대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Volume 6, Number 2, June, 2000

골육종 환자에서 항암화학요법후 발생한 이차성 급성 골수성 백혈병
- 증례 보고 -

고신대학교 복음병원 정형외과학교실

김재도 · 김성대 · 손정환

골육종 환자에서 항암 화학요법 후 후기 합병증으로 발생하는 이차성 급성 골수성 백혈병은 드물지만 본 교실에서 한 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

1995년부터 1999년까지 골육종 진단후 항암 화학요법을 받은 77명의 환자중에서 이차적으로 발생한 급성 골수성 백혈병 1례를 경험하였고 이를 다른 문헌과 비교하여 원인 및 결과를 분석하였다. 17세 남자로 대퇴골 원위부의 골육종으로 진단받고 항암 화학요법 완료 후 28개월만에 환자의 혈액화학 검사상 백혈구의 심한 증가(20만개 이상)와 혈소판 감소를 보였고 골수 흡인생검 및 말초 혈액 도말 검사에서 단구양 미성숙 세포(monocytoid immature cell)와 아세포(blast) 및 전단구 세포(promonocyte)의 심한 증가를 보여 항암 화학요법 후 이차적으로 발생한 급성 골수성 백혈병(AML M4)으로 진단하게 되었다. 항암화학 요법후 이차적으로 발생하는 급성 골수성 백혈병은 그 발생빈도는 미미하지만 조기 진단 및 치료가 이뤄지지 않으면 높은 이환률과 치사율을 보이는 치명적인 질환이며 발생가능성을 충분히 인식하고 항암 화학요법후 주기적 추시 관찰 및 적절한 검사 그리고 발병시 신속한 치료가 필요할 것으로 판단 된다.

색인 단어 : 골육종, 항암화학요법, 이차성 급성 골수성 백혈병

서 론

최근 항암 치료약제 및 치료요법에 많은 발전이 있었고, 여러가지 종양 환자들을 대상으로 항암요법을 시행하는 경우가 많아졌으며, 이로 인한 합병증도 많이 보고되고 있으나 골종양에서 항암 화학 요법후 이차적으로 발생한 급성 백혈병에 대한 보고는 매우 드물다[2,5]. 아직까지 발생원인은 분명하게 밝혀지지 않고 있으나 이차성 백혈병이 발생한 대부분의 환자들은 adriamycin과 cisplatin agent의 항암화학요법을 받은 환자였다는 보고가 있다[2]. 국내에서 항암 화학 요법후 발생한 이차성 급성 백혈병에 대한 보고는 드물었으며 본 교실에서 경험한 골육종 환자에서 항암 화학요법후 발생한 이차성 급성 골수성 백혈병 1례를 보고하는 바이다.

※통신저자 : 김 재 도
고신대학교 복음병원 정형외과학교실
부산광역시 서구 암남동 34번지
Tel : 051) 240-6467, Fax : 051) 243-0181, E-mail : jdkim@ns.kosinmed.co.kr

증례 보고

17세된 남자 환자가 3년전 스포츠 손상후 발생한 좌측 슬관절의 동통을 주소로 내원하여, 시행한 단순 방사선 및 자가공명영상 촬영상 악성 골종양이 의심되었고, 절개생검(incisional biopsy)상 좌측 원위 대퇴골의 골육종(osteosarcoma, epithelioid type)으로 진단되었다(Fig. 1,2,3). 술전 항암 화학요법으로 2회에 걸쳐 methotrexate 60gm, cis-platin 270㎎, adriamycin 180mg을 정맥 투여후 종양의 광범위 절제술 및 Kotz's형 종양 대치물 삽입술(Kotz's modular tumor prosthesis)을 시행하였고 술후 항암 화학요법으로 4회에 걸쳐 methotrexate 128㎎, ifosfamide 67000㎎, adriamycin 210㎎을 정맥투여 하였다(Fig. 4). 술후 항암 화학요법중 2회째에 급성 간염 및 간비대 소견을 보였고 항암 화학요법때마다 약제에 의한 serum-AST, S-ALT 수치증가 소견을 보여 이에 대한 치료를 하며 항암 화학요법을 끝냈다. 환자는 이후 외래에서 지속적인 추시 관찰 중이었으며 이학적 검사상 관절운동범위는 슬관절 신전 0도, 굴곡 110도로 관찰되었고 주기적인 추시 단순 방사선 촬영과 골주사 검사 및 흉부 컴퓨터 단층 촬영상에 국소재발이나 폐전이 소견은 관찰되지 않았다. 이후 건강하게 지내다가 항암 화학요법 완료후 2년 4개월만에 좌측 대구치(molar teeth) 발치술후 생긴 잇

