

소아백혈병 치료의 최신 지견

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

서 종 진

Recent Advances in the Treatment of Childhood Leukmia

Jong Jin Seo, M.D.

Division of Hematology/Oncology/BMT, Department of Pediatrics, Asan Medical Center
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

약 50년전 만해도 소아의 백혈병은 거의 모든 환자가 사망하는 치명적인 질병이었으나, 그간 다양한 임상시험의 결과 지금은 치료법이 놀라울 정도로 발전하여 소아 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 완치율이 약 80%에 달하고 있다.

1960년대에 들어서 ALL에 대한 다약제 병합화학요법과 중추신경계 예방요법이 개발되어 약간의 생존율을 보이기 시작했고, 1970년대에는 강화요법(intensification)이 완치율을 향상시켰다. 1980년대에는 환자를 예후군에 따라 구분하여 재발의 위험이 높은 군에는 더 강한 항암요법으로 치료하고 재발 가능성이 적은 군에는 독성이 낮은 치료를 시행하게 되었고, 1990년대 이후에는 백혈병 세포의 분자생물학적 특성에 따라 치료를 조절하는 단계(risk-based therapy)에 까지 이르렀다.

소아 백혈병 중 약 60-70%를 차지하는 ALL의 치료에 대한 지난 50여년의 이러한 놀라운 발전은 치료방법의 개발과 임상시험에 참여했던 여러 분야의 의료팀과 환자 및 부모들이 기여한 바가 크다.

소아 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia, AML)은 전체 소아 백혈병 중 약 20-30% 정도를 차지하며, ALL에 비하면 만족스럽지 못하지만 최근 강화된 항암화학요법과 골수이식으로 그 치료성적이 향상되고 있다. 또한 5% 미만을 차지하는 만성골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML)은 최근 세포내 신호전달 차단제인 Glivec(Imatinib mesylate)이 개발되어 항암치료에 엄청난 혁신을 가져왔다.

본 임상강좌에서는 소아 백혈병 치료의 최근 진전 중 이러한 임상적으로 중요한 부분을 중점적으로 소개하여 일선 소아과 진료에 도움을 주고자 한다.

백혈병세포의 유전학적 이상/미세잔존백혈병

염색체 검사와 분자생물학적 기법의 발달로 백혈병 세포의 염색체 이상과 유전자 변화에 대한 지식이 많이 축적되었고, 이에 따른 백혈병의 발병기전(leukemogenesis) 및 생물학적 특성에 대한 이해는 최근의 백혈병 치료에 여러 가지 중요한 변화를 가져왔다.

소아 ALL의 90% 이상에서 백혈병 세포 염색체의 숫자나 구조의 이상이 발견되었고, 이중에 예후와 연관된 것들도 많이 알려졌다¹⁻⁴. 백혈병세포 염색체수의 이상은 염색체수가 46개 이상인 고배수체(hyperdiploidy), 46개인 2배수체(diploidy), 수는 46개이나 수적 또는 구조적 염색체 재배열을 보이는 가성 2배수체(pseudodiploidy) 및 46개미만의 저배수체(hypodiploidy)로 분류된다. 고배수체중 염색체수가 50개를 넘는 경우 일반적으로 예후가 양호하며, 47-50개의 염색체를 보이는 경우 중등도의 예후를 보이고, 가성 2배수체 및 저배수체를 보이면 예후가 나빠서 더욱 강화된 치료가 필요하다.

임상적으로 의미가 있는 백혈병세포 염색체의 구조적 이상으로 자주 발견되는 것이 염색체 전좌(translocation)이다(Fig. 1). 소아 ALL의 약 5-6% 정도에서 발견되는 t(1;19)은 표준치료를 받는 경우 약 50%의 불량한 생존율을 보이나 강화된 치료로서 약 80% 까지 생존율을 향상시킬 수 있다. t(12;21)이 있는 경우 90% 이상의 좋은 생존율을 보이며, 이 경우 독성이 높은 강한 치료는 필요 없다. 영아의 ALL에서 자주 보는 t(4;11) 및 소아 ALL의 약 4% 정도에서 발견되는 t(9;22)는 극히 불량한 치료 경과를 보이며, 이들이 발견되면 조기에 골수이식을 해주는 것이 좋다.

