

암의 혈액학적 진단

계명대학교 의과대학 임상병리학교실

전 동 석

서 론

암을 진단하는데 있어서 여러가지 방법들이 있으며 이들 방법중에서 어느 한가지만으로도 진단이 가능할 수 있으나 대체로 여러가지 방법들에 의해서 나타난 결과를 종합하여 해석하므로써 가장 정확하게 진단, 진이 여부, 예후판정, 수술여부 및 방법의 결정 그리고 재발의 진단 등이 이루어 질 수 있을 것이다 그리고 많은 종류의 암을 진단하는데 검체의 종류와 암의 특성(고형암과 혈액암)등에 따라 여러 가지 방법이 사용된다

혈액을 이용한 암의 진단에 있어서 특히 고형암의 진단은 혈액 중에서 혈청 성분을 이용하여 혈청 속에 포함되어 있는 종양 표식자에 대한 측정용 하므로써 암의 진단에 도움을 주고 있다 그리고 혈액 종양의 진단에는 혈액중의 세포 성분에 대한 세포의 형태적 관찰 및 세포화학적 검사를 통한 진단과 단세포군 항체를 이용한 면역학적 표지 분석에 의한 진단 등의 방법이 일반적으로 이용되고 있으므로 이들 방법에 의한 암의 진단에 대해서 기술하고자 한다

종양 표식자

암이 발생했을 때 수반하여 체액중 어떤 물질의 농도가 변하고 이 농도의 변동이 암환자와 정상인 혹은 양성질환 환자와의 구별할 수 있을 때 이 물질을 종양 표식자라고 한다

가장 이상적인 종양 표식자는 어떤 특이한 암에서만 농도의 변동이 있고, 이 농도의 변동에 대한 검사에서 양성이면 특이암을 확정할 수 있어야 가장 이상적인 종양표식자라고 할 수 있으나 아직 이

러한 종양표식자는 알려져 있지 않으며, 현재 알려진 종양표식자는 암이외의 질환에서도 다소간 이상치를 나타내고 있으므로 종양표식자 측정은 암의 진단에 결정적인 자료보다는 암을 의심할 수 있는 근거와 암의 진단의 보조적인 수단으로 이용된다 또한 암을 진단받은 환자들의 외과적 치료, 화학요법, 또는 방사선 요법 등에 의한 치료후 치료효과 판정이나 치료완료후 재발을 조기에 발견하기 위한 수단으로서 이용된다

이러한 종양표식자들은 각각 다른 특성이 있으므로 암을 진단하기 위해서는 여러가지 종양표식자를 함께 측정하는 조합검사를 실시하므로써 위음성을 줄이고 암의 진단에 많은 도움을 줄 수 있을 것이다 표 1은 종양표식자들의 조합검사에 관하여 정리한 것이며 현재까지 계속 발견된 모든 종양 표식자를 서술하기에는 어려움이 있으므로 많이 사용되는 중요한 몇가지의 종양 표식자에 대해서 언급하겠다.

Table 1 Combination of Tumor Markers

Stomach cancer	ST 439, CA72-4, CA19-9
Colorectal cancer	CA19-9, CA72-4 ST439, CEA
Hepatocellular cancer	AFP, PIVKA-II, CA50
G.B. & bile duct cancer	Span-1, CA19-9, ST439
Pancreas cancer	CA19-9, CA125, CEA, Span-1
Lung cancer	NSE, SCC, CEA, ST439
Breast cancer	CA15-3, ST439, TPA, CEA
Ovarian cancer	CA125, CA50, CA72-4, SLX
Prostatic cancer	PAP, PSA, BFP

A. 숙주 손상과 반응에 따른 표식자

암이 진행되므로 인체 기관의 손상 또는 염증성 반응이 동반되어 나타날 수 있는 것으로 체장두부

또는 총담관의 종양등에서 나타나는 hyperbilirubinemia, 골신으로 인한 alkaline phosphatase 증가, 간 신으로 인한 alkaline phosphatase, γ -glutamyl-transferase, 및 lactate dehydrogenase 등의 증가가 나타난다

염증 반응과 관련된 단백질으로는 β_2 -microglobulin, α_2 -macroglobulin, haptoglobin, C-reactive protein, 및 ferritin 등이 있다

1 β_2 -microglobulin

만성 입과구성 백혈병과 나빠성 골수증에서 증가 되면 예후가 좋지 않은 것으로 판정할 수 있으며¹⁾ 그리고 척수액에서의 측정은 백혈병과 입과종의 증추신성계 침범을 알기 위해서 이용되고 있다

2 허징 ferritin

Neuroblastoma의 진행 정도와 나쁜 예후와 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다²⁾

B. 세포 turn over에 따른 표식자

이것은 세포 성장과 파괴의 증가에 따라 이차적으로 증가하는 물질로서 lactate dehydrogenase, placental alkaline phosphatase, creatinine kinase BB, galactosyltransferase II, polyamines, sialic acid 및 fibronectin 등이 포함된다. 이들 표식자는 초기암의 예민한 검사 방법은 아니며 종양 크기 측정과 광범위한 질환을 가진 환자의 감시에 이용되기도 하나, 증가를 나타낼 수 있는 다른 질환이 없는 것이 확인 될 때 진행된 암을 의심할 수 있다

1 Lactate dehydrogenase(LD)

고환과 난소의 germ cell tumors, erythroleukemia, renal cell carcinoma, 또는 ectopic erythropoietin을 생산하는 종양에서 LD₁의 증가를 나타낼 수 있으며, 일반 악성종양에서 LD₂와 LD₃가 증가 될 수 있으나 정상에 비해 isoenzyme pattern이 특이적인 것은 아니다

2 Placental alkaline phosphatase

난세포 항체는 이용한 검사에서 유방, 폐, 그리고 자궁 경부 암환자의 5-20%, 난소의 자궁내막암환자의 40%에서 증가된다³⁾

3 Creatinine kinase BB

신립선암, 방광암, 신장암, 난소암, 유방암 그리고 폐의 small cell carcinoma 환자의 30-40%에서 증가를 나타낸다⁴⁾

4 Galactosyltransferase isoenzyme II

위장관계암, 췌장암, 유방암, 및 폐암 환자의 60-70%에서 증가를 나타내며 신장암, 간암, 전립선암, 호지킨씨 질환, 만성임파구성 백혈병 환자들에서도 증가를 나타낼 수 있다 특히 췌장암을 가진 증상적인 환자 또는 이런 증상을 나타내는 다른 암의 원인을 가진 환자의 약 70%에서 증가를 나타내나 만성췌장염, 간염, 간담도계 질환 및 위궤양 등에서는 17%의 환자에서 증가를 나타낸다^{5, 6)}

5 Fibronectin과 sialic acid

복수액의 측정은 양성질환과 구별하는데 도움을 줄 수 있다

fibronectin이 85ng/L 이상이면 암이 있는 것으로 판정할 수 있으며, fibronectin에 대해서 위양성은 없으나 위음성은 37%이다 Sialic acid는 위양성이 10%, 그리고 위음성이 30%를 나타낸다고 한다⁷⁾ 그리고 이 표식자는 peritoneal carcinomatosis 및 간 선이암에도 도움이 되나 간세포성암은 찾는 데는 별로 유용하지 않다

6 polyamines

유방암, 위암, 전립선암 및 여성 생식기 암환자들의 소변에서 의미있게 증가될 수 있으며 소변에서 증가된다면 질환의 과정을 감시하는데 이용될 수 있다

C 암세포 분화에 따른 표식자

정상세포에서도 생성되기 때문에 암의 초기단계에는 유용하지 못하다 가장 중요한 역할은 임상적으로 선이암을 가진 환자에서 원발성 종양을 찾는 데 있다

1 DU-PAN-2

대체권과 간담도계의 정상 상피세포에 있는 항원으로 췌장암 환자에서 66%의 예민도를 나타내며 그의 담도계암, 간암 및 난소암에서도 양성을 나타낼 수 있으며 양성 질환에서도 종종 증가된다

2 Prostatic acid phosphatase(PAP)와 Prostate-specific antigen(PSA)

PAP는 정상과 악성 전립선 상피세포에서 분비되는 acid phosphatase의 isoenzyme 으로, 진행된 선이암에서만 증가되므로 선이암의 근원어 확인하는데 사용된다 그러나 방광암과 carcinoïd 종양도 이 효소를 형성하는 것으로 보고 되었다⁸⁾

PSA는 서징닝 응괴(coagulum)의 단백을 활성화 하는 serine protease로서 신립선 조직의 양과 비례한다 때로 양성 신립선 비대증에 증가되나, 신립선 암을 치료하는 환자에서 간질암 또는 재발을 확인하는데 유용하게 이용될 수도 있으며 PAP보다 좀 더 특이적인 것으로 알려졌다¹¹⁾

3 Human chorionic gonadotropin(HCG)

HCG는 용모임에서 일관성 있게 증가하며, 대부분의 포도성 임신환자에서 배우 증가하게 된다. 그러므로 H mole을 제거 후 대개 90일 이내 감소되어 측정 안되는 것으로 되어있다. 그러나 감소되지 않거나 증가될 때는 invasive mole 또는 용모암을 의심할 수 있다. 그러므로 H mole을 제거 후 연속 3주 음성측을 확인할 때까지 감시를 해야한다.

