



재발 시 MN1-ETV6 유전자재배열을 동반한 급성골수성백혈병 첫 증례 보고

First Case Report of Acute Myeloid Leukemia with MN1-ETV6 Rearrangement at Relapse

이재준¹ · 조하은¹ · 박경선¹ · 김영진¹ · 조선영¹ · 한재준² · 이우인³ · 박태성¹

Jae Joon Lee, M.D.¹, Ha-Eun Cho, M.D.¹, Kyung Sun Park, M.D.¹, Young Jin Kim, M.D.¹, Sun Young Cho, M.D.¹, Jae Joon Han, M.D.², Woo-In Lee, M.D.³, Tae Sung Park, M.D.¹

경희대학교 의과대학 진단검사의학과¹, 혈액종양내과², 경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 진단검사의학과³

Departments of Laboratory Medicine¹, Hematology and Medical Oncology², Kyung Hee University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine³, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

MN1-ETV6 rearrangement is rarely detected in patients with myeloid neoplasms, such as acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Usually, *MN1-ETV6* rearrangement is found at diagnosis. Here, we report the first Korean AML patient with *MN1-ETV6* gene rearrangement in a case of relapse exhibiting normal karyotype at early diagnosis.

Key Words: *MN1-ETV6*, Acute myeloid leukemia, Relapse

서론

MN1-ETV6 유전자재배열은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS) 및 골수형성이상/골수증식종양(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS/MPN)을 포함한 골수구계종양(myeloid neoplasm) 환자에서 매우 드물게 검출되며[1-4], 현재까지 전세계적으로 약 30례 정도가 알려져 있으나 국내에서는 보고되지 않았다. *MN1-ETV6* 단독으로 검출되기도 하지만[2, 5] 주로 급성골수성 백혈병의 진단 당시에 다른 염색체이상과 함께 동반되며, 임상적으로 나쁜 예후 인자와 연관되어 있다[3, 6, 7]. 저자들은 급성골수성

백혈병 진단 당시에는 정상 핵형이었으나, 항암치료 후 재발 시 *MN1-ETV6* 유전자재배열을 동반한 국내 첫 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

57세 여자환자가 백혈구감소증으로 내원하였다. 환자는 과거력 상 8년 전 제2형 당뇨병 진단을 받았으며, 12년 전 유두갑상샘암종(papillary thyroid cancer)으로 온갑상샘적출술(total thyroidectomy)을 받았다. 백혈구감소증은 내원 6개월 전부터 지속되었으며, 갑상선 약물을 끊은 후에도 호전을 보이지 않았다. 내원 당시 백혈구 $1.41 \times 10^9/L$, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 $233 \times 10^9/L$ 이었으며, 말초혈액도말 검사상 7%의 모세포(blasts)가 관찰되었다. 이후 시행된 골수검사에서는 전체 유헤세포 중 67.4%에서 모세포가 관찰되었고, 유세포검사에서는 CD34 (87.6%), CD38 (95.0%), HLA-DR (87.9%), CD13 (74.4%), CD33 (57.5%), CD117 (72.7%), anti-MPO (positive)를 나타내어 급성골수성백혈병에 부합하였다. 골수 검체로 시행한 염색체검사서 분석한 25개의 모든 분열중기세포에서 정상 핵형(normal karyotype)을 나타내었으며, Hemavision (Hemavision-28n, DNA diagnostic, Risskov, Denmark) 키트로 시행된 다중역전사중합효소연쇄반응(multiplex reverse-transcriptase PCR [RT-PCR]) 검사에서 28종의 유전자재배열에 대해서 모두 음

Corresponding author: Tae Sung Park, M.D., Ph.D.

https://orcid.org/0000-0003-4571-2346

Department of Laboratory Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-958-8674, Fax: +82-2-958-8609, E-mail: 153jesus@hanmail.net

Received: May 27, 2020

Revision received: September 11, 2020

Accepted: September 18, 2020

This article is available from https://www.labmedonline.org

© 2021, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://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.



