

## 혈액 종양 환자에서 관찰되는 체질성 염색체 이상의 빈도와 종류

허정원 · 정화순

이화여자대학교 의과대학 진단검사의학교실

### Incidence and Types of Constitutional Chromosomal Abnormalities in Patients with Hematologic Malignancies

Jungwon Huh, M.D. and Whasoon Chung, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** It is important to distinguish between the constitutional and acquired chromosomal abnormality in bone marrow of the patients with the hematologic malignancies, since the constitutional chromosomal abnormality will be continuously observed, even though in remission status of the disease. In this study, we investigated the incidence and types of constitutional chromosomal abnormalities in patients with the hematologic malignancies.

**Methods :** This study included 396 patients with benign hematologic disorders and 634 with hematologic malignancies. The cytogenetic analysis of bone marrow aspirates were performed by direct or/and short term culture (24-48 hours). The constitutional chromosomal abnormality was confirmed by phytohemagglutinin-stimulated 72 hour culture with peripheral blood lymphocytes.

**Results :** The incidence of constitutional chromosomal abnormalities was 2.8% in patients with benign hematologic disorders and 2.4% in patients with hematologic malignancies. Among the patients with constitutional chromosomal abnormalities and hematologic malignancies, 12 were males and 3 females. Eleven patients had an age greater than 20 years. One patient had trisomy 21, 1 reciprocal translocation, 1 robertsonian translocation, 3 sex chromosome aneuploidy and 9 inv(9). Two patients showed both constitutional and acquired chromosomal abnormalities on the same chromosome. The constitutional chromosomal abnormality was continuously observed in remission status of hematologic malignancies.

**Conclusions :** The incidence of the constitutional chromosomal abnormalities was low in patients with hematologic malignancies, but the chromosome study with peripheral blood or skin fibroblasts may be necessary for determining accurate cytogenetic response during follow up. (*Korean J Lab Med* 2006;26:64-9)

**Key Words :** Constitutional chromosomal abnormality, Bone marrow, Hematologic malignancies

## 서 론

체질성 염색체 이상은 모든 조직의 세포에서 동일하게 존재하

는 염색체 이상으로 출생 시부터 관찰된다. 획득성 염색체 이상은 출생 시 염색체 이상이 없었으나, 질환이 발생함에 따라 염색체 이상이 획득되는 것으로, 질환이 발생한 조직에서만 특이적으로 관찰된다.

체질성 염색체 이상 유무를 확인하고자 할 때는 말초혈액 또는 피부섬유세포에 phytohemagglutinin (PHA) 자극제를 첨가하여 세포 배양을 해서 확인할 수 있다[1]. 골수에서 관찰된 염색체 이상이 후천적 이상이라면 PHA로 자극시킨 세포배양에서는 정상 핵형으로 관찰되며, 체질성 염색체 이상인 경우는 골수에서

접 수 : 2005년 10월 27일      접수번호 : KJLM1898  
수정본접수 : 2006년 1월 25일  
게제승인일 : 2006년 1월 25일  
교 신 저 자 : 허 정 원  
우 158-710 서울시 양천구 목동 911-1  
이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 진단검사의학과  
전화 : 02-2650-5320, Fax : 02-2650-5091  
E-mail : JungWonH@ewha.ac.kr

관찰되었던 동일한 비정상 핵형이 말초혈액 또는 피부섬유세포에서도 관찰된다.

체질성 염색체 이상이 유전자의 소실이나 획득이 없는 균형 재배열(balanced rearrangement)인 경우, 또는 대부분이 정상세포이고 비정상세포가 소수 존재하는 모자이시즘인 경우는 표현형이 정상인 경우가 많다[2, 3]. 따라서 본인이 체질성 염색체 이상을 가지고 있는지 모르고 지내다가 혈액 종양으로 인해 골수 염색체 검사가 의뢰되었을 때 우연히 발견되는 경우가 있다.

혈액 종양 환자의 골수 검체에서 관찰된 염색체 이상이 체질성 염색체 이상인지 후천적으로 획득된 염색체 이상인지 감별하는 것이 중요한데, 체질성 염색체 이상이라면 혈액 종양이 관해에 도달한 시기에도 염색체 이상이 골수에서 지속적으로 관찰되기 때문이다. 또한 체질성 염색체 이상이 있는 본인과 가족들은 유전학적 상담이 필요할 수도 있다.

