

Philadelphia 염색체 및 monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병의 혈액학적 고찰

계명대학교 의과대학 임상병리학교실,
영남대학교 의과대학 내파학교실*

최귀전 · 전효진 · 전동석 · 김재룡 · 현명수*

= Abstract =

Acute Lymphoblastic Leukemia with Philadelphia Chromosome and Monosomy 7

Gui Jeon Choi, M.D., Hyo Jin Chun, M.D., Dong Seok Jeon, M.D.,
Jae Ryong Kim, M.D. and Myung Soo Hyun, M.D.*

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Keimyung University;
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University*, Taegu, Korea

Background : The combination of Philadelphia chromosome(Ph) and monosomy 7(-7) was rarely observed in acute lymphoblastic leukemia(ALL). With the results from immunophenotypic and molecular analysis, Philadelphia chromosome positive ALL with monosomy 7(Ph(+)/-7) has been considered that it may be derived from neoplastic transformation at the pluripotent stem cell level. We compared the clinical, laboratory, and hematological findings between 5 cases of Ph(+)/-7 and 5 cases of Ph(+) without monosomy 7(Ph(+)/N7).

Methods : During the period from January, 1995 to December, 1996, total 72 cases of ALL were confirmed among 259 cases of hematologic malignancy with bone marrow cytogenetic analysis. Among 72 ALL cases, 5 cases of Ph(+)/-7(monosomy 7 or 7q abnormalities) were compared with Ph only or Ph without monosomy 7(Ph(+)/N7) on

〈접수 : 1997년 3월 8일〉 〈접수번호 : 1012〉

〈수정본 접수 : 1997년 4월 17일〉

*교신저자 : 최 귀 전

대구시 중구 동산동 194번지

계명대학교 동산의료원 임상병리과 (TEL : 053-250-7220)

— 최귀전 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

the hematological, immunophenotypic, other laboratory, clinical findings and event free survival(EFS). The karyotyping of the bone marrow specimens was analysed by short-term unsynchronized culture methods such as overnight colcemid treatment and 24 hours incubation following ethidium bromide treatment.

Results : The mean age of Ph(+) / -7 was 30.6 ± 12.8 years, and it was significantly different from that of Ph(+) / N7 ($p=0.009$). Four cases of Ph(+) / -7 were classified as ALL L2 subtype, and 2 cases revealed CNS involvements. Immunophenotyping was positive in CD10, CD19, CD20, CD22 and HLA-DR. But one case revealed pre-B-lymphoid lineage with positivity in CD34, CD13, and CD33. The response to chemotherapy and EFS was very poor in Ph(+) / -7 group, and the mean EFS was 3.2 ± 1.9 months($p=0.014$). All of 5 cases showed induction failure in chemotherapy, relapsed with bone marrow, CNS and extramedullary involvements, and expired due to sepsis.

Conclusions : Ph(+) / -7 ALL had very poor clinical course with being resistant to chemotherapy and unfavorable prognosis, revealed L2 subtype by FAB classification, and was slightly older in ages compared with Ph(+) / N7 ALL. (Korean J Clin Pathol 1997;17(4):519~29)

Key Words : Acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia chromosome, Monosomy 7

서 론

Philadelphia 염색체(이하 Ph)은 만성골수성백혈병의 95% 이상에서 관찰되는 특이적 염색체 이상이며, 급성림프구성백혈병에서도 자주 관찰 되는 염색체 이상으로 소아에서는 약 5%의 낮은 빈도로 나타나지만 성인에서는 3배 정도 더 흔히(약 15~20%) 관찰되는 염색체 이상이다[1,2]. 7번 홀염색체(이하 -7) 소견은 주로 화학요법이나 방사선 요법과 연관된 급성골수구성백혈병이나 골수이형성 증후군 및 만성골수성백혈병에서 흔히 관찰되는 염색체 이상으로 매우 불량한 예후를 갖는 것으로 알려져 있다[3~6]. 급성림프구성백혈병에서 -7의 소견은 Ph 양성 클론에서 발생한 부가적인 이차성 핵형 변화로 간주되고 있다[7,8]. Russo 등[7]에 의하면 총 3,638예의 소아 급성림프구성백혈병 중 57예(1.5%)에서 Ph 양성 핵형을 보여 주었는데, 이 중 13예(0.36%)는 -7을 동반한 Ph 양성(이하 Ph(+) / -7) 급성백혈병이었다고 하였다. 그리고 Ph(+) / -7을 동반한 소아 급성림프구성백혈병은 9세 이상(평균연령 12세)의 남아에서 호발하였고, 이 중 7예가 FAB분류상 급성림

프구성백혈병 L2형에 속하며 면역표현형검사상 모두 early B-lineage였고 일부(13예중 4예)는 골수구성형 원을 함께 나타내기도 하였다고 보고하였다. 또한 Ph 양성인 급성림프구성백혈병과 비교하였을 때 관해유도 실패율이 더 높으며(31%), t(9;22)(q34;q11) 절단점을 역전사-증합효소연쇄반응으로 분석해 본 결과 6예중 5예는 급성림프구성백혈병에서 주로 관찰되는 절단점 및 p190^{bcr/abl}, 1예는 만성골수성백혈병에서 볼 수 있는 절단점 및 p210^{bcr/abl}을 나타내었고, 이들 환자군의 백혈병 이행(leukemic transformation)에 Ph와 -7의 종양억제유전자(tumor suppressor gene)가 상호 관련할 것으로 추론 하였다.

