



# 갑상선 질환의 방사성요오드 치료와 이차암 발생

경북대학교 의과대학 핵의학교실<sup>1</sup>, 약리학교실<sup>2</sup>

이재태<sup>1</sup>, 홍채문<sup>1</sup>, 하정희<sup>2</sup>

## Second Primary Malignancy after Radioiodine Treatment of Thyroid Disease: Current Status

Jaetae Lee<sup>1</sup>, Chae Moon Hong<sup>1</sup> and Jeoung-Hee Ha<sup>2</sup>

Departments of Nuclear Medicine<sup>1</sup> and Pharmacology<sup>2</sup>, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Radioiodine has been effectively applied for the management of hyperthyroidism and differentiated thyroid cancers in most countries of the world. The majority of thyroid cancers are differentiated thyroid cancer that has an overall excellent prognosis, which attributed to appropriate treatment of the disease including administration of radioiodine, I-131. I-131 therapy has usually been undertaken for the ablation of remnant tissue or adjuvant treatment after surgical resection of the thyroid. I-131 therapy was routinely recommended for patients with high-risk disease, and should be considered for intermediate-risk disease as an adjuvant purpose. Several latest studies refute worries of increase cancer risk with I-131 treatment for thyroid cancer. Thus, recent ATA guidelines have shifted toward a more individual and stratified approach, because of benign nature of the differentiated thyroid cancer as well as awareness of side effects including potential increasing incidence of second primary malignancy after I-131 treatment. While some retrospective studies also pointed out that potential increases in cancer development after I-131 treatment for hyperthyroidism recently. Treatment decisions regarding the use of radioiodine therapy should consider the balance of risks and benefits for individual patients with low risk differentiated thyroid cancer and hyperthyroidism, if it is true. Thus, we will review current understanding for the association of increased secondary malignancy and I-131 treatment of thyroid diseases.

**Key Words:** Radioiodine, Differentiated thyroid cancer, Hyperthyroidism, Secondary primary malignancy

### 서 론

방사성요오드 I-131은 탁월한 표적 치료 효과를 지닌 방사성의약품으로서 갑상선기능항진증과 분화갑상선암 환자의 치료에 널리 이용되었다. 우리나라도 1960년대부터 I-131 치료가 본격화되었고, 최근 갑상선암 진단이 폭발적으로 증가하며 입원치료 병상도 많이 증설되었다. 한편 일본 원폭 피해자 연구와 체르노빌 원자력발전소

폭발 사고의 인체 영향이 알려지며 방사선에 대해 경각심이 증가되었고, 동시에 방사선의 의학적 이용의 안전성에 관한 우려도 생겨 소량의 전리방사선에 노출되는 검사도 안전성 평가 자료를 요구하고 있다. Hong 등<sup>1)</sup>은 우리나라 국민건강보험공단의 20세 이하 1200만 명의 자료 상 방사선 영상검사 병력이 있던 군이 대조군에 비한 암 발생률비(incidence rate ratio)가 1.64였고, 구강암, 후두암, 유방암, 갑상선암, 림프/혈액암 발생률이 높으므로 기대 수명이 긴 경우 영상검사에 주의하라고 했다.

Received November 17, 2022 / Revised February 8, 2023 / Accepted February 21, 2023

Correspondence: Jaetae Lee, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea

Tel: 82-53-200-5586, Fax: 82-53-200-6447, E-mail: jaetae@knu.ac.kr

\*2022년 범산학술상 수상 강연 내용임.

Copyright © 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/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

방사성의약품을 투여하는 핵의학 진료를 받는 환자들도 이차암 발생 가능성에 대해 불안해한다. I-131이 방출하는 베타선은 핵 DNA의 이중구조 사슬에 직접 손상을 주어 깨거나 활성산소를 생성하여 이차 손상을 주어 세포 사멸을 일으킨다. 그 과정에서 정상 세포의 유전자 정보를 손상시켜 변이를 야기하며 암세포를 발생시킬 가능성이 있기 때문이다. 그러나 의학적인 방사선 이용으로 암 발생이 증가된다는 명확한 증거는 부족하며, 의학적인 이익을 무시할 수 없는 현실에서는 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

갑상선 질환의 I-131 치료 시 침샘, 위, 방광, 신장이 방사선조사가 가장 많고, 이 장기들의 방사선 흡수선량은 투여량 100 mCi 당 1 Gy에 달한다.<sup>2,3)</sup> I-131 치료의 장기 합병증은 침샘염과 구강건조증, 골수억제, 생식기능 이상, 폐섬유화, 이차암 발생 가능성 등이 알려져 있다.<sup>4,5)</sup> 대부분은 I-131 치료와 관련성이 명확하나, 암 발생은 심각한 문제이나 발생 확률이 낮고 긴 기간에 걸쳐 일어나므로 직접적인 인과관계가 확인되기 어렵다. 각종 논문들의 결과도 I-131 치료가 이차암 발생과 관련이 있거나,<sup>6,9)</sup> 치료하지 않은 군보다 암 발생률이 높지 않다는 보고가 섞여 있다.<sup>10-12)</sup> 그 결과로 이들을 수합한 메타분석 논문도 의미 있는 결론을 내리지 못하였다.<sup>13)</sup> 그러나 2000년 이후 미국 국가암등록 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) 자료를 분석한 대단위 관찰연구에서 갑상선암 수술 후 잔여 갑상선 조직 제거나 전이암 치료 목적의 I-131 치료 후 방사선조사량이 많은 장기를 중심으로 이차암 발생이 증가된다는 결과가 발표되자 경과가 양호한 질환에서 예후가 불량한 암이 발생하는 것에 대한 우려가 증가했다.<sup>14,15)</sup>

한편 국가별로 차이는 있으나 갑상선기능항진증의 일차 치료법으로 선택되며 광범위하게 이용되어 온 소용량 I-131 치료를 받은 환자의 장기 추적 결과 항갑상선 약제 치료군보다 암 발생률이 높았다는 보고가 있었다.<sup>16,17)</sup> 그러나 이와 상반된 결과도 발표되었으므로<sup>18,19)</sup> 추가적인 검토가 필요한 상황이다.

이에 저자들은 분화갑상선암과 갑상선기능항진증의 I-131 치료와 이차암의 발생에 관한 최신 지견을 검토하여 향후 치료 방침 설정을 위한 기초 정보를 제공하고자 한다.

