

## 백혈병(Leukemia) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 요약

혈액암은 인체에서 가장 성장속도가 빠른 혈액세포에서 발생하는 암이다. 그동안 혈액암의 치료에는 화학항암제를 근간으로 한 항암화학요법이 가장 큰 치료효과가 있었다. 하지만 최근 10여년에 걸쳐 새로운 치료법이 개발되면서 현재 조혈모세포이식과 함께 표적항암제들도 치료성적 향상에 크게 기여하고 있다.

혈액암 중 백혈병은 혈액 또는 골수 속에 있는 혈액세포(특히 백혈구)가 비정상적으로 무한 증식하는 혈액종양의 일종이다. 즉 제대로 성숙하지 못한 백혈구가 대량으로 혈액 속에 존재하는데, 이는 정상적인 백혈구 세포의 수를 감소시켜 면역기능은 물론 산소 운반이나 영양 공급과 같은 기본적인 혈액의 기능을 수행할 수 없게 한다.

백혈병에는 치명적인 백혈병(급성백혈병)과 서서히 진행되어 만성적이 되는 백혈병(만성백혈병)이 있고, 다시 골수성과 림프구성으로 구분한다. 따라서 백혈병은 급성골수성백혈병, 급성전골수구백혈병, 급성림프모구백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병으로 크게 분류할 수 있다.

성인에서 대표적으로 발생하는 백혈병은 급성골수성백혈병과 만성골수성백혈병이고 급성림프구성백혈병은 드물게 발생한다. 소아에서는 급성림프구성백혈병이 가장 흔하게 발생한다. 만성림프구성백혈병은 우리나라에서는 서양에 비해 매우 드물게 발생한다.

백혈병의 치료에는 화학항암제, 표적항암제 및 조혈모세포이식 등이 주로 사용된다. 화학항암제는 암세포의 각종 대사경로에 작용하여 암세포에 대하여 세포독성이나 성장억제효과를 나타내는 약제를 총칭하며 그 작용기전과 화학구조에 따라 세포독성항암제에는 알킬화제, 항대사제, 식물성 알칼로이드, topoisomerase 억제제, 항암성 항생물질 등으로 분류할 수 있다.

이러한 화학항암제의 대부분을 차지하는 세포독성항암제는 빠르게 증식하는 세포에 작용하므로 암세포 뿐 아니라 정상세포 중 빠르게 성장하는 세포에게도 영향을 주어 부작용이 흔하게 발생한다. 이에 비해

표적항암제는 발암과정의 특정 표적인자만을 선택적으로 억제하여 암세포를 선택적으로 공격하는 치료제로 화학항암제 보다 부작용이 적다.

조혈모세포이식은 백혈병, 악성림프종, 다발성골수종 등 혈액암 환자에게 강력한 항암화학요법 또는 전신 방사선요법을 시행하여 암세포는 물론 환자 자신의 정상 조혈모세포까지 모두 제거한 다음 새로운 조혈모세포를 이식해 주는 치료법이다.

이제까지 불치병으로 알려졌던 백혈병은 체계적인 항암화학요법의 시행, 표적항암제 및 면역항암제의 개발과 조혈모세포이식의 발달로 인해 완치가 가능한 병으로 바뀌어지는 시대로 전환되고 있다.

## 백혈병에 사용하는 항암제의 종류

### ■ 스테로이드제

스테로이드제에는 glucocorticosteroid로서 dexamethasone, hydrocortisone, prednisone 등이 있다. 현재 dexamethasone은 급성골수성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병에 사용되고 hydrocortisone은 급성골수성백혈병에 사용되며 prednisone은 급성골수성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성림프구성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제들은 면역세포인 림프구의 기능을 억제하고 DNA, RNA 및 단백질 합성을 감소시키는 작용을 하는데, 이는 스테로이드가 포도당 수송과 또는 인산화(phosphorylation)의 저하를 통해 에너지 사용의 손상을 일으키기 때문이다.

### ■ Interferon- $\alpha$

Interferon- $\alpha$ 는 생물학적 반응조절제(biologic response modifier)로서 현재 만성골수성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 interferon 중 항암치료제로서 가장 많은 임상시험이 실시되어 사용되고 있으며, 세포막의 interferon 수용체에 결합해서 여러 가지 단백질의 생산을 유도하며 이들에 의해 항바이러스 작용, 세포증식 억제 작용, 면역 조절작용을 나타낸다.

Interferon은 바이러스나 여러 가지 cytokine(IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ )과 같은 다양한 자극에 반응하여 면역세포에서 합성되는 작은 단백질로서 바이러스의 복제를 억제하고 T 세포의 면역반응을 증진시키는 역할을 한다. Interferon에는 - $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ 의 세 종류가 있고 INF- $\alpha$ 는 바이러스에 감염된 백혈구에서 INF- $\beta$ 는 바이러스에 감염된 섬유아세포나 상피세포 그리고 INF- $\gamma$ 는 활성화된 T세포에서 만들어 진다. INF- $\alpha$ 가 항암치료에 가장 많이 사용되고 있으며 유전자재조합형, pegylated형 등으로 사용 가능하며 pegylated INF-

$\alpha$ 의 가장 큰 장점은 반감기가 길다는 것이다.

#### ■ Retinoid(Vitamin A 유도체)

Retinoid에는 all-trans-retinoic acid(ATRA)이 있는데, 이 약제는 현재 급성전골수성백혈병에 사용되고 있다. 암세포는 분화(differentiation)를 하지 않는 특징을 가지고 있다. 이러한 특징을 이용하여 비타민 A나 그 유사체, retinoid 등을 포함한 많은 분화물질(differentiating agent)들이 암세포의 분화를 촉진시키는 약제로 사용된다. 이 약제는 PML(promyelocytic leukemia)/RAR $\alpha$ (retinoic acid receptor  $\alpha$ ) 단백질의 RAR $\alpha$  domain과 결합하여 염색질 단백질의 형태학적 변화를 일으킴으로써 백혈병에서 억제되었던 표적유전자들의 전사(transcription)를 활성화시키는 기전을 통해 얻어지는 것으로 알려져 있다. 즉 ATRA는 promyelocyte의 세포증식 억제 및 정상적인 분화를 유도하는 기전으로 작용한다.

하지만 이 약제의 대표적인 부작용인 분화증후군(differentiation syndrome, DS)이 2~27% 정도 발생하며, 증상으로는 발열, 체중증가, 부종, 호흡곤란, 흉막삼출, 저혈압, 신부전 등이 있는데, 분화증후군으로 인한 사망률은 5-30%로 치명적인 부작용으로 알려져 있다.

#### ■ 비소화합물(Arsenic compound)

비소화합물에는 arsenic trioxide(ATO, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)가 있는데, 이 약제는 현재 급성전골수성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 비소성분으로 독(poison)으로 알려져 있지만 1992년 급성전골수성백혈병 환자에 사용한 결과를 통하여 새로운 치료제로 사용될 가능성이 제시되었다. 이후 1997년 all-transretinoic acid(ATRA) 치료로 완전관해에 도달 후 재발한 급성전골수성백혈병 환자를 대상으로 이 약제를 사용하여 특이적인 독성 없이 90%에서 완전관해에 도달하였다고 보고되었다. 또한 최근 미국 내 다기관임상연구에서 재발한 급성전골수성백혈병 환자 40명을 대상으로 이 약제를 사용하였을 때 85%에서 완전관해에 도달하였으며 이중 91%에서 세포유전학적인 완전관해에 도달하였다고 보고되었다.

이 약제의 기전은 아직 명확하지 않지만 ATRA의 기전과는 다르게 PML/RAR $\alpha$  단백질의 퇴화를 유도한다. 즉 백혈병 세포의 불안정한 분화와 PML의 아미노산 말단 나열(amino-terminal sequences)에 관여하는 caspases를 활성화시켜 세포 자멸사를 유도하여 정상적으로 성숙한 과립구로 분화시킨다. 따라서 일반적인 항암화학요법과 조혈모세포이식, ATRA 치료에 불응성이거나 재발하는 환자에게 재관해를 유도해 생명 연장의 기회를 줄 수 있는 약제로 사용될 수 있다.

