

진성고혈소판증에서 17번 염색체 이상과 p53 과표현을 동반한 급성백혈병으로의 이행 2예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학교실, ¹내과학교실

조영욱 · 지현숙 · 장성수 · 박찬정 · 서울주 · 이제환¹

Two Cases of Acute Leukemic Transformation with a Chromosome 17 Abnormality and p53 Overexpression Evolving from Essential Thrombocythemia

Young-Uk Cho, M.D., Hyun-Sook Chi, M.D., Seongsoo Jang, M.D., Chan-Jeoung Park, M.D., Eul-Joo Seo, M.D. and Je-Hwan Lee, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine and ¹Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Essential thrombocythemia (ET) is a clonalmyeloproliferative disorder that can rarely transform into acute leukemia in 1~5% of cases. A recent study has found that a significant proportion of leukemic cases from ET were associated with a cytogenetic abnormality (17p deletion). Herein, we report two cases of acute myeloid leukemic transformations harboring a 17p abnormality from a series of 119 ET patients. The first case, a 48-year-old female, developed acute myeloid leukemia with maturation (AML-M2) accompanying myelodysplasia was diagnosed 6.1 years after the initial diagnosis of ET. She was treated with hydroxyurea. Her karyotype showed a monosomy 17. The second case, a 61-year-old male, developed acute megakaryoblastic leukemia (AML-M7) with a very complex hyperdiploidy including addition of 17p13 that developed 6.5 years after the initial diagnosis. He was treated with hydroxyurea and anagrelide. The immunohistochemistry showed p53 overexpression in both cases. Our cases support the specificity of chromosome 17 abnormality and p53 overexpression in acute leukemic transformation from ET. (*Korean J Hematol* 2007;42:397-403.)

Key Words: Essential thrombocythemia, Acute leukemic transformation, Chromosome 17, p53 overexpression

서론

진성고혈소판증은 만성클론성골수증식질환의 일종으로 지속적인 말초혈액 혈소판 수 증가와 골수에서 거대핵세포의 과증식, 그리고 임상적으로는 혈전증 또

는 출혈 증상을 특징으로 한다. 일반적으로 중년 이후의 연령에서 발병하고, 무증상인 경우도 많으므로 진성고혈소판증 환자의 기대수명은 일반인과 큰 차이를 보이지 않는다. 그러나 5% 이내의 환자에서 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML)이나 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)으로 이

접수 : 2007년 8월 6일, 수정 : 2007년 10월 25일

승인 : 2007년 11월 5일

교신저자 : 지현숙, 서울시 송파구 풍납2동 388-1

☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과

Tel: 02-3010-4502, Fax: 02-478-0884

E-mail: hschi@amc.seoul.kr

Correspondence to : Hyun-Sook Chi, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center

388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-4502, Fax: +82-2-478-0884

E-mail: hschi@amc.seoul.kr

행하며, 이는 질환 자체보다는 항암치료와 관련되어 있다.¹⁾

진성고혈소판증 환자에서 혈전증의 위험을 낮추기 위해 널리 쓰이고 있는 하이드록시우레아(hydroxyurea, HU)의 경우 단독으로 투여할 때보다 다른 세포독성약제(busulfan, pipobroman 등)와 병용할 경우 AML이나 MDS 혹은 고형암의 유발위험을 높인다는 보고가 있다.^{2,3)} 흥미로운 것은 진성고혈소판증에서 이행한 AML이나 MDS 환자들이 세포유전학적으로 17번 염색체 단완의 결실(17p-), 형태학적으로는 pseudo-Pelger 이상과 호중구의 공포(vacuole), 그리고 유전적으로는 p53 돌연변이를 특징으로 한다는 점이다.²⁾ 이에 저자들은 1989년 6월부터 2006년 11월까지 본원의 진성고혈소판증 환자 119명 중 AML로 이행한 2예의 형태학적, 세포유전학적, 그리고 임상적 특징을 조사하여 보고하는 바이다.

