

## AML1-ETO 양성인 양표현형 급성 백혈병의 1예

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>진단검사의학교실, <sup>3</sup>병리학교실

서주희<sup>1</sup> · 이해원<sup>1</sup> · 임주은<sup>1</sup> · 정주원<sup>1</sup>  
최종락<sup>2</sup> · 양우익<sup>3</sup> · 민유홍<sup>1</sup>

### A case of biphenotypic acute leukemia with expression of the AML1-ETO gene rearrangement

Ju Hee Seo, M.D.<sup>1</sup>, Hye Won Lee, M.D.<sup>1</sup>, Ju Eun Lim, M.D.<sup>1</sup>, Joo Won Chung, M.D.<sup>1</sup>,  
Jong Rak Choi, M.D.<sup>2</sup>, Woo Ick Yang, M.D.<sup>3</sup> and Yoo Hong Min, M.D.<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Laboratory Medicine and <sup>3</sup>Pathology,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Biphenotypic acute leukemia (BAL) is a subtype of acute leukemia that expresses two different immunophenotypic lineages, most commonly myeloid and either B- or T-lymphoid lineages. This entity has been defined by a scoring system proposed by the European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). The prognosis of BAL is regarded as being worse than either acute lymphoid or myeloid leukemia that does not show lineage ambiguity. However, a treatment strategy for BAL has not yet been established. We experienced a case of BAL with the t(8;21) translocation, a favorable cytogenetic rearrangement in acute myeloid leukemia (AML). The patient was successfully treated with cytarabine and anthracycline for induction and consolidation. The quantitative value of the AML1-ETO gene decreased after achieving complete hematologic remission. Thus, the AML1-ETO gene rearrangement in BAL may be associated with an acceptable response to the treatment strategy for AML. (Korean J Med 76:617-621, 2009)

**Key Words:** Biphenotypic acute leukemia; AML1-ETO fusion protein; Human

### 서 론

급성 백혈병(acute leukemia)은 크게 두 개의 군으로 분류되며, 표면(surface) 또는 세포질 내 항원(cytoplasmic antigen)의 표현형에 의해 골수성 또는 림프구성으로 구분된다. 최근 연구에 의하면 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)이 약 48%, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoid leu-

kemia, ALL)이 약 46% 차지하며 골수성의 경우 대부분 CD13, CD33이 발현되며 림프구성의 경우 CD20, CD7 등이 흔히 존재한다<sup>1)</sup>. 그러나 드물게 골수구계 및 림프구계 두 가지의 아세포군을 동시에 가지는 경우와 한 개의 아세포군에 골수구계와 림프구계 항원이 함께 발현되는 경우 등 백혈병 세포의 기원을 정확하게 판단할 수 없을 때가 있다. 세계보건기구(WHO)의 분류체계에서는 전자를 양계통성 백혈병(bilineal

• Received: 2008. 5. 19

• Accepted: 2008. 7. 1

• Correspondence to Yoo Hong Min, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail: minbrmmd@yuhs.ac

acute leukemia)라고 명명하였으며, 후자는 양표현성 급성 백혈병(biphenotypic acute leukemia, BAL)이라고 명명하였다. 그리고 이들을 ‘모호한 계통의 급성 백혈병(acute leukemia of ambiguous lineage)’의 아형으로 분류하였다. BAL의 진단에는 일반적으로 European Group for the Immunological Characterization of Acute Leukemias (EGIL)에서 발표한 평점시스템(scoring system)이 이용된다<sup>2)</sup>. 최근에 급성 백혈병의 진단과 치료과정에 있어 특히 염색체이상의 중요성이 강조되고 있으며 이에 대한 연구도 활발히 진행되고 있으나, BAL에서의 임상적 의미는 밝혀져 있지 않다. 저자는 급성 골수성 백혈병에 있어 좋은 예후인자로 알려진 AML1-ETO 유전자 재배열을 BAL 환자에서 발견하였고, 급성 골수성 백혈병에 준한 항암화학요법으로 성공적으로 완전관해에 도달한 경험이 있어, 본 저자는 양표현형 급성 백혈병에 있어 문헌고찰과 함

께 보고하는 바이다.

