

소아 급성 백혈병에서 비전형적 면역표현형 발현 양상

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이진수 · 유철주 · 양창현 · 오승환 · 김길영

=Abstract=

Unusual(Ectopic) Antigen Expression in Acute Leukemia

Jin Soo Lee, M.D., Chuhl-Joo Lyu, M.D., Chang Hyun Yang, M.D.
Seung Hwan Oh, M.D. and Kir-Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background: As immunophenotyping became broadly practiced, more and more cases of unusual antigen(Ag) expression are being reported. Although there are reports on mixed lineage leukemia, studies on leukemia with ectopic Ag expression in childhood are rare. This study was performed in order to find the correlation of unusual Ag expression with the clinical characterizations and the prognostic values.

Methods: 153 newly diagnosed acute leukemia patients were studied. 10 patients with mixed lineage leukemia were excluded and the remaining 143 patients were studied on their clinical characterizations and prognostic value.

Results: Myeloid cell antigen positive acute lymphoblastic leukemia(My+ ALL) comprised 5 out of 114 ALL cases (4.4%), while lymphoid cell antigen positive acute nonlymphoblastic leukemia(Ly+ ANLL) comprised 8 out of 29 ANLL cases (27.6%). The mean age for each group were 8.5 and 9.5 years, respectively. There was no sexual predominance. Clinical manifestation showed no statistically meaningful differences in each group. Cases showing unusual immunophenotypes, the predominant FAB classification were L2 and M4. Among the My+ ALL patients, 4 cases were CD13+ and 1 case was CD33+. Among the Ly+ ANLL patients, 3 cases were CD2+, 2 cases were CD19+, and CD7+, CD10+, SIg+ accounted for 1 case each. The complete remission was induced in all cases of My+ ALL, but 1 case who expressed CD13 relapsed at bone marrow during the maintenance treatment. Among 5 treated Ly+ ANLL patients, 2 patients achieved the complete remission and other 3 patients were died during the course of remission induction.

Conclusion: In childhood acute leukemia, incidence of My+ ALL was 4.4%, Ly+ ANLL was 27.6%. There were no differences in the clinical features. The disease free survival rate in cases showing unusual Ag expression was lower than without unusual Ag expression. Although this report alone would not be sufficient to set a guide line as to the prognosis of

the acute leukemia with unusual antigen expression in childhood, it could be assessed that therapeutic consideration and further long term follow up would be needed in cases showing the above mentioned subclasses.

Key Words: Unusual immunophenotype, Ectopic antigen

서 론

급성 백혈병은 정상적인 조혈 세포가 아닌 미성숙 악성 아세포로 대체되어 있는 질병으로, 소아 암의 40~50%를 차지하고 있다. 이러한 급성 백혈병의 치료와 예후의 판정은 세포의 형태와 조직화학적 특성, 각종 세포 항원 및 유전자 검사법들을 기초로 하고 있다. 예후가 불량한 백혈병 병형에서는 생존율의 향상을 크게 기대하지 못하고 있기 때문에 소아 백혈병의 정확한 병형 분류는 백혈병 치료에 매우 중요하다. 최근, 조혈 세포에 대한 단일 클론성 항체의 발전을 통하여 항원 분석에 의한 분류가 진단과 감별 및 치료방침을 수립하고 예후를 예견하는데 중요한 기초 자료가 될 수 있기 때문에 매우 가치가 크다고 할 수 있다.

골수구, 림프구는 각각의 발달 과정에 따른 특징적인 면역표현형을 발현하게 된다. 따라서 급성 백혈병 세포는 일반적으로 이미 정해진 분화 계획에 따라 하나의 계열(single lineage)을 나타내어야 하나, 실제로 면역표현형 검사를 시행하여 보면 정상과 다른 비전형적인 면역표현형이 발현되는 예가 있다. 즉, 양쪽의 특성을 동시에 나타내는 백혈병이 있으며, 면역학적 표식자 검사가 보편화되면서 최근에 관심의 대상이 되고 있다¹⁾.

1980년대 초부터 한개 이상의 계열과 연관된 항원들이 동시에 발현함이 보고된 이래 비전형적 면역표현형을 나타내는 백혈병의 중요성이 커지면서 lineage heterogeneity, lineage promiscuity, mixed lineage leukemia, biphenotypic leukemia, hybrid leukemia, biclonal leukemia, bilineal leukemia,

chimeric, lineage switch등으로 명명되고 있다^{1~8)}. 성인과 소아의 모든 영역에서 보고가 증가되고 있다. 초기에는 비전형적인 면역표현형을 보이는 경우까지 모두 혼합형 백혈병으로 간주되었으나 그후 혼합형 백혈병에 대한 진단 기준이 제한되어 사용되었으며¹⁾ 본 연구도 Gale과 Ben-Basset^{9,11)}의 기준에 맞추어 판정하였다.

소아 영역에서만 연구는 1985년 Mirro등⁶⁾에 의하여 골수구성 세포 항원 양성을 보이는 림프구성 백혈병(myeloid Ag positive ALL, 이하는 My + ALL로 약함)이 처음으로 기술되었다. 외국의 보고에 따르면 급성 백혈병중 보고자에 따라 차이가 있으나 0.86~33%^{15,16)} 까지로 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. My+ ALL은 3.5~33%, 림프구성 세포 항원 양성을 보이는 골수구성 백혈병(lymphoid Ag positive ANLL, 이하는 Ly+ ANLL로 약함)은 10~20% 까지 보고된 바 있다. 국내에서는 김등¹²⁾과 최등²⁰⁾에 의하여 혼합형 백혈병(mixed lineage leukemia)의 특성이 이미 기술된 바 있으나 한개 막의 이소성 항원을 보이는 비전형적인 면역표현형 백혈병에 대해서는 특히 소아 영역에서는 보고가 없다.