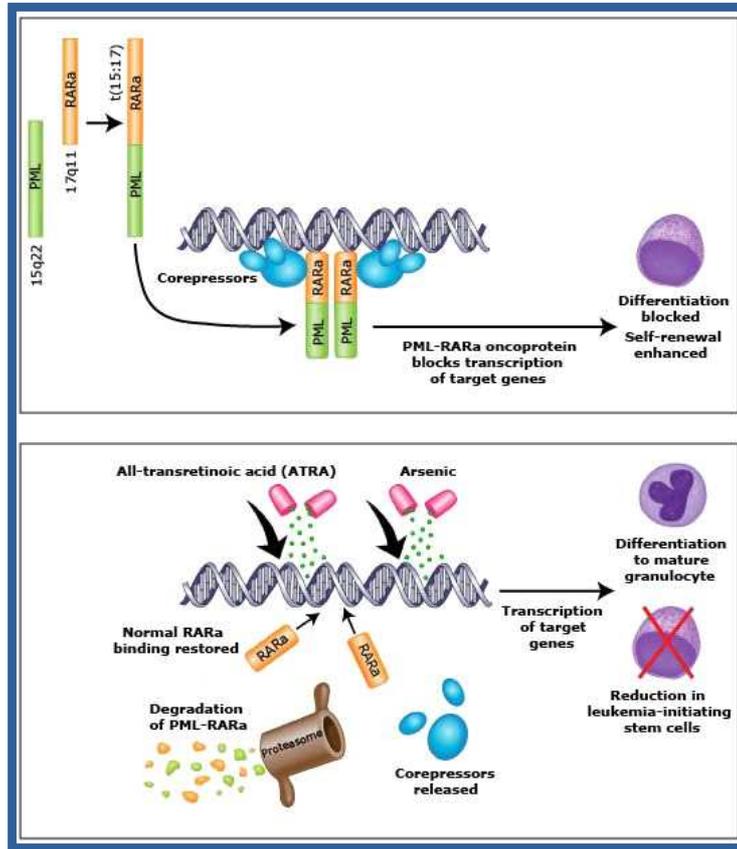


그림 5. All-transretinoic Acid and Arsenic Oxide(출처: www.cursoenarm.net)

## ■ 표적치료제(Targeted therapeutics)

### ■ 단클론항체(Monoclonal antibody)

단클론항체에는 rituximab, obinutuzumab, blinatumomab 등이 있다. 암세포는 그 표면에 다양한 항원인식 부위(fragment antigen binding, Fab)가 발현되는데, 이는 단클론항체의 치료 표적이 된다. 암세포의 표적세포와 결합한 단일클론항체는 보체-의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC)과 항체-의존성 세포매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)을 통해 암세포를 사멸시키고 면역작용을 강화하는 역할을 한다. 이 단클론항체는 암세포 표면의 특정 항원과 작용하여 세포독성 분자물질에 부착시켜 암세포를 사멸하며 암세포가 클 수 있는 성장인자의 작용을 차단하는 역할도 한다. 또한 방사성 물질과 함께 활용되어 그 물질이 암세포를 표적으로 암세포 내로 잘 전달될 수 있도록 도와준다.

현재 항체-약물 복합체(antibody-drug conjugate, ADC)인 inotuzumab ozogamicin이 2017년 7월 미 FDA에서 급성림프모구성백혈병 치료에 승인되었지만 국내에는 아직 소개되지 않았다.

### 1. Rituximab(리투시맙, 제품명: 맵테라 주, Mabthera®)

Rituximab은 2000년 초반부터 임상에 적용되어온 chimeric anti-CD20 단클론항체로서 현재 만성림프구성 백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 B 세포 분화 단계에서 CD20을 발현하는 B 세포 전구체 및 성숙 B 세포에 결합하여 간접적으로 형질세포로의 분화 및 항체생성을 감소시킨다. 이 약제는 원래 림프종 치료목적으로 사용되었으나 류마티스관절염, 루푸스, 쇼그렌 증후군, 다발성경화증 등의 여러 자가면역질환에서도 그 효과가 보고되고 있다.

성숙된 B 세포 림프구에는 분화 과정에 상관없이 CD20이라는 특정 단백질이 세포 표면에 항상 존재하며 이는 B 세포를 다른 세포와 구분하는 정확한 표적이 된다. 악성화가 된 B 세포 림프종 세포에서도 CD20은 95% 정도 발현되며 이 약제는 CD20에 결합할 수 있도록 만들어진 단클론 항체이다.

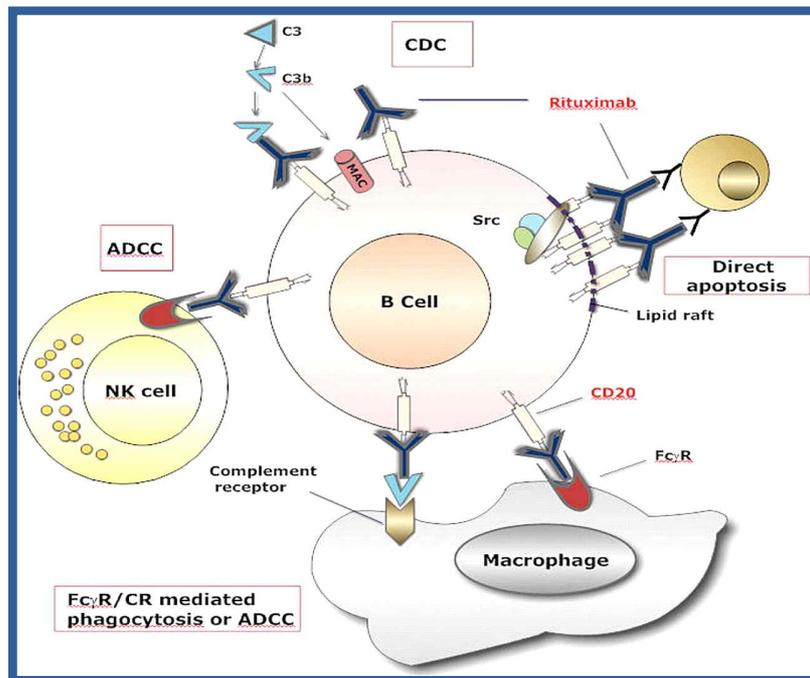


그림 6. Rituximab(출처: www.bloodjournal.org)

### 2. Obinutuzumab(오비누투주맙, 제품명: 가싸이바 주, Gazayva®)

Obinutuzumab은 인간화 CD20 단클론항체로서 현재 만성림프구성백혈병에 시용되고 있다. 이 약제는 2014년 국내에서 'chlorambucil과 병용하여 CD20 양성인 B 세포 만성림프구성백혈병으로 진단 받은 환자의 치료'와 'rituximab 치료에 불응 또는 재발한 여포성 림프종(follicular lymphoma) 환자'에게 obinutuzumab 단독 또는 bendamustin과 병용 투여'에 승인되었다. 이 약제는 rituximab 특히 동반질환이 있는 만성림프구성 백혈병 환자에서도 양호한 안전성 프로파일을 보였고 고령환자에게도 적용이 가능하다.

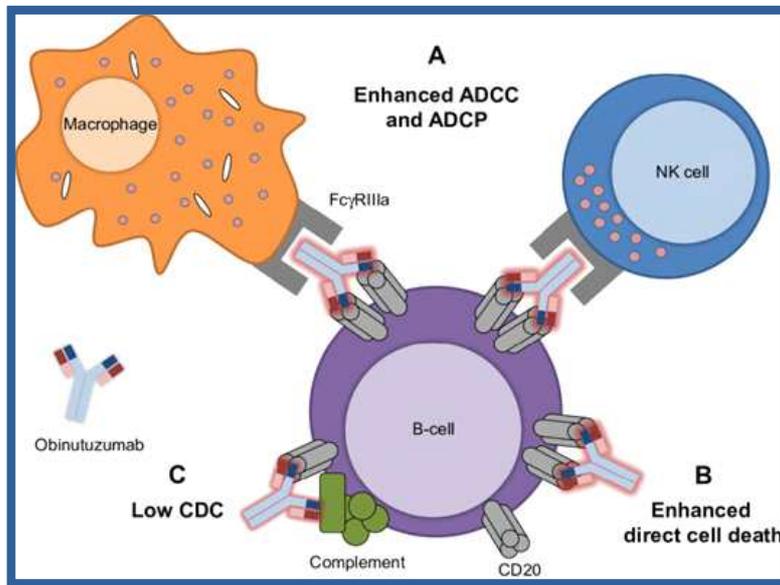


그림 7. Obinutuzumab(출처: www.researchgate.net)

최근에 CD20에 대한 또 다른 단클론 항체들이 여러 가지 개발되었는데 그중 rituximab을 기술적으로 개량하여 직접적인 세포 사멸력과 항체의존 세포독성력을 강화시킨 obinutuzumab이 있다. 이 약제는 이전에 치료 받지 않았던 만성림프구성백혈병 환자를 대상으로 rituximab과 비교한 3상 임상연구에서 반응률이나 무병생존율에서 우월함이 입증되었기 때문에 향후 B 세포 림프종 치료에서도 rituximab을 대체할 만한 약제로 가능성이 있다고 보고 있다.