## 방사선과 발암

방사성 물질을 발견하고 연구하던 과학자들과 영상검사 종사자들에게서 방사선에 노출된 조직 괴사와 혈액

질환의 발생 그리고 암으로 인한 사망 사례가 보고되어 방사선의 생물학적 위험성에 대한 우려도 발생했다. 그러나 급성 손상을 제외한 장기간에 걸쳐 발생하는 생물학적 위험성은 검증되기 어려웠다. 1945년 일본 히로시마와 나가사키 원폭 피폭자 코호트 장기 추적 연구는 이온화 방사선조사가 발암 위험도를 증가시킨다는 사실을 처음 밝혀 주었다. 원폭 생존자의 평생연구(Life Span Study, LSS)는 105,427명 중 1958-1998년 사이에 암이 진단된 17,448명을 방사선조사량 별로 구분하여 구강, 식도, 위, 대장, 간, 폐, 피부, 유방, 난소, 방광, 신경계, 갑상선 등의 암 발생이 유의하게 많았다고 했다.<sup>20)</sup> 고형암 발생 그룹 중 11%가 대장의 방사선조사량 0.005 Gy 이상에 노출되었고, 암 발생은 선량과 관련이 있었다.<sup>20,21)</sup> 2 Gy 이내에서는 방사선조사량과 암 발생률 증가와 연관성이 있었으나, 통계적 유의성은 0.15 Gy 이하에서만 관찰되었다. 2 Gy 이상에서는 암 발생률이 더 이상 증가하지는 않고 곡선이 평탄해졌다. 30세에 원폭에 노출된 후 70세의 전체 고형암 발생 위험도는 남녀별로 평균 1 Gy 당 각 5%와 58% 증가하였다. 전체 고형암 발병의 상대적 위험도 증가(excess relative risk per Gy)는 방사선 피폭 시의 연령 10년 증가마다 17%의 확률로 낮아졌으나, 연령이 증가할수록 노출 연령과 무관한 절대 암 발생 환자 수는 더 많아졌다. Furukawa 등<sup>22)</sup>은 이들을 60년간 추적한 코호트에서 갑상선암 진단자 중 미세암을 제외한 전체의 36%가 20세 전의 피폭과 관련이 있었고, 암 발생 초과위험도는 노출 후 시간 경과에 따라 감소하나 50세 이후에도 위험도의 증가 상태는 지속되었다고 했다. 원폭 피폭자 연구를 종합하면 피폭 후 시간 경과에 따라 암 발생률이 증가하므로 방사선에 과도하게 노출된 경우는 장기 추적이 필요하고, 특히 소아-청소년기에 방사선 노출되면 피폭 후 50년이 경과한 이후에도 추적이 필요하다고 하겠다.<sup>23)</sup> 일본 원폭피폭자 연구에서 전리방사선 노출 후 추정되는 암 발생 잠복기는 백혈병 7-10년, 뼈와 연조직 육종 및 위암은 10-15년, 침샘, 갑상선, 인후, 유방, 피부암은 20-24년, 폐, 자궁경부, 소장, 대장, 뇌암은 25-27년이었다.

영국의 방사선작업 등록자 17만 명 이상을 장기 추적한 사망률과 암발생률 연구<sup>24)</sup>도 만성림프구성 백혈병을 제외한 백혈병과 고형암 발생률이 원폭 피폭자와 유사하게 방사선 노출량에 비례하여 증가하였다. 한편 방사선 치료를 받은 전립선암 환자는 백혈병과 골수이형성 증후군의 위험도는 1.5-2.5년, 비호지킨림프종, 폐암과 유방암은 1-12년 후 최고로 높았다. 급성골수성백혈병 발병 잠복기는 원폭 피폭자 보고와 유사했다.<sup>25)</sup>

## 분화갑상선암의 I-131 치료와 이차암 발생

양호한 예후를 보이는 분화갑상선암 수술 후 재발과 사망 위험성이 높은 위험군은 치료나 잔여 갑상선 조직 제거 및 잠재적인 미세 암 병변을 표적으로 한 증강 (adjuvant) 목적의 I-131 투여가 원칙이 되었다. 저위험군 및 중등도 위험군의 치료 지침은 임상 소견과 각 나라의 상황에 따른 차이가 있다.<sup>26-28)</sup> 미국갑상선학회(ATA)는 발표된 논문과 전문가의 경험을 반영하여 분화갑상선암 진료에 관한 2015년 ATA 지침을 발표하였는데 이는 ‘갑상선 절제술-방사성요오드 치료-갑상선호르몬 억제 요법’으로 이어진 전통적 치료 체계에도 큰 변화를 야기하였다.<sup>29)</sup> I-131 치료 방침도 대폭 변화되어 크기가 작고 침범 범위가 제한적인 저- 및 중간 위험군의 치료에서 치료 대상 범위를 축소하고 I-131 투여량을 최소화하는 개념이라 할 수 있다. 그러나 2015 ATA 지침은 발표 직후부터 각 분야로부터 많은 반박을 받았고 이에 따라 전문가 의견 조율을 위한 후속 모임도 마련되었다 (Martinique principle, 2019). 특히 I-131 치료 부분은 핵의학 전문가들의 거센 반박을 받았다.<sup>26-28,30)</sup> 2015 ATA 지침 상 저위험군은 보통 I-131 치료를 권장하지 않으나 유럽갑상선학회는 이 경우도 갑상선글로불린(Tg)치가 높으면 치료를 권하고 있다.<sup>27,28,30)</sup> 저위험 및 중간 위험군은 저용량(30 mCi)과 고용량(100 mCi) 투여 효과의 차이가 없고,<sup>31)</sup> 증강 치료 시 100 mCi 이상 용량은 부가적인 도움이 없다고 보고된 바 있다. 2015 ATA 지침이 임상에서 채택되자 I-131 치료를 받는 환자 수가 급감하고 환자별 투여 용량도 감소하여, 우리나라 병원의 I-131 30 mCi 이상 투여 환자 수가 2012년 30,971명에서 2020년 9848명으로 68%나 감소하였다.<sup>32)</sup>

### 메타분석 논문

분화갑상선암 수술 후 저위험군 및 중등도 위험군의 I-131 치료는 논란이 되고 있으나 증강 치료의 재발 억제 효과도 보고된 바 있다.<sup>26-30,33)</sup> 그러나 치료에 연관되어 악성도 높은 이차암이 발생한다면 그 치료는 선택되기 어렵기에, I-131 치료는 논란이 시작된다.<sup>34)</sup>

I-131 치료에 의한 암 발생을 연구한 논문들을 체계적인 분석과 메타분석한 결과는 발표된 논문이 얼마나 충실한 자료를 이용한 논문인지에 따라 결정된다. 그러나 지금까지 발표된 내용은 너무 불균등하고 방향성도 없어 결론을 내리기 어렵다. Clement 등<sup>4)</sup>은 2014년까지의