HCG는 trophoblastic 종양의 mass를 판정하는데 이용될 수도 있으며 배우 높은 지는 종종 나쁜 예후와 관계가 있다. 그의 폐암, 위장관암, 유방암, 난소암, 그리고 melanoma에서도 약하게 증가될 수 있다.

4 Dopamine와 catecholamines

Pheochromocytoma에서 여러가지 증상을 나타낼 만큼 증가되며 neuroblastoma에서도 생성되나 일반적으로 증상을 유발하지는 않는다.

심한 stress가 있는 환자의 pheochromocytoma를 찾는다는 24시간 소변에서 metanephrines의 측정이 좋다¹²⁾

소변 VMA 측정은 예민도는 감소하나 특이도는 증가하므로 확정적인 검사에 이용될 수 있다.

5 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)

Carcinoid 종양의 소변에서 증가되며 이 질환의 진단에 이용된다.

6 Calcitonin

갑상선의 medullary 암에 증가되므로 이 암의 진단에 이용되며, 환자의 치료 경과를 감시하는데 이용될 수 있다.

7 Neuron-specific enolase(NSE)

신경 및 신경내분비 세포에서 발견되는 enolase의 isoenzyme으로 pheochromocytoma, carcinoids, small cell cancers, 갑상선 medullary carcinoma, 그리고 neuroblastomas 등의 종양에서 면역조직화학적 병변이나 병사면역극성으로 찾을 수 있다.

small cell cancer에서 극한된 질환을 가진 환자의 68%, 그리고 긴이된 환자의 87%에서 증가한다¹³⁾

8 Squamous cell carcinoma(SCC) antigen(or TA-4)

이 항원은 종양세포의 원형질에 나타나며 정상 편평상피의 중간부분에서도 역시 나타난다. 자궁경부, 폐, oropharynx와 식도의 편평상피 세포암환자에서 증가되며 총 예민도는 50-60%이다. 자궁경부암에서 stage 0에서 10%, stage I에서 16%, stage II에서 68%, 그리고 stage III에서 83%의 환자에서 2.5ng/mL 이상이며, 6배 이상으로 증가된 암환자는 예후가 나쁘다^{12, 14)}

누경부편평상피 세포암 환자에서 재발되었을 때 환자의 93.5%에서 2ng/mL 이상이나 재발이 없는 많은 환자에서도 증가되어 나타나며 양성 predictive value는 58%이며 음성에 대한 predictive value는 91%라고 한다¹⁴⁾. 그러나 심한 폐감염증과 pemphigus, psoriasis 및 genearlized eczema 등의 피부염증질환에서도 증가된다¹⁵⁾

9 Soluble interleukin-2 receptors(SIL-2R)

T helper lymphocyte에서 생성되는 것으로 만성 염증성 질환에서도 증가될 수 있으나 hairy cell leukemia, HTLV-1-associated acute T cell leukemia, 그리고 non-Hodgkin's lymphomas에서 정상보다 10-50배 증가된다¹⁶⁾

D 이상분화(aberrant differentiation)에 따른 표식자

때로 악성세포 생성물질이 종양이 생겨난 조직으로부터 특징적으로 유래되지는 않는다. 이 현상은 악성으로 전환된 세포내의 genetic programs의 depression 또는 종양세포형에 의해 정상적으로 생성되는 호르몬 활성을 가진 물질의 과다 생성으로 인하여 나타날 수 있다. 이들 물질이 호르몬 활성을 가지고 증상을 나타낼 때 이 symptom complexes를 paraneoplastic syndromes이라고 한다. 이들 증후군은 진행된 암에서 산 일어난다.

여기에 관한 내용은 표 2에 잘 정리되어 있다.

E. 암태아성 항원(Oncofetal antigen)

암태아성 항원은 세포분화의 초기 stages에서 나타나는 genes의 산물이다. 조직형 특이성을 가지는 것도 있으며 주로 내아조직에서 발견되는 물질이

Table 2. Paraneoplastic syndromes

Syndrome	Etiologic Agents	Associated Malignancies
Hypercalcemia	1, 25 Dihydroxy vitamin D ₃ , TGF- α interleukin-1, PGE ₂ , parathyroid hormone	Bronchogenic(oat cell, squamous cell), renal cell, endometrial, lymphoma, multiple myeloma, pancreas, ovary
Cushing's syndrome	ACTH or analogue, corticotropin-releasing hormone	Bronchogenic oat cell, thymoma, thyroid medullary, pancreatic, pancreatic islet
Hyponatremia	ADH or analogue	Bronchogenic oat cell
Hyperthyroidism	TSH or analogue	Bronchogenic, prostate, breast
Hypoglycemia	Insulin or analogue	Retroperitoneal fibrosarcoma, hepatoma, neurologic tumors
Hyperglycemia	Enteroglucagon	Lung, stomach
Polycythemia	Erythropoietin or analogue	Renal cell, cerebellar hemangioma, hepatoma
Galactorrhea	Prolactin	Renal cell
Acromegaly	Growth hormone, GH-releasing factor	Bronchogenic, stomach, lung(carcinoid)
Feminization	Gonadotropic hormone	Renal cell
Hypertension	Renin	Bronchogenic oat cell
Neuromyopathy	Unknown	Lung, ovary, stomach, breast, colon
Asymptomatic	Thyrocalcitonin	Lung, stomach

다 이 물질은 치유와 재생이 일어나는 손상된 조직에서 증가되어 나타나기 쉽다

1. Alpha-fetoprotein(AFP)

Liver와 yolk sac endoderm에서 생성되는 주된 태아 혈청 단백질로 간암, yolk sac tumors, 그리고 다른 germ cell tumors에서 증가된다 간세포성암에서 70-90%의 예민도를 가지나 특이도가 낮다 간경화 및 만성간염등에서도 증가되는 성향이 있다¹⁷⁾

2 Carcinoembryonic antigen(CEA)

태아의 mucin-secreting glandular epithelial cell에서 생성되는 glycoprotein으로 위장관계암, 췌장암, 유방암, 폐암, 갑상선 medullary 암, 그리고 비뇨생식기암에서 30-70%의 양성율을 나타낸다 염증성장염, 간경화증, 췌장염, 폐렴 및 흡연자에서도 증가될 수 있으나 10ng/mL이상 되는 경우는 드물다 예민도가 아주 낮은편이었으나 Mori 등¹⁸⁾이 대변에서 측정된 CEA의 specific epitope의 비가 모든 내조균에서 0.03이하였으나 colorectal 암 환자

의 75%에서 0.03이상(평균 0.13)이 되는 것을 발표하여 많은 가능성을 나타내었다

3 CA 19-9

태아의 누선과 타액선, 호흡기계 그리고 위장관계 등의 조직에서 존재하는 항원으로 위암의 54-89%, 췌장암의 80%, colorectal암의 64%에서 양성을 나타내며 진행된 췌장암의 약 80-90%에서 혈청치가 증가한다¹⁹⁻²¹⁾ 그러나 증상이 없는 개체에서의 선별검사로는 특이도가 매우 낮으며 급성췌장염, 간담도질환 및 염증성장염 등의 양성질환에서도 증가를 보일 수 있으나 100U/mL를 넘지 않으며 췌장암에서의 보통 100-500U/mL이다 이 항원이 증가된 환자의 감시에는 매우 유용하게 이용될 수 있다

4 CA 50

Colorectal과 다른 위장관암 환자의 60-70%, 그리고 췌장암 환자의 92%까지 증가를 나타낸다 그리고 폐암환자의 52%, 사암환자의 88%, 선립선암환자의 90%, 그리고 유방암과 비뇨생식기암환자의 25-60%에서 증가를 나타낸다²²⁻²⁴⁾ 그러나 급성

체장암과 간담도질환등에서도 증가될 수 있으며, 임상에서 이용은 CA 19-9와 비슷하다

5. CA 125

태아의 coelom epithelium과 amnion에서 나타나며 자궁경부선암, 전이성 자궁내막암, 상피세포성 non-mucinous 난소암 그리고 나팔관, 체상 및 유방암에서 증가한다²⁴⁾

암의 초기진단에는 예민도가 높지 않으나 난소암과 자궁경부선암의 stage 와는 상관관계가 있으며 stage III와 IV에서는 96-100%에서 증가되어 나타나며 치료후 재발을 감시하는데 유용하게 이용된다 그러나 양성질환의 복수, 급성 골반부염증, 임신, endometriosis 및 월경중에 증가될 수 있다.

