

백혈병환자에서의 세포유전학 검사; 515례에 대한 분석

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 성균관대의대 마산삼성병원 진단검사의학과²

하정숙¹ · 류남희¹ · 전동석¹ · 김재룡¹ · 김영재²

The Cytogenetic Analysis of Leukemia Patients; A Study of 515 Cases

Jung-Sook Ha, M.D.¹, Nam-Hee Ryoo, M.D.¹, Dong-Seok Jeon, M.D.¹,
Jae-Ryong Kim, M.D.¹, and Young-Jae Kim, M.D.²

*Department of Laboratory Medicine¹, University of Keimyung
College of Medicine, Daegu,*

*Department of Laboratory Medicine², Sungkyunkwan University School of Medicine,
Masan Samsung Hospital, Masan, Korea*

Background : Cytogenetic study is important in prediction of prognosis and evaluation of treatment effect in leukemia. The cytogenetic aberrations of leukemia are nonrandom, but uneven geographic distribution of specific abnormalities have been reported in a few studies. So we analyzed cytogenetic study to find these uneven distribution patterns.

Methods : The conventional cytogenetic study was performed for 515 cases with acute and chronic leukemia on initial diagnosis. The results were analysed in each subtypes classified according to FAB criteria.

Results : The aberration rate was 62.0% in acute myelogenous leukemia (AML), 72.0% in acute lymphoblastic leukemia (ALL), 92.8% in chronic myelogenous leukemia (CML), 37.5% in chronic lymphocytic leukemia (CLL), 56.9% in myelodysplastic syndrome (MDS) and 36.4% in acute undetermined leukemia. The frequent anomalies were t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q11), -Y, +8, +21 in AML, t(9;22)(q34;q11), del(6q), +8, t(1;19)(q23;p13), +21, -20 in ALL, -7/del(7q), +8, del(12p), +11 in MDS. Philadelphia chromosome was found in 94.8% of CML and +22q-, +8 was frequent secondary changes. The incidence of t(8;21)(q22;q22) in M2, t(15;17)(q22;q11) in M3, t(9;22)(q34;q11) in ALL and -5/del5q, -7/del7q in MDS were 54.9%, 95.2%, 23.6%, 4.0% and 40.0%, respectively.

Conclusion : There were no marked differences in distribution pattern of common aberrations compared to previous reports. But the frequency of some anomalies showed specific findings. The incidence of t(8;21) in M2 subtype and t(9;22)(q34;q11) in ALL were higher in oriental countries including our results than in western countries. The incidence of -5/del(5q) in MDS was lower in oriental countries. These findings suggest the geographic heterogeneity which may give some help to investigate the genetic and environmental influence on the karyology of tumors. (*Korean J Hematol* 2003;38:8 ~14)

Key Words : Leukemia, Cytogenetic study, Geographic heterogeneity, t(8;21), t(9;22)(q34;q11), -5, del(5q)

이 연구는 계명대학교 대학원 학생 학술연구장학금에 의한 것임.

접수 : 2002년 8월 25일, 수정 : 2002년 12월 6일, 승인 : 2002년 12월 7일

책임저자 : 하정숙, 계명대학교 의과대학 진단검사의학교실

Tel : 053)250-7266, Fax : 053)250-7275, E-mail : ksksmom@dsmc.or.kr

서 론

세포유전학 검사는 종양의 발생 연구뿐 아니라 진단, 분류, 예후 추정, 치료효과 평가에 중요한 역할을 한다. 그 중 혈액 종양은 염색체 이상이 가장 많이 연구된 영역으로, 주요 이상들은 최근 WHO에서 제시한 혈액 종양 분류에서 새로운 분류기준으로 제시되었다.¹⁾ 최근에는 분자유전기법을 이용하여 좀더 빠른 진단이 가능해졌으나, 이차 이상의 검출이나 빈도가 낮은 새로운 이상의 발견이라는 측면에서 전형적인 세포유전학 검사는 아직까지 중요한 위치를 차지하고 있다.

