

혈액종양질환 환자에서의 염색체 이상

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이 순 남

= Abstract =

Chromosomal Abnormalities in Patients with Hemato-Oncologic Diseases — Analysis of 42 Cases —

Soon Nam Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

With development of new technology such as banding technique and high resolution banding technique, cytogenetic examination has been utilized greatly in diagnosis and treatment of patients with hemato-oncologic diseases.

Forty two patients with newly diagnosed and previously untreated hemato-oncologic diseases were examined for chromosomal abnormalities which included 11 cases of acute myelogenous leukemia(AML), 7 cases of acute lymphoblastic leukemia(ALL) and myelodysplastic syndrome (MDS) each, 6 cases of chronic myelogenous leukemia(CML), 5 cases of other myeloproliferative disorders(MPD), 4 cases of non-Hodgkin's lymphoma(NHL), and 1 case each of aplastic anemia(AA) and malignant schwannoma(MS).

Two cases of AML(18.2%) showed 45 XO and aneuploidy. Four cases of ALL(55.5%) showed chromosomal abnormalities : 3 cases with Philadelphia chromosome and 1 case with 45 XO.

Only one case of MDS(14.3%) showed trisomy 8 and none of 3 cases which were converted to AML showed chromosomal abnormalities. Five cases of CML(83.3%) showed Philadelphia chromosome. Chromosomal abnormalities were not noted in cases of MPD, NHL, AA and MS.

Collective studies of chromosomal abnormalities in hemato-oncologic diseases should be investigated further.

서 론

염색체 검사는 1960년 Philadelphia 염색체가 발견된 이래¹⁾, 1970년대 banding technique이 소개되고²⁾ 1980년대 high resolution banding techni-

que의 도입으로 괄목할만한 발전을 이루었다³⁾.

이러한 고도의 발달된 기법을 이용한 염색체 검사를 실시하면 혈액종양질환의 80~90%에서 염색체 이상을 발견할 수 있다³⁻¹¹⁾.

저자는 혈액종양질환 환자에서 진단 및 중요한

예후 인자로서 치료방침 결정, 치료후의 완치여부 판정에도¹²⁾ 사용되는 독립된 중요한 지표인 염색체 이상조건을 보기 위해 염색체검사를 시행하여 그 결과를 보고하는바이다.

대상 및 방법

1989년 4월부터 1992년 8월까지 이화대학병원 내과에 입원한 혈액종양질환 환자중 골수검사 및 염색체검사를 동시에 시행한 42예와 연속 2회 시행한 8예를(총 50회)를 대상으로 하였다.

증례는 급성골수성백혈병(AML) 11예, 급성임파구성백혈병(ALL) 7예에서 8회, 골수이형성증(MDS) 7예에서 11회, 만성골수성백혈병(CML) 6예에서 9회, 기타 골수증식증후군(MPD) 5예, 악성임파종(NHL) 4예, 재생불량성빈혈(AA) 1예, 악성신경초종(MS) 1예이었다.

연령분포는 15세부터 79세까지였고 남자 27예와 여자 15예였다. 염색체 표본은 골수를 사용하였으나 골수아세포가 말초혈액내 충분한 2예에서는 말초혈액을 사용하였다.

염색체검사 방법은 안등¹³⁾이 기술한 방법으로 short term culture와 G-banding technique으로 수행하였다.

핵형작성(karyotyping)은 ISCN(An International System for Human Cytogenetic Nomenclature)에 의거 기술하였고 염색체이상의 기준은 FIWCL(First International Workshop on Chromosomes in Leukemia)¹⁵⁾에서 제정한 것으로 하였다.

결 과

혈액종양질환 환자에서 염색체검사를 시행하여 42예중 12예(28.6%)에서, 총 50회 검사결과 15회(30%)에서 염색체 이상이 발견되었다(Table 1).

