

소아 급성백혈병의 세포유전학적 이상과 임상적 예후인자와의 연관성

한양대학교 의과대학 소아과학교실, ¹동아대학교 의과대학 진단검사의학교실

배정준 · 장여순 · 김정윤 · 임연정 · 박현경 · 한진영¹ · 이영호

The Association between Cytogenetic Abnormalities and Clinical Outcomes Based on Prognostic Factors of the Children Cancer Group (CCG) in Pediatric Patients with Acute Leukemia: Two Institutional Retrospective Studies

Jung-Jun Bae, M.D., Yeo-Soon Jang, M.D., Jung-Yun Kim, M.D., Yeon-Jung Lim, M.D.,
Hyun-Kyung Park, M.D., Jin-Yeong Han, M.D.¹ and Young-Ho Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, Seoul,

¹Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Background: We investigated the incidence of cytogenetic abnormalities as well as the correlation of the cytogenetic abnormalities and clinical outcomes based on the prognostic factors of the Children Cancer Group (CCG) in children with acute leukemia.

Methods: We retrospectively reviewed the cytogenetic studies and clinical data from 99 children that were diagnosed with acute leukemia and treated with CCG regimens in two institutions. A conventional cytogenetic analysis was performed.

Results: The incidence of cytogenetic abnormalities was 51 (51.5%) in 99 patients, and 27 (39.7%) in acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients and 24 (77.4%) in acute myelogenous leukemia (AML) patients. The most frequent cytogenetic abnormality was hyperdiploidy and t(8:21) in the ALL and AML patients, respectively. The overall survival rate (OS)/disease free survival rate (DFS) of the ALL patients was 74.0%/73.9%. The OS/DFS of the standard risk group (88.8%/85.2%) was significantly higher than that of the high-risk group (49.4%/39.3%) in the ALL patients ($P=0.0005/P<0.0001$). There was no significant difference in the survival rates according to the type of cytogenetic abnormalities among the ALL patients for the standard/high risk groups, based on the CCG prognostic factors. The OS/DFS of the AML patients were 43.4% and 41.7%, respectively, without significant differences of the survival rates according to the type of chromosomal abnormalities.

Conclusion: There were significant differences of OS/DFS based on the risk groups in ALL patients when evaluated with the CCG prognostic factors (standard/high) and chromosomal abnormalities (good/poor), respectively. However, there was no significant correlation between type of cytogenetic abnormalities and clinical outcomes based on the CCG prognostic factors in children with ALL as well as with AML. (*Korean J Hematol* 2007;42:206-215.)

Key Words: Diffuse large B-cell lymphoma, Bcl-2, Bcl-6, CD10, IRF-4, Germinal center subgroup

접수 : 2007년 5월 10일, 수정 : 2007년 9월 13일

승인 : 2007년 9월 17일

교신저자 : 이영호, 서울시 성동구 행당동 17번지

☎ 133-792, 한양대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-2290-8396, Fax: 02-2290-2380

E-mail: cord@hanyang.ac.kr

Correspondence to : Young-Ho Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine
17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8396, Fax: +82-2-2290-2380

E-mail: cord@hanyang.ac.kr

서 론

세포유전학적 검사는 종양의 발생 연구뿐 아니라 진단, 분류, 예후 추정, 치료효과 평가에 중요한 역할을 한다. 특히 급성백혈병에서는 특정 염색체의 수적 이상 및 전좌, 역위 혹은 결실과 같은 형태의 염색체 이상이 빈번히 보고되어 있다.¹⁾ 염색체 이상의 빈도 및 종류는 보고마다 다양하며, 지리적으로 특징적인 분포를 보이는 경우도 있다.²⁾ 소아 급성백혈병에서는 급성 림프모구백혈병에서(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 60~69%,^{3,4)} 급성골수성백혈병에서(acute myelogenous leukemia, AML) 68~85%로 보고되고 있다.^{5,6)} 국내의 경우에는 소아 및 성인을 포함하여 급성백혈병의 70.2%에서 세포유전학적 이상이 관찰되고 있으며, 이 중에서 급성림프모구백혈병은 72%, 급성골수성백혈병은 62~71%로 보고되었고,^{7,8)} 소아의 경우에는 급성림프모구백혈병은 18%, 급성 골수성백혈병은 55%로 보고되었다.⁹⁾

이러한 염색체 이상에 대한 연구는 백혈병의 진단과 예후 추정에 중요할 뿐 아니라 비정상 염색체를 추적 관찰 함으로써 질병의 회복이나 진행 및 재발을 판정하는 데에도 매우 유용한 자료로 사용되고 있다.¹⁾ 그러나 실제로 소아 급성백혈병 환자의 치료계획을 위해서는 대부분의 기관에서 필라델피아 염색체 양성 급성림프모구백혈병과 같이 극히 일부분의 염색체 이상을 제외하고는 미국 소아암연구회(Children Cancer Group, CCG)의 임상적 예후인자를 기준으로 치료계획을 하고 결과를 예측하고 있다. 즉, 염색체 이상이 개별적으로는 예후인자로서 중요한 역할을 한다고 생각하면서도 실제 환자의 치료 계획을 세우는 데 있어서 아직까지 적극적으로 고려되고 있지 않다. 따라서 저자들은 국내에서 소아 급성백혈병에서의 염색체 이상 여부가 CCG 예후인자에 따른 치료 성과와 어떠한 연관성이 있는지 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

한양대학교 병원(1993~2005년)과, 동아대학교 병원(1994~2004년)에서 처음 진단받은 급성백혈병 환자들 중 진단 당시 진단검사의학과에 염색체 분석이 의뢰되었으며, CCG 기준에 따라 치료를 시행하고 경과 관찰이 가능하였던 15세 이하 99명의 소아환자를

대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 급성백혈병의 분류기준은 FAB (French-American-British, FAB) 기준에 따라 급성골수성백혈병, 급성림프모구백혈병으로 구분하였다. 소아 ALL을 CCG 예후기준에 따라 분류하여 표준 위험군은 1세에서 9세 사이의 환자로 진단 당시에 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 수가 50,000/uL 이하이고 FAB 아형에 따른 L3 모세포가 25% 이하인 경우로 하였다. 고위험군은 10세 이상의 환자로 진단 당시 말초 혈액 검사상 백혈구 수치가 50,000/uL 이상인 경우로 하였다. 세포유전학적 검사상 고두배수체(hyperdiploidy)와 t(12;21)(p13;q21)[이하 t(12;21)]은 예후가 양호한 군으로 분류하였으며, t(9;22)(q34;q11.2)[이하 t(9;22)], t(4;11)(q21;q23) [이하 t(4;11)], 저두배수체는 예후가 불량한 군으로 분류하였다. 소아 AML의 경우 예후가 양호한 예후 인자는 진단 시 백혈구 수치 100,000/uL 이하, FAB M1, inv (16), t(15;17)(q22;q21) [이하 t(15;17)], t(8;21)(q22;q22) [이하 t(8;21)]이며, 예후 불량인자는 진단 시 백혈구 수치 100,000/uL 이상, monosomy 7 또는 5, del (5q), 3q 재배열, 이차성 급성골수성백혈병이다.

