

성인 급성골수성 백혈병(AML) 에서 AML1/ETO 유전자 표현은 좋은 예후인자인가?

최인실*, 홍용상, 노은연+, 이동순+, 권정혜, 김동완, 오도연, 이재진, 조요한, 윤성수, 박선양, 김병국, 김노경
서울대학교 의과대학 내과학 교실, 임상병리학 교실+

목적 : t(8:21) AML 은 일반적으로 다른 아형의 AML 에 비해 예후가 좋은 것으로 알려져 있으나, 일부 연구들은 이와는 다른 결과들을 보고하고 있다. 이에 저자들은 성인 급성골수성 백혈병에서 AML1/ETO 유전자 표현의 임상적 의의를 평가하기 위해 t(8:21) AML 환자들의 치료결과를 분석하였고, 이를 t(8:21)이 없는 동등하게 비교되는 AML 환자들의 치료결과와 비교하였다. **방법:** 1994. 9월에서 2001.11월까지 서울대학교 병원에서 FAB 분류에 의해 AML M1, M2, M4로 진단된 총 97명의 환자에 대한 후향적 분석을 하였고, 이중 31명(32%)이 t(8:21)을 가지고 있었다. 관해유도요법은, 1994-1998년에는 Ara-C 100mg/m²/d 7일간 지속점주와 daunorubicin 45mg/m²/d 3일간 주입으로 하였고, 이후로는 daunorubicin 대신 idarubicin을 12mg/m²/d 로 주입하였다. 완전 관해를 보인 환자는, 골수적합 형제 공여자가 있는 경우는 골수이식을 시행하였고, 없는 경우는 2-3차례의 intermediate-dose Ara-C를 이용한 공고요법을 시행하였다. 1999년 이후로는 골수이식 대신 high-dose Ara-C를 이용한 공고요법을 시행하였다(N=6명). 환자의 나이의 WBC index (WBC * % marrow blast)는 두군 사이에 유의한 차이는 없었다. FAB 분류에 따르면, 두군은 각각 15명과 31명의 M2, 11명과 22명의 M4, 5명과 13명의 M1 으로 구성되었다. **성적:** 완전관해는 t(8:21) 군과 대조군에서 각각 28명(90%), 52명(79%) 이었다. t(8:21) 군의 완전관해를 이룬 28명중 17명(61%)에서 재발하였고, 재관해유도요법으로 5명(30%)에서 두번째 관해를 이루었다. 대조군에서는 완전관해를 이룬 52명중 30명(58%)에서 재발하였다. 중앙 무병생존기간은 t(8:21)군과 대조군에서 각각 10.7개월(7.5-14+개월), 11.5개월(6.7-16.2+개월)이었고 두군간에 유의한 차이는 없었다(P=0.758). 중앙 생존기간은 각각 12.9개월(7.9-18.0+개월), 16.2개월(3.2-29.1+개월)이었고 두군간에 유의한 차이는 없었다(P=0.904).

결론: 이 연구에서 t(8:21) AML 환자들은 t(8:21)이 없는 M1, M2, M4 환자들에 비해 좋은 치료결과를 보이지 않았으며 이 결과는 AML 1/ETO 유전자 표현이 좋은 예후인자가 아니라는 이전의 몇몇 보고들의 결과와 일치한다

DNA microarray를 이용한 급성백혈병의 분류와 예후 예측

박숙련*, 윤성수, 박선양, 김병국, 김노경, 박한수¹, 서정선¹, 공현중², 김희찬², 김호³
서울대학교 의과대학 내과학교실, 생화학교실¹, 의공학교실², 보건대학원³

목적: 현재 급성 백혈병의 진단과 분류는 암세포의 형태학적 특징, 조직화학, 면역 표지자, 염색체, 분자 유전학적 검사 등을 종합하여 이루어지나 이는 형태학적 특징과 일부 특정 분자 유전학적 특징에만 의존하므로 제한적이다. 이에 DNA microarray를 사용하여 암세포의 전반적인 유전자 발현 양상 분석을 통해 급성골수구성백혈병(AML) 과 급성림프구성백혈병(ALL)으로의 분류와 항암치료에 대한 반응 예측을 시도하였다. **방법:** 급성 백혈병 환자의 진단 시 골수 단핵구로부터 추출된 RNA를 10,368개 유전자로 구성된 oligonucleotide chip에 hybridization 시키고 각 유전자의 발현 정도를 정량화하였다. Nearest shrunken centroid method를 이용해 AML과 ALL을 구별시키는 유전자들을 선택하였고 'leave-one-out' cross-validation testing 방식으로 각 샘플을 AML과 ALL로 예측하였다. 또한 이 유전자들을 이용해 hierarchical clustering 과 K-means clustering을 시행하였다. AML에서 관해유도요법 (idarubicin+Ara-c)후 관해군과 비관해군을 구별시키는 유전자의 발견과 clustering도 상기와 동일한 방법을 사용하였다. **성적:** 2002년 2월부터 2002년 7월까지 급성백혈병으로 진단된 11명 (AML 8명, ALL 3명)이 분석에 포함되었다. 10,368개 유전자 중 AML과 ALL을 구별시키는 133개 유전자들(transmembrane protein1, cytoplasmic dynein heavy chain dhc3 등)을 발견하였고 cross-validation testing을 시행하였을 때 82% (9/11)에서 AML 혹은 ALL로 정확히 분류하였다. 전체 샘플은 clustering을 시행하였을 때 두 집단으로 분류되었고 이들은 각각 AML 과 ALL에 일치하였다. AML 환자에서 관해유도요법 후 관해군과 비관해군을 구별시키는 89개의 유전자를 발견하였고 unsupervised method를 사용하여 관해군, 비관해군으로 나누어짐을 확인하였다. **결론:** DNA microarray를 이용하여 전체 유전자 발현 양상에 따라 AML과 ALL로의 분류가 가능하였다. 향후 대상 환자 수가 증가하면 이러한 분류 예측률의 향상과 급성 백혈병의 다양한 예후를 반영하는 세부 아형 분류가 가능할 것이며 또한 항암 치료에 대한 반응을 예측하는 유전자 예측 모델의 개발도 기대된다.