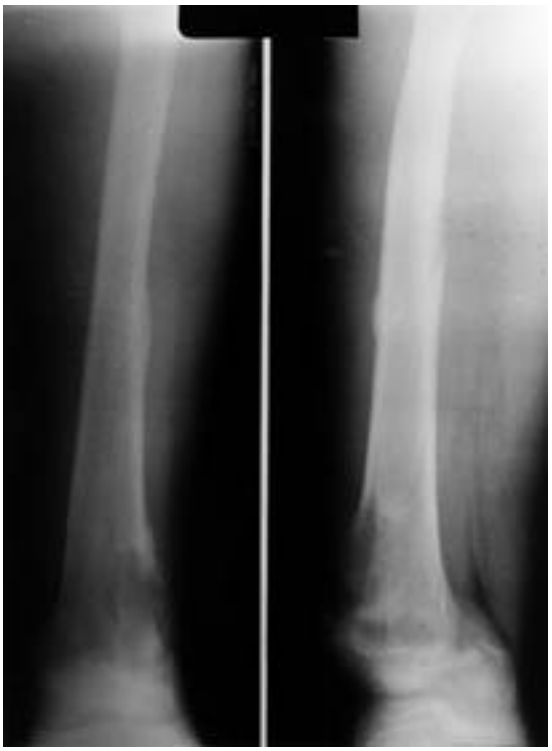

Fig. 1. Initial anteroposterior and lateral radiographs of the left distal femur of a 17-year-old male demonstrate an osteolytic lesion in the distal femur, with a pathologic fracture, poorly defined margin, amorphous densities and periosteal reaction.

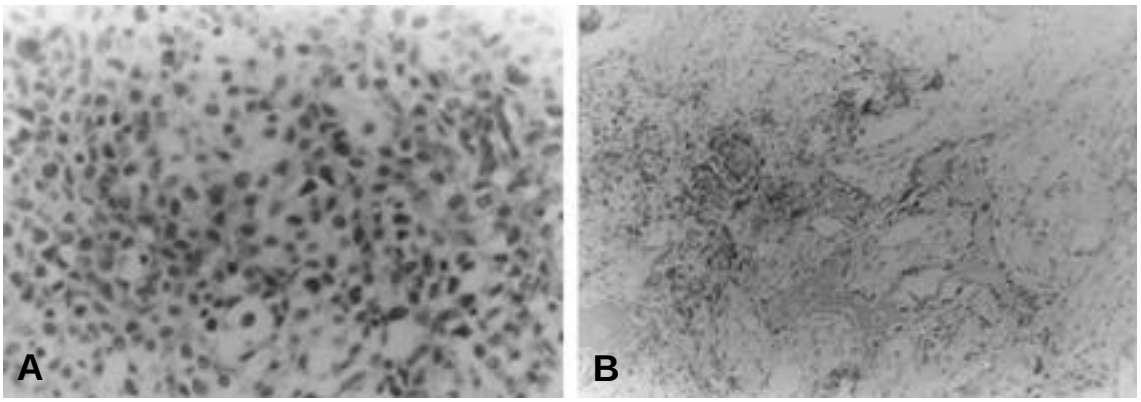

Fig. 3. Initial open bone biopsy demonstrates

A. Anaplastic small round cells arranged in single or clusters producing osteoid matrix. In some area bizarre tumor giant cells are seen(H-E stain, ×200).