본 연구는 소아 급성 백혈병을 면역표현형에 따라 분류하였을때 비전형적 표현형을 보이는 경우 그 양상과 빈도를 조사하고, 임상적 특징과 예후와의 연관성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1990년 1월부터 1994년 6월까지 연세 의대 소아과에 입원하여 급성 백혈병을 처음으로

진단받은 15세 미만의 환자 231명중 면역표현형 검사가 가능하였던 153명 가운데 혼합형 백혈병으로 판명된 10명을 제외한 143명을 대상으로 하였다.

급성 백혈병의 진단 및 분류는 수혈이나 항암제 투여 이전에 해파린 처리한 골수도말검사에서 형태학적 및 조직화학적 분류를 하였으며 면역학적 표식자에 의한 분류를 이용하였다. 세포의 형태학적, 조직학적 분류의 결과는 French-American-British (FAB) 국제 분류에 따랐으며 면역학적 표식자 검사는 단일 클론성 항체를 이용하였고 항체를 병형별로 볼때 T세포계 항체로 CD2, CD3, CD5, CD7, B세포계 항체로는 CD10, CD19, CD20, 과립구계 세포 및 단핵구계 세포 항체로 CD13, CD14, CD33, CD34, 거핵구계 항체 CD41 (CD54, CD56) 및 그 외에도 CD분류에는 포함되지 않는 HLA-DR(Ia), surface immunoglobulin(Sig), cytoplasmic mu chain(C μ), terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)가 포함되어 총 16가지를 시행하였다. 단일 클론성 항체의 검사는 1색상 간접 면역 형광법을 이용하였다. 양성인 단일 클론성 항체가 20% 이상 일 경우이며, TdT는 10% 이상으로 하였다.

각 환자의 내원 당시 이학적 소견 및 검사실 소견을 중심으로 후향 조사하였으며 성별, 나이, 림프절 종대의 여부, 간, 비종대의 정도, 중추 신경계 침범 여부와 말초혈액검사상 백혈구수, 혈색소치, 혈소판수, 혈청 LDH치를 조사하였다. 흉부 방사선 검사상 종격동 종괴 여부와 신장 침범 여부를 비교하였고, 환자들의 관해율과 무병 생존율을 비교 검토하였다. 대부분의 환자에서 내원 당시 뇌척수액 검사를 시행하였고, cytopsin으로 처리한 뇌척수액에서 명확한 아구가 mm³ 당 5개 이상 존재할 때 중추 신경계 백혈병으로 진단하였다. 신장은 장기 비대가 심했던 환자에서 복부 초음파를 이용하여 그 연령에 합당한 크기보다 증가되었을 때와 초음파 음영이 증가했을 때를 신장 침범으로 진단하였다.

치료는 ALL 환자에서는 vincristine, prednisone, L-asparaginase 혹은 Ara-C로 관해 유도 하였고

ANLL 환자에서는 Ara-C, Idarubicin으로 관해유도 하였고 etoposide를 추가한 경우가 있었으며 ANLL 환자중 3명은 골수 검사후 prednisone을 첨가하였다. 완전 관해 유도후에 골수 도말 검사와 뇌척수액 검사, 복부 초음파 검사는 임상적으로 또는 말초 혈액 검사 소견상 재발이 의심될때에 실시하였고 일정한 간격으로 실시하지는 않았다.

통계학적 방법으로 Fisher's exact test를 이용하였고 무병 생존율은 Kaplan-Meier 방법에 의하여 구하였다.

결 과

1) 빈도

급성 백혈병으로 새로이 진단 받은 환자 143명중 ALL이 114명으로 79.7%였고 ANLL이 29명으로 20.3%였다. 남아가 84명, 여아가 59명으로 1.4 : 1의 비율이었고, 이들의 평균 연령은 7년 8개월이었다. My+ ALL은 114명중 5명으로 4.4%였으며, Ly+ ANLL은 29명중 8명으로 27.6%였다(Table 1).

2) 임상 양상 및 말초혈액검사 소견

골수구성 세포 표현형을 보이지 않았던 ALL 대조군과 비전형적 면역표현형을 보인 ALL의 경우 2세 미만이 각각 2명, 0명이었고 2~10세는 83명, 2명이었으며 10세 이상에서는 24명, 3명으로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 성별은 비전형적 면역

Table 1. Patients characteristics

| | My+ ALL | Ly+ ANLL |
|-----------|---------|----------|
| Incidence | 5(4.4%) | 8(27.6%) |
| M : F | 5 : 0 | 5 : 2 |
| Age(mean) | 8.5 | 9.5 |

My+ ALL: Myeloid cell antigen positive ALL

Ly+ ANLL: Lymphoid cell antigen positive ANLL

표현형을 보인 경우가 남아만 5명으로 유의한 차이가 있었다. 골수의 장기를 침범한 경우도 두 군간에 유의한 차이가 없었으나 말초혈액검사상 혈소판수는 두 군간에 유의한 차이가 있었으며 비전형적 면역 표현형을 보인 경우 혈소판감소증이 심하지 않았다. 혈청 LDH가 증가한 경우는 1예(20%)로서 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 1예에서는 진단 당시 범발성 혈관내용고증 소견을 보였다(Table 2, 3).