AML 환자는 11예중 2예(18.2%)에서 45XO와 aneuploids소견을 보였다. ALL 환자는 7예중 4예(55.5%)에서 이상이 있었는데 이중 3예는 Philadelphia 염색체 양성이었고 3예 모두 재발하였다. 1예는 45XO 소견을 보였으며 완전관해 도달 2년후 재발되었으나 재발당시 염색체검사는 정상이었다.

MDS는 7예중 1예에서만 trisomy 8이 발견되었고, AML로 전환된 3예에서도 염색체의 변화는 관찰할수 없었다.

CML 환자는 6예중 5예(83.3%), 총 9회검사중 8회(88.8%)에서 Philadelphia 염색체가 확인되었으며 그중 1예는 interferon- α 치료로 hematologic remission이 온 상태에서 재검사 하였으나 Philadelphia 염색체 소실은 없었고, AML로 전환된 1예에서도 다른 염색체이상은 출현하지 않았다.

Essential thrombocythemia 2예와 polycythemia vera 3예의 MPD환자의 염색체 소견은 정상이었다.

기타 NHL 4예, AA 1예와 MS 1예는 모두 정상 소견이었다(Table 2).

고 안

염색체 검사는 1960년 Philadelphia 염색체가 발

Table 1. Karyotypes in 42 patients with hemato-oncologic diseases

Disease	No. of patients	No. of abnormal kayotypes
AML	11	2
ALL	7(8)	4(4)
MDS	7(11)	1(1)
CML	6(9)	5(8)
MPD	5	0
NHL	4	0
AA	1	0
MS	1	0
	42(50)	12(15)

() number of chromosome analysis in consecutively examined patients

Table 2. Karyotypes in 42 patients with hemato-oncologic disease

Disease	No.	Age	Sex	FAB	Karyotype	Remarks
AML	1	31	F	M2	NI	
	2	41	F	M2	45 XO	
	3	71	M	M2	Aneuploids, 45XO, 46XY, 49XXXXY, 9p+, 3p-, 15p+, 7p+	
	4	45	M	M2	NI	
	5	69	M	M4	NI	
	6	39	F	M7	NI	
	7	54	F	M1	NI	
	8	35	F	M4	NI	
	9	41	M	M2	NI	
	10	26	M	M2	NI	
	11	72	F	M2	NI	
ALL	12	16	M	L2	NI	
	13	23	M	L2	Ph+	
	14	38	M	L2	Ph+, double Ph+, 47XXY	
	15	17	F	L2	NI	
	16	15	M	L2	Ph+	
	17-1	26	F	L2	45 XO	
	-2	28	F	L2	NI	
	18	16	F	L1	NI	
MDS	19	41	F	RAEB	NI	
	20-1	65	F	CMML	NI	
	-2	66	F	M2	NI	Leukemic conversion
	21	79	M	RA	Trisomy 8	
	22-1	50	F	RAEB	NI	
	-2	51	F	RAEB T	NI	
	23-1	65	M	RAEB	NI	
	-2	66	M	M2	NI	Leukemic conversion
	24-1	58	M	RAEB	NI	
	-2	58	M	M2	NI	Leukemic conversion
CML	25	72	M	RA	NI	
	20-6	38	M	CML	Ph+	Chronic phase
	-2	44	M	CML	Ph+	Chronic phase
	27	35	M	CML	NI	Accelerated phase
	28-1	63	F	CML	Ph+	Accelerated phase
	-2	63	F	CML	Ph+	Hematologic remission
	29	66	M	CML	Ph+	Chronic phase
	30-1	40	M	CML	Ph+	Chronic phase
	-2	48	M	M2	Ph+	Blastic crisis
31	26	F	CML	Ph+	Chronic phase	
MPD	32	29	M	ET	NI	
	33	58	M	ET	NI	
	34	38	M	P.vera	NI	
	35	55	F	P.vera	NI	
	36	42	M	P.vera	NI	
	NHL	37	25	M	NHL IVB	NI
38		58	M	NHL IB	NI	Diffuse large T cell
39		74	M	NHL IVB	NI	Small cleaved B cell
40		37	F	NHL IIISA	NI	Diffuse large T cell
AA	41	29	M		NI	Moderate
MS	42	20	M		NI	With neurofibromatosis