2. 세포유전학적 분석

골수 및 말초혈액의 염색체 분석은 24시간 및 48시간 배양의 메토폅렉세이트(methotrexate) 동기화 방법으로 시행하였다. 골수검체는 골수천자 시 약 0.1mL sodium heparin이 든 주사기로 채취하여 유핵세포수를 산정한 후 RPMI 1,640 4.0mL, fetal calf serum 0.5mL, Condimed (Boehringer-Mannheim Corporation, Indianapolis, USA) 0.5mL, L-glutamine 50uL, sodium heparin 5uL가 들어있는 시험관에 약 5백만 개의 세포를 넣어서 37°C 항온기에 배양하였다. 세포의 동기화와 고정도 분염법을 위해서는 배양을 종료하기 하루 전에 10^{-7} M methotrexate 50uL를 넣고 약 17시간 배양한 후 10^{-3} M thymidine 50uL를 첨가하고 5시간 정도 더 배양하여 세포를 수확하였다.

수확단계에서는 각 시험관에 10g/mL 농도의 colcemid 50uL를 넣고 37°C에서 약 25분간 배양하고 2,200 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 상층액을 제거하고 미리 가온해 두었던 0.075M KCl 10mL를 더해 공기방울이 생기도록 피펫으로 잘 섞은 후 37°C, 20분간 더 반응시켰다. 약 1 mL의 신선한 Carnoy 고정액(Methanol : glacial acetic acid=3 : 1)을 더 넣고 부드럽게 섞은 다음 5분간 원침하고, 5mL 고정액에 의한 세척을 세포 덩어리가 하얗게 될 때까지 3~5회 반복하였다.

슬라이드를 37°C hot plate로 가온하면서 세포를 슬라이드 높이에서 떨어뜨리고 상온에서 건조시켰다.

염색 시에는 슬라이드를 미리 90°C에서 20분간 가온하거나 실온에 하루밤 두었다가 Hanks balanced salt solution이 든 coplin jar에 3~4장씩 담귀 두었다. Trypsin 용액에 슬라이드를 한 장씩 넣어서 약 2분 30초~3분간 trypsinization을 실시하고 70% 에탄올에 잠깐 탈수한 후 Giemsa 염색을 하였다. 증류수로 씻고 건조시킨 다음 coverglass를 덮어서 현미경으로 관찰하였다. 1,000배 확대 현미경하에서 최소 20개 이상의 잘 퍼진 중기세포를 관찰하고 International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN, 2005) 지침¹⁰⁾에 따라 핵형을 분석하고 판독하였다. 클론성 염색체 이상의 정의는 두 개 이상의 중기세포에서 동일한 구조적 이상 혹은 염색체의 수적 증가를 보이거나 세 개 이상의 중기세포에서 동일한 염색체의 수적 감소를 보일 때로 하였다.

3. 통계 분석

총 99명의 환자의 전체생존율(overall survival)과 무병생존율(disease free survival)은 Kaplan-Meier Method를 사용하여 분석하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. SPSS (version 13, SPSS Inc., Chicago, IL)를 이용하여 염색체 이상에 따른 나이와 진단 당시 백혈구 수치와의 관련성을 Kruskal-Wallis 검정으로 분석하였다. 무병생존율 분석은 치료 시작일로부터 재발이나 질환의 지속 혹은 사망일까지로 하였으며, 전체생존율 분석은 진단 일로부터 어떠한 원인이든 사망일까지를 기준으로 하였다.

결 과

전체 99명의 대상 환자 중 염색체 이상을 보인 경우는 51명으로 51.5%이었으며, ALL의 경우에는 염색체

Table 1. Clinical and cytogenetic characteristics in children with ALL

Cytogenetic feature	Number (%) (n=68)	Median age (yr) (range)	Median WBC* (range)	Relapses (%)	F/U [†] duration (month) (range)	CCG [‡] based prognostic group	
						Standard (n=44)	High (n=24)
Normal	41 (60.3)	8 (1~15)	5,850 (1,900~249,800)	8 (19.5)	51.5 (1~184)	31	10
Abnormal	27 (39.7)	5 (1~14)	9,900 (2,600~532,000)	7 (25.9)	33 (1~127)	13	14
Hyperdiploidy	11 (16.2)	5 (2~13)	5,800 (2,450~50,760)	3 (27.3)	38 (10~127)	7	4
>50	6 (8.8)	6 (4~12)	4,850 (2,600~18,810)	2 (33.3)	49 (10~127)	4	2
<50	5 (7.4)	5 (2~13)	14,800 (2,450~50,760)	1 (20)	33 (10~114)	3	2
Hypodiploidy	2 (2.9)	3	127,600 (16,800~238,400)	1 (50)	73.5 (21~126)	1	1
t(9;22)(q34;q11.2)	2 (2.9)	7.5 (1~14)	51,700 (4,100~99,300)	0	24.5 (1~38)	1	1
t(1;19)(q23;p13.3)	2 (2.9)	3.5 (3~4)	47,250 (11,600~82,900)	1 (50)	44.5 (11~78)	1	1
t(1;1)(q32;q44)	1 (1.5)	4	2,600	0	38	1	0
t(2;15)(p21;q26)	1 (1.5)	5	2,450	0	33	1	0
t(9;20)(?;?)	1 (1.5)	7	2,316	1 (100)	1	0	1
t(7;13)(p15;q14)	1 (1.5)	5	2,260	0	1	0	1
del(13)(q14)	1 (1.5)	13	2,800	0	38	0	1
del(9)(p21)	1 (1.5)	10	600	0	52	1	0
Other abnormalities	4 (6)	5.5 (3~10)	7,850 (2,600~17,500)	0	15 (1~224)	0	4

*White blood cells; [†]Follow up; [‡]Children cancer group.