림프구성 세포 표현형을 보이지 않았던 ANLL 대조군과 비전형적 면역 표현형을 보인 ANLL의 경우 2세 미만이 각각 3명, 0명이었고 2~10세는 13명, 4명이었으며 10세 이상에서는 6명, 7명으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 성별은 My+ ALL에서 모두 남자였고 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 1예에서는 어머니가 급성 백혈병으로 사망한

가족력이 있었다. 비전형적 면역표현형을 보인 경우 골수의 장기를 침범한 환자가 많았으나 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 4, 5).

3) 형태학적 및 조직화학적 분류

ALL 환자의 대조군에서 L1이 우세한데 비하여 비전형적 면역표현형을 나타낸 경우 L2가 우세한 소견을 보였으며, ANLL 환자 두 군간에 유의한 차이가 없었으나 대조군에서 M3, M5가 우세한데 비하여 비전형적 면역표현형을 보인 군에서는 M4에서 비전형적 면역표현형을 나타내는 경우가 많았다(Table 6, 7).

4) 면역학적 표식자에 의한 분류

비전형적인 면역표현형을 보인 백혈병의 면역표현형 분류 결과는 Table 8과 같다. My+ ALL 환

Table 2. Features of patients with ALL at the time of diagnosis, according to presence or absence of myeloid antigen expression

| Feature | Myeloid-antigen expression | | |
|-------------------------------|----------------------------|---------|----------|
| | No(=109) | Yes(=5) | |
| Age(yr) | | | |
| <2 | 2 | 0 | |
| 2~10 | 83 | 2 | |
| >10 | 24 | 3 | p=0.168 |
| Sex | | | |
| Male | 62 | 5 | |
| Female | 47 | 0 | p=0.0762 |
| WBC(10 ⁹ /L) | | | |
| <5 | 81 | 2 | |
| >5 | 28 | 3 | p=1.123 |
| Hemoglobin(g/dl) | | | |
| <10 | 84 | 4 | |
| >10 | 25 | 1 | p=1.000 |
| Platelets(10 ⁹ /L) | | | |
| <10 | 93 | 2 | |
| >10 | 16 | 3 | p=0.0321 |

Table 3. Features of patients with ANLL at the time of diagnosis, according to presence or absence of lymphoid antigen expression

| Feature | Lymphoid-antigen expression | | |
|-------------------------------|-----------------------------|---------|---------|
| | No(=21) | Yes(=8) | |
| Age(yr) | | | |
| <2 | 3 | 0 | |
| 2~10 | 12 | 4 | |
| >10 | 6 | 4 | p=0.693 |
| Sex | | | |
| Male | 13 | 6 | |
| Female | 8 | 2 | p=1.000 |
| WBC(10 ⁹ /L) | | | |
| <5 | 12 | 6 | |
| >5 | 9 | 2 | p=0.677 |
| Hemoglobin(g/dl) | | | |
| <10 | 19 | 8 | |
| >10 | 2 | 0 | p=1.000 |
| Platelets(10 ⁹ /L) | | | |
| <10 | 18 | 8 | |
| >10 | 3 | 0 | p=0.551 |

Table 4. Extramedullary features of patients with ALL at the time of diagnosis, according to presence or absence of myeloid antigen expression

| Features | My- ALL | My+ ALL |
|--------------------------|-----------|---------|
| Hepatomegaly(>5 cm) | 39(35.6%) | 2(40%) |
| Splenomegaly(>5 cm) | 35(31.9%) | 2(40%) |
| Mediastinal mass | 14(12.8%) | 0 |
| Cervical lymphadenopathy | 42(38.2%) | 1(20%) |
| Kidney infiltration | 4(25.0%) | 1(50%) |
| CNS leukemia | 0 | 0 |

(p=0.619)

My- ALL: Myeloid cell antigen negative ALL

My+ ALL: Myeloid cell antigen positive ALL

Table 5. Extramedullary features of patients with ANLL at the time of diagnosis, according to presence or absence of lymphoid antigen expression

| Features | Ly- ANLL | Ly+ ANLL |
|--------------------------|----------|----------|
| Hepatomegaly(>5 cm) | 5(23.8%) | 4(50%) |
| Splenomegaly(>5 cm) | 5(23.8%) | 4(50%) |
| Mediastinal mass | 2(0.4%) | 0 |
| Cervical lymphadenopathy | 3(0.6%) | 2(25%) |
| Kidney infiltration | 0 | 1(50%) |
| CNS leukemia | 0 | 0 |

(p=0.667)

Ly- ANLL: Lymphoid cell antigen negative ANLL

Ly+ ANLL: Lymphoid cell antigen positive ANLL

Table 6. FAB classification of patients with ALL at the time of diagnosis, according to presence or absence of myeloid antigen expression

| Class | L1 | L2 | L3 |
|---------|----|----|----|
| My- ALL | 77 | 21 | 11 |
| My+ ALL | 2 | 3 | 0 |

(p<0.1)

