

## 갑상샘 방사성 옥소 치료 후 발생한 급성전골수성백혈병 1예

가톨릭대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>가톨릭조혈모세포이식센터

이상훈<sup>1</sup> · 엄기성<sup>1,2</sup> · 이 석<sup>1,2</sup> · 김희제<sup>1,2</sup> · 민창기<sup>1,2</sup> · 김성용<sup>1,2</sup> · 조병식<sup>1,2</sup>  
이 혁<sup>1</sup> · 박찬권<sup>1</sup> · 조석구<sup>1,2</sup> · 김동욱<sup>1,2</sup> · 이종욱<sup>1,2</sup> · 민우성<sup>1,2</sup> · 김춘추<sup>1,2</sup>

### A Case of Acute Promyelocytic Leukemia after Iodine-131 Treatment for Thyroid Cancer

Sang Hun Lee<sup>1</sup>, Ki Seong Eom<sup>1,2</sup>, Seok Lee<sup>1,2</sup>, Hee-Je Kim<sup>1,2</sup>, Chang-Ki Min<sup>1,2</sup>, Sung Yong Kim<sup>1,2</sup>,  
Byung Sik Cho<sup>1,2</sup>, Hyuk Lee<sup>1</sup>, Chan-Kwon Park<sup>1</sup>, Seok-Goo Cho<sup>1,2</sup>, Dong-Wook Kim<sup>1,2</sup>,  
Jong-Wook Lee<sup>1,2</sup>, Woo-Sung Min<sup>1,2</sup> and Chun Choo Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, <sup>2</sup>Catholic HSCT Center, Seoul, Korea

Radioactive iodine (<sup>131</sup>I) has been used in the treatment of thyroid cancer to eliminate residual thyroid tissue after thyroidectomy and to treat metastatic disease. Leukemia has rarely been reported as a late complication of <sup>131</sup>I therapy, occurring most frequently after receiving a cumulative activity of 800 mCi of the radioisotope. Although FAB M3 type (acute promyelocytic leukemia, APL) as the secondary acute leukemia had been rarely reported, recently there have been a few cases of therapy-related APL leukemia seen. We hereby report a case of secondary acute promyelocytic leukemia occurring in a patient who received radioactive iodine therapy for papillary thyroid carcinoma. An assessment of causality using the Naranjo probability scale showed that a possible relationship existed between APL seen in the patient and the use of the radioactive iodine. Although this is a very rare event, strict hematologic follow-up of patients treated with radioactive iodine may be warranted, along with a high index of suspicion in those with coagulopathy. (*Korean J Hematol* 2006;41:302-305.)

**Key Words:** Acute promyelocytic leukemia, Radioactive iodine, Secondary AML

#### 서 론

최근 30년 동안 암환자에서 항암 치료와 연관된 골수 이형성증후군 또는 급성골수성백혈병의 보고가 증가하고 있다.<sup>1)</sup> 갑상샘암 환자에서 방사성 옥소(<sup>131</sup>I) 치료 후 부작용으로 백혈병이 발생하는 일은 매우 드물고, 대부분의 증례는 800mCi 이상의 축적 용량의 치료를

받은 환자에서 보고되었다.<sup>2)</sup> 방사선 치료를 받은 환자에서 속발성 백혈병의 발생에 관한 보고는 다수 있었으나, 세포학적 분류에 따른 빈도는 아직 밝혀져 있지 않고 최근 증가하는 추세에 있다.<sup>3)</sup> 외국에서는 FAB M3형 급성골수성백혈병 증례 보고가 있었으나, 국내에서는 1998년에 방사성 옥소 치료 후 FAB M1형의 급성골수성백혈병 1예만이 보고되었다.<sup>4)</sup> 이에 저자들은 갑상샘 유두암 전절제술 치료 후 방사성 옥소 치료

접수 : 2006년 6월 5일, 수정 : 2006년 8월 8일  
승인 : 2006년 9월 12일  
교신저자 : 엄기성, 서울시 영등포구 여의도동 62번지  
☎ 150-713, 가톨릭대학교 성모병원 혈액내과,  
가톨릭조혈모세포이식센터  
Tel: 02-3779-1043, Fax: 02-780-3132  
E-mail: dreom@catholic.ac.kr

Correspondence to : Ki Seong Eom, M.D.  
Division of Hematology, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Catholic HSCT Center  
62, Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea  
Tel: +82-2-3779-1043, Fax: +82-2-780-3132  
E-mail: dreom@catholic.ac.kr