AML에서도 예후 인자로서 중요한 염색체 이상들이 발견되었으며, 최근 이러한 염색체 이상에 따라 항암화학요법을 결정하는 경향이 있다. t(8;21), t(15;17), inv(16)의 경우 양호한 예후군으로, -5, 5q-, -7, 3q-, complex 이상인 경우 불량한 예후군으로 보고되었으며 그 외의 염색체 이상은 중등도의 예후군으로 간주

한다.

백혈병 세포에서 발견되는 염색체 전좌는 그 전좌의 접합 부위에 유전자 재배열이 일어나며 결합유전자(fusion gene)를 형성하는데, 이러한 염색체 전좌 및 결합유전자는 백혈병 발생의 원인으로 밝혀졌다. 이중 임상적으로 중요한 것으로 t(9;22)에 의한 BCR-ABL, t(15;17)에 의한 PML-RAR α t(4;11)에 의한 MLL-AF4 등이 있다(Fig. 1).

또한 10⁶개의 정상세포중 단 1개의 백혈병세포가 존재해도 검색해낼 수 있는 예민한 분자생물학적 검사로 이러한 결합유전자를 확인할 수 있게 되어, 백혈병 치료과정 중 미세잔존 백혈병(minimal residual disease, MRD)의 존재여부에 따라 치료법을 조절할 수 있게 되었다. 따라서 염색체 핵형분석(karyotyping) 및 몇 가지 임상적으로 중요한 결합유전자에 대한 분자생물학적 검사는 이제 백혈병 진단시와 치료 과정 중 반드시 시행해야 될 필수적인 검사가 되었으며, 그 결과에 따라 치료법을 선택하고 변경함으로써 생존율을 향상시킬 수 있다.

따라 재발위험이 비슷한 환자군을 구분하여 치료법을 결정한다. 예후불량군은 강화된 치료법을 사용하고, 예후양호군은 독성이 비교적 적은 치료를 시행한다. 따라서 최근에는 치료 그 자체가 소아 ALL의 중요한 예후인자 중 하나가 되었다⁴⁾.

소아 ALL의 여러 예후인자들 중 진단시 백혈구수와 연령, 치료에 대한 초기 반응 및 백혈병 세포의 염색체 이상 등이 가장 중요하며, 치료법을 결정하는 데에도 이용된다(Table 1).

진단시 백혈구수가 50,000/mm³ 이상인 경우 예후가 불량하여 강화된 치료를 요한다. 영아기에 발생한 백혈병은 가장 예후가 불량하며, 10세 이상의 소아 환자들도 2-9세의 환자들보다 치료에 대한 반응이 나쁘다. 관해도입 치료 시작 후 1주 이내에 조기에 완전관해를 보인 경우(rapid early response)가 이후에 관해도입된 경우(slow early response) 보다 의미있게 치료가 잘 된다⁵⁻⁷⁾. 최근에는 slow early response를 보인 환자들에 대해 강화된 치료를 시행하여 불량한 예후를 극복할 수 있는 치료법이 보고된 바 있다⁸⁾.