## 증 례

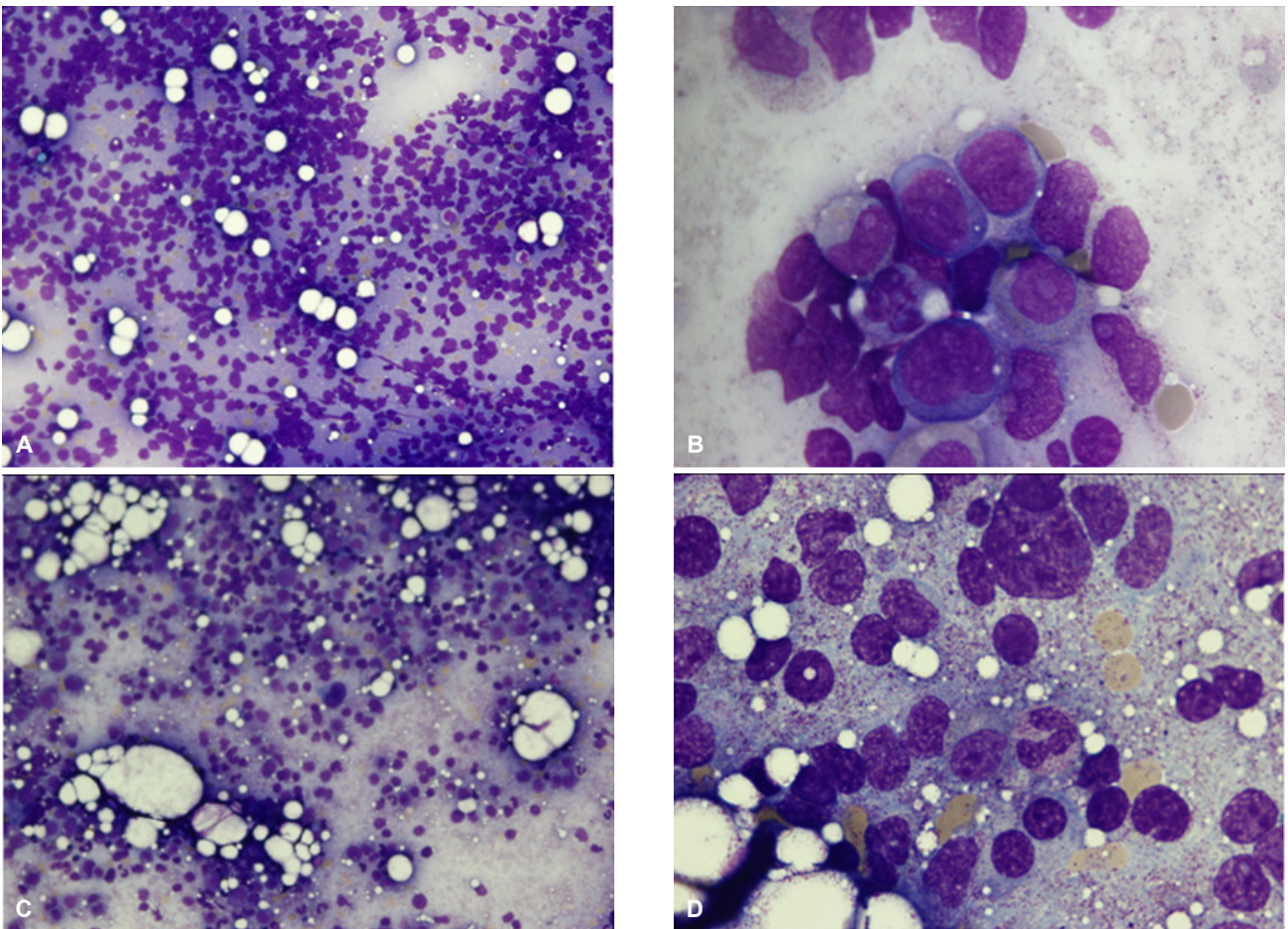
**환 자:** 구○○, 여자, 52세

**주 소:** 기침, 가래

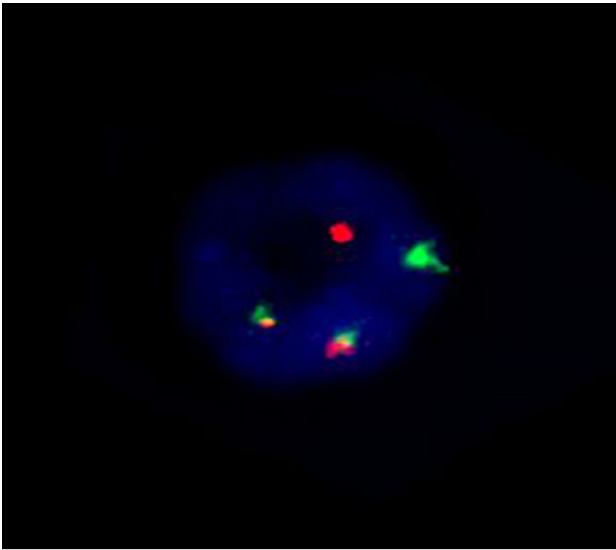
**과거력 및 가족력:** 2년 전 고혈압 진단받고 약물치료 중임. 음주와 흡연의 과거력 없음.

**현병력:** 환자는 1개월 전부터 감기증상을 호소하였으나 대증 치료에도 호전이 없었고, 연고지 병원에서 시행한 말초혈액 검사상 혈색소와 혈소판이 감소되어 있고, 말초혈액에서 아세포가 관찰되어 급성백혈병 의심하에 본원으로 전원되었다.

**이학적 소견:** 입원 당시 혈압은 110/80 mmHg, 맥박은 분당 84회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.3°C였으며, 급성 병



**Figure 1.** Bone marrow aspiration before and after treatment. (A, B) At diagnosis, bone marrow was heavily loaded with leukemic blasts having