받은 환자에서 급성전골수성백혈병이 속발한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 김○○, 26세, 여자

**주 소:** 2주간의 인후통 및 잇몸 출혈

**과거력:** 내원 13년 전 갑상샘 유두암 진단 받고, 갑상샘 전절제술 및 150mCi의 방사성 옥소치료 시행받았다. 10년 전 재발하여 우측 근치적 경부 절제술 및 150mCi의 방사성 옥소 치료를 재시행 받았다. 8년 전 갑상선 스캔에서 림프선에 섭취 반응보여 다시 176 mCi를 치료받고, 16주 전 PET 검사 결과 림프선 양성보여 200mCi의 방사성 옥소 치료를 받았다. 처음 갑상샘 전절제술 시행한 후 현재까지 synthroid 200 μg을 매일 복용중이며, 총 676mCi의 방사성 옥소 치료를 시행받았다.

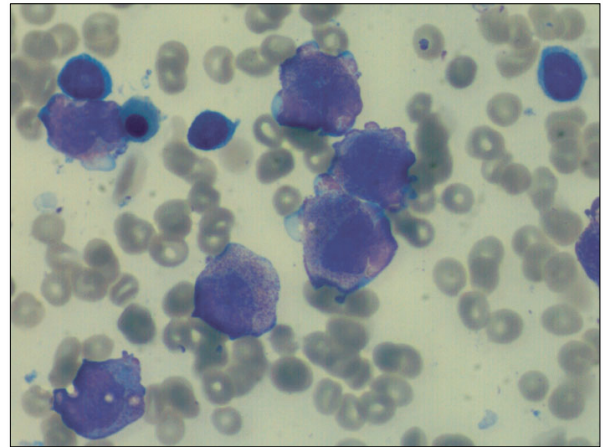
**임신력:** para 0-0-1-0이었고, 내원 당시 최종 월경일에 의해 12주인 초산모였다.

**가족력:** 특기사항 없음.

**현병력:** 내원 15일 전부터 인후통 및 잇몸 출혈 있어 타병원 방문하여 일반 혈액 검사결과 범혈구 감소증 발견되어 본원으로 전원되었다.

**이학적 소견:** 입원 당시 혈압은 120/80mmHg, 체온 36.5°C, 맥박수 분당 80회, 호흡수 분당 20회였으며, 급성 병색을 보였으며, 의식은 명료하였다. 우측 경부에는 근치적 경부절제술 반흔이 있었고, 경부에는 촉진되는 종괴나 림프절은 없었다. 흉부 청진 및 복부 진찰 소견도 정상이었고, 간비종대는 없었으며, 결막은 약간 창백하였고, 다른 특별한 소견은 발견할 수 없었다. 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 입원 당시 혈색소치는 4.5g/dL, 헤마토크리트 12.6%, 백혈구수는  $0.93 \times 10^9/L$ , 혈소판수는  $34 \times 10^9/L$ 였으며, 백혈구감별혈구계산상 호중구 10%, 림프구 80%, 호산구 10%를 차지하였다. 혈액 응고검사에서 PT가 12.5초, aPTT는 29.3초였고, 섬유소원 분해산물은  $66.5 \mu g/mL$ , 섬유소원은 108.5mg/dL였다. 말초 혈액 도말 검사상 정색소성 정구성 빈혈 소견을 보였고, 적혈구 대소부동증이 관찰되었다. 직접 및 간접 Coombs 검사는 모두 음성이었다. 갑상샘 호르몬 농도는 T3 1.34ng/mL, Free T4 1.30ng/mL, TSH 1.91mIU/L



**Fig. 1.** Bone marrow aspiration findings shows leukemic cells showing medium to large sized, round to oval or irregularly shaped, finely chromatinated nuclei with or without distinct nucleoli, and moderate amount of blue cytoplasm with numerous azurophilic granules ( $\times 1,000$ ).

로 측정되었다. 혈청 생화학 검사상 이상 소견 없었고, 요검사에서 특이사항 없었다. 흉부 X-선 검사상 특이사항 없었다.