37개 논문을 검토하여 침샘과 눈물샘 장애, 생식기능 장애와 이차암 발생 등의 합병증은 I-131 치료군에서 투여 용량에 비례하여 약간 증가하고, 이차암 발생률은 2.7-8.7%의 빈도라고 했으나 자료가 충실치 못하여 신뢰하기 어려운 결과였다. 2018년 Yu 등<sup>13)</sup>은 당시까지 발표된 분화갑상선암의 I-131 치료와 이차암 발생에 관한 93편의 영어 논문 중 구조적 하자나 방법상 문제점이 적은 17편(원저 14편과 종설 3편)을 엄선하여 메타분석하였다. 전체 65,539명의 수술 환자를 5.46년 추적하는 동안 5053명에서 암이 발견되어 I-131 치료 후 이차암 발생이 증가하는 경향이나 고형암과 혈액암 발생률 증가는 모두 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 여성 유방암이 가장 많았으나 이 또한 논문들마다 결과가 달랐고 전체적으로 통계적 유의성이 없었다. 미국의 SEER 대단위 자료 연구 중 발생빈도가 비교적 낮아 기존의 관찰연구 논문 대부분에서 언급되지 않았던 백혈병과 만성 골수 증식성병변 발생률이 증가한 분석 결과가 반영되어 전체 결과에 과도한 영향력을 미친 것으로 보인다. 또한 한편의 논문에서 보고한 다발성골수종 빈도의 유의한 감소는 전체에 반영되어 각 전공분야의 입장에 따라 이를 아전인수적 해석을 가능케 하였다. 저자들은 대상과 분석 방법이 논문별로 일관되지 않고, 결과도 너무나 상이하여 최종 결론을 내릴 수 없고 전체 암을 총괄한 발생률 분석보다는 I-131 축적이 많고 방사선에 민감한 장기를 중심으로 한 특정 암 발생으로 국한한 추가연구가 필요하다고 했다. Mei 등<sup>35)</sup>의 메타분석 결과는 수술 후 I-131 치료군이 치료받지 않은 군보다 상대위험도 (relative risk, OR)가 1.14-1.84 정도였으나 유의한 차이는 아니었다. 그러나 전체 혈액암 위험도는 1.30-2.50으로 높고, 관련 논문 2/3에서는 통계적으로 유의하다고 했다. 그러나 자료와 분석기법의 하자가 적은 논문 8편 중 7편은 I-131 투여량과 이차암의 발생 빈도 증가와 연관성이 있다고 하나 전체적으로 증거 정도는 빈약하고, 혈액암의 경우도 낮았다. 결국 이차암의 발생 증가를 배제할 수는 없으나 절대적인 발생 건수가 많지 않다는 지적이 었다.<sup>35,36)</sup> 특히 논문들에 따라서는 일반인의 암 발생률을 비교한 것이 있는 만큼, 성별과 나이를 일치시킨 I-131 치료를 하지 않은 갑상선암 환자군의 발병률과 비교한 연구가 필요하다는 의견을 제시하였다.

### 갑상선암의 I-131 치료와 이차암 관련 논문들의 비교

분화갑상선암의 I-131 치료와 이차암 발생에 관한 초기 논문들은 대부분 암이 증가하지 않거나 증가 정도가 미미하다고 했으나, 이후의 SEER 자료 분석 논문들이

치료 후 고형암과 백혈병 빈도가 증가한다고 하여 I-131 치료의 안전성에 대한 우려가 제기된다. 소용량을 쓴 저위험군에서 이차암 발생이 증가했다는 보고가 포함되었으나, 신뢰를 얻기에는 자료와 분석상 문제점이 발견되어 이에 대한 정밀한 검토가 필요하다는 의견이 많았다. 특히 초기 SEER 연구들은 I-131 용량 자료가 없어 용량과의 인과관계를 알기 어렵고, 암 발생이 증가된다는 결과의 대부분은 전체 암 발생이어서 장기별 암 발생으로 구분하면 통계 분석이 충분하지 않은 경우가 많았다. 그러므로 개별 암 발생 환자 수가 적으니 과도하게 반응할 필요는 없다는 의견이었다. 이후 방사선조사량이 많은 장기의 암과 혈액암 발생률이 투여 용량과 비례해 증가하며 특정 투여량(100 mCi, 150 mCi 또는 200 mCi) 이상을 받은 환자에서 이차암 발생 증가가 유의하다는 보고가 이어졌다.<sup>12,17,32,37,38</sup> 특히 우리나라 국민건강보험의 갑상선암 환자 자료에서도 I-131 투여량과 비례한 고형암과 혈액암 증가도 발표되었다.<sup>37,39</sup> 그러나 전체 암과 혈액암 발생뿐만 아니라, I-131이 섭취되는 유방과 위암 발생률 차이는 없다고 한 내용도 있어,<sup>39,40</sup> 주요 논문들의 내용과 한계점을 면밀하게 검토해 볼 필요가 있다는 것이다.

1973-2007년 SEER 등록 저위험군(T1N0) 환자 37,176명 분석 논문<sup>41</sup>에서 30년 기간에 I-131 치료받는 환자 비율이 3.3%에서 38.1%로 10배 이상 증가했고, 이들의 이차암 발생 상대위험도(SIR)는 1.21 (95% CI: 0.93-1.54)로서 초과위험도는 10,000-PYR (person years at risk) 당 4.6이었다. 특히 침샘암은 11.13, 백혈병은 5.68로 높았고, 백혈병은 특히 45세 이하 젊은 층에서 더 높았다. 다른 1973-2008년 SEER 자료의 미세암 52,103명을 분석한 인구 기반의 연구<sup>42</sup>에서는 병리 소견별로 구분했을 때 10-15% 환자에서 이차암이 발생하였고 고형암과 혈액암을 망라한 SIR 1.17, 침샘암은 2.35였다. 백혈병 2.39, 악성림프종 1.44, 다발성 골수종 1.79도 위험도가 더 컸다. 그러나 I-131 치료를 않은 군의 SIR도 2.72배였고, 신장암은 치료군이 2.35이나 치료 않은 군도 2.12로 높아 암 발생 증가가 I-131 치료와 관련된 결과라고 단언하기 어렵고, 추적 기간이나 암이 발생까지 잠복기에 대한 언급도 없었다. 그러나 안전하다고 믿어져 온 갑상선암의 I-131 치료가 이차암 발생을 증가시킨다는 보고는 즉시 관심을 끌었다. 특히 1 cm 이하 미세암이나 저위험도 군에서 치료 후 암 발생이 증가되었다는 보고<sup>41,42</sup>는 장점이 불분명한 I-131 치료를 지속하는 것이 합리적이지 않다는 의심으로 연결되었다.