염색체 이상 분포는 보고마다 조금씩 다르며, 몇몇 주요 이상의 빈도는 지역에 따른 차이가 관찰되는데 이는 유전적, 환경적 요인이 영향을 미치리라는 것을 암시한다.^{2~5)}

따라서 저자들은 1992년 1월에서 2001년 12월까지 11년간 본원에 의뢰된 급,만성 백혈병 환자를 대상으로 배양성적과 이상핵형의 분포를 살펴보고, 주요 이상에 대해서는 지역에 따른 차이점을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1992년 1월부터 2001년 12월까지 본원을 방문하여 조혈기 질환으로 염색체 검사를 의뢰한 1086례 중, 골수천자도 말 및 말초혈액도말검사상 백혈병으로 첫 진단을 받은 515례를 대상으로 분석하였고, 추적 검사는 분석에서 제외하였다.

FAB (French-American-British, 이하 FAB) 분류 기준에 따라 급성골수성백혈병 (acute myelogenous leukemia; 이하 AML), 급성림프아구성백혈병 (acute lymphoblastic leukemia; 이하 ALL), 만성골수성백혈병 (chronic myelogenous leukemia; 이하 CML), 만성림프구성백혈병 (chronic lymphocytic leukemia; 이하 CLL), 골수이형성 증후군 (myelodysplastic syndrome; 이하 MDS) 및 각 아형으로 구분하였으며, 형태 관찰과 면역화학염색으로 골수 구나 림프구계열로 구분할 수 없고, 면역표지자검사를 실시하지 못했던 경우는 미분류 급성 백혈병 (acute leukemia undetermined)으로 따로 분류하여 관찰하였다.

2. 방 법

대부분의 검체는 헤파린 처리한 골수로 검사를 실시하였

으며, CML, CLL의 경우나, 골수검체를 얻을 수 없으면서 말초혈액에서 종양 세포가 10% 이상일 경우 말초혈액으로도 검사를 실시하였다. 배양방법은 직접법, 단기배양법, methotrexate 또는 thymidine 동기화고정도분염법, 장기배양법의 방법을 각 검체당 질병 유형별로 2~3가지 방법을 조합하여 실시하였다. 검체가 도착한 즉시 배양 용기에 배지 9mL (RPMI 1640 7.5mL, FCS 1.5mL, penicillin/streptomycin 0.1mL)를 분주하여 37°C에서 가온한 후 10^7 /mL의 농도로 맞춘 검체 1mL를 접종하였다. 직접법과 단기, 장기 배양법은 각각 1시간, 24시간, 48~72시간을 배양한 후 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ colcemid를 0.01mL 첨가하고 10분 배양한 후 수확하였고, 동기화고정도분염법은 검체 접종 후 3~5시간 항운을 하고 10^{-5}M methotrexate를 0.1mL 첨가하여 14~17시간 추가 배양 후 상층액을 버리고 10^{-3}M thymidine을 0.1mL 첨가하여 5~6시간 배양 후 같은 방법으로 colcemid를 첨가하여 세포를 수확하였다. 수확한 세포는 0.075M KCL 저장 용액으로 10분 처리 후 고정 (methanol:acetic acid=3:1) 단계를 거쳐 슬라이드를 제조하였다. 염색 방법은 trypsin 처리없이 Wright 염색액으로 G-분염을 실시하였으며, 클론의 인정과 염색체 명명은 ISCN⁶⁾의 기준에 따랐다.

이상핵형은 FAB 아형에 따라 각 유형별 관련이상⁷⁾으로 알려져 있는 것은 표에 나열하였고, 여기에 속하지 않는 이상은 기타 이상으로 분류하여 염색체 번호 순서대로 나열하였다.

결 과

1. 배양성적

총 515례 중 470례 (91.3%)에서 배양에 성공하였으며,

Table 1. The culture success rates according to FAB classification

FAB classification	N	Culture success rate(%)
AML	187	171 (91.4)
ALL	109	100 (91.7)
CML	131	125 (95.4)
CLL	16	8 (50.0)
MDS	47	44 (93.6)
Acute leukemia undetermined	25	22 (88.0)
Total	515	470 (91.3)

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome

유형별로 AML 91.4%, ALL 91.7%, CML 95.4%, CLL 50.0%, MDS 93.6%, 미분류 급성백혈병 88.5%의 성공률을 보였다(Table 1). 330례(70.2%)에서 이상핵형을 관찰할 수 있었고, AML 62.0%, ALL 72.0%, CML 92.8%, CLL 37.5%, MDS 56.9%, 미분류 급성백혈병 36.4%에서 관찰되었다(Table 2~6).