이상을 보인 경우가 27명(39.7%)으로 AML의 24명(77.4%)에 비하여 적었다(Table 1). ALL 환자의 세포유전학적 검사상 고두배수체가 11예(16.2%)로 가장 많았으며, 저두배수체, t(9;22), t(1;19)(q23; p13.3)가 각각 2예, t(1;1)(q32;q44), t(2;15)(p21;q26), t(9;20)(?;?), t(7;13)(p15;q14), del(13)(q14), del(9)(p21) 등이 각각 1예씩이었다. ALL 환자의 진단 당시 백혈구 수의 중간 값은 정상 염색체인 경우 $5,850 \times 10^3/\mu\text{L}$, 고두배수체 $5,800 \times 10^3/\mu\text{L}$, 저두배수체 $127,600 \times 10^3/\mu\text{L}$, t(9;22) $51,700 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었으며, 연령 중간 값은 정상 염색체 8세, 고두배수체 5세, 저두배수체 3세, t(9;22) 7.5세였다(Table 1). 염색체 이상에 따라 나이와 진단 당시 백혈구 수치와의 차이가 있는지에 대하여 Kruskal-Wallis 검정을 시행하였으며, 정상염색체, 고두배수체, 저두배수체, t(9;22) 사이에 나이와 진단 당시 백혈구 수치의 차이는 신뢰도 95%에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P=0.327$). AML 환자에서는 t(8;21)이 9예(29%)로 외국에 비해 상대적으로 많았으며,⁴⁾ 저두배수체 3예, complex abnormality 3예, 고두배수체 2예,

t(15;17) 2예가 있었다. AML 환자의 진단 당시 백혈구 수치의 중간 값은 정상 염색체 $58,200 \times 10^3/\mu\text{L}$, 저두배수체 $23,200 \times 10^3/\mu\text{L}$, complex abnormality $37,765 \times 10^3/\mu\text{L}$, 고두배수체 $22,015 \times 10^3/\mu\text{L}$, t(15;17) $111,450 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었으며, 연령 중간 값은 정상 염색체 7세, 저두배수체 7세, complex abnormality 3세, 고두배수체 2.5세, t(15;17) 10세였다(Table 2). 이들 군 사이에서도 염색체 이상에 따른 나이와 진단 당시 백혈구 수치의 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P=0.139$).

CCG 예후인자를 근거로 치료계획을 하였던 본 연구의 경우 ALL 환자의 전체생존율은 74.0%였으며, 무병생존율은 73.9%였다(Fig. 1). CCG 기준의 위험군에 따른 치료성적은 표준위험군과 고위험군의 전체생존율이 88.8%와 49.4%로 의미 있는 차이를 보였으며($P=0.0005$), 10년 무병생존율도 각각 85.2%와 39.3%로 외국성과 큰 차이를 보이지 않았다($P<0.0001$)(Fig. 1). 염색체 이상이 있는 환자들의 전체생존율은 60.8%로 염색체 이상이 없는 환자들의 전체생존율 82.5%보다 의미 있게 생존율이 낮았으나($P=0.0342$), 3년 무병

Table 2. Clinical and cytogenetic characteristics in children with AML

Cytogenetic feature	Number (%) (n=31)	Median age (range)	Median WBC (range)	Relapses (%)
Normal	7 (22.6)	7 (1~13)	58,200 (10,110~280,200)	1
Abnormal	24 (77.4)	9 (2~16)	20,500 (850~206,900)	4
Hyperdiploidy	2 (6.5)	2.5 (2~3)	22,015 (7,830~36,200)	0
Hypodiploidy	3 (9.7)	7 (5~9)	23,200 (5,200~56,920)	1
t(8;21)(q22;q22)	9 (29)	9 (3~12)	18,480 (3,000~56,920)	0
t(15;17)(q22;q21)	2 (6.5)	10 (7~13)	111,450 (16,000~206,900)	1
Multiple abnormality	3 (9.7)	3 (3~13)	37,765 (7830~67,700)	2

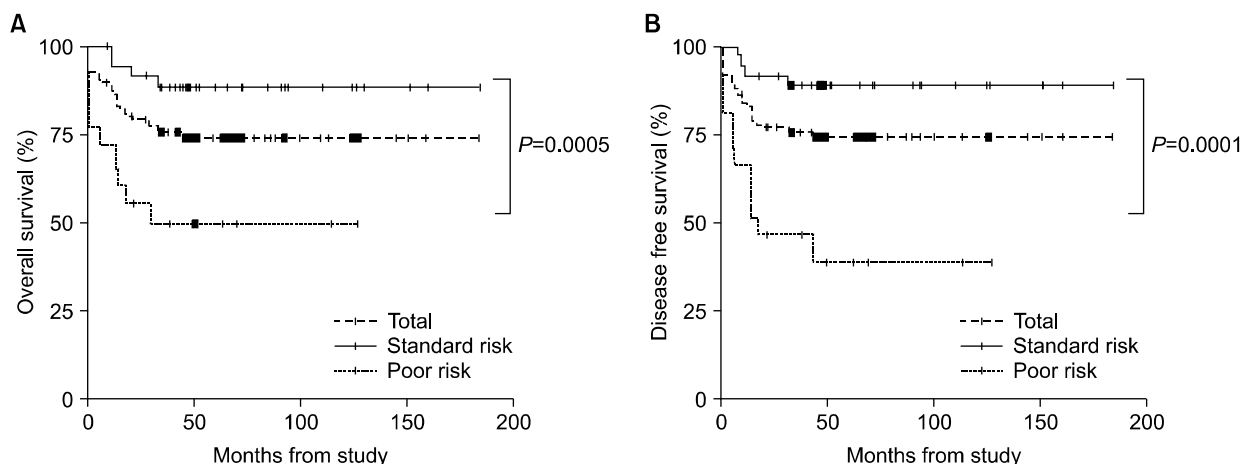


Fig. 1. Overall survival (A) and disease free survival (B) based on the CCG risk group in children with ALL.