Ph(+) / -7을 동반한 성인백혈병에서 분자생물학적인 분석결과, tyrosine kinase 활성을 갖는 c-abl p190 융합단백 및 c-abl 종양유전자의 재배열이 확인되었고, p190^{bcr/abl}의 출현이 질환의 진행과 백혈병의 진행동안 클론성 진화에 중요한 역할을 할것으로 보고하였다[8~11].

저자들은 최근 2년간 총 259예의 혈액종양환자의 골수염색체 핵형을 분석한 결과, 형태학상 급성림프구성 백혈병으로 진단된 72예중에서 10예의 Ph 양성을 경험

— 최귀진 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

하였다. 5예는 Ph(+)/-7 혹은 부분적 del(7q)를 동반하는 Ph 양성 급성림프구성 백혈병이었고, 세포형태학적인 FAB 분류, 면역표현형, 발병 연령 및 임상 양상이 -7을 동반하지 않는 Ph 양성((Ph+)/N7) 급성림프구성백혈병과 상이한 소견을 보여 Ph(+)/-7 급성림프구성백혈병의 혈액학적, 면역표현형 및 임상소견과 예후의 관점에서 Ph(+)/N7군과 비교 및 문헌고찰과 함께 일련의 특성을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 환자 및 분석방법

1995년 1월부터 1996년 12월까지 2년간 골수핵형 분석이 의뢰된 경우는 총 324예였으며 이중 악성 혈액종양환자는 총 259예(80%)였고 세포형태학적으로 급성림프구성백혈병으로 진단되었던 경우는 총 72예였다. 본 연구에서는 급성림프구성백혈병 중 Ph 양성인 총 10예를 대상으로 하였으며, 이중 Ph(+)/-7이 5예[7번 염색체의 완전 소실 4예와 del(7q) 1예 포함]였고 -7 혹은 7q 이상(전좌 및 결손)을 보이지 않았던 Ph(+)/N7가 5예이었다(7p의 이상은 포함하였음). 연구대상 환자의 연령분포는 5세에서 51세까지였으며, 남자는 6명, 여자는 4명이었다. 이들 환자는 모두 급성림프구성백혈병으로 처음 진단받은 경우였고 만성골수성백혈병의 모세포발증기나 골수이형성질환에서 진행된 경우는 없었다.

FAB분류에 의한 세포형태학적인 진단, myeloperoxidase(이하 POD) 및 periodic acid-Schiff(이하 PAS)반응 등의 세포화학적 분석, 면역표현형검사와 임상양상을 비교분석하였다. 최초 진단시의 말초 백혈구 수, 혈색소치, 혈소판수 및 골수와 말초의 모세포 분율 등을 비교하였고 골수이외의 전이나 뇌척수천자액 분석 및 두부 전산화 단층촬영 등으로 증추신경계 침범여부를 확인하였다.

대상군 및 대조군의 치료에 대한 반응 및 예후를 알아보기 위하여 항암요법후 재발하거나 관해실패 등의 소견을 나타내기 전까지의 기간, 즉 event free survival(EFS) 및 경과를 추적 하였다[7]. 비모수통계기법인 Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W법에 의하여 비교 대상군간의 통계적인 분석 및 유의성을 분석하였다.

2. 세포유전학적 방법(핵형분석)

골수검체의 핵형분석을 위한 방법으로는 24시간 colcemid 처리법[12] 및 ethidium bromide처리[13] 등의 단기간 배양법의 비동기화 배양법을 이용하였는데 간략히 요약하면 다음과 같다. 골수 검체는 점체 도착 즉시 우테아혈청 및 항생제(penicillin-streptomycin)가 포함된 RPMI 1640 배지에 이식하였고, 37°C, 5% CO₂ 조건하에서 24시간 배양한 후 원심분리하여 상층액을 제거하고 37°C, 0.075M KCl 용액으로 8분간 처리 후 원심하여 상층액을 제거하였다. Methanol과 glacial acetic acid를 3:1로 혼합한 고정액으로 3회 세척하고 적절한 세포농도의 세포부유액을 만들고 냉각고정액에 담그어졌던 슬라이드에 1미터의 높이에서 세포부유액을 적하하여 전조시킨 후, 김 등[14]의 방법으로 trypsin처리 없이 Wright 염색액으로 G-분염을 실시하였다.

결과의 판독은 염색체 명명법 제정을 위한 국제위원회(ISCN)의 기준[15]에 따라 가능한 20개 이상의 중기세포를 관찰하였고 동일한 수적 이상이나 2개 이상의 구조적 이상이 있는 경우 클론성 변화로 인정하였다. 핵형 및 영상분석은 Ikaros(version 4.03, Metasystem, Germany)로 실시하였다.

결 과

골수염색체검사가 의뢰된 총 324예중 259예(80%)가 악성 혈액종양으로 진단된 경우였고, 이 중 72예(27.8%)가 급성림프구성백혈병이었으며, 여기에는 임파종의 골수침범 3예가 포함되어 있었다. 72예의 급성림프구성백혈병 중 20예(27.9%)에서 세포형태학적으로 FAB분류상 L2형에 해당되었고 이 중 4예에서 Ph(+)/-7의 골수핵형을 보여 주었다(Fig. 1). 분석된 골수염색체의 핵형에 따라 급성림프구성백혈병을 구분해 보면 총 72예중 44예(61%)가 비정상 핵형을 나타내었다. Ph 양성 급성림프구성백혈병은 모두 10예(14%)였는데, 이중 del(7q)를 포함하는 Ph(+)/-7 핵형군이 5예(7%)이었다.

