

## 갑상선암 환자에서 방사성요오드 치료 후 발생한 만성 골수성 백혈병 2예

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>병리과, <sup>3</sup>핵의학과, <sup>4</sup>외과

박해열<sup>1</sup> · 최성은<sup>2</sup> · 유영훈<sup>3</sup> · 장항석<sup>4</sup> · 박정수<sup>4</sup> · 이경화<sup>1</sup> · 김유리<sup>1</sup>

### Chronic Myeloid Leukemia Following Radioactive Iodine Treatment for Thyroid Cancer: Two Case Reports and a Literature Review

Hae Yeul Park<sup>1</sup>, Sung-eun Choi<sup>2</sup>, Young Hoon Ryu<sup>3</sup>, Hang Seok Change<sup>4</sup>, Cheong Soo Park<sup>4</sup>, Kyoung Hwa Lee<sup>1</sup>, and Yu Ri Kim<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Pathology, <sup>3</sup>Nuclear Medicine, and <sup>4</sup>Surgery,  
Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

The incidence of thyroid cancer has increased rapidly worldwide, although most patients can survive for a long time without developing symptoms. While most thyroid cancers are treated with thyroidectomy alone, some patients are given additional radioactive iodine (RAI) in the form of <sup>131</sup>I to treat thyroid cancer metastasis. RAI is associated with acute and chronic complications. Secondary malignancies are the most important in long-term cancer survivors. While many studies have reported the occurrence of acute myeloid leukemia after high-dose RAI, there are few reports on chronic myeloid leukemia (CML) after low-dose RAI treatment. Moreover, previous cases of CML following thyroid cancer were reported before the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era. Here, we describe two cases of CML following thyroid cancer that were successfully treated with second-generation TKIs. (Korean J Med 2016;91:70-74)

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia; Thyroid cancer; Protein-tyrosine kinase

#### 서 론

갑상선암의 발생률은 급격하게 증가하고 있으며, 대부분의 환자에서는 5년 생존율이 100%에 육박할 정도로 장기 생존이 가능하다고 보고되고 있다[1]. 갑상선암 환자에서 생존

율을 높이고 삶의 질을 향상시키기 위해 잔여 암을 제거하는 것은 매우 중요한 치료 전략으로, <sup>131</sup>I 형태의 방사성요오드는 잔여 갑상선의 절제, 보조 요법 또는 전이암의 조절에 널리 사용되고 있다[2]. 하지만, 방사성요오드는 침샘염, 구내염, 골수형성 부전증을 일으키고 이차성 암을 유발하는 등의

Received: 2015. 7. 14

Revised: 2015. 9. 9

Accepted: 2015. 10. 12

Correspondence to Yu Ri Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3503, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: glassy@yuhs.ac

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다양한 급성, 만성 합병증을 일으킬 수 있어 주의가 요구된다[2]. 방사성요오드로 치료받은 갑상선암 환자들에서 백혈병이 발생할 확률은 방사성요오드 치료를 받지 않은 환자들보다 2.5배 높은 것으로 알려져 있다[3,4]. 갑상선암 환자에서 방사성요오드 치료와 관련된 급성 골수성 백혈병 발병의 위험성은 많은 연구에서 보고되었지만, 만성 골수성 백혈병은 보고된 사례가 많지 않다[5]. 치료와 관련된 만성 골수성 백혈병은 타이로신 키나제 억제제가 나오기 이전에는 고식적인 약물들로 치료하였다. 본 연구에서는 유두상 갑상선암 환자에서 방사성요오드 치료 후 발생한 만성 골수성 백혈병을 2세대 타이로신 키나제 억제제를 사용하여 성공적으로 치료한 증례 2예를 보고하고자 한다.