### 3. Blinatumomab(블리나투모맙 주, 제품명: 블린사이토 주, Blincyto<sup>®</sup>)

Blinatumomab는 인간화 CD19 단클론항체로서 급성림프모구성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 2015년 국내에서 '필라델피아 염색체 음성인 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성림프모구성백혈병의 치료'에 승인되었다. 이 약제는 암세포 표면의 항원과 면역세포 표면의 항원을 동시에 인지할 수 있도록 제조된 단클론 항체로서 B 세포에 존재하는 CD19 항원을 표적으로 하여 T 세포로 하여금 악성 B 세포를 인식하도록 하는 기전을 가지고 있다.

이 약제는 기존 치료에 실패한 환자를 대상으로 진행된 대규모 임상 시험에서 40% 이상의 완전 관해 반응을 보여주었다. 하지만 아직까지는 단일 치료만으로는 장기적 치료 효과가 부족하고 궁극적으로는 동종 조혈모세포이식의 성적을 향상 시키는데 중요 조건인 완전 관해 도달율을 높여준다는 점에서 의의를 갖는다.

이 약제는 이중특이성 CD19 항체와 CD3 T 세포 항체가 연결된 형태(bispecific CD 19-directed CD3 T cell engager, BiTE<sup>®</sup>)로써 B 계통에 기반된 세포의 표면에 발현된 CD19와 T 세포 표면에 발현된 CD3

에 선택적으로 결합하여 이 두 세포를 연결시키고 궁극적으로 T 세포를 활성화하여 표적세포에 대한 세포독성 효과를 나타낼 수 있게 한다.

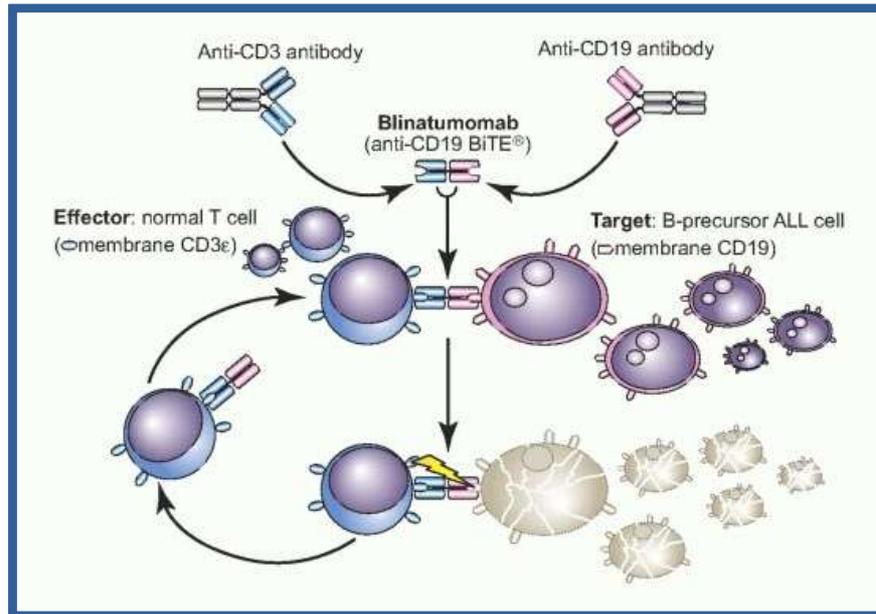


그림 8. Blinatumomab(출처: www.koreahealthlog.com)

BiTE 항체는 단일고리로 연결된 두개 항체의 절편(single-chain variable fragments, scFvs)으로 이루어진 융합단백 또는 4개의 다른 유전자로부터 전사된 아미노산 시퀀스(sequence)라고 할 수 있다. scFvs 하나는 T 세포의 CD3 수용체를 찾아서 활성화 시키는 부분이고, 또 다른 부분은 백혈병이나 다른 종양의 세포막 항원을 표적으로 이들과 결합한다. BiTE는 다른 단클론항체와 달리 T 세포와 종양세포를 연결해 주는 다리 역할을 갖는다. 즉 T 세포로 하여금 종양세포가 perforin이나 granzyme과 같은 단백을 만들어 세포독성 작용을 수행한다.

#### ■ 티로신키나제 억제제(Tyrosine kinase inhibitor, TKI)

티로신키나제 억제제에는 현재 imatinib, dasatinib, nilotinib 및 radotinib 등이 있다. Tyrosin kinase는 세포막 ligand 또는 세포질로 부터 핵으로 중요한 정보를 이동하는 신호전달경로(signal transduction pathway)의 중요한 요소인데, 이 효소에 의해 경로가 비정상적으로 활성화 되면서 많은 암이 발생한다. 현재 ibrutinib이 2016년 국내에서 ‘만성림프구성백혈병치료’에 승인되었으며 enasidenib은 isocitrate dehydrogenase-2(IDH2) 억제제로서 2017년 미 FDA에서 ‘급성골수성백혈병 치료’에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다.

### 1. BCR-ABL tyrosine kinase 억제제

만성골수성백혈병은 90% 이상이 소위 필라델피아 염색체(Philadelphia chromosome)라 불리는 염색체의 비정상에 의해 발생한다. 이 염색체의 비정상은 9번 염색체에 있는 ABL(Abelson) tyrosine kinase) 유전자와 22번 염색체에 있는 BCR(break point cluster region) 유전자 사이의 융합으로 키메라 종양 유전자(chimeric oncogen)인 BCR-ABL이 만들어지면서 만성골수성백혈병의 병인이 된다.

BCR-ABL tyrosine kinase 억제제는 BCR-ABL tyrosine kinase를 억제하여 BCR/ABL 경로를 차단한다. BCR/ABL 경로를 차단하면 성장인자-비의존적 세포 성장(growth factor-independent cell growth)에 의한 세포 증식을 유도하는 RAS/MAPK 경로, 세포의 운동을 증가시키고 세포의 부착을 감소시키는 세포골격(cytoskeleton) 작용에 영향을 미치는 Src/Pax/Fak/Rac 경로, 미토콘드리아의 안정성을 유지하고 세포 자멸사(apoptosis)에 의한 세포 사멸을 억제하며 세포의 생존을 증가시키는데 영향을 미치는 PI-PI3K/AKT/BCL-2 경로 및 세포 증식에 중요한 역할을 하는 JAK/STAT 경로를 차단하여 암이 억제된다.

#### 1) Imatinib(이미티닙, 제품명: 글리벡 정, Gleevec®)

Imatinib은 처음 1998년 임상 시험을 시도하여 2001년 미 FDA와 국내에서 만성골수성백혈병의 치료제로 승인된 최초의 경구용 소분자 표적치료제로서 현재 만성골수성백혈병, 급성림프모구백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 만성골수성백혈병의 원인인 필라델피아 염색체에 의해 형성된 BCR-ABL tyrosine kinase를 억제하고 암세포의 증식과 분화 및 생존에 필요한 신호전달을 차단하여 효과를 나타낸다.

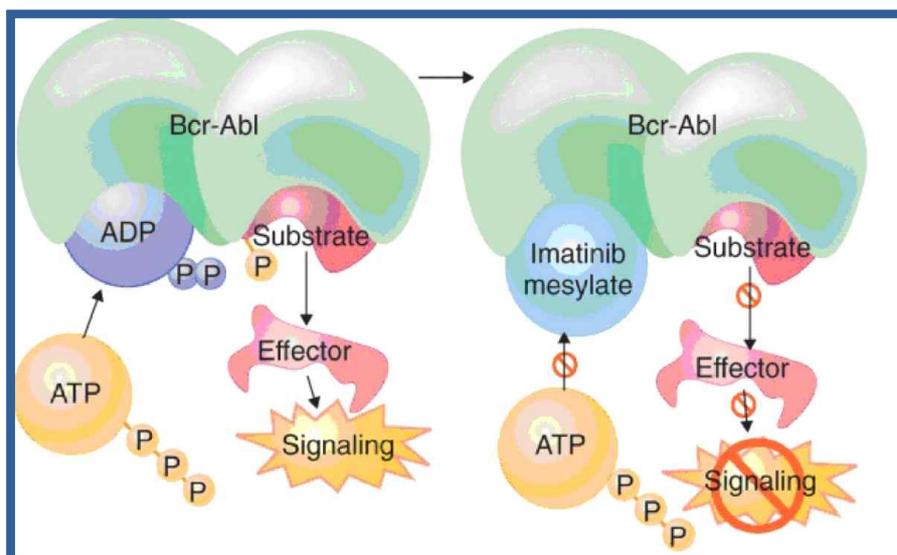


그림 8. Imatinib(출처: www.fansshare.com)

## 2) Nilotinib(니로티닙, 제품명: 타시그나 캡슐, Tasigna®)

Nilotinib은 2007년 미 FDA와 국내에서 승인받은 2세대 selective BCR-ABL TKI로서 현재 만성골수성 백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 imatinib 치료에 불응성인 만성골수성백혈병에서의 사용 성적 뿐만 아니라 새로 진단된 환자에서도 imatinib 보다 우월성이 입증된 바 있어 NCCN 가이드라인에서 dasatinib과 더불어 1차 치료로 권장하고 있다.