검사가 의뢰된 총 72예중 정상핵형을 갖는 급성림프구성백혈병 28예와 비정상핵형을 나타내는 급성림프구성백혈병 44예의 평균연령은 별 차이가 없었고(20.3세 vs 20.27세), Ph 및 -7이 아닌 기타 다른 비정상 핵형

— 최귀전 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

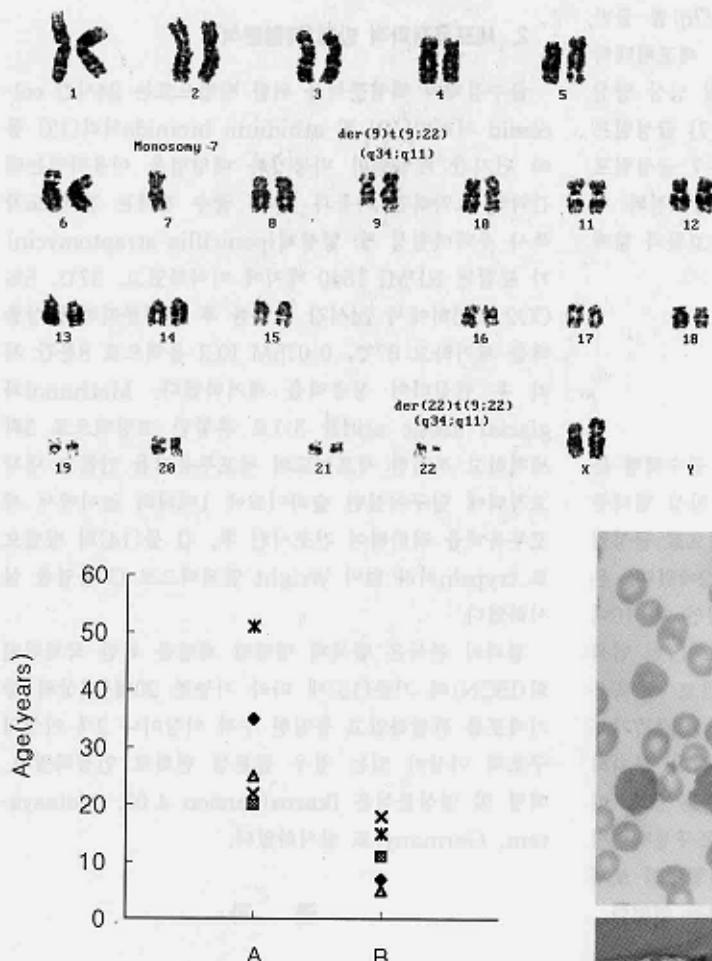


Fig. 2. Comparison of the age distribution between Ph(+) /-7 and Ph(+) /N7.

The mean age of Ph(+) /-7 was 30.6 ± 12.8 years, and mean age of Ph(+) /N7 was 11.2 ± 12.8 years. It was significantly different between Ph(+) /N7 and Ph(+) /-7 ($p=0.009$). A: Ph(+) /-7, B: Ph(+) /N7.

을 동반하는 급성림프구성백혈병 34예의 평균연령은 20.5세였다. Ph(+) /N7 5예의 대조군과 del(7q)를 포함하는 Ph(+) /-7을 나타내는 군과의 핵형은 Table 1에서 보는 바와 같다. Ph(+) /-7 환자군 5명의 평균연령은 30.6세(30.6 ± 12.8)였고, Ph(+) /N7 대조군 5명의 평균연령은 11.2세(11.2 ± 5.4)로서 Ph(+) /-7환자

Fig. 1. Karyotype from patient 4 with 45, XX, -7, t(9;22) (q34;q11) (15)/46, XX(5).

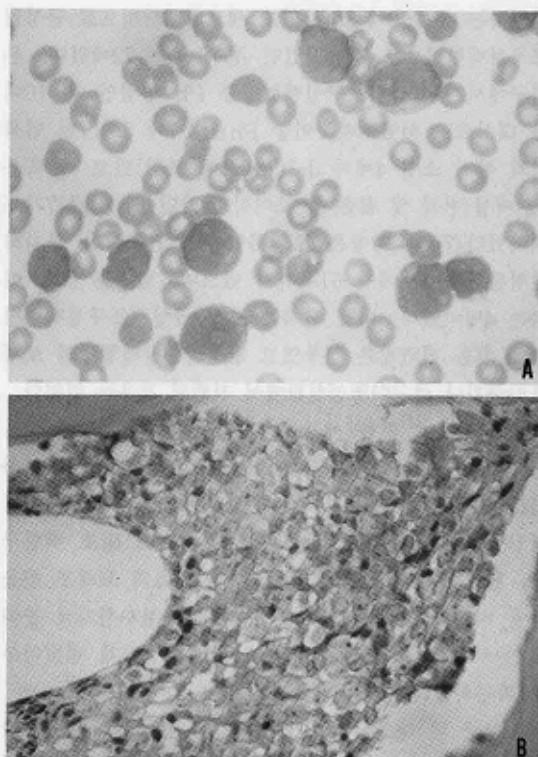


Fig. 3. Leukemic blasts of patient 4 at diagnosis on smeared peripheral blood (A: $\times 200$) and biopsy of bone marrow (B: $\times 100$).

군의 연령이 유의하게 높음을 알 수 있었다(Fig. 2) ($p=0.009$).

