

암의 세포유전학

계명대학교 의과대학 해부학교실

장 성 익

서 론

역사적 배경

현재, 암이란 유전물질 즉 유전자의 질병(Bishop, 1987) 이라고 정의할 수 있게 되었으며 체세포 유전병에 속하는 질환(Mckusick, 1989)으로 분류하기도 한다. 암 연구에 있어서 이렇게 획기적인 발전을 하게 된 것은 무엇보다도 세포유전학과 분자유전학의 발전으로 인하여 암세포 생물학의 개념이 정립되면서 시작되었다고 생각된다. 암세포 유전학의 근간은 암 조직으로부터 암세포를 분리 배양하는 기술과 암 염색체 제작법의 발달에 기인하는 만큼, 현재 아직 문제점이 없는 것은 아니지만, 그 기술방법이 상당히 발전되어 있다. 암 분자유전학은 유전공학 기술이 의학에 도입되면서 암유전자(oncogene) (Bishop, 1985)와 항암유전자(antioncogene) (Knudson, 1987)의 개념이 현재 정의되어 있고 암의 원인이나 진행 과정 등을 이해하는데 크게 공헌하고 있다. 최근에는 이들 암과 관련된 유전자들이 여러 단계를 거치면서 서로 맞물려 관계된다는 multistep oncogenesis 개념(Vogelstein, 등 1988)이 나오면서 암화과정에 있어서 분자유전학을 이해하는데 세포유전학의 지식이 다시 필요하게 되었고 이 방면에 연구자들은 암의 세포유전학과 분자유전학을 함께 연구하지 않으면 안되는 시점이라고 생각된다. 이런 관점에서 본인은 암의 세포유전학에 대한 중요성, 연구의 필요성 및 연구 방향 등을 제시하고 분자 유전학에 대해 상세한 것은 다음에 기회가 주어지기를 바라면서 그간 동산의료원 심포지움 및 Arizona 워크샵, Europe 워크샵 등에서 소개된 내용과 본인의 경험 등을 염두에 기술하고자 한다.

암세포 생물학은 1890년 독일의 병리학자 David Von Hansenman에 의하여 처음 기술되었는데 그는 암세포는 불규칙한 핵 분열로 발생 된다고 하였다. 그 후 1914년 Boveri는 정상 세포가 악성 종양으로 바뀐다는 “clonal cell theory”를 발표하였고 이 개념은 현재까지도 유용하다. 그 후 암흑기를 거치고 난 후 Tjio와 Levan(1956)에 의하여 사람에 있어서 염색체는 남여 공히 46개라는 것이 확증되면서 세포유전학은 활기를 찾기 시작했으며 많은 염색체 이상을 발견하는데 크게 이바지 하게 되었다. 암염색체 이상은 Nowell과 Hungerford(1960)에 의하여 만성 골수성 백혈병(CML) 환자에서 G군에 속하는 염색체 하나가 소실된 소위 $\text{Ph}^{(+)}$ 염색체가 발견되면서 시작되었고 Boveri(1914) 이론을 뒷받침하였다. 즉 $\text{Ph}^{(+)}$ 염색체가 조혈 장기의 모세포를 변이시켜 종양으로 진행시킨다고 설명하였다. 이 발표가 자극이 되어 60년대에 많은 연구가 있었지만 CML에서와 같은 특수 부위의 염색체 이상과 특수 암과의 관계를 정립할 수 없었으며 암염색체 이상이 생기는 원인에 대하여 전혀 진전을 보지 못하였다. 1970년 Caspersson 등에 의하여 염색체 band법이 개발되면서 우선 염색체 이상으로 생기는 유전병의 전단에 획기적인 장이 열리게 되었고 따라서, 유전상담의 필요성이 대두되었다. 또한 염색체에 있는 작은 genome 일자라도 유전병을 일으킨다는 사실을 알게 되었다. 이 기술에 힘입어 1973년 Rowley는 CML에서 G군에서 소실되었다고 믿었던 염색체가 제9번 염색체에 전좌되어 있었음을 발견하게 되었고 [t(9 : 22) (q34 : q11)] CML 환자 85%에서 똑같은 결과가 있었음을 발표하였다. 그러므로 현대의 암세포 유전학은 1973년을 기준으로 하고 있다. 그러나 고형암에 대한 연구는

70년대에서는 극히 미비하였다. 그 이유는 첫째, 암 세포 배양 기술의 어려움(지금도 그렇지만)이 있었고 둘째, 배양된 세포라도 band가 잘 되지 않았으며 셋째, 불규칙한 염색체의 가장자리, 고 밀도의 핵질 및 자매 염색분체 상이(different sister chromatid) 때문에 정상세포에서 얻은 염색체와는 달리 해석상의 어려움이 있었다(Fig 1). 그럼에도 불구하고 특정 암에서 독특한 염색체 이상이 있다는 것을 알게 된 것은 큰 진전이었다(Mitelman 등, 1976)고 생각된다. 물론 비 특이적인 염색체 이상도 많이 발견되면서 양쪽 학파간에 상당한 논란이 있었던 것도 사실이다. 1976년에 Yunis에 의한 high resolution band법이 개발되어 소아에서 볼 수 있는 신경아세포암(neuroblastoma), Wilm씨 종양 및 망막아종양(retinoblastoma)에서 염색체에 독특한 결손 부위가 발견되면서 종양이 유전병이 아닌가 하는 의구심을 갖게 되었다. Emery(1984)가 암 연구에 유전공학 기술을 적용하면서 암유전자의 개념(Bishop, 1985)이 소개되어 암 연구에 새로운 장이 열렸고 곧 이어 항암유전자의 개념(Kundson, 1987)이 도입되었다. 암유전자는 항암 유전자는 그 기본은 암염색체 이상을 바탕으로 하고 있기 때문에 현재는 암 연구에 있어서 무엇보다 세포유전학이 중요하게 되었으며 현재까지 매년

보고가 증가되고 있다(Fig 2).

이 논문이 이런 취지에서 많이 읽혀졌으면 하고 바랄 뿐이다.

암세포의 일반적인 세포 유전학적 특징

Table 1에서와 같이 세포 모양이 정상 세포와 완전히 다르며 핵/세포질의 부피 비율이 증가한다. 즉 핵산의 양이 증가되어 있다. 또한 염색질의 구성에 있어서 heterochromatin의 양이 euchromatin의 양 보다 상대적으로 많이 증가되어 있으며 비활성화된 X-염색체가 활성화 되어서 Barr 소체가 정상 세포보다 그 숫자가 적어지며 이것은 특히 뇌종양에서 최근에 그 의의성이 보고되어 있다(Kim, 1990). 염색체의 숫자 증가가 많으며 또한 구조적인 이상도 있고 DNA양도 일반적으로 증가되어 있다. DNA양은 이배성(aneuploidy)일 때 치료효과가 더 좋을 것으로 최근 보고되어 있으며 DNA양과 염색체 숫자 증가는 반드시 일치하지 않는 것에 유념할 필요가 있다. 그 외에 세포 종식이 자유로 일어나고 있으며 여러가지 특수 항원을 분비하는 것으로 알려져 있으나 아직 특수 암과 그에 해당되는 특수 항원의 검출은 보고된 것이 없다.