생존율은 염색체이상이 있는 환자 42.5%와 염색체이상이 없는 환자 35.7%로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P=0.9201$)(Fig. 2). CCG 기준상 표준위험군의 환자들 중에서 염색체 예후 양호군의 전체 생존율은 75%,

염색체 예후 불량군의 전체 생존율은 50%로, CCG 기준상 표준위험군이면서도 염색체검사상 예후불량군이면 예후양호군보다 전체생존율이 낮았지만 통계적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다($P=0.3940$). 또한, CCG

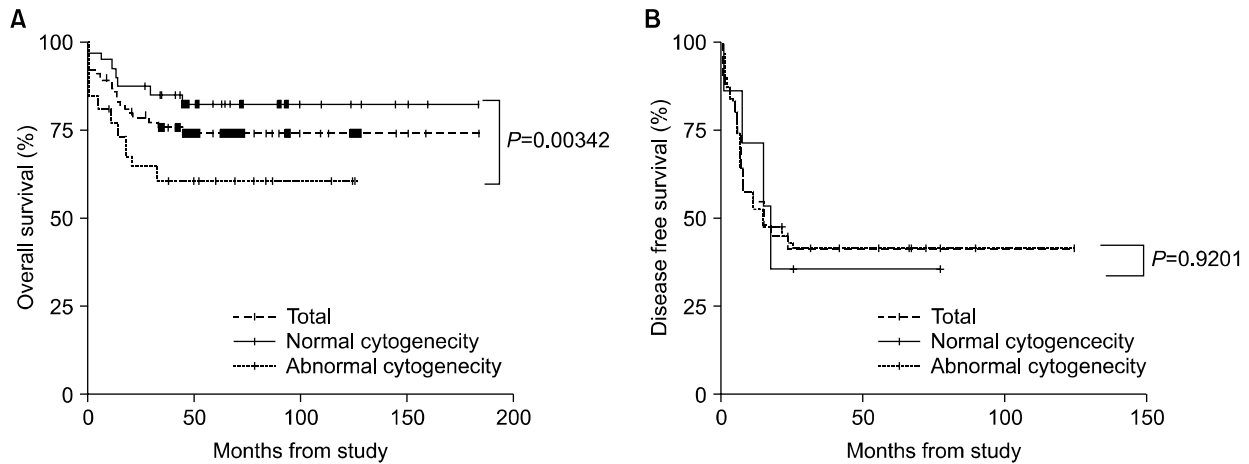


Fig. 2. Overall survival (A) and disease free survival (B) based on the cytogenetic abnormalities in children with ALL.

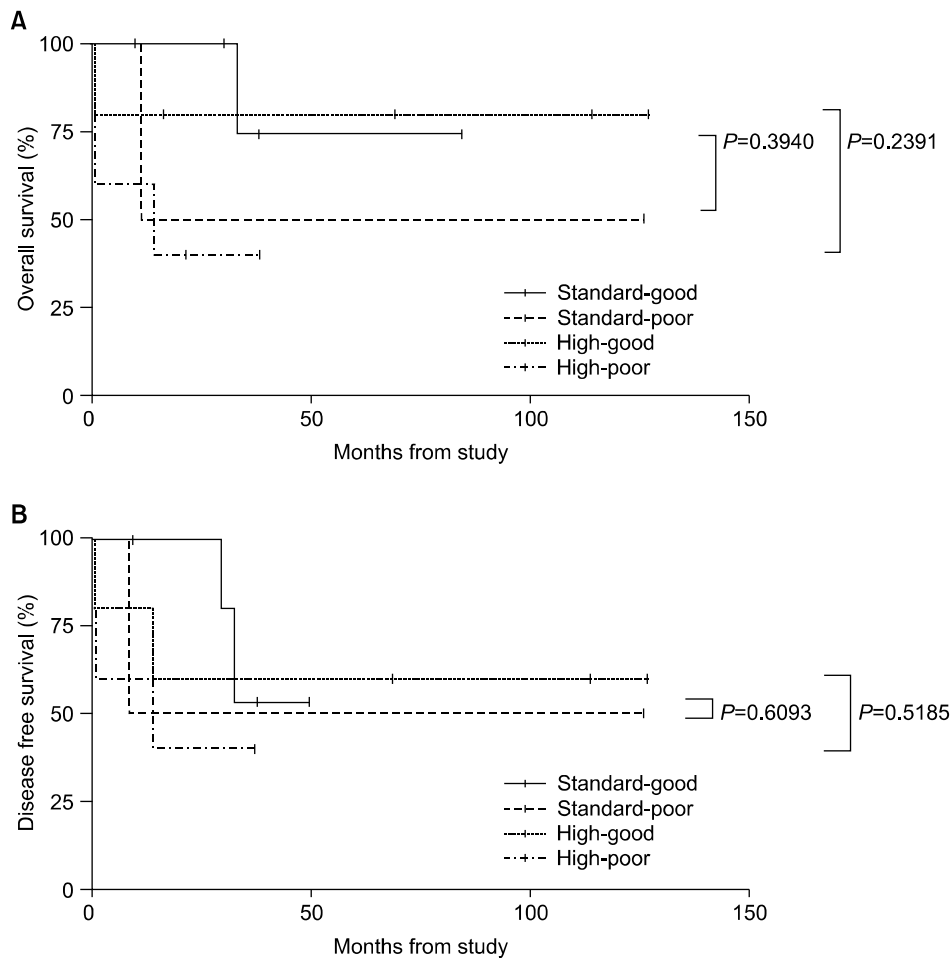


Fig. 3. Overall survival (A) and disease free survival (B) based on the CCG risk group (standard, high) and cytogenetic abnormalities (good, poor) in children with ALL.

기준상 고위험군의 환자들 중에서 염색체 예후 양호군의 전체 생존율은 80%, 염색체 예후불량군의 전체생존율은 40%로, CCG 기준상 고위험군이면서도 염색체검사상 예후양호군이면 예후불량군보다 전체생존율이

Table 3. Relationship between CCG risk criteria and cytogenetic abnormalities as a prognostic factor in ALL

	CCG	
	Standard (n=9)	High (n=6)
Cytogenetic		
Good* (n=11)	7	4
Poor [†] (n=4)	2	2

*hyperdiploidy, t(12;21)(p13;q22). [†]t(9;22)(q34;q11.2), hypodiploidy.

높았지만 통계적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다 ($P=0.2391$)(Fig. 3, Table 3). 염색체분석상 예후가 좋은 것으로 알려진 고두배수체를 가진 환자들의 경우 전체생존율은 77.8%, 9년 무병생존율은 75%로서 양호한 예후를 보였으나, 다른 염색체 이상을 가진 환자들과 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($P=0.473$)(Fig. 4). 고두배수체를 염색체 수 51 이상인 고두배수체와 47에서 50 사이인 고두배수체로 구분하여 보았을 때 전체생존율은 51 이상의 고두배수체가 66.6%, 47에서 50 사이의 고두배수체가 75.0%, 다른 염색체 이상이 74.5%로 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, 9년 무병생존율도 51 이상의 고두배수체 80%, 47에서 50 사이의 고두배수체 75%, 다른 염색체 이상이 74%로 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 4).