## 3) Radotinib(라도티닙, 제품명: 슈펙트 정, Supect®)

Radotinib은 2012년 1월 국내 일약약품이 개발한 국내 제18번째 신약으로 2세대 BCR-ABL TKI로서 현재 만성골수성백혈병에 사용되고 있다. 1세대인 imatinib은 결합 부위의 점 돌연변이에 의해 내성이 발생하는데, 이 약제는 imatinib에 내성이 생기거나 imatinib에 부작용이 있는 만성골수성백혈병에 2차 치료제로 승인 되었다가 2015년 1차 치료제로 변경 승인되었다.

## 2. BCR-ABL, SRC kinase 억제제

1911년 최초로 발견하여 가장 오랜 역사를 갖는 v-Src(Rous sarcomavirus) 암 유전자에 대한 상응 유전자인 c-Src는 그 산물이 세포막이 아닌 세포내부에 존재하며 여러 신호 체계와 연결되어 신호를 증폭하는 효소 역할을 담당하여 세포의 증식, 분화, 사멸, 생존 및 혈관 신생 등에 영향을 미치는 광범위한 신호 전달 경로의 중심 역할을 한다.

Src는 Src family kinase(SFK) 중에서 가장 많이 연구되어 잘 알려진 효소로 EGFR, HER2, PDGFR, FGFR, VEGFR 등의 세포막 수용체와 결합하거나 focal adhesion kinase(FAK), Crk-associated substrate(CAS) 등의 단백질에 의해 활성화되며, 활성화된 Src는 분자 내 구조의 변화를 통하여 다른 신호 전달 단백질과 반응하게 된다. BCR-ABL, SRC kinase 억제제는 세포의 성장과 생존, 혈관 신생, 세포의 이동 및 암 전이 등의 효과를 기대 할 수 있다.

### • Dasatinib(다사티닙, 제품명: 스프라이셀 정, Srycell®)

Dasatinib은 2006년 미 FDA, 2011년 국내에서 ‘imatinib를 포함한 1차 치료에 실패한 만성 골수성백혈병 치료’에 승인되었으며 현재 만성골수성백혈병, 급성림프모구백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 imatinib과는 달리 활성화된 ABL tyrosine kinase 뿐만 아니라 비활성화된 구조까지 억제하고, 다른 형태의 Src tyrosine

kinase도 억제한다.

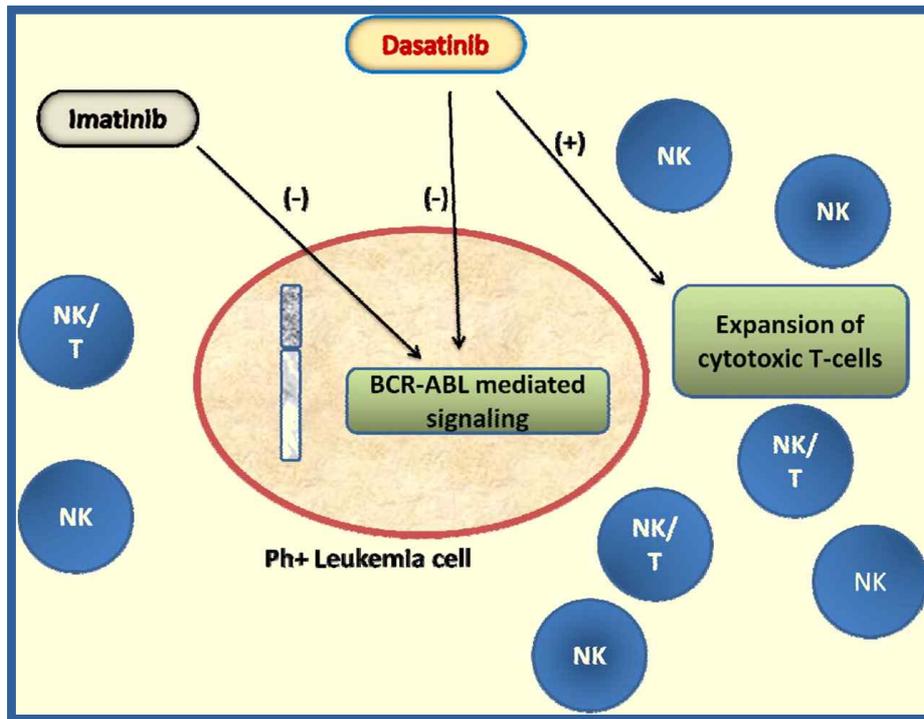


그림 9. Dasatinib(출처: www.bloodjournal.org)

이 약제는 ‘새로 진단받은 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성백혈병과 imatinib을 포함한 선행 요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기(blast crisis)의 만성 골수성백혈병 및 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성림프모구 백혈병의 치료’에도 승인되었다.

### 3. Ibrutinib(이브루티닙, 제품명: 임브루비카 캡슐, Imbruvica®)

Ibrutinib는 세계 최초로 개발된 경구용 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase, BTK) 단백질 억제제로서 2016년 국내에서 ‘외투세포림프종(mantle cell lymphoma, MCL) 치료’에 이어 ‘이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 경험이 있는 만성림프구성 백혈병 치료’에 대한 적응증이 추가되었다.

Bruton tyrosine kinase(BTK)는 세포질 내에 존재하는 tyrosine kinase의 일종으로 B 세포 수용체의 신호 전달 체계에 있어 필수적인 역할을 하고 있다. 즉 B세포 수용체에 기인한 칼슘의 분비, 세포증식 및 B 세포의 화학주성(chemotaxis)과 부착(adhesion)에 관여하므로 이를 억제하는 약제는 만성림프구백혈병에 치료 효과를 보일 것으로 기대하게 되었다.

이 약제는 B 세포의 생존과 발달에 영향을 미치는 신호 분자인 BTK 단백질을 차단하여 악성 B 세포의 생존 및 확산을 억제하며, 전체생존율과 함께 무진행생존기간 등에 장기간 효과를 입증하며 NCCN 가이드 라인에서 만성림프구성 백혈병 2차 치료제로 우선 권고되는 약제이다. 특히 기존 항암제에 비해 이상반응 발현수가 낮고 우수한 안전성, 내약성을 입증되었고, 1일 1회의 단독요법을 통해 환자들의 복용편의성 및 순응도를 높일 수 있다.

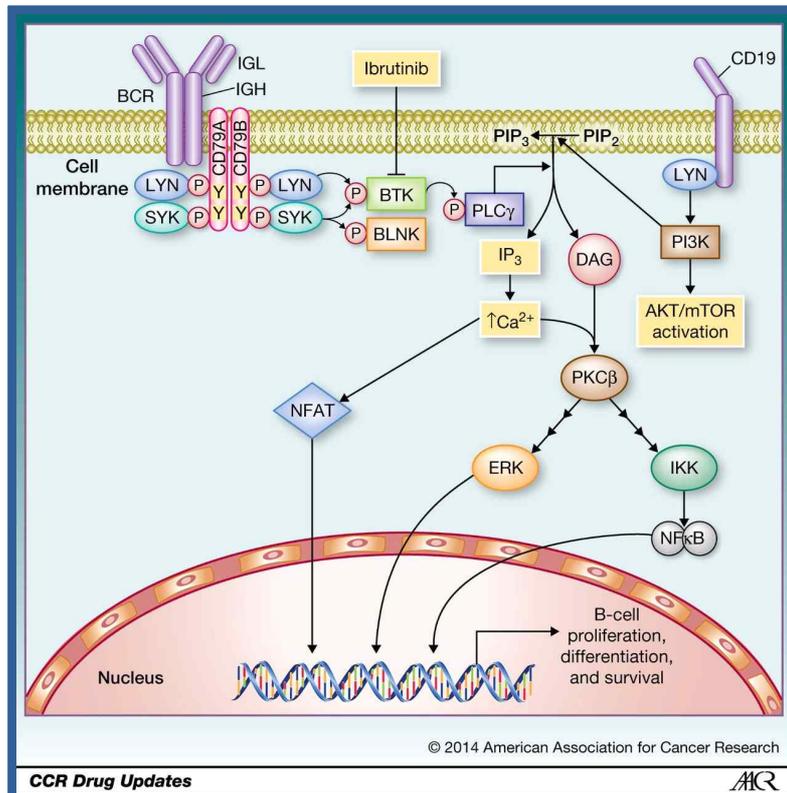


그림 10. Ibrutinib(출처: [www.clinccancerres.aacrjournals.org](http://www.clinccancerres.aacrjournals.org))