이후 발표된 많은 후향적 관찰 논문들의 결과는 매우

다양하여 ‘증가한다’<sup>5,6,8-10</sup>와 ‘유의한 변화가 없다’<sup>7,11-13,43</sup>가 혼재되어 있다. Ko 등<sup>43</sup>은 타이완 국민보험 코호트에서 I-131 투여량에 비례한 침샘 기능 이상은 증가하나, 유의한 이차암 발생의 증가는 없다고 했다. Hirsch 등<sup>7</sup>의 이스라엘 환자 1792명에서는 전체 암 및 혈액암의 유의한 증가가 없었고 투여량과의 연관성도 없었다. Khang 등<sup>11</sup>의 2468명 연구에서는 유의한 암 발생 증가는 관찰되지 않았으나 극단적 고용량인 1000 mCi 이상에서 암 발생이 증가했다. 그러나 이차암 발생자가 69명에 불과했고 전체적으로 성별 및 나이를 보정하지 않은 결과였다. Hakala 등<sup>10</sup>의 핀란드 환자 910명에서는 전체 암 증가는 없었으나 투여량 100 mCi 이상에서는 증가하고, 40세 이상과 1996년 이후 진단된 군에서는 상대적 위험도가 더 높았다. Fallahi 등<sup>44</sup>은 이란의 973명에서 투여량 40 GBq 이상에서 암 발생이 증가하나, 성별이나 다른 관련 인자의 검토는 없었다. Lang 등<sup>45</sup>은 홍콩의 895명 연구에서는 SIR이 1.51이었으나 I-131 투여량에 따른 차이는 없었다. 포르투갈의 단일 기관 2031명의 연구<sup>5</sup>는 나이 성별 가족력 보정 I-131 치료의 SIR이 1.84였고 200 mCi 이상에서 암발생이 유의하게 높았다. 그러나 이 연구의 전체 환자와 I-131 치료군의 SIR이 일반인보다 1.32와 1.4로 높았기에 판단 시 이 점을 고려해야 한다. 유럽 10개 병원의 6841명 연구<sup>8</sup>는 SIR이 27% 증가하고 전체 암과 백혈병은 투여량과 관련되었고, 특히 100 mCi 이상 투여 시 뼈와 연조직, 대장, 침샘암의 SIR이 높았다. 이 연구에는 외부방사선 치료가 포함되었고 최종 추적이 되지 않은 경우도 20%나 되었다. Brown 등<sup>6</sup>의 I-131 치료 후 3년 경과한 SEER 환자 9661명에서 치료 군의 SIR이 1.23으로 증가되었으나, 역시 방사선 치료 등 다른 인자들이 보정되지 않은 연구였다.

Teng 등<sup>12</sup>의 타이완 국민보험 등록 성인 20,235명의 연구에서는 I-131 치료 후 692명(SIR 1.41)에서 암 발생되었고, 투여량과 비례한 백혈병 발병이 증가되었다. 비호지킨림프종, 전립선, 폐암, 췌장암, 신장암, 유방암, 대장암도 증가되었고 투여량 150 mCi 이상의 암 발생 SIR은 1.3, 백혈병은 6.03으로 높았다. Molenaar 등<sup>15,46</sup>의 SEER 환자 148,215명 6.5년 추적 연구는 I-131 치료 후 백혈병 발생 위험도의 증가(급성 골수성백혈병 1.79, 만성 골수성 백혈병 3.44)를 보고했다. 그러나 다발성골수종의 발생은 오히려 낮았고, 다른 혈액종양 발생 위험도 증가는 없었다. 이 연구는 저위험 및 중등도 위험 환자에서도 발생 위험도가 높아서 I-131 투여량이 적어도 암 발생이 증가한다는 개연성을 암시했고, 특히 I-131 치료 후 발생한 급성골수성백혈병의 예후는 보통의 경우보다

더 나뉘었다. 이들은 추가로 혈액암의 전 단계라 할 수 있는 골수이형성과 골수증식증의 발생도 유의하게 증가한다고 보고했다.<sup>46)</sup> 그러나 이 두 편의 논문은 많은 전문가들의 반박을 받는다.<sup>47,48)</sup> 발생한다고 가정한 혈액암과 백혈병을 아형별로 분류했을 때 절대 증례 수가 통계 처리에 충분하지 않았고 특히 증례별 방사선 흡수량과 암 발생과 관련성을 분석하기는 불가하였다. 그러므로 다양한 백혈병의 아형별로 분석하여 각각이 방사성요오드 치료와 관련됨을 규명하지 못하였고, 실제 다발성골수종 감소 소견도 논란이 되었다. 발생 빈도가 낮은 혈액암이 1/100,000명/년의 빈도로 추가적인 위험이 증가하는 정도의 위험성은 오히려 I-131 치료를 해도 된다는 근거라는 반박도 있었다. 그러므로 이를 바탕으로 저위험 및 중등도 위험군에서 I-131 치료를 하지 말아야 한다는 결론은 받아들일 수 없는데, 비록 통계적으로 유의한 차이가 보인다고 하더라도 전체 발생 수가 매우 적으면 임상적으로 유용한 정보라 할 수 없기 때문이다. 최근 미국의 9개 SEER의 등록 45세 이하 약 36,000명을 40년 이상 추적하여 I-131 치료군이 비치료군에 비하여 고형암 발생 위험도 21%, 백혈병 위험도는 92% 증가되었다고 보고했다.<sup>14)</sup> 1975년에서 2017년까지 장기 추적하여 백혈병과 고형암 증가가 이미 보고된 바와 유사하고 25세 이전에 갑상선암이 진단되었거나, 20년 이상 추적한 군에서 더 높다고 하였다. 세부 분석 상 I-131 치료는 침샘암(200%), 자궁암(55%), 폐암(42%), 여성 유방암(18%)을 증가시켰다고 하니, 향후 추가적인 연구 결과들을 살펴보아야 할 것이다.

소아기에 각종 질환으로 경부에 방사선 치료를 받은 경우 조사 부위의 고형암 발생이 증가한다고 보고가 있는 바, I-131 치료 후 암 발생 위험도가 증가한다면 이와 관련된 인자 규명도 중요하다.<sup>49)</sup> 소아와 성장기는 체세포가 방사선 손상에 민감하고, 여명이 길기 때문이다. Seo 등<sup>50)</sup>은 국민건강보험공단(KNHIS) 자료의 29세 이하 환자 18,617명(120,474 PY)에서 124례의 이차암이 발생하여 I-131 치료군이 81명(0.8%)으로 수술만 시행한 군보다 보정 암 발생 위험도는 1.52로 높았다. Pasqual 등<sup>14)</sup>은 25세 이전에 갑상선암을 진단받거나, 20년 이상 지난 때부터 이차암 발생률이 더 높다고 하였으나 Hong 등<sup>32)</sup>은 노년층의 암 발생이 더 높다고 보고하였다. 일반적으로 나이에 따라 암 발생률이 높아 절대적인 암 환자 수는 많으나, 젊은 층은 추적 기간이 상대적으로 더 길어 연구 결과의 분석에서 다양한 인자들을 고려하여 분석하여야 한다. 남성은 이차암 발생의 독립적인 위험인자로서 발생 빈도가 높다는 보고도 있으나, 우리나라는 남

성들이 건강검진 수진율(14%)이 유방과 자궁을 포함한 여성암 검진 수진율(63%)보다 낮은 만큼 이차암 발생 검진이 적을 수 있다. 그러므로 이 점을 고려하여 남성의 암 발생률에 대한 종합적인 검토가 필요하다.

