

## BCR-ABL 융합유전자 b3a2형을 보인 양표현형 급성백혈병: 증례 및 문헌고찰

최현우<sup>1</sup> · 신명근<sup>1</sup> · 김형준<sup>2</sup> · 이일권<sup>2</sup> · 윤주현<sup>2</sup> · 김혜린<sup>2</sup> · 김여경<sup>2</sup> · 윤형기<sup>1</sup> · 조 덕<sup>1</sup> · 기승정<sup>1</sup> · 신종희<sup>1</sup> · 서순팔<sup>1</sup> · 양동욱<sup>1</sup>

전남대학교 의과대학 진단검사의학교실 및 화순전남대학교병원 진단검사의학과, 조혈계질환 유전체 연구센터<sup>2</sup>

### Biphenotypic Acute Leukemia with *BCR-ABL* mRNA Transcript b3a2 Type: A Case Report with Review of the Literature

Hyun-Woo Choi, M.D.<sup>1</sup>, Myung-Geun Shin, M.D.<sup>1</sup>, Hyeoung-Joon Kim, M.D.<sup>2</sup>, Il-Kwon Lee, Ph.D.<sup>2</sup>, Ju-Hyun Yun, M.S.<sup>2</sup>,  
Hye-Ran Kim, M.S.<sup>2</sup>, Yeo-Kyeong Kim, M.D.<sup>2</sup>, Hyeong-Kee Yun, M.D.<sup>1</sup>, Duck Cho, M.D.<sup>1</sup>, Seung-Jung Kee, M.D.<sup>1</sup>,  
Jong-Hee Shin, M.D.<sup>1</sup>, Soon-Pal Suh, M.D.<sup>1</sup>, and Dong-Wook Ryang, M.D.<sup>1</sup>

Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School and Chonnam National University Hwasun Hospital;  
Genome Research Center for Hematopoietic Disease, Chonnam National University Hwasun Hospital<sup>2</sup>, Hwasun, Korea

Biphenotypic acute leukemia (BAL) is a subtype of leukemia of ambiguous lineage in the World Health Organization classification system. About one third of the cases have the Philadelphia chromosome, and some cases are associated with other structural abnormalities involving 11q23. BAL is known to have a poor prognosis in both children and adults. According to the previously reported BAL cases with positive *BCR-ABL* fusion gene, most of the *BCR-ABL* mRNA transcript type was e1a2. So, we describe here a 30-year-old adult BAL case with the karyotype 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2) resulting in a very rare b3a2 type of *BCR-ABL* mRNA transcript. (*Korean J Lab Med* 2006;26:249-54)

**Key Words :** Biphenotypic acute leukemia (BAL), Ph chromosome, *BCR-ABL* mRNA transcript

## 서론

급성 백혈병은 두 개의 큰 군으로는 구분되는데, 급성 골수구성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)이 약 48%, 그리고 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoid leukemia, ALL)이 약 46%를 차지한다[1]. 드물게 한쪽은 골수구계이고 다른 한쪽은 림프구계인 두 개의 아세포군을 갖는 경우와 한 개의 아세포군에서 골수구와 림프구계의 항원을 함께 갖고 있는 경우 등 세포의 기원을

정확하게 판단할 수 없을 때가 있다. 새로운 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)의 분류체계에서는 전자를 양계통성 급성 백혈병(bilineal acute leukemia)라고 명명하였으며, 후자는 양표현성 급성 백혈병(biphenotypic acute leukemia, BAL)이라고 명명하였다. 그리고 이들을 '모호한 계통의 급성 백혈병(acute leukemia of ambiguous lineage)'의 아류형으로 분류하였다[2]. 일반적으로 BAL은 European Group for the Immunological Characterization of Acute Leukemias (EGIL)에서 발표한 항원의 계열 특이성에 따라 점수를 매긴 평점시스템(scoring system)이 진단에 흔히 이용된다[3]. BAL과 관련된 염색체 이상으로는 1/3 가량에서 필라델피아(Ph) 염색체가 양성이며 때로는 11q23과 관련된 이상이 관찰된다[4]. 이미 보고된 Ph 염색체 양성 BAL 증례들 중 *BCR-ABL* 융합 유전자의 절단위치를 확인한 증례들의 경우 대부분 e1a2형이었다[5, 6]. 저자들은 Ph 염색체가 양성 이면서 b3a2형의 절단위치를 갖는 흔하지 않은 BAL 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접 수 : 2006년 2월 14일      접수번호 : KJLM1925  
수정본접수 : 2006년 6월 7일  
게재승인일 : 2006년 6월 9일  
교신저자 : 신명근  
우 519-809 전남 화순군 화순읍 일심리 160  
화순전남대학교병원 진단검사의학과  
전화 : 061-379-7950, Fax : 061-379-7984  
E-mail : mgshin@chonnam.ac.kr

