

새로운 4방향전위인 t(5;9;22;18)(q31;q34;q11.2;q21)이 관찰된 만성골수성백혈병 1예

A Novel Four-Way Translocation t(5;9;22;18)(q31;q34;q11.2;q21) in a Patient with Chronic Myelogenous Leukemia

김우성 · 박 건 · 장숙진 · 문대수 · 강성호

Woo-Seong Kim, M.D., Geon Park, M.D., Sook-Jin Jang, M.D., Dae-Soo Moon, M.D., Seong-Ho Kang, M.D.

조선대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

Chronic myelogenous leukemia (CML) is characterized by the presence of the Philadelphia chromosome, which is generated by a reciprocal t(9;22)(q34;q11) translocation. Variant Philadelphia chromosomes, found in 5-10% of CML cases, are a result of translocations involving other chromosomes, in addition to 9 and 22. These four-way Philadelphia chromosome translocations are very rare; only about 60 patients with such chromosomes have been described. Here, we report a CML case with a novel four-way variant Philadelphia chromosome. A conventional chromosome analysis of bone marrow cells revealed a 46,XY,t(5;9;22;18)(q31;q34;q11.2;q21) karyotype, which was confirmed by multicolor fluorescence in situ hybridization. The major *BCR-ABL1* fusion gene was detected by reverse transcription-nested PCR. The patient was treated with imatinib. Twelve months after treatment, he demonstrated a complete hematologic response and chromosome analysis showed that he had a normal karyotype.

Key Words: Chronic myelogenous leukemia, Four-way Philadelphia translocation, Imatinib

서 론

만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia)은 9q34 염색체에 위치한 *ABL1* 유전자와 22q11 염색체에 위치한 *BCR* 유전자 사이의 전위에 의해 발생하는 필라델피아염색체(Philadelphia chromosome)의 존재를 특징으로 하는 골수증식성질환이다[1]. *BCR-ABL1* 유전자는 비정상 티로신키나제(tyrosine kinase)를 생산하고 이것은 만성골수성백혈병 발병에 중요한 역할을 하게 된다

Corresponding author: Seong-Ho Kang

Department of Laboratory Medicine, Chosun University College of Medicine,

365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 501-717, Korea

Tel: +82-62-220-3254, Fax: +82-62-232-2063

E-mail: seonghomed@hanmail.net

Received: March 27, 2014

Revision received: August 20, 2014

Accepted: September 24, 2014

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2015, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[2]. 이형(variant) 필라델피아염색체는 염색체 9번과 22번 재배열 외에 추가적인 다른 염색체의 재배열이 동반되는 경우를 말하는데 만성골수성백혈병 환자의 5-10%에서 나타난다[3]. 현재까지 이형 필라델피아염색체 발생의 기전은 정확히 알려져 있지 않다[3].

몇몇의 이전 보고에 의하면 만성골수성백혈병에서 이형 필라델피아염색체를 가지는 경우 보통의 필라델피아염색체를 가지는 경우보다 치료의 예후가 좋지 않다고 보고하였다[5, 6]. 그러나 예후에 영향을 미치지 않는다는 연구결과도 보고되어 있어 현재까지 이형 필라델피아염색체의 예후에 대한 의미는 불명확하다[3, 7].

이형 필라델피아염색체 중에서도 4방향전위(four-way translocation)는 아주 드물게 나타나는 전위이다[8]. 저자들은 지금까지 보고되지 않았던 4방향전위를 경험하였고 imatinib으로 세포유전학적 완전반응(complete cytogenetic response)을 보여 그 증례를 보고한다.

