

혈액암의 진단방법

진단검사의학과 이영진 교수

학력/경력

원광대학교 의과대학 졸업
원광대학교대학원 의학석사
전북대학교대학원 의학박사
원광대학교 의과대학장
원광대학교 보건보완의학대학원장
원광대학교 의과대학 교수
(진단검사의학과)

학회활동

대한진단검사의학회 평의원
대한진단혈액학회장
대한혈액학회 평의원
대한수혈학회 정회원



진단검사의학과 이영진 교수

정상 혈액세포는 어떻게 구성되며, 그 기능은 무엇인가요?

혈액암을 이해하기 위해서는 혈구세포 종류를 알면 도움이 됩니다.

혈액세포는 백혈구(호중구, 호산구, 호염기구, 단구, 림프구), 적혈구, 혈소판이 있습니다. 적혈구 및 혈소판을 포함하고 림프구를 제외한 백혈구는 골수에서 성숙분화를 하여 골수구계열이라고하며, 림프구는 림프절 또는 흉선에서 성숙분화를 하여 림프구계열이라고 합니다.

적혈구는 조직에 산소공급과 조직에서 생긴 이산화탄소를 폐로 이동시키는 역할을 하며, **백혈구**는 각종 병원균에 대한 면역기능을 담당하며, **혈소판**은 지혈하는데 역할을 합니다.

**혈액암의
발병 원인은
무엇인가요?**

혈액암의 발병 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 밝혀진 원인 중에는 원자폭탄과 체르노빌 원전사고 등과 같은 강력한 방사선, 벤젠과 같은 유기용매 등과 같은 발암성 화학물질, 일부 바이러스 등과 같은 감염원도 백혈병을 유발하는 것으로 보고되고 있습니다.

혈액암은 발암관련 물질이 단독 또는 복합적으로 일부 조혈모세포의 유전자를 변이시켜 변이조혈모세포(일명 백혈병 세포)를 만들고 백혈병세포는 지속적, 비정상적으로 증식하여 혈액암이 발생합니다. 변이조혈모세포는 비정상적으로 증식하기 때문에 정상 조혈모세포를 억제하게 되어 2차적으로 빈혈, 감염, 출혈이 발생되어 병원에 내원하여 진단하게 됩니다. 물론 증상이 없이 건강검진에서 발견되는 경우도 있습니다.



[출처: 금연길라잡이]

혈액암은 세부종류가 많아 혈액암 발생의 예후를 한마디로 말할 수 없으며 연령별로 소아에서는 비교적 치료가 잘되는 급성림프구성백혈병이, 성인에서는 골수구종양 빈도가 높으며, 근래에는 성인에서 림프구종양에 포함된 형질세포종양 발생 빈도가 많아지고 있어 발병원인을 찾으려는 노력이 진행되고 있습니다.

**혈액암의
분류는 어떻게
되나요?**

혈액암은 말초혈액 또는 골수에 백혈병세포(blasts)의 %정도, 형태이상 여부, 면역표지자, 염색체 또는 유전자 검사, 여러 혈액검사 및 x-ray 등을 조합하여 대부분 골수구종양 및 림프구종양, 기타 조직구, 수지상세포종양 및 비만세포증으로 분류됩니다.

골수구종양은 백혈병세포의 분포도(%), 형태이상, 유전자 변이 등을 조합하여 ① 급성골수백혈병, ② 골수증식종양, ③ 골수형성이상증후군, ④ 골수형성이상증후군/골수증식종양 4종류로 나뉘며 림프구종양은 림프구백혈병과 림프종을 분리하지 않고 ① 미성숙림프구계종양과 ② 성숙림프구계종양으로 세분화됩니다.