## 증 례

### 증례 1

**환 자:** 35세 남자

**주 소:** 건강 검진상 우연히 발견된 백혈구증가증, 혈소판증가증

**현병력:** 건강 검진상 우연히 발견된 백혈구증가증, 혈소판증가증을 주소로 방문하였다.

**과거력:** 50개월 전 림프절 전이가 있는 유두상 갑상선암에 대해서 양측 갑상선 전절제술 및 중심경부림프절 절제술을 시행받았고 방사성요오드(200 mCi) 치료를 받았다. 갑상선스캔 검사상 갑상선 바탕에 요오드의 지속적인 축적이 관찰되어 30 mCi의 방사성요오드 치료를 추가적으로 받았다. 이후 환자는 갑상선호르몬 치료를 하면서 재발 없이 지냈다.

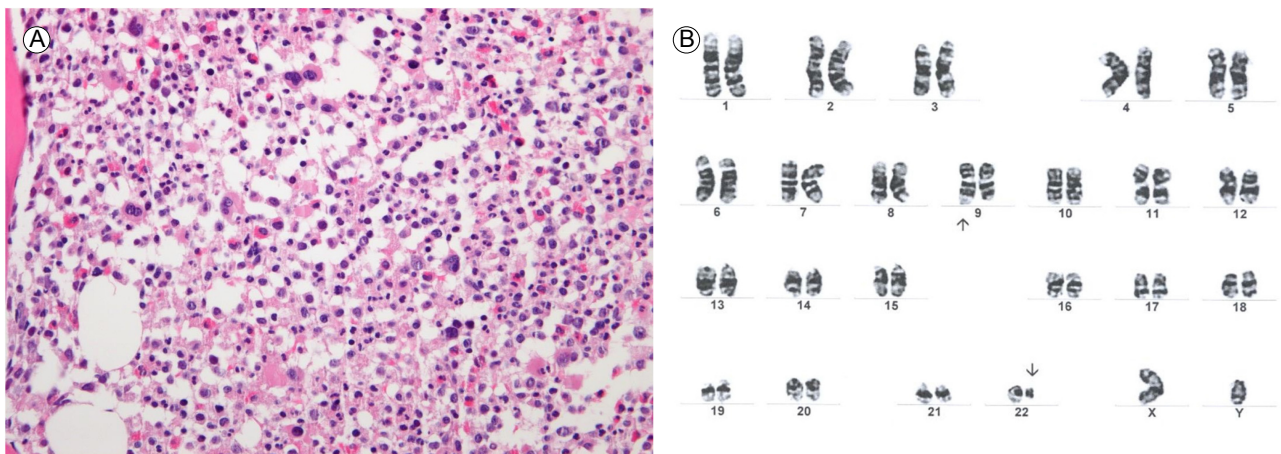
**신체 검사 소견:** 혈압은 140/80 mmHg, 체온은 36.5°C, 맥박은 분당 78회, 호흡수는 분당 20회였다. 의식은 명료하였고, 결막은 창백하지 않았으며, 촉진되는 림프절은 없었다. 비장은 늑골하 1 cm 정도 촉진되었다. 복부의 압통은 없었으며 장음은 정상이었다. 사지의 발진이나 점상 출혈은 없었다.

**검사실 소견:** 혈액 검사상 백혈구  $52.28 \times 10^9/L$  (중성구 77.5%, 림프구 6.5%, 단핵구 1.7%, 호염기구 7.6%, 호산구 2.4%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판  $1,563 \times 10^9/L$  이었다. 생화학 검사는 혈액요소질소 13.5 mg/dL, 크레아티닌 1.09 mg/dL, aspartate transaminase (AST) 26 IU/L, alanine transaminase (ALT) 26 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 알부민 5.0 g/dL였다. Lactate dehydrogenase 1230 IU/L (참고치 225-455)로 상승되어 있었다.

