

## Inv(16)을 동반한 치료 관련성 급성골수성백혈병 1예

이소영<sup>1</sup> · 김명신<sup>1</sup> · 임지향<sup>1</sup> · 김용구<sup>1</sup> · 한경자<sup>1</sup> · 김성용<sup>2</sup> · 김희제<sup>2</sup> · 박인양<sup>3</sup>

가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>, 산부인과학교실<sup>3</sup>

### A Case of Therapy-related Acute Myeloid Leukemia associated with inv(16)

So-Young Lee, M.D.<sup>1</sup>, Myungshin Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jihyang Lim, M.D.<sup>1</sup>, Yonggoo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Kyungja Han, M.D.<sup>1</sup>,  
Sung Yong Kim, M.D.<sup>2</sup>, Hee Je Kim, M.D.<sup>2</sup>, and In-Yang Park, M.D.<sup>3</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Internal Medicine<sup>2</sup>, and Obstetrics & Gynecology<sup>3</sup>, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

The inv(16)(p13q22) is found in de novo AML and is closely associated with the FAB subtype M4eo. The inv(16) is rarely reported in therapy-related AML (t-AML) patients. Herein, we report a case of t-AML with inv(16) after combination chemotherapy using antimitotic agent and alkylating agent (cisplatin-paclitaxel) for ovarian serous cystadenocarcinoma. (*Korean J Lab Med* 2007;27:19-21)

**Key Words :** Therapy-related AML, Inv(16), Alkylating agents, Antimitotic agent

## 서 론

16번 염색체의 역위(inv(16)(p13q22))는 형태학적으로 골수에서 비정상적인 호산구의 증가를 보이는 급성골수단핵구성백혈병(FAB subtype: acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia: M4eo)과 가장 연관이 많으며, 1차성 AML의 약 10-12%에서 나타나는 반복적 염색체 이상의 하나이다[1]. 드물기는 하지만 inv(16)이 치료 관련성 AML (therapy-related AML: t-AML)에서 발견될 수 있으며 이는 유방암이나 림프종 등으로 항암 약물 치료, 또는 방사선 치료나 이들의 복합 치료를 받은 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있다[2]. 국내에서 고형종양 치료 후 발생한 백혈병은 드물며 횡문근육종 환자에서 알킬화약물(alkylating agent)을 포함한 항암치료 후 복잡한 염색체 이상을 보인 t-AML이 발생한 예와 갑상선 분화암에 대한 방사성요오드치료

후 발생한 ALL, 그리고 소포림프종(follicular lymphoma) 환자에서 국소이성화효소 II 억제제(topoisomerase II inhibitor)를 포함한 항암치료 후 inv(16)과 t(9;22)을 동반한 t-AML이 발생한 예가 보고되어 있다[3-5]. 저자들은 난소암으로 알킬화약물과 항유사분열제(antimitotic agent)를 포함한 복합화학요법을 받은 환자에서 1차성 AML에서 흔히 나타나는 inv(16) 염색체 이상을 동반한 t-AML을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

**환자 :** 방○○, 여자, 50세

**주증상 :** 전신 무력감

**현병력 :** 환자는 2001년 6월 난소종괴를 주소로 전자궁 적출술 및 양측 부속기 절제술(total hysterectomy with bilateral adnexectomy)을 시행 받았으며, 병리 조직 검사상 난소의 장액낭샘암중(serous cystadenocarcinoma) stage IIa로 진단되었다. 2001년 6월부터 11월까지 cisplatin-paclitaxel 항암 치료를 6회 시행하였으며, 추적 관찰 중 시행한 전산화 단층 촬영상(computed tomography) 골반 임파선 전이 소견 보여 2004년 2월부터 3월까지 topotecan에 의한 항암 치료를 3회 시행하였다. 항암 치료 후 7월

접 수 : 2006년 6월 14일 접수번호 : KJLM1958

수정본접수 : 2006년 12월 4일

게재승인일 : 2006년 12월 6일

교신저자 : 김 용 구

우 150-713 서울시 영등포구 여의도동 62  
가톨릭대학교 성모병원 진단검사의학과  
전화 : 02-3779-1759, Fax : 02-3779-2285  
E-mail : yonggoo@catholic.ac.kr

\*본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임.

시행한 양전자방출단층촬영 소견상(positron emission tomography) 대동맥 임파선과 비장에 전이 소견 관찰되었다. 2005년 6월 전신 무력감을 호소하여 시행한 추적 CBC상 빈혈, 혈소판 감소증, 골수아세포 관찰되어 AML 의심 하에 본원으로 전원되었다.