증 례

첫 번째 증례는 48세 여자로서 2000년 2월 전혈구검사에서 백혈구수 $12,600/\text{mm}^3$, 혈색소 12.6g/dL, 평균 적혈구용적 98.5fL, 적혈구용적률 40.0%, 혈소판수 $1,388 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로 심한 혈소판증가증을 보였다. 특별한 증상은 보이지 않았고 간비종대는 없었다. 말초혈액도말에서 많은 저과립성 혈소판이 관찰되었고, 골수천자 및 생검에서 세포충실도는 50%였으며, 과분엽되어있는 거대핵세포가 느슨한 군집을 이루며 현저히 증식되어

있었다. 저장철의 염색상은 적절하였고, 섬유화 소견은 관찰되지 않았다. Bcr/abl 융합유전자는 음성하였고, JAK2 V617F은 돌연변이형이었다. 세포유전학 검사에서는 선천적 염색체 이상인 t(6;14)외에 이상소견을 보이지 않았다. 진성고혈소판증으로 진단받고, HU (1,000~15,00mg/day)를 복용하였고, 2005년 7월부터는 anagrelide (1mg 1일 2회)를 추가로 복용하였다. 추적기간 중 혈전증이나 출혈증상은 없었다. 2005년 9월 말초혈액에서 모세포(blast)가 관찰되어 추적 골수검사를 시행하였다. 당시 전혈구검사상 백혈구수 $11,800/\text{mm}^3$, 혈색소 8.8g/dL, 적혈구용적률 28.4%, 혈소판수 $1,226 \times 10^3/\text{mm}^3$ 였고, 백적혈구모세포반응과 함께 혈구감별계수에서 2%의 모세포가 관찰되었다. 골수천자 및 생검에서 pseudo-Pelger 이상과 같은 과립구형성이상, 거대핵세포형성 이상을 동반한 심한 거대핵세포과다형성 소견을 보였으나 모세포의 증식은 없었다. 세포유전학 검사에서는 60%의 중기세포에서 단일염색체(monosomy) 17이 관찰되었다. 환자는 2005년 10월 이후 추적소실되었다가 2006년 4월 현기증을 주소로 응급실에 내원하였다. 전혈구검사상 백혈구수 $39,100/\text{mm}^3$, 혈색소 7.4g/dL, 적혈구용적률 24.0%, 혈소판수 $1,969 \times 10^3/\text{mm}^3$ 였고, 백혈구감별계수에서 모세포가 23%로 증가하였다. 골수천자에서 pseudo-Pelger 이상과 같은 과립구형성이상, 이핵성 또는 다핵성 적혈모구와 같은 적혈구생성이상, 단핵 또는 작은 거대핵세포와 같은 거대핵세포형성이상 소견이 관찰되었고, 모세포는 17.4%였다(Fig. 1). 모세포는 골수세포형과산화효소 염색에 양

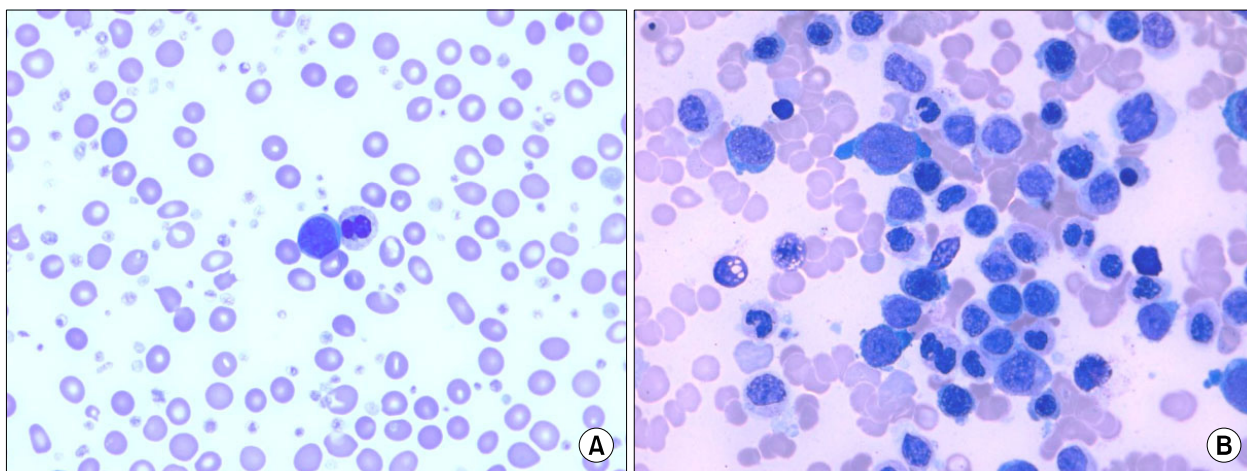


Fig. 1. (A) Peripheral blood smear of case 1 shows a pseudo-Pelger Huet anomaly in neutrophil, a blast, and numerous hypogranular platelets (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$). (B) Bone marrow aspiration of case 1 shows dysgranulocytic changes such as pseudo-Pelger Huet anomaly, hypogranularity and bizarre nuclei and proliferation of blasts (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