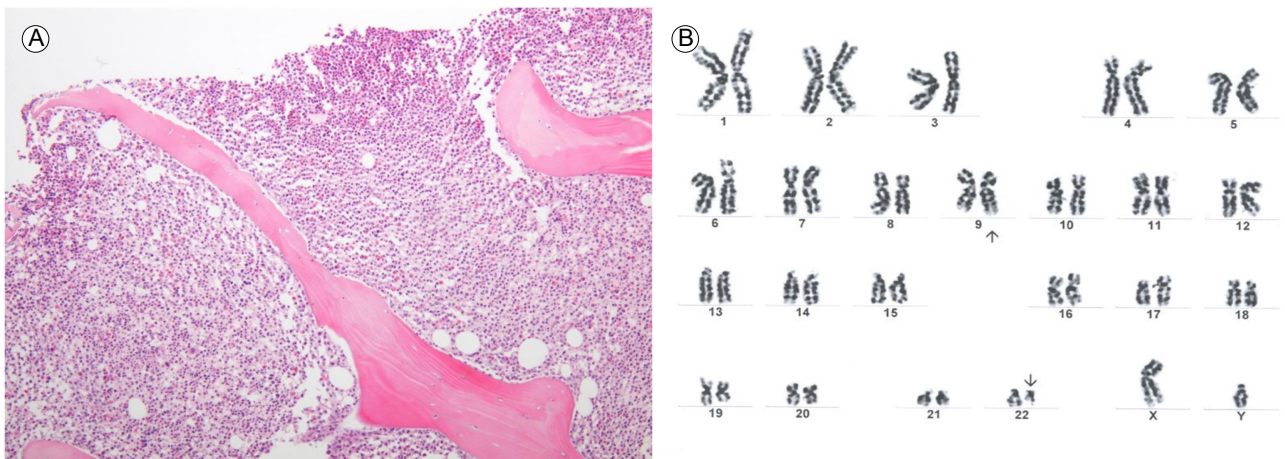
**방사선학적 소견:** 단순 흉부 방사선 검사상 심비대 소견은 없었다. 복부 초음파상 정도의 지방간과 11.6 cm의 비장비대 소견이 보였다.

**병리학적 소견:** 말초 혈액 검사상 백혈구 수는  $52.28 \times 10^9/L$ 였고 중성구가 77.5%, 골수흡인 조직검사상 세포과다, 과립구계/적혈구계 비율의 증가, 좌측 이동을 동반한 적혈구계, 과립구계 세포의 성숙, 많은 소형 거대핵세포가 관찰되었다(Fig. 1A). 골수세포 염색체 분석에서는 46, XY, t(9;22)(q34;q11.2)[13]가 관찰되었다(Fig. 1B).

**치료 및 경과:** Sokal score 1.38 (Hasford score 1441) 로 고위험군 만성 골수성 백혈병 진단 하에 dasatinib 100 mg으로 치료를 시작하였고, 1개월에 완전혈액학적 반응에 도달하였으며 3개월째 break point cluster region-Abelson (BCR-ABL)1 transcripts real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR)은 진단시 relative ratio  $1.98 \times 10^{-1}$ 에서  $3.17 \times 10^{-4}$ ,



**Figure 1.** Morphologic and cytogenetic study. (A) Bone marrow biopsy showing hypercellularity and increased myeloid proliferation and eosinophils ( $\times 400$ ). (B) Karyotype revealing 46 chromosomes, XY, t(9;22)(q34;q11.2)[13].



**Figure 2.** Morphologic and cytogenetic study. (A) Bone marrow biopsy showing increased cellularity and myeloid proliferation (×100). (B) Karyotype revealing 46, XY, t(9;22)(q34;q11.2)[15].

6개월째 음성 소견을 보였으며, 핵형분석에서는 46, XY[25]로 완전세포유전학적 반응 및 주요 분자유전학적 반응에 도달하였고, 18개월째 외래 추적 관찰 중이다.

## 증례 2

**환 자:** 60세 남자

**주 소:** 전신쇠약감

**현병력:** 전신쇠약감으로 방문하였다.

**과거력:** 33개월 전 림프절 전이가 있는 좌측 갑상선의 유두암에 대해서 양측 갑상선 전절제술 및 중심경부림프절 절제술을 시행받았다. 추가적으로 130 mCi의 방사성요오드 치료를 받았으며, 이후 갑상선호르몬 치료를 하면서 재발 없이 지냈다.

**신체 검사 소견:** 혈압은 110/60 mmHg, 체온은 36.5°C, 맥박은 분당 72회, 호흡수는 분당 16회였다. 의식은 명료하였고, 결막은 창백하지 않았으며, 촉진되는 림프절은 없었다. 간과 비장은 촉진되지 않았으며 복부의 압통은 없었고 장음은 정상이었다. 사지의 발진이나 점상 출혈은 없었다.