증 례

환자는 42세 남자로 개인의원에서 시행한 말초혈액검사에서 백혈구증가 소견을 보여 2013년 2월 본원으로 전원되었다. 신체검진

에서 특이소견은 없었으며 전혈구검사에서 백혈구수 $108.2 \times 10^9/L$, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판수 $218 \times 10^9/L$ 였으며, 말초혈액백혈구 감별계산에서 전골수구 1%, 골수구 2%, 후골수구 2%, 띠호중구 8%, 분엽호중구 74%, 호산구 3%, 호염기구 2%, 림프구 6%, 단구 2%를 보였다. 내원 시의 적혈구침강속도와 C-반응단백은 정상범위에 있었다. 골수검사에서는 과립구계 세포의 증식과(골수구 대 적혈구 비율 = 12.1:1), 호산구와 호염기구의 증가가 관찰되었으나 림프구와 단구의 증가는 없었다(골수모구 2.0%, 전골수구 2.9%, 골수구 7.7%, 후골수구 8.3%, 띠호중구 12.2%, 분엽호중구 48.5%, 호산구 7.4%, 호염기구 1.7%, 림프구 0.6%, 단구 1.2%, 적혈구계 전구체 7.5%). 세포충실도는 90%로 증가되어 있었다. 골수흡인액으로 시행한 염색체검사서 분석한 중기세포 20개 모두 46,XY,t(5;9;22;18)(q31;q34;q11.2;q21)를 보였고, 함께 시행한 역전사이중 증합효소연쇄반응에서 major *BCR-ABL1* 융합유전자 양성소견을 보였다(Fig. 1). 이형 필라델피아 염색체의 전위 형태를 확인하기 위해 시행한 다색형광재자리부합검사(multicolor fluorescence in situ hybridization) (MetaSystems, Altlußheim, Germany)에서는 염색체검사와 동일한 4방향전위가 관찰되었다(Fig. 2). 환자는 이형 필라델피아염색체를 동반한 만성기(chronic phase) 만성골수성 백혈병으로 진단되어 내원 당일부터 hydroxyurea를 투여하였고, 2주 후부터 imatinib을 400 mg/day로 투여하였다. Imatinib 복용 12개월 후 치료 효과 판정을 위해 골수검사를 재시행하였다. 전혈구검사에서 백혈구수 $5.5 \times 10^9/L$, 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판수 $140 \times 10^9/L$ 였으며 말초혈액도말검사에서 미성숙세포는 관찰되지 않

았다. 골수검사서 모세포는 1.0% 관찰되었고 과립구계의 증식은 관찰되지 않았다. 골수구 대 적혈구 비율은 1.6:1이었으며 세포충실도는 30%로 혈액학적 완전반응소견을 보였다. 골수흡인액으로 시행한 염색체검사서에서는 20개 중기세포 모두에서 46,XY 소견을 보여 세포유전학적완전반응이 관찰되었다. 2014년 4월 현재 환자는 imatinib 400 mg/day를 유지하고 있다.



Fig. 2. Karyotype of a bone marrow cell using multicolor fluorescence in situ hybridization. A four-way translocation involving chromosomes 5, 9, 18, and 22 was identified. Arrows indicate the four rearranged chromosomes.