## 우리나라 자료 연구

Cho 등<sup>39)</sup>은 1993-2010년 사이 중앙암등록사업에 등재된 분화갑상선암 환자 178,844명 중 2895명(1.6%)에서 이차암이 진단되어 일반인의 진단율보다 6% 더 높다고 했다. 위암과 자궁경부암을 제외한 대부분의 암이 첫 10년 내 발병이 많았고, 백혈병과 침샘, 신장, 전립선, 폐, 유방암은 5년 이내에도 진단되는 비율이 높았다. 그러나 이 연구는 I-131 치료 유무에 따른 언급은 없는 자료였다. Seo 등<sup>37)</sup>의 KNHIS에 등록된 542,845명 중 72명의 백혈병이 발생하여 치료하지 않은 군보다 발생률이 높으므로 I-131 치료 시 이 결과를 심각하게 생각하라고 했다. 그러나 I-131 투여량 100 mCi 이상인 군에서 용량 증가와 연관된 백혈병 발생률 증가가 명백하나, 150 mCi 이상 치료 군의 위험도가 100-150 mCi 군보다 더 높지는 않았다. Kim 등<sup>51)</sup>이 3차병원의 환자 23,618명을 나이 성별 일치시킨 대조군과 비교한 연구는 I-131 치료나 투여량 100 mCi 이상 여부에 따른 백혈병을 포함한 암 발생률의 차이는 없었다. Ahn 등<sup>40)</sup>은 1973-2009년 사이 수술한 6150명에서 I-131 치료 후 유방암 발생률은 치료군이 오히려 더 낮았고, 유방암 재발을 증가시키지 않았다고 했다. Hong 등<sup>32)</sup>은 2000년 초 5년 간 우리나라 7개 병원에서 I-131 치료한 3106명을 평균 12년 추적 동안 183개(162 고형암, 21 혈액암) 암이 발생하여 전체 암 발생의 한국인 표준치에 비교한 위험도비(Standardized risk ratio, SRR)는 1.069로 약간 높으나, 고형암의 SRR은 차이가 없었다. 혈액암의 SRR은 유의하게 높고, 남성, 고령자, 투여량 200 mCi 이상에서 유의하게 높았다고 했다.

최근 저자들이 2002년-2018년 사이 KNHIS에 등록된 수술 후 I-131 치료받은 약 147,000명과 받지 않은 약 215,000명을 평균 8년 추적하여 19,321개의 암(고형암 18,228, 조혈계 암 1093)을 관찰하였다(미발표자료). I-131 치료 후 전체 암 발생 위험도는 1.101 (95% CI 1.07-1.133)이었다. I-131 치료군의 고형암 발병 위험도 1.10 (95% CI 1.069-1.134) 백혈병 2.259 (95% CI 1.825-2.796)로 유의하게 높았으나, 림프종을 포함한 전체 조혈계 종양의 위험도는 높지 않았다. 구강, 후두, 위, 대장, 폐, 뼈 및 연조직, 자궁, 전립선, 신장, 방광, 중추신경계 암 등이 유의하게 높았다. 그러나, 갑상선암 수술을 받은 환자군 전체의 암발생률(crude SRR)이 성별, 나이 보정 우리나라

라 대조군에 비하여 높았다. I-131 투여량 100 mCi 이상은 전체 암 발생 위험도가 높으나 용량과 비례한 유의한 증가는 없었다.

우리나라의 보고들을 요약하면 KNHIS 및 국가암등록사업 자료 연구에는 암 발생이 증가되었다고 하나, 3차병원 환자 연구에서는 증가가 뚜렷하지 않았다.

### 발표 논문이 주는 임상적 의미

I-131 치료 시 방사선 노출이 많은 장기는 침샘, 위, 방광, 신장이고, 이들 장기들은 100 mCi 당 1 Gy 이상의 조사량을 받는다.<sup>2,3)</sup> 그러나 한 사람의 일생에서 암 발생 확률이 1/3에 달하는 만큼 특정 치료가 암 발생을 증가시킨다는 사실을 독립적으로 증명하기는 쉽지 않다. 암 환자는 일반인에 비해 다른 암이 발견될 확률이 더 높은데, 이는 유전적 요인, 환경적 성향, 생활 양식, 다른 암 치료의 시행 등에 기인하며 분화갑상선암에서 다른 암 발생률이 10-30% 더 높다고 보고된 만큼,<sup>39,42)</sup> I-131 치료의 순수 기여분을 감별하는 것은 더욱 어렵다.

오랫동안 분화갑상선암의 I-131 치료 후 이차암 발생에 대한 관심이 적었고, 장기간의 전향적 임상 연구가 어려웠기에 발표 논문 대부분은 후향적 관찰 연구다. 여기에는 낮은 빈도의 암 발생 확률에 더한 대상 선택 오류(selection bias), 암 발생에 관련하는 다른 인자들의 영향도 배제하기가 어려운 점 등의 제한점이 존재한다. Sawka 그룹<sup>9)</sup>이 2009년 이전의 논문을 고찰하고 메타분석 하여 약간의 암 발생 증가를 보고하였으나, 2018년의 추가 연구는 오히려 증가가 명확하지 않다고 했다.<sup>13)</sup> 논문에 포함된 자료가 나이에 따른 구분이나 투여 용량 등이 동일하지 않았고 발암과정에 관여한다고 알려진 임상 요인 분석도 명확하지 않아서 약간의 암 발생률 증가에서 I-131 치료와의 연관성을 찾기 어렵기 때문이다. 다수의 SEER 연구들<sup>14,15,46)</sup>은 I-131 치료 환자의 암 발생 보정 위험도는 약간 높으나 I-131의 영향은 크지 않고 절대적인 암 발생 환자 수도 적었다는 결론이다. 혈액암의 위험도는 더 높으나 전체 치료 환자 수에 비교한 절대 환자 수는 낮아 암 검진을 하는 등 과도하게 대처할 필요는 없다고 한다.<sup>35)</sup> I-131 치료군은 대조군보다 병기가 높은 점을 감안하면, 치료군이 일반국민의 암 발생률과 비슷하고 암 사망률은 더 낮다면 이들은 추적 중 검진을 해서 조기암이나 악성도가 낮은 암의 진단이 많을 가능성도 있다. 그러나 최근 I-131 치료가 혈액암 발생률보다 월등히 높은 조혈세포 이형성을 일으킨다는 보고도 있는 만큼 향후 유전자 변이나 암 발생을 조기에 진단하는 분자생물학적 인자 발굴도 필요할 것이다.<sup>52-57)</sup>