6. CA 15-3

전이성 유방암에서는 CEA보다 예민도가 높은 것으로 알려져 있으며 국한성 질환을 가진 유방암에서는 29%, 그리고 전이를 가진 환자에서는 75%에서 양성을 나타낸다²⁵⁾ 그리고 난소, 위상관계, 전립선 및 기관지암 등에서도 증가한다 그러나 유방과 간의 양성질환에서도 증가될 수 있다 그러므로 화학요법으로 인한 간의 손상이 나타나는 경우에는 재발 감시기능으로 효과가 없다

7. TPA(Tissue polypeptide antigen)

태아의 태반에서 상당히 높은 농도로 존재하며 폐, 유방, 간, 체장, 결장 및 직장, 위, 전립선, 방광, 난소, 갑상선 그리고 두경부등의 암들이 40-90%에서 증가한다²⁶⁾

완전수술적 조치후 14일경에 정상치가 되는 경향이 있으며 술후 특히 유방, 난소 및 폐암에서 재발을 위한 감시에 매우 유용하다 그러나 폐, 장관계, 유방 및 두경부의 양성질환에서도 증가될 수 있다

이상 간략하게 종양 표식사들에 대해서 설명하였으나 그외에도 NCC-St 439, CA 72-4, BEP, POA, 1G12, IAP, PIVKA-II, SLX, EGF, Span-1 및 Esterase 등이 있다

형태적 진단과 세포화학적 진단

혈액암들중 급성골수성 백혈병, 급성 임파성 백혈병 및 myelodysplastic syndrome의 형태 및 세포화학적 진단은 French-American-British(FAB)

분류에 의하여 확립되어 있으므로 이 분류에 의한 진단방법을 기술하고 다른 혈액암의 진단은 널리 알려진 진단방법을 기술하고자 한다.

A. 급성 골수성 백혈병(AML)

AML은 말초혈과 골수혈도말을 잘 만들어야 하며 골수의 세포점유가 낮은 검체에서의 진단에 주의를 요한다. 골수구 아세포의 형태는 섬세하고 농축되지 않는 염색질과 뚜렷한 핵소체(보통 3-5개)를 가진 핵이 세포의 중간에 위치하며 원형질내에는 과립이 없는 Type I 아세포와 과립을 함유한 Type II 아세포가 있다.

AML의 형태 및 세포화학적 검사에 의한 아형부류는 표 3과 표 4로 요약할 수 있다²⁷⁻³⁰⁾

B. 만성골수증식증(CMPD)

만성골수증식증에는 만성골수성, 백혈병(CML), myelofibrosis with myeloid metaplasia(MMM), essential thrombocythemia, 진성다혈증(PCV) 등으로 분류할 수 있으며 이들 각 아형은 서로 임상 및 검사성적이 중복되며 또는 임상경과 중 서로 전환되어 진행되는 경우가 있다

그러므로 각각의 정의와 진단기준에 따라 진단을 하는 것이 바람직하다

1. CML

말초혈조건 백혈구수는 대개 $50 \times 10^9/L$ 이상이며 백혈구 백분율이 특이적이다 백혈구의 구성이 골수성 아세포로부터 가장 성숙된 호중구까지 모두 나타나며, 이들 세포중 myelocyte와 성숙호중구가 다른 세포보다 더 많은 현상을 나타내며 호염구의 증가가 동반되며 호산구도 대부분에서 증가된다 역시 단구의 절대수가 증가하며 혈소판증가는 환자의 50% 이상에서 나타난다 Neutrophil alkaline phosphase가 다른 CMPD와 달리 대부분에서 감소한다

CML의 진단은 골수도말조건보다는 말초혈도말 조건이 더 중요하며 philadelphia chromosome의 확인이 가장 중요하며 이 염색체가 확인이 되지 않으면 CML외의 다른 진단을 고려하는 것이 바람직하다

골수도말조건 과립구증식으로 인하여 현저히 세포충실성이 증가되어 있으며 빈번히 골수천자가 실패할 수 있다 진단에 필수적인 소견을 보기 힘들

Table 3 Cytochemical Reactions in Normal Blood Cells and Blast cells of Acute Leukemia

	Peroxidase Sudan Black B	Esterases			PAS	Acid Phosphatase
		α -Naphthyl Acetate	α -Naphthyl Butyrate	Naphthol ASD Chloroacetate		
Promyelocyte	+ / ++	- / ±	-	+ / ++	± / +	+ / ++
Neutrophil	++	- / ±	-	+ / ++	+++	+
Monocyte	- / ±	+++	++ / +++	- / ±	±	++
Lymphocyte	-	- / ± ^a	- / ± ^c	-	- / +	- / ++
Erythroblast	-	- / ± ^b	-	-	-	± / -
Megakaryocyte	-	+++	±	-	++	++
ALL	-	- / + ^c	-	-	+ / +++ ^d	- / + ^c
AML(M1)	+	-	-	+	+	-
AML(M2)	++	- / +	- / +	++	+	+
APL(M3)	+++	- / ++	-	+++	± / ++	++
AMML(M4)	- / ±	++ / +++	++	++	- / ++	++
AMoL(M5)	-	+++	+++	- / ±	++	+
EL(M6)	-	++	+	-	++	-
MegL(M7)	-	+	- / ±	-	++	+
AUL	-	-	-	-	-	-

- = negative

± = weak or few positive cells

+ = moderate

++ = moderately strong

+++ = strongly positive(most cells)

ALL = acute lymphoblastic leukemia

AML(M1) = acute myeloblastic leukemia

AML(M2) = acute myeloblastic leukemia with maturation

APL(M3) = acute myeloblastic leukemia

AMML(M4) = acute myeloblastic leukemia

AMoL(M5) = acute myeloblastic leukemia

EL(M6)AML(M1) = acute erythroleukemia

MegL(M7) = acute megakaryocytic leukemia

AUL = acute undifferentiated leukemia

a Positivity is focal, not diffuse

b In erythroleukemia and in some erythroid maturation defects, positivity is strong

c Focal cytoplasmic positivity in a small proportion of ALL

d Coarse blocks are typical

in M1 through M5, the cytochemical reactions for the esterases apply to all of the mononuclear non-erythroid, non-lymphoid cells

In M6, the cytochemical reactions cited in the table apply to the erythroblasts, not the myeloblasts, which are also present and which are likely to be Sudan black B or peroxidase positive

Table 4 French-American-British(FAB) Classification of the Acute Myeloid Leukemias

Subtype	Criteria	Approximate Percentage of Cases
M0 Minimally differentiated	Negative Px/SBB Negative B and T lineage markers Positive myeloid antigen by at least one monoclonal antibody, CD 13 or CD 33	2-3
M1 Myeloblastic	≥ 30% of ANC are Type I and II blasts ≥ 90% of NEC are blasts ≥ 3% of blasts are Px/SBB positive	20
M2 Myeloblastic with maturation	≥ 30% of ANC are Type I and II blasts < 90% of NEC are blasts ≥ 10% of NEC are promyelocytes or more mature granulocytes < 20% of NEC are of monocytic lineage Usually > 85% of blasts are positive for SBB/Px/CAE	30
M3 Promyelocytic, hypergranular	≥ 30% blasts and abnormal hypergranular promyelocytes Auer rods and multiple Auer rods Usually > 85% of leukemic cells are positive for SBB/Px/CAE	12
M3V Promyelocytic, microgranular	≥ 30% blasts and abnormal microgranular promyelocytes Rare hypergranular promyelocytes Rare Auer rods and multiple Auer rods Usually > 85% of leukemic cells are positive for SBB/Px/CAE	4
M4 Myelomonocytic	≥ 30% of ANC are Type I and II blasts Percentage of myeloblasts, promyelocytes, myelocytes, and later granulocytes is ≥ 30% < 80% NEC are monoblasts, promonocytes, or monocytes > 20% of blasts are positive for SBB/Px/CAE > 20% of blasts are positive for αNAE, αNBE	12
M4E Myelomonocytic with eosinophilia	Same as M4 plus abnormal eosinophilia Eosinophils with large abnormal basophilic granules eosinophilic granules are often PAS positive, eosinophils are often CAE positive	4
M5A Monocytic, poorly differentiated	≥ 30% of ANC are blasts ≥ 80% of NEC are monoblasts, promonocytes, or monocytes ≥ 80% of monocytic cells are monoblasts < 20% leukemic cells are CAE positive ≥ 80% of leukemic cells are αNAE, αNBE positive	
M5B Monocytic, differentiated	≥ 30% of ANC are blasts ≥ 80% of NEC are monoblasts, promonocytes, or monocytes < 80% of monocytic cells are monoblasts < 20% leukemic cells are CAE positive	12