My- ALL: Myeloid cell antigen negative ALL

My+ ALL: Myeloid cell antigen positive ALL

Table 7. FAB classification of patients with ANLL at the time of diagnosis, according to presence or absence of lymphoid antigen expression

| | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|
| Ly- ANLL | 3 | 4 | 6 | 2 | 7 | 0 | 0 |
| Ly+ ANLL | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 |

(p=0.435)

Ly- ANLL: Lymphoid cell antigen negative ANLL

LY+ ANLL: Lymphoid cell antigen positive ANLL

Table 8. Distribution of cases within major disease categories and incidence of unusual immunophenotypes

| Disease Category | Phenotypic subgroup | No. of tested | No. of (+) cases | Incidence (%) |
|------------------|---------------------|---------------|------------------|---------------|
| ALL | CD13+ | 114 | 4 | 3.6 |
| | CD33+ | 114 | 1 | 0.9 |
| ANLL | CD2+ | 29 | 3 | 10.3 |
| | CD19+ | 29 | 2 | 6.9 |
| | CD7+ | 29 | 1 | 3.4 |
| | CD10+ | 29 | 1 | 3.4 |
| | Sig | 18 | 1 | 5.6 |

Table 9. Immunophenotypic subclasses of ALL at the time of diagnosis, according to presence or absence of myeloid antigen expression

| Lineage of immunophenotype | My- ALL | My+ ALL |
|----------------------------|-----------|---------|
| B | 88(80.7%) | 5(100%) |
| T | 18(19.6%) | 0 |
| indeterminate | 3(3.3%) | 0 |

(p=0.642)

My- ALL: Myeloid cell antigen negative ALL

My+ ALL: Myeloid cell antigen positive ALL

Table 10. Immunophenotypic subclasses of ANLL at the time of diagnosis, according to lymphoid cell antigen expression

| | |
|-----------------------|---|
| B lineage | 5 |
| Early pre-B, CALLA(+) | 2 |
| Early pre-B, CALLA(-) | 2 |
| Pre-B | 1 |
| T lineage | 0 |

Table 11. Result of chemotherapy

| Remission Induction | My- ALL | My+ ALL |
|---------------------|------------|-----------|
| Complete Remission | 106(97.2%) | 5(100%) |
| Partial Remission | 2(1.9%) | 0 |
| Induction failure | 1(1%) | 0 |
| | | (p=0.200) |
| Relapse | | |
| Present | 5(4.6%) | 1(20%) |
| Absent | 104(95.4%) | 4(80%) |
| | | (p=0.190) |

My- ALL: Myeloid cell antigen negative ALL
My+ ALL: Myeloid cell antigen positive ALL

아에서는 CD13+가 4예로서 3.6%, CD33+가 1예로서 0.9%였고, Ly+ ANLL 환자에서는 CD2+가 3예, CD19+가 2예, CD7+, CD10+, SIg+가 각각 1예씩이었다. My+ ALL은 모두가 B세포 계열의 림프구성 백혈병이었으며 CALLA+early pre-B ALL이 2예, CALLA-early pre-B ALL이 2예였고 pre-B ALL이 1예였다(Table 8~10).

5) 치료에 대한 반응 및 재발 여부

치료 결과를 보면 My+ ALL 환자 5명 모두 완전 관해를 유도할 수 있었으며 재발은 1명에서 골수 재발을 하였다. 골수 재발의 경우는 CD13의 골수성 항원 표현을 한 환자였다. Ly+ ANLL 환자 8

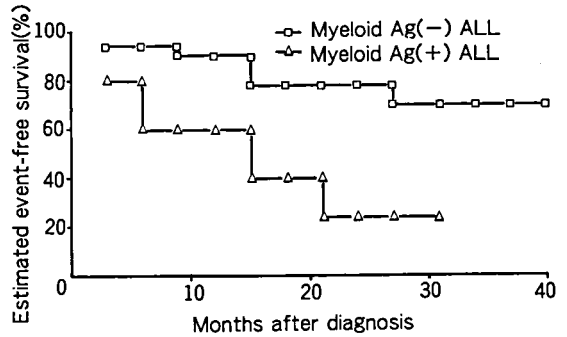


Fig. 1. Kaplan-Meier curves of estimated event-free survival for patients with and without myeloid antigen expression(p<0.1).

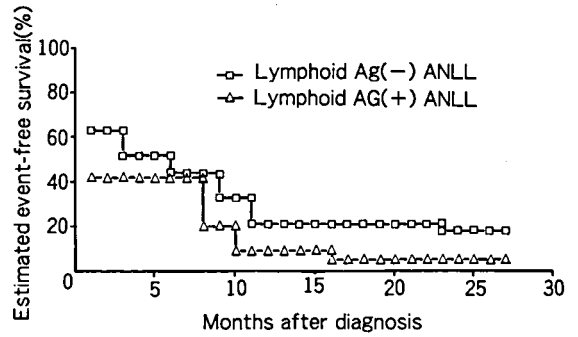


Fig. 2. Kaplan-Meier curves of estimated event-free survival for patients with ANLL with and without lymphoid antigen expression(p<0.1).

명에서는 3명이 치료를 포기하였고 5명중 2명은 완전 관해를 유도하였으나 나머지 3명은 관해도중 사망하였다. 완전 관해 유도된 2명의 비전형적 면역 표현은 CD2, CD19였다(Table 11).

