

CASE REPORT

유방암 치료 후 발생한 이차성 급성 백혈병 7예

최영수 · 김기현 · 엄용화 · 박우찬

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

Seven Cases of Secondary Acute Leukemia Following Therapy of Breast Cancer

Youngsoo Choi, Kihyun Kim, Yonghwa Um, Woo-Chan Park

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Secondary acute leukemia is a rare and fatal complication after the treatment of breast cancer. Recently, we experienced 2 cases of acute leukemia that had developed during the follow-up period after adjuvant therapy of breast cancer. In addition, retrospective analysis of medical records of St. Mary's hospital, the Catholic University of Korea, revealed another 5 cases of secondary leukemia following the treatment of breast cancer. Total 7 cases of secondary acute leukemia of breast cancer were reviewed and summarized according to their clinical characteristics. The mean age at diagnosis of primary breast cancer was 38.9 years (range, 16-

49), and the average period from the completion of chemotherapy to the diagnosis of acute leukemia was 30.9 months (range, 11-40). The mean survival period of the 7 patients after diagnosis of leukemia was 4.6 months. Based on these findings, the risk of secondary leukemia following the treatment of breast should be considered in choosing chemotherapy and radiotherapy for the treatment of breast cancer especially in the young patients.

Key Words: Acute leukemia, Breast neoplasms, Secondary, Therapy

중심단어: 급성백혈병, 유방암, 이차성, 치료

서 론

현재 유방암의 치료는 유방 및 액외부 림프절에 대한 수술 및 방사선 조사 등의 국소적인 치료와 더불어 재발을 줄이기 위한 항암화학요법이나 항암내분비요법 등의 수술 후 보조 전신치료를 시행하는 것이 원칙이다.

1980년 이후 유방암 수술 후 보조요법으로 cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (5-FU)의 병합요법을 필두로 여러 병합 항암화학요법이 시행되어 왔고, 이로 인해 유방암 환자의 재발이 억제되고, 생존율이 향상되었다는 사실은 잘 알려져 있다.(1) 그러나 항암화학요법 치료제는 치료 효과와 함께 부작용으로 오심, 구토, 탈모, 호중구 감소, 발열 및 이차적 폐경에 의한 우울증 및 피로감 등의 여러 문제를 초래하며, 장기적으

로는 비록 드물지만 치명적인 혈액학적 부작용으로 이차성 급성 백혈병이나 골수 이형성 증후군 등이 발생할 수 있다.(2) 특히 유방암의 치료 후 발생하는 이차성 백혈병은 alkylating agent를 고용량으로 사용할 경우 발생률이 1%까지 보고되고 있으며, 예후는 매우 불량한 것으로 알려져 있다.(3,4)

최근 저자들은 유방암으로 수술, 방사선조사, 항암화학요법, 항암내분비요법 등의 치료를 받은 환자에서 발생한 백혈병 2예를 경험하였고, 본원 혈액종양내과에서 과거 경험한 5예를 포함하여 유방암에서 발생한 이차성 백혈병 7예를 모아 임상적인 특성을 보고하고자 한다.

증 례

가톨릭대학교 성모병원에서 후향적 의무기록 조사가 가능한 1992년 3월 이후 기록된 유방암 환자를 대상으로 하여 유방암 치료 후 발생한 이차성 백혈병 환자 7예를 확인하고 이들의 임상적 특성을 분석하였다. 이들 환자의 성별, 나이, 유방암 진단시기 및

책임저자: 박우찬

150-713 서울시 영등포구 여의도동 62, 가톨릭대학교 성모병원 외과
Tel: 02-3779-1035, Fax: 02-786-0802

E-mail: wcpark@catholic.ac.kr

접수일: 2009년 8월 29일 게재승인일: 2010년 1월 22일

병기, 항암화학요법의 종류와 투여 시기, 방사선 치료 및 항암내분비요법 여부 등의 조사와 함께 유방암 진단 및 치료 후부터 이차성 백혈병이 진단될 때까지의 기간, 백혈병 진단 후 생존기간 등도 함께 조사하였다. 백혈병의 진단은 혈액종양전문의에 의한 골수검사에서 병리조직학적으로 전체 백혈구 중 골수아세포의 분획이 20% 이상일 때를 기준으로 진단하였다.

유방암에서 발생한 이차성 백혈병 7예의 특성은 진단된 순서에 따라 Table 1에 정리된 바와 같으며, 이 중 6예는 이차성 급성 골수구성 백혈병이었고, 1예는 이차성 급성 림프구성 백혈병으로 확인되었다. 본원에서 유방암으로 진단받고 치료 중 발생한 백혈병은 2예였고, 나머지 5예는 다른 기관에서 유방암으로 진단받고 치료를 마친 후 백혈병이 진단되어 백혈병의 치료를 위해 본원으로 전원 된 경우였다

7예의 환자에서 유방암을 진단 당시의 평균 나이는 38.9세(16-49세)였으며, 진단 당시의 병기는 I기 1예, II기 5예, 미상 1예였다. 유방암 수술 후 투여 받은 항암화학요법은 CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) 3예, CAF (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil) 1예, FAC 1예, CEF (cyclophosphamide, epirubicin, 5-fluorouracil) 1예, EC (epirubicin, cyclophosphamide) 1예였으며 고용량으로 투여 받은 경우는 없었고 통상 사용되는 표준용량을 사용한 것을 조사되었다. 모든 예에서 alkylating agent인 cyclophosphamide가 사용되었으며, anthracycline계열인 doxorubicin이나 epirubicin은 4예에서 사용되었다. 방사선 치료는 3예에서 시행되었으며, 호르몬 치료는 호르몬 수용체가 양성인 모든 예에서 사용되었다.