국내 문헌 중 혈액종양 환자에서 체질성 염색체 이상이 관찰되었던 몇몇 증례 보고들이 있으나[4-7], 종합적으로 분석한 국내 문헌은 없다. 이에 저자들은 혈액 종양으로 의뢰된 골수 검체에서 체질성 염색체 이상이 관찰되는 빈도와 종류를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

1998년 6월부터 2005년 7월까지 골수 검체로 염색체 검사가 의뢰되었던 396명의 양성 혈액 질환 환자와 634명의 혈액 종양 환자를 대상으로 하였다. 혈액종양 환자는 급성백혈병 환자 220명, 골수이형성증후군 62명, 만성골수구성백혈병 77명, 만성골수구성식성질환 69명, 다발성골수종 73명, 만성림프구성식성질환 12명, 악성림프종 121명이 포함되었다.

### 2. 염색체 검사

골수의 염색체 검사는 직접법 또는 세포분열 자극제를 첨가하지 않고 24시간 내지 48시간 세포 배양 후 중기세포를 관찰하였다. 체질성 염색체 이상 존재 여부를 확인하기 위한 말초혈액 염색체 검사는 PHA가 첨가된 배지에서 72시간 배양 후 관찰하였다. G-분염법으로 염색한 후 가능한 20개 이상의 중기세포를 관찰하였으며, 염색체 핵형 표기는 ISCN 1995 (International System for Human Cytogenetic Nomenclature 1995)[8]에 따랐다. 클론성이 있는 염색체 이상은 동일한 구조적 이상 또는 획득이 2개 이상의 중기세포에서 관찰될 때, 또는 동일한 염색체가 3개 이상의 중기세포에서 소실된 경우로 정의하였다.

### 3. 형광동소교잡법 검사

1명 환자는 골수에서 XY와 XYY 세포가 관찰되었고 말초혈

액에서는 XY 세포만 관찰되었는데, XYY 세포가 소수 존재하는 섞임증(mosaicism)을 배제하기 위해, 성염색체에 대한 형광동소교잡법을 시행하였다. 형광동소교잡법은 말초혈액으로 X/Y probe (Vysis, Downer Grove, IL, USA)를 사용하여 제조사에서 지시한 방법대로 시행하였다. 간기세포 500개를 핵형분석기(Cytovision, Applied Imaging International Ltd, UK)로 관찰하였으며, XYY 형광 신호에 대한 정상 상한치(cutoff)는 0% 기준으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 양성 혈액 질환 환자에서 체질성 염색체 이상의 빈도와 종류

396명 환자 중 체질성 염색체 이상의 빈도는 2.8% (11/396)였으며, 종류는 inv(9)가 9명, XXY 1명, der(13;14) 1명이었다.

### 2. 혈액 종양 환자에서 체질성 염색체 이상의 빈도와 종류 (Table 1, 2)

혈액종양 환자 634명 중 15명(2.4%)에서 체질성 염색체 이상이 관찰되었으며, 종류는 inv(9)(p11q13)의 빈도가 가장 높았고(60%), 그 다음은 성염색체 수적 이상의 빈도가 높았다(20%).

### 3. 체질성 염색체 이상을 가진 혈액 종양 환자의 특징 (Table 3)

#### 1) 성별, 나이

혈액종양 환자 15명에서 체질성 염색체 이상이 관찰되었으며 이 중 12명은 남자, 3명은 여자였고 11명은 20세 이상이였다.

#### 2) 체질성 염색체 있었던 환자의 추적 관찰 결과

혈액종양이 관해에 도달했을 때도 체질성 염색체 이상은 지속적으로 관찰되었다(case 5, 6, 9, 10, 12).

**Table 1.** Incidence of constitutional chromosomal abnormality in patients with hematologic malignancies

Disorders	% (No.)
Overall	2.4 (15/634)
Acute leukemia	2.7 (6/220)
MDS	3.2 (2/62)
CML	3.9 (3/77)
MPD	0.0 (0/69)
MM	1.4 (1/73)
CLPD	8.3 (1/12)
ML	1.7 (2/121)

Abbreviations: MDS, myelodysplastic syndrome; CML, chronic myelogenous leukemia; MPD, myeloproliferative disorder; MM, multiple myeloma; CLPD, chronic lymphoproliferative disorder; ML, malignant lymphoma.