6) 무병 생존율의 비교

Kaplan-Meier 방법에 의하여 비전형적 면역 표현형을 보인 백혈병에서 의의있게 낮았다(Fig. 1, 2).

고 찰

백혈병 아세포는 대부분 어느 한 계열의 특성을 나타내며 이러한 계열의 충실성 개념에 입각하여 정상적인 조혈세포의 분화중의 어느 한 단계를 반영하여 각 백혈병의 아형을 나타낸다고 생각하고 있다^{1,2)}. 과거 백혈병의 분류에 이용되었던 형태학적, 조직화학적 분류외에 면역학, 유전학의 발달에 따라 면역표현형 분류가 시도된 이후 단일 클론성 항체를 이용하여 백혈병의 각 아형을 더욱 세분할 수 있게 되었다. 급성 백혈병의 예후에 영향을 미치는 인자로는 진단 당시의 인종, 연령, 성별, 백혈구 수, 간, 비종대, 종격동 종괴 여부, 중추 신경계 백혈병 등과 세포 유전학적 이상, 면역학적 특성 등이 있으며 위험 인자에 따라 고위험군과 표준 위험군으로 나누어 치료 약제의 선택을 달리해오고 있다. 면역학적 표식자 검사가 보편화되면서 아형에 대한 관심이 커지고 있으며 면역표현형 자체만으로도 예후에 영향을 미치며³⁾ 치료 방침을 선택하는데도 중요한 예후 인자로 대두되고 있기 때문에 가장 좋은 치료 성적을 얻기 위해 선택되는 약제의 결정에는 면역표현형에 따른 아형이 주요 위치를 차지한다. 또한 전통적인 예후 인자들도 각 면역표현 아형에 따라 각기 다른 중요성을 가지는 것이 밝혀지고 있으므로 이런 면역표현형 검사가 중요한데³⁾ 최근 림프구성과 골수구성의 양쪽, 혹은 B세포와 T세포의 양쪽의 특성을 동시에 나타내는 백혈병이 보고되기 시작하면서 점차 보고가 증가하고 있는 실정이다.

종래의 급성 백혈병 계열의 충실성 개념으로 설명되지 않는 레들이 있었으며 처음에는 만성 골수성 백혈병의 급성 전환기에 발견되었고 이후 급성 백혈병에서도 계열의 이질성(lineage heterogeneity)에 대한 보고가 계속되고 있다. 이러한 백혈병들은 동시에 혹은 연쇄적으로 한 계열이 아닌 2이상 계열의 아구들을 표현하고 있으며 lineage promiscuity, lineage infidelity, lineage hetero-

geneity, mixed lineage leukemia, biphenotypic leukemia, bilineal leukemia, biclonal leukemia, hybrid leukemia, chimeric, lineage switch, simultaneous antigen expression, synchronous leukemia, metachronous leukemia 등으로 명명되고 있고¹⁻⁸⁾ 이러한 현상은 정의 자체가 확실치 않기 때문이다. Gale등⁹⁾이 제안한 진단 기준은 ① 림프구성 표식자 중에서 E rosettes나 면역글로불린(세포질내 혹은 세포 표면) 중 한 가지 이상에서 양성이거나 혹은 세포화학적 표식자(Periodic Acid-Schiff, acid phosphatase or TdT), 유전자 재배열(면역글로불린, T 세포 수용체), 림프구에 대한 항체(antilymphocyte antibody)중 둘 이상에서 양성이고 동시에 ② 골수성 표식자중에서 세포화학적 표식자(myeloperoxidase, chloracetate esterase 혹은 nonspecific esterase)나 Auer 소체중 한가지 이상이 양성이거나 혹은 세포화학적 표식자(Sudan Black B)와 골수구에 대한 항체(anti-myeloid antibody)가 모두 양성일 때로 하였으나 최근 검사 방법이 다양하고 이렇게 엄격한 진단 기준을 실제 임상에서 적용하기 어려운 점이 있다. Del Vecchio등은 이소성 항원(ectopic Ag)의 특징에 따라 4가지 군으로 나누어 A군은 전형적인 한 계열의 항원만을 표현하고 계열을 교차하는 표식자가 없는 경우, B군은 단일막 이소성 항원(single-membrane ectopic Ag)만인 경우이고, C군은 biphenotypic type으로 2 계열을 동시에 발현하는 경우이며, D군은 미분화된 경우로 양성의 항원이 없거나 HLA-DR만을 표현한 경우이다¹⁰⁾. 혼합형 백혈병의 경우가 C군에 해당하며 본 연구에서는 B군에 해당한다. 혼합형 백혈병의 더욱 세분화된 진단 기준으로 Craig와 Mirro에 의해 주장된 것으로 Gale과 Ben-Basset의^{9,11)} 진단 기준을 표본으로 하였다 할 수 있는데 면역표현형, 세포화학적, 분자학적인 특성들은 종합하여 점수를 주는 방식으로, 면역글로불린 단백질의 표현이나 유전자 재배열들이 좀 더 중요한 위치를 차지하게 되었다¹⁾.