**검사실 소견:** 혈액 검사상 백혈구  $27.60 \times 10^9/L$  (중성구 74.0%, 림프구 15.9%, 단핵구 5.8%, 호염기구 1.8%, 호산구 1.5%), 혈색소 12.1g/dL, 혈소판  $324 \times 10^9/L$  소견을 보였다. 생화학 검사는 혈액요소질소 11.6 mg/dL, 크레아티닌 0.73 mg/dL, AST 28 IU/L, ALT 24 IU/L, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, 알부민 3.8 g/dL였다. Lactate dehydrogenase 778 IU/L (참고치 225-455)로 증가되어 있었다.

**방사선학적 소견:** 단순 흉부 방사선 검사상 심비대 소견은 없었다. 복부 전산화단층촬영상 간의 혈관종과 신낭종 소

견 외에 특이 소견은 없었다.

**병리학적 소견:** 골수흡인 조직검사상 세포 충실도가 증가되어 있었으며, 과립구계/적혈구계 비율의 증가 소견이 관찰되었다(Fig. 2A). 골수세포 염색체 분석에서는 46, XY, t(9;22)(q34;q11.2)[15]가 관찰되었다(Fig. 2B).

**치료 및 경과:** Sokal score 0.73 (Hasford score 729) 으로 저위험군 만성 골수성 백혈병 진단 하에 nilotinib 300 mg 1일 2회 요법으로 치료를 시작하였고, 1개월에 완전혈액학적 반응, 3개월째 BCR-ABL1 transcripts RQ-PCR은 진단시 relative ratio  $2.66 \times 10^{-2}$ 에서 relative ratio  $2.40 \times 10^{-4}$ , 6개월째 음성 소견을 보였으며 핵형분석에서는 46, XY[20] 완전세포유전학적 반응 및 주요 분자유전학적 반응에 도달하였고, 18개월째 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

$^{131}I$  형태의 방사성요오드는 갑상선암 치료에 널리 사용되고 있고 갑상선암의 생존율을 높이는데 기여하고 있다[2]. 방사성요오드가 널리 사용되고 있는 만큼 이것의 장기 합병증에 대한 관심이 많아지고 있으며, 최근 국내에서는 갑상선암 치료 후 발생한 만성 골수성 백혈병 증례 16예가 보고되었으나 방사성요오드 치료와의 관계나 치료 결과에 대한 언급은 없었다[6]. 지금까지 갑상선암 환자에서 방사성요오드 치료 후 발생한 만성 골수성 백혈병은 전 세계적으로 약 10건이 보고되었다(Table 1). 본 증례를 포함해서 12명의 만성 골수성 백혈병 환자들에게 투여된 방사성요오드 용량의 중앙값은 230 mCi (범위 30-850 mCi)였고, 나이의 중앙값은 47세(범

**Table 1. Reports of chronic myeloid leukemia following radioactive iodine treatment in thyroid cancer patients**

Authors (published year)	Age/Gender	I dose (mCi)	Time interval from RAI (months)	Treatment
Ozarda, et al. (1961)	75/F	347	56	Busulfan
Brincker, et al. (1973)	76/F	600	10	Myleran
Bundi, et al. (1977)	55/M	850	132	Not treated
Torng, et al. (1984)	37/M	100	65	No information
Walgraeve, et al. (1991)	43/M	30	60	No information
Advan, et al. (1992)	Middle-aged/F	103	84	No information
Shimon, et al. (1995)	35/M	56	48	Hydroxyurea
	51/M	130	120	Interferon- $\alpha$
Alfiar, et al. (1997)	57/F	410	72	Hydroxyurea
Wang, et al. (2005)	27/M	670	156	Hydroxyurea
Pavithran, et al. (2005)	26/M	390	168	Interferon/cytarabine
Present report	35/M	230	50	Dasatinib
	64/M	130	33	Nilotinib

RAI, radioactive iodine; F, female; M, male.