— 최귀천 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

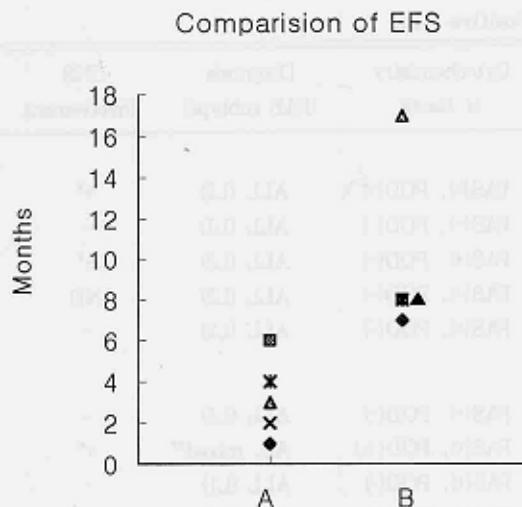


Fig. 4. Comparison of the EFS(event free survival) between Ph(+)/-7 and Ph(+)/N7.

The mean EFS of Ph(+)/-7 was 3.2 ± 1.9 months, and mean EFS of Ph(+)/N7 was 10.0 ± 4.7 months. It was significantly different between Ph(+)/N7 and Ph(+)/-7 ($p=0.014$). A; Ph(+)/-7, B; Ph(+)/N7.

Ph(+)/-7 핵형군에서 최초 진단시 말초백혈구수는 평균 $44,580/\mu\text{L}$ ($44,580 \pm 43,420$)였고, 혈색소치는 평균 7.4g/dL , 혈소판수는 평균 $29,600/\mu\text{L}$ 였다. 말초 및 풀수검사상 관찰되는 모세포는 비교적 큰 세포형태에 N/C 비율이 크며, 미세한 핵염색질에 크고 분명한 핵소체를 나타내고 있었다(Fig. 3). 말초 및 풀수에서 모세포분율이 각각 65.7 (65.7 ± 16.3)%, 91.1 (91.1 ± 6.7)%였고, POD반응은 음성이나 PAS반응은 양성 혹은 약양성을 나타내었다. 세포형태학적 분류상(FAB) 급성림프구성백혈병의 L2형이 5예 중 4예로 우세하였다(Table 2). 면역표현형 검사상 5예 모두에서 CD10 (+), CD19(+), CD20(+), CD22(+) 및 HLA-DR(+)인 early pre-B 혹은 pre-B-lymphoid lineage의 면역 표현형을 나타내었고 이중 1예는 CD13(+), CD33(+), CD34(+)를 함께 나타내는 biphenotypic lineage였다. 이에 반하여 -7을 동반하지 않는 Ph 양성군은 5예 중 4예로서 2예는 CD13, CD33을 모두 표현하는 biphenotypic lineage였고, 나머지 2예는 ectopic CD13 양성이었다(Table 3). Ph(+)/-7군 5예 중 2예는 재발시 중추신경계 침범의 소견을 나타내었고 이중 1예

Table 1. Cytogenetic Results of the 10 Cases with Ph Positive ALL

Patients	Cytogenetic results (examined number of mitosis in mosaic type)
<i><Ph(+)/-7 group></i> *	
Case 1 (M/35)	42, XY, t(3;13) (p23;q34), -7, -9, t(9;22) (q34;q11), t(11;19) (q23;p13), -17, -18(4)/ 41, XY, t(3;13) (p23;q34), -7, -9, t(9;22) (q34;q11), t(11;19) (q23;p13), -17, -18, -21(4)/ 46, XY(2)
Case 2 (M/20)	45, XY, del(7) (q34~36), t(9;22) (q34;q11), -14, der(20)t(15;20) (q11.2~13;q12~13.1)
Case 3 (M/25)	46, XY, t(9;22) (q34;q11)(12) / 46, XY, -7, t(9;22) (q34;q11), +mar(3)
Case 4 (F/22)	45, XX, -7, t(9;22) (q34;q11)(15) / 46, XX(5)
Case 5 (F/51)	45, XX, -7, t(9;22) (q34;q11)(13) / 46, XX(11)
<i><Ph(+)/N7>**</i>	
Case 6 (F/7)	46, XX, t(9;22) (q34;q11)(3) / 46, XX(15)
Case 7 (M/11)	45, XY, t(6;7;der(9)t(9;22)) (p21.3;p22;q11.2;q13.3), t(9;22) (q34;q11), -15(8) / 46, XY(1)
Case 8 (F/5)	45, XX, t(9;22) (q34;q11), del(der(9)t(9;22)) (p22), -20(16) / 46, XX(2)
Case 9 (M/18)	46, XY(27) / 46, XY, t(9;22) (q34;q11)(1) / 47, XY, t(5;7;8) (p15.2;p13;q11.2), +der(7)t(5;7;8) (p15.2;p13;q11.2), t(9;22) (q34;q11)(2)
Case 10 (M/15)	46, XY, t(9;22) (q34;q11)

* Ph(+)/-7 : Philadelphia positive with monosomy 7 or 7q abnormality.

** Ph(+)/N7 : Philadelphia positive without monosomy 7 or 7q abnormality. 7p abnormalities are also included.

— 최귀진 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

Table 2. Clinical and Laboratory Characteristics of Ph Positive ALL

Patients	WBC (μ L)	Hb (g/dL)	PLT (μ L)	Blast (%)		Cytochemistry of blasts	Diagnosis (FAB subtype)	CNS involvement
<Ph(+)/-7 group>								
Case 1	44,200	9.2	29,000	77	89.4	PAS(+), POD(-)	ALL (L2)	+
Case 2	58,000	5.1	11,000	78	94	PAS(+), POD(-)	ALL (L1)	-
Case 3	6,800	7.8	19,000	38	97	PAS(+), POD(-)	ALL (L2)	+
Case 4	110,000	3.1	19,000	68.5	80.2	PAS(+), POD(-)	ALL (L2)	ND
Case 5	3,900	11.6	70,000	67	95	PAS(+), POD(-)	ALL (L2)	-
<Ph(+)/N7 group>								
Case 6	52,900	6.4	166,000	90	91.5	PAS(+), POD(-)	ALL (L1)	-
Case 7	53,400	9.4	113,000	76	90.4	PAS(+), POD(\pm)	AL, mixed**	+
Case 8	21,350	4.6	10,000	23	76.7	PAS(+), POD(-)	ALL (L1)	-
Case 9	14,000	14.6	34,000	5	81.6	PAS(+), POD(-)	ALL (L1)	-
Case 10	58,000	10.3	24,000	64	91	PAS(+), POD(-)	ALL (L2)	-

* : CNS involvement at relapsed state.