성이었고, 유세포분석에서 CD13, CD33, CD34에 양성, CD19, CD7, CD56, TdT에는 음성이었다. 골수생검에서는 증가된 세포충실도(95%)와 함께 매우 심한 거대핵세포과다형성 소견을 보였다. FAB 분류에 따라 AML M2로 진단하였고, 세포유전학 검사에서는 모든 중기세포에서 단일염색체 17이 관찰되었다. p53에 대한 면역조직화학염색에서 모세포에서의 과표현을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 2006년 5월 관해유도 항암치료(Ara-C, 200mg/m²/day+daunorubicin 1.2mg/kg/day)를 시행하였으나 추적 골수검사상 반응을 보이지 않았고, 좌심실 기능부전(박출률 24%) 소견을 보여 항암치료

를 중단하였다. 이후 저용량 Ara-C (100mg/m²) 요법을 사용하였으나, 2006년 10월 폐부종으로 인한 호흡부전, 반코마이신-내성 장내구균 패혈증 등이 발생하여 더 이상의 항암치료를 하지 못한 채 백혈병이 악화된 상태로 전원되었다.

두 번째 증례는 61세 남자로 1998년 10월 어지럼증을 주소로 내원하여 실시한 전혈구검사에서 백혈구수 9,300/mm³, 혈색소 15.7g/dL, 평균적혈구용적 88.6fL, 적혈구용적률 45.3%, 혈소판수 714×10³/mm³로 혈소판 증가증이 관찰되었다. 간비종대는 없었고, 말초혈액도 말에서 저과립성 혈소판이 다수 관찰되었다. 골수천자

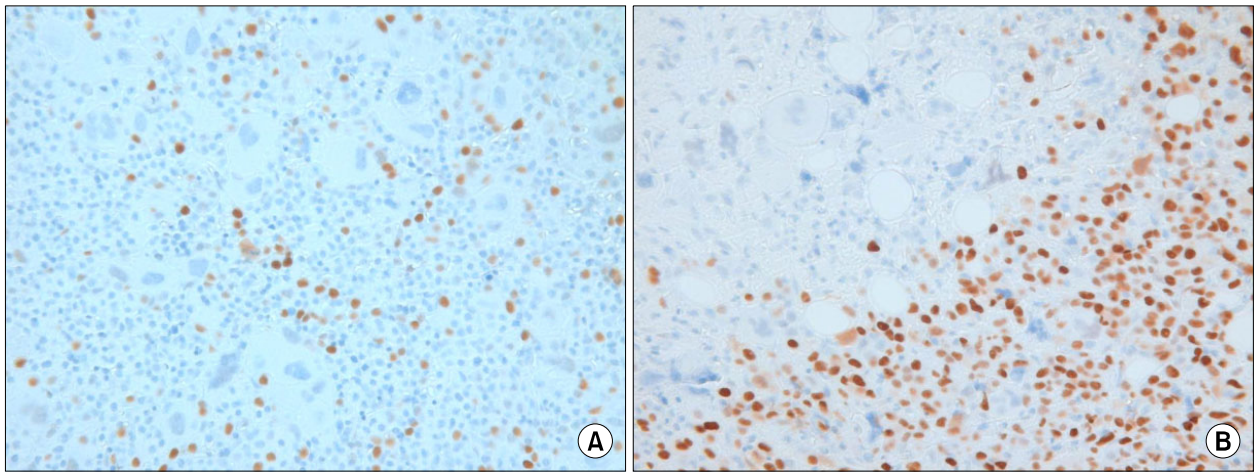


Fig. 2. (A) Leukemic cells reveal overexpression of p53 on the biopsy section in case 1 (Immunohistochemistry for p53, ×400). (B) Leukemic cells reveal overexpression of p53 on the biopsy section in case 2. Note the demarcation between leukemic area and hemopoietic area (Immunohistochemistry for p53, ×400).