### 3) 체질성 이상과 후천적 이상이 동일한 염색체에서 관찰된 환자 (Fig. 1)

1명의 급성백혈병 환자(case 2)에서 2번과 6번 염색체에 이상이 관찰되었는데, PHA 자극제를 첨가하여 말초혈액 염색체 검사를 시행한 결과, 2번과 6번 장완의 전좌는 체질성 이상이고, 6번 염색체 단완에 2번 염색체 단완이 삽입된 형태는 후천적 이상이

었다.

또한 만성골수구성백혈병 환자(case 8)에서 inv(9)가 있었던 동일한 9번 염색체에 t(9;22)이 발생하여 der(9)t(9;22) 염색체 모양이 전형적인 der(9)t(9;22)의 모양과 달랐다.

### 4) 성염색체 수적 이상이 있었던 환자의 특징

1명 환자(case 5)는 골수 염색체 검사에서 47,XXY 세포와 46,XY가 모두 관찰되었는데, 말초혈액 염색체 검사를 시행한 결과는 46,XY 세포만 관찰되었다. XYY 세포가 소수 존재하는 쉬 임증을 배제하기 위해 말초혈액 검체에서 형광동소교잡법을 시행한 결과 XYY에 해당하는 신호가 2.8% 관찰되었다.

**Table 2.** Incidence of constitutional chromosomal abnormality according to the types of chromosomal aberrations in 15 patients

Chromosomal aberrations	% (No.)					
	This study	Ref [9]*	Ref [10]	Ref [11]	Ref [12]	Ref [13]
+21	7 (1)	-	48	11	71	45
Reciprocal translocation	7 (1)	28	2	44	4	13
Robertsonian translocation	7 (1)	10	19	-	17	18
Sex chromosome aneuploidy	20 (3)	44	29	44	8	16
inv(9)	60 (9)	-	0	0	0	7

\*This study excluded patients with trisomy 21 or inv(9).  
Abbreviation: Ref, reference.

## 고 찰

혈액종양 환자에서 체질성 염색체 이상의 빈도는 0.6-1.3%로 보고되며[9-13]. 본 연구 결과는 2.4%였고, inv(9)의 빈도가 가장 높았다(60%)(Table 2). 다른 연구 결과에서는 inv(9)의 빈도가 낮았거나[10-13], inv(9)가 있었던 환자를 연구 대상에서 제외 하였으며[9], trisomy 21의 빈도가 상대적으로 높았다(Table 2)