2. 유형별 이상핵형

AML은 106례(62.0%)에서 이상핵형이 관찰되었고, 아

형별로 M6 100%, M3 68.0%, M2 64.5%, M4 55.6%, M7 50.0%, M1 50.0%, M0 40.0%, M5 33.3%순이었다. 이 중 가장 빈도가 높은 이상핵형은 t(8;21)(q22;q22)로 31례(29.2%)에서 관찰되었고, t(15;17)(q22;q11) 20례(18.9%), -Y 13례(12.3%), +8 12례(11.3%), +21 6례(5.7%), del(7q) 5례(4.7%) 순으로 나타났다. 단일이 상으로는 t(8;21)(q22;q22) 13례, t(15;17)(q22;q11) 12례, +8 7례, +21 3례 순이며, -Y는 13례 모두 t(8;21)(q22;q22)와 동반된 형태였다(Table 2).

ALL은 72례(72.0%)에서 이상핵형이 관찰되었고, t(9;

Table 2. The distribution pattern of chromosome aberrations in acute myelogenous leukemia

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	no subtype*	Total
No. Case	5	24	75	30	18	9	4	2	3	171
No. abnormal karyotype (%)	2 (40.0)	12 (50.0)	51 (64.5)	21 (68.0)	10 (55.6)	3 (33.3)	4 (100)	1 (50.0)	1 (33.3)	106 (62.0)
Nonrandom abnormalities										
+1			1							1
t(1;7)(q10;p10)			1							1
t(3;3)(q21;q26)		1								1
+4			1		1					2
-5			1				1			2
del(5q)			1							1
t(6;11)(q27;q23)							1 (1)			1 (1) [†]
t(7;11)(p15;p15)			1 (1)		1 (1)					2 (2)
-7			3 (1)							3 (1)
del(7q)	1		1 (1)	1			2 (1)			5 (2)
+8		2 (2)	3 (2)	3	2 (1)	1 (1)	1 (1)			12 (7)
t(8;21)(q22;q22)			28 (11)		3 (2)					31 (13)
-9		1								1
+9		1	1							2
del(9q)			3							3
t(9;22)(q34;q11)			1(1)		1 (1)					2 (2)
+10							1 (1)			1 (1)
+11			1(1)							1 (1)
t(11;17)(q23;q25)					1 (1)					1 (1)
t/del(11q23)			1							1
+12							1			1
t/del(12p)		1	1		2					4
t(15;17)(q22;q11)				20 (12)						20 (12)
i(17)(q10)							1			1
-18		1	2							3
-19				1						1
-20			1 (1)			1	1			3 (1)
-21			2							2
+21		1 (1)	3 (2)	1	1					6 (3)
+22			2 (1)							2 (1)
-Y			12			1				13
Other abnormalities [‡]										

*unclassifiable cases by FAB classification; [†] number of solitary change; [‡] -1, del(1)(p13;p32), t(1;X)(p31.2;p22.1), t(1;?), del(2)t(2;?), t(2;12)(q33;p12.1), t(3;19)(q21.3;q13.4), t(4;8), t(4;13)(pter;q21), t(5;7;12;18)(p13;q22;q13;pter), t(5;12)(q22;q15), -6, r(6)(p25;q27), t(6;10)(q21;p15), +7q, del(7)(p11), t(7;9)(q22;q22), t(7;12) t(7;21)(q32;q22), t(7;?), i(9)(p10), 9p+, t(9;17), -10, -11, del(11)(q14;q12), t(11;22)(p11.2;q11.2), t(12;21), t(12;22), del(13q), t(14;?), del(14)(q24), -15, t(15;18), -16, -17, t(17;20)(q21;pter), t(19;?), t(22;?)(q13.2;?), t(22;?)(q13.3;?), -X, t(Y;9)(q12;q13); [§] detected as solitary change