\*본 논문은 2004년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음(KRF-2004-041-E00273).

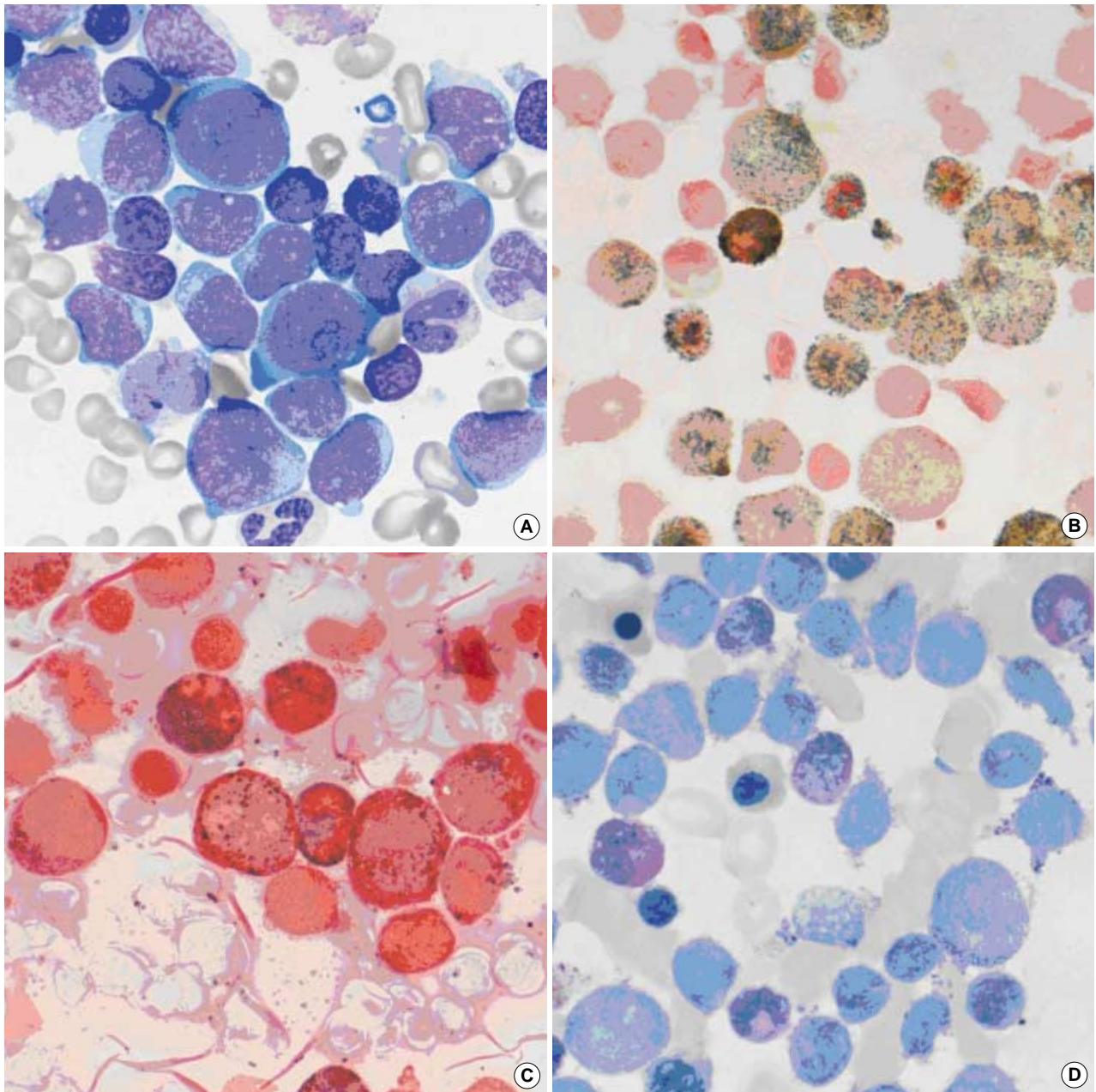
## 증례

**환자 :** 30세 남자

**현병력 :** 평소 건강하게 지내던 자로 2개월 전부터 보행 시 호흡곤란이 있었으며 2주 전부터 증상이 악화되었다. 타 병원에서 실시한 말초혈액검사에서 이상 소견을 보여 확진 및 치료를 위하여 본원에 내원하였다.

**이학적 소견 :** 결막은 창백했고, 간비종대는 관찰되지 않았으며, 림프절 종창도 없었다.

**검사소견 :** 말초혈액검사에서 백혈구  $99.29 \times 10^9/L$ , 혈색소 7.0 g/dL, 혈소판  $128 \times 10^9/L$ 였고, 말초혈액 도말검사에서 아세포가 약 80%였다. 골수도말검사에서 약 90%의 세포들은 림프구 크기의 작은 아세포에서 세포질이 풍부하고 뚜렷한 핵소체를 갖는 큰 아세포까지 다양한 크기의 아세포들로 구성되어 있었다. 골



**Fig. 1.** Leukemic cell morphology and special stain. (A) Leukemic blasts were variable in size and morphology with small lymphoid like blasts and larger blasts having irregular nuclei, prominent nucleoli and abundant cytoplasm from bone marrow aspirate smear (Wright stain,  $\times 1,000$ ). (B) Positive reaction for myeloperoxidase stain ( $\times 1,000$ ) and (C) sudan black B stain ( $\times 1,000$ ). (D) Fine granular and diffuse positive reaction for periodic acid Schiff stain ( $\times 1,000$ ).

수도말에 대한 특수 염색검사에서 myeloperoxidase 염색과 sudan black B 염색에서 작은 크기와 큰 크기의 아세포에서 양성, periodic acid Schiff 염색에서도 거친 과립형에서부터 미만성 과립형으로 양성, 그리고 alpha-naphtyl butyrate esterase 염색에서는 음성 소견이었다(Fig. 1). 골수검체로 시행한 면역표지자검사항 HLA-DR 99.9%, CD34 99.7%, CD13 35.5%, CD33 11.9%, CD117 1.5%, CD14 0%, CD41 1.7%, CD56 0.9%, CD64 1.0%, CD2 0.8%, CD5 8.3%, CD7 48.3%, CD10 96.9%, CD19 98.4%, CD20 0.6%, CD22 27.7%의 발현양상을 보였다.

**염색체검사 소견 :** 골수 염색체 검사는 ethidium bromide를 첨가하여 24시간 배양하였고 G-분염법을 이용하였다. 핵형분석은 ISCN 1995[7]에 따랐고, 20개의 분열 중기세포를 분석한 결과 20개 모두에서 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2) 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

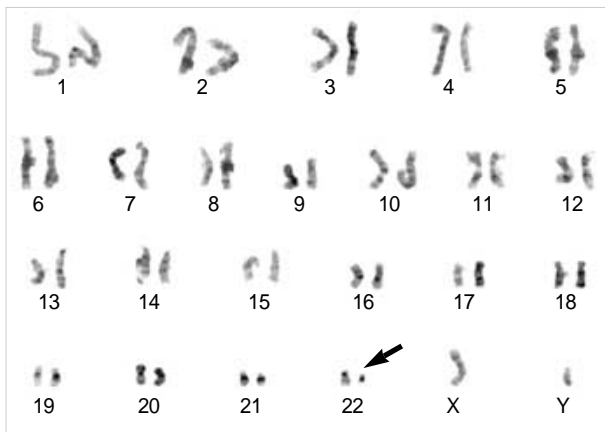


Fig. 2. All 20 analyzed metaphases using G-banding method had t(9;22)(q34;q11).