예 후 인 자

ALL의 최신 항암화학요법

소아 ALL은 heterogeneous한 질병이어서 여러 예후인자들에

소아 백혈병 치료는 지금까지 밝혀진 중요한 예후인자를 진단

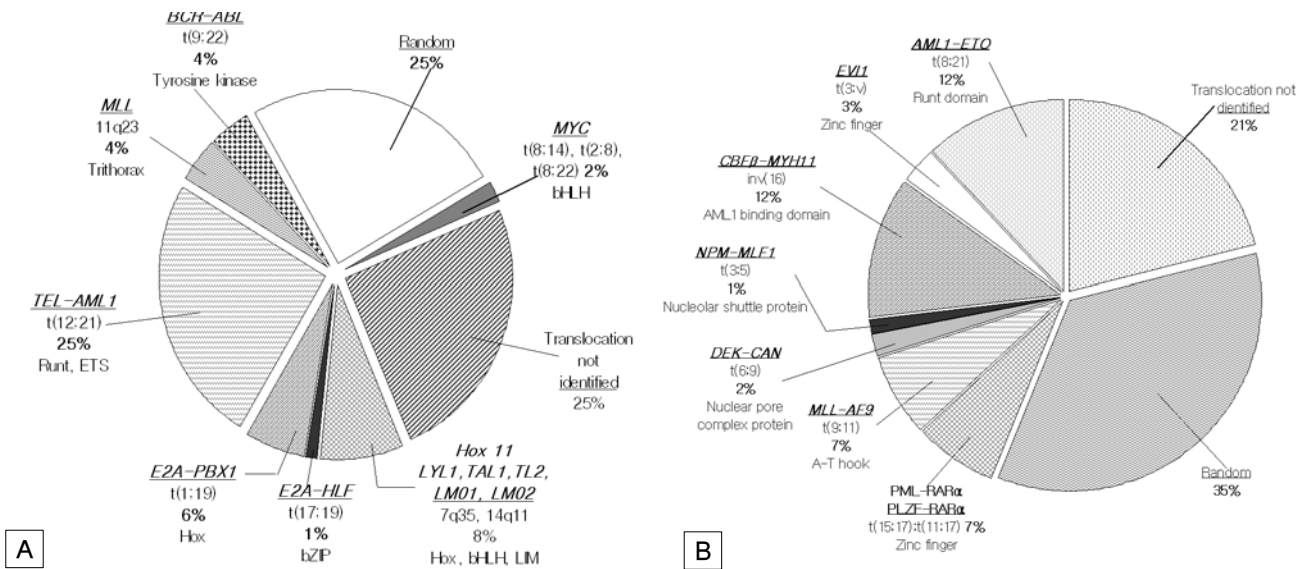


Fig. 1. Distributions of chromosomal translocations in pediatric acute lymphoblastic leukemia(A) and acute myelogenous leukemia(B).

Table 1. Important Prognostic Factors in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Factors	Favorable	Unfavorable
Age at diagnosis	2-9 years	<1 or \geq 10 years
WBC count at diagnosis	low(<50,000/mm ³)	high(>50,000mm ³)
Response to therapy	Rapid early response	Slow early response
Cytogenetics of leukemic blasts	t(12;21) Hyperdiploidy	t(9;22), t(4;11) Hypodiploidy

시 확인할 수 있고, 이에 따라 적합한 치료를 제공할 수 있는 의료기관에서 시행하여야 최근의 우수한 치료성적을 얻을 수 있다. 즉 최신 protocol에 충실한 치료를 시행하려면 염색체 검사, MRD 검색, 골수판독, 성분수혈, 방사선 치료 등 백혈병 치료에 필요한 각 분야 전문의 간의 긴밀한 협동 진료가 이루어져야 한다.

최근 소아 ALL의 치료는 일반적으로 관해도입(induction of remission), 공고요법(consolidation), 지연 강화요법(delayed intensification), 관해유지요법 등의 단계를 거친다⁹⁾. 관해도입 치료는 체내의 백혈병 세포수를 현저히 감소시켜, 완전관해(complete remission) 상태를 만드는 것이 목표이다. 완전관해란 골수검사상 세포충실도(cellularity)가 정상이면서도 백혈병 세포가 5% 미만이고 정상 말초혈액소견을 보이며, 백혈병의 임상증상이 없는 상태를 말한다. 대부분의 관해도입 치료에는 부신피질 호르몬제, vincristine과 L-asparaginase가 사용되며, 고위험군에는 daunomycin이 추가된다. 이 시기는 대개 1개월이 소요되며, 97% 이상의 환자가 완전관해를 보인다.

공고요법은 관해도입치료를 이어 체내에 남아있는 백혈병 세포를 더 줄이고, 중추신경계 예방치료를 시행하는 시기이다. 지연강화요법은 관해도입 및 공고요법을 약간씩 줄여서 다시 시행하는 것으로, 남아있는 백혈병 세포를 추가로 줄임으로써 생존율을 더욱 향상시킬 수 있다. 다른 악성질환과는 달리 ALL은 장기간의 유지요법을 지속해야 완치가 가능하다. 임상시험 결과 15개월미만의 단기치료는 재발율이 높았으며, 반대로 3년 이상의 치료도 생존율 향상에 도움이 되지 못했다. 대부분의 최근 치료법은 2년반 내지 3년의 기간동안 시행한다^{1, 2, 4, 9)}. 유지요법으로는 6 MP를 매일, methotrexate를 매주 1회 복용하고, 매달 1회 vincristine과 prednisone을 pulse 투여하여 재발을 줄인다.