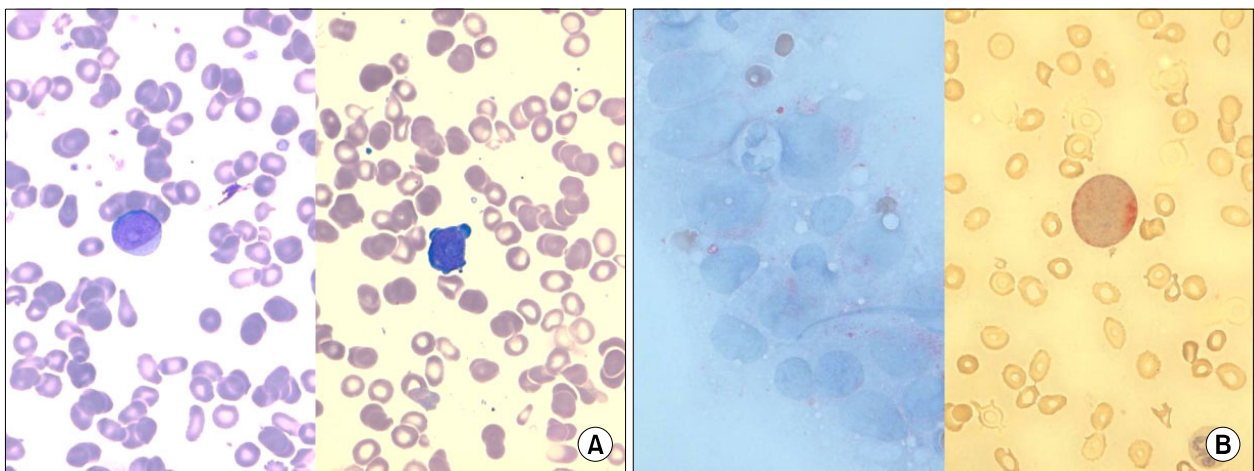


Fig. 3. (A) Peripheral blood smear of case 2 shows a blast (left). Bone marrow aspiration also shows a blast with cytoplasmic pseudopod formation (right) (Wright-Giemsa stain, ×1,000). (B) Bone marrow aspiration of case 2 shows positive reaction to acid phosphatase (left), and positive to alpha naphthyl acetate esterase (right) (Acid phosphatase stain and alpha naphthyl acetate esterase stain, respectively, ×1,000).

및 생검에서 세포충실도는 40%였고, 과분엽되어있는 거대핵세포가 느슨한 군집을 이루며 증식되어 있었다. 저장철의 염색상은 적절하였고, 골수생검의 silver 염색상 레티쿨린 섬유는 침착은 관찰되지 않았다. 만성 특발성골수섬유증에서 흔한 소견인 백적혈구모세포반응과 눈물방울모양의 적혈구, 거대핵세포의 성숙이상을 반영하는 풍만한 풍선모양의 핵 등은 보이지 않았다. Bcr/abl 융합유전자는 음성이었고, JAK2 V617F는 음성이었다. 염색체 검사상 핵형은 정상이었다. 환자는 진성고혈소판증으로 진단받고 HU (500~1,500mg/day)로 치료해오다 2001년 3월부터 HU와 anagrelide (1mg 1일 2회)를 병용하였다. 2006년 3월부터는 anagrelide만 복용하였다. 2001년 5월 흉통을 주소로 내원하여 비-Q파 심근경색으로 치료받은 것 외에는 별 이상없이 지내오다 2006년 4월 발열과 허리통증을 주소로 응급실로 내원하였다. 내원 당시 시행한 척추 MRI에서 제3요추 위치에 증강되지 않는 고신호의 병변이 관찰되었다. 전혈구검사상 백혈구수 $9,800/\text{mm}^3$, 혈색소 8.2g/dL, 적혈구용적률 27.5%, 혈소판수 $431 \times 10^3/\text{mm}^3$

였다. 말초혈액도말에서 백적혈구모세포반응, 눈물방울모양의 적혈구와 분열적혈구가 관찰되었고, 감별계수에서 1%의 모세포가 관찰되었다(Fig. 3). 골수천자검체는 충분히 흡입되지 않았으나 소수의 모세포가 관찰되었다(Fig. 3). 이 세포들은 PAS, acid phosphatase, alpha naphthyl acetate esterase 염색에 모두 양성이었다(Fig. 3). 골수생검에서는 세포충실도가 95%로 매우 높은 가운데 종양세포로 이루어진 부위와 조혈세포로 구성된 부위, 그리고 섬유화된 부위로 구분되었다(Fig. 4). 종양세포는 항-LCA, CD61 면역염색에 양성이었고, PAS에 양성반응을 보였다. 그러나 항-MPO, cyto-keratin, EMA, S-100 등에는 음성이었다(Fig. 4). 조혈세포 부위는 거대핵세포과다형성이 동반되어 있었다. 섬유화된 부위의 masson-trichrome 염색에서는 콜라겐 섬유의 침착이 관찰되었고, silver 염색에서는 심한 레티쿨린 섬유화가 관찰되었다. 세포유전학 검사상 핵형은 17p13의 부가(addition)를 포함한 매우 복잡한 고배수성을 보였다. p53에 대한 면역조직화학염색에서는 종양세포 부위에서만 과표현을 관찰할 수 있었다(Fig.