## 항암제와 세포 주기(Cell cycle)

정상적인 세포는 세포의 분열증식이 조절되어 일정한 세포 수와 기능을 유지하지만 암세포는 그 성장이 신체의 요구와는 상관없이 조절되지 않은 채 계속적으로 분열-증식한다. 정상 세포나 암세포는 모두 분열할 때 일정한 세포 주기(G0 → G1 → S → G2 → M)를 거쳐 유사 분열한다. S phase에서 DNA 합성(synthesis)이 일어나고 M phase에서는 유사분열(mitosis)에 의해 정상 세포가 두 개의 딸세포로 분열된다. G1, S, G2, M의 4 phase 중 S, G2, M에 소요되는 시간은 대개 일정하나 G1은 암세포에 따라 커다란 차이가 있어 세포 분열에 소요되는 시간이 G1에 의하여 좌우된다. G1 phase이 과도하게 길어 세포 분열이 휴지 상태에 있는 경우를 G0 phase(휴지기)이라 한다.

항암제에는 세포 주기 중 어느 특정 주기에 있는 세포에만 작용하는 세포주기 특이약제 (cell-cycle-specific drug, CCS, 예를 들면 M 또는 S phase에 작용)와 증식상에 있는 세포에는 주기에 관계 없이 작용하는 세포주기 비특이약제(cell-cycle-nonspecific drug, CCNS)가 있다. 이 항암제들은 DNA와 RNA의 합성 과정과 유사분열을 방해하거나 DNA 분자 자체에 해로운 영향을 미쳐 암세포를 죽인다. 하지만 항암화학요법은 암세포뿐만 아니라 정상세포 중 분열과 증식이 활발한 부분인 위장관의 점막, 머리카락, 골수, 생식계의 세포들에게도 영향을 미친다. 건강한 세포의 손상은 항암화학요법 부작용의 원인이 될 수 있다.

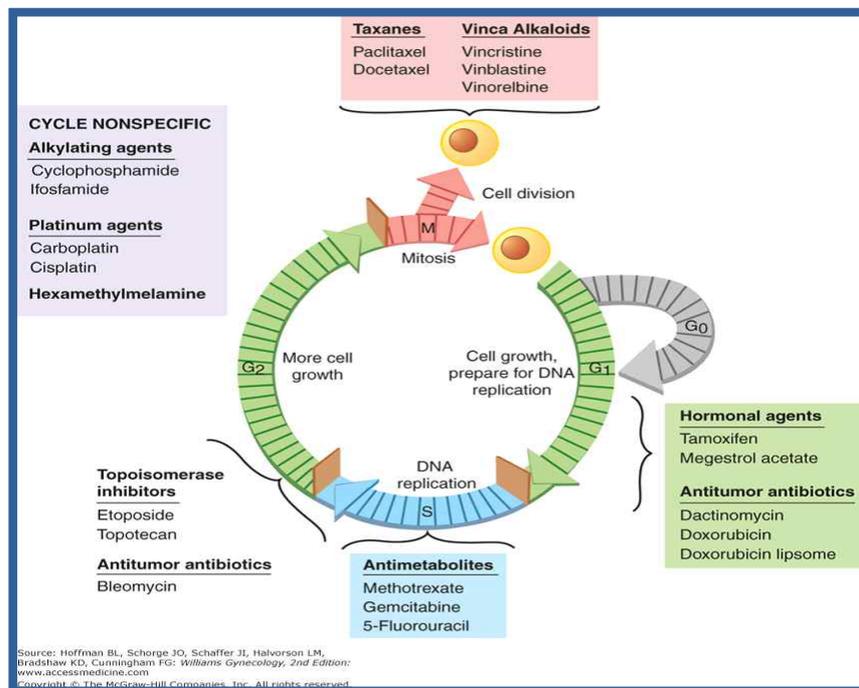


그림 11. Cell Cycle and Anticancer Agents(출처: www.accessmedicine.com)

## 항암제와 부작용

### ■ 화학항암제

화학항암제는 빠르게 증식하고 분열하는 세포를 사멸시키는 작용이 있으므로 암세포 뿐만 아니라 정상 세포에도 작용한다. 정상세포 중에서도 특히 골수에서 형성된 혈액세포, 구강을 포함한 위장관의 상피세포, 머리카락세포, 그리고 정자, 난자를 만들어내는 생식세포 등이 영향을 많이 받는다. 따라서 항암화학요법 후 빈혈, 백혈구 및 혈소판 수의 감소, 점막염, 오심, 구토, 탈모, 신경계 합병증, 생식기능 장애 등이 나타날 수 있다. 이는 약제의 종류에 따라 나타나는 부작용의 종류가 다르며, 동일 약제를 동일 용량으로 투여하더라도 환자에 따라 부작용의 정도가 다르게 나타날 수 있다.

항암화학요법이 종료되면 대부분의 정상세포들은 빠르게 회복되기 때문에 대부분의 부작용들도 점차 사라지게 된다. 이러한 회복 시기는 약제의 종류와 환자에 따라 차이가 있다. 대부분의 부작용은 일시적으로 발생하여 완전히 회복되지만 어떤 부작용은 완전히 사라지는데 몇 개월 또는 몇 년이 걸리고 때로는 영구적으로 지속되기도 한다.

## ■ 종류

### 1. 빈혈

항암화학요법은 체내 산소를 공급하는 적혈구의 생성을 저하시켜 빈혈을 일으킨다. 빈혈의 증상으로는 무기력, 피로감, 어지럼증, 숨참 등이 나타날 수 있다. 이는 정도의 차이는 있지만 대부분의 환자에서 생기며, 심한 경우에는 수혈을 받을 수 있다.

### 2. 백혈구수의 감소

백혈구수는 대개 항암화학요법을 시작한 후 1~2주에 시작하여 2~3주에 최저로 감소하게 된다. 이후 3~4주에 정상으로 회복이 된다. 백혈구수가 감소된 동안에는 감염의 위험이 증가하게 되므로 일상생활에서 감염 예방에 주의를 기울여야 한다. 이러한 철저한 예방에도 불구하고 38℃ 이상의 고열 및 오한, 기침 또는 인후통, 소변 통증, 피부 상처 부위에 발적 및 통증 등이 나타나면 감염을 의심하여야 한다. 이러한 감염은 구강, 피부, 폐, 요로, 직장, 생식기 등 신체 어느 부분에서나 발생할 수 있으며, 급속도로 감염이 진행하여 패혈증으로 사망할 수 있으므로 주의를 필요하다.

### 3. 혈소판수의 감소

혈소판은 체내 지혈작용을 하므로 혈소판수가 정상보다 감소하면 출혈이 있어도 잘 멈추지 않고 사소한 상처로도 쉽게 멍이 들고 잇몸이나 코에서 출혈을 하는 등 출혈의 위험이 커지게 된다. 심한 혈소판의 감소는 자발성 출혈이 생길 수도 있으며 특히 뇌나 내장에서 있는 경우는 생명을 위협할 수 있다. 위험수준으로 혈소판이 감소하면 혈소판 수혈이 필요하다.

### 4. 점막염

점막염은 항암화학요법 후 5~7일 후에 증상이 나타나고 약 2~3주가 경과하면 완전히 회복되는데, 이는

약제의 종류에 따라 그 정도 및 빈도가 다르다. 주로 구강점막 상피세포에 발생하며 점막의 손상으로 입안이 헐고 통증을 느끼고 음식을 씹고 삼키기가 어려워지고 심한 경우에는 입안의 상처를 통해 세균이 침투하여 염증이 생길 수도 있다. 따라서 구강청정제로 자주 헹구는 등의 방법이 예방에 도움이 되고 국소마취제 함유된 액으로 입안을 헹구는 것이 도움이 될 수 있으며 전혀 식사를 못하는 경우에는 정맥주사로 수액 공급이 필요하다. 구강점막이외에 내장점막에도 생기는데, 이런 경우에는 설사를 일으키며 설사가 심한 경우 탈수를 막기 위해 정맥주사로 수액 공급이 필요하다.

## 5. 오심과 구토

오심과 구토는 항암화학요법 동안 가장 흔히 나타나는 증상으로 약제에 따라 정도의 차이는 있지만 실제 약 70~80%의 환자가 경험한다. 이 부작용은 대개 약제 투여 후 1시간에서 길게는 8시간 후에 증상이 나타나기 시작하며 투여 후 1주까지도 지속될 수 있는데, 약제가 뇌의 중추신경계와 위장관의 점막에 작용하기 때문이며 항구토제를 사용하면 경감할 수 있다.