Fig. 1. G-banded Karyotype analysis of the patient showed 46,XX,t(12;22)(p13;q12). The arrows indicate translocation of chromosomes 12 and 22.

성 결과를 보였다.

Cytarabine과 idarubicin으로 급성골수성백혈병에 대한 항암치료를 시행하였고, 5개월 뒤 추적 골수검사에서 완전 관해(complete remission) 판정을 받았으나, 다시 6개월 이후 추적 검사에서 일반 혈액검사에서 백혈구 $1.84 \times 10^9/L$, 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 $123 \times 10^9/L$ 로 범혈구감소증 소견을 나타내었다. 말초혈액도말 검사에서 3%의 모세포가 관찰되었고, 골수검사에서 67.0%의 모세포가 관찰되어 급성골수성백혈병의 재발이 의심되었다. 재발 당시 시행된 염색체검사서 분석한 20개의 분열중기세포에서 46,XX,t(12;22)(p13;q12)를 나타내었고(Fig. 1), 다중역전사중합효소연쇄반응 검사에서 진단 당시 검출되지 않았던 *MN1-ETV6* 유전자재배열 양성 소견을 나타내었다. TA 클로닝과 염기서열분석을 통해서 *MN1-ETV6* 융합유전자에 대한 분석을 시행하였고, *ETV6* 유전자의 exon 3 (NM_001987.4)과 *MN1* 유전자의 exon 2 (NM_002430.3) 사이의 융합절단점(fusion breakpoint)을 확인하였다(Fig. 2). 환자는 mitoxantrone, etoposide, cytarabine의 약제로 추가적인 유도항암화학요법(induction chemotherapy)을 시행하였으나, 완전 관해를 얻지 못하였고, 이후 혈연 공여자로부터 HLA 반 일치 동종조혈모세포 이식(haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)을 시행 받았다. 환자는 이식을 받고 5개월 후 급성골수성백혈병의 재발에서 회복되지 못하고 사망하였다.

고찰

급성골수성백혈병은 유전적으로 균일하지 않은(genetic heterogeneity) 복합적 질환군으로서 아형에 따라서 다양한 유전자재배열과 돌연변이가 검출된다[8]. 백혈병에서 동반되는 유전자재배열은 급성골수성백혈병의 진단과 치료 반응에 대한 평가 및 재발 여부 등의 판단 시 도움을 줄 수 있을 뿐만 아니라, *BCR-ABL1* 유전자재배열에서와 같이 tyrosine kinase inhibitor와 같은 약물의 표적 치료 타겟으로 활용되는 사례도 있다[9]. 따라서, 백혈병 진단에 동반되는 세포유전학적 및 분자유전학적 이상을 규명하는 것은 환자의 진단 및 치료와 직결될 수 있는 중요한 요소 중 하나라고 해도 과언이 아니다.

MN1-ETV6 유전자재배열은 희귀 유전자재배열의 일종으로 현재까지 전세계적으로 약 30례의 급성골수성백혈병과 골수형성이상증후군 및 골수형성이상/골수증식종양에서 보고되었다[1-3, 7]. *MN1-ETV6* 유전자재배열이 검출된 환자들의 임상적 특성으로는 백혈병 유발 및 항암제에 대한 치료 저항성과 다약제 내성[5, 6, 10], 생존 기간 감소와 관련 있다고 알려져 있으며, 적은 증례로 인해 동종골수이식의 효용성도 명확하게 밝혀져 있지 않다[3, 4, 7]. 주로 첫 진단 당시(de novo)에 다른 추가적인 염색체 이상을 동반하여 *MN1-ETV6* 유전자재배열이 검출되는 것으로 알려져 있으며 [3, 7], 항암 치료나 방사선치료 후에 이차적으로 발생되기도 한다 [3, 10, 11]. 본 환자는 특이하게도 급성골수성백혈병 진단 시 정상