**Table 3.** Characteristics of 15 patients with constitutional chromosomal abnormality

No. case	Age/ Sex	Diagnosis	Karyotype	
			Peripheral blood	Bone marrow
1	1D/M	Acute leukemia	47,XY,+21	47,XY,+21c[20]
2	1M/M	Acute leukemia	46,XY,t(2;6)(q37;q23)	46,XY,der(2)t(2;6)(q37;q23)c, der(6)ins(6;2)(p21.3;p13p24)t(2;6)(q37;q23)c[20]
3	66/F	MM	45,XX,der(13;14)(q10;q10)	45,XX,der(13;14)(q10;q10)c[20]
4	36/M	No BM involvement of ML	47,XXY[88]/48,XXXY[1]/46,XY[11]	47,XXYc[20]
5	47/M	MDS	46,XY (FISH, XYY 2.8%)	47,XXYc[4]/46,XY[20]
		Normocellular (6 Mo)		47,XXYc[2]/46,XY[18]
6	25/M	Known CML	47,XXX	47,XXYc,t(9;22)(q34;q11.2)[17]/47,XXYc[3]
		CR (3 Mo)		47,XXYc[20]
7	24/M	Known CML	46,XY,inv(9)(p11q13)	46,XY,inv(9)(p11q13)c,t(9;22)(q34;q11.2)[20]
		CR (15 Mo)		46,XY,inv(9)(p11q13)c,t(9;22)(q34;q11.2)[4]/46,XY,inv(9)(p11q13)c[16]
8	52/M	CML	Not tested	46,XY,der(9)inv(9)(p11q13)ct(9;22)(q34;q11.2),der(22)t(9;22)[20]
9	30/F	Acute leukemia	46,XX,inv(9)(p11q13)	46,XX,del(7)(q33),t(8;21)(q22;q22),inv(9)(p11q13)c
		CR (2 Mo)		46,XX,inv(9)(p11q13)c[20]
10	25/F	Acute leukemia	46,XX,inv(9)(p11q13)	46,XX,inv(9)(p11q13)c[20]
		CR (1 Mo)		46,XX,inv(9)(p11q13)c[9]
11	3/M	Acute leukemia	46,XY,inv(9)(p11q13)	46,XY,inv(9)(p11q13)c[20]
12	15/M	Acute leukemia	46,XY,inv(9)(p11q13)	46,XY,inv(9)(p11q13)c[20]
		CR (1 Mo)		46,XY,inv(9)(p11q13)c[4]
13	34/M	MDS	46,XY,inv(9)(p11q13)	46,XY,inv(9)(p11q13)c,del(20)(q13.1)[12]
		Persistent (1 yr)		46,XY,inv(9)(p11q13)c,del(20)(q13.1)[25]/47,idem,+8[1]/48,idem,+8,+9[2]
14	52/M	CLPD	46,XY,inv(9)(p11q13)	46,XY,inv(9)(p11q13)c,t(16;17)(p13.3;q21)[16]/46,XY,inv(9)(p11q13)c[4]
15	52/M	No BM involvement of ML	46,XY,inv(9)(p11q13)	46,XY,inv(9)(p11q13)c[20]

Abbreviations: CR, complete remission; D, days; Mo, months; yr, years; MM, multiple myeloma; ML, malignant lymphoma; MDS, myelodysplastic syndrome; CML, chronic myelogenous leukemia; CLPD, chronic lymphoproliferative disorder.