AML의 경우 전체생존율은 43.4%였으며 6년 무병생존율은 41.7%였다(Fig. 5). 염색체 이상여부에 따른 생

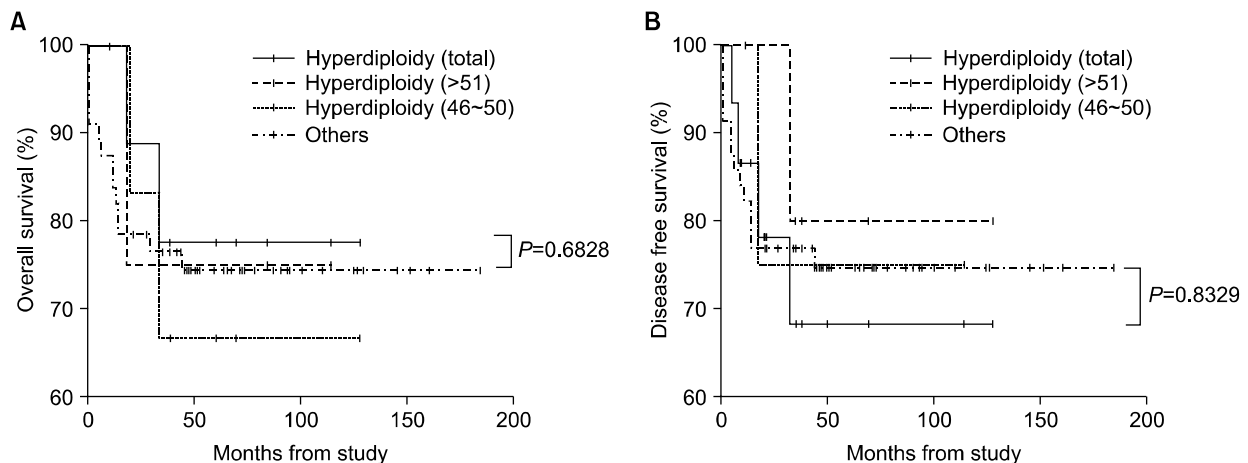


Fig. 4. Overall survival (A) and disease free survival (B) between the hyperdiploidy group and others in children with ALL.

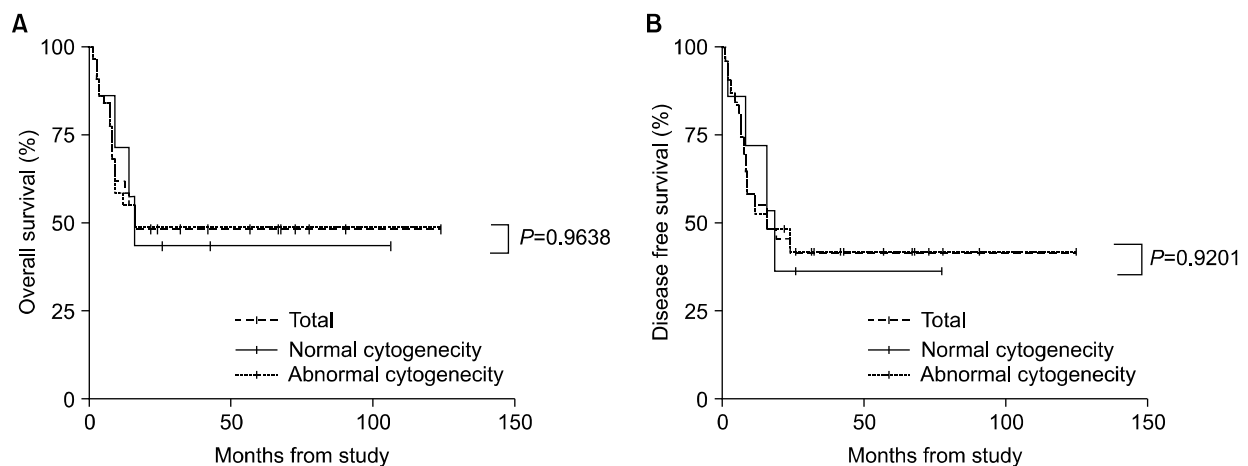


Fig. 5. Overall survival (A) and Disease free survival (B) based on the cytogenetic abnormalities in AML.

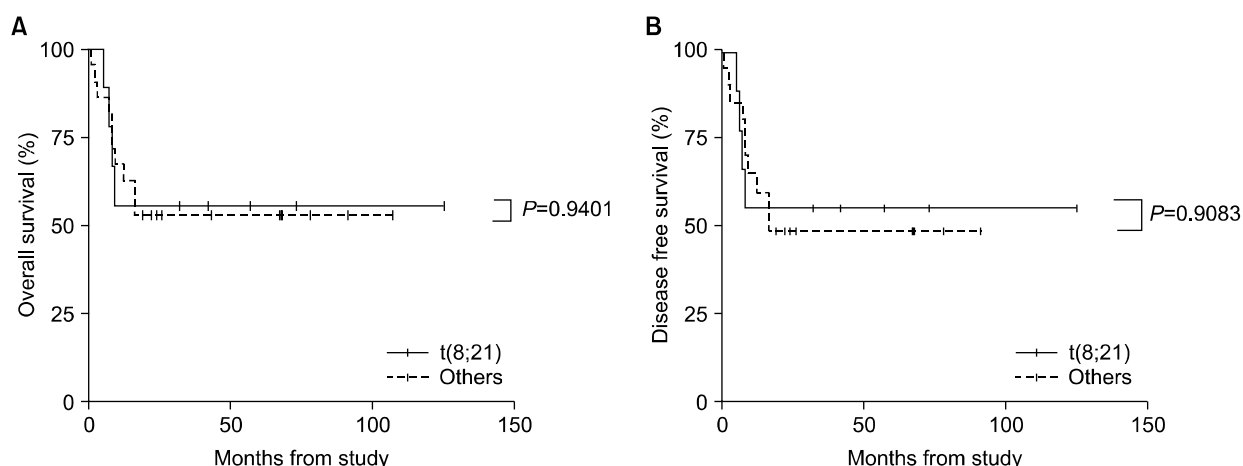


Fig. 6. Overall survival (A) and disease free survival between t(8;21) group and others in children with AML.

존을 차이는 염색체 이상이 있는 경우 전체생존율 50.0%, 염색체 이상이 없는 경우 42.8%, 6년 무병생존율은 염색체 이상이 있는 경우 42.5%, 염색체 이상이 없는 경우 35.7%로 염색체 이상여부에 따른 생존율의 차이는 없었다(Fig. 5). 예후가 양호한 것으로 알려진 t(8;21)의 경우에도 전체생존율은 55.5%, 6년 무병생존율은 55.5%로 양호하였으나 다른 염색체 이상과 비교해 볼때 생존율 차이는 없었다($P=0.9401$)(Fig. 6).