B. Hemorrhagic necrosis(H-E stain, ×100).

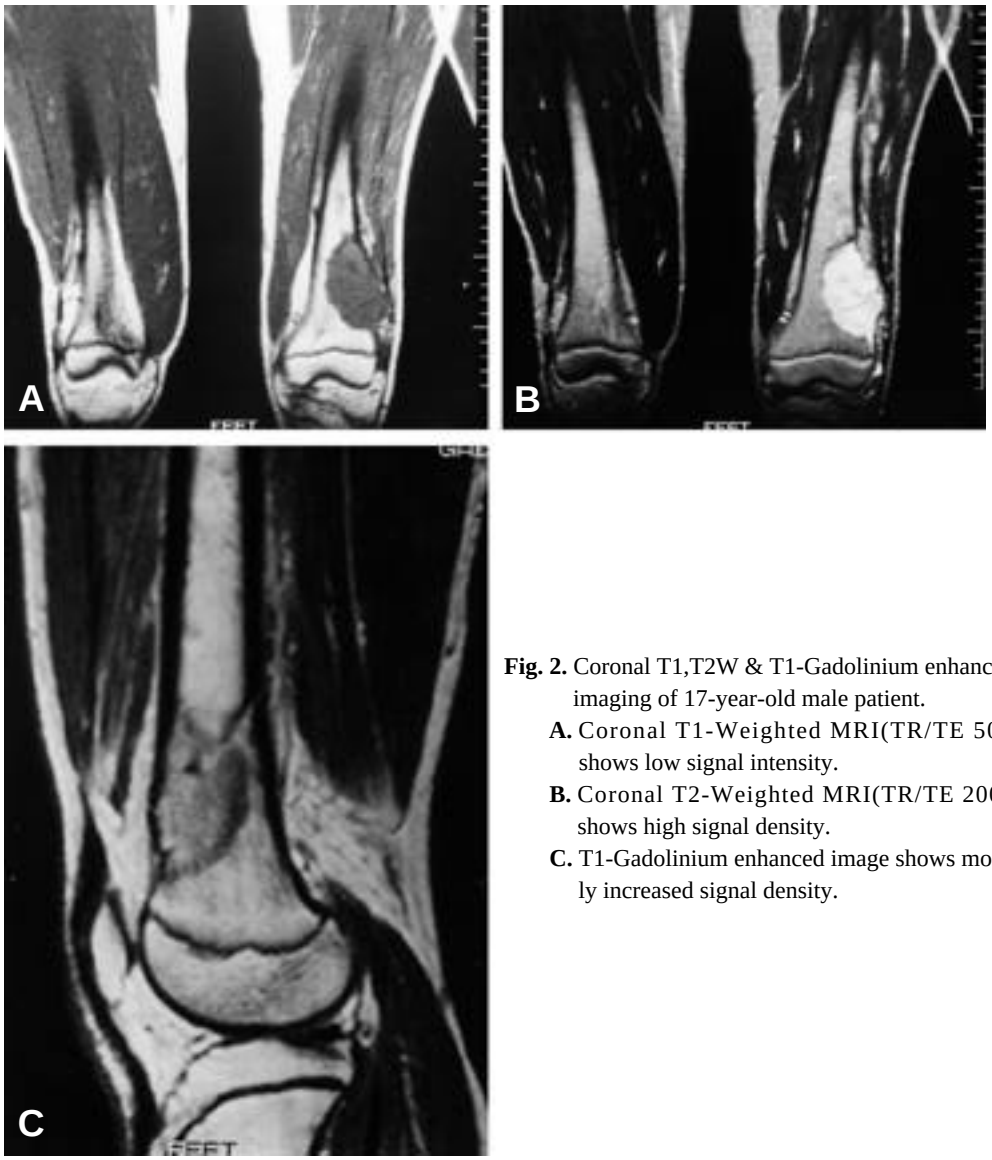

Fig. 2. Coronal T1,T2W & T1-Gadolinium enhanced MR imaging of 17-year-old male patient.
A. Coronal T1-Weighted MRI(TR/TE 500/12) shows low signal intensity.
B. Coronal T2-Weighted MRI(TR/TE 2000/80) shows high signal density.
C. T1-Gadolinium enhanced image shows moderately increased signal density.