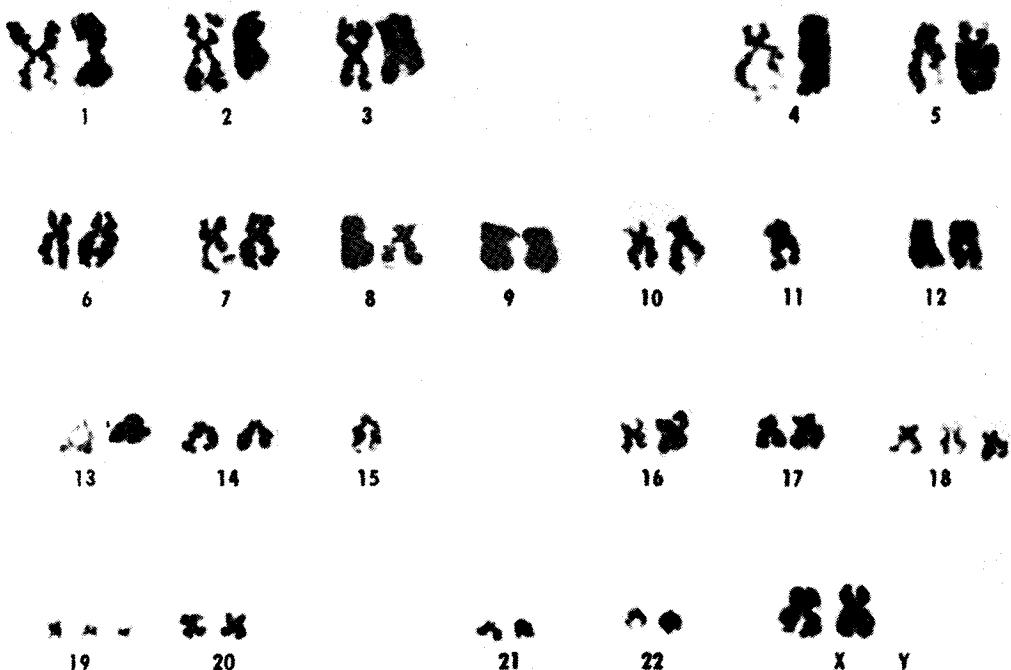


Fig 1. Cancer chromosome revealed aneuploidy with high density of chromatin and irregular margin.

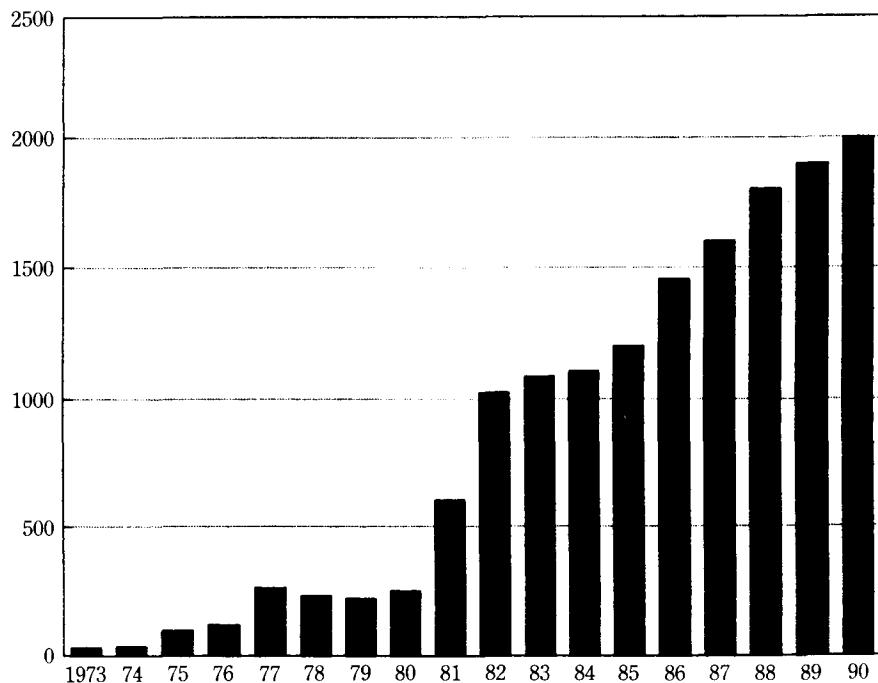


Fig 2. Reported annual increase in number of karyotypically abnormal human neoplasms characterized by banding techniques. Cases with chronic myeloid leukemia and t(9;22) as the sole aberration are not included.

Table 1. Characteristics of Neoplastic Cells as Studied in Vivo

- Altered cell morphology
- Increased nucleus/cytoplasm volume ratio
- Increased heterochromatin/euchromatin ratio
- Alterations in X chromosome inactivation and changes in X sex chromatin(Barr body)
- Presence of mitotic abnormalities
- Variation in the DNA content of individual cells
- Aneuploidy with a tendency to hyperdiploidy
- presence of structural chromosome abnormalities, including marker chromosomes
- Antigenic changes
- Uncontrolled cell proliferation

암 연구에 있어서 세포 유전학의 중요성

암은 정상 세포가 유전자 이상만으로도 발생되고 염색체 이상으로도 발생되며, 유전자 이상이 와서 염색체 이상을 초래하여 발생되기도 한다(Sandberg, 1986). 어떤 경로든 암 세포는 반드시 염색체 이상을 동반 하게 되어 있다(Fig 3). 그러면 어느 염색체의 주로 이상이 생기는가? 또한 특정 암은 염색체의 특정한 부위에 항상 이상이 있는가? 하는 의문이

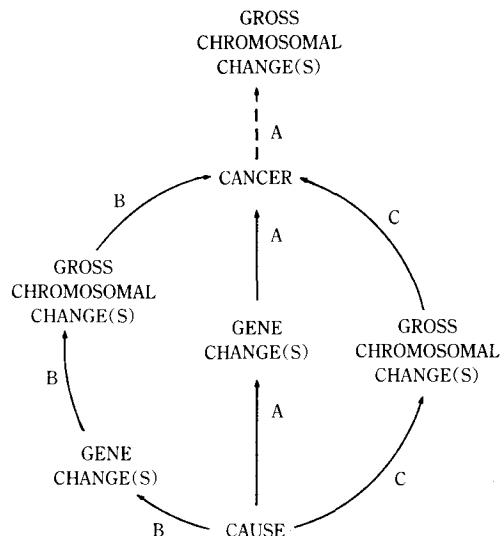


Fig 3. Cancers could be caused by the passway of gene changes, chromosomal changes and complexing changes between genes and chromosomes.

제기된다. Mitelman(1986)은 5,345명의 암 환자로부터 염색체 이상을 조사한 결과 77가지의 다른 염

색체 이상이 있음을 알았다. 77가지의 이상 가운데 83곳의 band 지역에만 국한되게 이상을 나타내었음으로 이 83곳의 band 지역에 있는 유전자들이 직·간접적으로 암화과정에 관계할 것으로 추정하였다. 공교롭게도 이 부위에는 염색체에서 절단 부위(break point)가 잘 나타나는 부위일 뿐만아니라 암유전자가 위치해 있는 부위와 일치하고 있다(Heim과 Mitelman, 1987). 그러므로 암과 관련있는 유전자 연구에 있어서 세포유전학적 접근 방법이 가장 필수적이라고 할 수 있다. 암세포의 염색체 중에서 흔히 나타나는 것은 이배성(aneuploidy), 전좌(translocation), 결손(deletion) 및 DMs와 HSR이 포함된 표지 염색체(marker chromosome)이다. 이배성은 염색체의 숫자가 정상인 46개 보다 많거나 적을 때를 의미 하는 것으로서 예외는 있지만 거의 대부분의 종양에서는 과배수(hyperploid)의 양상으로 나타난다(Fig 4, 5). 가장 중요한 것은 종양 염색체가 일차성인지 이차성인지를 구별하는 것인데 아직까지 이것을 구별할 수 있는 방법이 개발되어 있지 않다. 다만 일차성암염색체는 특정 암에 특징적인 이상이 작위적(non

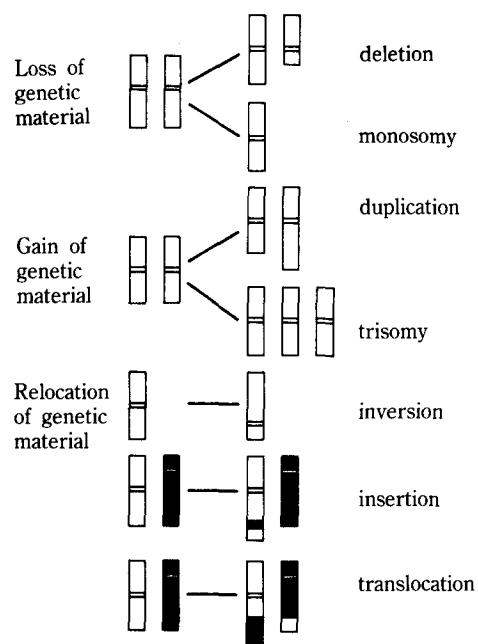


Fig 4. The chromosome aberrations of cancer.