고 찰

급성백혈병에서 세포유전학적 분석은 진단, 분류, 예후 추정, 치료효과 평가에 중요한 역할을 하며,¹¹⁾ 외국의 경우 ALL 환자의 60~69%,^{3,4)} AML 환자의 68~85%에서^{5,6)} 염색체 이상을 보이고 있다. 국내의 경우 급성 백혈병 515명을 대상으로 한 하 등⁷⁾의 연구에 의하면 급성백혈병의 70.2%에서 세포유전학적 이상이 관찰되었고, 이 중에서 ALL 환자의 72%, AML 환자의 62%에서 염색체 이상을 보이고 있었다. 또 다른 국내연구에서는 AML 환자 35명 중에 염색체 이상을 보인 경우는 71%였다.⁸⁾ 본 연구에서는 급성백혈병 99명을 대상으로 하였으며 ALL 환자의 40%에서 염색체 이상을 보였고, AML환자 77%에서 염색체 이상을 보여 다른 국내외 연구에 비하여 ALL 환자에서 비교적 낮은 빈도를 보였다.

ALL 환자에서 염색체 이상은 예후와 연관이 있으며, 고두배수체, t(12;21)의 경우 일반적으로 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 특히 고두배수체는 백혈구 수치가 증가되지 않은 경우나 1세에서 10세 사이의 나이와 같은 예후인자에 비해 더 좋은 예후와 관련이 있다고 보고되고 있다.^{12,13)} 특히 Heerema 등³⁾의 연구에서는

염색체수 51 이상의 고두배수체를 가지고 있는 백혈병 환자의 6년 무병생존율은 80%, 47에서 50 사이의 고두배수체를 가지고 있는 경우는 66%로 좋은 예후를 보였다. 정상 배수성을 보인 경우 6년 무병생존율은 81%였으며, 저두배수체의 경우 6년 무병생존율은 58%로 저두배수체가 아닌 환자의 6년 무병생존율 76%에 비해 의미 있게 예후가 불량하였다($P<0.001$). 염색체의 배수성(ploidy)과 백혈병의 예후가 어떤 관련성이 있는지는 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만 고두배수체 림프모구(hyperdiploid lymphoblasts)는 메토트렉세이트-폴리글루타메이트(MTXPGs)의 농도를 증가시키고, 이로 인해 세포는 메토트렉세이트의 세포독성에 민감해지기 때문이라고 설명하기도 한다.¹⁴⁾ 또한 고두배수체 림프모구(hyperdiploid lymphoblasts)는 세포자멸사의 경향이 있기 때문에 예후가 좋을 것으로 추측하기도 한다.¹⁵⁾ 그러나 림프모구의 배수체와 치료성적과의 관련성에 관한 연구로서 Fletcher 등¹⁶⁾의 연구에서는 165명의 ALL 환자에서 고두배수체, pseudodiploid, diploid의 5년 무병생존율 80%, 73%, 81%로 배수체 차이에 따른 예후의 차이는 통계적으로 의미가 없었으며 이러한 결과는 메토트렉세이트를 포함한 집중적인 항암치료에 의한 것이라 설명하기도 하였다. 한편, 고두배수체는 염색체수에 따라 47에서 50 사이와, 51 이상인 경우로 나누어서 분석을 하였을 때 염색체수가 51 이상인 경우가 47에서 50 사이인 경우에 비하여 예후가 좋다는 보고도 있다.^{3,4)} 본 연구에서는 고두배수체의 전체 환자 수는 11명으로 이들의 전체생존율은 77.7%, 무병생존율은 75%로 양호한 예후를 보였으며 다른 염색체 이상을 보인 환자들과의 의미 있는 차이는 없었다. 또한 대상환자 수는 적었지만 염색체 수가

51 이상인 경우와 47에서 50 사이인 경우 사이에도 의미 있는 생존율 차이를 보이지는 않았다.

Rubnitz 등¹⁷⁾의 연구에서 t(12;21)의 염색체 이상이 있는 경우에는 5년 무병생존율이 91%로 염색체 이상이 없는 경우의 65%보다 좋은 예후를 보였으며, Uckun 등¹⁸⁾의 연구에서는 30개월 무병생존율이 98.9%로 아주 좋은 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 t(12;21)의 염색체 이상이 있는 경우가 없어서 비교분석을 실시하지는 못하였다.

ALL 환자에서 불량한 예후를 보이는 대표적인 염색체 이상은 t(9;22), t(4;11), 저두배수체가 있다. Uckun 등¹⁹⁾의 연구에서는 t(9;22) 염색체 이상이 있는 경우의 4년 무병생존율이 11.3%로 염색체 이상이 없는 경우의 73.4%에 비해 예후가 좋지 않았으며, Arico 등²⁰⁾의 연구에서도 t(9;22) 염색체 이상이 있는 경우의 5년 무병생존율은 35%에 불과하였다. 본 연구에서는 t(9;22) 염색체 이상을 보인 경우 1명은 조혈모세포이식을 시행하지 않고 항암제치료 도중에 합병증으로 사망하였으며 1명은 항암제치료로만 치료종결 후에 38개월째 관찰 중이다. 또한 외국의 보고에서 t(4;11)의 염색체 이상이 있는 경우에는 39~43%,²¹⁾ 저두배수체의 경우에는 42%의 5년 무병생존율을 보이는 등³⁾ 예후가 좋지 않지만, 역시 본 연구대상 환자들 중에는 이러한 환자가 없어서 비교분석은 불가능하였다.