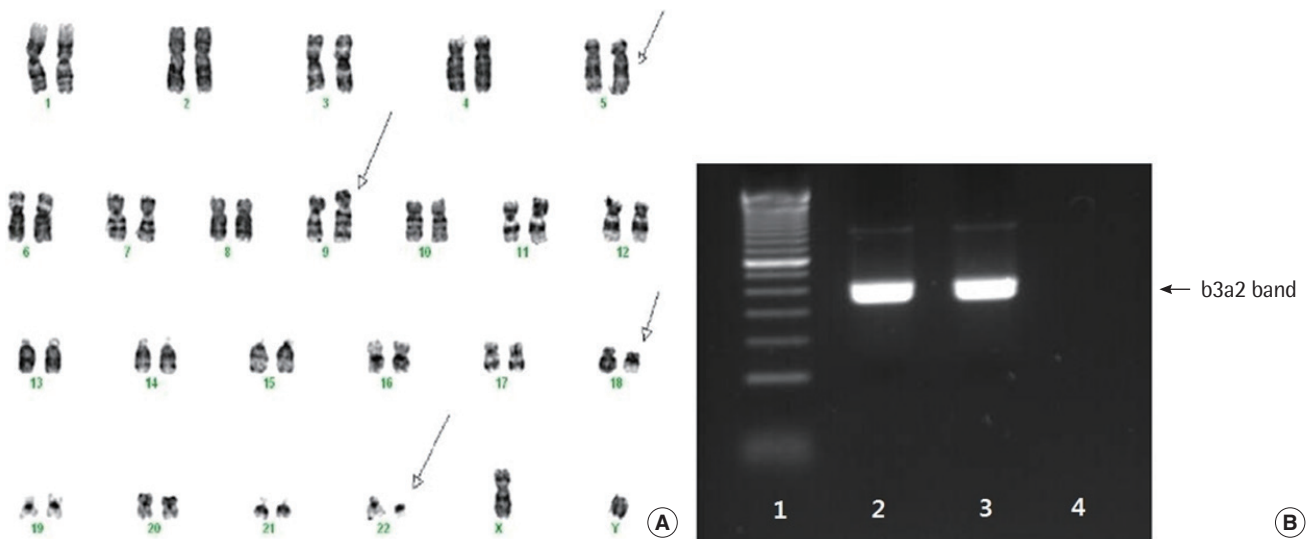


Fig. 1. (A) G-banded karyotype of bone marrow cells demonstrating the t(5;9;22;18)(q31;q34;q11.2;q21) translocation. Arrows indicate rearranged chromosomes. (B) Gel electrophoresis of the reverse transcriptase-nested PCR products. It demonstrated the *BCR-ABL1* gene rearrangement. Lane 1, molecular weight marker; Lane 2, a 443-bp band corresponding to the b3a2 rearrangement from the patient; Lane 3, positive control (b3a2, 443 bp); Lane 4, negative control.

고 찰

현재까지 이형 필라델피아염색체와 관련된 만성골수성백혈병은 약 1,000여 증례 정도가 보고되었으며[9], 그중에 4방향전위를 보이는 경우는 본 증례를 포함하여 60여 증례가 보고되었다[9, 10]. 이형 필라델피아염색체의 발생기전으로는 두 가지 가설이 제기되었다. 첫 번째는 한번의 염색체전위가 3개나 그 이상의 염색체에서 동시에 일어난다는 가설이고(1-step mechanism), 두 번째는 두 번의 염색체전위가 순차적으로 일어나는 것인데 일반적인 t(9;22)가 일어난 후에 다른 염색체들에 추가적인 전위가 2차적으로 일어난다는 가설이다(2-step mechanism) [3]. Johansson 등은 필라델피아염색체의 이형전위는 어느 염색체에서나 나타날 수 있으나 1p36, 3p21, 5q13, 6p21, 9q22, 10q22, 11q13, 12p13, 17p13, 17q21, 17q25, 19q13, 21q22, 22q12, 22q13 등에 주로 발생한다고 하였다[11]. 본 증례에서는 5q31와 18q21에 전위가 관찰되어 주로 발생하는 염색체는 아니었다. Mitelman database 검색 결과 본 증례에서 관찰된 46,XY,t(5;9;22;18)(q31;q34;q11.2;q21)은 처음 보고되는 4방향전위이다[9].