위 27-76세) 그리고 방사성요오드 투여일로부터 만성 골수성 백혈병이 진단되기까지의 기간의 중앙값은 72개월(범위 10-168개월)이었다. 일반적인 만성 골수성 백혈병 환자들 사이의 중앙값은 서양에서는 65세인 반면, 동양인에서는 36-50세로 보다 젊은 나이에 발병하는 것으로 보고되었으며, 이차적으로 만성 골수성 백혈병이 발생한 환자들은 상대적으로 연령이 낮았다[7,8]. 잠복기의 범위는 알려져 있지 않지만, 대부분 갑상선암에서 이차적으로 발생한 백혈병은 180개월 이내에 발생하였다[6]. 기존에 보고된 10예의 증례들은 타이로신 키나제 억제제가 나오기 전에 진단되었기 때문에 고식적인 약물로 치료받았다. 만성 골수성 백혈병의 치료는 빠르게 발전하고 있고 타이로신 키나제 억제제를 사용한 뒤로 치료 결과가 향상되었으며, 2세대 타이로신 키나제 억제제의 사용으로 더 빠르고 깊은 반응을 얻을 수 있었다[9]. 본 연구에서는 2세대 타이로신 키나제 억제제로 치료받은 2명의 환자 모두 6개월째에 주요 분자유전학적 반응, 완전세포유전학적 반응을 보였다. 이차적으로 발생한 급성 골수성 백혈병과는 달리 이차적으로 발생한 만성 골수성 백혈병의 치료 효과는 일차적으로 발생한 만성 골수성 백혈병과 다르지 않았다.

방사성요오드 치료와 만성 골수성 백혈병 발생의 연관성에 대한 정확한 병태 생리는 아직 밝혀지지 않았으나 방사성 요오드를 포함한 이온화 방사선은 염색체의 전좌를 유발하는데 영향을 준다고 알려져 있고 이로 인해 백혈병이 발생하

였을 가능성이 있다[5]. 이차적으로 발생하는 고형암과 비교하여 방사성요오드 치료 후 이차적으로 발생한 백혈병은 보다 저용량의 치료에서 발생할 수 있다[2]. 본 연구에서 2명의 환자들은 림프절 전이 때문에 방사성요오드 치료가 필수적이었으며, 용량이 230 mCi, 130 mCi로 상대적으로 저용량이었기 때문에 이것이 직접적으로 만성 골수성 백혈병을 유발하였을 가능성이 높지는 않다. 그러나 이러한 경우라 하더라도 항상 이차적으로 종양이 발생할 수 있다는 위험성을 인지하고 환자들에게 그 위험성을 알리는 것은 중요하다.

결론적으로 갑상선암을 치료한 환자들에서는 항암 치료의 장기 효과를 고려해야 하며 만성 골수성 백혈병을 포함한 이차적 종양 발생 가능성에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다. 또한 갑상선암 치료 후 이차적으로 발생한 만성 골수성 백혈병에 있어서 타이로신 키나제 억제제는 좋은 치료 옵션이 될 것이다.

## 요 약

저자는 갑상선암 환자에서 방사성요오드 치료 후 진단된 만성 골수성 백혈병에서, 2세대 타이로신 키나제 억제제로 치료가 되는 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심단어:** 만성 골수성 백혈병; 갑상선암; 단백질 타이로신 키나제

## REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Res Treat* 2014;46:109-123.
2. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1277-1287.
3. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-1644.
4. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19:451-457.
5. Wang KL, Lin LY, Chen PM, Lin HD. Chronic myeloid leukemia after treatment with 131 for thyroid carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2005;68:230-233.
6. Cho YY, Lim J, Oh CM, et al. Elevated risks of subsequent primary malignancies in patients with thyroid cancer: A nationwide, population-based study in Korea. *Cancer* 2015;121:259-268.
7. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
8. Au WY, Caguioa PB, Chuah C, et al. Chronic myeloid leukemia in Asia. *Int J Hematol* 2009;89:14-23.
9. Kim DW. Recent advances of management for chronic myeloid leukemia. *Korean J Med* 2012;83:718-723.