Table 1의 2번 증례는 1990년 당시 16세의 나이에 좌측 유방암(T2N0M)으로 변형 근치적 유방절제술 후 6차례 CMF를 시행 받았고, 2002년 4월에는 우측 유방암(T2N0M0)이 진단되어 역시 변형 근치적 유방절제술 후 6차례 CAF 항암화학요법을 받았

던 환자였다. 시력 저하를 주소로 내원하여 시행한 검사 결과 중에서 빈혈과 함께 백혈구 증가증으로 골수 생검 시행하여 급성 림프구성 백혈병의 진단을 받아 본원으로 전원되었던 증례이다. 환자는 항암화학요법 시행 후 완전 관해를 보여 2003년 8월 골수이식을 시행하였으나 심폐합병증으로 2004년 4월 사망하였다.

Table 1의 6번 증례는 2005년 10월 우측 유방암(T2N0M0)으로 변형근치적 유방 절제술 후 4차례 FAC 항암화학요법을 시행 받았고 이후 toremifene으로 항암내분비치료를 받던 환자로 추적검사 중 시행한 혈액검사에 이상소견 보여 시행한 골수 생검으로 급성골수구성 백혈병으로 진단을 받고 전원 된 환자였다. 본원에서 항암화학요법을 시행 후 완전 관해를 보였으며, 최종 추적조사 당시 백혈병 진단 후 5개월이 경과된 상태로 생존하고 있었고, 향후 골수이식 예정이었다.

유방암을 진단 후 이차성 급성 백혈병 발생까지의 기간은 평균 66.4개월(25-242개월)이었고, 발생 당시의 연령은 평균 45.6세(29-61세)였다. 항암화학요법 약제를 투여 받은 후 백혈병이 발생하기까지의 기간은 평균 30.9개월(11-40개월)로 조사되었다.

Table 1의 7번째 증례는 1989년 타병원에서 우측 유방암으로 진단받고 변형근치적절제술 및 우측 쇄골상부 림프절제 방사선치료를 받은 과거력이 있었던 환자로 2006년 4월 본원에서 반대측 인 좌측에 유방암이 진단되어 변형근치적 유방절제술을 시행 받고, 2006년 10월까지 CMF 항암화학요법을 6차례 시행 받은 후 toremifene 복용 중, 2009년 3월 호흡곤란 및 빈혈로 내원하여 급성 골수구성 백혈병으로 진단받은 경우였다.

급성 백혈병 진단 시 초기 증상으로 7명 중 3명은 1개월 이상의 시력저하 및 지속적인 중등도의 두통, 어지럼증 등의 증상을 보였고, 3명은 호흡곤란 및 흉부 불편감 등 호흡기 증상을 호소하였으며, 시행한 혈액학적 검사에서 백혈구 및 절대 호중구를 비롯하여 혈소판과 적혈구 수치의 감소를 보였다. 이차성 급성 백혈병 진단

Table 1. Summary of cases of secondary acute leukemia following the treatment of breast cancer

Case	Breast cancer					Secondary acute leukemia			
	Age at diagnosis (yr)	Stage at diagnosis	Adjuvant chemotherapy	Adjuvant radiotherapy	Adjuvant hormonal therapy	Age at diagnosis (yr)	Type of leukemia	Interval from last chemotherapy to diagnosis (mo)	Time to death/final follow-up (mo)
1	41	I	Unkonwn	Yes	Tamoxifen	45	AML	39	12
2	16	IIA	CMF (6), CAF (6)	Yes	Tamoxifen	29	ALL	11	5
3	48	IIB	CEF (6)	Yes	Tamoxifen	51	AML	40	2
4	38	IIB	EC (4)	No	Tamoxifen	41	AML	32	3
5	49	Unknown	CMF (6)	No	Tamoxifen	51	AML	24	1
6	39	IIA	CAF (4)	No	Toremifene	42	AML	36	5 (Alive)
7	41	IIB	CMF (6)	Yes	Toremifene	61	AML	34	4 (Alive)

CMF=cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; CAF=cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil; CEF=cyclophosphamide, epirubicin, 5-fluorouracil; EC=epirubicin, cyclophosphamide; AML=acute myelocytic leukemia; ALL=acute lymphocytic leukemia.

후 생존기간은 평균 4.6개월이었고 최근에 발병한 2예는 진단 후 4-5개월이 경과한 현재 생존하고 있다.