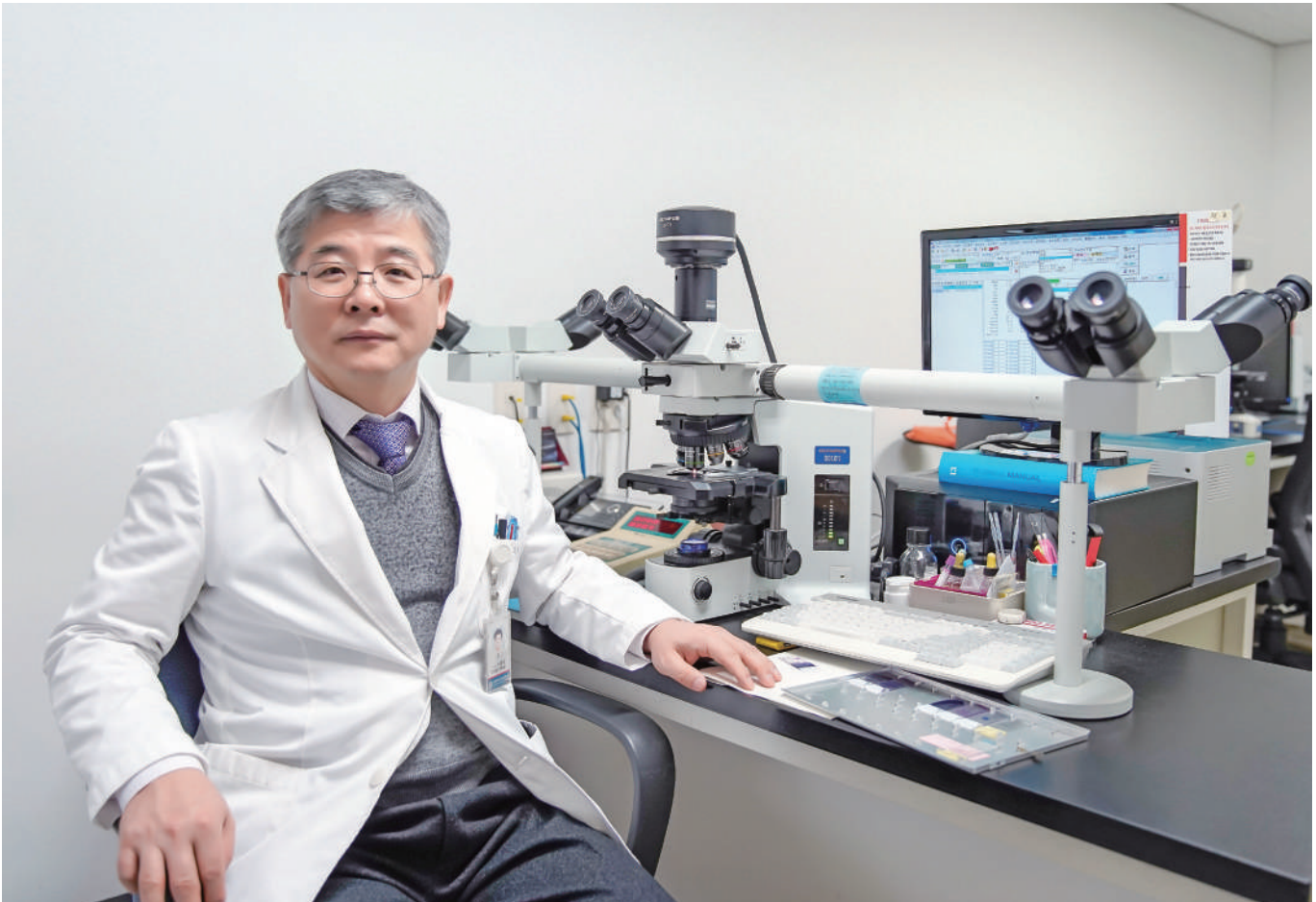
**혈액암
진단은 어떻게
하나요?**

혈액암 진단과정은 형태학, 면역표지자, 염색체 및 분자유전검사를 이용하여 최종 진단을 하고 있습니다. 증상이 있는 환자 (또는 아주 일부에서 무증상 환자)에서 첫째 형태학 검사로 환자혈액을 자동혈구계산기에서 측정된 전체혈구계산(CBC D/C)이 비정상적인 결과가 있으면 말초혈액도말을 시행하여 진단검사의학과 의사가 백혈병세포 유무를 파악하여 골수검사(골수흡입 및 골수생검)를 권장합니다. 형태학 검사는 약 90%이상 골수구 종양 또는 림프구 종양 구분할 수 있지만 약 10%에서는 골수구종양과 림프구종양을 구분할 수 없어, 진단 및 예후 판정을 위하여 면역표지자, 염색체 및 분자유전검사를 추가로 하게 됩니다.

둘째로 **면역표지자 검사**로 유세포분석기를 이용하여 백혈병세포에 있는 여러 면역표지자와 형광물질이 부착된 항체와 각각 반응시킨 후 여러 면역표지자 발현을 종합하여 골수구종양과 림프구종양으로 구분합니다.

셋째로 **염색체 및 분자유전검사**는 세포분열이 왕성한 백혈병세포에서 염색체 검사와 혈액암으로 밝혀진 유전자를 검사하여 이상여부를 파악하여 진단, 치료효과 및 예후를 판정합니다. 따라서 비정상적인 결과가 있는 환자에서 혈액암 치료 후 비정상적인 염색체 또는 변이 유전자의 소실 여부를 파악하여 치료효과를 판정합니다. 다만 상당수에서 현재 염색체 분석 해상도 및 정해진 특정유전자를 검사하기 때문에 비정상 소견을 파악 할 수 없지만 연구를 통하여 새로운 백혈병 유발 유전자를 찾고 있습니다.