a moderate amount of finely granulated cytoplasm with Auer bodies (A:  $\times 200$ , B:  $\times 1,000$ ). (C, D) Normoblastic maturation at complete remission after the first consolidation chemotherapy (C:  $\times 200$ , D:  $\times 1,000$ ).

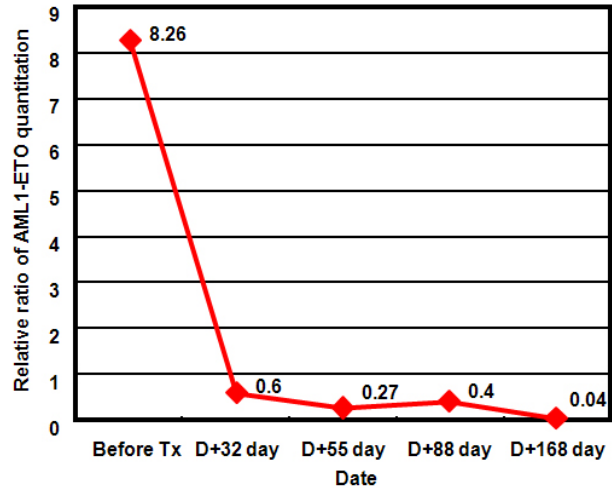


**Figure 2.** Fluorescence in situ hybridization. Probes for AML1 (green signal) and ETO (red signal) demonstrate two normal and two co-localized fusion signals. The AML1/ETO translocation is observed in all 300 interphase nuclei.

색을 보였고, 의식은 명료하였다. 결막이 창백한 것 외에 경흉부 및 복부진찰상 특이소견은 없었다.