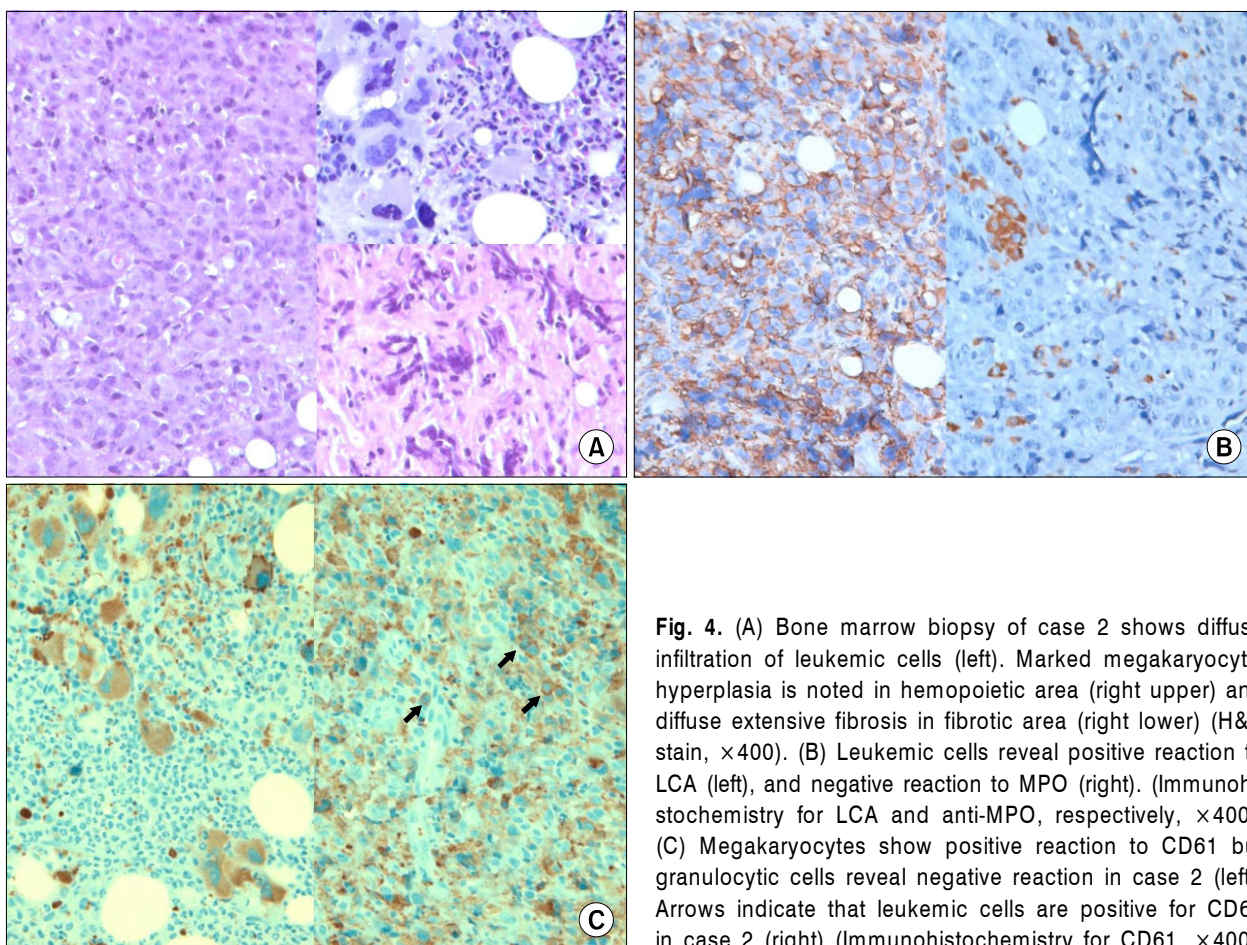


Fig. 4. (A) Bone marrow biopsy of case 2 shows diffuse infiltration of leukemic cells (left). Marked megakaryocytic hyperplasia is noted in hemopoietic area (right upper) and diffuse extensive fibrosis in fibrotic area (right lower) (H&E stain, $\times 400$). (B) Leukemic cells reveal positive reaction to LCA (left), and negative reaction to MPO (right). (Immunohistochemistry for LCA and anti-MPO, respectively, $\times 400$). (C) Megakaryocytes show positive reaction to CD61 but granulocytic cells reveal negative reaction in case 2 (left). Arrows indicate that leukemic cells are positive for CD61 in case 2 (right) (Immunohistochemistry for CD61, $\times 400$).