한명의 환자에서 골수구성과 림프구성 백혈병 아

세포가 동시에 발생하는 예가 만성 골수구성 백혈병의 급성 전환기에서 발견된 이후 1980년대초부터 많은 연구가 진행되고 있다. 국내에서도 1985년 9세 남아에서 발표된 바 있으며¹²⁾ 혼합형 백혈병에 대해서는 성인, 소아 영역에서 보고된 바 있다^{13,14,20)}. 외국의 보고에 의하면 혼합형 백혈병의 빈도는 저자에 따라 차이가 있으나 0.86~33% 정도로 보고하고 있으며^{15,16)} 국내에서는 박등¹³⁾에 의해 성인에서 7%, 김등¹⁴⁾에 의해 소아에서 10%를 보였다. 비전형적 면역표현형을 보이는 백혈병에 대한 소아 영역에서의 보고는 처음으로 Mirro등⁶⁾에 의해 이루어졌고 여기에서 처음으로 혼합형 백혈병이라는 용어를 사용하였지만 여기에는 혼합형과 비전형적 면역표현형을 나타내는 모두를 포함하였다. 이 보고에서 My+ ALL이 19%였고 Ly+ ANLL이 25%로 많은 빈도를 보이고 있다. 국내에서는 김등¹⁴⁾에 의한 혼합형 백혈병의 보고는 있으나 비전형적 면역표현형을 보인 경우의 보고는 없다. 본 연구에서는 My+ ALL중 CD13+ ALL이 3.6%, CD33+ ALL이 0.6%로 외국문헌의 5.1%, 10.8%와 비교할 때 My+ ALL의 빈도가 상대적으로 낮은 편이었다. 또한 Ly+ ANLL중 CD2+ ANLL이 10.3%, CD7+ ANLL이 3.4%, CD10+ ANLL이 3.4%, CD19+ ANLL이 6.9%로 외국 문헌²⁷⁾의 11.1%, 28.4%, 1%, 4.4%로 CD7+ ANLL의 빈도만이 상대적으로 낮고 나머지는 상대적으로 높은 비율을 보였으며 전체적으로는 큰 차이가 없었다. 또한 Pui등¹⁷⁾은 My+ ALL이 소아보다 성인에서 좀 더 흔한 것으로 보고한 바 있으나 아직 국내에서 성인만의 보고가 없어 비교할 수 없는 실정이다. 본 연구에서 비전형적 면역표현형을 보인 군과 보이지 않은 군간에는 연령의 유의한 차이가 없었다.

비전형적 면역표현형을 나타내는 기전은 확실치 않으나 ① 림프구나 골수구성 분화를 모두 할 수 있는 능력을 가진 다능간세포(pluripotent stem cell)의 악성 전환으로 생기거나 혹은 ② 림프구성과 골수구성 표식자 모두 똑같이 표현할 수 있게

유도하는 수임세포에서 이상 유전자 표현으로부터 발생한다고 생각되고 있다²¹⁾. 전자의 경우는 2색상 형광법이 사용된 이후 증례가 많아지고 있다^{19,22)}.

임상적인 양상은, 대부분이 성인 연령에서 연구가 이루어졌는데 성별, 연령 분포, 장기 침범 여부(중추신경계, 간장, 비장), 말초혈액 백혈구수, 혈색소치, 혈소판수, 혈청 LDH치에 비전형적 면역표현형 발현 유무와 무관한 경우가 대부분이었다^{6,16,18)}. 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였고 장기 침범 여부에는 신장을 포함하였으며 두 군간에 유의한 차이가 없음을 보였다.

FAB 분류는 어느 정도에서는 백혈병 아구 세포의 표면 항원과 연관성을 가지고 있으나²³⁾ L1, L2, M1 아구의 형태학적 유사성 때문에 구별이 어려운 점이 있어²⁴⁾ FAB 분류와 면역학적 표식자 2가지의 검사를 같이 시행하여야하며 L1, L2의 분류가 더 이상 면역학적으로나 유전학적 성상과 연관이 없다는 보고도 있다²⁵⁾. 하지만 FAB 분류의 개인적인 오차를 5~10%로 감안하더라도 Pui등의 보고에서는 15% 미만의 세포에서 myeloperoxidase(MPO)가 양성인 8예 중에서는 6예에서 림프구성 표식자가 양성이었는데 비하여, MPO가 15% 이상의 세포에서 양성인 44예 중에서는 1예에서만 림프구성 표식자가 양성이어서 MPO의 발현율이 낮은 ANLL에서 림프구성 표식자의 발현이 많음을 시사하였다. FAB 분류와 면역학적 표식자와의 관계가 보고마다 차이가 있다. My- ALL이 주로 L2이며 My+ ALL은 주로 L1이었다는 주장도 있으나^{16,18)}, 본 연구에서는 My- ALL에서는 L1이 많았던데 반하여 My+ ALL에서는 L2가 우세하였다. ANLL의 경우에서도 Ly- ANLL에서 M1, M2가 우세한데 반해 Ly+ ANLL에서는 M3, M4가 우세하였다²⁶⁾. 본 연구에서는 Ly- ANLL이 M3, M5가 우세하였고 Ly+ ANLL에서 M4가 우세하였다. 그러나 면역학적 표식자에 의한 면역표현형 검사는 ALL에 비해 ANLL의 진단에 있어서는 그 효용성이 낮은 편이며 따라서 ANLL의 진단에는 FAB 분류에 의한 진

단과 면역학적 진단을 상호 보완적으로 이용하는 것이 필요하다. 또한 광학 현미경과 전자 현미경을 같이 진단에 사용하는 것이 백혈병의 아형을 진단 하는데 도움이 된다¹⁾.