## 6. 탈모

탈모는 대개 항암화학요법 후 1~2주부터 빠지기 시작하여 2개월에 가장 심해지며 화학요법이 끝난 후 6~12개월이 지나서야 회복되기 시작한다. 이러한 탈모는 정도의 차이는 있지만 머리카락 뿐만 아니라 신체의 다른 부위에서도 일어날 수 있다.

## 7. 신경계 합병증

신경계 합병증은 손끝, 발끝이 저리고 무감각해지고 약해지고 통증까지 수반하는 말초신경병증을 흔히 일으키지만 대부분의 경우 경미하며 치료가 끝난 후에는 완전히 회복이 된다. 하지만 약제에 따라 그리고 투여된 용량과 기간에 따라 치료가 종료된 후에도 증상이 지속되거나 매우 서서히 회복이 되어 오래 고생하는 경우도 있다.

## 8. 생식기능 장애

남성의 경우 정자의 수와 운동성이 감소하여 불임이 생길 수도 있는데, 이는 일시적인 경우도 있고 영구히 지속되는 경우도 있다. 여성의 경우 월경주기가 불규칙해지거나 월경이 없어지는 경우가 있고 일시적 혹은 영구적 불임이 올 수도 있다.

## ▣ 표적항암제

표적항암제는 항체와 화학항암제를 혼합해서 사용함으로써 효과는 높이고 부작용과 내성은 적어지는 결과를 얻을 수 있지만 여전히 여러 부작용이 나타날 수 있으므로 주의하여야 한다.

### 1. 피부발진

피부발진은 피부나 점막 등에 작은 종기나 염증 등이 생기는 경우이며 건조증이나 가려움증을 동반하기도 한다. 특히 여드름성 발진이 발생할 수도 있다. 피부 발진은 보통 한 달 이내에 생기며 주로 얼굴, 몸통, 두피에 많이 발생하지만 치료가 끝나면 대부분의 피부발진이 자연스럽게 사라진다.

### 2. 손발톱주위염(Paronychia)

손발톱주위염은 손톱이나 발톱 주위의 피부나 손발톱 자체에 발생한 염증이다. 주로 발톱 특히 엄지발톱이나 양쪽 손톱 끝이 피부 안으로 파고 들어가 염증을 유발하는 증상으로 약제 사용 후 몇 주 또는 몇 달 후에 발생하며 약제 복용을 중지해도 몇 주 또는 몇 달 동안 지속될 수 있다.

### 3. 수족증후군(수족피부반응, hand-foot syndrome)

수족증후군은 손발바닥이 저리거나 무감각한 느낌이 있으면서 손발의 피부가 붓거나 붉어지는 증상이다. 경우에 따라서는 손발바닥 피부가 두꺼워지면서 벗겨지기도 하고 심하면 물집이 생기면서 피부가 갈라지고 벗겨져 심한 통증이 생기기도 한다. 증상의 정도에 따라 약제의 용량을 줄이거나 중단되기도 한다.

### 4. 설사

설사는 평상시보다 자주 배변 활동이 일어나는 것을 의미하며 변은 무르거나 묽을 때가 많다. 설사가 나타나면 지사제를 복용할 수 있으며 탈수를 방지하여야 한다.

### 5. 심장독성

일부 표적항암제는 심장기능에 영향을 주어 심근증이나 심부전이 생길 수 있으므로 주의 깊게 심장기능 모니터링을 해야 하며 심장질환의 과거력이 있는 경우 반드시 치료 전에 심장기능을 확인해야 한다.

## 6. 출혈

일부 표적항암제는 각혈 및 폐출혈, 위장관계 천공 등 출혈증상이나 혈전증이 생길 수 있다. 따라서 65세 이상, 협심증, 심근경색, 이전에 혈전 병력이 있는 환자는 약 복용 시 주의가 필요하다.

## 7. 고혈압

일부 표적항암제의 가장 흔한 부작용 중의 하나는 고혈압이다. 임상적으로 문제가 되는 경우는 드물지만 지속적으로 혈압이 올라가는지 확인해야 한다.

## 8. 간질성 폐렴(Interstitial pneumonia)

표적항암제를 사용해서 생기는 증상 중 가장 치명적인 부작용은 간질성 폐렴이다. 투약 후 한 달 이내에 발생하고 1%~2%의 발생빈도를 나타낸다. 주요 증상은 기침과 호흡곤란으로, 약물복용 중 기침이 심해지거나 호흡곤란이 발생하면 약물 복용을 중단하고 간질성 폐렴 여부를 확인해보는 것이 필요하다.

## 백혈병의 종류

백혈병은 혈액세포들을 생산하는 골수내 조혈세포에서 유래하는 대표적인 악성 혈액질환이다. 백혈병은 악성세포가 무한 증식함으로써 정상적인 혈액세포의 생산을 저해하게 되고, 이로 인하여 주로 감염 또는 출혈의 합병증으로 사망에 이르게 되는 치명적인 질환이다.

성인에서 대표적으로 발생하는 백혈병은 급성골수성백혈병과 만성골수성백혈병이고 드물게 급성림프구성 백혈병이 발생한다. 소아에서는 급성림프구성백혈병이 가장 흔하다. 우리나라에서는 만성림프구성백혈병은 서양에 비해 극히 드물게 나타난다.

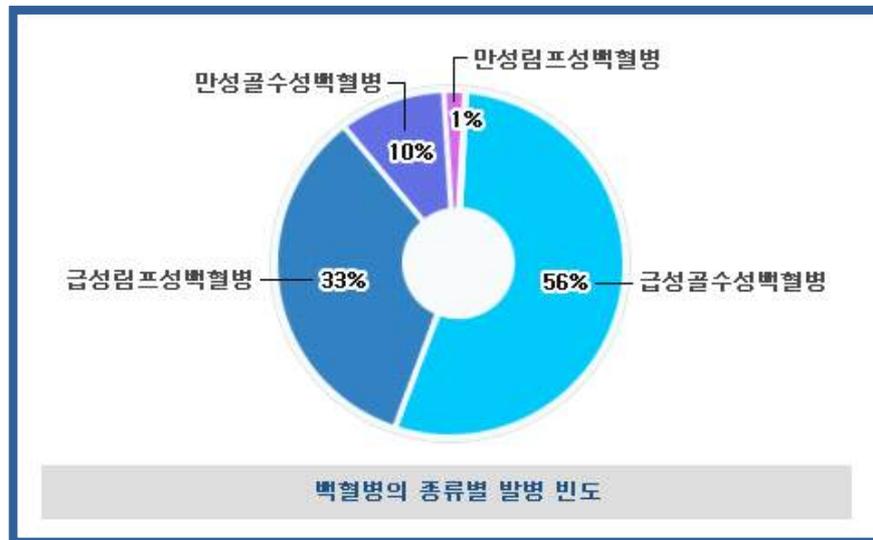


그림 12. 백혈병의 종류별 발병빈도(출처: 국가암정보센터)

#### ■ 급성골수성백혈병(Acute Myeloid Leukemia, AML)

##### ■ 정의 및 특징

급성골수성백혈병은 골수구계 백혈구가 비정상적으로 증식해 생기는 백혈병이다. 이 백혈병은 WHO 진단 기준에서 골수나 말초 혈액에 미성숙 백혈구가 20% 이상인 경우로 정의한다. 이 백혈병은 정상적인 백혈구의 생성을 방해하는 비정상적인 세포가 적색 골수에서 생성·축적되는 혈액암으로 성인에 가장 흔한 백혈병으로 여성보다 남성 그리고 나이가 많을수록 발병 빈도가 증가하며 선천성보다는 후천성이 많다.

이 백혈병의 증상은 골수가 백혈병 세포로 가득 차면서 정상적인 혈구(적혈구, 혈소판, 정상 백혈구)의 수가 급감함으로써 나타난다. 주 증상은 피로감, 가쁜 호흡, 쉽게 멍이나 출혈 등이 일어나며 감염이 빈번하게 일어난다.

이 백혈병은 여러 아종(subtypes)이 있고 치료와 예후는 아종에 따라 다양하며 5년 생존률은 15~70% 그리고 재발율은 33~78%로 다양하다. 이 백혈병의 초기단계에는 항암화학요법을 통해 관해유도요법을 시행한다. 이후 환자에 따라 추가적인 항암화학요법이나 조혈모세포이식이 시행되기도 한다.