	≥ 80% of leukemic cells are αNAE, αNBE positive	
M6 Erythroleukemia	≥ 50% ANC are erythroblasts ≥ 30% NEC are blasts	3
	Many erythroid precursor cells are PAS positive	
M7 Megakaryocytic	≥ 30% ANC are leukemic cells	< 1
	Leukemic cells are platelet peroxidase positive on electron microscopy or positive for glycoproteins I b or II b/ III a as demonstrated by immunocytochemical methods	

ANC = all nucleated cells

NEC = non-erythroid cells

SBB = Sudan black B

Px = myeloperoxidase

CAE = ASD chloracetate esterase

αNAE = α-naphthyl acetate esterase

αNBE = α-naphthyl butyrate esterase

PAS = periodic acid-Schiff

다

2 진성 다혈증(PCV)

말초혈이나 골수도말에서 진단에 필수적인 것을 얻는것 보다는 Polycythemia Vera Study Group (PVSG)에서 제정한 PCV의 진단을 위한 기준(표 5)³¹⁾에 따라서 진단하는 것이 바람직하다

Table 5. Criteria of the PVSG for the Diagnosis of PCV

- 1 Increased total erythrocyte volume(male, 2 ≥ 36mL/kg . female, ≥ 32mL/kg)
- 2 Normal arterial oxygen saturation(≥ 92%)
- 3 Either splenomegaly, or two of the following (a) thrombocytosis(>400×10⁹/L) .(b) leukocytosis(>12×10⁹/L) .(c) increased neutrophil alkaline phosphatase, (d) increased serum vitamin B₁₂(>900μg/L) or unsaturated B₁₂-binding capacity(>2200 μg/L)

3 Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia (MMM)

MMM은 (1) 비장종대, (2) 말초혈에서 leukoerythroblastic reaction, (3) distorted and teardrop 모양의 적혈구, (4) 골수섬유증등의 특징을

가진 질환으로 agnogenic myeloid metaplasia, idiopathic myelofibrosis, myeloid megakaryocytic hepatosplenomegaly, 그리고 myelosclerosis with myeloid metaplasia 등 30가지 이상으로 명명되어 지고 있으나 hematopoietic stem cell disturbance, extramedullary hematopoiesis, 그리고 intensive marrow fibrosis의 3가지 주된 현상을 잘 반영하는 진단명을 명명하기에는 힘들다고 한다 그리고 MMM의 진단은 위에서 간단하게 언급한 조건들을 만족하고 다른 CMPD의 진단에 부합되지 않으면 MMM의 진단을 할 수 있다

4 Essential thrombocythemia(ET)

ET는 idiopathic or primary thrombocythemia 및 primary hemorrhagic thrombocythemia 등의 이름으로도 사용되고 있으며 혈소판수가 최소 600×10⁹/L 이상이어야 하나 일반적으로 1000×10⁹/L 이상을 유지하는 질환으로, 진단을 확립할 수 있는 특이한 임상징후나 검사소견이 없기 때문에 PVSG에서 제정한 기준³²⁾으로 진단을 하며 이 기준의 특징은 다른 질환을 제외시킴으로 이루어진다(표 6, 도 1)³³⁾

C Myelodysplastic syndrome(MDS)

MDS는 과거 preleukemia, dysmyelopoietic syndrome 또는 oligoblastic leukemia 등의 이름으

Table 6. Revised Criteria of the PVSG for the Diagnosis of Thrombocythemia

1. Platelet count exceeding $600 \times 10^9/L$
2. Hemoglobin $13g/dL$ or normal red cell mass
3. Stainable iron in marrow of failure or one month of iron therapy to raise hemoglobin by $1g/dL$
4. No philadelphia chromosome
5. Collagen fibrosis of marrow absent, or less than one third of biopsy specimen without both splenomegaly and leukoerythroblastic reaction
6. No known cause for thrombocytosis present (such as malignancy, chronic inflammatory disease, or history of splenectomy)

로 사용되었던 질환으로 주로 50세 이상의 환자에
서, 일반적으로 빈혈치료에 반응이 없는 빈혈을 동
반한다.

MDS의 특징은 *dyserthropoiesis*, *dysgranulopoiesis*, 그리고 *dysmegakaryocytopoiesis* 등의 형태적 변화가 한가지 이상동반되는 질환으로 높은 빈도에서 급성 백혈병으로 진환되는 것이다 MDS의 진단과 분류는 표 7과 같이 요약할 수 있다^{34, 35)}

D 급성임파성 백혈병(ALL)

ALL의 진단을 위한 형태적인 분류는 표 8과 같이 요약할 수 있으며³⁶⁻³⁹⁾ 이 분류는 더 정확하게 하기위한 scoring method(표 9)가 Bennett 등⁴⁰⁾에 의하여 도입되었다

E 만성임파성 백혈병(CLL)

발초혈도판소견 백혈구수가 일반적으로 30-20

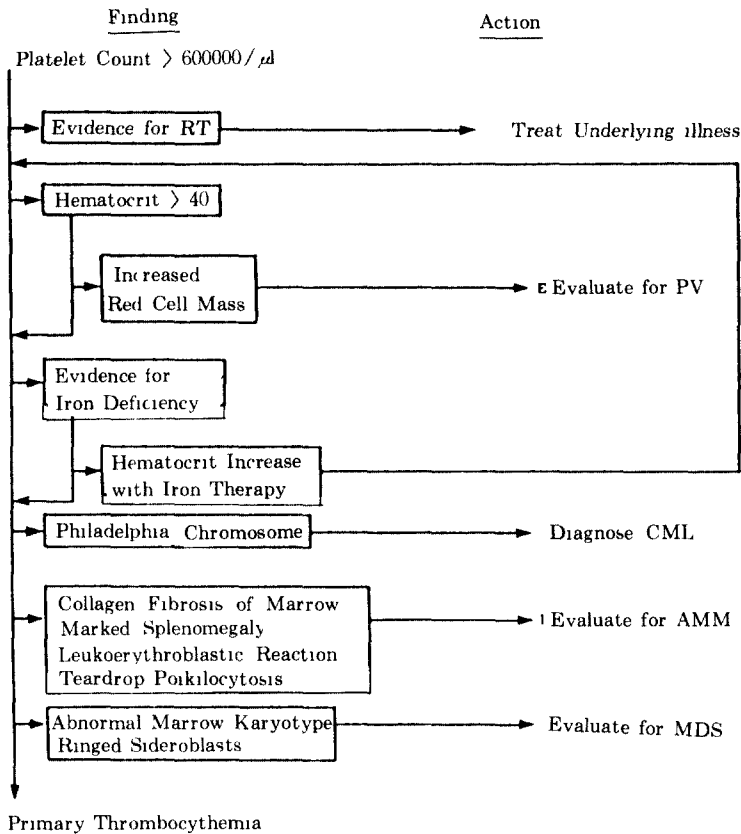


Fig 1. The flow diagram shows how essential thrombocythemia can exclude diseases which cause a chronic elevation in the platelet count

Table 7 French-American-British(FAB) Classification of the Myelodysplastic Syndromes

	Refractory anemia (RA)	Refractory anemia (RA) with ringed sideroblasts	Refractory anemia with excess blasts (RAEB)	Chronic myelomonocytic leukemia(CMML)	RAEB "in transformation"
Blood and marrow					
Blast cells					
In blood, % of WBC	< 1%	< 1%	< 5%	< 5%	> 5%
In marrow, % of WBC	< 5%	< 5%	5-20%	5-20%	20-30%
Blood morphology					
Dyserythropoiesis	±	+	+	±	+
Dysgranulocytopenia	±	±	+	±	+
Dysmegakaryocytopenia	-	±	+	±	+
Monocyte levels	N	N	N	> 1 × 10 ⁹ / liter	N
Reticulocytes	↓	↓	↓	↓	↓
RBC count	↓	↓	↓	↓	↓
WBC count	N to ↓	N to ↓	↓	↓ or ↑	↓
Platelet count	N to ↓	N to ↓	↓	↓	↓
Marrow morphology					
Cellularity	N to ↑	↑	↑	↑	↑
Dyserythropoiesis	+	±	+	+	+
Dysgranulocytopenia	±	±	+	+	+
Dysmegakaryocytopenia	±	±	+	+	+
Ringed sideroblasts(as a % of total erythroblasts)	< 3%	> 15%	±	±	±
Terminate in ANLL	15%	15%	30%	40%	100%