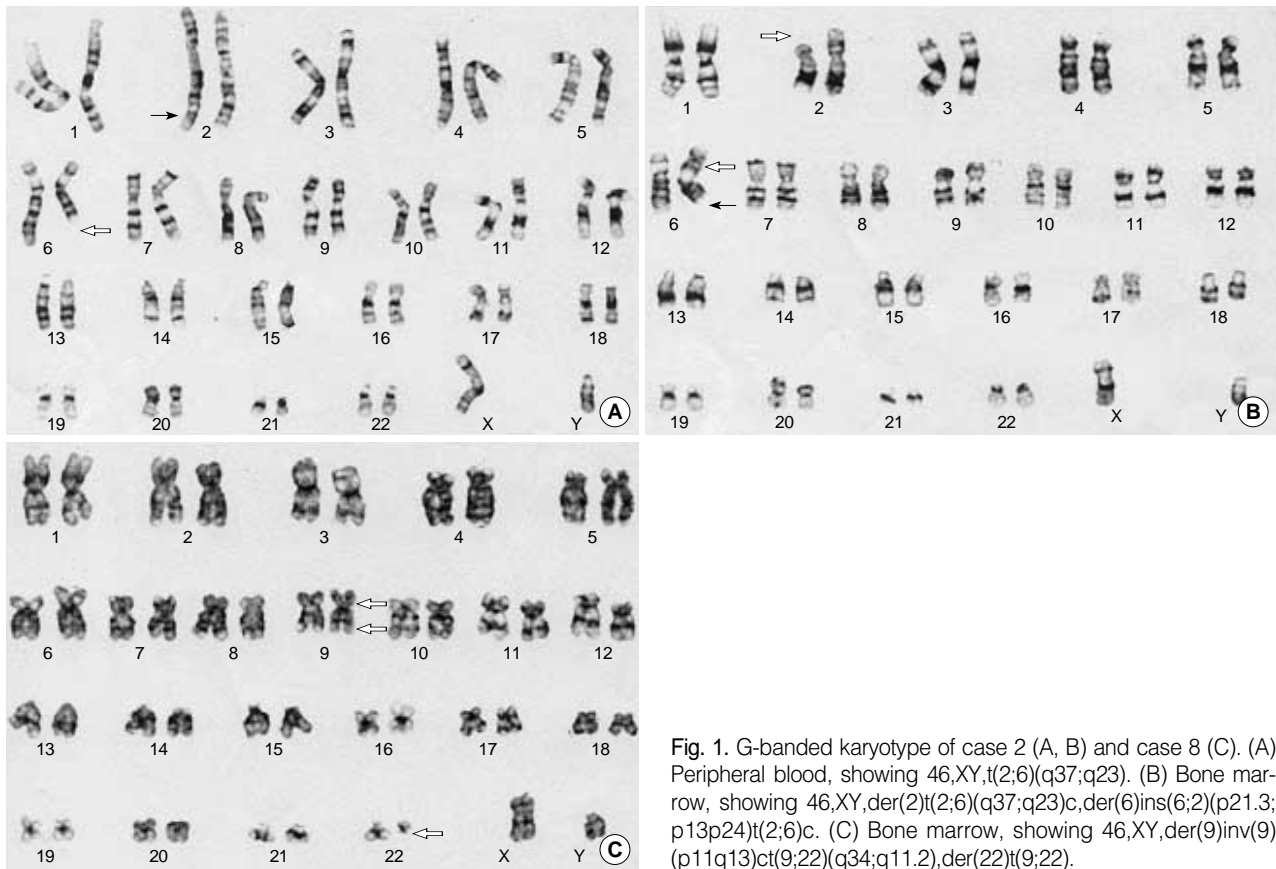


Fig. 1. G-banded karyotype of case 2 (A, B) and case 8 (C). (A) Peripheral blood, showing 46,XY,t(2;6)(q37;q23). (B) Bone marrow, showing 46,XY,der(2)t(2;6)(q37;q23)c,der(6)ins(6;2)(p21.3;p13p24)t(2;6)c. (C) Bone marrow, showing 46,XY,der(9)inv(9)(p11q13)ct(9;22)(q34;q11.2),der(22)t(9;22).

[10-13]. 본 연구에서 inv(9)를 가진 환자들을 제외하면, 체질성 염색체 이상이 관찰되는 빈도는 혈액종양 환자 중 0.9%로 다른 보고와 비슷하였다. 또한 혈액종양 환자와 양성 혈액 질환 환자의 체질성 염색체 이상의 빈도(2.4% vs 2.8%)는 차이가 없었으며, 두 군에서 모두 inv(9)의 빈도가 가장 높았다. 본 결과에서 inv(9) 외에 다른 체질성 염색체 이상의 증례수가 너무 적어 추후 연구가 필요한 것으로 생각한다.

혈액 종양의 발생이 체질성 염색체 이상과 연관성이 있는지에 대한 연구들을 살펴보면, 다운증후군 환자는 선천성 백혈병과 일과성 골수증식증의 발생 빈도가 높았다[14-17]. 또한 클라인펠터 증후군은 비호치킨림프종의 발생과 연관성이 높은 것으로 보고하였다[18, 19]. 본 연구에서도 +21이 관찰되었던 환자는 급성백혈병 환자였고(Table 3, case 1), 47,XXY가 관찰되었던 환자는 비호치킨림프종이 있었다(Table 3, case 4). 그러나 trisomy 21과 XXY 염색체 이상을 제외하고는 혈액종양 환자와 일반 정상 집단에서 체질성 염색체 이상의 빈도는 차이가 없다고 보고하였으며[9, 12], 본 연구의 혈액 종양 환자와 양성 혈액 질환 환자에서도 빈도에 차이가 없었다.

체질성 염색체 이상 중 47,XXY, der(13;14), inv(9)(p11q13)와 같은 이상은 표현형에 특별한 이상을 초래하지 않지만[3, 20], 골수에서 관찰된 염색체 이상이 체질성인지 후천성인지 감별하는 것은 중요하다. 왜냐하면 체질성 염색체 이상은 혈액 종양에 관해

에 도달한 시기에도 골수에서 지속적으로 관찰되기 때문이며 세포 유전학적 관해 판정시 이를 고려해야 한다. 본 연구에서도 관해에 도달한 혈액종양 환자에서 체질성 염색체 이상은 지속적으로 관찰되었다(Table 3, case 5, 6, 9, 10, 12). 따라서 진단시 관찰된 염색체 이상이 체질성 염색체 이상인지 후천적 염색체 이상인지 확인을 해야 추적 관찰시 세포유전학적 관해 여부를 정확히 판단할 수 있을 것이다.