**형광동소교잡법(fluorescence in situ hybridization, FISH) :** 환자의 간기 염색체를 대상으로 LIS BCR/ABL ES Dual Color Translocation Probe (Vysis, Downers Grove, IL)를 이용하여 FISH를 시행하였다. 염색체 슬라이드와 probe의 DNA 변성 및 보합 결합과정을 거친 뒤 검출은 형광현미경으로 300개의 세포를 분석하였고, 각 세포당 나타나는 형광 signal 수를 분석하여 다음과 같이 보고하였다: nuc ish 9q34(ABLx2),22q11.2(BCRx2) [40]/nuc ish 9q34(ABLx3),22q11.2(BCRx2)(ABLconBCRx1) [260].

**BCR-ABL 절단위치 분석 :** 역전사중합효소연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)[8]을 시행하여 AML에서 흔히 관찰되는 유전자 이상인 *CBFB-MYH11*, *AML1-ETO*, *PML-RAR $\alpha$* 과 ALL에서 흔히 관찰되는 유전자 이상인 *E2A-PBX1*, *TEL-AML1*, *BCR-ABL*의 융합유전자에 대

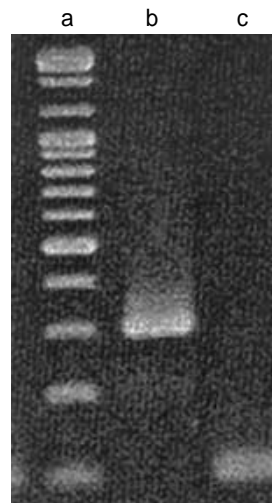


Fig. 3. Nested RT-PCR analysis for *BCR/ABL* chimeric mRNA disclosed b3a2 type (b, 305 bp), internal control of *ABL* gene (c, 105 bp) and marker (a, 100 bp ladder).

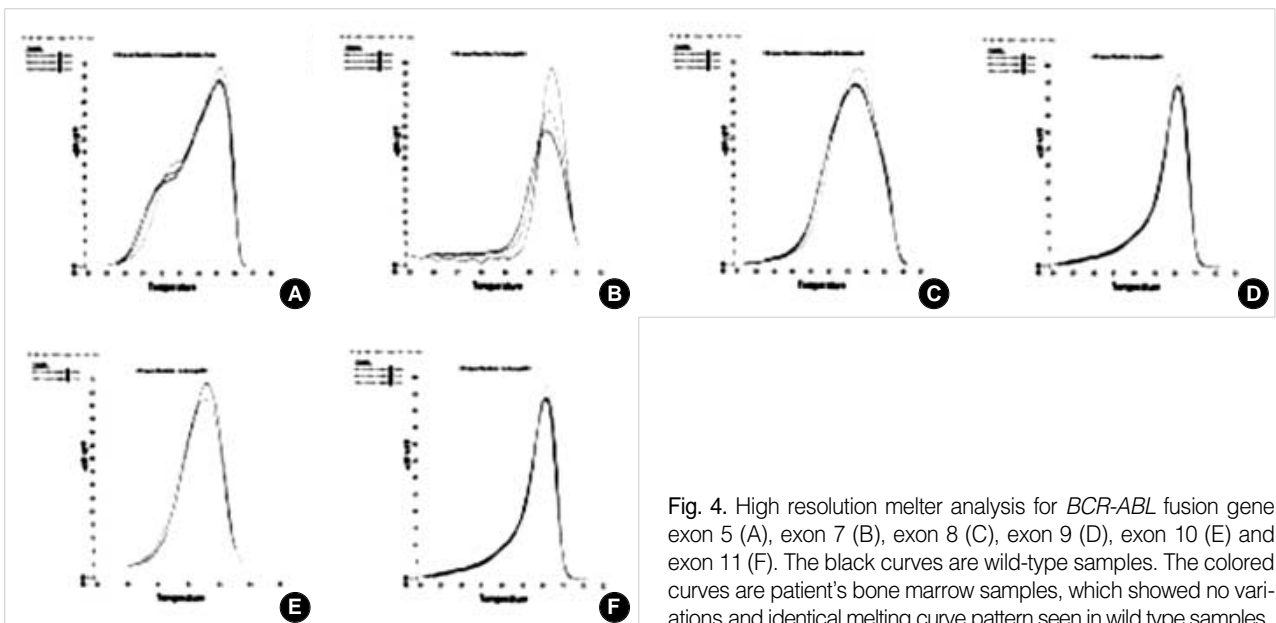


Fig. 4. High resolution melt analysis for *BCR-ABL* fusion gene exon 5 (A), exon 7 (B), exon 8 (C), exon 9 (D), exon 10 (E) and exon 11 (F). The black curves are wild-type samples. The colored curves are patient's bone marrow samples, which showed no variations and identical melting curve pattern seen in wild type samples.