** : Confirmed by immunophenotyping.

ND : Not determined.

Ph(+)/-7 : Philadelphia positive with monosomy 7 or 7q abnormality.

Ph(+)/N7 : Philadelphia positive without monosomy 7 or 7q abnormality.

7p abnormalities are also included.

Table 3. Immunophenotyping of Ph Positive ALL

Patients	HLA-DR	B-lineage				T-lineage			Myeloid-lineage		
		CD10	CD19	CD20	CD22	CD3	CD5	CD7	CD13	CD33	CD34
<Ph(+)/-7 group>											
Case 1	+	+	+	ND	ND	-	-	-	±	-	-
Case 2	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
Case 3	+	+	+	ND	ND	-	-	-	-	-	-
Case 4	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
Case 5	+	+	+	ND	ND	-	-	-	-	-	-
<Ph(+)/N7 group>											
Case 6	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+
Case 7	+	+	+	-	+	-	±	-	+	+	+
Case 8	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+
Case 9	+	+	+	ND	ND	-	-	-	±	-	-
Case 10	+	+	+	ND	ND	-	-	-	-	-	-

ND : Not determined.

Ph(+)/-7 : Philadelphia positive with monosomy 7 or 7q abnormality.

Ph(+)/N7 : Philadelphia positive without monosomy 7 or 7q abnormality.

7p abnormalities are also included.

— 최귀전 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

Table 4. EFS, Treatment Outcome, and Current Status of the Ph Positive ALL

Patients (Sex/Age)	EFS (month)	Outcome	Current Status
<Ph(+)/-7 group>			
Case 1 (M/35)	1	BM, CNS	DOD
Case 2 (M/20)	6	R*	DOD
Case 3 (M/25)	3	BM, CNS, Bone**	DOD
Case 4 (F/22)	2	IF	DOD
Case 5 (F/51)	4	BM	DOD
<Ph(+)/N7 group>			
Case 6 (F/7)	7	BM	A, on therapy
Case 7 (M/11)	8	BM, CNS	DOD
Case 8 (F/5)	>17	R	A, on therapy
Case 9 (M/18)	ND	R	ND
Case 10 (M/15)	>8	R	A, on therapy

Mean EFS of Ph(+)/-7 ALL(3.2 ± 1.92 months) was significantly different with Ph positive ALL without -7(10.0 ± 4.69 months). $p=0.014$.

EFS, event free survival(the interval between study entry and induction failure, relapse or death from any cause) ; BM, bone marrow relapse ; CNS, central nervous system relapse ; IF, induction failure ; R, continuous complete remission ; DOD, dead of disease ; A, alive ; ND, not determined ; Ph(+)/-7, Philadelphia positive with monosomy 7 or 7q abnormality ; Ph(+)/N7, Philadelphia positive without monosomy 7 or 7q abnormality. 7p abnormalities are included.

* aplastic marrow status.

** malleolus fibulae was involved at relapsed state.

는 비골 말단부도 함께 침범되었다(Table 2 및 4).

항암요법 시행후 치료에 대한 반응성 및 EFS를 비교한 결과 Ph(+)/-7군에서는 평균 EFS가 $3.2(3.2 \pm 1.9)$ 개월로 Ph(+)/N7군의 $10.0(10.0 \pm 4.7)$ 개월에 비하여 유의하게 짧았으며($p=0.014$), Ph(+)/-7군은 백혈병세포의 중추신경계 등 골수외적 침범, 재발 및 완전관해실패로 5례의 환자 모두에서 사망하는 극히 저조한 예후 및 임상경과를 나타내었다(Table 4 및 Fig. 4). 이중 한 예는 집중적인 항암요법으로 인한 극심한 골수형성부전으로 합병된 폐혈증으로 사망하였다. 이에 반하여 Ph(+)/N7군 5예의 경우는 3예에서 완전관해를 보였고 1예는 타지역으로 전원된 관계로 경과추적이 중단되어 현재의 임상상태를 알 수 없었다.

고 칠

급성림프구성백혈병에서 나타나는 t(9;22)(q34; q11), 즉 Ph은 비교적 예후가 불량한 것으로 알려져 있고, 5% 이하에서 전형적인 Ph와 다른 변이형의 전좌를 보이기도 하며, 만성골수성백혈병과는 다르게 항암요법으로 관해중 Ph가 소실되는 경향이 있다고 한다 [1, 2]. Ph 양성 급성림프구성백혈병은 소아에서 보다 성인에서 약 3-4배정도 더 흔히 출현하며, 평균 백혈구 수 및 말초 순환 모세포의 분율이 다른 급성림프구성백혈병군보다 더 높다고 한다[1]. 또한 임상경과가 더 나쁘게 진행하며 예후가 Ph 음성 급성림프구성백혈병의 경우보다 훨씬 더 불량하다고 알려져 있다[1, 6, 7]. Crist 등[6]의 보고에 의하면, 2,519예의 소아 급성림

— 최귀전 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

프구성백혈병에서 58예가 Ph 양성 핵형을 나타내었고 비교적 연령이 높은군에서 흔히 관찰되며, 말초 백혈구 수가 높고 FAB 분류상 L2의 형태학적인 특성을 나타내며 common ALL의 면역 표현형을 보였고 증후신경계 침범의 빈도가 높다고 하였다.