ALL에서 흔히 표현된 비전형적 골수구성 세포 표면 항원으로는 CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33등이며 ANLL에서 표현된 비전형적 림프구성 세포 표면 항원으로는 TdT, CD2, CD5, CD7, CD10, CD19 등이었고, 가장 흔히 표현된 것은 TdT와 CD7이었다. 간세포 표식자(stem cell marker)인 CD34도 ANLL 환자의 30% 이상에서 관찰되는 항원이며³⁴⁾ HLA-DR(Ia)은 B세포 계열이지만 M3를 제외한 ANLL에서 관찰되는 항원이다. Bradstock등²⁷⁾에 의하면 CD2, CD7 모두는 소아, 성인 연령 모두에서 나타났고 CD19는 모두 성인에서 표현되었다고 하였고 HLA-DR+의 경우는 대부분이 T세포 계열의 백혈병이었다고 하였다. CD11b는 자연살해세포(natural killer cell)를 포함한 null cell type의 림프구에서 소량 표현되지만 골수구 계열로 포함하는 것이 합당하다고 하였다²⁸⁾. HLA-DR은 B세포 계열이지만 골수구 계열의 백혈병에서 흔히 발견되며 M3와 T세포 백혈병의에는 발현할 수 있다²²⁾. 본 연구에서는 CD13, CD33이 ALL환아에서 발현된 골수구성 세포 표면 항원이었고 CD2, CD7, CD10, CD19가 ANLL환아에서 발현된 림프구성 세포 표면 항원이었다. 반면에 TdT+인 ANLL이 1예도 없었는데 이는 아마도 TdT 검사의 시행 기간이 짧았던 것도 원인의 하나로 생각한다.

비전형적 면역표현형을 보이는 경우 일반적으로 예후가 불량하다는 견해가 지배적이었다^{16, 29, 30, 32, 35)}. 그러나 Mirro등⁶⁾은 Ly+ ANLL 환자의 경우 ANLL치료에 반응이 없었던 환자에서 ALL 치료에 반응하여 완전 관해를 유도하였고, My+ ALL 환아 18명에서도 모두 완전 관해를 이루었고 무병율이 좋다고 발표하였다. Bradstock²⁷⁾도 Ly+ ANLL 환자중 ANLL 치료에 반응이 없었던 환자가 ALL 치료에 완전 관해를 보였다고 하였다. 또한 Pui등¹⁸⁾

^{33, 34)}도 적극적인 다약제 화학 요법을 시행함으로써 비전형적 면역표현형을 보이는 경우와 보이지 않는 두 군간에 예후의 차이가 없다고 하였다. 결국 현재까지의 보고로는 적극적인 다약제 화학요법이 치료에 도움이 될 수 있다.

결 론

소아 급성 백혈병에서 아형에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으나 혼합형 백혈병 및 비전형적 면역표현형을 보이는 백혈병에 대한 연구가 미흡한 상태로, 본 연구는 비전형적 면역표현형을 나타낸 경우의 임상 양상 및 예후와의 관계를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) My+ ALL과 Ly+ ANLL은 각각 4.4%, 27.6%였으며, 평균 연령은 각각 8.5세, 9.5세였고 성별의 차이는 없었다.

2) 말초혈액검사상 백혈구수, 헤모글로빈수치, 중격동 종괴, 간, 비종대, 경부 림프절 종대, 신장 및 중추신경계 침범에는 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

3) FAB 분류상 My+ ALL에서 L2가 흔하였고 Ly+ ANLL에선 M4가 흔하였다.

4) 면역학적 표지 항원 검사상 비전형적 골수구성 세포 표면 항원으로는 CD13이 4예, CD33이 1예이었고 비전형적 림프구성 세포 항원으로는 CD2가 3예, CD19가 2예, CD7, CD10, SIg이 각각 1예씩이었다. 비전형적인 면역표현형을 보인 경우의 ALL은 모두 B계열로서, CALLA+early pre-B ALL이 2예, CALLA-early pre-B ALL이 2예, pre-B ALL이 1예였다.

5) 완전 관해는 My+ ALL 5예에서 모두 이루어졌고 CD13+ 1예에서는 4개월후 골수 재발을 하여 사망하였고, Ly+ ANLL 8예중 치료한 5예중 2예에서 완전 관해를 이루었으나 나머지 3명은 관해도중 사망하였다.

6) 무병 생존율은 비전형적 면역표현형을 나타낸

경우에 생존율이 낮음을 알 수 있었다.