**Table 1.** PCR primers and conditions for melter analysis of ABL kinase domain

Exons	Sequences	Tm (°C)	Amplicons (bp)
5	F : GCTGTGTAGTGAATTAAGGCTCA R : GAGGTAGACTTCCAGGCAGAT	56	458
7	F : GAAATTCCTTCTGCCATCAAGT R : AAATATTCCAACGAGGTTTTGT	58	420
8	F : AGTCCTCGTTGTCTTGTGG R : CTAGGCTGGGGCTTTTTGTA	56	280
9	F : ATGGGTGAACATTTTCTTTCTT R : AAGAGCAAGAAAGAGGCAGAAA	56	284
10	F : CTGCTGCAAAGGTAAGTATTTT R : GTACACACTCCTGCACAGTTGAA	56	312
11	F : TGTTGCTTTTCATTCTAGACTTTTC R : GATGGGTACTTTACCGTCTGAGA	56	199

해 검사하였다. 다른 5가지의 융합유전자는 음성이었으나, *BCR-ABL* 융합유전자가 양성으로 나왔고, 절단 위치에 따른 3가지 형태의 *BCR-ABL* mRNA transcript type b3a2 (305 bp), b2a2 (230 bp), e1a2 (197 bp) 중 b3a2형이 검출되었다(Fig. 3).

***BCR-ABL* 융합유전자 유전변이 검색 :** 치료를 시작하기 전에 imatinib 약제에 대한 내성을 나타내는 *BCR-ABL* 융합유전자 변이를 검색하기 위해 *ABL* tyrosine kinase 유전자의 6개 exon을 melter와 직접염기서열 분석을 시행하였다(Table 1). 분석결과 *BCR-ABL* 융합유전자 변이를 의심할 수 있는 양성소견을 얻지 못했다(Fig. 4). Imatinib 치료를 시작한 후의 유전자변이에 대한 검사는 아직 시행하지 않았다.

**치료 및 경과 :** 환자는 관해유도요법으로서 idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup>/일을 3일간(D1-D3) 정주하였고, N<sup>4</sup>-behenoyl-1-D-arabino-furanosylcytosine (BH-AC) 300 mg/m<sup>2</sup>/일을 7일간(D1-D7) 정주하였다. 관해유도요법 후 32일째 시행한 골수 검사 소견에서 일부 미성숙백혈구세포의 군집이 관찰되었으나, FISH 검사에서 *BCR-ABL* 융합유전자는 관찰되지 않았다. 현재 환자는 관해 후 치료로서 imatinib mesylate 600 mg을 경구 투여받고 있다.

## 고 찰

BAL은 드문 질환이며, 이에 대한 엄격한 진단기준은 최근에서야 확립되었다. 급성 백혈병에서의 정확한 빈도는 알 수 없으나, 대략 4% 정도인 것으로 알려져 있다[9]. BAL의 원인은 아직까지 알려져 있지 않으며, 환경독소와 방사능노출 등에 의해 이차적으로 발생할 수 있다[2]. BAL의 임상적 특징은 골수부전과 관련된 것들이며, 주로 피로, 감염과 출혈이상 등이 나타난다. BAL은 소아를 포함한 어떠한 나이 대에서도 발생할 수 있으나, 성인에서 더 호발한다[6]. BAL 아세포의 형태는 일정하지 않으며, 아주 큰 성 과립 또는 Auer rod를 포함한 골수구계의 분화를 보이는 형태에서 림프구계 또는 미분화성 형태까지 매우 다양하다[9]. 골수구