Hamaguchi 등(16)은 early B-lymphoid(CD10, CD19, HLA-DR) 및 myeloid(CD13)항원을 모세포에서 모두 발현하고 있는 Ph(+)/-7 핵형의 성인 acute mixed lineage leukemia 2예를 보고하였는데, 형태학적으로는 급성림프구성백혈병의 L2형으로 진단된 경우이었다. 이중 1예는 de novo로 발생한 급성림프구성 백혈병이었고, 다른 한 예는 세포배양 및 동결체동검체를 이용하여 확인한 결과 CD13항원을 이전의 B-lineage항원과 함께 동시에 발현하는 mixed-lineage였다. 2예 모두 만성골수성백혈병에서 동반된 림프구성 모세포 발증기가 아니었으며 de novo로 발생한 급성림프구성백혈병이었다고 한다. 분자생물학적인 수준에서 모세포는 1예에서 m-BCR-2(bcr 3)의 3' 말단 바로 외측에 절단점을 갖는 BCR gene의 첫번째 intron의 유전자 재배열이 확인되었고, 다른 1예에서는 M-BCR에서 유전자 재배열을 볼 수 있었다. 전자에서 Ig heavy chain gene(Ig H)의 유전자 재배열이 확인되었으며, 성인의 Ph(+)/-7 급성 비골수구성백혈병의 소견이 다능성 간세포가 악성으로 전환된 결과로 설명하였다. 상기 2예에서는 항암제 병합요법(L-AdVP)으로 완전 관해가 유도되었으나, 관해기간이 짧아 1예는 3개월 정도였고, 1예는 골수이식을 필요로 하였다고 하며, Ph(+)/-7 급성림프구성백혈병의 예후를 향상시키기 위해서는 조금 더 집중적이고 적극적인 관해후 치료요법(more-aggressive-post-remission therapy)이 요구되는 실정이라고 하였다. 본 저자들이 경험한 5예의 성인 Ph(+)/-7 핵형의 환자들은 집중적인 항암제 병합요법에도 완전 관해를 이루지 못하고 모두 재발하여 진단 후 불과 수 개월내에 모두 사망하는 경과를 보여 주었다. 그 외에도 다수의 저자들이 Ph(+)/-7동반 환자들의 혈액학적인 특성 및 임상양상에 대하여 보고(7, 17, 18) 하였는데, 특히 Maddox 등(17)은 Ph(+)/-7 환자군에서 완전관해율이 저조하여 약 25%정도이며, 치료에 반응이 나쁜 아군으로 보고하였다.

최근에 Secker-Walker 등(19)은 Ph 양성 급성림프구성백혈병에서 절단점 및 lineage다양성이 예후에 미

치는 연관성을 보고하였는데, Ph 양성 급성림프구성백혈병을 다시 두가지 군으로 분류하였다. 골수계 및 림프계 모두 양성을 보인 Ph 양성 급성림프구성백혈병을 stem-cell case로, 임파구계에 국한된 경우를 lymphoid-committed case라고 구분하였는데, 후자의 경우가 더욱 불량한 예후를 보였던 반면, 절단점의 다양성은 예후에 큰 영향을 미치는 인자가 아니었다고 보고하였다. Ph(+)/-7 핵형은 Ph만 양성인 급성림프구성백혈병보다 더욱 예후가 나쁘다고 보고되고 있다(7, 18).

-7은 급성비림프구성백혈병이나 골수이형성증, 백혈병 전구상태, 이차성 급성골수구성백혈병에서 잘 동반되는 염색체 이상으로 알려져 있으며, 급성림프구성백혈병 및 만성골수성백혈병에서는 흔히 관찰되는 소견이 아니다(1, 5, 7, 20-22). -7은 고열 및 이차감염의 발생률이 높으며 진단시 말초 백혈구수가 높으며 과립구수의 증가가 특징이다[1]. -7의 생물학적인 중요성과 분자생물학적인 발생기전은 아직 잘 이해되지는 않았지만, 7번 염색체의 완전 혹은 부분적 결손이 과립구의 이동성 장애(locomotor defect) [23]와 추정적인 종양 억제 유전자(putative tumor suppressor gene) [24]에 관련되어 있는 것으로 알려지고 있다. 또한 가능성 있는 유전적인 기전으로서 7번 염색체의 정상 대립유전자의 결손으로 돌연변이성 열성 대립유전자(mutant recessive allele)가 발현한다고 생각되고 있는데 7번 염색체의 소실 혹은 결손이 abl-bcr 전좌에 작용하는 기전과는 다른 방식으로 어떤 역할을 하리라고 생각되고 있다. 즉 하나의 대립유전자 교체로 남아 있는 7번 염색체의 돌연변이성 대립유전자의 발현이나 양자의 결손을 야기한다고 밝혀지고 있는데, 이는 망막아종이나 Wilms 종양에서 이미 증명된 사실이다[1, 8, 25-27]. 7번 염색체 장위에 위치한 c-erbB proto-oncogene은 조류에서 적백혈병을 유발하는 avian erythroleukemia virus의 v-erbB와 유사하며, erbB proto-oncogene 및 epidermal growth factor receptor가 모두 7번 염색체에서 mapping되었는데 이들이 정상 성장조절 회로와 oncogene 활성화사이에 결정적으로 연관된다고 생각되고 있다[20]. -7이 다기능성 골수계 간세포에 선택적으로 성장 및 증식의 소인을 부여하여 악성전환 및 클론성 증식을 유발한다는 사실이 -7 증후군환자의 골수를 장기간 배양 실험한 결과 확인되었고, -7이 common lymphoid-myeloid progenitor cell의

— 최귀전 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

백혈병 이행에 관련되어 있다고 보고하였다(20, 28).