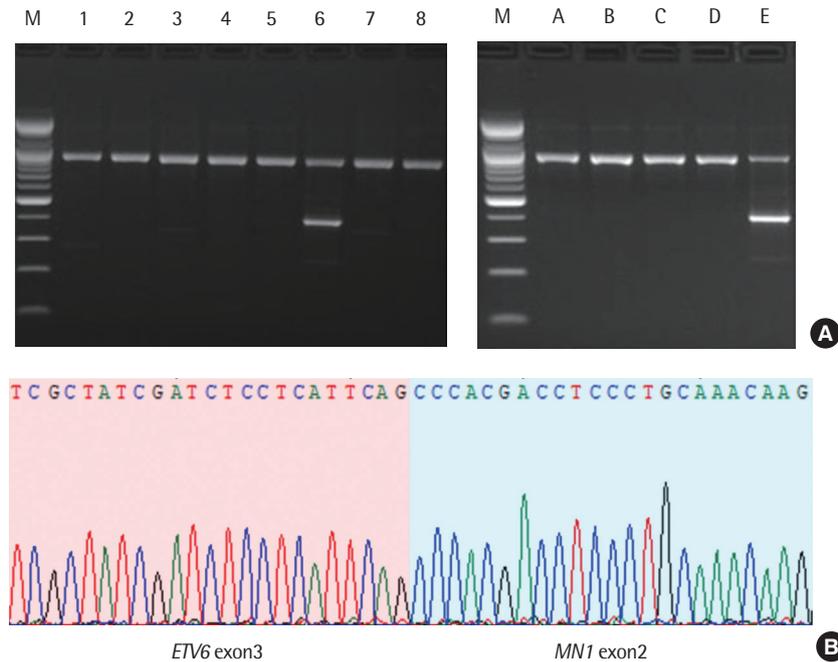


Fig. 2. (A) Multiplex RT-PCR results showing Master 6 and M6 Split-out E 409-bp band which targeted for *ETV6* exon3-*MN1* exon2 fusion gene. (B) Sequencing analysis RT-PCR product showing fusion between exon 3 of the *ETV6* (pink block) and exon 2 of *MN1* (blue block).

핵형을 나타내었으나, 이후 재발 시에 t(12;22) 및 *MN1-ETV6* 유전자재배열을 동반하였다. 재발과 연관된 정확한 병리 기전을 규명하기는 어려우나, 본 환자에서는 진단 당시 *MN1-ETV6*을 아클론(subclone)으로 가지고 있었거나, 치료 이후 저항성 획득과 연관되어 클론성 변화가 일어난 것으로 추정된다. 하지만, 본 증례에서 확인하였던 *ETV6* exon3-*MN1* exon2 유전자재배열은 primer 서열 정보가 공개되지 않은 Hemavision 키트에서 검출된 RT-PCR 결과물을 이용하여 TA 클로닝 하였기에, *MN1*의 주 기능 부위를 부호화하는 *MN1* exon1이 포함된 *MN1-ETV6* 유전자재배열을 확인하지 못하였고, 다만 reciprocal fusion인 *ETV6-MN1*만을 확인할 수 있었다[12].

최근 국내에서는 급성백혈병 환자의 진단에 차세대염기서열분석(next-generation sequencing)을 이용한 유전자돌연변이 검사가 활발하게 이루어지고 있다[13]. 본 증례에서와 같이 정상 핵형이었던 혈액암 환자에서 재발 시 유전자재배열 혹은 유전자돌연변이가 추가 검출될 수 있기 때문에, 항암치료 후 치료저항성과 연관된 클론 변화의 관점에서 보았을 때, 적극적인 진단적 접근이 필요한 것으로 사료된다. 따라서, 진단 시 정상 핵형을 나타낸 혈액암 환자의 경과 관찰 및 재발이나 치료 실패가 의심되는 경우들에 있어서도 다중역전자중합효소연쇄반응 검사 같은 분자유전학적 검사들이 적극적으로 시행될 수 있도록 하는 것은 궁극적으로 희귀 혈액암 환자들의 진단과 치료에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 노력을 지속함으로써, 개별 희귀 혈액암 환자들에 대한 추가

적인 진단 정보를 제공할 수 있게 할 뿐만 아니라, 장래에 제2의 *BCR-ABL1*과 같은 분자표적 치료의 대상이 될 수 있는 후보 유전자들을 혈액암 환자들에서 발굴해 나가는데 기여할 수 있을 것이다.