몸의 비후와 구강내 궤양 및 전신 열감을 주소로 응급실로 내원하였다. 응급실 내원당시 생체징후상 혈압 110/70㎜Hg, 심박동수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5 C이었고 혈액 화학 검사상 WBC 200,700/㎕, Hb 8.0g/dL, Hct 30.6%, Platelet 50,000/㎕, PDW 11.7%, ESR 4㎜/hr, serum AST/ALT 111/27I IU/L, ALP 246 U/L, LDH 2056 IU/L로 빈혈 및 혈소판 감소증, 백혈구 증다증 소견을 나타냈으며 WBC의 differential count 상에서도 blast와 immature cell의 우세를 보였으며 이후 추시 검사에서도 비슷한 결과를 보였다. 혈액화학검사 결과로 급성 백혈병이 의심되어 사망 3주전에 우측장골에서 골수 흡인천자 및 생검을 시행하였다. 골수 검사시 환자의 말초혈액 도말검사에서 백혈구는 단구양 미성숙 세포(monocytoid immature cell)와 아세포(blast)의 증가로 비정상 소견을 보였다(Table 1, Fig. 5). 과립백혈구(granulocyte)는 미성숙한 양상을 보였으며, 1%의 후골수세포(metamyelocyte), 3%의 골수세포(myelocyte), 2%의 전골수세포(promyelocyte), 49%의

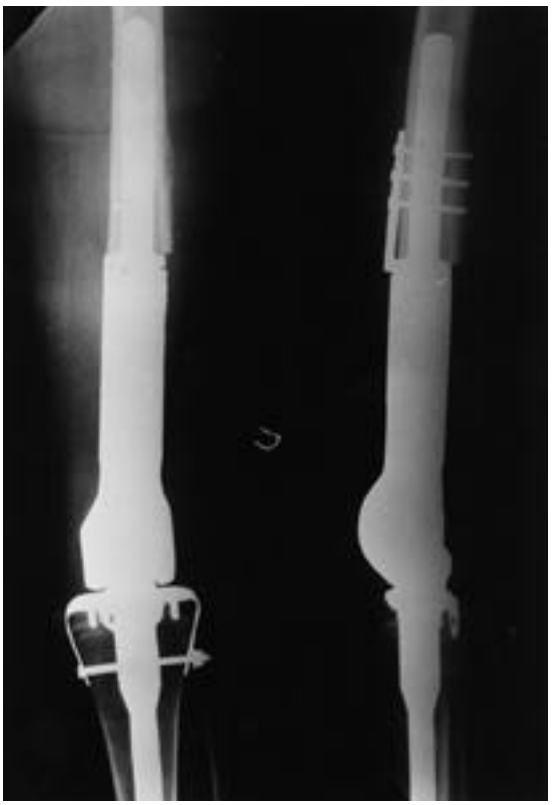

Fig. 4. Postoperative anteroposterior radiograph of left femur shows Kotz's type modular tumor prosthesis.

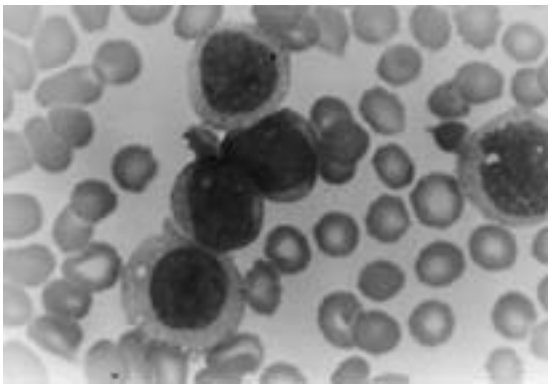

Fig. 5. Peripheral blood smear shows monocytoid immature cells and blasts(Wright stain, ×1000).

전단구세포(promonocyte), 31%의 아세포(blast)를 보였으며, 혈소판은 수적으로 뚜렷한 감소를 보였다.

골수검사에서는 골수세포의 과다증식(hypercellularity)을 보였으며 거의 대부분이 정상적인 조혈세포 대신에 단구성 아세포(monocytic blast)로 대치되어 있었다(Table 2). 그리고 이들은 주름진 핵(folded nuclei)들과 청회색의 세포질(gray-blue cytoplasm) 그리고 미세한 아주르친화성 과립구(azurophilic granule)들로 이루어진 성숙도를 보이고 있었다(Fig 6). 이들 아세포는 약 50%에서 myeloperoxidase 반응에서 약한 양성을 보였고 non-specific esterase에 강하게 양성을 보였으며 단구성 미성숙 세포의 50% 이상에서 fluoride에 성장이 억제됨을 보였다.

백혈병 세포의 세포면역 표지자 검사(immunophenotype) 유세포 혈구분석기(flow cytometry)로 시행하였으며, 이용한 단클론 항체(monoclonal antibody)는 Table 3과 같이 이용하였다. 분리된 단핵구성 세포 표현은 CD13, CD33, CD14와 HLA-DR로 골수 단구성 클론의 소견을 보였다. 상기의 검사결과를 바탕으로 본 증례에서는 골육종 환자에서 항암 화학요법후 이차적으로 발생한 급성 골수성 백혈병 제 4형(AML M4 subtype)으로 진단하였다.