Chan 등(20)의 보고에 의하면, 1예는 골수계와 림프계 모두 침범하는 biphenotypic leukemia였고, 1예는 de novo 급성림프구성백혈병에서 급성골수구성백혈병으로 단기간내의 재발때 표현형의 변이를 나타낸 경우였다고 하는데 이를 통해 -7이 common lymphoid-myeloid progenitor cell의 백혈병 이행과 관련이 있음을 알 수 있다고 하였다.

또한 가족성 골수 -7증후군에 대한 Shannon 등(24)의 보고에서 7q22-34에 철단점에 반응하는 각종 probe를 이용하여 제한단편길이다형성(restriction fragment length polymorphisms) 분석을 하였는데, 가족성 골수이형성증 발병의 유전적인 소인으로서는 7번 염색체의 장완결손부에만 일치하는 것이 아니고 이는 필요조건이지만 충분조건으로는 부족하며, 다양한 유전적인 현상이 골수이형성증의 발병기전에 관여하리라고 보고하였다.

본 저자들은 Ph 양성 급성림프구성백혈병에서 -7을 동반한 경우와 동반하지 않은 경우를 비교하였는데, 발생연령, 세포형태학적 특성, 면역표현형, 치료에 대한 반응성, 생존기간 및 예후 등에서 유의한 차이를 관찰할 수 있었고, -7의 동반 여부가 Ph 양성 클론의 클론성 진화에 중요한 역할을 할 것으로 사료되며, 분자생물학적인 수준에서 Ph(+)/-7 클론의 병태생리에 대한 규명이 필요하다고 생각한다.

요 약

배경 : 7번 흰염색체를 동반한 Philadelphia 염색체(Ph) 양성(이하 Ph(+)/-7)은 급성림프구성백혈병에서는 드물게 관찰되는 소견이다. 면역표현형검사 및 분자생물학적 분석결과 Ph(+)/-7 급성림프구성백혈병은 다능성 조혈간세포 수준에서 악성전환된 것으로 사료되고 있다. 저자들이 경험한 Ph(+)/-7 급성림프구성백혈병의 임상양상과 혈액학적 소견을 비교분석하여 그 특성을 알아보려 하였다.

방법 : 1995년 1월에서 1996년 12월까지 혈액종양으로 골수핵형분석이 의뢰된 총 259예 중 72예가 형태학상 급성림프구성백혈병으로 진단되었으며, Ph 양성을 보인 10예의 환자를 연구대상으로 하였는데 만성골수성백혈병의 모세포 발증기의 경우는 제외하였다. Ph(+)/-

7 5예(del(7q) 1예 포함)와 7번 염색체 장완의 이상을 동반하지 않는 Ph(+)/N7 5예로 각각 나누어 혈액학적 소견, 면역표현형 및 임상양상을 비교하였고, event free survival(EFS) 등을 비교하였다. 골수검체의 핵형분석은 일주야 colcemid 처리 및 24시간 배양 후 ethidium bromide 처리법 등 비동기화 배양법으로 시행하였다.

결과 : Ph(+)/-7 급성림프구성백혈병의 평균연령은 30.6세(30.6 ± 12.8)로 Ph(+)/N7군의 11.2세(11.2 ± 5.4)에 비하여 유의하게 높았다($p=0.009$). Ph(+)/-7군의 5예 중 4예에서 FAB분류상 ALL L2형에 해당하였다. 면역표현형검사상 CD10, CD19, CD20, CD22 및 HLA-DR 양성의 early pre-B 혹은 pre-B-lymphoid lineage였고, 1예는 CD34 양성 및 CD13, CD33 등 골수성항원 양성의 biphenotypic lineage였다. Ph(+)/-7군에서 2예는 중추신경계침범 소견도 보였고 5예 모두 항암요법에 저항적인 임상경과를 나타내었다. Ph(+)/-7군의 평균 EFS는 3.2개월(3.2 ± 1.92)이었고, Ph(+)/N7군의 10.0개월(10.0 ± 4.7)에 비하여 유의하게 길었고($p=0.014$), Ph(+)/-7 5예 모두 항암요법으로 완전판해유도에 실패하였으며, 재발 및 폐열증으로 사망하였다.

결론 : Ph(+)/-7 급성림프구성백혈병은 -7을 동반하지 않는 Ph군에 비하여 나이 많은 층에서 호발하며 FAB분류상 L2형에 속하며, 항암요법에 저항적이고, 매우 불량한 임상경과를 보이는 예후가 매우 불량한 아군으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Heim S, Mitelman F, ed. Cancer cytogenetics. 2nd ed. New York : Alan R Liss Inc, 1995:200-4.
2. Tuszynski A, Dhut S, Young BD, Lister TA, Rohatiner AZ, Amess JAL et al. Detection and significance of bcr-abl mRNA transcripts and fusion proteins in Phila-delphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1993;7:1504-8.
3. Pederson-Bjergaard J, Philip P. Cytogenetic characteristics of therapy-related acute