**검사 소견:** 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 8.390/ $\mu$ L (호중구 23%, 림프구 24%, 단핵구/호산구/호염구 0%, 아세포 47%, 비전형적 림프구 4%), 혈색소 6.6 g/dL, 헤마토크리트 18.6%, 혈소판 55,000/ $\mu$ L이었다. 혈액요소질소 11.0 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 총 단백 7.7 g/dL, 혈청 알부민 4.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, 프로트롬빈시간 12.0 초, 부분 트롬보플라스틴시간 27.3초, 요산 4.5 mg/dL, 콜레스테롤 143 mg/dL, Lactate dehydrogenase (LDH) 1,199 IU/L였고, alkaline phosphatase (ALP), AST/ALT는 정상범위였다. 또한 혈청 철 100  $\mu$ g/dL, 총 철결합능 225  $\mu$ g/dL, 트랜스페린 183 mg/dL, 페리틴 803.5 ng/mL이었다.

**골수 검사 소견:** 골수조직 검사상 80% 이상의 높은 세포 밀집도를 보였으며, 골수 섬유화는 관찰되지 않았다. 골수흡인도말 검사상 유핵세포의 82%에서 아세포가 관찰되었으며 각 아세포들은 림프구 크기의 작은 아세포와 중성구 크기의 아세포 및 세포질이 풍부하고 뚜렷한 핵소체를 가진 큰 아세포까지 다양한 크기의 아세포들로 구성되어 있었고, Auer body가 빈번히 관찰되었다(그림 1A, 1B). 골수흡인검체로 시행한 면역표지 검사상 HLA-DR 43.9%, CD13 80.8%, CD14 2.6%, CD56 88.3%, CD19 51.7%, CD33 66.7%, CD45 65.8%, Surface Ig 음성, TdT 음성, CD79a 35.2%, CD20 0.4%, anti-



**Figure 3.** Changes in the AML1-ETO fusion transcripts ratio after treatment.

MPO 양성의 발현양상을 보였다. 즉, CD34, CD19, CD79a의 부분적 발현과 CD13, CD33, anti-MPO, CD56의 중등도 발현으로 보아 BAL에 합당한 소견을 보였다.

**염색체 및 유전자 검사:** 염색체 검사를 위해 골수세포에는 ethidium bromide를 첨가하여 24시간 배양하였으며 G-분염법을 이용하였다. 핵형분석은 ISCN 1995[7]을 따랐고, 20개의 분열중기세포를 분석한 결과 모든 세포에서 45, X-X, t(8;21)(q22;q22) 소견이 관찰되었다.

종양유전자 재배열 검사에서는 AML에서 흔히 관찰되는 유전자 이상인 AML1-ETO, dupMLL이 발견되었으며 그 외의 TEL/AML1, E2A/PBX, FLT3/ITD, Bcr/abl 유전자 재배열은 음성이었다. AML1-ETO에 대한 역전사중합효소반응을 통한 정량검사 결과 relative ratio가  $8.26 \times 10^{-3}$ 였다. 형광동소교잡법(Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) 시행을 위해 환자의 염색체 슬라이드와 probe의 DNA 변성 및 보합 결합 과정을 거친 뒤 형광 현미경으로 300개의 세포를 분석하였다. 각 세포당 발현되는 형광 신호를 검출하였으며, 300개의 세포 모두에서 8번과 12번 염색체의 전좌가 관찰되었다(그림 2).

**치료 경과:** 1차 관해유도 항암화학요법으로 idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup>/day 3일간, cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/day 7일간 정주하였다. 치료 후 16일째에 골수 검사를 시행하였으며 당시 백혈병 아세포는 발견되지 않았다. 이후 특이 합병증 없이 지냈