##### ■ 치료

급성골수성백혈병의 치료에는 관해유도요법과 공고요법이 있다. 관해유도요법 후 약 60%의 환자에서 완전 관해에 이른다. 하지만 남아있는 암세포가 있을 가능성이 있으므로 추가적인 치료(공고요법)이 필요하다. 공고요법으로 항암화학요법, 동종 또는 자가조혈모세포이식을 시행할 수 있다. 이는 환자의 전신 상태, 질병의 악성도, 공여자 유무 등에 의해 결정된다.

## 1. 관해유도요법

관해유도요법은 진단 후 최대한 빠른 시일 내에 완전관해 상태를 유도하는 것이 중요하다. 이 요법은 60세 이상의 환자에서 예후가 좋지 않다. 60세 미만의 경우 표준 관해유도요법으로 cytarabine과 anthracyclines(daunorubicin, idarubicin)의 병용요법을 시행한다. 일반적으로 표준 관해유도요법에 의해서 약 60%에서 완전관해를 획득할 수 있다. 75세 이상의 경우에는 표준요법보다는 독성이 약한 항암요법을 선택하기도 한다.

## 2. 공고요법

공고요법은 60세 미만의 환자에서 2~3차례의 고용량 cytarabine을 표준치료법으로 사용한다. 다른 치료법으로 1~2차례의 고용량 cytarabine 투약 후 자가 혹은 동종조혈모세포이식을 시행하기도 한다. 하지만 치료법은 환자의 나이, 동반된 기저질환, 진단 시 백혈병의 상태, 완전관해에 도달하기 전까지 투여한 관해유도요법의 횟수 등을 고려하여 결정된다.

특히 환자가 연령이 높은 경우(75세 이상) 과립구 감소증과 연관된 패혈증을 극복하기 힘들고 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)이 발생할 가능성이 높기 때문에 특별히 주의하면서 치료를 해야 한다. 급성골수성백혈병의 전단계인 골수형성이상증후군 환자에서는 azacitidine과 decitabine이 암유전자 발현을 조절하는 새로운 개념의 치료제로 이 백혈병으로의 진행을 늦추고 수명을 연장시킬 수 있을 것으로 기대되고 있다. 최근에는 전신상태가 양호하지 않은 고령의 환자에서도 치료효과가 증명되고 있다.

## ▣ 급성전골수구성백혈병(Acute Promyelocyte Leukemia, APL)

### ■ 정의 및 특징

급성전골수구성백혈병은 급성골수성백혈병의 M3 subtype으로서 전체 급성골수성백혈병 환자중 약 10%를 차지하며 파종성혈관내응고증후군(disseminated intravascular coagulation, DIC)에 의한 출혈경향을 전형적인 특징으로 한다. 이 백혈병은 흔히 세포독성 항암치료에 의해 악화되고 주로 두개내 출혈로 인해 비교적 높은 조기 사망률을 보인다. 여러 연구에 따르면 초기 치명적인 출혈의 발생빈도는 8~47%이었고 이는 백혈구증가증(leukocytosis), 혈소판감소증(thrombocytopenia), 저섬유소원혈증(hypofibrinogenemia) 등의 정도나 질병 발현시의 출혈 정도와 관계가 있다고 한다.

이 백혈병은 특징적으로 염색체 검사상 97% 이상의 경우에서 15번과 17번 염색체들 사이의 전위

[t(15;17)]를 일으킨다. 그 결과 분자병리학적으로는 15번 염색체에 있는 promyelocytic leukemia(PML) 유전자와 17번 염색체의 retinoic acid receptor- $\alpha$ (RAR $\alpha$ )유전자와의 재배열로 인해 새로운 PML-RAR $\alpha$  chimeric protein 융합 유전자(fusion gene)가 형성된다. 이 PML-RAR $\alpha$  단백질들은 다른 여러 보조단백들과 반응하는 과정을 통해 히스톤(histone)의 탈아세틸화(deacetylation)와 염색질의 변화를 일으키고 정상적인 유전자의 전사 과정을 억제한다. 이는 파종성혈관내응고증후군을 일으키는 기전이고 결국 사망에 이르게 된다.

이 백혈병의 RAR $\alpha$ 의 특별한 분자유전학적 이상이 발견되면서 all-trans- retinoic acid( ATRA)가 환자의 치료에 효과적이라는 것이 확인되었다. 이로 인해 백혈병 유발에 대한 과학적인 인식이 확대되었고 이 백혈병의 치료 방침도 근본적으로 바뀌게 되었다.

#### ■ 치료

급성전골수구성백혈병은 통상적인 항암화학요법인 anthracycline계 항암제와 경구용 all-trans retinoic acid(ATRA)의 병용치료로 90%의 완전관해를 기대할 수 있다. 재발하는 경우에도 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(arsenic trioxide, ATO) 치료로 장기간 관해를 유지할 수 있다. ATO는 성인의 불응성 또는 재발성 급성전골수구성백혈병의 관해유도요법 및 공고요법에 사용하는 약제로 다른 항암제에서 보이는 골수억제 작용이 없으며 이 백혈병과 관련된 출혈 경향을 일으키지 않는다는 장점을 가지고 있다.

### ▣ 급성림프모구성백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)

#### ■ 정의 및 특징

림프구성백혈병은 림프구계 백혈구가 악성세포로 변하여 골수에서 증식하고 말초혈액으로 퍼지며 간, 비장, 림프계, 대뇌, 소뇌, 척수 등에 침범한다. 대개 골수나 말초혈액에 림프아세포(lymphoblast)가 20% 이상 차지하는 경우를 림프모구성백혈병으로 정의한다. 이 백혈병 중 9:22번 염색체의 이상이 발견되는 경우 필라델피아 염색체(Philadelphia chromosome) 양성 급성림프구성백혈병이라 한다.

이 백혈병은 완치 가능한 대표적인 혈액암으로 급성골수성백혈병보다 훨씬 좋은 성적을 보이고 있다. 하지만 성인은 소아에 비해 치료성적이 훨씬 나쁘고, 또한 소아에서는 드물게 필라델피아 염색체 양성인 반면 성인에서는 1/4 정도에서 나타난다.

이 백혈병은 성인의 경우 연간 200~300명의 발병률을 보이는 희귀질환이다. 현재까지의 치료성적을 보면 지속적인 항암화학요법을 통해 약 30~40%의 환자에서 완치를 기대할 수 있지만, 약 50%에 해당되는 환자는 치료 도중 재발하거나 기존 치료에 반응을 보이지 않는 불응성을 보이게 되며, 이 경우 기대할 수

있는 5년 생존율은 10% 미만에 불과한 치명적인 백혈병이다. 소아의 경우 주로 2~5세의 어린이에서 가장 많이 나타나고 완치율은 85~90%에 달한다.

## ■ 치료

### 1. 관해유도요법

관해유도요법에는 vincristine, steroid 및 anthracycline을 근간으로 asparaginase, cyclophosphamide 혹은 cytarabine을 병용하여 시행하고 있다. 또한 보다 효과적인 관해유도요법을 통하여 치료의 궁극적 목표인 장기간 치료성적의 향상시키기 위해 표적치료제인 티로신키나제억제제(imatinib, dasatinib), 단클론항체 (blinatumomab) 등이 사용되고 있다.

본래 필라델피아염색체 양성 급성림프구성백혈병은 예후가 매우 불량한 타입으로 알려져 있지만 티로신 키나제억제제의 도입으로 치료 성적이 크게 향상되었다. 또한 blinatumomab은 필라델피아염색체 음성 재발성, 불응성 성인 환자를 대상으로 유의미한 치료 성적 개선을 보여 주고 있다.

### 2. 관해 후 치료법

관해 후 치료법에는 공고요법 및 유지요법이 있다. 이 요법들은 매우 다양하게 시행되고 있어 표준 치료 약제 및 투여횟수 등에 대하여 정립된 것은 없다. 하지만 T 세포 급성림프구성백혈병의 경우 cyclophosphamide와 cytarabine 요법, mature B 세포 급성림프구성백혈병인 경우 methotrexate와 cyclophosphamide 요법이 시행된다. 급성림프구성백혈병에 시행되는 조혈모세포이식은 재발의 위험성이 높은 고위험군에서는 1차 관해 시에 시행한다.

## ※ 소아 급성백혈병

소아 백혈병은 국내에서 1999년부터 2007년도까지의 통계에 따르면 급성림프모구성백혈병이 55.4%, 급성 골수성백혈병이 27.5%, 만성골수성백혈병이 5.3% 순이다. 소아 급성림프모구성백혈병의 치료에는 일반적으로 관해유도요법, 공고 및 강화요법, 유지요법 및 중추신경계 예방치료 등이 있다.