중추신경계 예방 및 치료

중추신경계 예방법이 ALL 치료에 도입되기 전에는 40% 이상의 환아가 중추신경계 재발로 사망하였다. 이는 혈뇌장벽(blood-brain barrier) 때문에 대부분의 항암화학요법제가 뇌척수액에 백혈병세포를 죽일 수 있을 만큼 충분한 농도로 되지 못하기 때문이다.

최근의 중추신경계 예방 및 치료는 예후군에 따라 조정이 된다. 진단시 백혈병의 중추신경계 침범이 확인된 환자들은 두개 및 척추에 2,400 cGy의 방사선을 조사한다. 모든 소아 ALL 환자는 중추신경계 예방을 시행받으며, 표준 예방법은 methotrexate 또는 3가지 약제(methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone)를 척수강내 주사하는 것이다^{4, 9)}. 고위험군은 추가로 1,200 내지 1,800 cGy의 방사선을 두개에 조사하는 경우가 많다. 영아 ALL은 중추신경계 재발의 위험이 높으나, 두개 방사선 조사를 시행하면 신경계의 후유증이 발생할 가능성이 높아 고용량 methotrexate를 정맥주사하고 척수강내 항암제 투여로

대치한다⁹⁾.

AML의 최신 항암화학요법

강화된 항암화학요법의 개발과 지지요법(supportive care)의 향상으로 소아 AML의 환자들의 장기 생존율이 30%에서 45%까지 높아지고 있다.

치료의 원칙은 임상적으로 완전관해를 유도한 후 재발을 막기 위해 공고요법을 시행하여 미세잔존백혈병을 극소화시킨 뒤 동종(allogeneic) 골수이식 또는 자가(autologous) 골수이식을 시행하거나 기존의 항암치료를 계속한다¹⁰⁾.

AML은 진단시에 출혈, 감염, 중앙용해증후군(tumor lysis syndrome), leukostasis 등의 치명적인 합병증이 동반되어 있는 경우가 자주 있으므로 이러한 위험한 합병증을 예방하거나 조기에 인지하고 치료해 주어야 한다.

환자의 상태가 안정이 되면 관해도입 치료를 시행하는데, 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL; FAB M3)을 제외하고는 항암요법에 차이는 없다. AML의 관해유도시 가장 효과적인 치료법으로는 cytosine arabinoside를 7일간, anthracycline 제제(daunorubicin, doxorubin, idarubicin, mitoxantrone)를 3일간 병합 투여하는 '7 and 3' 요법을 사용하거나, 6-thioguanine을 추가하는 'DAT' 요법을 주로 사용한다. 최근 관해유도 치료법은 70-80%의 환자에서 완전관해를 보이며, 이어서 공고요법을 추가로 시행하여 생존율을 향상시키고 있으나, 저용량의 유지요법을 장기간 하는 것은 완치율을 증가시키지 못한다. 소아 AML은 조직적합성이 일치하는 골수 기증자가 있는 경우 1차 완전관해 상태에서 골수이식을 시행하여 50-60% 정도의 완치율을 얻을 수 있다. 골수 기증자가 없는 환자의 경우 관해유도 후에는 더 강화된 항암치료를 시행하여 과거에 비해 생존율이 향상되었다. 대부분의 환자에서 t(15;17) 전좌가 발견되는 APL은 all-trans-Retinoic acid(ATRA)를 투여하면 APL 세포의 분화가 유도되어 완전관해 도입이 가능함이 알려졌으며, ATRA 병용 항암요법 사용시에 약 80%에 가까운 높은 생존율을 보인다¹⁰⁾. 따라서 APL은 2차 관해시에 골수이식을 고려한다.