으며, 치료 후 32일째 시행한 골수 검사상 완전관해 소견을 보였다. AML1-ETO와 dupMLL 유전자 검사는 여전히 양성이었으나 AML1-ETO 정량 검사상 relative ratio는  $0.60 \times 10^{-3}$ 으로 진단 당시보다 감소하였다. 이후 공고화학요법 과정으로 관해유도 시와 같은 약제로 재 치료받았고, 치료 전후의 AML1-ETO 정량 검사상 relative ratio가 각각  $0.27 \times 10^{-3}$ 과  $0.4 \times 10^{-3}$ 으로 낮은 상태로 유지되었다(그림 3). 공고화학요법 후의 골수 검사에서도 완전관해가 유지되고 있었다(그림 1C, 1D). 현재 환자는 재발 및 합병증 없이 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

대부분의 급성 백혈병의 경우 현미경적인 모양과 세포화학적 그리고 골수구, B 또는 T 림프구의 세포질 내이나 세포막의 항원을 찾는 면역화학적 표지자로 골수성 또는 림프구성으로 구분된다. 그러나 약 5%에 있어 이러한 구분이 어려운 경우가 있으며 주로 골수구계 또는 림프구계 항원이 동시에 발현이 되는 양상을 보여 이를 양표현형 급성 백혈병(Biphenotypic Acute Leukemia, BAL)이라고 정의한다<sup>3)</sup>.

BAL은 드문 질환으로 이에 대한 진단기준이 EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia)에서 제안되었다. 1997년에 Matutes 등이 제안했던 면역표지자 평점 시스템을 수정하여 1998년에 새로운 평점시스템이 제시되었고, 백혈병 아세포가 가지는 항원들의 계열 특이성의 정도와 개수를 기준으로 하였다. B-림프구 특이 표지자로는 CD79a, CD22, Cytoplasmic IgM을 T-림프구 특이 표지자로는 CD3, anti-TCR을 그리고 골수구 특이 표지자로 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase, MPO, 세포화학적 검사 또는 유세포 검사)를 정하여 2점을 부가하였다. 기타 중등도의 특이성을 가지는 항원들은 1점 또는 0.5점이 부여되어, 이 기준으로 골수구계의 점수와 어느 한 가지의 림프구계의 점수가 2점을 초과할 때 BAL로 진단할 수 있다. 이 평점시스템에 따라 BAL은 네 가지 아형으로 나뉘며 그 중 골수구와 B-림프구계를 동시에 발현하는 군이 약 60~70%로 가장 흔하다. 그 다음으로 많은 군은 골수구와 T-림프구계를 동시에 발현하는 경우이며 두 림프구계를 동시에 발현하는 군은 상대적으로 드물다<sup>4)</sup>.

BAL은 보통 어른에서 호발하나 소아 특히 2세 이하의 영아에서 보일 수 있으며, 다른 형태의 급성 백혈병이 재발 시 BAL 소견으로 나타나기도 한다. 임상적인 특징은 골수 부전과 관련된 증상이 대부분이며 주로 피로, 감염, 출혈이상 등

이 흔하다. BAL 아세포의 형태는 일정하지 않으며, 아주 큰 성 과립 또는 Auer rod를 포함한 골수구계의 분화를 보이는 아세포에서 림프구계 또는 미분화성 형태까지 매우 다양하다.

BAL은 대부분의 증례에서 볼 때 유도 항암요법에 내성을 보이며 완전관해에 도달한 경우에서도 마찬가지로 재발률이 높다. 이 질환의 치료를 위해 대부분의 경우 아세포의 형태에 따라 AML 또는 ALL에 준한 항암요법을 시작하여 완전관해에 이르면 바로 조혈모세포 이식을 포함한 강화요법으로 들어가는 방법을 사용한다<sup>5)</sup>. 다른 증례에서 제시한 치료법을 보면 ALL의 항암요법에 준해 Kozlov 등은 고용량 cytarabine을 사용한 환자에서 완전관해를 보였다고 보고한 바가 있으며 Guanasheng He 등은 ALL과 AML의 항암요법을 병합하여 daunorubicin, mitoxantrone, arabinoside, vincristine, prednisone으로 치료한 환자와 AML에 준한 mitoxantrone, arabinoside로 치료한 환자를 비교하여 병합치료를 시도한 환자에서 관해율이 높았다고 보고하였다<sup>5,6)</sup>. 또한 Ahmed Aribi 등의 다른 연구에서는 hyper-fractionated cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dexamethasone으로 치료하거나 이에 rituximab을 병합하여 치료한 환자에 완전 관해를 보였<sup>7)</sup>. 그 외에도 많은 연구가 보고된 바가 있으나 아직 BAL의 치료방법에는 뚜렷이 정립된 바가 없으며, 본 증례에서는 AML에 준한 항암요법 중 idarubicin과 cytarabine으로 각각 유도요법과 강화요법을 하여 완전관해에 도달하였다.