Table 1. Clinical and laboratory features of the two ET cases with evolution into AML

	Case 1	Case 2
Gender/Age*	F/48	M/61
Interval between ET and AML (years)	6.1	6.5
Duration of HU treatment (years)	6.1	6.1
CBC at leukemic transformation	39,100-7.4-969K	9,800-8.2-431K
FAB subtype	M2 (AML with multilineage dysplasia by WHO classification)	M7
Pseudo Pelger-Huet anomaly	Yes	No
Karyotype	45,XX,t(6;14)(p21.3;q32.3), -17,add(20)(q11.2)[20]	57,Y,der(X)t(X;18)(p11.2;q11.2),+6,+8,+8,+9,del(9)(q22)x2,+13,+14,+15,add(17)(p13), der(18)add(18)(p13.3)t(X;18),+19,+idic(21)(p11.2)x2,+mar[15]/46,XY[5]
p53 overexpression [†]	Yes	Yes
Induction chemotherapy	Ara-C and daunorubicin	ND
Clinical results	No response to chemotherapy, follow-up loss	Supportive care, death
Survival after diagnosis of leukemia (months)	11.9	1.0

*Age at the diagnosis of ET, [†]Demonstration by immunohistochemistry.

Abbreviations: ET, essential thrombocythemia; AML, acute myeloid leukemia; ND, not done.

2). 진단은 급성거핵구백혈병(FAB 분류에 따르면 AML M7)으로 내려졌다. 제3요추 병변의 CT-유도 생검에서는 계열 확인이 되지 않은 비전형적 단핵세포의 침윤이 관찰되었는데, 골수 종양세포에 의한 골수의 침범의 가능성을 배제할 수 없었다. 환자는 신부전이 악화되어 AML에 대한 항암화학치료를 시행하지 못하고 입원 31일만에 사망하였다. Table 1은 두 증례의 임상적, 검사실적 소견을 정리해 놓은 것이다.

고 찰

진성고혈소판증은 클론성 골수증식성질환으로 세 가지 조혈계에 모두 작용하지만 일차적으로 거핵구 계열의 이상이 주된 병인이다. 임상양상이 만성적이고 급성백혈병으로의 이행 빈도가 1~5% 정도로, 만성골수성백혈병, 진성적혈구증다증, 만성특발성골수섬유증과 같은 다른 골수증식성질환들과 비교해 상대적으로 낮다. 진성고혈소판증에서 급성백혈병으로의 이행은 질환자체의 자연경과가 아니라 항암치료와 연관이 있다. 즉, 방사성 동위원소 인(³²P), busulfan, HU와 같은 세포독성약제들이 백혈병으로의 이행에 관여하는

것으로 생각한다. 골수증식성질환의 치료제로 널리 쓰이고 있는 HU의 경우 단독사용이 백혈병으로의 이행을 높인다는 증거는 없으나, 여러 가지 세포독성약제를 병용하는 경우 백혈병의 위험도가 높아짐은 분명하다.^{2,3)} 국내에서는 Lee 등이 4년간 HU 단독요법으로 치료하던 진성고혈소판증 환자가 AML로 이행한 예를 보고한 바 있다.⁴⁾ 최근에는 선택적으로 거대핵세포의 분화와 증식을 억제하는 것으로 알려진 anagrelide가 HU를 대체하고 있다. 이는 약제의 독성이 적고, 급성백혈병으로의 이행이 아직 보고되지 않았다는 장점이 있다.⁵⁾ 본 연구 결과 총 17.4년간 전체 119예의 진성고혈소판증 환자 중 2예(1.7%)에서 급성백혈병으로 이행하였다. 이는 지금까지 알려진 빈도와 상응하였다. 두 예 모두 HU와 anagrelide를 병용하였으나, HU의 복용기간이 anagrelide보다 훨씬 길었다. 따라서 anagrelide 보다는 HU가 백혈병으로의 이행에 관여하였을 것으로 생각할 수 있다.