**Table 2.** Summary of *BCR-ABL* mRNA transcript patterns from previously reported BAL cases and this case

No. Case	Age	FAB	Karyotype	Transcript	Outcome
1*	64	M0	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[23]	b2a2	Dead
2*	72	L2	46,XX,-7,t(9;22)(q34;q11)[28]	e1a2	Alive
3*	46	L2	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[31]	e1a2	Dead
4*	49	L2	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[27]	e1a2	Dead
5*	43	L2	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[36]	e1a2	Dead
6*	43	M1	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[34]	e1a2, b2a2	Alive
7-11 <sup>†</sup>	U	U	U	e1a2 (all)	U
12 <sup>‡</sup>	30		46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20]	b3a2	Alive

\*based on reference 6; <sup>†</sup>based on reference 5, <sup>‡</sup>this case.

Abbreviation: U, unknown.

계의 형태를 지닌 BAL 증례를 FAB (French-American-British) 분류로 구분해보면, 주로 M1 또는 M2로 구분되며, 가끔 M0, M4, M5, 또는 M7로 구분되기도 한다[6, 9]. 본 증례에서와 같이 큰 골수구계양 아세포와 작은 림프구계양 아세포가 함께 존재하는 경우도 흔히 관찰된다[9, 10]. BAL은 일반적으로 예후가 나쁘다고 알려져 있으며, 그 예후를 알려주는 세포유전학적 표지자들과의 관련성 때문에 정확한 진단이 필수적이다[4, 6, 11, 15]. BAL의 객관적인 기준에 의한 정의는 다른 계통의 면역표지자를 추가로 발현하는 ALL 또는 AML과의 감별을 위해 매우 중요하다. EGIL 그룹은 1997년도에 Matutes 등이 제안했던 BAL 진단을 위한 면역표지자 평점시스템[9]을 수정하여 1998년도에 새로운 평점시스템[3]을 제안하였다. 이는 백혈병세포가 표현하는 항원들의 골수구/림프구 특이성의 정도와 개수에 기준을 두었다. B-림프구 특이적인 표지자로는 CD79a, CD22, CytIgM을, T-림프구 특이적인 표지자로는 CD3, 항 티세포수용체(anti-T cell receptor, anti-TCR)를, 그리고 골수구 특이적인 표지자로는 골수세포과산화효소(myeloperoxidase, MPO) (세포화학적 검사 또는 유세포 검사)로 정하여 2점을 추가하였다. 이 기준으로 BAL은 골수구계의 점수와 어느 한 가지의 림프구계의 점수가 2점을 넘을 때 진단된다. 이 평점시스템의 결과는 4가지 군으로 나뉘어 진다. 가장 많은 60-70%를 차지하는 군은 골수구와 B-림프구계를 동시에 발현하는 군이며, 그 다음으로 많은 군은 골수구와 T-림프구계를 동시에 발현하는 군이다. T-림프구와 B-림프구계를 동시에 발현하는 군과 세 개의 세포계를 모두 발현하는 군은 드물다[6, 10, 11]. 이러한 BAL의 진단기준은 2001년도에 WHO의 혈액종양분류에도 적용되었다[2]. 본 증례는 B-림프구계 표지자인 CD10, CD19, CD22 (세포막 표면 항원)가 양성이므로 4점, 골수구계 표지자인 MPO (세포화학적 검사), CD13이 양성이므로 3점으로 계산하여 WHO에서 적용한 평점시스템을 이용하여 진단한 결과, 골수구와 B-림프구계를 동시에 발현하는 BAL로 진단하였다. BAL로 보고된 증례의 1/3에서 Ph 염색체가 관찰되었고, 이들은 대부분 면역표지자검사상 B-림프구계세포계인 CD10이 양성으로 나타난다. 어떤 증례들에서는 t(4;11)(q21;q23) 또는 다른 11q23 부위의 이