inv(9)는 정상 변이형과 연관된 체질성 염색체 이상 중 가장 흔하며, 혈액 종양과 연관된 특이적인 염색체 이상이 아니므로, 골수에서 inv(9)가 관찰되었을 경우 체질성 염색체 이상일 가능성이 높다. 또한 혈액종양 환자에서 로버트슨 전좌가 후천적으로 발생했던 보고가 있으나[21], 비상동염색체로 이루어진 로버트슨 전좌는 거의 대부분이 체질성 염색체 이상이다[22, 23]. 이와 같이 inv(9) 또는 로버트슨 전좌 같은 염색체 이상이 골수에서 관찰될 경우는 체질성 염색체 이상일 가능성이 높지만, 성염색체의 수적 이상은 체질성인지 후천성인지 판단하기 어렵다. 일반적으로 혈액 종양에서 성염색체의 수적 이상은 단독으로 발생하기 보다는 일차적 염색체 이상 외에 성염색체의 수적 이상이 이차적으로 동반되는 경우가 많다. 그러나 드물게 혈액종양 환자에서 후천적 염색체 이상 중 하나로 성염색체의 수적 이상이 단독으로 관찰될 수도 있는 것으로 보고하였다[24, 25]. 예를 들면 45,X,-X, 47,XX,+X, 47,XY,+Y 등과 같이 다른 염색체 이상을 동반하지 않고 성염색

체의 수적 이상이 단독으로 혈액종양 환자에서 관찰될 수 있다. 따라서 X 염색체가 2개, Y 염색체가 1개 관찰될 때 클라인펠터 증후군인지, 아니면 X 염색체가 후천성 염색체 이상 중 하나로 획득된 것인지 감별하는 것이 중요하다. 본 연구에서 성염색체 수적 이상이 있었던 환자는 3명이었는데(Table 3, case 4-6), 그 중 2명은 성염색체의 수적 이상이 단독으로 관찰되었다. 말초혈액 염색체 검사를 통해 모두 체질성 염색체 이상임을 확인하였다. 2명 환자는 XYY 증후군 때문에 Y가 2개 관찰되었고, 혈액 종양이 관해에 도달한 시기에도 Y는 계속 2개로 관찰되었다(case 5, 6).

또한 체질성 염색체 이상과 후천적 염색체 이상이 동일한 염색체에 있을 경우 전형적인 염색체 이상 형태와 달라 핵형 판정과 체질성과 후천적 염색체 이상의 감별이 어려울 수 있다. 본 연구에 포함되었던 만성골수구성백혈병 환자(Table 3, case 8)는 inv(9)가 있었던 9번 염색체에 t(9:22)이 발생하여 전형적인 der(9)t(9:22)의 모양과 달랐다(Fig. 1). 또한 급성 백혈병 환자(Table 3, case 2)에서 관찰된 염색체 이상은 백혈병에 특이적인 염색체 이상이 아니어서, PHA를 첨가하여 말초혈액 염색체 검사를 추가로 시행하였으며, 동일한 염색체 위에 체질성 염색체 이상과 후천적 염색체 이상이 동시에 있음을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 다른 문헌에서도[26, 27], 골수이형성증후군 환자의 골수에서 관찰된 염색체 이상의 절단점(breakpoint)이 골수이형성증후군에 특이적인 위치가 아니어서, 말초혈액과 피부섬유세포 염색체 검사 결과, 체질성 이상임을 확인할 수 있었다. 이와 같이 혈액종양과 연관성 있는 특이적인 염색체 이상이 아닌 다른 이상이 관찰될 경우에는 체질성 염색체 이상이 동반되었을 가능성을 고려할 필요가 있다.

결론적으로 혈액종양 환자에서 체질성 염색체 이상이 관찰되는 빈도는 낮았지만, 성염색체의 수적 이상이 단독으로 관찰될 때 또는 혈액 종양과 연관된 특이적 염색체 이상이 아닌 다른 이상이 관찰될 때, 체질성 이상과 후천적 염색체 이상을 감별하기 어려웠다. 체질성 염색체 이상은 관해 여부와 무관하게 지속적으로 관찰되므로 추적 관찰 시 세포유전학적 관해 여부를 정확히 판단하기 위해서는 말초혈액 또는 피부섬유세포 염색체 검사를 추가로 시행하여 체질성과 후천성 염색체 이상을 감별하는 것이 필요하다.