I-131 치료는 분화갑상선암의 효율적인 치료법으로 증명되었으나,<sup>33,58)</sup> 치료 후 고형암 및 혈액암 발생이 증가하고 이는 I-131 투여량과 관련이 있다는 보고는 임상적으로 중요한 이슈다. 그러나 암이 증가한다는 논문들은 대조군 설정 편견과 부정확한 제한적인 자료의 부분적인 분석의 결과가 많아 증거 수준이 높지 않고, 메타분석 결과도 원저의 부족한 정보로 인하여 확실한 결론을 내리지 못하였다. 인종, 생활 방식, 체형, 동반된 발암인자 유무, 암 진단용 의료 설비의 차이에 의해 발생률 측정치가 달라져서, 암의 조발생률에 영향을 주나 대부분의 논문은 이를 반영하지 못하였다.<sup>13,30)</sup> 그러므로 향후 장기간에 걸친 전향적인 연구를 필요로 하며, 특히 특정 부위의 암 발생 위험성에 집중하여 시행되어야 한다.

## 갑상선기능항진증의 I-131 치료와 이차암 발생

갑상선기능항진증의 저용량 I-131 치료의 유일한 장기 합병증은 치료 효과이기도 한 갑상선기능저하증의 발생이라 할 만큼 그 안전성은 의심되지 않았다. 최근 대단위 코호트 연구들이 장기 추적 결과 이차암 발생 가능성을 제시하기 전까지, 오랫동안 이에 대한 언급도 없었다. 처음 I-131 치료를 시행한 하버드대의 연구<sup>59)</sup> 결과는 이해하기 어려운 측면이 있었다. 1946-1964년 사이 치료한 1762명을 17.2년 추적에서 유방암의 발병 위험이 1.9였으나, 치료 후 갑상선기능저하증이 발생한 환자들은 유방암 발병률이 높지 않다고 했다. 1965년에서 2002년 사이 2093명의 핀란드 환자 평균 10년간 추적한 연구<sup>16)</sup>는 I-131 치료군의 암 발생 위험도가 같은 성별과 나이 일반군에 비해 높았다(RR 1.25, 118.9 vs. 94.9 per 10,000 person-years). 특히 위 1.75, 신장 2.32, 유방 1.53이 더 높고, 투여 용량에 따라 위험도가 더 증가하였고, 연령별로 보아 50-59세(1.44)와 70세 이상 군(1.39)이 더 높았다. Holm 등<sup>60)</sup>이 스웨덴에서 1950-1975년 사이 치료한 10,552명을 평균 15년 추적(1년 잠복기 설정)하였을 때 1543명(SIR 1.06)의 암이 발생하였다. 전체 암 발생 빈도는 높지 않으나, 폐암과 신장암, 뇌암은 높았다. 위암 환자는 I-131 치료 후 시간이 경과할수록 발병이 많았으나 투여 용량과의 연관성은 없었고, 악성림프종은 오히려 낮았다고 보고했다.

미국의 Kitahara 등<sup>17)</sup>의 논문이 발표되자 이차암의 발생에 대한 관심이 고조되었다. 갑상선기능항진증 환자를 추적한 초기 Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study (CTTFS)는 1961년에 시작되었고

1946-1964년 사이에 26개 센터에 등록된 약 36,000명의 환자를 대상으로 하였다. 초기 추적한 결과는 I-131 치료군에서 백혈병이나 고형암의 발생빈도가 높지 않았다.<sup>61-63)</sup> 이 후 Kitahara 등<sup>17)</sup>이 CTTFS 코호트를 24년 후 추적하여 I-131 치료, 항갑상선제 투여, 갑상선절제술을 받은 환자 18,805명을 비교 분석하였다. 이 결과 최근 사용되는 표준 진료 용량의 I-131 투여 시 1000명 당 일생 동안 고형암에 의한 19-32명의 추가적인 사망이 발생할 수 있다고 하였다.

이에 반하여 Gronich 등<sup>18)</sup>의 이스라엘 인구의 반 이상이 포함된 Clalit 코호트에서 2002-2015년에 진단된 16,637명의 환자의 123,166 person-years 연구에서 암 발생 위험도 증가는 없었으나, 처음 4.2년까지의 추적기간에는 암 발생 위험이 증가(HR=2.11)하나 장기 추적 연구에서는 관련성을 찾을 수 없었다고 했다. 비호지킨 림프종의 발병이 높은 추세를 보였으나, 그 차이는 통계적 유의성은 없었고, 갑상선암의 발생은 경계선 정도 유의성으로 감소했다. 미국내분비학회와 영국갑상선학회는 Kitahara 등<sup>17)</sup>의 논문에서 방사선조사량의 계산에 심각한 실수가 있고 초기 치료한 환자의 추적이 제대로 되지 않았으므로 이 논문의 해석에 주의하라고 경고했다.<sup>64)</sup> 초기 치료군은 흡연 등이 발암인자로 알려지지 않은 시대였으므로 지금의 기준과는 많이 다른 내용이라는 것이다. 특히 장기별 흡수선량이 많으면 특별한 장기의 발암이 증가할 수 있다는 결론을 내렸으나 1946-1964년 사이에 치료했으나 추적을 시작한 것은 1968년 이후여서 추적이 불완전했다. Gronich 등<sup>18)</sup>의 연구는 실제 환자 발생을 평가하고 이와 관련된 다중인자들을 분석한 보고임에 비하여 Kitahara 등<sup>17)</sup>의 연구는 이론적 모델 적용으로 얻은 암 사망률이므로 신뢰도가 떨어지고 전체 암 발생 환자 수는 극히 작다는 점을 고려한다면, Gronich 등<sup>18)</sup>의 연구가 더 정확한 분석이라 하였다. 사실 암 발생 절대 증례는 적어서 심각하게 걱정할 문제가 아니라는 지적이 있었다. Kitahara 등<sup>38)</sup>은 이러한 지적에 대하여 복합적인 위험인자의 영향을 조정하니 암 발생률의 차이가 유의하지 않았으나, 투여한 I-131 용량에 따른 중간 정도의 연관성이 있다는 내용을 추가로 발표하였다.