Table 1. Peripheral blood findings

Lab	Results
WBC(×10³/μL)	248.70
RBC(×10⁶/μL)	4.27
Hb(g/dL)	11.5
Hct(%)	37.7
MCV(fL)	88.4
MCH(pg)	26.9
MCHC(g/dL)	30.5
PLT(/μL)	34
Reticulocyte(%)	13
Diff Count(%)	
Band neutrophil	1
Segmented neutrophil	0
Lymphcyte	9
Monocyte	4
Eosinophil	0
Basophil	0
Metamyelocyte	1
Myelocyte	3
Promyelocyte	2
Blast	31
Immature cell	49

Table 2. Bone marrow differential count

Cell Type	Results(%)
Blast	0
Promyelocyte	0
Myelocyte	0.5
Metamyelocyte	0
Band neutrophil	0
Segmented neutrophil	0.5
Eosinophil	0
Basophil	0.2
Lymphocyte	6.6
Monoblast	60.8
Promonocyte	28.4
Monocyte	0
Pronormoblast	0
Plasma Cell	0.9
Histiocyte	1.2
Immature Cell	0

Table 3. Immunophenotying studies of leukemic cells

CD	Positivity(%)
Lymphocytic-T Lineage	
CD3	3.4
CD7	2.8
CD10	0.5
Lymphocytic -B Lineage	
CD19	0.8
CD20	negative
HLA-DR	60.7
Non-Lymphocytic Markers	
CD13	30.5
CD14	40.4
CD33	85.8
CD34	2.23
Additional Markers	
SIg	negative
Cytoplasmic μ	negative
Tdt	negative

*CD; Cluster Designation
†SIg; Surface Imminogloblin
‡Tdt; Terminal deoxynucleotidyl transferase

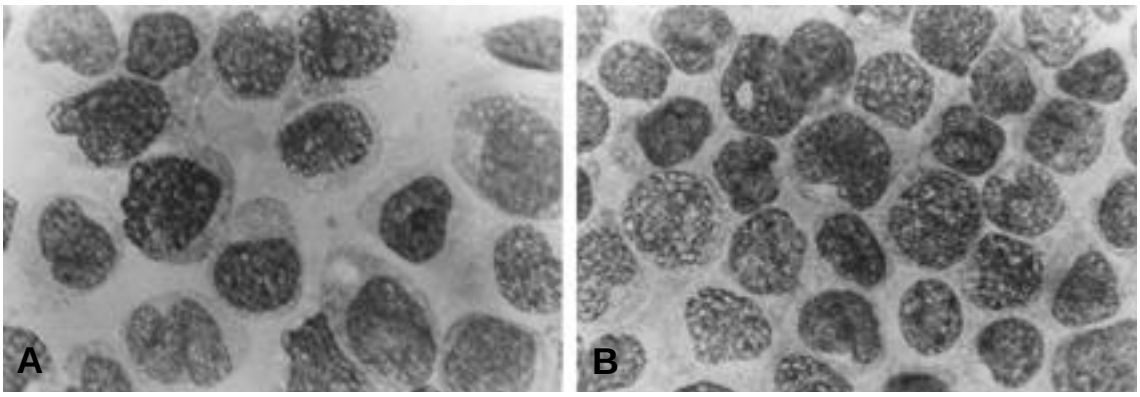

Fig. 6. Bone marrow aspiration(A,B) demonstrate monocytoid immatured cells showing maturation with folded nuclei, gray-blue cytoplasm and fine azurophilic granules suggesting acute myeloid leukemia(Wright stain, ×1000).

고 찰

백혈병은 모든 종양환자의 약 3% 정도 비율을 차지하며 급성 골수성 백혈병은 그 중에서 46%를 차지하는 질환으로 FAB 분류상 급성 골수성 백혈병(AML) M2, M4, M5 subtype이 대부분을 차지한다. 발병 빈도는 연 10만명당 2.3명이란 보고가 있으나[3,11], 골육종에서 항암 화학요법을 시행한 후 이차적인 급성 골수성 백혈병이 발생되었다는 보고는 흔하지 않으며[5,6,8], 국내에서 보고된 경우는 드물다.