**골수 천자 및 생검:** 뒤엉덩뼈능선에서 실시한 골수 천자 및 생검 결과, 골수내 세포 충실도는 70%였다. 미성숙 백혈병 세포가 다수 관찰되었고, 정상 조혈 세포수는 현격히 감소되어 있었다. 미성숙 백혈병 세포는 중등도 또는 거대 크기로, 핵인은 분명하였으며, 원형 또는 난원형의 불규칙한 모양을 띠고 있었다. Auer rods가 자주 관찰되었고 몇몇 faggot 세포들이 관찰되었다(Fig. 1). 세포화학염색상 Peroxidase 염색에는 강한 반응을 나타내었다. 20개의 세포를 관찰하여 20개 모두 염색체 검사 결과 46, XX, t(15;17)(q22;q21)의 이상 소견을 발견할 수 있었고, FISH 검사에서는 94.5%의 세포에서 PML/RARA fusion이 보고되었다. 역전사 다중연쇄반응(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)에서는 BCR1 양성으로 검출되었고 PML/RARA의 비율은 실시간 정량 PCR에서 말초혈액에서 0.14, 골수에서 1.18 측정되었다.

**치료 및 임상 경과:** 입원 후 인후통에 대해서는 항생제 치료를 실시하였고, 빈혈에 대해서는 보조적 치료로써 농축적혈구 수혈을 하였다. 내원 3명일째 시행한 골수 천자검사 결과 급성 전골수성 백혈병으로 진단되어 trans-retinoic acid  $45mg/m^2$ 로 관해 유도를 시작하였으며 idarubicin  $12mg/m^2$ 를 이틀 간격으로 4회 병용 투

여하였다. Retinoic acid 및 idarubicin 병용 투여 4주 후에 시행한 골수전자 추적소견상 완전 관해 소견을 보였으며 이때 시행한 RT-PCR 및 실시간 정량 PCR은 각각 음성 및 0으로 측정되었다. 관해유도 화학요법 후 환자는 현재 두 차례의 공고 화학요법을 받았으며, 추적 검사 결과 실시간 정량 PCR에서 말초 혈액 및 골수에서 모두 0으로 나왔으며, 향후 치료 계획으로 한 차례의 공고항암화학요법을 추가로 받은 후 경구유지요법을 2년간 받을 예정이다.

## 고 찰

1946년 방사성 옥소 치료가 이용되기 시작한 후, 약 60여년 동안 갑상샘 암 수술 후 잔존암 제거를 위해서, 또는 전이된 갑상샘암 치료를 위해 널리 이용되고 있다. 분화된 갑상샘 암에서 방사성 옥소 치료의 이용은 잘 발달되어 있으나, 아직까지 전이암에서 생존율에 미치는 영향은 밝혀져 있지 않다. 갑상샘 암에서 방사성 옥소 치료의 초기량은 환자마다 다를 수 있지만, 보통 100~150mCi를 조사한다.<sup>5)</sup> 아직 확립되어 있지는 않지만, 한 번 방사성 옥소 치료를 받은 환자에서 재치료를 시행하는 기준으로는 재발암인 경우, 치료 후 추적 전신 방사선 스캔에서 새롭게 발견된 섭취가 있는 경우, 그리고 갑상샘 호르몬에 의한 갑상샘 자극 호르몬 억제 치료가 잘 이루어진 상태에서 티로글로블린이 상승된 경우 등이 있다.<sup>6)</sup> 방사성 옥소 치료의 단기 부작용으로는 방사선병, 방광염, 위염, 침샘염, 갑상샘중독증, 그리고 전이부위의 부종 및 출혈 등이 있고, 장기 부작용으로는 방사선 폐렴, 폐섬유화, 불임, 골수독성 등이 있다. 또한, 방사선을 받은 환자에서 흔히 일과성으로 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등이 나타난다.<sup>7)</sup>

방사선 조사 또는 벤젠 등의 특정 화학 물질은 발암 위험요소로서 일차적으로 백혈병의 유발 요인으로 간주될 수 있다.<sup>8)</sup> 어떤 용량이든 방사선에 노출되면 치명적인 골수 손상 혹은 염색체 재배열, 발암 유전자 활성화, 그리고 암변형이 초래될 수 있다.<sup>9)</sup> 급성 백혈병은 방사선 조사 후 나타나는 가장 특징적인 후기 부작용 중의 하나이며, 갑상샘 암환자에서 방사성 옥소 치료 후 속발성 백혈병의 발생 빈도는 약 2% 미만으로 보고되었다.<sup>10)</sup> 문헌 보고에서는 50세 이상의 연령, 방사선 조사 후 12개월이 경과한 경우, 총 누적 용량이

800mCi 이상인 환자에서 주로 발생하였다.<sup>11)</sup> 방사선에 의한 속발성 백혈병은 대부분 초기 방사선 노출 시기 후 24개월에서 60개월 경과 후에 발생하였다.<sup>12)</sup>

