q34;q11.2)를 동반한 AML 2예, 5q 결실을 동반한 MDS 1예와 정상 핵형을 보인 MDS 1예 등 총 4예의 이차성 혈액종양을 보고하는 바이다. 3예에서는 누적 용량 800 mCi 미만의 방사성 요오드 치료 후에 이차성 혈액종양이 발생하였다. 2예의 방사성 요오드 치료 간격은 12개월 미만이었으나 나머지 2예는 한 번의 치료만 받았다. 약제 부작용에 대한 인과관계의 가능성을 평가하는 Naranjo probability scale에 의하면 본 보고의 4예 모두에서 방사성 요오드 치료와 이차성 혈액종양의 발생 간에 'possible' 상관 관계가 존재하였다.

참고문헌

1. The Korean Society of Hematology. Hematology. 1st ed. Seoul: E-Public, 2006;291-4. (대한혈액학회. 혈액학. 초판. 서울: E-Public, 2006; 291-4.)
2. Wang KL, Lin LY, Chen PM, Lin HD. Chronic myeloid leukemia after treatment with 131I for thyroid carcinoma. J Chin Med Assoc 2005;68:230-3.
3. Pochin EE. Prospects from the treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. Clin Radiol 1967;18:113-25.
4. Maxon HR, Thomas SR, Chen IW. The role of nuclear medicine in the treatment of hyperthyroidism and well-differentiated thyroid adenocarcinoma. Clin Nucl Med 1981;6:87-98.
5. Hoffman DA, McConahey WM, Fraumeni JF Jr, Kurland LT. Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. Int J Epidemiol 1982;11:218-24.
6. Hall P, Boice JD Jr, Berg G, Bjelkengren G, Ericsson UB, Hallquist A, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. Lancet 1992;340:1-4.
7. Lee SH, Eom KS, Lee S, Kim HJ, Min CK, Kim SY, et al. A case of acute promyelocytic leukemia after iodine-131 treatment for thyroid cancer. Korean J Hematol 2006;41:302-5. (이상훈, 엄기성, 이석, 김희제, 민창기, 김성용 등. 갑상샘 방사성 옥소 치료 후 발생한 급성전골수성백혈병 1예. 대한혈액학회지 2006;41:302-5.)
8. Ko TY, Kwag JS, Oh KS, Lee SB, Chung BS, Kim ES, et al. Acute myelogenous leukemia developed after radioactive iodine therapy and palliative radiation therapy in metastatic papillary thyroid cancer. Korean J Nucl Med 1998;32:436-42. (고태영, 박재식, 오경숙, 이승배, 정병선, 김은실 등. 갑상선 유두암환자에서 방사성 옥소 치료와 고식적 방사선 치료 후 발생한 급성 골수성 백혈병. 대한핵의학회지 1998;32: 436-42.)
9. Yoon T, Kim DY, Lee KW, Kim DH, Yoon SS, Park SY, et al. A case of therapy-related acute lymphoblastic leukemia after 131I-treatment for thyroid papillary carcinoma. Korean J Intern Med 2004;66: 437-41. (윤탁, 김대영, 이근욱, 김대희, 윤성수, 박선양 등. 상선 분화암에 대한 방사성 요오드 치료 후 발생한 급성 림프구성 백혈병 1예. 대한내과학회지 2004;66:437-41.)
10. Piccirillo N, Sorà F, Laurenti L, Sica S, Chiusolo P, Leone G. Ph+ acute lymphoblastic leukemia after iodine-131 treatment for thyroid cancer. Haematologica 1999;84:1050-1.
11. Laurenti L, Salutati P, Sica S, Piccirillo N, Zini G, Zollino M, et al.

- Acute myeloid leukemia after iodine-131 treatment for thyroid disorders. *Ann Hematol* 1998;76:271-2.
12. 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;89:1638-44.
13. Chuang SC, Hashibe M, Yu GP, Le AD, Cao W, Hurwitz EL, et al. Radiotherapy for primary thyroid cancer as a risk factor for second primary cancers. *Cancer Lett* 2006;238:42-52.
14. Sankar R, Sekhri T, Sripathy G, Walia RP, Jain SK. Radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: a prospective study from a tertiary referral centre in north India. *J Assoc Physicians India* 2005; 53:603-6.
15. Brincker H, Hansen HS, Andersen AP. Induction of leukemia by ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1973;28:232-7.
16. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998;280:347-55.
17. Shimon I, Kneller A, Olchovsky D. Chronic myeloid leukaemia following ¹³¹I treatment for thyroid carcinoma: a report of two cases and review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:651-4.
18. Bitton R, Sachmechi I, Benegalrao Y, Schneider BS. Leukemia after a small dose of radioiodine for metastatic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1423-6.
19. Roldán Schilling V, Fernández Abellán P, Domínguez Escribano JR, Rivas González C, Mut Barberá E, Calatayud Cendra R. Acute leukemias after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Haematologica* 1998;83:767-8.
20. Grudeva-Popova J, Yaneva M, Zisov K, Ananoshtev N. Therapy-related acute promyelocytic leukemia after treatment with radioiodine for thyroid cancer: case report with literature review. *J BUON* 2007;12:129-32.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.