최근 Shim 등<sup>19)</sup>은 상기한 논문들을 포함한 479,451명의 자료를 메타분석하여 I-131 치료군의 전체 암 발생률(1.02)과 암 사망률(0.98)은 차이가 없다고 했다. 2개 논문에서 유방암과 고형암 사망률이 투여량과 관련성이 있다고 했으나, 전체적으로 I-131 치료의 암 발생 위험 증가는 명확하지 않다. 그러므로 향후 갑상선기능항진증의 I-131 치료 용량인 10-15 mCi의 영향을 전향적으로

살펴보아야 할 것이다.

## 결론

SEER 자료는 암 생존 환자의 17-19%에서 두 번째 암이 발생하며, 그 빈도는 1975-1979년 사이의 9%에서 2005-2009년 사이에는 19%로 증가되었다고 한다. 이차암의 발생과 관련된 인자들은 생활양식의 유지, 유전적 감수성, 항암 화학이나 방사선요법 등, 흡연력이나 조기 폐경과 같은 환경변화와 생활방식도 영향을 미친다. 유전적인 요인들과 항암 화학요법과 방사선 치료 등도 DNA 손상을 일으키는 것은 잘 알려져있다.<sup>65)</sup> 그러므로 I-131 치료 후 이차암 발생이 증가한다는 결과를 해석할 시에는 특별한 주의를 기울여야 한다. 오랜 잠복기를 지닌 암 발생에 대하여 건강검진을 포함한 진료 기회가 많아지며 조기 진단, 여러 종류의 암에 대한 공통적인 유전적 소인, 흡연 등의 생활 습관, 때로는 전이암이 확실히 진단되지 않아 2개의 암으로 판단된 경우가 대표적이다.

I-131 치료 시 Sodium iodide symporter (NIS)가 발현된 침샘, 유방, 위장관계와 요오드의 주된 배설 통로인 요로에 방사선 노출이 많고 방사선 민감도는 생식기, 적색골수, 대장, 폐, 위 점막, 방광, 유방의 순으로 높다. 그러므로 이러한 요인들을 같이 고려하면 이차암이 호발할 수 있는 장기를 예측할 수 있고 지금까지의 연구들도 침샘암과 혈액암의 빈도가 높다는 보고가 있는 만큼 향후 장기적으로 지켜볼 필요가 있다. 일본 원폭 피폭자 연구에서 추정되었던 암 발생 잠복기가 장기에 따라 7년에서 27년이었으나, 이는 더 연장될 수도 있다. 그러므로 신체 장기 섭취에 의한 내부피폭에 해당되는 I-131 치료 후 암 발생에 대한 장기 추적이 필요한 이유이다.<sup>23)</sup> 그러나 이차암 발생 연구에서 다양한 위험인자가 혼재된 환자군이 포함되면 암 발생 위험도가 과도하게 평가될 수 있다. 실제 흡연군이 많이 포함된 환자군의 방사선 노출 시 암 발생 위험도가 크지 않음에도 전체 환자위험도가 과도하게 크게 평가된 경우도 있었다.<sup>66)</sup> 또한 최근 I-131 치료 적응증이 제한되고 있고, 치료 시 투여 용량도 감소한 만큼 투여 용량에 따른 암 발생률을 전향적으로 추적하는 연구가 준비되어야 할 것이다.

**중심 단어:** 방사성요오드, 분화갑상선암, 갑상선기능항진증, 이차암.



## Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## Orcid

Jaetae Lee: <https://orcid.org/0000-0001-5676-4059>

Chae Moon Hong: <https://orcid.org/0000-0002-5519-6982>

Jeoung-Hee Ha: <https://orcid.org/0000-0003-4254-3241>

## References

- Hong JY, Han K, Jung JH, Kim JS. Association of exposure to diagnostic low-dose ionizing radiation with risk of cancer among youths in South Korea. *JAMA Netw Open* 2019;2(9):e1910584.
- Guiu-Souto J, Neira-Castro S, Sanchez-Garcia M, Lopez Pouso O, Pombar-Camean M, Pardo-Montero J. Adaptive biokinetic modelling of iodine-131 in thyroid cancer treatments: implications on individualised internal dosimetry. *J Radiol Prot* 2018;38(4):1501-11.
- Kolbert KS, Pentlow KS, Pearson JR, Sheikh A, Finn RD, Humm JL, et al. Prediction of absorbed dose to normal organs in thyroid cancer patients treated with 131I by use of 124I PET and 3-dimensional internal dosimetry software. *J Nucl Med* 2007;48(1):143-9.
- Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, Links TP, van den Heuvel-Eibrink MM, Nieveen van Dijkum EJ, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015;41(10):925-34.
- Silva-Vieira M, Carrilho Vaz S, Esteves S, Ferreira TC, Limbert E, Salgado L, et al. Second primary cancer in patients with differentiated thyroid cancer: does radioiodine play a role? *Thyroid* 2017;27(8):1068-76.
- Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):504-15.
- Hirsch D, Shohat T, Gorshtein A, Robenshtok E, Shimon I, Benbassat C. Incidence of nonthyroidal primary malignancy and the association with (131)I treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(8):1110-6.
- 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.
- 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.
- Hakala TT, Sand JA, Jukkola A, Huhtala HS, Metso S, Kellokumpu-Lehtinen PL. Increased risk of certain second primary malignancies in patients treated for well-differentiated thyroid cancer. *Int J Clin Oncol* 2016;21(2):231-9.
- Khang AR, Cho SW, Choi HS, Ahn HY, Yoo WS, Kim KW, et al. The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative (131)I dose over 37 GBq. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(1):117-23.
- Teng CJ, Hu YW, Chen SC, Yeh CM, Chiang HL, Chen TJ, et al. Use of radioactive iodine for thyroid cancer and risk of second primary malignancy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(2):djv314.
- Yu CY, Saeed O, Goldberg AS, Farooq S, Fazelzad R, Goldstein DP, et al. A systematic review and meta-analysis of subsequent malignant neoplasm risk after radioactive iodine treatment of thyroid cancer. *Thyroid* 2018;28(12):1662-73.
- Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, Vilhoing D, Lee C, Berrington de Gonzalez A, et al. Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid cancer and risk of second primary malignancies. *J Clin Oncol* 2022;40(13):1439-49.
- Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, Advani AS, Gerds AT, Carraway HE, et al. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1831-9.
- Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer* 2007;109(10):1972-9.
- Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A, Brill AB, Doody MM, Melo DR, et al. Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Intern Med* 2019;179(8):1034-42.
- Gronich N, Lavi I, Rennert G, Saliba W. Cancer risk after radioactive iodine treatment for hyperthyroidism: a cohort study. *Thyroid* 2020;30(2):243-50.
- Shim SR, Kitahara CM, Cha ES, Kim SJ, Bang YJ, Lee WJ. Cancer risk after radioactive iodine treatment for hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4(9):e2125072.
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007;168(1):1-64.
- Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994;137(2 Suppl):S68-97.
- Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer* 2013;132(5):1222-6.
- Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, et al. Solid cancer incidence among the life span study of atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat Res* 2017;187(5):513-37.
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 2009;