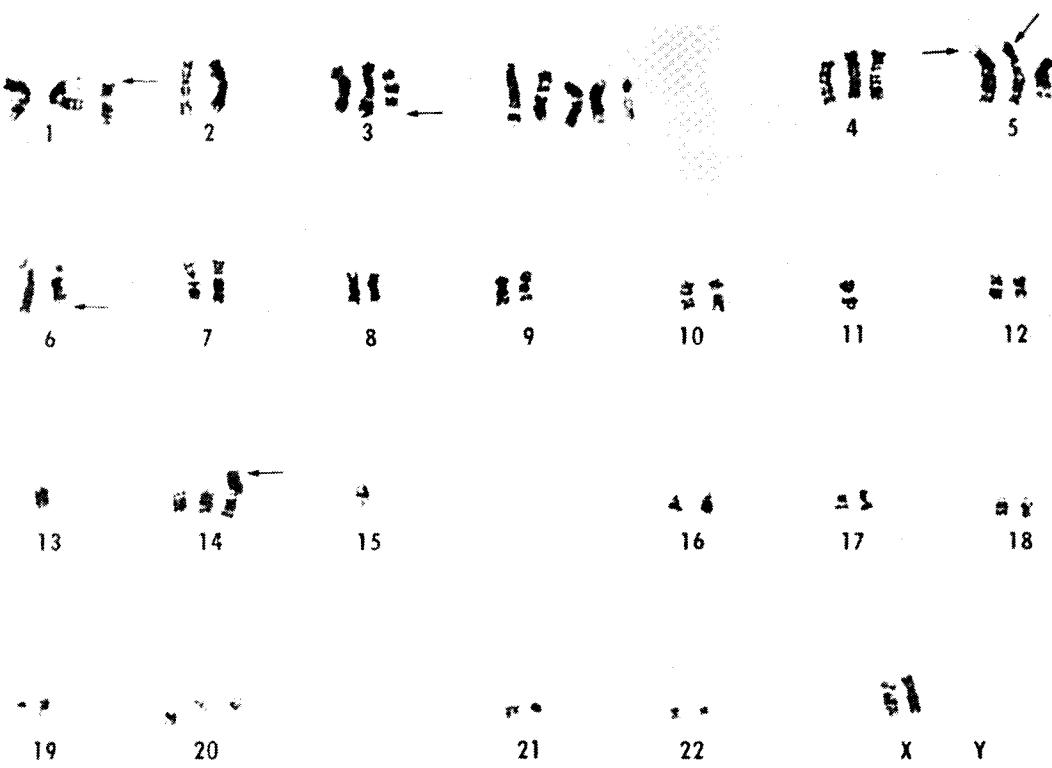


Fig 5. Patterns of cancer chromosome including aneuploidy (hyperploid), deletion, translocation and marker chromosome.

random)으로 나타나고 있을 것으로 추정하고 있으며 이차성 암염색체는 암 세포 분열이 불규칙하여 염색체에 솟적으로나 구조적으로 많은 이상이 초래된 결과로서 상당히 진행된 암이라고 임상진단에 사용되고 있다. 최근에 조심스럽게 거론 되고 있는 것은 암 발생이 지역성이 있다는 것이다. 병리 조직학적으로 똑같이 진단된 암 일지라도 미국의 대장암과 한국의 대장암에 대한 염색체 이상이 다르다(Mitelman, 1986; Chang 등, 1990). 이것은 환경적인 요인이 매우 중요하다는 것을 시사해 주는 것으로 앞으로 연구되어야 할 과제이다. 본인은 암이란 “endemic and individual disease”라고 생각하고 있으며 이를 뒷받침할 실험을 하고 있는 중이다. 암 염색체에 전좌가 나타나는 것은 암 유전자와 밀접한 관계를 갖고 있다. 예를들면 CML에서 제9번과 제22번 염색체 간의 독특한 전좌가 있는데 제9번에는 abl 암유전자가 있고 제22번에는 bcr 유전자가 있어 이 유전자들 간의 융합에 의하여 비정상적인 세포 조절이 이루어지고 있다. 악성 임파종에서도 제8번과 제14번 염색체 간의 독특한 전좌가 있는데 제8번에는 myc 암유전자가 있다. 현재 혈액 종양의 대부분은 암유전자가 직접적으로 암화과정을 유발시키는 것으로 보고되어 있다 (Heim과 Mitelman, 1987). 한편, 결손은 항암 유전자와 밀접한 관계가 있다. 예를들면 망막아 세포종 (retinoblastoma)에서는 염색체 제13번에 결손이 특징적으로 나타나고 있으며 이 결손 부위에 RB 유전자가 있음이 증명(Knudson, 1987) 되었을 뿐만 아니라 이 RB 유전자가 없거나 DNA에 이상이 있을 때 망막아 세포종으로 형질 전환된다는 사실까지 알게 되었다. 현재 항암 유전자는 10종이 밝혀져 있고 모두 암 염색체의 결손 부위와 관계가 있기 때문에 지금부터는 오히려 암 유전자 보다 항암 유전자 쪽에 관심이 많으며 특히 고형암 연구에 있어서는 이런 이유로 해서 세포유전학의 중요성이 다시 부각되고 있다. DMs나 HSR을 포함한 표지 염색체는 이차적으로 나타나는 염색체 이상으로서 암유전자의 증폭이 그 원인의 대부분으로 밝혀져 있으며 이런 염색체 이상이 나타나면 암 환자에서 종양의 크기나 상태에 관계없이 예후가 매우 좋지 않을 뿐 아니라 화학치료 요법에도 저항한다(Cowell, 1982)고 알려져 있다.

암 염색체 이상을 야기시키는 원인 인자

암의 감수성(cancer susceptibility)을 결정하는 것

은 과연 무엇일까? 여기에 대한 해답은 아직 없다. 만약 우리가 이에 대한 답을 한다면 암은 예방적 차원에서 치료될 수 있을 것이다. 암환자를 유전성이나 환경 요인에 따른 체세포 돌연변이설(somatic mutational hypothesis) (Knudson, 1985)에 입각하여 분류하면 다음과 같이 분류할 수 있다. 첫째, 자연발생되는 돌연변이(spontaneous mutation)인데 유전자의 심한 불안정성 때문에 최소한의 변이 물질(mutagen)이 인체에 들어와도 암이 발생되는 것으로서 대부분은 유산되거나 생후 초기에 사망한다. 둘째, 유전자는 정상인데 화학제, 방사능 혹은 virus 같은 발암 물질에 과다하게 그리고 장기간 노출되므로서 인체 유전자 기능의 장애가 생겼을 때이고 셋째는 유전자 기능의 장애가 있어서 적당량의 발암 물질에 노출되면 암이 생기는 경우이며 넷째는 유전자 이상으로서 환경적 요인과는 무관하게 암이 발생되는 선천성 암 등이다. 이 중에서 첫째와 넷째는 전체 암 중에서 약 20%를 차지하고 자연선택(natural selection)에 의하여 조기에 대부분 사망하므로서 자연예방된다. 중요한 것은 둘째와 셋째 경우인데 인간의 생활이 항상 발암 물질에 노출되어 있고 그 양이 적으며 DNA에 거의 영향을 주지 않는다. 영향을 주더라도 정상적으로는 손상된 DNA가 수복(repair)을 항상하고 있으므로 유전자가 정상적 기능을 하게되어 있다. 주목해야 할 것은 발암 물질에 노출되는 외부적 자극과 이를 수용해 내는 내부적 반응 간의 평형 즉, 변이성 손상에 대항하거나 수복할 수 있는 능력에 한계가 있을 때 정상 세포가 암화 과정을 밟게 된다는 것이다. 그러므로 인간은 발암 물질에 항상 노출되어 있으므로 이를 수용하는 유전자 반응이 어떻게 나타나는가를 연구하여 아무리 많은 양의 물질에 노출되더라도 견뎌낼 수 있는 기전을 찾아내야만 한다. 이런 평형 유지(발암물질에 노출과 이를 수용할 수 있는 능력)에 유전적으로 장애가 있는 환자군이 발견되었고 세포 유전학적으로 암과 관련된 염색체의 변이가 원인으로 생각되는 것을 요약하면 다음과 같다.