고 찰

유방암 환자의 치료와 연관된 이차성 급성 백혈병에 대하여 Martin 등(5)의 연구에 따르면 유방암의 진단 나이 및 병기에 따른 이차성 급성 골수구성 백혈병의 발생률 연구에서 50세 이하의 젊은 연령군의 발생위험도가 4배 이상 높았고, 젊은 연령군 중에서 병기 1기에 비하여 3기의 위험도가 거의 3배로 높았으며, 이러한 결과는 더 집중적이고 많은 양의 항암화학요법 치료에 기인한다고 보고하였다. 본 연구에서는 이차성 급성 백혈병의 발생이 평균 46세로 비교적 젊은 연령에서 발생하는 결과를 보였으나, 병기에 있어서는 대부분이 II기 이하였다. Smith 등(4)은 1980년 중반에 시행된 National surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) 연구 자료를 이용하여 유방암 진단 후 발생한 이차성 백혈병을 일으키는 요인들을 분석하였는데, alkylating agent, topoisomerase II inhibitors, growth factor, 방사선 조사 등이 관련된 요인이라고 보고하였다. Alkylating agent는 세포유전학적으로 염색체 5번과 7번의 소실이나, 7번 염색체 장완의 소실을 발생시켜 급성 골수구성 백혈병이나 골수 이형성증을 발생과 관련하고, topoisomerase II inhibitor는 doxorubicin과 mitoxantrone, epipodophyllotoxin 등으로 11번 염색체의 장완의 전위(11q23)와 관련되어 백혈병을 일으킨다고 보고하였다. Fisher 등(6)과 Curtis 등(7)은 방사선 치료 역시 이차성 백혈병 발생의 위험요인으로 치료를 받지 않은 군에 비하여 2.4배의 높은 위험도를 보인다고 보고하였다. 이제까지 알려진 바는 없으나 본 연구의 증례에서는 항암화학요법뿐만 아니라 타목시펜을 주로 하는 항암내분비치료도 모든 예에서 이루어져 이로 인한 영향을 배제할 수 없을 것으로 추측된다.

여러 연구를 종합하면 유방암 환자에서 발생하는 이차성 급성 백혈병의 발생률은 0.17-0.95%로 보고되고 있으며, 이 중에서 이차성 급성 골수구성 백혈병은 0.11%의 발생률을 보이는 매우 드문 것으로 알려져 있다.(3,5-8) 또한 항암 화학요법 후 이차성 백혈병이 발생하기까지의 기간은 각각의 연구에서 Diamandidou 등(9)은 유방암 진단 후 66개월(22-113개월), 항암제 사용 후 36개월(31-120개월)로 보고하였고, Smith 등(4)은 38개월(1개월-10년)로 보고하였다. 본 기관의 연구에서도 항암제 사용 후 백혈병의 발생까지 평균 30.9개월(11-40개월)로 비슷한 결과를 보였다.

일차로 발생하는 급성 백혈병은 적절한 치료 시 완전 관해율이 70% 이상이며 40% 이상에서 장기간의 관해를 보이는 반면 이차

성 급성 백혈병의 예후는 그에 비해 매우 불량한 것으로 알려져 있다. Kaplan 등(3)은 이차성 급성 골수구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 골수이형성증의 진단 후 생존기간이 4-19개월로 보고하였으며, 본 기관의 연구에서도 평균 생존기간이 4.6개월(1-12개월)로 매우 불량한 것으로 나타났다.

본 연구 결과에서 유방암 치료 후 발생하는 이차성 백혈병은 비교적 젊은 연령군에서 발생하며, 평균 생존기간이 5개월 정도의 매우 불량한 예후를 보이는 치명적인 질환임을 알 수 있다. 따라서 유방암 환자에서 항암화학요법이나 방사선 치료 등을 시행할 때에는 드물지만 매우 치명적인 부작용인 이차성 백혈병을 고려하여 신중하게 선택하여 시행해야 할 것으로 판단되고, 치료 후 추적검사에서 이러한 부작용의 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
2. Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, Delaloge S, Shamsaldin A, Lina-sier C, et al. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:292-300.
3. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. Leukemia incidence following primary breast carcinoma treatment. *Cancer* 2004;101:1529-36.
4. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Clin Oncol* 2003; 21:1195-204.
5. Martin MG, Welch JS, Luo J, Ellis MJ, Graubert TA, Walter MJ. Therapy related acute myeloid leukemia in breast cancer survivors, a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:593-8.
6. Fisher B, Rockette H, Fisher ER, Wickerham DL, Redmond C, Brown A. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation: the NSABP experience. *J Clin Oncol* 1985;3:1640-58.
7. Curtis RE, Boice JD Jr, Moloney WC, Ries LG, Flannery JT. Leukemia following chemotherapy for breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50:2741-6.

8. Chaplain G, Milan C, Sgro C, Carli PM, Bonithon-Kopp C. Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2000;18:2836-42.
9. Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, Frye D, Witjaksono M, Hor-tobagyi GN. Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 1996;14:2722-30.