BAL의 예후는 AML 또는 ALL 단독의 경우보다 나쁘다고 알려져 있으며 4년 생존율은 약 8%이다. 여러 문헌보고에 의하면 나이가 60세 미만이거나 Bcr-abl 염색체 이상이 없는 경우, 1차 치료로 완전 관해에 도달한 경우, AML1-ETO 유전자재배열이 있을 때 예후가 좋다고 알려진 바가 있다<sup>5,8)</sup>.

BAL의 진단 및 예후를 예측하기 위하여 BAL에서 역시 세포유전학적 검사 및 면역화학표지자, 유전자 재배열 검사가 중요하겠으며, 본 증례를 골수형태로 구분하면 급성 골수성백혈병 FAB분류 M2아형에 해당하며, 세포유전학적으로 X염색체결손이 동반된 t(8;21)(q22;q22)전좌가 관찰되었고, 형광동소교잡법 및 역전사증합효소 연쇄반응법을 통해 AML1-ETO 유전자 재배열을 확인할 수 있었다. AML1-ETO 융합물질은 AML1의 활성화를 억제하고 BCL-2의 억제자를 파괴함으로써 이형성 조혈형성세포의 증식을 가속화시키는 종양 단백질로 작용한다<sup>9,10)</sup>. 진단 당시 AML1-ETO 융합 유전자의 전사 정도는 환자마다 차이를 보이며, 1차 관해 유도요법 전후의 감소 폭이 질환의 진행 및 예후와 관련 있는 것으로 알

려져 있다. AML1-ETO 융합 유전자는 혈액학적 관해 상태에서도 낮게 검출될 수 있으며<sup>11)</sup>, 재발되는 경우 상당수에서 형태학적 재발에 앞서 3~6개월 전에 융합유전자 전사의 상승을 보인다. 한 연구에 의하면 AML1-ETO 양성인 급성백혈병의 환자에서 융합 유전자를 연속적으로 측정 한 결과 1차 완전관해 후에도 지속적으로 양성을 보이는 경우는 재발과 사망률이 상대적으로 높은 것으로 보였으며, 평균생존기간이 47.3개월로 음성인 환자(107.4개월)보다 높게 보고된 바 있다<sup>12)</sup>. 본 증례에서는 AML에 준한 관해 유도치료 후 AML1-ETO 융합유전자 전사 정도가 감소한 것을 확인함으로써 환자의 골수 내 반응과 유전자재배열 사이에 연관성이 있음을 알 수 있었다. 즉, AML1-ETO 유전자 이상이 BAL의 병태생리에도 주요한 역할을 할 것으로 예상되며, 골수구를 표적으로 한 치료에 의해 성공적으로 관해가 유도될 수 있음을 확인하였다. 관해 상태의 급성 백혈병 환자에서 미세잔존질환의 검출을 위해 AML1-ETO 융합 유전자가 이용되는 점을 바탕으로, 상대적으로 예후가 좋지 않은 BAL 환자에서도 AML1-ETO 융합 유전자를 연속적으로 측정하면서 환자의 치료반응 및 재발 여부를 감시하는 지표가 될 수 있겠다.