A. C-band의 다형현상(polymorphism)

염색체를 C-band 하면 이질 염색질(heterochromatin)이 많이 모여 있는 곳을 알 수 있었고 특히 염색체 제1, 9, 16과 Y에서는 지역과 사람마다 그 크기에 있어서 변화가 많다. 이것을 다형현상이라고 칭하는데 통계학적으로 정상인 보다 이들 염색체의 C-

band가 긁개 나타나는 사람(염색체 이상은 아님)에게서 암이 많이 발생한다(Berger 등, 1985; Shabtai 등, 1985; Suciu, 1986). 본인의 경험에서도 난소암 환자의 임파구에서 염색체 제9번에 다형현상을 발견한 바 있다(미출판). 동양인에서는 서양인보다 다형현상이 심하며 따라서 암에 걸릴 확률이 그 만큼 높다고 생각된다.

B. 염색체의 절단 부위(fragile site)

실험실에서 정상인의 임파구를 배양할 때 BudR이나 distamycin A 등의 화학제를 투여하면 염색체 중에서 약 3% 정도에서 절단이 생긴다. 그러나 많은 암 환자에서는 정도의 차이는 있으나(10%~60%) 임파구 염색체에서 정상인 보다 훨씬 많은 fragile sites가 나타남이 보고 되어있다(Yunis와 Soren, 1984; Sutherland과 Hecht, 1985; Le Beau, 1986). 이것은 최근에 많이 연구되어 있으며 염색체에서 나타나는 절단 부위와 암 유전자 위치가 상당 부위에서 일치하고 있기 때문에 매우 각광받고 있는 분야이다(Fig. 6). 아직 그 기전은 전혀 모르고 있으며 저자는 HbS양성인 간암 환자는 HbS음성인 간암 환자에서 보다 약 10배 정도 높은 빈도의 fragile site가 나타남을 알게 되었고(Fig 7), 간암 B-virus가 간암에 어떻게 관여하고 있는지를 연구중에 있다.

C. 염색체 절단 증후군(Chromosome breakage syndrome)

염색체의 안정성과 암 발생과의 관계는 염색체가 불안정한 질병에 걸린 환자가 암으로 잘 이행된다는 사실로 정립해 볼 수 있을 것이다. 그 대표적인 질병으로서 체염색체 열성이며 염색체가 불안정한 질병은 첫째, Xeroderma pigmentosum(Xp)으로서 염색체에 자외선을 조사하면 매우 높은 빈도의 염색체 이상을 나타내며 둘째, Fanconi anemia로서 자매 염색사 교환(sister chromatid exchange, SCE)은 정상이나 DEB 같은 화학제를 투여하면 정상인 보다 높은 빈도의 염색체 이상을 나타낸다. 셋째, Bloom's syndrome으로서 SCE가 정상인 보다 매우 높은 빈도로 나타나는 대표적인 질환이다. 넷째는 Ataxia telangiectasia로서 SCE는 정상이나 구조적인 염색체 이상을 흔히 나타내고 있다(Arlett와 Lehman, 1978; Cleaver, 1980, 1984; Schroeder, 1982). 이들 질환의 공통점은 손상 받은 DNA의 회복 능력이 부족한 것으로 추측하고 있으며 최근에 Xeroderma pigmentosum과 Bloom's syndrome에서 DNA ligase I의 활성이 부족하다고 보고 되어있다(Chan 등, 1987; Willis과 Lindahl, 1987). 아무튼 정상인이 염색체에 변이가 있으면 주의를 해야 하고 염색체 이상을 진단할 때 우연히 다형현상이나 fragile sites를 발견하게 되는데 혹시나

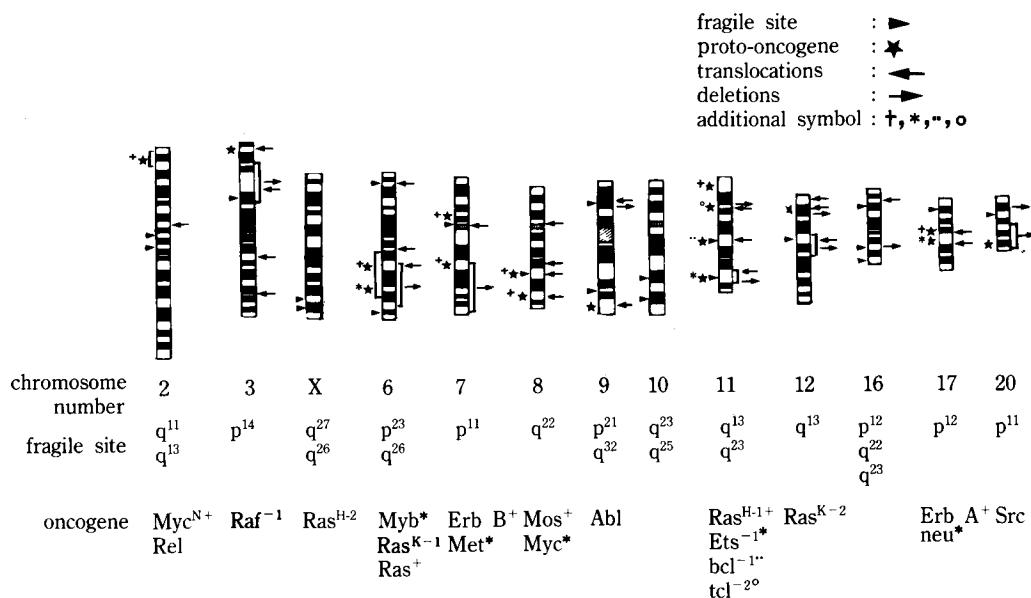


Fig 6. Location of fragile site and oncogene on chromosome.



Fig 7. Fragile sites induced with BrdU from the chromosome of peripheral lymphocyte in hepatoma patient with HbS positive. Arrows indicate the sites of breakpoint on the chromosome.

장차 성인이 되어서 암이 발생되지 않나 하는 의구심을 항상 가지고 있다.

혈액 종양의 세포 유전학

A. 만성 골수성 백혈병(CML)

혈액 종양에서 가장 흔히 볼 수 있는 질환으로서 세포 유전학적으로 $\text{Ph}^{(+)}$ 인 $t(9:22)$ ($q34:q11$)이 거의 대부분이다. 그외 $\text{Ph}^{(+)}$ 및 제8번 염색체가 하나 더 나타나는 경우와 $i(17q)$ 등이 이차적인 염색체 이상으로 나타나는 경우도 있다. 이렇게 되는 과정은 Mitelman 등(1976)이 66명의 환자로 부터 Fig 8에 서와 같은 도식을 만든바 있다. 그외 소위 $\text{Ph}^{(-)}$ 염색체가 소수의 환자에게서 나타나는데 예를들면 $t(7:11)$ ($p15:p15$) (Kaneko 등, 1985)의 보고가 대표적이고 골수 세포 검사상 정상 염색체로 나타나는 경우도 있다. 그러나 중요한 것은 이들 환자에서도 $c-abl$ 암유전자와 bcr 유전자의 융합이 되어 있다는 것이다(Fig 9, 10). 융합 유전자에서 분비되는 210k

단백질이 CML에 어떤 관계가 있는지는 아직 모른다. Fialkow(1984)는 CML이 암화되는 과정을 다음과 같은 3단계가 있다고 발표하였다. 즉 1단계는 $\text{Ph}^{(-)}$ 골수 모세포의 단세포 증식(clonal proliferation) 단계로서 유전적으로 불안정하며 이 세포가 정상 세포보다 더 빨리 자라는 시기이며 2단계는 $\text{Ph}^{(+)}$ 염색체가 나타나는 단계로서 $abl-bcr$ 융합 유전자에 의한 이상 단백을 분비하여 암화시켜 나가는 시기이고 3단계는 이차성 염색체가 나타나는 blast 위기 시기이며 유전적으로 매우 불안정하고 이상 유전자 표현이 많이 되어 화학요법들에 별 반응이 없는 시기이다. 그러므로 CML 환자는 반드시 골수 세포의 염색체 검사가 필요하며 이차성 염색체 유무를 판별하는 것은 환자의 예후나 치료에 도움이 될 수 있다.