Table 8 Features of the French-American-British Classification for ALL

	L1	L2	L3
Cell features			
Size	Small uniform	Large, nonuniform	Large, uniform
Cytoplasm	Scanty	moderate basophilia	Variable in amount and degree of basophilia
			Moderately abundant deep basophilia, prominent vacuoles
Nucleus	Regular shape, inconspicuous nucleoli	Irregular shape, prominent nucleoli	Regular shape, prominent nucleoli
Age distribution,			
Percent			
Children	85	14	1
Adults	31	60	9

Table 9 FAB Scoring system for L1 and L2 Variants

Criteria*	Score
High N/C ratio $\geq 75\%$ of cells	+
Low N/C ratio $\geq 25\%$ of cells	-
Nucleoli 0-1 (small) $\geq 75\%$ of cells	+
Nucleoli 1 or more (prominent) $\geq 25\%$ of cells	-
Irregular nuclear membrane $\geq 25\%$ of cells	-
Large cells $> 50\%$ of cells	-

*Criteria that are not met (or intermediate results) result in no score. The possible total score for a case ranges from -4 to +2. A score of 0 to +2 results in a diagnosis of L1, and a score of -1 to -4 in a diagnosis of L2. N/C ratio = nuclear/cytoplasmic ratio

$0 \times 10^9/L$ 이며 이들의 80-90%가 정상모양으로 보이며 단일화된 비슷한 모양들로 구성되어 있다. 핵 염색질은 coarsely condensed 되어 있으며 정상세포에 비해 parachromatin에 의해 좀 더 뚜렷하게 분리되어 있다. 이들 세포들은 보통 prolymphocyte 기나 reticular lymphocytes (transformed lymphocytes)이다.

골수도말소견 약간의 임파구증식이 초기에 나타나서 형태적으로 정상으로 나타나기 때문에 골수도말소견의 해석이 어려운 때가 많다.

F 다발성 골수종

다발성 골수종은 형질세포의 neoplastic 증식으로 혈액 또는 소변에 비정상단백(M 단백질)이 과도하게 증가하여 나타나는 질환으로 전변검사로써 혈청 또는 소변의 단백 전기영동을 실시하여 monoclonal gammopathy(M spike)를 확인한 수가 있으며, M 단백질이 확인될 때 이 단백질의 성상을 확인하기 위하여 단백 면역전기영동은 실시하게 된다. 또한 말초혈 및 골수도말 검사에는 이 질환의 최종 및 정도 파악을 위해서 실시한다.

말초혈도말소견 긴형식인 rouleaux 형성을 나타내는 것이 가장 큰 특징이며 형질세포양 임파구가 가끔 보일 수 있으며 형질세포(myeloma cell)도 나타날 수가 있다. 형질세포수가 말초혈에서 $2 \times 10^4/L$ 이상 또는 백혈구수의 20% 이상을 나타날 때

는 plasma cell leukemia라고 한다.

골수도말소견 형질세포 또는 myeloma cell이 골수 침범 정도에 따라 1%에서 90% 이상 나타난다. 진단은 일반적으로 골수 백분율에서 최소 10% 이상이 plasma cell일 때 진단을 하며 이 형질세포가 성장과 구별 못할 수도 있으나 대체로 비정상 염색질 (less clumping), 큰핵인, perinuclear clear zone의 결핍, 인부는 원형질 또는 여러 정도의 anaplasia 등이 나타나며 핵과 원형질 상층의 dissociation을 보이는 것이 myeloma cell의 특징이다.

면역학적 표지 분석에 의한 진단

혈액을 이용한 면역학적 표지분석(immunophenotyping)은 주로 백혈병의 진단과 아형의 분류에 이용되고 있다. immunophenotyping은 각종세포의 분화항원을 검출할 수 있는 단세포군항체(MAb)의 개발과 이 항체를 쉽게 생산할 수 있는 hybridoma 기술의 도입, 그리고 이 항체를 이용하여 실제로 측정에 이용되는 flow-cytometry 기술과 면역세포염색법 등에 의하여 이루어지게 되었다. 과거 AML과 ALL사이의 학자들의 일치율이 70-90%였던 것이 FAB group의 기준이 제정된 후 95% 이상으로 증가시켰으나⁴¹⁾ ALL과 AML의 나눗는 단위인 아형으로의 분류에서는 학자들사이 일치율이 60-80%였다⁴²⁾ 이러한 일치율을 99% 이상으로 감별 진단을 정확하게 하며, 상당히 객관적이고 재현성을 매우 높일 수 있는 방법이 immunophenotyping의 도입 이니.

A 단세포군항체(MAb)

단세포군항체는 cluster of differentiation(CD) group으로 표시하는 것으로 제4차까지의 International workshops on Human Leukocyte Differentiation Antigens는 세포계통(cell lineage), 분화단계 및 기능과 관련된 결정소(determinants)를 확인하기 위한 단세포군항체의 cluster를 정의하기 위한 시도를 하였다. 다른 CD군들에 대한 혈당을 위한 수된 기준은 항원의 생화학적 성상 그리고 성상과 혈액암세포와의 반응형태에서의 유사성들이다.

급성백혈병표지분석을 위해서 유용하게 이용될 수 있는 MAb은 표10에 나타나있다. 이들 MAb은

이용하여 항원과 수용체를 확인하는 방법으로는 형광현미경 또는 flow cytoemtry를 이용하는 면역형광 염색법과 immunoperoxidase 또는 imm-

unoalkaline phosphatase antialkaline phosphatage(APAAP)법과 광학현미경을 이용하는 면역세포학적 labelling법이 이용된다

Table 10 Panel of Discriminatory Diagnostic Immunophenotyping Markers

Antigen (cluster)	Molecular weight	Reactivity	Comments	Selection of MAbs*
CD1a-c	43-49	Lymphoid(T)	T6	OKT-6(O), NU-T2(N), NAI/34(D)
CD2	50	Lymphoid(T)	T11(E-receptor)	OKT-11(O), NU-TI(N)
CD3	20, 26	Lymphoid(T)	T3(TCR-associated)	OKT-3(O), Leu-4(BD), UCHT1(S)
CD4	60	Lymphoid(T)	T4(T-helper/inducer)	OKT-4(O), Leu-3a(BD)
CD5	67	Lymphoid(T)	T1	OKT-1(O), Leu-1(BD)
CD7	40	Lymphoid(T)	Pan-T	Leu-9(BD)
CD8	32	Lymphoid(T)	T8(T-suppressor/cytotoxic)	OKT-8(O), Leu-2a(BD)
CD10	100	Lymphoid(pre-B)	cALLA	BA-(H), J5(C), NU-NI(N)
CD11b	160/95	Myeloid(G, Mo)	C3bi-receptor	OKMI(O), Mol(C)
CD13	150	Myeloid(G, Mo)	Pan-monomyeloid	MY7(C), MCS-2(N)
CD14	55	Myeloid(Mo)	-	Mo2(C), MY4(C), UCHMI(S) Leu-M3(BD)
CD15	50-180	Myeloid(G, Mo)	X-hapten	Leu-M1(BD)
CD19	95	Lymphoid(B)	Pan-B	B4(C), Leu-12(BD), HD37(D)
CD20	32, 37	Lymphoid(B)	-	B1(C), Leu-16(BD)
CD22	130, 140	Lymphoid(B)	-	To15(D), Leu-14(BD)
CD33	67	Myeloid(progenitor)	-	MY9(C)
CD34	115	Myeloid+lymphoid (progenitor)	-	MY10, BI-3C5, HPCA-1(BD)
CD41	115, 130	Megakaryocytic	gp IIb/IIIa, Pan-megakaryocytic	J15(D)
CD42	150	Megakaryocytic	gp I b, Pan-megakaryocytic	AN51(D)
SmIg		Lymphoid(B)	Immunoglobulin(M/κ/λ)	Anti-human IgM/κ/λ(SBA)
HLA-DR	28-33	Myeloid/lymphoid	MHC class II	OKIa(O), HLA-DR(BD)
TdT		Lymphoid+progenitor	Nuclear enzyme	TdT(BRL, S)
LICR-LON-R10		Erythroid	Glycophorin A, Pan-erythroid	-R10, -R18, VIE-G4