이전에는 이형 필라델피아염색체가 만성골수성백혈병의 예후에 미치는 영향은 아직 정확히 밝혀지지 않았지만 만성골수성백혈병에서 이형 필라델피아염색체를 보이는 경우에는 보통의 필라델피아염색체를 가지는 경우보다 예후가 불량하다는 보고들이 있었다 [5, 6]. 그리고 몇몇 보고에서 der(9)의 결손이 만성골수성백혈병의 불량한 예후와 관련이 있을 것이라고 발표하였는데[12, 13] Reid 등은 이형 전위가 있는 경우 der(9)의 결손이 보통전위(simple trans-

location)에서 보다 더 자주 나타나고 이것이 이형전위가 있는 만성골수성백혈병에서 예후가 좋지 않은 것과 관계가 있다고 보고하였다[5]. 또한 만성골수성백혈병에서 클론진화(clonal evolution)가 있는 경우 예후가 좋지 않다는 보고도 있었는데[14], 이는 이형전위가 2-step 기전을 통해 생기는 경우 클론진화와 관련이 있고 클론진화가 있는 경우와 마찬가지로 만성골수성백혈병에서 좋지 않은 예후를 보일 수 있다고 주장하였다[5, 11]. 하지만 이형 필라델피아염색체가 불량한 예후와 관련이 있다는 보고들은 만성골수성백혈병의 치료에 imatinib을 사용하지 않은 경우가 대부분이었고 imatinib을 사용한 연구들에서는 이형 필라델피아염색체가 예후에 영향을 미치지 않는다는 보고들이 많았다. 일례로 Richebourg 등은 이형 필라델피아염색체의 발병기전에 상관없이 imatinib 치료에 대한 반응은 유의한 차이가 없었다고 보고하였다[15]. 그리고 Morzocchi 등의 최근 연구에서도 imatinib을 사용하는 경우 der(9)의 결손여부 및 이형 필라델피아염색체 여부가 예후에 유의한 차이를 나타내지 않았다고 하였다[3].

Mitelman database와 PubMed의 증례 보고를 검색한 결과 지금까지 진단 시 4방향전위를 보였던 만성골수성백혈병 중에 제1선 치료로 imatinib을 사용한 경우는 14예가 보고되었다(Table 1)[3, 8-10, 15-20]. 임상정보를 알 수 없는 1예(case No.7)를 제외하고 본 증례를 포함한 다른 증례들은 만성기였다. 4방향전위의 발생 기전이 기술된 8예 중 1-step mechanism은 6예(75%), 2-step mechanism은 2예(25%)에서 나타났으며, der(9) 결손의 정보를 알 수 있는 12예 중 der(9) 결손을 보인 경우는 1예(8%)였다. 그리고 전체 15예 중 세포유전학적 완전반응은 9예, 부분반응은 3예, 치료 실패

Table 1. Patient characteristics and responses to imatinib of 15 chronic myelogenous leukemia patients with a 4-way translocation

Case No.	Age/Sex	Karyotype at diagnosis	CML phase at diagnosis	Mechanism	Der(9) deletion	Response to imatinib at 12 months
1 [Yin et al. 2004][16]	54/F	46,XX,t(9;22;19;20)(q34;q11;p13.1;q22)	CP	NA	No	Imatinib failure
2 [Richebourg et al. 2008][15]	NA/M	46,XY,t(2;9;22;19)(q24;q34;q11;q14)	CP	1-step	No	CCyR
3 [Richebourg et al. 2008][15]	NA/M	46,XY,t(4;9;22;21)(q12;q34;q11;q22)	CP	1-step	No	CCyR
4 [Richebourg et al. 2008][15]	NA/F	46,XX,t(4;7;9;22)(q21;q15;q34;q11)	CP	1-step	No	CCyR
5 [Richebourg et al. 2008][15]	NA/M	45,X,-Y,t(8;9;22;15)(q24;q34;q11;q25)	CP	1-step	Yes	PCyR
6 [Richebourg et al. 2008][15]	NA/M	46,XY,t(9;22;12;13)(q34;q11;q11;q13)	CP	2-step	No	CCyR
7 [Pienkowska-Grela et al. 2009][17]	NA/M	46,XY,t(3;9;22;12)(p21;q34;q11;q22)	NA	NA	No	PCyR or MiCyR or NR
8 [Kubota Et Waki 2010][18]	60/M	46,XY,t(6;13;9;22)(p21;q32;q34;q11)	CP	NA	No	CCyR (at 6 months)
9 [Stagno et al. 2010][19]	44/M	46,XY,t(2;6;9;22)	CP	NA	NA	PCyR
10 [Okada et al. 2011][10]	66/F	46,XX,t(9;22;15;19)(q34;q11;q15;q13)	CP	1-step	No	Imatinib failure
11 [Marzocchi et al. 2011][3]	NA/M	46,XY,t(5;9;22;17)(q12;q34;q11;q11)	CP	1-step	No	CCyR
12 [Marzocchi et al. 2011][3]	NA/M	46,XY,t(9;22;16;17)(q34;q11;?;?)	CP	NA	No	CCyR
13 [Adriana Et Al Bahar 2012][8]	64/M	46,XY,t(9;22;7;1)(q34;q11;q22;p13)	CP	2-step	No	PCyR
14 [Koshiyama et al. 2013][20]	29/M	46,XY,t(6;6;9;22)(q21;p21.3;q34;q11.2)	CP	NA	NA	CCyR
Present case	42/M	46,XY,t(5;9;22;18)(q31;q34;q11.2;q21)	CP	NA	NA	CCyR