급성 골수성 백혈병의 원인 인자는 유전적이나 방사선의 직업적 노출 및 바이러스, 약제에 의한 경우로 알려져 있으며 현재까지 alkylating제제(cyclophos-

phamide, chlorambucil, melphalan, nitrogen mustard, azathioprine, vinblastine, procarbazine)가 이차성 급성 백혈병 발생과 연관된 주된 약제로 알려져 있으며 다른 항암제로 methotrexate, vinblastine, uracil mustard, thiotepa 등도 연관되었다는 연구도 있다[1,5,7]. 항암 화학요법후 이차성 급성 골수성 백혈병이 유발되는 원발성 질환으로는 다발성 골수종(multiple myeloma), 난소 악성종양(ovarian carcinoma), 호지킨씨 질환(Hodgkin's disease), 비호지킨씨 질환(Non-Hodgkin's lymphoma), 진성 적혈구 증가증(polycythemia rubra vera) 등이 알려져 있으나 최근 국외 문헌상에 골육종에서 항암화학요법이후 이차성 급성 백혈병이 발생되었다는 보고가 있어 골육종도 항암 화학요법 시행 후 이차성 백혈병이 발생되는 원발 질환으로 추가되어야 할 것이다[5-7].

CDDP(Cis-Diamminedichloroplatinum)의 이차성 백혈병 발현에 대한 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 돌연변이의 유발원(mutagenicity)으로 작용하고 염색체 이상을 초래하며 자매 염색분체 교환(sister chromatid exchange)에 관여한다는 연구도 있다[6]. M.D. Andersen Cancer Center에서 1944년에서 1989년까지 항암화학요법을 시행한 392례의 골육종 환자들을 대상으로 한 연구에서 cisplatin regimens과 non-cisplatin regimens을 비교한 결과 cisplatin regimens에서만 2례의 급성 골수성 백혈병이 발생되었고 cisplatin의 축적농도는 각각 900㎎/㎡, 1,500㎎/㎡이었다는 보고에서 cisplatin이 alkylating 작용을 갖는 항암제로서 급성 골수구성 백혈병의 원인 약제라고 보고하였다[6]. 본 증례에서는 cisplatin의 축적농도가 270㎎/㎡으로 위의 연구 결과보다 낮은 소견을 보였지만 본 증례에서도 cisplatin가 이차성 백혈병의 발생 원인 약제라고 생각할 수 있겠다.

또한 de novo AML과 secondary AML과의 구분은 명확하지 않지만 항암 화학요법후 이차적으로 발생한 급성 백혈병의 경우 저이배체(hypodiploidy) 또는 고이배체(hyperdiploidy) 같은 염색체 이상 및 핵형 분석에서 염색체 5번 또는 7번의 부분 또는 완전소실 소견을 보인다는 보고[10,11]가 있었고 젊은 사람으로 증상의 발현기간, 항암 화학요법의 과거력 및 전백혈구기(preleukemic phase)나 골수이형성(myelodysplastic) 부재는 이차성 백혈병의 특징으로 보고되었는데[3], 본 증례에서는 환자 사망으로 인하여 염색체 핵형분석을 시행하지 못했지만 위의 보고를 종합해 볼 때 항암 화학요법후 발생한 이차성 급성 백혈병으로 판단하는 것이 합당하다고 판단 된다.

그리고 adriamycin을 포함한 항암 화학요법 치료 후 발생한 이차적인 백혈병 발생에 관한 연구에서 염색체 검사상 t(8;21), inv(16), t(15;17)이나 11q23 균형전위(translocation)등이 보고되었고 M4 또는 M5가 대부분이라고 하였다[8,9]. 그러므로 본 증례에서는 역시 M4 아형으로 판명되어 위의 연구와 일치하였다.