CD, Cluster of differentiation. SmIg, surface immunoglobulin. TdT, terminal deoxynucleotidyl transferase. T, T-cells B, B-cells. G, granulocytes. Mo, monocytes. MHC, major histocompatibility complex
 * Commercial sources where available BD, Becton-Dickinson Monoclonal Center(Mountain View, Calif). BRL, Bethesda Research(Gaithersburg, MD) C, Coulter Immunology(Hialeah, Fla). D, Dakopatts(Glostrup, Denmark). H, Hybritech(San Diego, Calif). O, Ortho Diagnostic Systems(Raritan, NJ) N, Nichirei(Tokyo, Japan). S, Sera-Lab(Sussex, UK). SBA, Southern Biotechnology Ass(Birmingham, Ala)

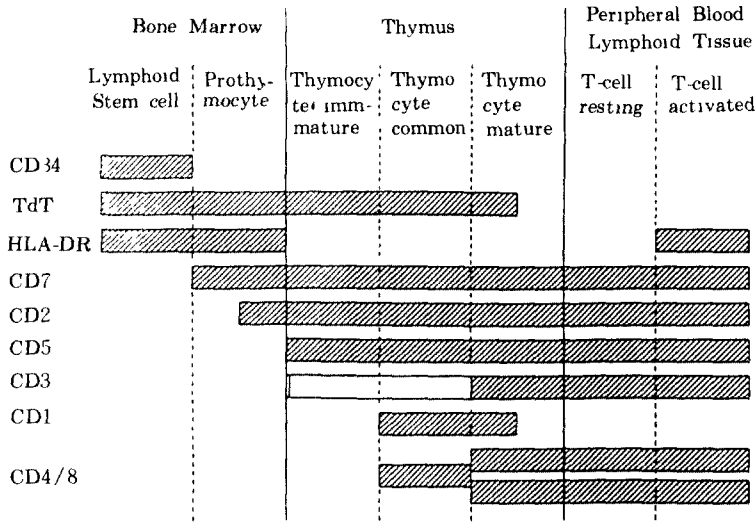


Fig 2 Immunoprofiles during T-cell differentiation. The patterns of antigen distribution are shown at different stages of T-cell maturation. All antigens except for TdT(nuclear enzyme) and cytoplasmic CD3(open bar) are detected on the cell surface. CD3 is first seen in the cytoplasm (CyCD3) and subsequently on the cell surface.

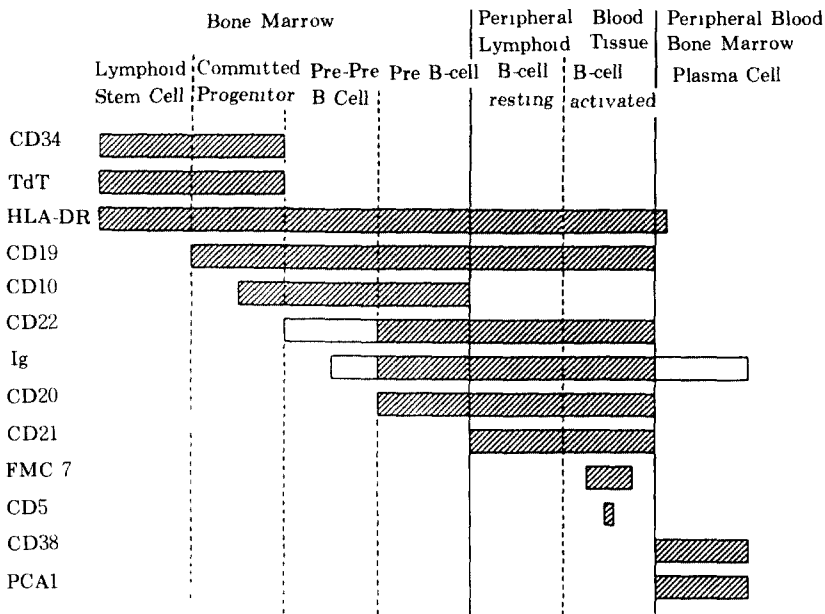


Fig 3 Immunoprofiles during B-cell differentiation. The immunophenotypes of different stages of B-cell maturation are schematically represented. All determinants except for TdT and cytoplasmic expression of CD22 and Ig are surface markers. Ig and CD22(open bars) can first be detected in the cytoplasm (CyIg, CyCD22). Markers not listed in Table 1: CD21(140 KD antigen on B-cells, C3d receptor, prototype MAb B2). CD38(45 KD antigen, not lineage restricted, activation marker, prototype MAb OKT-10). FMC 7(105 KD antigen on mature B-cells). PCA 1(24 KD antigen on plasma cells).

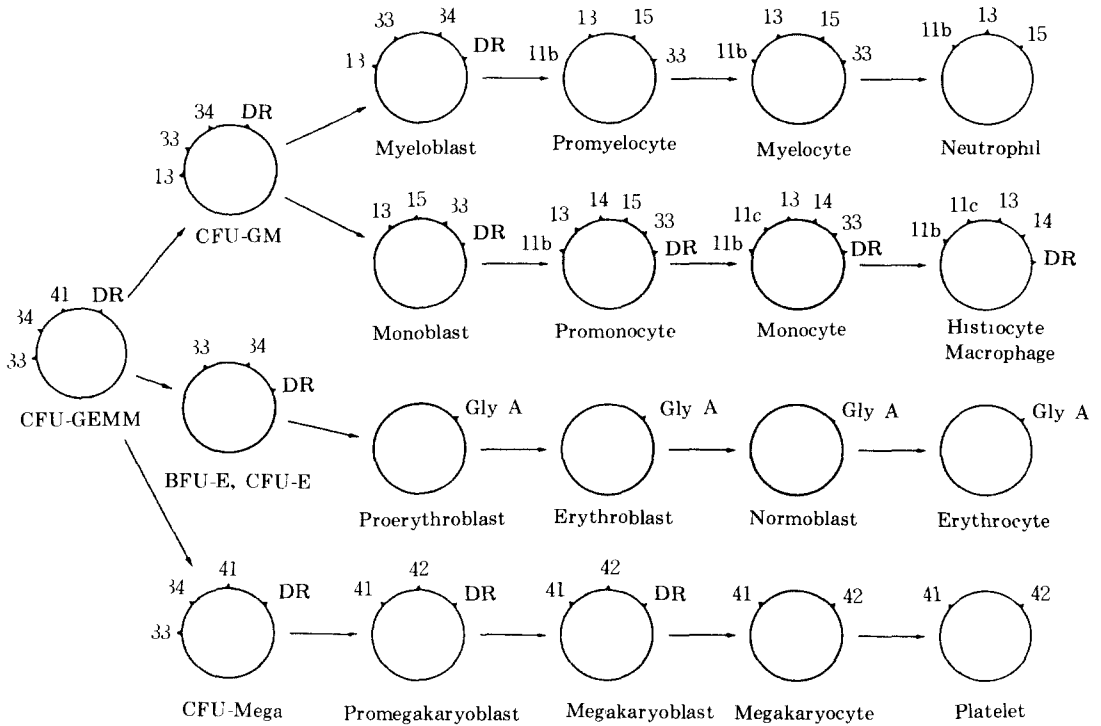


Fig 4 Immunoprofiles during monomyeloid, erythroid and megakaryocytic cell differentiation The distribution of cell surface antigens is shown on normal bone-marrow haematopoietic precursor cells and their progeny at identifiable maturational steps CFU-GEMM, multipotent stem cells, CFU-GM, BFU-E/CFU-E, CFU-Mega, stem cells committed to the monomyeloid, erythroid or megakaryocytic pathways of differentiation, respectively

B. 조혈세포의 정상분화과정과 면역학적 표지의 발현

조혈세포들은 정상적으로 모세포로부터 성숙세포로 분화되어 가는 동안에 어느단계에서 나타나는 것과 없어지는 항원이 있다. 그러므로 각 세포들 사이에 다르게 나타나는 이와같이 각 세포에서 달리 나타나는 표지에 대하여 MAb로서 확인되므로 백혈병의 원인이 되는 세포의 분화단계를 확인할 수 있으며 이것을 이용하여 아형분류를 가능케 하여 아형분류에 따라 치료방법의 선택 및 예후추정 등을 할 수 있을 것이다.