22) (q34;q11) 17례 (23.6%), del(6q) 9례 (12.5%), t(1;19) (q23;p13) 5례 (6.9%), +8 5례 (6.9%), +21 5례 (6.9%), -20 4례 (5.6%) 순으로, 단일이상은 t(9;22) (q34;q11) 9례, del(6q) 4례, -20 3례 순으로 흔히 관찰되었다. L1은 고이배체 12례 (30.8%), 저이배체 6례 (15.4%)로, L2는 고이배체 7례 (22.6%), 저이배체 9례 (29.0%)

Table 3. The distribution pattern of chromosome aberrations in acute lymphoblastic leukemia

	L1	L2	L3	no subtype*	Total
No. Case	54	43	1	2	100
No. abnormal karyotype (%)	39 (72.2)	31 (72.1)	1 (100)	1 (50.0)	72 (72.0)
Hypodiploidy					
<45	1	2	0	1	3
45	5	7	0	1	12
hyperdiploidy					
47~49	8	4	1	4	14
>50	4	3	0	0	7
Nonrandom abnormalities					
t(1;14)(p32;q11)	1 (1)				1 (1)*
t(1;19)(q23;p13)	4 (2)	1			5 (2)
t(4;11)(q21;q23)	2 (1)	1 (1)			3 (2)
del(6q)	7 (2)	2 (2)			9 (4)
+8	4 (1)	1			5 (1)
t(8;14)(q24;q32)			1		1
del(9p)	2				2
t(12;12)(p11-p11-12;p11-13)	1				1
i(9q)	1				1
t(9;22)(q34;q11)	4 (2)	13 (7)			17 (9)
t(11;19)(q23;p13)	1	3			4
del(12p)	2				2
+13	1	1			2
+16	1				1
+18	3	1			4
-20	4 (3)				4 (3)
-21	2				2
+21	3	2			5
-X	1 (1)				1 (1)
Other abnormalities*					

*unclassifiable cases by FAB classification; *number of solitary change; † +1, del(1)(p22), del(1q), inv(1)(q25;q42), i(1q), t(1;3)(q36.1;q26), t(1;3)(q44;q27), t(1;6)(p34.1;q13), del(1q), t(1;13)(p13;q32), t(1;13)(q12;q32), t(1;16)(q23;q22)[‡], t(1;16)(q23;p13.3), t(1;5;2;?)(q32;q31;q31;?), t(2;8)(p21;qter), t(2;9), t(2;12)(p16.3-21;p13.3), t(2;12)(p23;p13), t(2;9;14)(q13q21;q12q13;q24), +3, t(3;9)(q21;p24), t(3;13)(p23;q34), +4, t(4;7), t(4;17;8), -5, +5, del(5)(p14), del(5)(q13), t(5;7;8)(p15.2;p13;q11.2), +6, t(6;13;14)(q23;q22;q32.2), t(6;21)(q16;q22), i(6p), -7, +7, del(7q32), t(7;7)(p22;?), t(8;21)(qter;q11.2), t(8;14;20), -9, +9, del(9)(q22), t(9;11)(p24;p11), t(9;12)(q10;q10), t(9;15)(q11;p11), t(9;18)(p24;q11), +10, t(10;14)(q11;qter), +11, del(11)(q13;q14), -12, +12, -14, +14, t(14;17), -15, +15, del(16q), i(16q), inv(16)(p13;q22), -17, +17, t(17;?), -18, i(18q), -19, der(19)t(19;?), +22, +der(22)t(9;22)(q34;q11), +X, del(Xq22), r(?), t(?;20); ‡detected as solitary change

%)로 나타나, L1에서는 고이배체가, L2에서는 저이배체의 비율이 상대적으로 높았다 (Table 3).