이와 같이 염색체 이상에 따른 치료 성적과의 상관관계에 대한 비교분석 연구들은 많이 있지만, 이를 실제 환자 치료에 응용하는 경우는 극히 제한적이다. 예를 들어서 1차 관해 상태에서 항암제 치료로서 유지요법을 하는 경우에 치료 성적이 극히 저조한 t(9;22) 염색체 이상이 있는 소아 ALL의 경우에는 1차관해 상태에서 적극적인 조혈모세포이식이 추천되기도 한다.²²⁾ Arico 등²⁰⁾의 연구에 의하면 t(9;22) 염색체 이상이 있는 ALL 환자 중 1차관해 후 조혈모세포이식을 시행한 환자군의 전체생존율이 72%로 항암제 치료만 시행한 환자군의 전체생존율 42%에 비해 의미 있게 좋은 예후를 보였다. 또한 Sharathkumar 등²³⁾의 연구에 의하면 21명의 t(9;22)이 있는 ALL환자를 대상으로 10명은 항암제 치료를 시행하였고, 11명은 1차관해 후 조혈모세포이식을 시행하였다. 1차 관해 후 조혈모세포이식을 받은 환자군에서 4년 무병생존율은 53%였지만, 항암제 치료를 받은 10명 중 7명이 재발하고 3명은 관해 유지 중으로 항암제치료만 받은 경우의 환자들 조혈모세포이식을 받은 환자군에 비해 치료성적이 나빴기 때문에 t(9;22) 염색체 이상이 있는 소아 ALL 환자는

1차 관해 후 조혈모세포이식이 필요하다고 주장하였다. 이와 같이 t(9;22) 염색체이상 이외에는 실제 환자치료에 염색체이상을 적용하는 경우는 극히 제한적이다.

성인에 있어서 AML 환자의 예후는 염색체 소견으로 분류한 예후 군에 따라 차이가 크다. 예후가 양호한 염색체 이상으로는 inv(16)(p13.1;q22), t(16;16)(p13.1;q22), del(16q)(q22), t(8;21), t(15;17) 등이 있으며 예후가 불량한 염색체 이상으로는 del(5q)/-5, -7, abn3q, t(9;22), t(6;9)(p23;q34), complex(5) 등이 있다. Grimwade 등²⁴⁾의 연구에 의하면 t(8;21), t(15;17), inv(16)의 5년 전체생존율은 각각 69%, 63%, 61%로 예후가 양호하였으며, del(5q), -5, -7, abnormality of 3q의 5년 전체생존율은 각각 11%, 4%, 10%, 12%로 예후가 불량하였다. Byrd 등²⁵⁾의 연구에서는 t(8;21), t(16;16)/inv(16)의 5년 전체 생존율은 52%, 57%로 예후가 양호하였고, inv(3)(q21;q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2), abn(12p), complex(3)의 경우에는 0%, 3%, 0.88%로 예후가 불량하였다. 즉 환자들의 AML 진단 당시의 염색체 이상이 임상적 예후와 밀접한 관계가 있음을 보여준다. Visani 등²⁶⁾은 염색체 이상에 따른 예후와의 상관관계를 고려하여 치료방향을 제시하기도 하였다. 즉, 예후가 양호한 염색체 이상을 보인 군은 강화된 관해/공고 화학요법으로 치료하면 자가조혈모세포이식을 시행한 군에 비하여 더 오랜 무병생존율을 보이며, 중간 위험 염색체 이상을 보인 군은 동종조혈모세포이식을 받아야 하며, 예후가 불량한 염색체 이상을 보인 군은 동종 조혈모세포이식으로도 무병생존율이 의미 있게 길지 않기 때문에 실험적인 항암화학요법으로 치료해야 한다고 주장하였다. 또한 최근 CALGB (Cancer and Leukemia Group B)에서도 진단 당시 염색체이상소견을 관해 후 치료 방침 결정에 중요한 인자로 고려하고 있다.²⁷⁾

소아 AML 환자에서 양호한 예후인자로 진단 시 백혈구 수치 100,000/uL 이하, FAB M1, inv(16), t(15;17), t(8;21)이며, 예후 불량인자로 진단 시 백혈구 수치 100,000/uL 이상, monosomy 7 또는 5, del(5q), 3q 재배열, 이차성 급성골수성백혈병이 있다.²⁸⁾ 이 중 염색체 이상은 예후와 밀접한 관련을 보인다. Raimondi 등⁶⁾은 염색체 이상에 따른 소아 AML 환자에서 예후를 분석한 결과 t(8;21), inv(16)의 4년 무병생존율은 각각 45%, 58.2%로 예후가 양호하였는데, 본 연구에서도 t(8;21)환자의 경우 전체 생존율은 55%로 예후가 양호하였다. 그래서 t(8;21)이나 inv(16)의 경우에는 고용량 시타라빈 치료에도 좋은 반응을 나타내기 때문에 inv(16)이 있는 M4E 및 일부 t(8;21)의 M2 에서는

1차 관해 시에 조혈모세포이식 없이 항암제 유지요법만 시행하기도 한다.²⁹⁾

소아 AML 환자는 항암제치료 후 1차관해에 도달하면 강화된 항암 화학요법, 자가조혈모세포이식, 동종조혈모세포이식 등의 관해 후 치료를 받게 된다.³⁰⁾ CCG의 연구에서도 소아 AML 환자에서 관해 후 치료로써 동종조혈모세포이식을 받은 군은 8년 전체생존율이 60%, 자가조혈모세포 이식을 받은 군은 48%, 강화된 항암 화학요법을 받은 군은 53%였다. 동종조혈모세포 이식을 받은 군이 자가조혈모세포 이식을 받은 군과 강화된 항암 화학요법을 받은 군보다 의미 있게 생존율이 높았다.³¹⁾ 이 연구분석에 포함된 환자들 중에서 진단 당시 염색체 이상을 보인 경우는 각각의 세 군에 균등하게 배분되어 있었으며 염색체 이상에 따른 예후인자는 고려하지 않았다. 이와 같이 성인 AML에서는 염색체 이상에 근거한 치료가 계획되고 있으나, 소아에서의 염색체 이상은 예후인자로써 의미를 부가하고 있으나 아직까지 염색체 이상에 따른 치료는 계획되어 있지 않은 실정이다.

결론적으로, ALL의 경우에 CCG 예후인자와 염색체 이상을 기준으로 치료한 각각의 생존율은 의미 있는 차이를 나타내었지만, CCG 예후인자와 염색체 이상이 생존율에 미치는 상관관계는 없었다. AML의 경우에는 염색체 이상에 따른 치료성적의 의미 있는 차이는 없었지만, 관해 후 치료방법 등에 관한 향후 다기관 임상연구 등을 통하여 계속적인 관찰이 필요하겠다.

요 약

배경: 소아 급성백혈병에서의 염색체이상 여부가 CCG 예후인자에 따른 치료 성적과 어떠한 상관관계가 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 2개 대학병원에서 처음 진단받은 급성백혈병 환자들 중에서 진단 당시에 염색체 분석이 의뢰되었으며, CCG 기준에 따라 치료를 시행하고 경과 관찰이 가능하였던 15세 이하의 99명의 소아환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 골수 및 말초혈의 염색체 분석은 24시간 및 48시간 배양의 메토티렉세이트 동기화 방법에 의해 시행하였다.