## 요 약

BAL은 일반적으로 기타 급성 백혈병보다 예후가 나쁘다고 알려져 있으나, 그 치료방침이 아직 확립되어 있지 않다. AML1-ETO 유전자 재배열은 BAL에서도 좋은 예후인자 중 하나로 제시된 적이 있으며 본 증례에서도 1차례의 관해 유도요법 후 완전관해를 보였고, t(8;21) 즉, AML1-ETO 정량 검사상 전사 정도가 현저히 감소함을 경험하였다. 특히, AML에 준한 치료만으로 성공적 관해가 유도되었으며, 이는 BAL에 있어서도 AML1-ETO 종양단백이 병태생리에 주 역할을 할 것임을 짐작할 수 있다. AML에서와 마찬가지로 AML1-ETO 유전자 재배열은 향후 BAL 환자의 치료 효과와 예후를 알 수 있는 지표로 사용될 수 있을 것이다.

**중심 단어:** 양표현형 급성 백혈병; AML1-ETO 융합 유전자

## REFERENCES

- 1) Frater JL, Yaseen NR, Peterson LC, Tallman MS, Goolbby CL. *Biphenotypic acute leukemia with coexpression of CD79a and markers of myeloid lineage. Arch Pathol Lab Med* 127:356-359, 2003
- 2) Bene MC, Bernier M, Casanovas RO, Castoldi G, Knapp W, Lanza F, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, Sperling C, van't Veer MB. *The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. Blood* 92:596-599, 1998
- 3) Matutes E, Morilla R, Farahat N, Carbonell F, Swansbury J, Dyer M, Catovsky D. *Definition of acute biphenotypic leukemia. Haematologica* 82:64-66, 1997
- 4) Killick S, Matutes E, Powles RL, Hamblin M, Swansbury J, Treleaven JG, Zomas A, Atra A, Catovsky D. *Outcome of biphenotypic acute leukemia. Haematologica* 84:699-706, 1999
- 5) He G, Wu D, Sun A, Xue Y, Jin Z, Qiu H, Tang X, Miao M, Fu Z, Ma X, Wang X, Chen Z, Ruan C. *B-lymphoid and myeloid lineages biphenotypic acute leukemia with t(8;21)(q22;q22). Int J Hematol* 87:132-136, 2008
- 6) Kozlov I, Beason K, Yu C, Hughson M. *CD79a expression in acute myeloid leukemia t(8;21) and the importance of cytogenetics in the diagnosis of leukemia with immunophenotypic ambiguity. Cancer Genet Cytogenet* 163:62-67, 2005
- 7) Aribi A, Bueso-Ramos C, Estey E, Estrov Z, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Thomas D, Kebriaei P, Garcia-Manero G, Pierce S, Cortes J, Kantarjian H, Ravandi F. *Biphenotypic acute leukemia: a case series. Br J Haematol* 138:213-216, 2007
- 8) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *Acute myeloid leukemias. In: Jaffe ES, ed. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. p. 75-107, Lyon, IARC Press, 2001*
- 9) Mulloy JC, Cammenga J, MacKenzie KL, Berguido FJ, Moore MA, Nimer SD. *The AML1/ETO fusion protein promotes the expansion of human hematopoietic stem cell. Blood* 99:15-23, 2002
- 10) Klampfer L, Zang J, Zelenetz AO, Uchia H, Nimer SD. *The AML1/ETO fusion protein activates transcription of BCL-2. Proc Natl Acad Sci U S A* 93:14059-14064, 1996
- 11) Krawter F, Gorlich K, Ottmann O, Lubbert M, Dohner H, Heit W, Kanz L, Ganser A, Heil G. *Prognostic value of minimal residual disease quantification by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction in patient with core binding factor leukemia. J Clin Oncol* 21:4413-4422, 2003
- 12) Park KB, Lee JJ, Yoon HJ, Kim SY, Kim YI, Cho KS. *Detection of residual leukemia with reverse transcription-polymerase chain reaction from patients with AML1/ETO positive acute myeloid leukemia in remission. Korean J Hematol* 38:15-23, 2003