CML은 116례 (92.8%)에서 이상핵형이 관찰되었고, 그중 110례에서 philadelphia 염색체 (이하; Ph)가 관찰되었다. 6례는 변이형으로, 단순변이형 2례와 3가지 이상의 염색체가 연관된 복합변이형 4례이며 모두 절단점이 9q34와 22q11을 포함하였다. 18례에서 Ph에 동반된 추가이상이 관찰되었는데 +22q-와 +8이 가장 흔히 동반되었다. Ph가 관찰되지 않은 15례 중 9례는 정상핵형이, 6례는 다른 이상이 관찰되었다 (Table 4).

MDS는 25례 (56.9%)에서 이상핵형이 관찰되었고, RA (refractory anemia) 37.5%, RARS (refractory anemia with ringed sideroblasts) 33.3%에 비해 RAEB (refractory anemia with excess blasts) 69.2%, RAEB-T (refractory anemia with excess blasts in transformation) 68.8%로 이상핵형의 비율이 높았다. 각 이상별 빈도는 -7/del(7q), +8, del(12p), +11순이었고, -5/del(5q)는 1례에서만 관찰되었다 (Table 5).

CLL은 3례 (37.5%)에서만 이상핵형이 관찰되고 정상핵형이 관찰된 비율이 높았다. 미분류 급성백혈병에서 계열 특이성이 높은 이상들^{10, 12)}이 관찰된 경우는 재분류되었고, 나머지 8례에서는 다양한 이상핵형이 관찰되었다 (Table 6).

고 찰

염색체의 배양성공률은 대부분 90% 이상이고, 이상핵형의 발견율은 보고문헌에 따라 다양하나 세포유전학기법

Table 4. The chromosome aberrations in chronic myelogenous leukemia

	N
No. Case	125
No. abnormal karyotype (%)	116 (92.8)
philadelphia positive	110
standard	104
variant*	6
additional change†	18
philadelphia negative	15
normal karyotype	9
other‡	6

*t(17;22)(p13;q11) 2cases, t(3;9;22)(q14;q34;q11), t(7;9;9;22)(q36;q34;p24;q11), t(9;12;22)(q34;q13;q11), t(9;13;22)(q34;q14;q11); †del(1)(p22), ins(1;2)(q14;p23pter), t(1;2;5;22), t(1;4;17)(p36.3;q23;p13), t(2;3)(p22;q28), t(2;7), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(7;16), -8, +8, t(8;17;21), t(8;21)(q22;q22), ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11), inv(16), del(17)(p11.2), -21, +22, der(22)t(9;22)(q34;q11); ‡t(4;22)(q23-25;q22), del(5)(q13q33), del(5)(q22), -7, t(8;13)(p23;q14), +9, i(17q)

Table 5. The distribution pattern of chromosome aberrations in myelodysplastic syndrome subtypes

	RA	RARS	RAEB	RAEBT	CMMoL	no subtype*	Total
No. Case	8	3	13	16	3	1	44
No. abnormal karyotype (%)	3 (37.5)	1 (33.3)	9 (69.2)	11 (68.8)	1 (33.3)	0	25 (56.9)
Nonrandom abnormalities							
t(3;3)(q21;q26)			1 (1)				1 (1)*
del(5q)			1				1
-7	1		4 (1)	3 (1)			8 (2)
del(7q)			2 (1)				2 (1)
+8			4 (2)		1 (1)		5 (3)
t(8;21)(q22;q22)			1	1 (1)			2 (1)
+11	1(1)			2 (2)			3 (3)
del(11q)			1	1			2
del(12p)			4				4
-21	1		1				2
-Y			2				2
Other abnormalities*							

*unclassifiable cases by FAB classification; * number of solitary change; * t(1;6)(q22;p21.1), t(1;20)(q41;qter), del(2)(q33), t(3;7;17)(p22;q29;p15-21;p15.3), t(2;9)[§], del(3)(p22-24),del(3)(q26), t(3;6;17)(p22;q21;q25), r(4), -6, -9, -10, t(11;12)(pter;p12.3), t(11;12)(q22;q21.3), t(11;19), i(12q), -14, -18, -20; [§] detected as solitary change

Table 6. Chromosome aberrations in chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia undetermined