**과거력 및 가족력 :** 특이사항 없음.

**신체검사 소견 :** 혈압 95/55mmHg, 맥박은 분당 90회, 호흡수는 분당 18회, 체온은 36.8°C였고 만성 병색 소견을 보였다. 결막은 창백하였으며, 공막에 황달 소견은 없었다. 왼쪽 경부에 3개의 작고, 단단한 림프절이 만져졌으며, 이 림프절은 압통이 없었고 주변 조직과 고정된 양상이었다. 잇몸 비대와 출혈이 관찰되었다. 그 외 다른 특이 소견은 없었다.

**검사소견 :** 혈색소 9.4 g/dL, 적혈구 용적 27.7%, 백혈구 9,370/ $\mu$ L, 혈소판 48,000/ $\mu$ L이었으며, 말초 혈액 도말상 골수아세포가 30% 관찰되었다. 일반 화학 검사상 혈액요소질소 17.6 mg/dL, 크레아티닌 0.86 mg/dL, 총 단백질 7.41 g/dL, 알부민 3.52 g/dL, 총 빌리루빈 0.56 mg/dL, AST 56 IU/L, ALT 117 IU/L, LDH 594 IU/L, Na 139 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 101 mEq/L, 아밀라아제 89 IU/L, 지질분해효소 231 U/L이었다.

**방사선 소견 :** 복부 및 골반 전산화 단층촬영에서 단순 간낭종

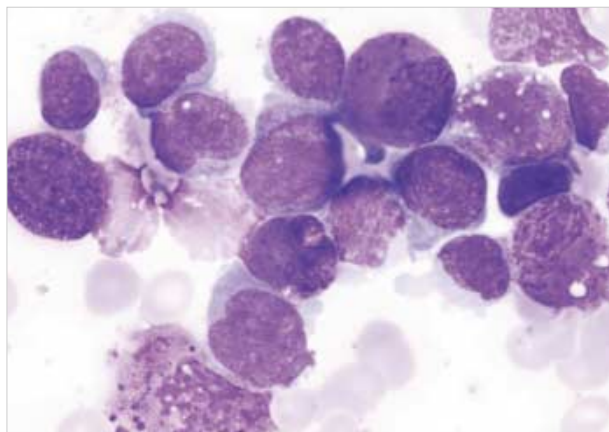


Fig. 1. Bone marrow aspirate smear ( $\times 1,000$ , Wright stain).

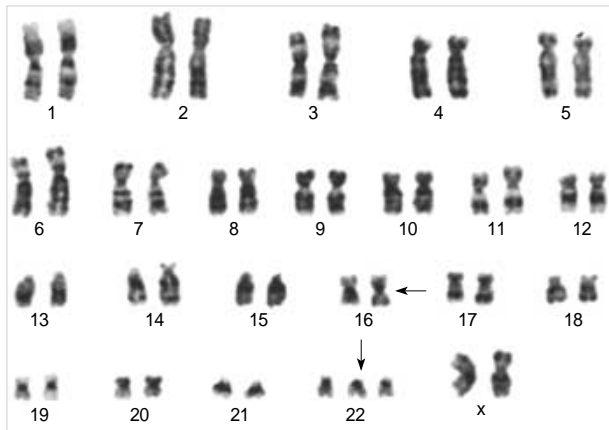


Fig. 2. Karyotype analysis: 47,XX,inv(16)(p13.1q22),+22[20].

(simple hepatic cyst)이 발견되었고, 자기공명촬영에서 골반과 척추에서 T1 강조 영상상 불균질한 조영증가가 관찰되었다.

**골수 도말 및 생검소견 :** 골수의 세포 충실도는 60%였고, 골수 아세포 50%, 미성숙 단핵구 20%, 그리고 호산구가 26% 관찰되었다(Fig. 1). 골수아세포들은 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase)와 비특이에스테라제(non-specific esterase)에 양성으로 염색되었고 NaF에 의해 억제되었다. 면역 표현형 검사에서 아세포들은 CD33 (78%), CD34 (72%), CD117 (72%), HLA-DR (93%), CD64 (30%), cy-MPO (78%), CD14 (16%), CD13 (71%) 양성을 나타냈다.

**골수 염색체 검사 및 FISH법 :** 골수 검체를 이용한 핵형 분석 결과, 47,XX,inv(16)(p13.1q22),+22[20]를 보였다(Fig. 2). LSI CBFB (Core Binding Factor Beta-subunit) dual color, break apart rearrangement probe (Vysis Inc., IL, USA)를 이용한 FISH 검사에서도 CBFB 유전자재배열이 관찰되었다(Fig. 3).