- 100(1):206-12.
- 25) Radivoyevitch T, Sachs RK, Gale RP, Molenaar RJ, Brenner DJ, Hill BT, et al. Defining AML and MDS second cancer risk dynamics after diagnoses of first cancers treated or not with radiation. *Leukemia* 2016;30(2):285-94.
  - 26) 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.
  - 27) Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Lebourleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J* 2022;11(1):e210046.
  - 28) Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of (131)I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29(4):461-70.
  - 29) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
  - 30) Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczynski M, Bible KC, Duntas LH, et al. European perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid* 2019;29(1):7-26.
  - 31) James DL, Ryan EJ, Davey MG, Quinn AJ, Heath DP, Garry SJ, et al. Radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147(6):544-52.
  - 32) Hong CM, Shin JY, Kim BI, Song HC, Yoon JK, Won KS, et al. Incidence rate and factors associated with the development of secondary cancers after radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(5):1661-70.
  - 33) Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1529-36.
  - 34) Hawkins M, Bhatia S, Henderson TO, Nathan PC, Yan A, Teeppen JC, et al. Subsequent primary neoplasms: risks, risk factors, surveillance, and future research. *Pediatr Clin North Am* 2020;67(6):1135-54.
  - 35) Mei X, Yao X, Feng F, Cheng W, Wang H. Risk and outcome of subsequent malignancies after radioactive iodine treatment in differentiated thyroid cancer patients. *BMC Cancer* 2021;21(1):543.
  - 36) Reinecke MJ, Ahlers G, Burchert A, Eilsberger F, Flux GD, Marlowe RJ, et al. Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma - a critical review and evaluation of the existing evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(9):3247-56.
  - 37) Seo GH, Cho YY, Chung JH, Kim SW. Increased risk of leukemia after radioactive iodine therapy in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea. *Thyroid* 2015;25(8):927-34.
  - 38) Kitahara CM, Preston DL, Sosa JA, Berrington de Gonzalez A. Association of radioactive iodine, antithyroid drug, and surgical treatments with solid cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Netw Open* 2020;3(7):e209660.
  - 39) Cho YY, Lim J, Oh CM, Ryu J, Jung KW, Chung JH, et al. Elevated risks of subsequent primary malignancies in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea. *Cancer* 2015;121(2):259-68.
  - 40) Ahn HY, Min HS, Yeo Y, Ma SH, Hwang Y, An JH, et al. Radioactive iodine therapy did not significantly increase the incidence and recurrence of subsequent breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3486-93.
  - 41) Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011;117(19):4439-46.
  - 42) Kim C, Bi X, Pan D, Chen Y, Carling T, Ma S, et al. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 2013;23(5):575-82.
  - 43) Ko KY, Kao CH, Lin CL, Huang WS, Yen RF. (131)I treatment for thyroid cancer and the risk of developing salivary and lacrimal gland dysfunction and a second primary malignancy: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(8):1172-8.
  - 44) Fallahi B, Adabi K, Majidi M, Fard-Esfahani A, Heshmat R, Larijani B, et al. Incidence of second primary malignancies during a long-term surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment. *Clin Nucl Med* 2011;36(4):277-82.
  - 45) Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery* 2012;151(6):844-50.
  - 46) Molenaar RJ, Pleyer C, Radivoyevitch T, Sidana S, Godley A, Advani AS, et al. Risk of developing chronic myeloid neoplasms in well-differentiated thyroid cancer patients treated with radioactive iodine. *Leukemia* 2018;32(4):952-9.
  - 47) Tulchinsky M, Baum RP, Bennet KG, Freeman LM, Jong I, Kairemo K, et al. Well-founded recommendations for radioactive iodine treatment of differentiated thyroid cancer require balanced study of benefits and harms. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1887-8.
  - 48) Verburg FA, Giovannella L, Iakovou I, Konijnenberg MW, Langsteger W, Lassmann M, et al. I-131 as adjuvant treatment for differentiated thyroid carcinoma may cause an increase in the incidence of secondary haematological malignancies: an "inconvenient" truth? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(13):2247-9.
  - 49) Sadetzki S, Mandelzweig L. Childhood exposure to external ionising radiation and solid cancer risk. *Br J Cancer* 2009;100(7):1021-5.

- 50) Seo GH, Kong KA, Kim BS, Kang SY, Moon BS, Yoon HJ, *et al.* Radioactive iodine treatment for children and young adults with thyroid cancer in South Korea: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(7):e2580-e8.
- 51) Kim S, Bang JI, Boo D, Kim B, Choi IY, Ko S, *et al.* Second primary malignancy risk in thyroid cancer and matched patients with and without radioiodine therapy analysis from the observational health data sciences and informatics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(10):3547-56.
- 52) Busque L, Patel JP, Figueroa ME, Vasanthakumar A, Provost S, Hamilou Z, *et al.* Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2012;44(11):1179-81.
- 53) Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, *et al.* Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371(26):2477-87.
- 54) Gibson CJ, Lindsley RC, Tchekmedyian V, Mar BG, Shi J, Jaiswal S, *et al.* Clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes after autologous stem-cell transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1598-605.
- 55) Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Draganescu C, *et al.* A joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on current diagnostic and theranostic approaches in the management of thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31(7):1009-19.
- 56) Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M, *et al.* EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(7):1405-12.
- 57) Stokke C, Gabina PM, Solny P, Ciccone F, Sandstrom M, Gleisner KS, *et al.* Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *EJNMMI Phys* 2017;4(1):27.
- 58) Yang Z, Flores J, Katz S, Nathan CA, Mehta V. Comparison of survival outcomes following postsurgical radioactive iodine versus external beam radiation in stage IV differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2017;27(7):944-52.
- 59) Goldman MB, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer. a follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 1988;127(5):969-80.
- 60) Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, *et al.* Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(15):1072-7.
- 61) Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *JAMA* 1968;205(12):855-62.
- 62) Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38(6):976-98.
- 63) 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(4):347-55.
- 64) Taylor PN, Okosieme OE, Chatterjee K, Boelaert K, Executive Committees of the Society for Endocrinology and the British Thyroid Association. Joint statement from the Society for Endocrinology and the British Thyroid Association regarding 'Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism'. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;92(3):266-7.
- 65) Anderson C, Mayer DK, Nichols HB. Trends in the proportion of second or later primaries among all newly diagnosed malignant cancers. *Cancer* 2021;127(15):2736-42.
- 66) Shimada K, Kai M. Lifetime risk assessment of lung cancer incidence for nonsmokers in Japan considering the joint effect of radiation and smoking based on the life span study of atomic bomb survivors. *J Radiat Prot Res* 2021;46(3):83-97.