— 최귀진 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

- nonlymphocytic leukemia, preleukemia and acute myeloproliferative syndrome : correlation with clinical data for 61 consecutive cases. *Br J Hematol* 1987;66:199-207.
4. Yunis J, Rydell RE, Oken MM, Arnesen MA, Mayer MG, Lobel M. Refined chromosome analysis as an independent prognostic indicator in de novo myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986;67:1721-30.
 5. Borgstrom GH, Teerenhovi L, Vuopio P, de la Chapelle A, Van Den Berghe H, Brandt L et al. Clinical implications of monosomy 7 in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1980;2:115-26.
 6. Crist W, Carroll A, Shuster J, Jackson J, Head D, Borowitz M et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia : Clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A pediatric oncology group study. *Blood* 1990;76:489-94.
 7. Russo C, Carroll A, Kohler S, Borowitz M, Amylon M, Homans A et al. Philadelphia chromosome and monosomy 7 in childhood acute lymphoblastic leukemia : A pediatric oncology group study. *Blood* 1991;77:1050-6.
 8. Eridani S, Gorman P, Sheer D, Duncombe AS, Glass UH, Shivji MKK. Monosomy 7 and Ph-positive acute lymphoblastic leukemia : Cytogenetic and molecular aspects. *Leuk Res* 1987;11:965-9.
 9. Matsue K, Miyamoto T, Ito M, Tsukuda K. Late appearance of the Philadelphia chromosome with monosomy 7 in a patient with de novo AML with trilineage myelodysplasia. *Am J Hematol* 1995;49:341-6.
 10. Dhingra K, Talpaz M, Kantarjian H, Ku S, Rothberg J, Guterman JU et al. Appearance of acute leukemia associated p190 bcr-abl in chronic myelogenous leukemia may correlate with disease progression. *Leukemia* 1991;5:191-5.
 11. Mandel EM, Shabtai F, Gafter U, Klein B, Halbrecht I, Djaldetti M. Ph1-positive acute lymphocytic leukemia with chromosome 7 abnormalities. *Blood* 1977;49:281-7.
 12. Czepulkowski BH, Bhatt B, Rooney DE. Basic techniques for the preparation and analysis of chromosomes from bone marrow and leukemic blood. In : Rooney DE, Czepulkowski BH, ed. *Human Cytogenetics : A Practical Approach : Volume II Malignancy and Acquired Abnormalities*. 2nd ed. New York : Oxford University Press, 1992:1-25.
 13. Mandahl N. Methods in solid tumour cytogenetics. In : Rooney DE, Czepulkowski BH, ed. *Human Cytogenetics : A Practical Approach : Volume II Malignancy and Acquired Abnormalities*. 2nd ed. New York : Oxford University Press, 1992:155-87.
 14. 김영재, 전효진, 전동석, 김재룡, 하경임. 염색체 이상 107예에 대한 분석. *대한임상병리학회지* 1992;12:513-22.
 15. ISCN(1995). An International System for Human Cytogenetic Nomenclature(1995), Mitelman F, ed. S. Karger Publishers. Inc. USA, 1995.
 16. Hamaguchi H, Nakamura Y, Nagata K, Shiba S, Arimura H, Muroga K et al. Philadelphia-chromosome-positive, monosomy 7 biphenotypic acute mixed lineage leukemia in adults : a pluripotent stem cell disorder. *Leukemia* 1993;7:1752-8.
 17. Maddox AM, Keating MJ, Trujillo J, Cork A, Youness E, Ahearn MJ et al. Philadelphia chromosome-positive adult acute leukemia with monosomy of chromosome number seven : a subgroup with poor response to therapy. *Leuk Res* 1983;7:509-22.
 18. Nakamura Y, Hirosawa S, Aoki N. Consistent involvement of the 3' half part of the first BCR intron in adult Philadelphia-positive leukemia without M-bcr rearrange-

— 최귀진 외 4인 : Ph 양성, monosomy 7을 동반한 급성림프구성 백혈병 —

- ment. Br J Haematol 1993;83:53-7.
19. Secker-Walker LM, Craig JM. Prognostic implications of breakpoint and lineage heterogeneity in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia : a review. Leukemia 1993;7:147-51.
20. Chan LC, Sheer D, Drysdale HC, Bevan E, Greaves MF. Monosomy 7 and multipotential stem cell transformation. Br J Haematol 1985;61:531-9.
21. Kurzrock R, Guterman JV, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 1988;319:990-8.
22. Rowley JD. Chromosome abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. Cancer Genet Cytogenet 1980;1:263-9.
23. Gahmberg CG, Adersson LC, Ruutu P, Timonen TTT, Hanninen A, Vuopio P et al. Decrease of the major high molecular weight surface glycoprotein of human granulocyte in monosomy 7 associated with defective chemotaxis. Blood 1979;54:401-6.
24. Shannon KM, Turhan AG, Chang SSY, ...
- Bowcock AM, Rogers PCJ, Carroll WL et al. Familial bone marrow monosomy 7-Evidence that the predisposing locus is not on the long arm of chromosome 7. J Clin Invest 1989;84:984-9.
25. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallo BL et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. Nature Lond 1983;305:779-84.
26. Koufos A, Hansen MF, Lamokin BC, Workman ML, Copeland NG, Jenkins NA et al. Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilms' tumor. Nature Lond 1984;309:170-2.
27. Murphree AL, Benedict WF. Retinoblastoma: clue to human oncogenesis. Science 1984;223:1028-33.
28. Hogge DE, Shannon KM, Kalousek DK, Schonberg S, Schaffner V, Zoger S et al. Juvenile monosomy 7 syndrome : Evidence that the disease originates in a pluripotent hematopoietic stem cell. Leuk Res 1987;11:705-9.