B. 급성 비 임파구 백혈병(acute non lymphocytic leukemia, ANLL)

인구 100,000명당 4명꼴로 발생되는 것으로 보고되어 있으며(Mitelman, 1988) French-American-Bri-

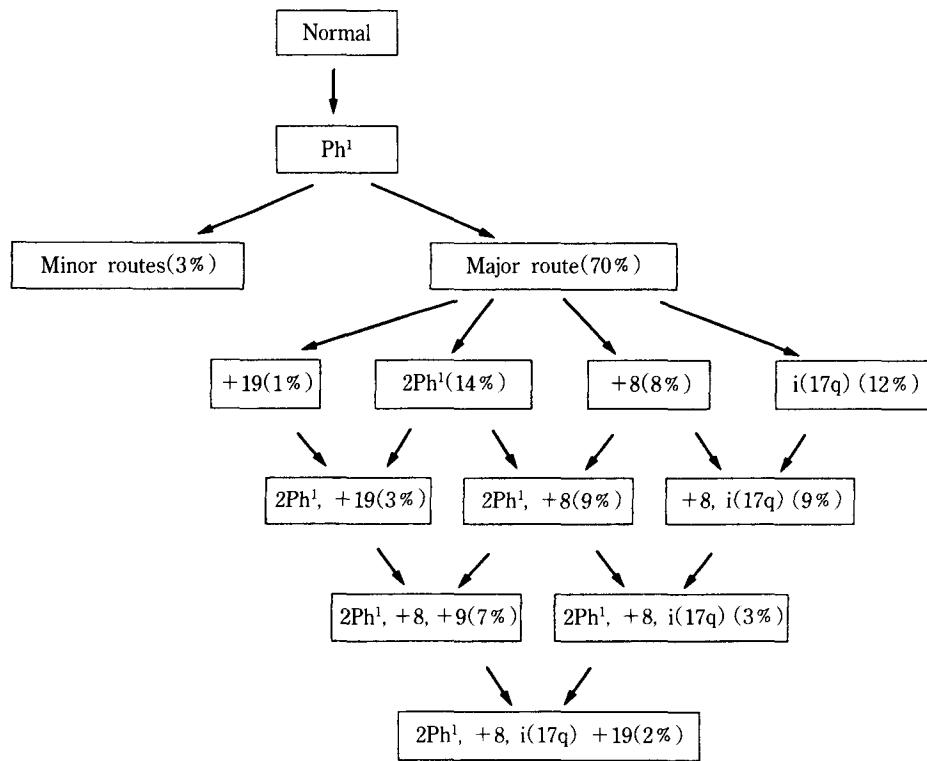


Fig 8. Common pathways for cytogenetic evolution in CML.

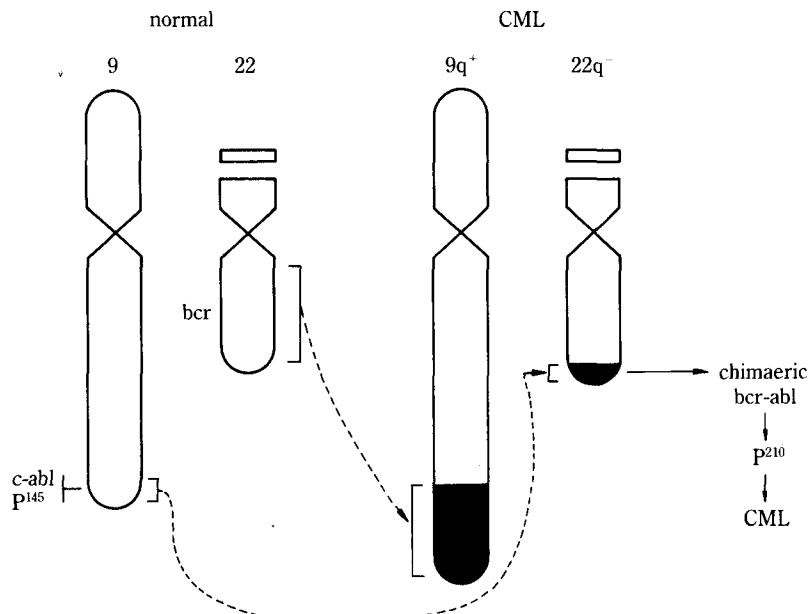


Fig 9. Ph¹ chromosome results from translocation of the abl gene on chromosome 9 to the bcr region of chromosome 22.

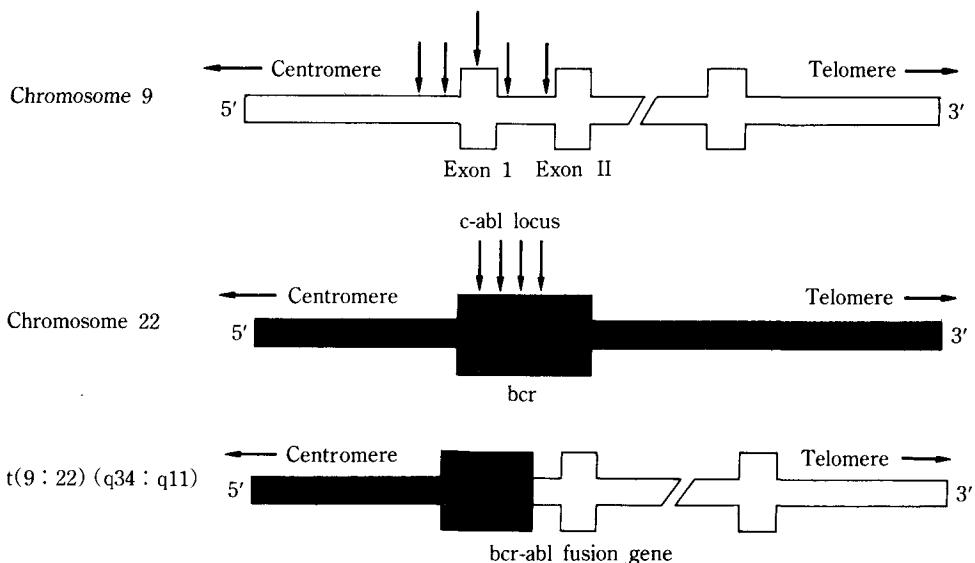


Fig 10. Generation of hybrid bcr-abl gene by chromosomal translocation t(9;22) (q34;q11).

Table 2. ANLL Subgroups According to the FAB Classification

FAB subgroup	Type of leukemia	Frequency of all ANLL(%)	Morphology
M1	Acute myeloblastic leukemia without maturation(MAL)	20	Immature myeloblasts predominate; <10% promyelocytes/ myelocytes or monocytes; Auer rods may be present
M2	Acute myeloblastic leukemia with maturation(AML)	30	Immature myeloblasts predominate, but more maturation than in M1 (> 10% promyelocytes/ myelocytes); < 20% monocytic cells; Auer rods may be present; most cells peroxidase-positive
M3 and M3v	Acute promyelocytic leukemia(APL)	10	Promyelocytes predominate; marked granulation in more than 30% of the cells; often bundles of Auer rods; granules not visible by light microscopy in M3v
M4 and M4 _{EO}	Acute myelomonocytic leukemia(AMML)	20	Mixture of abnormal moncytoid cells(> 20%) and myeloblasts/ promyelocytes(> 20%); 1-30% eosinophilic cells in M4 _{EO}
M5a and b	Acute monocytic leukemia(AMoL)	15	Moncytoid cells predominate(> 80%); in M5a, > 80% of the nonerythroid cells are immature monoblasts; in M5b, > 20% are more mature(monocytes)
M6	Acute erythroleukemia (AEL)	5	Myeloblasts and erythroblasts(> 50%) predominate; abnormal multinucleated erythroblasts containing PAS-positive blocks
M7	Acute megakaryoblastic leukemia	< 5	Megakaryocytic cells as shown by platelet peroxidase reactivity on electron microscopy or by tests with platelet-specific antibodies; often myelofibrosis and increased bone marrow reticulin

tish(FAB, 1976)의 연구에 따라 분류하면 Table 2와 같다.

이들 군의 세포 유전학적 특징은 Table 3와 같이

Table 3. Cytogenetic Characteristics in General of Subgroups in ANLL

Subgroup	Types of Karyotype	Remarks
M ₁	t(9;22)(q34;q11)	
M ₂	t(8;21)(q22;q22)	
M ₃	t(15;17)(q+;q-)	Viable subband
M ₄	del(16)(q22)	Rearrangement of chromosome 16
	inv(16)(p13q22)	of chromosome 16
M ₅	t(2;11), t(6;11), t(11;17)	Translocation on chromosome 11q
M ₆	t(6;9)(p23;q34)	
M ₇	inv(3)(q21q26)	Rearrangement of 3q
	t(1;3)(p36;q21)	

정리할 수 있다.