**치료 및 경과 :** 환자는 2005년 7월 idarubicin, behenoyl arabinofuranosylcytosine, etoposide로 1주일간 관해유도 항암치료를 시행하였고 추적 골수검사상 세포 충실도 30-40%, 아세포 2%로 완전 관해 소견 보였으며 CBFB 유전자재배열도 관찰되지 않았다. 2005년 9월 공고 요법으로 idarubicin, behenoyl arabinofuranosylcytosine과 함께, 잔존하고 있는 난소암 치료를 위해 cisplatin을 6일간 치료하였고 2005년 12월 말초 혈액 조혈모세포 이식을 시행하였으나, 급성 신부전으로 사망하였다.

## 고 찰

고용량 항암화학요법이나 방사선 요법 후에 발생하는 t-AML은 원인 물질에 따라 크게 알킬화약물/방사선 치료와 연관된 경

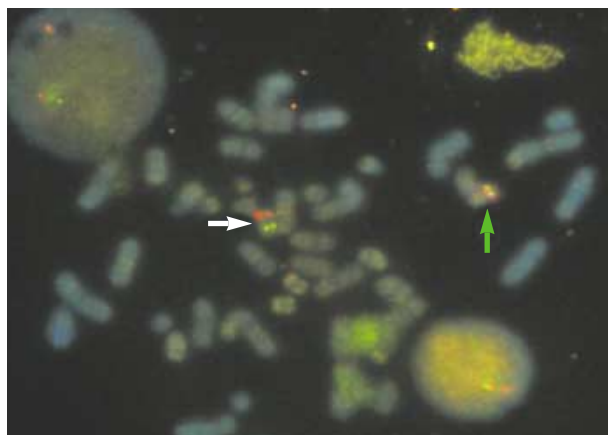


Fig. 3. FISH analysis with LSI 5'CBF $\beta$  (Red)/LSI 3'CBF $\beta$  (Green) dual color, break apart rearrangement probe (Vysis, Inc). Normal chromosome 16 showed overlapping red/green signals (green arrow) and abnormal chromosome 16 split the CBF $\beta$  locus resulting in separate red and green signals (white arrow).

우와 국소이성화효소 II 억제제 치료와 관련된 경우로 구분하고 있다. 각각의 특징을 살펴보면 알킬화약물에 의한 t-AML은 약제 노출 후 발병시기까지의 기간이 보통 5-6년으로 짧게는 4개월 이내에서 길게는 10년 이후까지도 나타날 수 있다[1, 6]. 2/3 정도가 MDS (therapy-related MDS: t-MDS) 단계를 거쳐 t-AML로 진행되며, 동반되는 염색체 이상은 5번이나 7번 염색체 장완의 불균형 전위나 결실이 가장 흔하며 그 외 1, 4, 12, 14, 18 번 염색체 등의 이상을 포함한 복잡한 염색체 이상을 보이는 경우가 있다[1]. 반면, 국소이성화효소 II 억제제 의한 t-AML은 약제 노출 후 발병시기가 평균 33-34개월(12-130개월)로 알킬화약물에 비해 짧고, 대부분 t-MDS 단계를 거치지 않으며 형태학적으로는 단핵구성 세포가 증식하는 급성 백혈병의 특징을 갖는다. 동반되는 염색체 이상은 주로 11q23의 균형 전위이며, 그 외 t(8;21), t(3;21), t(8;21), t(8;16), t(6;9) 그리고 inv(16) 등도 보고되어 있다[1].

임상양상으로 볼 때, t-AML은 종종 수개월간의 MDS 단계를 거쳐서 발병하기 때문에 범혈구 감소증의 임상양상을 보이는 경우가 많고, 본 증례와 같이 범혈구 감소증의 경과 추적과정 중 골수 검사에서 이형성을 발견하거나, 특징적인 염색체 이상을 발견함으로써 진단되는 경우가 흔하다[4-6].