	CLL	Acute leukemia undetermined
No. Case	8	22
No. abnormal karyotype (%)	3 (37.5)	8 (36.4)
Nonrandom abnormalities		
+3	1 (1)*	
del(6q)		1
+8		1
+13		1 (1)
inv(14)(q11q32)	1	
-17		2
Other abnormalities*		

*number of solitary change; * dup(1)(q21.3-q31.3), ins(1;?)(q21;?), t(2;8)(p21;q12), t(2;12)(p23;p13), t(4;8),t(5;11)(q31.1;pter), i(8q), t(8;13)(p23;q14), -17, t(19;Y)(p13;q11), del(17)(p12), -Y

의 발달로 높아져 AML 55~78%,⁸⁾ ALL 60~85%^{9,10)}로 평균 2/3정도에서 관찰이 가능하고, MDS는 38.8~60.4%^{9,11)}로 AML, ALL에 비해서는 낮다. CLL의 경우 분열지수가 낮아 이상을 관찰하기가 쉽지 않은데, B-CLL의 경우 B-cell 분열촉진제를 쓴 후 40~100%⁹⁾까지 이상 핵형을 발견할 수 있으나, 본 연구에서는 37.5%에서만 이상이 발견되고 정상 핵형이 많이 관찰되어 적절한 분열촉진제의 사용을 비롯해 배양 방법의 개선이 필요할 것으로 생각된다.

각 유형별로 흔한 이상은 AML에서 t(8;21) (q22;q22),

t(15;17) (q22;q11), +8, -Y, ALL에서 t(9;22) (q34;q11), t(4;11), del(6q), +8, t(8;14), t(1;19), +21, MDS에서 -5/del(5q), -7/del(7q), +8 등으로^{8~13)} 본 연구의 결과와 유사하였다.

그러나, 각 주요 이상들의 빈도는 지역별로 차이를 보이는데,^{4,5)} M2에서 t(8;21)의 빈도는 유럽 18.8~53.8%, 미국 12.5~27.3%에 비해 중국 74.1%, 일본 58.3%로 동양인에게 특히 높다. 김영숙 등¹⁴⁾과 본 연구에서도 49.5%, 54.9%로 높은 빈도를 보여, 동양인에서 특히 t(8;21)의 빈도가 높음을 확인할 수 있었다. M3에서 t(15;17)의 빈도는 본 연구의 95.2%를 비롯해 유럽 58~89.7%, 일본 96%, 미국 88.9~100%로 모두 높은 빈도를 보이며 지역별 차이가 없었다. 그러나, 본 연구에서 t(15;17)의 발견율은 66.7%로 낮아, 분자유전학적 검사를 실시하지 못했던 9례의 정상핵형과 다른 이상핵형만이 관찰된 1례에 대해서는 내재된 t(15;17)의 가능성을 배제할 수 없다.

ALL에서 del(6q)와 +8, +21의 빈도는 국가별로 차이가 없었고, t(9;22) (q34;q11)은 유럽 5.4~19%, 미국 1.3~3.6%에 비해 홍콩³⁾ 50%, 한국¹⁴⁾ 26.4%, 본 연구 23.6%로 동양국가에서 더 높은 빈도를 보였다.

MDS에서는 -5/del(5q)의 빈도가 미국 15.8~21.6%, 독일 24~32.6%에 비해 일본 4%, 대만 14.7%, 한국 13%¹¹⁾로 동양 국가에서 낮은 경향을 보이는데, 본 연구에서도 4%로 매우 낮아 인종별 차이의 가능성이 있다. -7/del(7q)는 미국 10.5~25%, 독일 12~23.9%, 일본

4.5%, 대만 32.6%, 한국¹¹⁾ 11.9%의 결과에 비해 본 연구에서는 40.0%로 매우 높게 관찰되었고, 한국에서 특징적으로 많이 관찰되는 것으로 보고된¹¹⁾ trisomy 1q는 본 연구에서는 관찰되지 않고, +11이 3례(12.0%)로 상대적으로 자주 관찰되어 앞으로 더 많은 증례를 대상으로한 검토가 필요하다.