Lai 등은 단일염색체 17에서 17p의 전좌까지 다양한 형태의 17p- 소견을 보이는 AML 또는 MDS가 특징적인 형태와 유전자 변이를 가지고 있음을 보고한 바 있다.⁶⁾ 즉, 형태학적으로는 중성구의 pseudo-Pelger 이상

과 세포질의 작은 공포와 같은 과립구형성이상, 유전적으로는 p53 유전자의 과오돌연변이를 특징으로 하였다. 이들 환자들은 또한 항암치료에 잘 반응하지 않아 대체적으로 짧은 생존기간을 보였다. 이후 Merlat 등은 17p- 소견을 보이는 AML이나 MDS 중 이전의 항암치료와 연관된 25예를 기술하였다.⁷⁾ 이 중 14명이 HU를 복용한 진성적혈구증다증이나 진성고혈소판증 환자들이었다. Sterkers 등은 치료연관성 급성백혈병의 일차질환으로 진성고혈소판증에만 초점을 맞추어 흥미로운 결과를 보고하였다.²⁾ 총 357명의 진성고혈소판증 환자들 중 17명의 AML이행 환자(평균 이행기간 7.0년)를 대상으로 하였는데, 이들 대부분이 HU를 단독 혹은 다른 약제와 병용하였고, 7명에서 염색체 17p의 이상소견을 보였다. 이들 7명은 모두 HU를 복용하였고, 형태학적으로 중성구의 pseudo-Pelger 이상과 세포질의 공포를 보였으며, 검사를 시행한 6명에서 p53 돌연변이나 과표현이 관찰되어 17p- 증후군의 특징을 보였다는 점이다. 이러한 특이성은 이후 Bernasconi 등에 의해 한 번 더 확인되었다.⁸⁾ 155명의 진성고혈소판증 환자들 중 8명이 AML이나 MDS로 이행하였으며, 이 중 4명에서 17p- 증후군의 특징을 보였다. 이 4명은 모두 HU를 복용하였으나, 17p- 소견이 없었던 나머지 4명은 모두 pibobroman을 투여받았다. 평균 이행 간격은 7.4년이었다. 본 연구의 첫 번째 증례는 전형적인 17p- 증후군의 특징을 보여주었다. AML로 이행 전 골수형성이상 소견을 보였고, 그 단계에서 이미 단일염색체 17 클론이 나타났다. AML로의 이행 간격은 6.1년이었으며, 완전히 이행한 후 17p- 증후군의 전형적인 형태학적 특징과 p53단백의 과표현을 명확히 보여주었고, 관해유도 치료에 반응하지 않았다.

그러나 두 번째 증례는 세포유전학적으로 단일염색체 17이나 17p의 전좌가 아니라 17p13의 부가 소견을 보였다. 저자들이 검색한 바에 의하면 지금까지 보고된 17p- 증후군 환자들 중 17p의 부가 소견을 보였던 예는 모두 13예였다.^{2,6-9)} 이들 중 4예에서 p53 유전자가 위치해 있는 17p13의 부가가 관찰되었다. 17p- 증후군에서 보이는 전형적인 pseudo-Pelger 이상은 4예 모두에서 관찰되지 않았고, p53 돌연변이는 검사한 2예 중 한 환자에서만 검출되었다. 그리고, 임상결과가 기술된 3예 모두 2개월 내에 사망하였다. 따라서 17p- 증후군 내에서도 17p13의 부가를 보이는 환자는 다른 생물학적 특성을 갖는 범주로 취급해야 할 것으로 생각한다. 또한 4예 중 2예는 두 번째 증례와 마찬가지로 진성고혈소판증에서 이행된 AML M7였다. M7은 급성

골수성백혈병의 3~5%를 차지하는 드문 형태이다. 그러나 골수증식성질환으로부터 이행되는 빈도는 일차성 AML M7보다 높은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 보고된 2예와 두 번째 증례는 이와 같은 연구결과를 지지하는 예라 할 수 있겠다.