결과: 전체 99명의 대상 환자 중 염색체 이상을 보인 경우는 51명으로 51.5%였으며, ALL의 경우에는 염색체 이상을 보인 경우가 27명(39.7%)으로 AML의 24명(77.4%)에 비하여 적었다. ALL 환자의 세포유전학적 검사상 고두배수체가 11예(16.2%)로 가장 많았으며,

AML 환자에서는 t(8;21)이 9예(29%)로 가장 많았다. CCG 예후인자를 근거로 치료계획을 하였던 ALL 환자의 전체생존율은 74.0%였으며, 10년 무병생존율은 73.9%였다. CCG 기준의 위험군에 따른 치료성적은 표준위험군과 고위험군의 전체생존율이 88.8%와 49.4%로 차이를 보였으며($P=0.0005$), 무병생존율도 각각 85.2%와 39.3%였다($P<0.0001$). CCG 기준상 표준위험군이면서도 염색체검사상 예후불량군이면 예후양호군보다 전체생존율이 낮았지만 의미 있는 차이는 보이지 않았다($P=0.3940$). 또한, CCG 기준상 고위험군이면서도 염색체검사상 예후양호군이면 예후불량군보다 전체생존율이 높았지만 의미 있는 차이는 보이지 않았다($P=0.2391$). AML의 경우 전체생존율은 43.4%였으며 무병생존율은 41.7%였다. 염색체 이상여부에 따른 생존율의 차이는 없었다($P=0.9401$).

결론: ALL의 경우에 CCG 예후인자와 염색체 이상을 기준으로 치료한 각각의 생존율은 의미 있는 차이를 나타내었지만, CCG 예후인자와 염색체 이상이 생존율에 미치는 상관관계는 없었다. AML의 경우에도 염색체 이상에 따른 치료성적의 의미 있는 차이는 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004; 18:115-36.
- 2) Johansson B, Mertens F, Mitelman F. Geographic heterogeneity of neoplasia-associated chromosome aberrations. *Genes Chromosomes Cancer* 1991;3:1-7.
- 3) Heerema NA, Nachman JB, Sather HN, et al. Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1999;94:4036-45.
- 4) Chessels JM, Swansbury GJ, Reeves B, Bailey CC, Richards SM. Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. Medical research council working party in childhood leukaemia. *Br J Haematol* 1997;99:93-100.
- 5) Berger R, Flandrin G, Bernheim A, et al. Cytogenetic studies on 519 consecutive de novo acute nonlymphocytic leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;29:9-21.
- 6) Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood* 1999;94:3707-16.
- 7) Ha JS, Ryoo NH, Jeon DS, Kim JR, Kim YJ. The

- Cytogenetic analysis of leukemia patient; a study of 515 cases. *Korean J Hematol* 2003;38:8-14.
- 8) Han JY, Kim KH, Lee YH, Kim JS, Kim HJ, Lee EY. Analysis of clonal chromosome abnormalities in acute myeloid leukemia at diagnosis, in remission, and in relapse. *Korean J Clin Pathol* 2000;20:1-6.
 - 9) Ki MN, Kim EA, Lyu CJ, Yang CH, Kom KY, Choi JR, et al. Chromosomal analysis in childhood leukemia. *Korea J Pediatr Hematol Oncol* 2001;8:231-7.
 - 10) Shaffer LG, Tommerup N. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Switzerland: S.karger, 2005.
 - 11) Ma SK, Wan TS, Chan LC. Cytogenetics and molecular genetics of childhood leukemia. *Hematol oncol* 1999;17:91-105.
 - 12) Pui C-H, Crist WM, Look AT. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990;76:1449-63.
 - 13) Truworthly R, Shuster J, Look T, et al. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:606-13.
 - 14) Whitehead VM, Vuchich MJ, Lauer SJ, et al. Accumulation of high levels of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts from children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1992;80:1316-23.
 - 15) Ito C, Kumagai M, Manabe A, et al. Hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia with 51 to 65 chromosomes: a distinct biological entity with a marked propensity to undergo apoptosis. *Blood* 1999;93:315-20.
 - 16) Fletcher JA, Kimball VM, Lynch E. et al. Prognostic implications of cytogenetic studies in an intensively treated group of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1989;74:2130-5.
 - 17) Rubnitz JE, Downing JR, Pui CH, et al. TEL gene rearrangement in acute lymphoblastic leukemia: a new genetic marker with prognostic significance. *J Clin Oncol* 1997;15:1150-7.
 - 18) Uckun FM, Pallisgaard N, Hokland P, et al. Expression of TEL-AML1 fusion transcripts and response to induction therapy in standard risk acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001;42:41-56.
 - 19) Uckun FM, Nachman JB, Sather HN, et al. Poor treatment outcome of Philadelphia chromosome-positive pediatric acute lymphoblastic leukemia despite intensive chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 1999;33:101-6.
 - 20) Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006.
 - 21) Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359:1909-15.
 - 22) Uderzo C, Valsecchi MG, Balduzzi A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first remission. Association Italiana di Ematologia de Oncologia Pediatrica (AIEOP) and the Gruppo Italiano Trapianto di midollo Osseo (GITMO). *Br J Haematol* 1997;96: 387-94.
 - 23) Sharathkumar A, Saunders EF, Dror Y, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs chemotherapy for children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:39-45.
 - 24) Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The medical research council adult and children's leukaemia working parties. *Blood* 1998; 92:2322-33.
 - 25) Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002;100:4325-36.
 - 26) Visani G, Bernasconi P, Boni M, et al. The prognostic value of cytogenetics is reinforced by the kind of induction/consolidation therapy in influencing the outcome of acute myeloid leukemia--analysis of 848 patients. *Leukemia* 2001;15:903-9.
 - 27) Kolitz JE, George SL, Dodge RK, et al. Consolidation therapy by cytogenetic risk in adults with acute myeloid leukemia (AML) - 60 years in first complete remission (CR): results of CALGB 9621. *Blood* 2001;98:A-688. abstract.
 - 28) Dahl GV, Weinstein HJ. Acute myeloid leukemia in children. In: Hoffman R, eds. Hematology: basic principles and practice. 4th ed. Florida: Churchill Livingstone, 2005: 500-8.
 - 29) Raimondi SC, Chang M N, Ravindranath Y, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood* 1999;94:3707-16.
 - 30) Bloomfield CD. Prognostic factors for selecting curative therapy for adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1992;6 Suppl 4:65-7.
 - 31) Woods WG, Neudorf S, Gold S, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97:56-62.