## 요 약

**배경 :** 혈액 종양 환자의 골수 검체에서 관찰된 염색체 이상이 체질성인지 후천적으로 획득된 이상인지 감별하는 것은 중요하다. 이는 체질성 염색체 이상이 있는 환자에서는 혈액 종양의 관해 시기에도 염색체 이상이 지속적으로 관찰되기 때문이다. 저자들은 혈액 종양으로 의뢰된 골수 검체에서 체질성 염색체 이상이 관찰되는 빈도와 종류를 알아보고자 하였다.

**재료 및 방법 :** 연구 대상은 396명의 양성 혈액 질환 환자와 634명의 혈액 종양 환자를 포함하였다. 골수의 염색체 검사는 직접법 또는 세포분열 자극제를 첨가하지 않고 24시간 내지 48시간

세포 배양 후 중기세포를 관찰하였다. 말초혈액의 염색체 검사는 PHA가 첨가된 배지에서 72시간 배양 후 관찰하였다.

**결과 :** 체질성 염색체 이상은 양성 혈액 질환 환자에서 2.8% (11/396), 혈액 종양 환자 중 2.4% (15/634)에서 관찰되었다. 체질성 염색체 이상이 관찰되었던 혈액 종양 환자는 남자 12명, 여자 3명이었고, 11명 환자는 20세 이상이였다. 관찰된 염색체 이상의 종류는 +21 1명, 균형전좌 1명, 로버트슨 전좌 1명, 성 염색체 수적 이상 3명, inv(9) 9명이였다. 또한 2명의 환자에서 체질성 염색체 이상이 관찰되었던 동일한 염색체에 후천성 염색체 이상이 동시에 관찰되었다. 체질성 염색체 이상을 가지고 있었던 환자는 혈액 종양이 관해에 도달했을 때도 체질성 염색체 이상이 지속적으로 관찰되었다

**결론 :** 혈액종양 환자에서 체질성 염색체 이상이 관찰되는 빈도는 낮았지만, 체질성 염색체 이상은 관해 여부와 무관하게 지속적으로 관찰된다. 따라서 추적 관찰 시 세포유전학적 관해 여부를 정확히 판단하기 위해서 말초혈액 또는 피부섬유세포 염색체 검사를 추가로 시행하여 체질성과 후천성 염색체 이상을 감별하는 것이 필요하다.

## 참고문헌

1. Dewald GW, Ketterling RP, et al. eds. Cytogenetic studies in neoplastic hematologic disorders. In: McClatchey KD, ed. Clinical laboratory medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:667.
2. Gardner RJM and Sutherland GR. The origins and consequences of chromosome pathology. In: Gardner RJM and Sutherland GR, eds. Chromosome abnormalities and genetic counselling. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2004:36-43.
3. Van Dyke DL and Wiktor A. Clinical cytogenetics. In: McClatchey KD, ed. Clinical laboratory medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:589-635.
4. Choi YN, Chun JH, Oh SH, Lyu CJ, Yang CH, Kim KY. The clinical features and prognosis of leukemia in Down syndrome. Korean J Pediatr Hematol-Oncol 2002;9:186-92. (최예나, 전지현, 오승환, 유철주, 양창현, 김길영. 다운증후군과 동반된 백혈병 환자의 예후 및 임상분석. 대한소아혈액종양학회지 2002;9:186-92.)
5. Kim SE, Kim SH, Kim MY, Lee JN, Lee SY. Transient myeloproliferative disorder with mosaic Down syndrome. A case report. Korean J Hematol 2000;35:179-83. (김세은, 김상희, 김명유, 이정녀, 이순용. Mosaic Down 증후군에 동반된 일과성 골수증식장애. 대한혈액학회지 2000;35:179-83.)
6. Kye NY, Lee KH, Cha JK, Yoon HS, Song WK. A case of congenital acute megakaryoblastic leukemia with Down syndrome. J Korean Pediatr Soc 1997;40:578-83. (계난이, 이건희, 차재국, 윤혜선, 송원근.