Sima 등[6]은 골육종 환자에서 항암 화학요법 후 2례의 이차적 골수성 백혈병 발생을 보고하였는데, 한 례는 AML M4이고 다른 한 례는 AML M2라고 보고하였으며, Hilde와 Gregor 등[4]은 골육종 환자보고에서 1례의 AML M5a를 보고하였다. 본 교실에서는 1994년부터 1999년까지 77례의 골육종 환자를 대상으로 methotrexate, cisplatin, ifosfamide, adriamycin를 이용한 항암화학요법을 시행하여 이중 1례에서 이차성 급성 골수성 백혈병이 발생하였다. 현재까지 methotrexate, cisplatin, ifosfamide 및 adriamycin 모두가 이차성 백혈병 발생에 관련이 있는 것으로 보고되었지만 본 증례에서는 각각의 약제중 어느 약제가 이차성 백혈병 발현에 기여했는지에 대해서 확실하게 규명할 수 없을 것으로 판단된다.

항암 화학요법후 이차성 백혈병 발생의 기간은 항암 화학요법 완료후 대략 3년에서 6년(평균 48~72개월)이내로, 염색체 이상은 약제 노출후 1~3년으로 알려져 있었는데[5], 본 증례에서도 골육종 진단후 39개월, 항암화학요법 완료 후 28개월만에 이차성 급성 골수성 백혈병이 발생하였으므로 이상의 보고와 유사한 결과를 보였다.

환자의 생존에 가장 큰 영향을 주는 인자는 화학요법후 완전 관해로의 도달여부인데 백혈병 진단후 1개월 이상 Hb 10g/dL 이하의 빈혈이나 백혈구 증가증, 10만개 이하의 혈소판 감소증, 골수 아세포의 증가, 이전의 세포독성 항암화학요법 경력, 복합적인 세포유전이상이 존재하면 예후가 나쁘며, 너무 어리거나 60세 이상의 연령은 고위험 인자(high

risk)이며, 종양치료를 위해 사용된 세포독성 약제나 방사선 치료후 생긴 이차성 급성 골수성 백혈병으로 10만개 이상의 백혈구, 고령, 간비대증(hepatomegaly), 고빌리루빈증(hyperbilirubinemia), 저피브리노젠증(hypofibrinogenemia)은 관해기내에 사망할 가능성이 높다는 보고가 있다[7]. 젊은 나이에 백혈구 수치가 낮을 때 치료에 반응을 잘하며, 염색체 이상중에서 특히 t(8;21)과 t(15;17), 그리고 inv 16은 예후가 좋으나 t(4;11)과 t(9;22) 염색체 핵형은 치료에 반응을 잘하지 않아 예후가 나쁘다는 보고가 있었고[8,9], 또한 연령이 증가할수록 이차적인 급성 골수성 백혈병의 가능성이 증가하며 이러한 급성 백혈병에서는 세포 유전적인 연구에서 처럼 염색체 5, 7, 8번의 비정상 소견을 보인다고 하였다[6]. 본 증례에서는 젊은 나이로 원발성 질환이 골육종이었고 골육종에 대한 항암 화학요법을 시행한 상태였으며, 백혈병 진단후 심한 백혈구 증가(WBC 200,000/㎕), 빈혈(Hb 8.0g/dL), 혈소판 감소(platelet 50,000/㎕)소견을 보였으므로 예후가 좋지 않을것으로 판단되었다.

골육종의 항암 화학요법후 발생한 급성 골수성 백혈병에 대한 항암 화학요법은 구강 및 항문주위 감염으로 인해 시행하지 못하였고 항생제 요법 등의 보존적 치료만 시행하였으며, 검체의 불충분으로 인하여 염색체핵형이 판명되지 않아 핵형분석에 따른 예후를 판단하기가 불가능하였으나 치료에 반응이 좋지 않을 것으로 예측할 수 있었다. 본 증례에서는 비정상적인 백혈구 증가와 혈소판 감소로 인하여 급성 백혈병의 치료를 시작하기 전에 폐렴과 폐혈증으로 결국 사망하였다.

요 약

본 교실에서는 골육종 환자에서 항암 화학요법으로 methotrexate, doxorubicin(adriamycin), cisplatin, ifosfamide로 치료 완료후 28개월만에 발생한 이차적인 급성 골수성 백혈병 제 4형(AML M4)으로 진단된 증례로 항암 화학요법후 발생한 이차성 급성 골수성 백혈병에 대하여, 그 발생 빈도는 미미하지만 환자 및 치료자 모두 그 발병 가능성을 충분히 인식하는 것이 필요하고, 항암 화학요법후 혈액화학검사등을 포함한 주기적인 추시관찰이 반드시 필요하며 동시에 이 질환의 발생시 적절한 검사 및 신속한 치료를 시행하는 것이 중요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1) **Carlos Panizo, Ana Patino, M[a] Jose' calasanz, Jose' Rifo'n, Luis sierrasesumaga, and Eduardo Rocha** : Emergence of secondary acute leukemia in a patient treated for osteosarcoma: Implication of germline TP53 mutation. Med. Pediatr. *Oncol*. 30:165-169, 1998.