NI : Normal

MPD : Myeloproliferative disease, ET : Essential thrombocythemia, P.vera : Polycythemia vera

NHL : non-Hodgkin's lymphoma, AA : Aplastic anemia, MS : Malignant schwannoma

FAB : French-American-British classification

견된 이래¹⁾, 1970년대의 banding technique이 소개되고²⁾ 1980년대 high resolution banding technique의 도입으로³⁾ 골목할만한 발전을 보였다. 이러한 고도의 발달된 기법을 이용한 염색체검사를 혈액종양질환에서 실시할 때 80~90%에서 염색체 이상을 발견할 수 있다³⁻¹¹⁾.

Oshimura등²⁾은 1976~1980년의 410예의 급성 백혈병 환자의 50%에서 염색체 이상소견을 발견하였으나, 1981년 이후의 보고에서는 693예중 508예 73.3%에서 염색체 이상 소견을 보여⁴⁻⁷⁾, 염색체검사 기법을 적절히 이용하면 80~90% 이상 또는 거의 모든 환자에서 이상을 발견할 수 있으리라는 것이 정설이다³⁾. 국내에서는 증례가 적지만 60~80%의 염색체 이상을 보고하였다¹³⁾¹⁶⁻¹⁹⁾.

특히 급성 골수성백혈병의 진단서 de novo AML인지 치료에 관련된 AML(t-AML)인지의 진단에 염색체 이상소견이 결정적 역할을 한다. 염색체가 -3, -5, -7, -12 또는 -17이 나타나면 t-AML로 진단가능하며, FAB 아형 M3의 경우 비전형적인 hypogranular promyelocytic leukemia인 경우에도 t(15:17)이 있으면 확진이 가능한데 이때는 관해유도와 함께 범발성 혈관내 응고증의 예방도 같이 시행해야함을 의미한다.

염색체 이상을 동반하면 정상 염색체를 갖는 경우에 비해 예후가 보편적으로 나쁘나, inv 16, hyperploidy 등은 예후가 좋다고 알려져 왔으나³⁾⁶⁾⁸⁾ Palka등²⁰⁾은 최근 이전의 보고와 달리 hyperploidy 환자에서 예후가 좋지 않음을 보고하였다. 또 AML의 재발시에는 62%에서 염색체의 다른 이상이 발견되며 이 경우 재치료시에 새로운 약제의 선택을 고려해야 한다²¹⁾.

이와같이 혈액종양질환에 동반되는 염색체의 이상은 진단에 도움이 되는 한편, 예후인자로서의 역할을 하므로 임상적으로 유용하게 이용할 수가 있다.

성인 ALL에서는 t(4:11), t(8:2), t(8:14), t(8:22), Ph+ 와 i(17) 등이 빈번하게 나타나는 염색체 이상이며, 이중 Ph+은 성인 ALL의 15~20%에서 관찰되는 가장 빈도가 높은 단일 염색체 이상이다²²⁾. Ph+ ALL은 예후가 극히 불량하여 적극적인 치료를 시행해야 한다²³⁾. 본 환자들도 Ph+ ALL 3예 모두 완전관해 도달 6개월, 1년, 3년 만에 재

발되었고 1예는 골수이식중, 1예는 골수재발로 사망하였고, 3년만에 중추신경에 재발된 1예는 재치료중이다.

Gotz등²⁴⁾은 성인 ALL 환자에서 Ph+가 동반되면 1차 완전관해후 즉시 골수이식을 시행해야한다고 강조하며 적극적인 치료를 시도해야함을 주장하였다. 즉 같은 질환에서도 염색체 이상소견에 따른 보다 적극적인 또는 고식적인 치료를 선별적으로 결정하여야 한다.