- Down 증후군에 동반된 선천성 급성 거핵구성 백혈병 1예. 소아과 1997; 40:578-83.)
7. Kim SJ, Kook H, Cho D, Baek HJ, Shin MG, Song ES, et al. Constitutional pericentric inversion of chromosome 9 [inv(9)] in pediatric leukemia and stem cell transplantation. Korean J Pediatr Hematol-Oncol 2005;12:40-6. (김석주, 국훈, 조덕, 백희조, 신명근, 송은송 등. 소아백혈병과 조혈모세포이식에서 9번 염색체 체질성 완전 역위의 영향. 대한소아혈액종양학회지 2005;12:40-6.)
8. Mitelman F, ed. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: S. Karger, 1995.
9. Welborn J. Constitutional chromosome aberrations as pathogenetic events in hematologic malignancies. Cancer Genet Cytogenet 2004; 149:137-53.
10. Alimena G, Billstrom R, Casalone R, Gallo E, Mitelman F, Pasquali F. Cytogenetic pattern in leukemic cells of patients with constitutional chromosome anomalies. Cancer Genet Cytogenet 1985;16:207-18.
11. Benitez J, Valcarcel E, Ramos C, Ayuso C, Cascos AS. Frequency of constitutional chromosome alterations in patients with hematologic neoplasias. Cancer Genet Cytogenet 1987;24:345-54.
12. Cerretini R, Acevedo S, Chena C, Belli C, Larripa I, Slavutsky I. Evaluation of constitutional chromosome aberrations in hematologic disorders. Cancer Genet Cytogenet 2002;134:133-7.
13. Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Cytogenetic findings in leukemic cells of 56 patients with constitutional chromosome abnormalities. A cooperative study. Cancer Genet Cytogenet 1988;35:243-52.
14. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet 2000;355: 165-9.
15. Ravindranath Y. Down syndrome and leukemia: new insights into the epidemiology, pathogenesis, and treatment. Pediatr Blood Cancer 2005;44:1-7.
16. Ravindranath Y. Down syndrome and acute myeloid leukemia. The paradox of increased risk for leukemia and heightened sensitivity to chemotherapy. J Clin Oncol 2003;21:3385-7.
17. Massey GV. Transient leukemia in newborns with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer 2005;44:29-32.
18. Keung YK, Buss D, Chauvenet A, Pettenati M. Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome. a chance association? Cancer Genet Cytogenet 2002;139:9-13.
19. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. UK Clinical Cytogenetics Group. J Natl Cancer Inst 2005;97:1204-10.
20. Cross and Wolstenholme J. An introduction to human chromosome and their analysis. In: Rooney DE, ed. Human cytogenetics: constitutional analysis. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2001: 12-3.
21. Welborn J. Acquired Robertsonian translocations are not rare events in acute leukemia and lymphoma. Cancer Genet Cytogenet 2004; 151:14-35.
22. Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A, ed. Genetic disorders of the fetus: diagnosis, prevention and treatment. 4th ed. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1998;179-248.
23. Hecht F, Morgan R, Hecht BK. Robertsonian chromosome recombinants are rare in cancer. Cancer Genet Cytogenet 1988;35:79-81.
24. Mitelman F and Johansson B, eds. Mitelman database of chromosome aberrations in cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman> (Updated Feb 2003).
25. Abruzzese E, Rao PN, Slatkoff M, Cruz J, Powell BL, Jackle B, et al. Monosomy X as a recurring sole cytogenetic abnormality associated with myelodysplastic diseases. Cancer Genet Cytogenet 1997;93: 140-6.
26. Ganly P, McDonald M, Spearing R, Morris CM. Constitutional t(5;7) (q11;p15) rearranged to acquire monosomy 7q and trisomy 1q in a patient with myelodysplastic syndrome transforming to acute myelocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet 2004;149:125-30.
27. Hu J, Shekhter-Levin S, Shaw PH, Bay C, Kochmar S, Surti U. A case of myelodysplastic syndrome with acquired monosomy 7 in a child with a constitutional t(1;19) and a mosaicism for trisomy 21. Cancer Genet Cytogenet 2005;156:62-7.