CML은 90%이상에서 Ph를 관찰할 수 있으며,^{14~18)} Ph가 관찰되지 않는 5~10%정도의 CML에서는 bcr-abl 유전자재배열을 검출하여 진단할 수 있다.¹⁸⁾ 본 연구에서 Ph를 관찰할 수 없었던 15례는 임상적으로나 형태학적으로 CML이 의심된 경우로 분자유전학적 재검사가 이루어진다면 유전자재배열 음성인 비전형 CML이나 형태학적 오진의 가능성을 배제할 수 있을 것이다. Ph에 동반되는 이차적 이상 중에는 +8, +22q-, i(17q), +19, -Y, +21, +17, -7이 가장 흔한데,¹⁹⁾ 본 연구에서도 +22q-와 +8이 각각 6례(33%)와 2례(11%)로 자주 관찰되었고, AML이나 ALL로 전환된 형에 따른 이차적 이상에서는 관찰 증례가 많지 않아 특이할 만한 차이점은 없었다.

이상핵형이 관찰되지 않는 경우는 더 잘 분열하는 정상 세포의 핵형이거나 미세현미경적 이상으로 발견할 수 없는 경우로, 후자의 경우 통상적인 배양 검사에 비교했을 때 더 높은 민감도와 예민도를 보이고 있는^{2,20,21)} 분자유전학적 방법으로 검출률을 높이고 있다. 하지만 이런 기법들은 새로운 이상의 발견에는 아직까지 제한적이며, 이차적 이상이나 빈도가 낮아 아직까지 잘 알려지지 않은 이상을 발견하기 위해서는 통상적인 배양 검사가 필수적이다. 본 연구에서도 알려진 이상 이외에 다양한 기타 이상핵형들을 관찰할 수 있었는데 이러한 이상들이 새로운 종양관련 이상으로 밝혀지고, 지역적 분포에 대한 비교를 위해서는 더 많은 세포유전학 검사에 대한 증례 보고 및 검사결과 분석이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : 혈액종양의 세포유전학 검사는 진단, 예후 추정, 치료 효과 평가에 중요한 구실을 하며, 매년 새로운 이상이 보고되고 있다. 종양의 종류 및 아형별로 특징적인 이상들이 나타나나 각각의 이상별 빈도는 보고마다 다양하며, 지리적으로 특징적인 분포를 보인다. 이에 저자들은 세포유전학 검사 결과와 이상핵형 분포를 분석하고, 지리적 분포의 이질성에 해당하는 소견이 있는지 알아보려고 하였다.

방 법 : 1992년 1월부터 2001년 12월까지 11년간 본원을 방문하여 급, 만성 백혈병으로 첫 진단을 받은 515례를 대상으로, 통상적인 세포유전학 검사를 실시하여, FAB 각

아형별로 이상핵형의 분포를 살펴보았다.

결 과 : 이상핵형은 급성골수성백혈병(AML) 62.0%, 급성림프구성백혈병(ALL) 72.0%, 만성골수성백혈병(CML) 92.8%, 만성림프구성백혈병(CLL) 37.5%, 골수이형성증후군(MDS) 56.9%, 미분류 급성백혈병 36.4%에서 관찰되었고, 흔한 이상은 AML t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q11), -Y, +8, +21, ALL t(9;22)(q34;q11), del(6q), +8, t(1;19)(q23;p13), +21, -20, MDS-7/del(7q), +8, del(12p), +11순이었다. CML에서는 94.8%에서 Philadelphia 염색체가 관찰되었으며, 22q-와 +8이 흔한 이차이상이었다. M2에서 t(8;21)(q22;q22)은 54.9%, M3에서 t(15;17)(q22;q11)은 95.2%, ALL에서 t(9;22)(q34;q11)은 23.6%, MDS에서 -5/del5q와 -7/del7q는 각각 4.0%, 40.0%로 관찰되었다.