현재 ANLL 환자의 2/3는 염색체로 진단이 가능하다. 최근에는 환자의 예후에 있어서 t(8:21)은 예후가 좋으며 제5번 염색체에 이상이 있을 때는 subgroup에 관계없이 예후가 좋지 않으며 t(15:17)의 경우는 화학요법의 양을 높일 때 생존 확률이 높아가고 있다는 보고도 있다(Mitelman, 1988).

C. 급성 임파구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)

ALL은 인구 100,000명 당 3명 꼴로 매년 발생되며 어른 보다 소아에서, 여성에서 보다 남성에서 더 빨 병율이 높게 나타난다(Mitelman, 1988). FAB에서 암 세포 모양에 따라 다음과 같이 분류한다(Table 4).

임파구성 백혈병의 형태 및 계통 발생적인 것을 요약하면 Fig 11과 같다. ALL에서 볼 수 있는 세포

Table 4. Morphological Characteristics of ALL by FAB Classification

Subgroups	Characteristics of Morphology on Cancer Cells
L1	Small cells, with homogeneous unclear chromatin, regular nuclear shape, and indistinct nucleoli
L2	Larger cells, with more heterogeneity in size and distribution of nuclear chromatin than in L1; the nuclear shape is more irregular, and one or more nucleoli, often large, may be present;
L3	Large and homogeneous cells, with finely stippled nuclear chromatin, regular nucleus, prominent nucleoli, and often prominent vacuolation of the basophilic cytoplasm

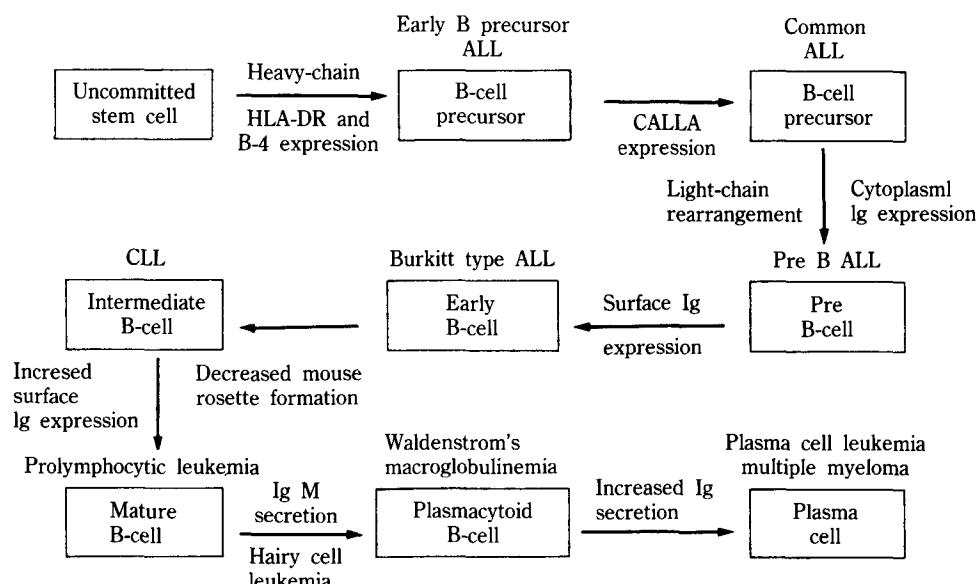


Fig 11. Different lymphatic malignancies correspond to different maturation stages in lymphocyte development. The figure illustrates the disease-maturation level correspondence for cells of the B-lineage.

Table 5. Consistent Primary Structural Chromosome Abnormalities in ALL

Breakpoint	Rearrangement	Typical morphology	Typical immunophenotype
1p32	t(1;11) (p32;q23)	L1	Pre-B-ALL
1q23	t(1;19) (q23;p13)	L1	Pre-B-ALL
2p12	t(2;8) (p12;q24)	L3	B-ALL
4q21	t(4;11) (q21;q23)	L1, L2	Early B-precursor ALL, mixed phenotype
6q	del(6q)	L1, L2	Common ALL
8q24	t(2;8) (p12;q24) t(8;14) (q24;q11) t(8;14) (q24;q32) t(8;22) (q24;q11)	L3 L3	See Chromosome 2 T-ALL B-ALL B-ALL
9p	del/t(9p)	L1, L2	T-ALL or early T-precursor ALL
9q34	t(9;22) (q34;q11)	L1, L2	Early B-precursor. common, or pre-B-ALL
10q24	t(10;14) (q24;q11)	L1, L2	T-ALL
11p13	t(11;14) (p13;q11)	L1, L2	T-ALL
11q23	t(1;11) (p32;q23) t(4;11) (q21;q23) t(11;14) (q23;q32) t(11;19) (q23;p13)		See chromosome 1 See chromosome 4
12p	del/t(12p)	L1, L2,	Common ALL
14q11	t(8;14) (q24;q11) t(10;14) (q24;q11) t(11;14) (p13;q11) other del/t(14) (q11)		See chromosome 8 See chromosome 10 See chromosome 11 T-ALL
14q32	t(8;14) (q24;q32) t(11;14) (q23;q32) other t(14)(q32)		See chromosome 8 See chromosome 11
19p13	t(1;19) (q23;p13) t(11;19) (q23;p13)		See chromosome 1 See chromosome 11
22q11	t(8;22) (q24;q11) t(9;22) (q34;q11)		See chromosome 8 See chromosome 9

유전학적 특징은 염색체의 전좌형이 대부분이다. 자세한 것은 Table 5와 같다. 이중에서 B-precursor ALL에서 흔히 보는 것은 t(1 : 19) (q23 : p13) (Carroll 등, 1984)과 t(4 : 11) (q21 : 23) (Michael 등, 1984)이며 제6번 염색체의 결손 del(6q) 등이 나타나는 반면 T-precursor ALL에서는 제14번 염색체의 이상이 특징이다. 제14번 염색체에서는 면역 글로불린(Ig)의 heavy chain의 유전자가 위치해 있는 부위로서 염색체 이상은 t(2 : 14), t(14 : 22) 혹은 t(2 : 22)등이 관찰되는데 제2번에는 Igk 유전자가 제22번에는 Igλ 유전자가 위치하고 있으므로 면역 globu-

lin 유전자가 어떻든 ALL과는 밀접한 관계가 있으며 이에 대한 것은 분자 유전학적으로 많이 연구되고 있다. 그외 이차성으로 생각되는 염색체의 숫자가 증가 되어 있는 경우도 많다. 만성 임파구성 백혈병(CLL)은 급성의 경우와 세포유전학적으로는 매우 흡사하며 중요한 소견은 Table 6과 같으니 참조 바란다.

최근 B-세포 계통의 종양은 1g 유전자 부위(특히 14q32)에, T-세포 계통의 종양은 T-cell receptor(TCR) 유전자 부위(특히 14q11)에 각각 영향을 받음으로써 발생된다고 보고 되어 있다(Baer 등,

Table 6. Typical Karyotypic Rearrangements in Chronic Lymphoproliferative Disorders

Diagnosis	Typical abnormality	Frequency ^a (%)
B-lineage		
Chronic lymphocytic leukemia	+12	30
Prolymphocytic leukemia	14q+	25
Hairy cell leukemia	14q+	50
Waldenstrom's macroglobulinemia	t/del(12)(p12-13) del(3)(p13)	15 10
Multiple myeloma	Inconclusive	30
Plasma cell leukemia	Chromosome 1 rearrangements 14q+	50 30
T-lineage		
Chronic lymphocytic leukemia	inv(14) (q11q32) and t/del(14)(q11)	40
Adult T-cell leukemia	14q+ 14qll rearrangements del(6q)	25 20 20
Prolymphocytic leukemia	14qll rearrangements	50
Cutaneous T-cell lymphoma/ Sezary's syndrome/ mycosis fungoides	Chromosome 1 rearrangements t/del(6p)	30 10

1985; Han 등, 1984). 그러나 아직까지 염색체 이상과 환자의 예후와 상관관계는 밝혀져있지 않다.