상이 관찰되었는데, 이들은 흔히 CD10이 음성으로 나타나며 단구계 세포군들이 함께 나타날 수도 있다. T-림프구와 골수구계 BAL은 보다 복잡한 다른 염색체들의 이상이 관찰되며, 면역글로불린 중쇄(immunoglobulin heavy chain, IgH) 또는 TCR 유전자의 재배열 또는 결실이 관찰되기도 한다[12]. BAL은 많은 증례들에서 유도 항암요법에 내성을 보이며 완전관해가 된 경우에서도 재발할 확률이 높다. 이 질환의 치료 방법은 아직까지 정확히 정해지진 않았으나, 대부분의 경우 아세포의 형태에 따라 AML 또는 ALL의 항암요법을 시작하여 완전관해에 이르면 바로 조혈모이식을 이용한 강화요법으로 들어가는 방법을 사용한다. 성인에서의 BAL의 예후는 AML 또는 ALL의 경우보다 훨씬 나쁘다. 한 연구에서는 환자수가 적었으나, 4년 생존율이 약 8%라고 보고되었다[6]. 이 보고에서 좋은 예후를 보인 경우는 나이가 60세 미만인 경우, Ph 염색체가 없는 경우와 완전관해에 도달한 경우 등이었다[13]. BCR-ABL 융합유전자는 CML의 95% 이상에서 나타나는 특징적인 소견이나, 성인 ALL의 15-25%, 소아 ALL의 3-5%에서도 나타나며[14, 15], 드물게 AML이나 골수이형성증후군(MDS)에서도 나타난다[5, 12]. BCR-ABL 융합유전자는 BCR 유전자의 절단위치에 따라 3가지 형태의 mRNA transcript (b3a2, b2a2, e1a2)가 주로 생성된다[15-18]. CML 환자의 절단 위치 별 빈도는 b3a2, b2a2 및 b3a2/b2a2가 각각 51-65%, 28-43% 및 6-10% 정도이다[16]. CML에서의 e1a2의 형태의 존재는 ALL로의 전환과 연관이 있다고 보고하였다[19]. 성인 ALL에서는 b3a2 15%, b2a2 15% 및 e1a2 70%로 minor BCR-ABL이 대부분을 차지하며, 불량한 예후인자로 알려져 있다[5]. 그리고, e1a2형태의 융합유전자를 보이는 경우, ABL kinase domain의 유전변이가 존재하지 않아도 imatinib mesylate에 대해 내성을 보인다는 보고가 있다[20]. 지금까지의 BAL 관련 보고들 중에서 BCR-ABL 융합유전자 절단점을 검사했던 11예를 분석한 보고에서 대부분 e1a2 (10예)였고, 1예에서 b2a2였다(Table 2). 한편 본 증례에서와 같은 b3a2 형태를 보인 경우는 없었다[5, 6]. 본 증례는 b3a2 transcript를 갖고 있어 imatinib mesylate을 사용할 경우 효과가 있을 것으로 예상되고, 예후는 e1a2 transcript를 갖는 다른 BAL보다는 좋을 것으로 판단된다.

## 요 약

저자들은 30세 남자에서 골수검사상 림프구 크기의 작은 아세포들과 세포질이 풍부하고 뚜렷한 핵소체를 갖는 큰 아세포들이 관찰되고 면역표지자검사상 골수구계와 B-림프구계 표지자에서 양성이며, 필라델피아(Ph) 염색체 이상이 관찰되는 양표현형 급성 백혈병(biphenotypic acute leukemia, BAL) 증례를 경험하였다. 그리고 추가로 시행한 BCR-ABL mRNA transcript 검사에서 지금까지 보고된 다른 BAL 증례들과는 달리 b3a2형태를 보였다. Ph 염색체 이상이 존재하는 BAL은 일반적인 급성 골수구

성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 항암요법에 저항성이 있다고 알려져 있어 형태학적 검사 외에 면역표지자검사 및 형광동소교잡법(FISH), 역전사중합효소연쇄반응(RT-PCR) 등의 세포/분자유전학적 검사를 이용하여 신속하고 정확한 진단이 필요하다.