결 론 : 각 종양별로 흔한 이상은 이전 보고와 유사하였고, M2에서 t(8;21)(q22;q22)과 ALL의 t(9;22)(q34;q11)의 빈도는 다른 동양국가와 같이 서양에 비해 빈도가 높았고, MDS에서 -5/del(5q)는 오히려 동양에서 낮은 경향을 보였다. 이러한 지리적 분포의 차이는 종양 발생에 있어 유전적, 환경적 인자가 미치는 영향에 대한 연구에 중요한 자료가 될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Bennett JM: World health organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 72:131-133, 2000
- 2) Koo SH, Kwon GC, Chun HJ, Park JW: Cytogenetic and fluorescence in situ hybridization analyses of hematologic malignancies in Korea. *Cancer Genet Cytogenet* 101:1-5, 1998
- 3) Chan LC, Kwong YL, Liu HW, Chan TK, Todd D, Ching LM: Cytogenetic analysis of hematologic malignancies in Hong-Kong. *Cancer Genet Cytogenet* 62:154-159, 1992
- 4) Mitelman F: Geographic heterogeneity of chromosome aberrations in hematologic disorders. *Cancer Genet Cytogenet* 20:203-208, 1986
- 5) Johansson B, Mertens F, Mitelman F: Geographic heterogeneity of neoplasia-associated chromosome aberrations. *Genes Chromosomes Cancer* 3:1-7, 1991
- 6) Mitelman F(ed): *ISCN(1995), An international system for human cytogenetic nomenclature*. Basel, S Karger, 1995
- 7) Mitelman F, Kaneko Y, Trent J: Report of the committee on chromosome changes in neoplasia. *Cytogenet Cell Genet* 58:1053-1079, 1991

- 8) Mrozekk, Heinonen K, Chapelle A, Bloomfield C : *Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. Semin Oncol* 24:17-31, 1997
- 9) Heim S, Mitelman F : *Cancer cytogenetics. 2nd ed, New York, Wiley-Liss, 1995, pp69-236*
- 10) Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z : *Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood* 91:3995-4019, 1998
- 11) Lee DS, Kim SH, Seo EJ, Park CJ, Chi HS, Ko EK, Yoon BH, Kim WH, Cho HI : *Predominance of trisomy 1q in myelodysplastic syndromes in Korea: Is there an ethnic difference? A 3-year multicenter study. Cancer Genet cytogenet* 132:97-101, 2002
- 12) Kim KY : *Chromosome studies in hematopoietic disorders. Korean J Hematol* 23:335-343, 1988
- 13) Mitelman F, Heim S : *Quantitative acute leukemia cytogenetics. Genes Chromosomes Cancer* 5:57-66, 1992
- 14) Kim YS, Kim GS, Lee CH, Choi SI, Rhang DW, Cho HC : *The cytogenetic study of acute and chronic leukemic patients in Korea. Korean J Clin Pathol* 17:898-911, 1997
- 15) Lee MH, Chun HJ, Jeon DS, Kim JR : *Cytogenetics studies in chronic myelogenous leukemia. Korean J Clin Pathol* 13:689-698, 1993
- 16) Shin JS, Choi IY, MS Lyu, YK Baik : *The Philadelphia chromosome in chronic myelogenous leukemia. Korean J Hematol* 17:159-165, 1982
- 17) Estop AM, Sherer C, Cieply K, Groft D, Burcoglu A, Jhanwar S, Thomas J : *A ph-negative chronic myeloid leukemia patient with a non-classical BCR-ABL rearrangement characterized by fluorescence in situ hybridization. Cancer Genet Cytogenet* 96:174-176, 1997
- 18) Reddy KS, Grove B : *A Philadelphia-negative chronic myeloid leukemia with a BCR/ABL fusion gene on chromosome 9. Cancer Genet Cytogenet* 107:48-50, 1998
- 19) Johansson B, Fioretos T, Mitelman F : *Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. Acta Haematologica* 107:76-94, 2002
- 20) Frohling S, Skelin S, Liebisch C, Scholl C, Schlenk RF, Dohner H, Dohner K : *Comparison of cytogenetic and molecular cytogenetic detection of chromosome abnormalities in 240 consecutive adult patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol* 20:2480-2485, 2002
- 21) Kim KH, Han JY : *Simultaneous reverse transcription-polymerase chain reaction for detection of 7 gene rearrangements in acute leukemia. Korean J Clin Pathol* 21:24-33, 2001