국제적인 워크숍을 통하여 Andersen 등[2]은 inv(16) 염색체 이상을 동반한 t-AML 48예와 t(15;17)을 동반한 t-AML 41예를 정리하여 보고한 바 있다. 이 중 inv(16) 염색체 이상을 동반한 t-AML은 단독으로 방사선 치료를 받은 경우(21%), 항암 화학 요법을 단독으로 받은 경우(29%), 또는 둘의 병합치료를 시행한 경우(50%) 모두에서 나타날 수 있으며, 발병까지의 평균 기간은 22개월(8-533개월) 정도이고 환자의 평균 연령은 48세(13-77세)였다. 대부분(79%)의 환자가 t-MDS를 거치지 않고 직접 t-AML로 발병하였다. 치료약제로 단독으로 알킬화약물 혹은 국소이성화효소 II 억제제를 사용한 경우에도 보고가 있었으며, 두 종류의 약제의 병합 요법을 쓴 경우가 더 많이 보고되었다[2]. 그러나, 국소이성화효소 II 억제제와 paclitaxel을 사용한 환자에서도 발생한 예가 보고되어 있으며[7], 본 환자의 경우 난소암 진단 후 알킬화약물인 cisplatin과 항유사분열제인 paclitaxel로 치료를 받았고, 항암 화학요법 치료 종료 후 43개월 뒤 inv(16)을 동반한 t-AML로 진단되어 두 약제 모두가 관련될 수 있을 것으로 생각하였다. T-AML이 발병되기 16개월 이전에 국소이성화효소 I 억제제인 topotecan 치료를 받았으나, 아직까지 이 약제와 관련된 t-AML의 보고는 없어 연관성을 확인할 수는 없을 것으로 판단된다.

Inv(16)을 동반한 t-AML의 경우 이차적 염색체 이상을 동반한 예가 많았으며(54%), 빈도는 +8, +21, +22, -7/7q-, +13 순이었다. 환자들의 치료 성적은 1차성 AML과 유사하나 환자의 나이가 많을 경우 항암화학요법에 반응이 불량하다고 보고하였다[2]. 본 환자의 경우 난소암이 여러 장기에 전이된 상태에서 t-AML이 발생하였고, 항암치료 후 관해상태에서 조혈모세포이식을 시행하였으나 치료관련합병증으로 사망하였다.

## 요 약

Inv(16)(p13q22)는 형태학적으로 호산구의 증가가 있는 급성 골수단핵구성백혈병과 연관되어 있으며 주로 1차성 AML에서 발견되는 염색체 이상으로 치료 관련성 AML (therapy-related AML: t-AML)에서는 매우 드물게 관찰된다. 저자들은 난소의 장액낭샘암종(serous cystadenocarcinoma)으로 알킬화약물인 cisplatin과 항유사분열제인 paclitaxel로 복합화학요법을 받은 환자에서 inv(16)을 동반한 t-AML 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Jaffe ES, Harris NL, et al. eds. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. France: IARC Press, Lyon 2001:82-4, 89-91.
2. Andersen MK, Larson RA, Mauritzson N, Schnittger S, Jhanwar SC, Pederson-Bjergaard J. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. Genes Chromosomes Cancer 2002;33:395-400.
3. Yoon T, Kim DY, Lee KW, Kim DH, Yoon SS, Park SY, et al. A case of therapy-related acute lymphoblastic leukemia after 131 I-treatment for thyroid papillary carcinoma. Korean J Med 2004;66:437-41. (윤탁, 김대영, 이근욱, 김대회, 윤성수, 박선양 등. 갑상선 분화암에 대한 방사성 요오드 치료 후 발생한 급성 림프구성 백혈병 1예. 대한내과학회지 2004;66:437-41.)
4. Song SH, Bin JS, Kim JH, Park YS, Park KC, Shun DJ, et al. Therapy-related acute myelogenous leukemia with complex chromosomal defect. Report of a case. Korean J Hematol 1992;27:117-22. (송숙희, 빈중선, 김중혁, 박영식, 박근칠, 선덕재 등. 복잡한 염색체 결함을 보인 치료 관련성 급성 골수성 백혈병(Therapy-Related AML) 1예. 대한혈액학회지 1992;27:117-22.)
5. Kim M, Lim J, Kim Y, Han K, Kang CS, Kim HJ, et al. A case of therapy-related acute myeloid leukemia associated with inv(16), with subsequent development of t(9;22). Leukemia 2006;20:746-8.
6. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, Levine A, Bennett JM, Kroll S. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. J Clin Oncol 2003;21:897-906.
7. Dissing M, Le Beau MM, Pedersen-Bjergaard J. Inversion of chromosome 16 and uncommon rearrangements of the CBFβ and MYH11 genes in therapy-related acute myeloid leukemia: rare events related to DNA-topoisomerase II inhibitors? J Clin Oncol 1998;16:1890-6.