Cytogenetic response (based on the conventional chromosome analysis, % Ph-positive cells): CCyR = 0%, PCyR = 1-35%, MiCyR > 35%.

Abbreviations: CML, chronic myelogenous leukemia; F, female; M, male; CP, chronic phase; CCyR, complete cytogenetic response; PCyR, partial cytogenetic response; MiCyR, minor cytogenetic response; NR, no response; NA, not available.

는 2예에서 보고되었고 나머지 1예에서는 치료 반응에 대한 정확한 임상 정보를 알 수 없었다. 1-step 기전을 보인 6예 중에서 imatinib 치료에 반응이 없는 경우는 1예가 보고되었고[10], 2-step 기전을 보인 2예 중 1예는 완전반응, 나머지 1예에서는 부분반응을 보였다[8, 15]. 그리고 der(9) 결손이 보고된 증례에서는 세포유전학적 부분반응을 보였다[15]. 그러나 예후에 대한 의미를 정립하기에는 현재까지 보고된 증례의 수가 부족하다.

본 증례에서는 *BCR-ABL1* 형광제자리부합검사를 시행하지 않아 전위기전이나 der(9) 결손여부 등은 알 수가 없었다. 하지만 기존에 보고되지 않은 4방향전위를 발견했다는 점에서 보고 의의가 있을 것으로 생각된다. 그리고 4방향전위의 이형 필라델피아염색체가 만성골수성백혈병의 예후에 미치는 영향에 대해 이견이 있는데 많은 증례의 수집과 분석을 통해 4방향전위가 만성골수성백혈병의 치료와 예후에 미치는 영향에 대한 분석이 요구된다.

요 약

만성골수성백혈병은 t(9;22)(q34;q11)에 의해 형성되는 필라델피아염색체(Philadelphia chromosome)의 존재를 특징으로 하는 질환이다. 9번, 22번 염색체 외에 다른 염색체의 재배열(rearrangement)이 동반되는 이형 필라델피아염색체는 만성골수성백혈병의 5-10%에서 나타난다. 이형 필라델피아염색체 중 4방향전위(four way translocation)를 보이는 경우는 매우 드물게 나타나고 지금까지 60여 증례만 보고되었다. 저자들은 만성골수성백혈병에서 아직 보고되지 않은 4방향전위 이형 필라델피아염색체를 보인 1예를 보고한다. 염색체검사는 46,XY,t(5;9;22;18)(q31;q34;q11.2;q21)를 보였고, 4방향전위를 확인하기 위해 시행한 다색형광제자리부합검사에서 염색체검사 결과와 같았다. 역전사이중중합효소연쇄반응에서 major *BCR-ABL1* 유전자 재배열 양성 소견을 보였다. Imatinib 투여 12개월 후 환자는 혈액학적 완전반응소견을 보였으며 염색체검사에서 정상 핵형을 보였다.