치료 후 발생한 급성골수성백혈병은 항암 화학 치료 또는 방사선 치료 후에 발생하고, 보통 백혈병 전구 단계가 선행되며, 주로 5번 또는 7번 염색체 재배열이 발병과 관련이 있으며 진단 후 나쁜 예후를 보인다.<sup>13)</sup> 또, 속발성 백혈병은 혈액학적인 관점에서는 급성골수성 백혈병보다는 오히려 골수이형성증후군 또는 만성골수성백혈병의 증례가 더 많이 보고되었고, 형태학적으로 골수이형성증후군이나 FAB M1, M2형이 흔하며, M4, M5형은 드물게 보고되고 있고, M3형은 거의 보고된 바가 없었으나 최근 몇 예가 보고된 바 있다. 속발성 급성골수성백혈병은 de novo로 발병한 환자에서 보다 치료 반응 및 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있으나 16예의 속발성 급성전골수성백혈병을 분석해본 결과 혈액학적, 세포학적 특성, 또 치료에 대한 반응 및 예후는 de novo 급성전골수성백혈병과 동일하였다.<sup>14)</sup>

약제 부작용에 대한 인과관계의 가능성을 평가하는 Naranjo probability scale에 의거하여 계산하면, 총 7점 (definite 9점 이상, probable 5~8점, possible 1~4점, doubtful ≤0)으로 나와 본 환자에서 방사성 옥소 치료와 급성전골수성백혈병의 발병은 가능한(probable) 상관 관계가 존재함을 알 수 있다.<sup>15)</sup>

본 증례는 두 가지 면에서 특이하다. 첫째로, 급성전골수성백혈병은 속발성 급성골수성백혈병 중에 드물게 보고되었고, 국내에서는 1997년에 갑상샘 암환자에서 방사성 옥소 치료 후 급성골수성백혈병 FAB M2형 1예만 보고된 바 있다.<sup>6)</sup> 둘째로, 본 환자는 갑상샘암 재발 후 수 차례 방사성 옥소 치료를 받았고, 이로 인해 방사선 합병증의 고위험군으로 생각되므로 이러한 고위험군에서는 방사선 노출 후 혈액학적 부작용에 대한 고려가 필요하다. 보통 일정 기간 후에 속발성으로 백혈병이 생기는 반면, 본 증례에서는 마지막 치료 후 수 주만에 발병하여, 이러한 고위험군에서는 조기 혈액학적 감시가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

급성전골수구성백혈병은 속발성 급성골수성백혈병 중 드물게 보고되었고, 아직 국내에서는 방사성 옥소

치료 후 속발한 증례는 보고된 바 없다. 속발성 급성전골수성백혈병은 de novo로 발병한 급성전골수성백혈병과 혈액학적, 세포학적 특성 및 치료에 대한 반응과 예후는 동일한 것으로 알려져 적극적인 치료로 완치가 가능하다. 본 증례처럼 방사성 옥소치료를 반복적으로 노출이 된 경우 철저한 조기 혈액학적 추적검사가 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 1) Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH, Nerlov C. Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Blood* 2002;99:1909-12.
- 2) de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, et al. Leukemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997;75:734-9.
- 3) Lichtman MA, Henderson ES. Acute myelogenous leukemia. In :William JW, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds. *Hematology*. 7th ed. New York: McGraw Publishing Company, 2006:1203-4.
- 4) Ko TY, Kwag JS, Oh KS, 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.
- 5) Baldet L, Manderscheid JC, Glinioer D, Jaffiol C, Coste-Seignover B, Percheron C. The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988. Results of an international survey. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:547-58.
- 6) 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.
- 7) Freitas JE, Gross MD, Ripley S, Shapiro B. Radionuclide diagnosis and therapy of thyroid cancer: current status report. *Semin Nucl Med* 1985;15:106-31.
- 8) Greaves MF. Aetiology of acute leukemia. *Lancet* 1997;349:344-9.
- 9) 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.
- 10) Hall P, Boice JD Jr, Berg G, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 1992;340:1-4.
- 11) Brincker H, Hansen HS, Andersen AP. Induction of leukemia by 131-treatment of thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1973;28:232-7.
- 12) Richards EM, Marcus RE. Acute promyelocytic leukemia following radioiodine therapy. *Clin Lab Haematol* 1993;15:55-8.
- 13) Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Jensen G, Byrting K. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990;76:1083-91.
- 14) Detournignies L, Castaigne S, Stoppa AM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a report on 16 cases. *J Clin Oncol* 1992;10:1430-5.
- 15) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.