CML의 최신치료

CML의 대부분에서 발견되는 세포유전학적 표지자는 필라델피아 염색체이다. 이것은 t(9;22)의 결과 생기는 것으로 BCR-ABL 결합유전자가 생성되어 조절되지 않는 과다한 tyrosine kinase의 활성화가 초래되므로 백혈병이 발생하게 된다.

CML의 고전적인 치료는 hydroxyurea나 busulfan과 같은 단일 항암제 또는 Interferon- α 를 사용하여 일시적으로 증상을 호전시키거나 만성기에서 과속기(accelerated phase)로의 진행을 늦출 수는 있으나 완치는 불가능하다.

CML을 완치시킬 수 있는 유일한 치료법은 동종 골수이식으

로 만성기 진단 후 초기(1년 이내)에 이식을 받으면 장기생존율이 50-70%에 이른다.

최근 개발되어 항암치료의 혁신을 가져온 Glivec은 tyrosine kinase 억제제로서 CML의 발병기전을 직접 차단하여 백혈병 세포만을 선택적으로 고사시킴으로써 큰 부작용 없이 빠른 시일 내에 혈액학적 완전관해를 유도할 수 있다^{11,12}. Glivec은 t(9;22) 양성 급성 백혈병에서도 임상시험 중이며, 다른 항암제 또는 골수이식과의 병합사용에 대한 연구도 진행되고 있다.

골수이식 및 재발시의 치료

골수이식과 연관된 각종 치료법의 발전으로 소아 백혈병의 치료성적이 더욱 향상되고 있다. 고전적인 골수이식 이외에도 조혈모세포의 근원에 따라 말초혈 조혈모세포이식, 제대혈이식(umbilical cord blood transplantation) 등이 사용된다.

고식적인 항암 화학요법 만으로는 완치율이 30-45% 정도인 AML은 조직형이 일치되는 형제 자매가 있는 경우 1차 관해시에 1-2회의 공고요법을 시행하고 바로 골수이식을 하여 완치율을 60% 수준으로 향상시키려는 것이 최근의 치료방침이다. 단 APL과 Down증후군에서 발생한 AML은 예후가 양호하므로 재발하면 2차 관해유도 후 골수이식을 고려한다.

소아 ALL의 경우 항암화학요법 만으로도 완치율이 80%에 이르고 있으나 나머지 20%에 가까운 환자는 대부분 재발 때문에 치료가 실패한다. 재발된 환자들의 90%는 재관해도입이 가능하다. 치료 종료 후 6개월이 지난 후(또는 완전관해기간이 2년이 경과한 후) 재발된 경우 강화된 항암화학요법으로 약 50-60%의 생존율을 얻을 수 있다¹³. 그러나 치료 중 또는 치료 종료 6개월 이내에 재발한 경우 고식적인 항암화학요법으로는 단지 10% 정도 밖에 생존하지 못한다. 이러한 환자는 고용량 항암화학요법 및 전신방사선조사로 전처치하고 동종 골수이식을 시행하여 약 40-50%로 생존율을 향상시킬 수 있다.

t(4;11), t(9;22)등이 발견된 예후가 극히 불량한 환자는 1차 관해시에 골수이식을 시행하여 생존율 향상을 시도한다. 이외의 예후불량인자를 동반한 ALL 환자의 경우 골수이식의 적응증에 정설은 없다¹⁴.

CML은 골수이식 외에는 완치 가능한 치료법이 없으며, 만성기 초기에 이식을 시행하면 40-70%에서 완치가 가능하다.

자가 조혈모세포이식과 동종 골수이식의 결과를 비교해 볼 때 치료에 수반되는 치명율은 자가이식이 낮으나 백혈병의 재발율이 높다. 일반적으로 조직적합성이 일치하는 형제가 있을 확률은 25%이나, 근래의 소아들은 형제가 없거나 보통 1명이어서 조직적합성이 일치하는 혈연간의 기증자를 찾지 못하는 경우가 많아 점차 비혈연간의 이식이 증가하는 추세이다. 비혈연간의 골수이식은 일반적으로 이식편대 숙주질환 등 이식과 연관된 합병증이 많고 이식 후 3개월 내의 이식관련 사망률이 20-30%에 이르지만, 이식편대 백혈병반응(graft vs leukemia effect)으로 백혈병

의 재발이 낮아 이식 성적은 혈연간 이식에 비해 크게 떨어지지 않는다. 최근 우리 나라도 제대혈이식에 대한 의료보험 적용이 결정되어 향후 소아 백혈병의 치료에 많이 이용될 것으로 보인다.