감사의 글

이 논문은 2013년도 조선대학교병원 선택진료학술연구비에 의하여 수행되었음.

REFERENCES

- Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-3.
- Quintas-Cardama A and Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;113:1619-30.
- Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* 2011;117:6793-800.
- Al-Achkar W, Aljapawe A, Almedani S, Liehr T, Wafa A. A novel cytogenetic abnormality t(7;8)(p11.2;q11.2) and a four-way Philadelphia translocation in an imatinib mesylate-resistant chronic myeloid leukemia patient. *Oncol Lett* 2013;5:617-20.
- Reid AG, Huntly BJ, Grace C, Green AR, Nacheva EP. Survival implications of molecular heterogeneity in variant Philadelphia-positive chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2003;121:419-27.
- Al Achkar W, Wafa A, Mkrtchyan H, Moassass F, Liehr T. Novel complex translocation involving 5 different chromosomes in a chronic myeloid leukemia with Philadelphia chromosome: a case report. *Mol Cytogenet* 2009;2:21.
- El-Zimaity MM, Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Results of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukaemia with variant Philadelphia chromosome. *Br J Haematol* 2004;125:187-95.
- Adriana Z and Al Bahar S. Novel four-way Ph translocation t(9;22;7;1)(q34;q11;q22;p13) in a chronic myeloid leukemia patient receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *Int J Hematol* 2012;95:315-9.
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F (Eds.). *Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer* (2013). <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman> (Updated on Aug 2014).
- Okada M, Satake A, Kaida K, Taniguchi K, Yoshihara S, Ikegame K, et al. Successful treatment with nilotinib after imatinib failure in a CML patient with a four-way Ph chromosome translocation and point mutations in BCR/ABL gene. *Int J Hematol* 2011;93:243-6.
- Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002;107:76-94.
- Huntly BJ, Reid AG, Bench AJ, Campbell IJ, Telford N, Shepherd P, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 occur at the time of the Philadelphia translocation and provide a powerful and independent prognostic indicator in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:1732-8.
- Sinclair PB, Nacheva EP, Leversha M, Telford N, Chang J, Reid A, et al. Large deletions at the t(9;22) breakpoint are common and may identify a poor-prognosis subgroup of patients with chronic myeloid leu-

- kemia. *Blood* 2000;95:738-43.
14. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;101:3794-800.
15. Richebourg S, Eclache V, Perot C, Portnoi MF, Van den Akker J, Terre C, et al. Mechanisms of genesis of variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;182:95-102.
16. Yin CC, Medeiros LJ, Glassman AB, Lin P. t(8;21)(q22;q22) in blast phase of chronic myelogenous leukemia. *Am J Clin Pathol* 2004;121:836-42.
17. Pienkowska-Grela B, Rygier J, Woroniecka R, Grygalewicz B, Pastwinska A, Krawczyk P, et al. Karyotype changes during long-term targeted therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib. *Leuk Lymphoma* 2009;50:952-65.
18. Kubota Y and Waki M. Chronic myeloid leukemia with a novel four-way t(6;13;9;22)(p21;q32;q34;q11.2) successfully treated with imatinib mesylate. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;201:135-6.
19. Stagno F, Vigneri P, Del Fabro V, Stella S, Cupri A, Massimino M, et al. Influence of complex variant chromosomal translocations in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2010;49:506-8.
20. Koshiyama DB, Capra ME, Paskulin GA, Rosa RF, Oliveira CA, Vanelli T, et al. Cytogenetic response to imatinib treatment in Southern Brazilian patients with chronic myelogenous leukemia and variant Philadelphia chromosome. *Ann Hematol* 2013;92:185-9.