MDS에서는 약 40~60%의 환자에서 염색체 이상이 나타나며²⁵⁻²⁸⁾, 여러 구조의 이상을 동반하는 경우가 많고, 그 변화는 FAB 아형의 진행된 경우에 더 심하다. 여러 구조적 이상이 있는 예는 중앙 생존기간이 3개월인데 반하여, 정상 또는 한가지 이상만 있는 경우 12개월로 예후가 다르며 급성 백혈병으로의 전환도 62%와 45%로 다르다²⁵⁾. MDS에서 가장 흔한 염색체의 단일 이상은 -7, +8, i(17), 5q-와 20q-의 5가지 변화이다. 그러나 MDS에서는 AML에서 흔한 t(8:21), t(15:17), t(9:11), inv 16과 t(9:22) 등은 전혀 찾아 볼 수 없다²⁵⁾. 그러므로 위의 이상을 보이는 AML은 MDS가 선행되지 않은 de novo AML을 의미한다. MDS가 AML로 전환시에 다른 염색체 이상을 동반하는 경우가 있으나 본 증례들에서는 3예 모두 AML로 전환 당시에도 다른 이상은 찾아볼 수 없었다.

CML에서 Ph+ 염색체는 t(9:22)로 90% 이상에서 양성이며²⁹⁾³⁰⁾, Ph- CML 환자의 약 5%에 있어 Ph+ CML과 같은 임상경과를 취한다³¹⁾. 이는 Ph- neoplastic clone이 먼저 나타나고 Ph+ clone이 후에 나타나는 것으로 설명될 수 있다³¹⁾. 대체로 Ph+ CML이 예후가 더 양호하지만 기본적인 항암화학요법에 의해 hematologic remission은 가능하나 cytogenetic remission은 안오며 이는 neoplastic clone의 잔존과 재발의 가능성을 예견하는 지표이다. 최근 interferon 치료에 의한 cytogenetic remission이 보고되어³²⁾³³⁾ 현재 임상시험중으로 추시를 요한다. Interferon 치료후 hematologic remission이 왔던 본 연구의 증례에서는 Ph+의 소실은 없었다.

CML을 제외한 다른 MPD에서는 염색체 이상의 빈도가 낮으며³³⁾, 본 연구의 essential thrombocythemia 2예와 polycythemia vera 3예 모두 정상소견을 보였다.

재생불량성 빈혈에서는 선천성인 경우를 제외하고는 염색체 이상소견을 찾아볼 수 없으나 김¹⁸⁾은 28예중 32% (Fanconi's anemia 2예 포함)에서 염색체 이상을 보고하였다.

NHL에서 t(8:14)이 가장 흔히 발현되며³⁴⁻³⁷⁾, 일부 고형종양에서 염색체 이상을 보이는 경우가 있으나³⁸⁾ 본 연구의 증례들은 모두 정상소견을 보였다.

본 연구에서 염색체 이상의 빈도가 낮은 것은 증례수가 적어 환자가 선택되었을 가능성이 높아 많은 증례 관찰 및 염색체검사 방법의 개선과 경과 추적에 따른 염색체 이상의 변화를 추시해야 할 것이다. 또한 증례수가 적어 예후인자로서의 역할 및 다른 지표와의 관련성은 파악하지 못하였으므로 추후 연구되어야 할 과제이다.

일반적으로 혈액종양질환에서 염색체 이상은 진단 및 예후결정에 따른 치료방법 선택과 치료결과 판정에 독립된 중요한 지표로 사용될 수 있으므로³⁻¹²⁾²⁰⁻²⁴⁾, 이를 지표로 같은 질환에서도 치료방침을 선별적으로 결정하여 예후를 증진시키고자 적극적으로 노력해야 할 것이다.