요 약

MN1-ETV6 유전자재배열은 급성골수성백혈병, 골수형성이상증 후군을 포함한 골수구계종양(myeloid neoplasm) 환자에서 매우 드물게 검출되며 일반적으로 진단 당시에 검출된다. 저자들은 급성골수성백혈병 진단 당시에는 정상 핵형이었으나, 항암치료 후 재발 시 *MN1-ETV6* 유전자재배열을 동반한 국내 첫 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. Buijs A, van Rompaey L, Molijn AC, Davis JN, Vertegaal AC, Potter MD, et al. The *MN1-TEL* fusion protein, encoded by the translocation (12;22) (p13;q11) in myeloid leukemia, is a transcription factor with transforming activity. *Mol Cell Biol* 2000;20:9281-93.

2. Buijs A, Sherr S, van Baal S, van Bezouw S, van der Plas D, Geurts van Kessel A, et al. Translocation (12; 22)(p13; q11) in myeloproliferative disorders results in fusion of the ETS-like *TEL* gene on 12p13 to the *MN1* gene on 22q11. *Oncogene* 1995;10:1511-9.
3. Shao H, Cen J, Chen S, Qiu H, Pan J. Myeloid neoplasms with t(12;22)(p13;q12)/*MN1-EVT6*: a systematic review of 12 cases. *Ann Hematol* 2018;97:417-24.
4. Shao H, Yang Q, Gong Y, Bai S, Zhang J, Wang Y, et al. [Molecular cytogenetic characterization of five patients with myeloid leukemia and t(12;22)(p13;q12)]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2019;36:112-5.
5. Nofrini V, Berchicci L, La Starza R, Gorello P, Di Giacomo D, Arcioni F, et al. *MN1-ETV6* fusion gene arising from MDS with 5q. *Leuk Res* 2011; 35:e123-6.
6. Chen S, Xue Y, Zhu X, Wu Y, Pan J. Minimally differentiated acute myeloid leukemia with t(12;22)(p13;q11) translocation showing primary multidrug resistance and expressing multiple multidrug-resistant proteins. *Acta Haematol* 2007;118:38-41.
7. Heim S, Mitelman F, eds. *Cancer cytogenetics: Chromosomal and molecular genetic aberrations of tumor cells*. 4th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2015.
8. Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017;421.
9. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018;93:1267-91.
10. Nakazato H, Shiozaki H, Zhou M, Nakatsu M, Motoji T, Mizoguchi H, et al. *TEL/MN1* fusion in a de novo acute myeloid leukaemia-M2 patient who showed strong resistance to treatment. *Br J Haematol* 2001; 113:1079-81.
11. Vieira L, Marques B, Ambrósio AP, Chumbo M, Reis AB, Junior EC, et al. *TEL* and *MN1* fusion in myelodysplastic syndrome: new evidence for a therapy-related event. *Br J Haematol* 2000;110:238-9.
12. Wang T, Chen X, Hui S, Ni J, Yin Y, Cao W, et al. Ectopia associated *MN1* fusions and aberrant activation in myeloid neoplasms with t(12;22)(p13;q12). *Cancer Gene Ther* 2020:1-9.
13. Kim IS, Lee JY, Kong SY, Lee ST, Huh J, Nam MH, et al. Revision of laboratory testing guidelines for initial diagnosis of hematologic neoplasms. *Lab Med Online* 2020;10:10-24.