2) **Fenaux P, Jouet JP, Bauters F, et al** : Translocation t(9;11)(p21;q23) with acute myelomonocytic leukemia after chemotherapy for osteosarcoma : Good response to antileukemic drugs(letter). *J Clin Oncol* 5: 1304-1305, 1987.

3) **Fenaux P, Lucidarme D, Lai JL and Bauters F** : Favorable cytogenic abnormalities in secondary leukemia. *Cancer* 63 : 2505-2508, 1989.

4) **Hilde Demuynck, Gregor E. G. Verhoef, et al** : Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13) following anthracycline-based therapy for nonmetastatic osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 82: 103-105, 1995.

5) **Jacobs AD, Gale RP** : Acute myelogenous leukemia following radiation therapy and chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 68: 909-911, 1984.

6) **Jeha S, Jaffe N, Robertson R** : Secondary acute nonlymphoblastic leukemia in two children following treatment with a cis-diamminedichloroplatinum-II-based regimen for osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 20: 71-74, 1992.

7) **Pappo A, Schneider NR, Sanders and Buchnan GR** : Secondary myelodysplastic syndrome complication therapy for osteogenic sarcoma. *Cancer* 68: 1373-1375. 1991.

8) **Pedersen-Bjergaard J, Sigsgaard TC, Nbielsen D, et al** : Acute monocytic or myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epi-doxorubicin and cisplatin or cyclosphosphamide for breast cancer. *J Clin Oncol* 10:1444-1451,1992.

9) **Quesnel B, Kantarjian H, Pedersen-Bjergaard J, et al** : Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;21), inv(16) and t(8;16): A report on 25 cases and review of the literature. *J Clin Oncol* 11: 2370-2379, 1993.

10) **Robert J, Mayer** : Current chemotherapeutic treatment approach to the management of previously

untreated adults with de novo acute myelogeneous leukemia. seminar. *Oncology*. 14, No 4(December), 384-396, 1987.

11) **Rowley JD, Potter D** : Chromosomal banding patterns in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 47: 705-721,1976.

Abstract

Secondary Acute Myeloid Leukemia after Chemotherapy in an Osteosarcoma Patient - A Case Report -

Jae Do Kim, M.D., Seong Dae Kim, M.D., Jung Hwan Son, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University Gospel Hospital, Pusan, Korea

In the case of osteosarcoma, secondary acute myeloid leukemia which occurs as the consequences of the complication of chemotherapy, is rare. We are reporting the case that we have recently experienced in the laboratory.

A case of secondary acute myeloid leukemia have been occurred to among 77 patients who have been diagnosed as osteosarcoma and received chemotherapy from 1995 to 1999. This case was compared with the cases of other reports for the analysis of its cause and results.

A 17-year-old man was diagnosed as a osteosarcoma in the distal part of femur, and recieved chemotherapy. Within 28months, the hematological analysis of the case indicated the severe increase in the number of the white cell (over 200,000) and the profound decrease in the number of platelets. A test of bone marrow needle aspiration and peripheral blood smear showed a tremendous increase in the number of the monocytoid immature cell, which mostly are blasts and promonocytes. Due to this clinical results, the case was diagnosed as the secondary acute myeloid leukemia after the chemotherapy.

The frequency of occurrence of secondary acute myeloid leukemia after chemotherapy is quite phenomenal. But the disease could be fatal leading to a high rate of morbidity and mortality without early diagnosis and treatment. Hence, an enough recognition of the possibility of its development, the periodical observation and inspection after chemotherapy and an immediate treatment in the case of occurrence are essential.

Key Words : Osteosarcoma, Chemotherapy, Secondary acute myeloid leukemia

Address reprint requests to
Jae Do Kim, M.D.
Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University Gospel Hospital
#34 Amnam-dong, Suh-ku, Pusan, 602-703, Korea
Tel : 82-51-240-6467, Fax : 82-51-243-0181, E-mail : jdkim@ns.kosinmed.co.kr