T 임파구 분화에 따른 표지의 발현은 도 2에, B 임파구의 분화에 따른 표지의 발현은 도 3에 그리고 분주성세포들의 분화에 따른 표지의 발현은 도 4에 잘 나타나 있다.⁴¹⁾

C 면역학적 표지 분석의 실제적 응용

T 계통과 B 계통의 ALL, 및 AML의 세밀한 아형분류는 백혈병의 연구에 매우 중요하지만 더욱더 세밀한 구분은 임상적 적용에는 비현실적인 것으로 사료된다. 그러므로 먼저 AML과 ALL 사이 얻을 수 있는 면역학적 구분을 위한 방법을 확립한 후, 사용되어지고 있는 분류형태에서 ALL과 AML의 임상적 및 생물학적 상관관계가 있는 아형을 성립하는 것이 필요하다.

T계통과 B계통의 ALL, 및 AML 사이를 감별하기 위한 면역학적 표식자의 기본적인 panel은 도 5에 나타나 있다.

CD13항원은 pan-myeloid 표식자이나 절대적으로 특이적인 것은 아니며 ALL의 약 10-20%에서 양성을 나타낸다.⁴¹⁾ 그러므로 AML의 보조적이고

Type	sm CD13	CyPox	SmCD7	CyCD3	SmCd19	Cy CD22
M	■	■				
T			■	■		
B					■	■

Fig 5. Basic immunomarker panel for the distinction of ALL versus AML and T-lineage versus B-lineage ALL. The respective combinations of surface membrane(Sm) and intracytoplasmic(Cy) marker expression are specific for monomyeloid(M), T-lineage(T) or B-lineage(B) acute leukaemia Pox, cytochemically identified myeloperoxidase.

특이적인 원형질 기준척도는 세포화학적으로 효소 myeloperoxidase를 확인하는 것이다

T와 B세포항원인 CD7과 CD19는 T와 B계통 ALL이 전 단계에서 나타날 수 있으므로 특이적인 원형질 표식자인 CyCD3와 CyCD22를 사용하는 것이 바람직하다

CD7은 AML의 약 10%에서 나타나는 것으로 보

고되고 있으나⁴⁵⁻⁴⁶⁾ 원형질내의 CD3와 CD22의 표현은 특이적인 양상이다

ALL은 일반적으로 T, B, pre-B 및 early pre-B cell(common) ALL로 분류하게 되며 이 분류를 위해서 이용되는 표식지들과의 관계는 표 11에 표시되어 있다⁴⁷⁾

Table 11 Immunophenotypic Classification of ALL

Subsets of ALL	Immunophenotype										Approximate Percentage of Population
	Tdt	DR	CD2	CD5	CD10	CD19	CD20	CD24	SIg	CIg	
T cell	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	10-20
Early Pre-											
B	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	60-70
Pre-B	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	15-20
B cell	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	1-3

Tdt = terminal deoxynucleotidly transferase

DR = HLA-DR histocompatibility antigen

CD = cluster designation CD2 and CD5, pan-T cell CD10, common ALL, CD19, CD20, pan-B cell

SIg = surface immunoglobulin

CIg = cytoplasmic immunoglobulin

Early pre-B cell ALL과 pre-B cell ALL은 비슷한 검사결과와 임상양상을 나타내며 상당히 예후가 좋으나 B cell ALL은 FAB분류에 L3와 상응하나 다른 ALL은 FAB분류와 분명히 상관관계를 나타내지 않는다 그러나 학자들에 따라서는 T 계통과 B 계통 ALL을 다시 세분화하여 분류하고 있다(표 12, 표 13)⁴⁸⁾

AML의 면역학적 표지 분석에 의한 아형분류는 아직 크게 요구되지는 않고 있으나 학자에 따라서는 아형분류를 하기도 한다(도 6)⁴⁹⁾ FAB분류에 의한 M6와 M7의 확진을 위한 pan-erythroid 표식자인 glycophorin A(Gly A)와 pan-megakaryocytic 표식자인 CD41/CD42를 이용하고 있으나 현재 널리 이용되고 있는 FAB 분류와 면역표

Table 12 Classification of T-ALL

Group	Antigens						
	Leu-9*	Leu-1	T11/Leu-5	T3/Leu-4	T4/Leu-3	T8/Leu-2	T6
I	+	+(90)%	+(75)%	-	-	-	-
II	+	+	+	+(25)%	+(90)%	+(90)%	+
III	+	+	+	+	+/-**	+/-**	-

* Found on virtually all T-ALL cells

** No longer simultaneous expression of T4/Leu-3 and T8/Leu-2 as found in group II

Table 13 Classification of Non-T-All

Group	Antigens				Surface Membrane	
	la	B4	CALLA	BI	Cytoplasmic μ	Immunoglobulin
I	+	-	-	-	-	-
II	+	+	-	-	-	-
III	+	+	+	-	-	-
IV	+	+	+	+	-	-
V	+	+	+	+	+	-
VI	+	+	+/-	+	-	+

시분석에 의한 분류사이에는 FAB 분류 M1+2, M3, M4+5, M6 및 M7에서 상당히 연결되어 나타나고 있다

D Mixed lineage leukemia

Hybrid 또는 biphenotypic leukemia로도 불리워

지며 두가지 이상의 세포계통의 표식자를 표현할 수 있는 progenitor 세포부터 생겨나는 아세포로 구성되어 있는 백혈병이다⁴⁹⁻⁵¹⁾

이러한 현상은 lineage fidelity에 대조적인 lineage infidelity로 해석할 수 있다 과거 이 백혈병은 13-39%를 차지하는 것으로 보고되었으나^{51, 52)}, 이것은 절대적인 표준이 없었기 때문에 형태 및 세포화학적 분석에 의하여 이루어졌다고 볼 수 있으며, 면역학적 표지분석에 의한 엄격한 기준으로 진단하였을 때에는 단지 12-15%정도인 것으로 나타나 있다^{53, 54)}

결론

혈액을 이용하여 암을 진단하는데 있어서는 확정적인 진단을 할 수 있는 암은 혈액암으로 거의 한

Group	CD13	HLA-DR	CD33	CD11b	CD15	CD14
I	+	-	+	-	-	-
II	+	+	+	+	+	-
III	+	-	+	+	+	-
IV	+	-	+	+	+	+

Fig 6 Immunoprofiles of monomyeloid acute leukemias Group I myeloid precursor, group II myeloblast, group III promyelocyte, group IV promonocyte/monocyte CD14 discriminates myeloid and monocytoid variants

정되어 있다

종양표식자의 이용은 여러가지 조합검사로서 선별검사에서 의심을 하게 되며 확진은 다른 방법을 통하여 이루어져야 한다 그러나 종양표식자의 상점은 종양의 크기 및 단계등을 알 수 있는 척도로 이용될 수 있으며 치료후의 재발에 대한 감시 및 예후 등을 파악하는데 간편하게 이용될 수 있으므로 경제적으로 많은 도움을 줄 수 있다.

혈액암의 진단은 주로 골수도말을 이용한 형태서 및 세포화학적 검사로서 이루어지며, 진단과 분류에는 FAB group에서 성한 규정으로 거의 확립되어 있으며 분류에 따른 임상상등도 정립되어 있다고 볼 수 있다 그러나 더욱 더 정확하고 세포의 성상에 따른 진단과 분류를 위해서는 면역학적 표지 분석에 의한 면역학적 분류가 불가피하다

면역학적 분류를 위해서는 특이적인 단세포균형체의 개발과 세포들의 분화에 따른 특이성 항원을 분석하여야만 된다. 이들의 분석방법도 널리 이용되고 있는 flow cytometry의 기술이 컴퓨터 기술과 더불어 더욱 더 발전되고 있으며 면역학적표지 분석을 위한 염색방법도 발전되어 암의 진단은 더욱 더 정확하고 신속하게 이루어지게 될 것이다 이와 더불어 임상에서의 이 진단분류와의 상관관계가 정립될 수 있는 시기가 곧 올 것으로 전망한다

참 고 문 헌

- 1 Child JA, Spati B, Illingworth S, et al Serum beta 2 microglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas. findings in a multicenter study and experience in selected patients *Cancer* 1980. 45 318-326
2. Enans AE, D'Angio GL, Propert K, et al Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987. 59 1853-1859
- 3 Van de Voorde A, deGrooleG, Waele PD, et al Screening and tumor extracts of cancer patients using monoclonal antibody directed human placental alkaline phosphatase. *J Cancer Clin Oncol* 1985. 21 65-69