지지요법(supportive care)의 발전

백혈병 자체 또는 치료 때문에 발생할 수 있는 여러 가지 문제점들에 대한 지지요법의 발전은 소아 백혈병의 생존율 향상에 많은 기여를 하였다.

백혈병 치료 시작 후 수일내에 발생하기 쉬운 중양용해 증후군을 예방하기 위한 전처치법이 개발되어 치료개시 전부터 모든 환자에게 시행되고 있으며, 요산신병증(uric acid nephropathy)으로 급성신부전이 온 경우 혈액투석으로 치료 가능하다.

최근 유전자 재조합기법에 의해 개발된 요산 oxidase (Rasburicase[®])는 수시간 이내에 요산을 정상화할 수 있는 약제로 곧 국내에서도 시판되어 백혈병치료에 큰 도움이 될 것이다. 과립구 집락자극인자(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)를 항암화학요법 후 호중구 감소시에 사용하여 중증감염의 빈도 및 이로 인한 입원 기간을 줄일 수 있다.

강력한 항생제 및 항진균제의 개발로 항암제 투여 후 폐혈증의 치료성적이 향상되었으며, trimethoprim/sulfamethoxazole은 pneumocystis carinii pneumonia의 예방에 큰 도움이 되고 있다.

또한 항암제 자체의 독성을 예방하기 위한 여러 가지 약제가 개발되어 항암제의 독성에 의한 사망률 및 후유증을 크게 줄일 수 있게 되었다¹⁵. 고용량 Methotrexate에 의한 중증 독성은 leucovorine, cyclophosphamide나 ifosfamide에 의한 출혈성 방광염은 mesna, anthracycline 제제에 의한 심장 독성은 dexrazoxane, 여러 가지 항암제에 의한 정상세포의 손상을 예방할 수 있는 광범위 세포보호제인 amifostine 등을 사용하여 예방할 수 있다.

백혈병 치료의 향후 전망

지난 50여년간 소아 ALL 치료의 극적인 발전은 모든 항암치료의 귀감이 되고 있다. 이러한 치료성적의 향상은 현재 어느 정도 한계에 이른 듯 하나 이를 극복하기 위해 지금도 많은 시도가 진행되고 있다. 유전자 치료, 표적 면역요법, 분자유전학적 치료법, 새로운 골수이식 기법의 개발 등은 고식적인 항암화학요법의 독성을 줄이고 완치율을 더욱 향상시킬 수 있으리라 기대된다.

참 고 문 헌

1) Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl

- J Med 1998;339:605-15.
- 2) Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Curr Opin Oncol* 2000;12:3-12.
 - 3) Raimondi SC. Cytogenetics of acute leukemia. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemia*, New York: Cambridge University Press, 1999:168-96.
 - 4) Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:831-46.
 - 5) Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1997;80:1717-26.
 - 6) Lilleyman JS. Clinical importance of speed of response to therapy in childhood lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;31:501-6.
 - 7) Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, Cherlow JM, Grossman NJ, Kersey JH, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia—the importance of early marrow response; report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:389-98.
 - 8) Nachman JB, Sather HN, Gaynon PS, Lukens JN, Wolff L, Trigg ME. Augmented Berlin–Frankfurt–Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2222-30.
 - 9) Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002:489-544.
 - 10) Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002:545-89.
 - 11) Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001;98:2039-42.
 - 12) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR–ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
 - 13) O’Reilly R, Pui CH, Kernan N, Sallan S, Sanders J, Steinherz P, et al. NCCN pediatric acute lymphoblastic leukemia practice guidelines. *The National Comprehensive Cancer Network. Oncology* 1996;10:1787-94.
 - 14) Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the biology and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 1997;4:233-241.
 - 15) Iacuone JJ, Steinherz L, Oblender MG, Barnard DR, Ablin AR. Modifications for toxicity. In: Ablin AR, editor. *Supportive care of children with cancer*. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkin University Press, 1997:79-111.