고형암의 세포 유전학

고형암에 대한 세포유전학은 혈액 종양에 비해 비교적 늦게 연구 되었으며 아직 특정암에 대한 특정 부위의 염색체 이상과의 관계가 정립된 것은 양성 종양과 소수의 악성 종양에서 뿐이다. 이런 원인은 첫째, 아직까지도 암 조직으로부터 암세포 배양이나 염색체 조작 기술의 미비인데 암 세포의 분화 조절 능력(regulation of proliferation capacity)의 기전을 모르고 있는데 그 원인이 있다고 생각된다. 이것은 앞으로 급히 극복되어야 할 과제인 것 같다. 둘째는 연구 대상인데 암환자로부터 얻은 염색체는 거의

대부분이 과배수성(polyplody)뿐만 아니라 무작위적인 구조적 이상을 나타내기 때문에 일차성으로 나타나는 염색체 이상이 어떤 것인지를 찾기란 거의 불가능하다. 대부분의 보고가 이차성 염색체를 분석하고 있지않나하는 의구심을 가지고 있다. 본인은 암 세포를 계속 배양하면서 염색체 이상을 조사 해 본 결과 배양을 처음 시작 했을때의 염색체 이상과 3개월간 배양한 암 세포의 염색체 이상과의 사이에 상당한 차이가 있음을 발견 하였다. 즉 암 세포는 시간이 경과함에 따라 핵분열 과정이 정상 세포와는 전혀 다르다는 것을 알게 되었다. 그러나 그 중에서도 변하지 않는 이상 부위가 있음을 알았는데 이 부위가 아마도 그 암에 대한 암화과정과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각하고 있다. 그러므로 고형암의 세포 유전학 검사에서는 반드시 오랫동안 배양하여 처음

Table 7. Characteristic Karyotypic Abnormalities in Solid Tumors

Tumor type	Chromosome rearrangement	Incidence(%)
Alveolar rhabdomyosarcoma	t(2;13) (q37;q14)	?
Bladder carcinoma	Structural changes of 1	30
	i(5p)	20
	Trisomy 7	10
	Monosomy 9	10
	Structural changes of 11	30
Breast carcinoma	Structural changes of 1	80
	t/del(16q)	20
Ewing's sarcoma / Askin's tumor / neuroepithelioma	t(11;22) (q24;q12)	>90
Clioma	dmin	50
Kidney carcinoma	t/del(3) (p11-12)	80
	t(5;14) (q13;q22)	?
Large bowel carcinoma	Structural changes of 1	20
	Trisomy 7	30
	Trisomy 12	10
	Structural changes of 17	?
Lipoma	t(12) (q13-14)	50
	Ring chromosomes	30
Malignant melanoma	t/del(1) (p12-22)	60
	t(1;19) (q12;p13)	?
	t/del(6q)/i(6p)	80
	Trisomy 7	50
Meningioma	Monosomy 22	>90
Myxoid liposarcoma	t(12;16) (q13-14;p11)	?
Neuroblastoma	del(1) (p31-32)	70
	HSR/dmin	70
Ovarian carcinoma	Structural changes of 1	80
	t(6;14)(q21;q24)	?
Pleomorphic adenoma	t(3)(p21)	50
	t/del(8)/(q12)	50
	t/del(12)/i(q13-15)	20
Prostatic carcinoma	del(7) (q22)	?
	del(10) (q24)	?
Retinoblastoma	Structural changes of 1	50
	i(6p)	30
	del(13)(q14)/-13	20
Small cell lung cancer	del(3) (p14p23)	>90
Synovial sarcoma	t(X;18) (p11;q11)	?
Testicular teratoma / seminoma	i(12p)	90
Uterine carcinoma	Structural and numerical changes of 1	80
Wilms' tumor	Structural changes of 1	50
	t/del(11)(p13)	30

배양할 때의 염색체 이상과 시간이 경과한 후의 염색체 이상을 비교하여 공통된 이상을 찾는 것이 무엇보다 중요하고 선결 과제가 아닌가 주장하고 싶다. 지금까지 보고된 고형암의 염색체 이상 중에서 그래도 특징적인 이상이라고 생각되는 것을 종합해 보면 Table 7과 같다. 이 중에서 타액선암의 t(3:8) (p12:q12), 소세포 폐암의 del(2) (p14q23), 신장

암의 del(3) (p21), 방광암의 i(5p)와 trisomy 19 혹은 monosomy 9, 뇌막 종양의 monosomy 22, Ewing's sarcoma의 t(11:22) (q24:q12)는 비교적 일정한 형태의 이상을 나타내고 있으며 그 외 항암 유전자가 그 원인이라고 생각되는 소아암인 망막아세포종의 del(3) (q14), wilm씨 종양의 del(11) (p13) 및 신경아세포종의 del(1) (pter) 등이 있다. Arizona work-

Table 8. Loss of Constitutive Heterozygosity with Solid Neoplasms

Tumor histology	Chromosome marker	Smallest common deletion
Melanoma	del 1 nonspecific(del)	1p
Neuroblastoma	del 1	1p31qter
Hereditary colorectal adenomatosis	RFL 21.3	
Neuroblastoma	del 2	2p21
Non-small-cell lung cancer	del 3	3p
Small-cell lung cancer	del 3	3p14-p23
Ovarian adenocarcinoma	del 3	3p
Renal cell carcinoma	del 3	3p
Rhabdomyosarcoma	del 3	3p21
Familial adenomatous polyposis; colon cancer	del 5	5q12-q22
Pancreatic carcinoma secondary to refractory macrocytic anemia	del 5	5q
Metastatic melanoma	del 6	6q
Ovarian carcinoma	del 6	6q
Prostatic carcinoma	del 7	7q22
Aniridia, Wilms' tumor	del 11	11p23
Beckwith-Wiedemann syndrome	del 11p	
Ewing's tumor	hypodiploid	1Ip
Superficial transition cell bladder cancer		-
Colorectal carcinoma	del 12	12p
Osteosarcoma	del 13	13q22
Retinoblastoma	del 13	13q14.11
Colonic carcinoma	rear 17q11, del 13	-18
Multiple cutaneous leiomyomas	del 18	18pter
Multiple endocrine neoplasia	del 20	20p12.2
Meningioma	del 22	-22

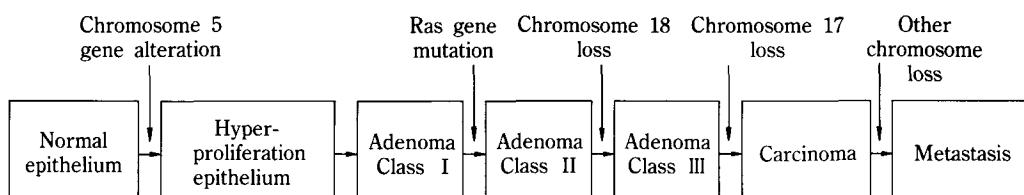


Fig 12. Model of multistep carcinogenesis from colorectal carcinoma (Vogelstein, 1988).

shop에서 (1989)에서 제기된 “loss of heterozygosity”가 암의 원인이라면 이와 관련된 고형암에서 특징적인 염색체이상과 매우 관계가 많으니 Table 8과 비교해 보면 흥미 있을 것이다. 최근에 Vogelstein 등 (1988)은 대장암에 대한 암화 과정을 염색체 이상, 암유전자 및 항암유전자가 함께 작용한다는 가설을 발표하여 많은 공감을 얻고 있다. 대부분의 고형암에서는 이 가설이 적용되지 않을까 하는 생각을 하게 되는데 그의 가설은 Fig 12와 같으니 참조 바란다. 일부 임상에서 염색체 이상과 환자의 예후나 치료와 결부시킬려는 노력이 계속되고 있으나 아직은 시기상조가 아닌지 생각되나 향후 3~4년만 지나면 상당히 가시적인 결론을 얻을 것으로 기대한다.