결 론

1989년 4월부터 1992년 8월까지 혈액종양질환 환자 42예에서 총 50회의 염색체 검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

염색체 이상 빈도는 42예중 12예(28.6%), 50회 검사중 15회(30%)이었다. AML 환자는 11예중 2예에서 ALL 환자는 7예중 4예에서 이상이 있었다. MDS는 7예중 1예에서만 trisomy 8이 발견되었고, AML로 전환된 3예에서는 염색체의 변화는 관찰할 수 없었다.

CML 환자는 6예중 5예(83.3%), 총 9회 검사중 8회(88.8%)에서 Philadelphia 염색체 양성이었으며 병의 경과에 따른 염색체의 변화는 없었다. 그 이외의 MPD, NHL, AA와 MS 환자에서는 모두 정상 염색체 소견을 보였다.

비록 증례수가 적어 염색체이상의 빈도는 낮지만 추후 지속적인 증례관찰과 경과에 따른 변화를 추시하여야 하며 진단, 예후인자로서의 역할 및 다른 예후인자와의 관련성도 계속 연구되어야 한다.

References

- 1) Nowell PC, Hungerford DA : *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science* 1960 : 132 : 1197
- 2) Oshimura M, Freeman AI, Sandberg AA : *Chromosomes and causation of human cancer and leukemia X XVI, Banding studies in acute lymphoblastic leukemia. Cancer* 1977 : 40 : 1161
- 3) Yunis JJ, Bloomfield CD, Ensrud K : *All patients with acute nonlymphocytic leukemia may have a chromosomal defect. N Engl J Med* 1981 : 305 : 134
- 4) Williams DL, et al : *Third International workshop on chromosomes in leukemia. Cancer Res* 1983 : 43 : 868
- 5) *Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia 1982 Clinical significance of chromosomal abnormalities in acute nonlymphoblastic leukemia. Cancer Genet Cytogenet* 1984 : 11 : 332
- 6) Yunis JJ, Brunning RD, Howe RB, et al : *High resolution chromosomes as an independent prognostic indicator in adult acute nonlymphocytic leukemia. N Engl J Med* 1984 : 311-812
- 7) Testa JR, et al : *Chromosomal alteration in acute leukemia patients studied with improved culture methods. Cancer Res* 1985 : 45 : 430
- 8) Bloomfield CD, de la Chapelle A : *Chromosome abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia : Clinical and biologic significance. Sem Oncol* 1987 : 14 : 372
- 9) Yunis JJ, Lobell M, Arnesen MA, et al : *Refined chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. Br J Haematol* 1988 : 68 : 189
- 10) Fenaux P, Preudhomme C, Lai JL, et al : *Cytogenetics and their prognostic value in de novo acute myeloid leukemia, a report on 283 cases. Br J Haematol* 1989 : 73 : 61
- 11) Kueh YK, Tan YO, Suri R, et al : *Cytogenetic analysis in myeloid malignancies. Ann Acad Med Singapore* 1990 : 19 : 802
- 12) Freireich EJ, Cork A, Stass SA, et al : *Cytogenetics for detection of minimal residual disease in acute myeloblastic leukemia. Leukemia* 1992 : 6 : 500
- 13) 안명주 · 이영열 · 김인순 · 정태준 · 최일영 : 성인