두 번째 증례의 t(X;18)(p11.2;q11.2)은 윤활막육종(synovial sarcoma)에 특이적인 염색체 이상으로 알려져 있다.¹¹⁾ 윤활막육종은 주로 청소년이나 젊은 연령의 성인에 발생하는 연부조직 종양으로 대개 사지에 호발하지만 다른 부위에서도 발생할 수 있다. 이름과는 달리 윤활막세포에서 직접 기원했다기보다 윤활막세포로 분화할 수 있는 원시 중간엽세포에서 기원하는 것으로 알려져 있다. t(X;18)(p11.2;q11.2)은 윤활막육종의 90%에서 보이며, 1/3의 환자는 이 전좌를 유일한 핵형이상으로 가지고 있다. 이 전좌에 의해 18번 염색체의 SYT 유전자가 X 염색체의 SSX1이나 SSX2 유전자와 융합한다. 본 증례의 경우 골수생검에서 종양세포의 형태 및 침범유형, 염색소견 등이 육종에 합당하지 않았고, 연령과 병변부위가 전형적인 소견과 맞지 않았다. 저자들이 검색해본 결과 t(X;18)을 동반한 급성백혈병 및 MDS에 대한 보고는 없었다. 단지 최근 한 연구에서 SYT 단백질이 MLL 유전자의 융합파트너 중 하나인 AF10 단백질과 상호작용하는 것으로 밝혀졌다.¹²⁾ 이러한 소견은 윤활막육종과 급성백혈병과의 연관성을 암시하고 있긴 하지만 정확한 병인에 대해서는 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Sterkers 등은 HU로 치료하고 있는 진성고혈소판증에서 이행한 AML이나 MDS의 형태학적, 세포유전학적 소견에 대한 보고를 독려한 바 있다.²⁾ HU 복용 후 발생한 17p- 증후군을 모아 분석하면 HU 사용에 대한 적정성을 재검토할 수 있고, 17번 염색체 이상과 HU 간의 종양발생기전 규명에도 도움이 될 것이기 때문이다. 결론적으로 저자들은 진성고혈소판증으로부터 이행한 AML 2예를 보고하는 바이다. 2예 모두 17번 염색체의 이상을 동반하였고, p53이 과표현되었으며, 나쁜 예후를 보였다. 그러나 17p- 증후군의 특이적인 형태학적 특징은 단일염색체 17을 보인 예에서만 관찰되었다.

요 약

진성고혈소판증은 클론성 골수증식성질환의 하나로 1~5%의 빈도로 급성백혈병으로 이행한다. 최근 연구에 따르면 진성고혈소판증으로부터 이행된 급성백혈

병의 상당수가 17번 염색체의 단완 결실 증후군과 연관된다고 한다. 이에 저자들은 119명의 진성고혈소판증 환자들 중 17번 염색체의 이상소견을 동반한 AML로의 이행 2예를 보고하고자 한다. 첫 번째 환자는 48세 여자로서 진성고혈소판증으로 HU 치료 후 6.1년만에 AML M2로 이행하였다. Pseudo-Pelger 이상이 현저하였고, 세포유전검사상 단일염색체 17이 관찰되었다. 두 번째 환자는 61세 남자로서 진성고혈소판증으로 HU와 anagrelide를 복용 중 6.5년만에 AML M7로 이행되었다. 염색체검사상 17p13의 부가를 포함하여 매우 복잡한 핵형을 보였다. p53에 대한 면역조직화학검사에서는 두 증례 모두 과표현 소견을 보였다. 본 증례들은 17번 염색체 이상이 진성고혈소판증으로부터 이행되는 AML에 특이성을 가지고 있음을 보여주었다.

참 고 문 헌

- 1) Imbert M, Vardiman JW, Pierre R, Brunning RD, Thiele J, Flandrin G. Essential thrombocythaemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 1st ed. Lyon, France: IARC Press, 2001:39-41.
- 2) Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998;91:616-22.
- 3) Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol* 2000;110:577-83.
- 4) Lee JH, Kim TI, Kim GT, et al. A case of leukemic transformation in essential thrombocythemia treated with hydroxyurea. *Korean J Hematol* 1997;32:433-9.
- 5) Fruchtman SM, Pettit RM, Gilbert HS, Fiddler G, Lyne A; Anagrelide Study Group. Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2005;29:481-91.
- 6) Lai JL, Preudhomme C, Zandecki M, et al. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoiesis and a high incidence of p53 mutations. *Leukemia* 1995;9:370-81.
- 7) Merlat A, Lai JL, Sterkers Y, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 17p deletion. A report on 25 cases. *Leukemia* 1999;13:250-7.
- 8) Bernasconi P, Boni M, Cavigliano PM, et al. Acute myeloid leukemia (AML) having evolved from essential thrombocythemia (ET): distinctive chromosome abnormalities in patients treated with pipobroman or hydroxyurea. *Leukemia* 2002;16:2078-83.
- 9) Radaelli F, Mazza R, Curioni E, Ciani A, Pomati M, Maiolo AT. Acute megakaryocytic leukemia in essential thrombocythemia: an unusual evolution? *Eur J Haematol* 2002;69:108-11.
- 10) Vianelli N, Baravelli S, Gugliotta L. Acute megakaryoblastic transformation of essential thrombocythemia. *Haematologica* 1996;81:288-9.
- 11) Geurts van Kessel A, dos Santos NR, Simons A, et al. Molecular cytogenetics of bone and soft tissue tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;95:67-73.
- 12) de Bruijn DR, dos Santos NR, Thijssen J, et al. The synovial sarcoma associated protein SYT interacts with the acute leukemia associated AF10. *Oncogene* 2001;20:3281-9.