결 론

암은 유전자의 질병이라는데는 의문의 여지가 없다. 예외가 없는 것은 아니나 대부분의 암은 결국 유전자가 불안정한 사람이 환경적 요인(발암물질, 자외선 및 virus 등)에 의하여 암이 발생된다고 생각된다. 다시 말하면 발암 물질에 노출되는 것과 그 것에 대항해 낼 수 있는 능력의 균형이 무너져 유전자에 이상이 생기면 암이 발생되게 된다. 암에 관련된 유전자가 염색체에서의 위치가 밝혀져 있고 어떤 암(CML 혹은 임파종)은 이들 암 관련 유전자가 있는 염색체에 독특한 이상을 나타낸다. 그러나 많은 종류의 암에서는 아직까지도 그 기전을 전혀 모르고 있는 실정에 있다. 암유전자는 염색체 이상 중 전좌와 항암유전자는 결손과 각각 밀접한 관련이 있고 이 배성으로 나타나는 염색체이상은 암세포가 상당히 진행된 것으로써 이차성으로 나타나는 현상으로 이해되어진다. 현재는 암화과정이 특정한 유전자 하나만 관계되는 것이 아니라 여러 단계를 거치는 “multistep oncogenesis”가설이 가장 유력하며 여기에는 항암유전자와 암유전자가 동시에 관여하고 있고 이들 유전자를 알아내기 위하여 세포유전학적 연구가 선행되어야만 한다. 현재 암의 세포유전학은 임상에서도 환자의 예후나 치료 효과에 일부 적용되고 있으며 어쩌면 분자생물학 수준에서의 유전자보다도 염색체분석으로 정상세포가 암으로 진행될 것인지의 여부를 예견할 수 있지 않을까하고 조심스럽게 전망해 보고 싶다.

참 고 문 헌

- Arlett CF, Lehmann AR: Human disorders showing increased sensitivity to the induction of genetic damage. *Ann Rev Genet* 1978; 12: 95-115.
- Baer R, Chen KC, Smith SD, Rabbits TH: Fusion of an immunoglobulin variable gene and a T Cell receptor constant gene in the chromosome 14 inversion associated with T cell tumors. *Cell* 1985; 43: 705-713.
- Berger R, Bernheim A, Kristoffersson et al: C-band heteromorphism in breast cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 18: 37-42.
- Bishop JM: Viral oncogenes. *Cell* 1985; 42: 23-38.
- Bishop JM: The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305-311.
- Boveri T: *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. Gustav Fischer, Jena, 1914.
- Caspersson T, Zech L, Johansson C: Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. *Exp Cell Res* 1970; 60: 315-319.
- Carroll AJ, Crist WM, Parmley RT, et al: Pre-B cell leukemia associated with chromosome translocation 1;19. *Blood* 1984; 63: 721-724.
- Chan JYH, Becker FF, German J, et al: Altered DNA ligase I activity in Bloom's syndrome cells. *Nature* 1978; 325: 357-359.
- Chang SI, Choi IJ, Lee, IH: A simple modified method of human oncogenes amplification. *The Korean J Anat* 1990; 23: 21-27.
- Cleaver JE: DNA damage, repair and systems and human hypersensitive diseases. *J Environmental Pathol Toxicol* 1980; 3: 53-68.
- Cleaver JE: Defective DNA repair and cancer-prone disorders of man, in Bishop JM, Rowley JD, Greaves M(eds): *Genes and Cancer*. New York, Alan R. Liss Inc, 1984, pp 117-135.
- Cowell JK: Double minutes in human and homogeneously staining regions; Gene amplification in mammalian cells. *Annu Rev Genet* 1982; 16: 21-59.
- Emery EHA: *An Introduction to Recombinant DNA*. New York, John Wiley & Sons, 1984.
- Fialkow PJ: Clonal evolution of human myeloid leukemias, in Bishop JM, Rowley JD, Greaves M(eds): *Genes and Cancer*. New York, 1984, pp 215-226.
- Han T, Sadamori N, Ozer H, et al: Cytogenetic studies in 77 patients with chronic lymphocytic leuke-

- mia: Correlations with clinical, immunologic, and phenotypic data. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1121-1132.
- Heim S, Mitelman F: Nineteen of 26 cellular oncogenes precisely localized in the human genome map to one of the 83 bands involved in primary cancer-specific rearrangements. *Hum Genet* 1987; 75: 70-72.
- Kaneko Y, Maseki N, Takasaki N, et al: Possible association of a new translocation, t(7 : 11) (p15 : 15) with Ph¹ chromosome negative chronic myelogenous leukemia, *Int J Cancer* 1985; 36: 657-659.
- Kim MJ: Brain tumor in pediatrics. *Keimyung Conference*, 1990.
- Knudson AG Jr: A two-mutation model for human cancer Klein G(ed): *Advances in Viral Oncology*, vol 7. New York, Raven Press, 1987, pp 1-17.
- Knudson AG Jr: Hereditary cancer, oncogens, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437-1443.
- Le Beau MM: Chromosomal fragile sites and cancer-specific rearrangements. *Blood* 1986; 67: 849-858.
- McKusik M: New classification of genetic disease. *Arizona Symposium on Cyto-Molecular Biology of Solid Tumor*, 1989.
- Mitelman F: Clustering of breakpoints to specific chromosomal regions in human neoplasia. A Survey of 5, 345 cases. *Hereditas* 1986; 104: 113-119.
- Mitelman F: Catalog of Chromosome Aberration in Cancer. New York, Alan R. Liss, 1988.
- Mitelman F, Levan G, Nilsson PG, et al: Nonrandom karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia. *Int J Cancer* 1976; 18: 24-30.
- Michael PM, Levin MD, Garson OM: Translocation 1; 19-A new cytogenetic abnormality in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12: 333-341.
- Nowell PC, Hungerford DA: A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
- Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-293.
- Sandberg AA: Chromosome changes in bladder cancer: Clinical and other correlations. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 19: 163-175.
- Schroeder TM: Genetically determined chromosome instability syndromes. *Cytogenet Cell Genet* 1982; 33: 119-132.
- Shabti F, Antebi E, Klar D, et al: Cytogenetic study of patients with carcinoma of the colon and rectum: Particular C-band variants as possible markers for cancer proneness. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 14: 235-245.
- Sutherland GR, Hecht F: *Fragile Sites on Human Chromosomes*. New York, Oxford University Press, 1985.
- Suci S: Constitutive heterochromatin studies in patients with solid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986; 111: 291-294.
- Tijo JH, Levan A: The chromosome number of man. *Hereditas* 1956; 42: 1: 1-6.
- Yunis JJ: High resolution of human chromosomes. *Science* 1976; 191: 1268-1270.
- Yunis JJ, Soreng AL: Constitutive fragile sites and cancer. *Science* 1984; 226: 1199-1204.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532.
- von Hansemann D: Ueber asymmetrische zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische bedeutung. *Virchows arch. A Pathol Anat* 1890; 119: 299-326.
- Willis AE, Lindahi T: DNA ligase I deficiency in Bloom's syndrome. *Nature* 1987; 325: 355-357.

=Abstract=

Cytogenetics of Cancer

Sung Ik Chang, MD

*Department of Keimyung University,
School of Medicine, Taegu, Korea*

Now, cancer is a disease of gene which can be classified to somatic cell genetic diseases. Cancer might be resulted from a relative genetic insufficiency to tolerate carcinogen exposure in major onciderm. The balance between exogenous stimulus(carcinogen exposure) and constitutional responce(capacity to resist or repair mutational damage) is altered in favor of the DNA-damaging tendency, and cancer develops. It has been found that the cancer-relevant genes were located on the specific regions of chromosomes.

Specific chromosome abnormalities were discovered in leukemia and malignant lymphoma. However, most of solid tumours were not still investigated in specific karyotypes for the specific cancers. Oncogenes are corelated to sites of translocations on the chromosome and antioncogenes are corelated to locus of deletions on the chromosome in cancer cells. Aneuploidy is a phenomenon of cancer progressing which is revealed on the secondary change of mitosis.

Recently multistep oncogenesis theory which is concerned with oncogenes, antioncogenes and genomes of the chromosomes has been attractive point of view in explanation of cancer developing. To understand this hypothesis investigators should approach to cytogenetics. Cancer cytogenetics, even still obscure, may be applied to clinical diagnosis or prediction of prognosis from the patient. I believe that analysis of karyotypes can predict the cancer susceptibility from normal state of individuals in the future.

Key Words: abnormality oncogenesis, antioncogene chromosome, cytogenetics oncogene, genetic disease.