- 급성임파성 백혈병의 염색체 연구. 대한혈액학회지 1988 : 23 : 59
- 14) ISCN : *An international system for human cytogenetic nomenclature. Cytogenet Cell Genet* 1978 : 21 : 309
 - 15) First International Workshop on Chromosomes in Leukemia : *Chromosomes in acute nonlymphocytic leukemia. Br J Haematol* 1978 : 39 : 311
 - 16) 장 준 · 한지숙 · 양영호 · 이선주 · 고윤웅 · 김길영 : 급성 백혈병에서의 염색체에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1986 : 30 : 588
 - 17) 김동선 · 최대홍 · 김복현 · 김인순 · 최일영 · 조윤희 · 백용균 : 골수성 백혈병의 염색체 연구. 대한내과학회잡지 1987 : 32 : 311
 - 18) 김길영 : 조혈기질환에 있어서 골수세포 염색체 분석에 관한 연구. 대한혈액학회지 1988 : 23 : 335
 - 19) 박찬정 · 조현찬 · 박갑만 · 이덕윤 · 박영의 : 급성 백혈병에서의 염색체 연구. 대한혈액학회지 1990 : 25 : 453
 - 20) Palka G, Calabrese G, Fioritoni G, et al : *Cytogenetic survey of 80 patients with acute nonlymphocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet* 1992 : 59 : 45
 - 21) Morris CM, Fitzgerald PH : *Karyotypic evolution in patients with acute myeloid leukemia. Cancer Genet Cytogenet* 1984 : 11 : 143
 - 22) Appelbaum FR : *The acute leukemia in Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia WB Saunders* 1992 : pp944-948
 - 23) Barret AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al : *Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Blood* 1992 : 79 : 3067
 - 24) Gotz G, Weh HJ, Walter TA, et al : *Clinical and prognostic significance of the Philadelphia chromosome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol* 1992 : 64 : 97
 - 25) Nowell PC, Besa EC : *Prognostic significance of single chromosome abnormalities in preleukemic states. Cancer Genet Cytogenet* 1989 : 42 : 1
 - 26) Suci S, Kuse R, Weh HJ, et al : *Results of chromosome studies and their relation to morphology, course and prognosis in 120 patients with de novo myelodysplastic syndrome. Cancer Genet Cytogenet* 1990 : 44 : 15
 - 27) Michalova K, Musilova J, Jemanova Z : *Cytogenetic abnormalities in 532 patients with myelodysplastic syndrome, The Czechoslovak MDS Cooperative Group. Czech Med* 1990 : 13 : 133
 - 28) Heim S : *Cytogenetic findings in primary and secondary MDS. Leuk Res* 1992 : 16 : 43
 - 29) Silver RT : *Chronic myeloid leukemia. Hematol Oncol Clin North Am* 1990 : 4 : 319
 - 30) Rowley JD : *Cancer is a genetic disease. Adv Oncol* 1988 : 5 : 3
 - 31) Shtalrid M, Talpaz M, Blick M, et al : *Philadelphia negative chronic myeloid leukemia with breakpoint cluster region rearrangement : Molecular analysis, clinical characteristics, response to therapy. J Clin Oncol* 1988 : 6 : 1569
 - 32) Kawakubo K, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, et al : *Restoration of cytogenetically normal marrow cells after remission of lymphoblastic crisis in a case of Ph+ CML treated with alpha interferon. Cancer Genet Cytogenet* 1992 : 58 : 165
 - 33) Berk P : *Myeloproliferative disorders in Cecil textbook of medicine, 19th ed. Philadelphia WB saunders* 1992 : pp920-937
 - 34) Fifth International Workshop on Chromosomes in Leukemia and Lymphoma : *Correlation of chromosome abnormalities with histologic and immunologic characteristics in non-Hodgkin's lymphoma and adult T-cell leukemia lymphoma. Blood* 1987 : 70 : 1554
 - 35) Offit K, Wong G, Filippa DA, et al : *Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma. Blood* 1991 : 77 : 1508
 - 36) Offit K, Chaganti RSK : *Chromosomal aberrations in non-Hodgkin's lymphoma, Biologic and clinical correlations. Hematol Oncol Clin North Am* 1991 : 5 : 3853
 - 37) Kamada N, Sakurai M, Myamoto K, et al : *Chromosome abnormalities in adult T-cell leukemia lymphoma. Cancer Res* 1992 : 52 : 1481
 - 38) Ilson DH, Bosl GJ, Motzer R, et al : *Genetic analysis of germ cell tumors : Current progress and future prospects. Hemtol Oncol Clin North Am* 1991 : 5 : 1271