## 참고문헌

1. Frater JL, Yaseen NR, Peterson LC, Tallman MS, Goolsby CL. Biphenotypic acute leukemia with coexpression of CD79a and markers of myeloid lineage. Arch Pathol Lab Med 2003;127:356-9.
2. Brunning RD, Matutes E, Borowitz MJ, Flandrin G. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Vardiman JW, ed. Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC press 2001:106-7.
3. Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO, Castoldi G, Knapp W, Lanza F, et al. The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL). Blood 1998;92:596-9.
4. Carbonell F, Swansbury J, Min T, Matutes E, Farahat N, Buccheri V, et al. Cytogenetic findings in acute biphenotypic leukaemia. Leukemia 1996;10:1283-7.
5. Shin S, Park SS, Cho HI, Hur M, Lee YI. Analysis of breakpoints of bcr-abl fusion gene using RT-PCR. Korean J Clin Pathol 1999;19:369-74. (신 수, 박성섭, 조한익, 허미나, 이영준. 역전사중합효소연쇄반응을 이용한 bcr-abl 융합 유전자의 절단위치 분석. 대한임상병리학회지 1999; 19:369-74.)
6. Legrand O, Perrot JY, Simonin G, Baudard M, Cadiou M, Blanc C, et al. Adult biphenotypic acute leukaemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavourable cytogenetics and P-glycoprotein over-expression. Br J Haematol 1998;100:147-55.
7. Mitelman F, ed. ISCN (1995) An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger, 1995.
8. Kim KH and Han JY. Simultaneous Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction for detection of 7 gene rearrangement in acute leukemia. Korean J Clin Pathol 2001;21:24-33. (김경희 및 한진영. 동시 역전사 중합효소연쇄반응을 이용한 급성 백혈병의 7종류 유전자 재배열 검색. 대한임상병리학회지 2001;21:24-33.)
9. Matutes E, Morilla R, Farahat N, Carbonell F, Swansbury J, Dyer M, et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. Haematologica 1997; 82:64-6.
10. Killick S, Matutes E, Powles RL, Hamblin M, Swansbury J, Treleaven JG, et al. Outcome of biphenotypic acute leukemia. Haematologica 1999;84:699-706.
11. Lee MJ, Seo JJ, Park CJ, Chi HS, Moon HN, Ghim TT. Clinical char-

- acteristics of biphenotypic acute leukemia in childhood: A single institutional experience. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2003;10: 49-57. (이미정, 서종진, 박찬정, 지현숙, 문형남, 김태형. 소아기 급성효 합형백혈병의 임상적 특성: 단일 기관의 경험. 대한소아혈액종양학회지 2003;10:49-57.)
12. Cuneo A, Ferrant A, Michaux JL, Demuynck H, Boogaerts M, Louwagie A, et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: cytoimmunologic and cytogenetic features. *Haematologica* 1996;81:423-7.
  13. Shepherd P, Suffolk R, Halsey J, Allan N. Analysis of molecular breakpoint and m-RNA transcripts in a prospective randomized trial of interferon in chronic myeloid leukaemia: no correlation with clinical features, cytogenetic response, duration of chronic phase, or survival. *Br J Haematol* 1995;89:546-54.
  14. Russo C, Carroll A, Kohler S, Borowitz M, Amylon M, Homans A, et al. Philadelphia chromosome and monosomy 7 in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1991;77:1050-6.
  15. Suryanarayan K, Hunger SP, Kohler S, Carroll AJ, Crist W, Link MP, et al. Consistent involvement of the *bcr* gene by 9;22 breakpoints in pediatric acute leukemias. *Blood* 1991;77:324-30.
  16. Melo JV. The diversity of *BCR-ABL* fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88:2375-84.
  17. Kawasaki ES, Clark SS, Coyne MY, Smith SD, Champlin R, Witte ON, et al. Diagnosis of chronic myeloid and acute lymphocytic leukemias by detection of leukemia-specific mRNA sequences amplified in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:5698-702.
  18. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, et al. Clinical significance of the *BCR-ABL* fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood* 1992;80:2983-90.
  19. Tanaka M, Yamazaki Y, Hattori M, Tsushita K, Utsumi M, Yoshida S. The dual expression of minor and major *bcr/abl* chimeric mRNA in blast crisis of chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res* 1996;20: 575-80.
  20. Agirre X, Roman-Gomez J, Vazquez I, Jimenez-Velasco A, Larrayoz MJ, Lahortiga I, et al. Coexistence of different clonal populations harboring the b3a2 (p210) and e1a2 (p190) *BCR-ABL1* fusion transcripts in chronic myelogenous leukemia resistant to imatinib. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:22-6.