앞으로 비전형적인 면역표현형을 보이는 경우의 광범위하고 장기적인 추적 관찰이 이루어져야 할 것이며 더욱이 우리나라에서의 특징과 이에 대한 연구가 있어야 할 것이다. 또한 비전형적 면역표현을 보인 경우의 기전과 임상적 특징, 예후 인자에 대한 연구 및 치료 방침에 대한 고려가 있어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Hurwitz CA, Mirro J: *Mixed-lineage leukemia and asynchronous antigen expression. Hematol Oncol Clin of Nor Am* 4: 767, 1990
- 2) Stass SA, Mirro J: *Lineage heterogeneity in acute leukaemia: Acute mixed-lineage leukaemia and lineage switch. Clin Haematol* 15: 811, 1986
- 3) Crist WM, Grossi CE, Pullen J, et al: *Immunologic markers in childhood acute lymphocytic leukemia. Semin Oncol* 12: 105, 1985
- 4) Pui CH, Behm FG, Crist WM: *Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood* 82: 343, 1993
- 5) Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD: *Review of the incidence and clinical relevance of myeloid antigen-positive acute lymphoblastic leukemia. Leuk* 5: 637, 1991
- 6) Mirro J, Zipf TF, Pui CH, et al: *Acute mixed lineage leukemia: Clinicopathologic correlations and prognostic significance. Blood* 66: 1115, 1985
- 7) Greaves MF, Chan LC, Furley AJW, et al: *Lineage promiscuity in hemopoietic differentiation and leukemia. Blood* 67: 1, 1986
- 8) Smith LJ, Curtis JE, Messner HA, et al: *Lineage infidelity in acute leukemia. Blood* 61: 1138, 1983
- 9) Gale RP: *Hybrid acute leukemia. Br J Haematol* 65: 261, 1987
- 10) Del Vecchio L, Schiavone EM, Ferrara F: *Immunodiagnosis of acute leukemia displaying ectopic antigens: Proposal for a classification of promiscuous phenotypes. Am J Hematol* 31: 173, 1989
- 11) Ben-Basset I, Gale RP: *Hybrid acute leukemia (editorial). Leuk Res* 8: 929, 1984
- 12) 김선희, 민원기, 조한익, 김상인: 혼합형 백혈병 1례. *대한임상병리학회지* 5: 99, 1985
- 13) 박선양, 이계환, 양성현, 박명희, 김병국, 조한익, 김노경: *Hybrid feature*를 갖는 급성 백혈병의 특성 분석. *대한혈액학회지* 27: 261, 1992
- 14) 김길영, 박숙현, 강신혜, 유철주, 양창현, 김백수, 김현숙: 소아 급성 임파구성 백혈병에서 면역 표현형에 따른 분류 및 그에 따른 임상적 소견과 예후에 대한 연구. *대한혈액학회지* 26: 31, 1991
- 15) Das Gupta A, Advani SH, Nair CN, et al: *Acute leukemia with coexpression of lymphoid and myeloid phenotypes. Hematol Oncol* 5: 189, 1987
- 16) Sobol RE, Mick R, Royston I, et al: *Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med* 316: 1111, 1987
- 17) Pui CH, Raimondi SC, Head DR, et al: *Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. Blood* 78: 1327, 1991
- 18) Pui CH, Behm FG, Singh B, et al: *Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy. Blood* 75: 198, 1990
- 19) 양운선, 박지영, 박명희, 조한익: *Acute leukemia phenotyping kit*를 이용한 면역 표현형 분석의 평가. *대한임상병리학회지* 14: 344, 1994
- 20) 최성동, 정대철, 최우건, 김학기, 이경수: *Hybrid leukemia* 2예. *소아과* 34: 130, 1991
- 21) 김길영: *소아 혈액 종양학, 1st ed.*, 서울, 이녕, 1993, p744-805
- 22) Lee GR, Bithell TC, Foerster J, et al: *Wintrobe's clinical hematology, 9th ed.*, Philadelphia, London, 1993, p1892-1919

- 23) Waite SL, Borowitz MJ: *Practical application of monoclonal antibodies to the diagnosis and classification of acute leukemias in children and adults. A VAPA update. Blood* 62: 315, 1983
- 24) Neame PB, Soamboonsrup P, Browman GP, et al: *Classifying acute leukemia by immunophenotyping: A combined FAB-immunologic classification of AML. Blood* 68: 1355, 1986
- 25) Pui CH, Crist WM: *Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr* 124: 491, 1994
- 26) 박명희, 오원일, 강희정, 조한익, 김상인, 김병국, 박선양, 안효섭, 신희영: 급성 골수성 백혈병의 세포 표지에 관한 연구. *대한혈액학회지* 26: 253, 1991
- 27) Bradstock KF, Kirk J, Grimsley PG, et al: *Unusual immunophenotypes in acute leukaemias: incidence and clinical correlations. Br J Haematol* 72: 512, 1989
- 28) Pui CH, Rivera GK, Hancock ML, et al: *Clinical significance of CD10 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk* 7: 35, 1993
- 29) Ludwig WO, Bartram CR, Ritter J: *Ambiguous phenotypes and genotypes in 16 children with acute leukemia as characterized by multiparameter analysis. Blood* 71: 1518, 1988
- 30) Weiner M, Borowitz M, Boyett J, et al: *Clinical pathologic aspects of myeloid antigen positivity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia(ALL). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 4: 172, 1985(abstr)
- 31) Ball ED, Davis RB, Griffin JD: *Prognostic value of lymphocyte surface markers in acute myeloid leukemia. Blood* 77: 2242, 1991
- 32) Fink FM, Koller U, Mayer H, et al: *Prognostic significance of myeloid-associated antigen expression on blast cells in children with acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol* 21: 340, 1993
- 33) Pui CH: *Myeloid antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med* 325: 1378, 1991
- 34) Pui CH, Hancock ML, Head DR, et al: *Clinical significance of CD34 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood* 82: 889, 1993
- 35) Wiersma SR, Ortega J, Sobol E, et al: *Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. N Engl J Med* 324: 800, 1991