- 4 Rubery ED, Doran JF, Thompson RF Brain-type creatine kinase BB as potential tumor marker serum level measured by radioimmunoassay in 1015 patients with histologically confirmed malignancies *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982. 18 951-956
- 5 Podolsky DK, McPhee MS, Alpert E, et al Galactosyltransferase isoenzyme II in the detection of pancreatic cancer Comparison with radiologic, endoscopic and serologic tests *N Engl J Med* 1981. 304 1313-1318
6. Podolsky DK, Weiser MM, Isselbacher KJ, et al A cancer associated galactosyl transferase isoenzyme *N Engl J Med* 1978. 299 703-705
- 7 Collh A, Buccino G, Cocciolo M, et al Diagnostic accuracy of sialic acid in the diagnosis of malignant ascites *Cancer* 1989. 63 912-916
- 8 Schevchuk MM, Romas NA, Ying P, et al Acid phosphatase localization in prostatic carcinoma. A comparison of monoclonal antibody to heteroantisera *Cancer* 1983. 52 1642-1646
- 9 Stamey TA Prostatic-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate *N Engl J Med* 1987. 317 909-916.
10. Chatteraj SC, Watts NB Endocrinology, in Tietz MW(ed) *Fundamentals of Clinical chemistry* Philadelphia, Saunders Co, 1987, p 599.
11. Cooper EH, Splinter TAW, Brown D, et al Evaluation of a radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer *Br J Cancer* 1985. 52 1-6
- 12 Maruo T, Shibata K, Kimura A, et al Tumor associated antigen TA-4 in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1985. 56 302-308
- 13 Kato M, Morioka H, Aramaki S, et al

- Prognostic significance of the tumor antigen TA-4 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix *Am J Obstet Gynecol* 1983. 145 350-354
- 14 Eibling DE, Johnson JT, Wagner RL, et al SCC-RIA in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck *Laryngoscope* 1989. 99 117-124
- 15 Numahara T, Kuniyuki N, Shinzi Y Significance of squamous cell carcinoma-related antigen in psoriasis and generalized eczema *Dermatologica* 1989. 178 73-78
- 16 Chilosı M, Semenzato G, Vinante F, et al Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in non-Hodgkin's lymphomas Relationship with clinical, histologic, and phenotypic features *Am J Clin Path* 1989. 92 186-191
- 17 McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract *Cancer Res* 1975. 35 991-998
- 18 Mori T, Matsura N, Naoi N, et al CEA detection in feces for early detection of gastrointestinal carcinoma *Tumour Biol* 1986. 7 229-237
- 19 Szymendera JJ Clinical usefulness of three monoclonal antibody-defined tumor markers. Ca19-9, CA50, CA 125 *Tumor Biol* 1986. 7 333-340
- 20 Sakahara H, Endo K, Nakajima K, et al Serum CA 19-9 concentration and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma *Cancer* 1986 57 1324-1326
- 21 Wang T, Lin J, Chen D, et al Noninvasive diagnosis of advanced cancer by realtime ultrasonography, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen CA 19-9 *Pancreas* 1986. 1 219-227.
- 22 Holmgren J, Lindholm L, Persson B, et al Detection of monoclonal antibody of carbohydrate antigen CA 50 in serum of patients with carcinoma *Br Med J* 1984. 288 1479-1482
- 23 Blind PJ, Dahlgren ST Serum levels of the carbohydrate antigen CA-50 in pancreatic disease *Acta Chir Scand* 1987. 153 45-49
- 24 Duk JM, Aalders JG, Fluereen GJ, et al CA 125 A useful marker in endometrial carcinoma *Am J Obstet Gynecol* 1986 155 1097-1102
- 25 Hayes DF, Zuraesik VR, Kufe DW Comparison of circulating CA 15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer *J Clin Oncol* 1986. 4 1542-1548
- 26 Luthgen M, Schlegel G The clinical value of tissue polypeptide antigen(TPA) A review *J Tumor Marker Onc* 1987. 2 261-266
- 27 Nelson DA, Davey FR Leukocyte esterases, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA(eds) *Hematology*, ed 4 New York, McGraw-Hill, 1990, pp 1751-1754
- 28 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia A report of the French-American-British cooperative group *Ann Intern Med* 1985. 103 620-625
- 29 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage(M7) A report of the French-American-British cooperative group *Ann Intern Med* 1985. 103 460-462
- 30 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia(AML-MO) *Br J Haematol* 1991. 78 325-329
- 31 Berlin NJ Diagnosis and classification of the polycythemias *Semin Hematol* 1975. 12 339-345

- 32 Murphy S, Iland H, Rosenthal D, et al Essential thrombocythemia An interim report from the Polycythemia Vera Study Group *Semin Hematol* 1986. 23 177-182
- 33 Murphy S Primary thrombocythemia, in Williams WJ, Veautler E, Erslev AJ, Lichtman MA(eds) *Hematology*, ed 4 New York, McGraw-Hill, 1990, pp 232-236
- 34 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes *Br J Haematol* 1982. 51 189-199
- 35 Coiffier B, Adeleine P, Viala JJ, et al Dysmyelopoietic syndrome A Search for prognostic factors in 193 patients *Cancer* 1983. 52 83-90
- 36 Rosenthal DS, Moloney W Refractory dysmyelopoietic anemia and acute leukemia *Blood* 1984. 63 314-318
- 37 Jandl JH *Blood Textbook of Hematology*, ed 1 Boston/Toronto, Little, Brown, 1987, pp 612-620.
- 38 Miller DR, Leikin S, Albo V, et al Prognostic importance of morphology(FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL) *Br J Haematol* 1981 48 199-206
- 39 Burns CP, Armitage JD, Fray AL, et al Analysis of the presenting features of adult acute leukemia The French-American-British classification. *Cancer* 1981. 47 2460-2469
- 40 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia Concordance among observers and clinical correlations *Br J Haematol* 1981 47 553-561
- 41 Head DR, Savage RA, Cerezo L, et al Reproducibility of the French-American-British classification of acute leukemia the Southwest Oncology Group experience *Am J Hematol* 1985. 18 47-57.
- 42 Drexler HG, Menon M, Klein M, et al Correlation of surface marker expression with morphologically and immunologically defined subclasses of acute myeloid leukemias *Clin Exp Immunol* 1986. 65 363-372.
- 43 Drexler HG, Gignac SM, Minowada J Routine immunophenotyping of acute leukemias *Blut* 1988.57 327-339.
- 44 Drexler HG Classification of acute myeloid leukemia-a comparison of FAB and immunophenotyping *Leukemia* 1987. 1 697-705
- 45 Norton JD, Campana D, Hoffbrand AV, et al Rearrangement of immunoglobulin and T cell antigen receptor genes in acute myeloid leukemia with lymphoid associated markers *Leukemia* 1988. 1 757-761
- 46 Vodinech L, Tax W, Bai Y, et al A monoclonal antibody(WJ-1) for detecting leukemias of T-Cell precursors(T-ALL). *Blood* 1983. 62 1108-1113
- 47 Davey FR, Nelson DA Leukocytic disorders, in Henry JB(ed) *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, ed 18 Philadelphia, WB Saunder, 1991, pp 700-707.
- 48 Foon KA, Todd RF Immunologic classification of leukemia and lymphoma *Blood* 1986. 68 1-31
- 49 Ben-Bassat I, Gale RP Hybrid acute leukemia. *Leuk Res* 1984.8 929-936.
- 50 Gale RP, Ben-Bassat I Hybrid acute leukemia *Br J Haematol* 1987. 65 261-264
- 51 Hoffbrand AV, Leber BF, Browett PJ, et al Mixed acute leukemias *Blood Rev* 1988.2 9-15
- 52 Mirro J, Zipf TF, Pui CH, et al Acute mixed lineage leukemia clinicopathologic correlation and prognostic significance. *Blood* 1985. 66 1115-1123

- 53 Neame PB, Soamboonsrup P, Browman GP, et al Classifying acute leukemia by immunophenotyping a combined FAB-immunologic classification of AML *Blood*, 1986 68 1355-1362
- 54 Sobol RE, Mick R Royton I, et al Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia *N Engl J Med* 1987, 316 1111-1117
- 55 Stass SA, Mirro J Lineage heterogeneity in acute leukemia acute mixed-lineage leukemia and lineage switch. *Clin Hematol* 1986, 15 81 1-827.
- 56 Gonzalez M, San Miguel JF, Canizo MC, et al Hybrid acute leukemia, *Br J Haematol* 1987. 67 116-121
57. Kantarjian HM, Hirsh-Ginsberg C, Yee G, et al. Mixed-lineage leukemia revisited acute lymphocytic leukemia with myeloperoxidase-positive blasts by electron microscopy. *Blood* 1990, 76 808-813