백혈병에서 염색체 이상이 최초로 보고된 것은 만성골수백혈병(CML, chronic myelogenous leukemia)으로 9번염색체와 22번염색체 일부가 교환되어 t(9;22)(q34;q11) 이상으로 형성된 유전자를 *BCR/ABL* 유전자 변이라 하며, *BCR/ABL* 유전자 때문에 무한 증식하는 변이혈구세포에 Imatinib (Gleevec[®])이라는 표적치료제가 개발되어 증식을 억제하게 되어 과거에 골수이식으로 치료되었던 것이 이제는 약물치료로 거의 완치할 수 있게 되었습니다.



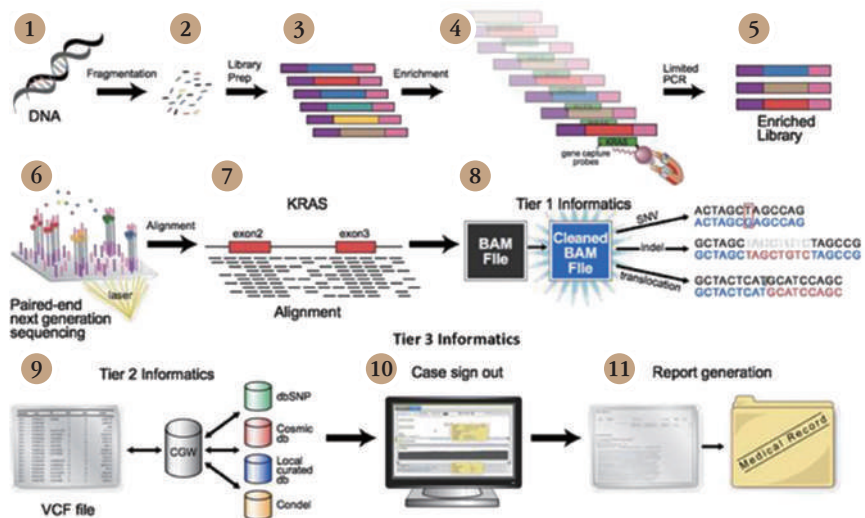
혈액암 치료와 효과 판정은 어떻게 하나요?

혈액암으로 진단 후 적절한 치료를 하고 일정기간이 지나 골수검사를 시행하여 백혈병세포가 5% 미만일 때 형태학적 완전관해*를 판정하며, 골수암 진단 시 시행한 염색체 또는 분자유전검사를 시행하여 특정 염색체 이상 또는 유전자 변이가 있는 경우에 이러한 염색체 또는 유전자 변이가 소실되면 세포유전 완전관해 또는 분자유전 완전관해라고 하며 분자유전 완전관해가 혈액암이 치료되었다고 판정합니다. 즉, 형태학적 완전관해가 되었지만 분자유전검사서 유전자 변이가 있으면 혈액암이 완치되지 않은 것을 의미합니다.

*완전관해(complete remission): 암(cancer) 치료 판정 기준을 나타내는 용어의 하나로, 암 치료 후 검사에서 암이 있다는 증거를 확인하지 못한 상태

최근 각종 암에서 차세대염기서열(NGS, Next Generation Sequencing) 검사가 이용되고 있는데 NGS는 어떤 검사이고 혈액암에서 어떻게 이용되고 있나요?

차세대염기서열 (NGS, next generation sequencing)은 다양한 분석원리를 이용하여 NGS장비를 이용하여 많은 유전자를 동시에 분석할 수 있는 장점이 있는 검사법으로 아래 그림으로 요약되어 있습니다. 혈액암에서 NGS법 이용을 위해서 일단 골수구계종양 또는 림프구계종양을 진단한 후 각 기관별로 골수구계종양 및 림프구계종양을 유발하는 여러 유전자 조합(panel)을 구성합니다. 환자 검체에서 핵산을 추출한 후 여러 조각으로 절단하여 증합효소연쇄반응으로 이미 진단된 골수구계종양 또는 림프구계종양의 유전자 조합을 선택하여 증폭(염기서열 A, T, G, C에 각각 색깔이 있음)하고 ①~⑤, 고성능 염기서열분석기를 이용하여 여러 유전자 변이를 동시에 분석한 후 ⑥, 고용량 컴퓨터에서 NGS로부터 생성된 데이터를 유전자변이를 찾아주는 알고리즘 프로그램을 이용해 생물정보학 분석 유전자 변이(⑦~⑩)를 찾고 있습니다. 이러한 자료들이 축적되면 차후에 표적치료제 개발에 사용될 것으로 추정됩니다.



Reference: Cottrell CE, et al. *J Mol Diagn* 2014;16:89-105