### 1. 관해유도요법

관해유도요법에는 vincristine, prednisolone, L-asparaginase, daunomycin 등을 사용하여 병용요법을 시행

한다. 고위험군에는 anthracycline 계열 약제를 추가함으로써 95% 이상의 환자에서 완전관해에 도달할 수 있다.

## 2. 공고요법

일단 관해가 되면 체내 남아 있는 백혈병 세포를 더욱 줄이고 재발의 위험을 낮추기 위하여 백혈병 치료 약제들을 계속 사용한다. 우선 중추신경계백혈병 침범에 대한 예방을 포함한 공고요법을 시작한다. 공고요법 시 사용하는 약제는 다양하지만 기본적으로 중추신경계백혈병의 예방을 위하여 척수강내 항암제 주입을 시행한다.

## 3. 중간관해유지 및 지연강화요법

중간관해유지요법에는 주로 6-mercaptopurine과 methotrexate가 사용되며 비교적 혈구수치가 떨어지지 않고 유지된다. 하지만 유지요법만으로 장기간 관해를 유지할 수 없는 경우가 많다. 특히 첫 관해유도요법에 저항하여 살아남은 잔존 백혈병세포가 증식하여 재발하게 되므로 그 이전에 몇 가지 약제를 바꾸어 재관해 유도 및 재공고요법을 사용하는데, 이러한 재관해유도와 재공고요법을 지연강화요법이라고 한다.

## 4. 중추신경계 예방요법

관해 후 약 60%에서 중추신경계에 재발할 수 있는데, 이는 이 백혈병 진단 시 이미 중추신경계에 침윤되어 있는 백혈병 세포는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 침투하지 못하는 항암제로 부터 살아남아 계속 증식하여 재발되기 때문이다. 따라서 중추신경계에 대한 척수강 내 항암제 주입의 병용치료로 중추신경계 재발률은 획기적으로 감소시킬 수 있다.

## ▣ 만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia, CML)

### ■ 정의 및 특징

만성골수성백혈병은 조혈모세포의 이상으로 모든 단계의 골수구계 세포가 증식하는 만성골수증식성 질환이다. 이 백혈병은 백혈구의 증가, 비장 종대, 염색체 9번 장완과 22번 장완의 전좌(translocation)를 특징으로 하며, 특히 환자의 95%가 암세포에서 필라델피아 염색체(Philadelphia chromosome)가 발견된다. 이 백혈병은 50세 이상의 노년층에 자주 발생하지만 최근 30~40대 환자에서도 늘어가는 추세다. 필라델피아 염색체는 9번 염색체와 22번 염색체 사이에 전좌가 생겨 합쳐진 새로운 염색체이다. 9번 염색체의 ABL1

유전자와 22번 염색체의 BCR 유전자가 합쳐져 fusion gene인 BCR-ABL1 유전자가 되기 때문에 만성골수성 백혈병에 걸리기 쉽다.

이 백혈병은 일상적인 신체검사나 혈액검사서 우연히 발견되기도 하며 증상이 뚜렷하지 않다. 환자가 호소하는 가장 흔한 증상은 체중감소, 비장비대, 피로감이고, 이 외에도 전신 쇠약감, 발한, 어지럼증, 두통 등이 나타날 수 있으며, 비장비대로 인해 복부팽만, 과대사증 등 일반적인 백혈병의 증상을 가지고 있다.

#### ■ 치료

만성골수성백혈병은 급성백혈병과는 달리 병의 경과가 지연되어 나타나고 진단 후에 바로 주사 항암제로 치료하지 않고 경구용 항암제인 hydroxyurea 등을 사용한다. 하지만 이 약제들을 사용 후 평균 3-4년이 경과하면 백혈구가 조절이 안되고 급성 백혈병에서 보이는 세포들이 증가하는 현상이 나타난다. 이 경우 interferon은 급성기를 지연시킬 수 있다.

2001년 imatinib이 소개되면서 만성골수성백혈병의 발병원인 단백질 BCR-ABL에 대해 더욱 강력한 억제 효과를 보였고 현재 표준치료로 자리를 잡았다. 이 약제는 당시의 표준치료법이었던 interferon은 물론이고 동종조혈모세포이식보다도 좋은 생존율을 보여 주었다. 이 약제는 8년 생존율이 85%, 8년간 만성골수성 백혈병에 의한 사망률 7%라는 매우 놀라운 성적을 보여주었다. 하지만 이 약제를 사용한 환자의 일부에서 치료 실패 또는 재발이나 부작용으로 결국 치료를 중단해야 하는 경우가 나타나게 되었다.

이에 따라 2세대 약제인 nilotinib 및 dasatinib이 개발되었다. Imatinib으로 치료한 환자가 치료에 실패 하게 되면 이 약제들을 사용해야 하는데 그 치료 성적은 우수하다. Imatinib에 실패한 환자에서 약제의 선택은 돌연변이의 종류와 환자의 병력에 의해 결정된다. 즉 nilotinib에 잘 듣지 않는 Y253H 또는 F359I 돌연변이에는 dasatinib이 효과적이며, V299L 또는 F317V에는 nilotinib이 더 효과적이다. 또한 당뇨나 간질환이 있는 환자는 nilotinib의 사용을 주의해야 하고 폐질환이 있는 환자는 dasatinib의 사용에 신중해야 한다. 또한 nilotinib에 실패한 경우에는 dasatinib을, dasatinib에 실패한 경우에는 nilotinib을 사용할 수 있다.

### ▣ 만성림프구성백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)

#### ■ 정의 및 특징

만성림프구성백혈병은 림프구의 악성화로 인해 생기는 원발성 만성백혈병이다. 이 백혈병은 기능부전인 단클론성의 림프구가 골수, 말초혈액 및 림프조직에 점차 축적되는 특성을 갖는 질환으로 일반적으로 서서히 진행되는 백혈병이다. 서양인에서는 비교적 높은 빈도를 가지지만 동양인에게는 상당히 빈도가 낮은 질환에

속한다. WHO 분류법에서는 B 세포 유래 질환만 만성림프구백혈병으로 분류된다. 국내에서 이 백혈병 환자 수는 매년 약 120~130명 정도 발생하며 남성이 여성보다 높고 특히 60대 이상에서 주로 발생한다.

이 백혈병은 진행이 느리며 상대적으로 예후가 좋은 암이지만 현재까지도 근본적으로 완치가 힘든 실정이다. 일반적으로 초기 병기에서는 치료를 하지 않고 경과 관찰을 시행하고, 상당한 시간이 흘러 병기가 진행되면 항암치료가 필요하게 되는데 치료 후 재발 또는 불응으로 인해 조혈모세포이식 등 적극적인 치료가 요구되기도 한다.

■ 치료

만성림프구성백혈병의 1차 치료에는 알킬화제(chlorambucil 등)가 사용되는데, 이는 부작용이 적고 비용이 저렴하며 경구투여라는 간편성 있어 고령의 환자 등 적극적인 치료가 필요한 경우 적합하지만 치료반응률이 낮다는 단점이 있다. 이에 pentostatin, fludarabine과 같은 퓨린길항제가 도입되면서 치료 성적이 향상되었다. 비교적 젊고 동반 질환이 없는 환자들의 경우 FCR(fludarabine+cyclophosphamide+rituximab)이 표준 치료 요법으로 사용되지만 효과가 좋은 대신 면역억제의 부작용이 단점이다.

Rituximab은 1990년대 후반 소개된 CD20에 대한 단클론항체로서 현재 임상에서 이 약제를 포함한 병합 요법이 표준요법으로 인정받고 있다. 또한 obinutuzumab도 chlorambucil과 병용요법으로 CD20 양성인 B 세포 만성림프구성백혈병에 사용할 수 있다.

분류	세부분류	급성 골수성백혈병	급성 전골수구성백혈병	급성 림프모구백혈병	만성 골수성백혈병	만성 림프구성백혈병	
세포독성제	알킬화제	Nitrogen mustard					
			cyclophosphamide	cyclophosphamide ifosfamide		chlorambucil cyclophosphamide	
		Alkylsulfonate			busulfan		
	항대사제	엽산 길항제		methotrexate	methotrexate		
				fludarabine		clofarabine	fludarabine
		Purine 길항제		mercaptopurine	mercaptopurine thioguanine	mercaptopurine thioguanine	
				thioguanine			
	Pyrimidine 길항제		cytarabine decitabine	cytarabine	cytarabine	cytarabine	cytarabine
			Deoxynucleotide 길항제	hydroxyurea		hydroxyurea	
	천연물질	항생물질				mitomycin	mitomycin
토포아이소머라제 저해제	Epidopodophylotoxins						
			etoposide	etoposide	etoposide	etoposide	

	항생제 (Anthracyclines)				
		danorubicine	daunorubicin	daunorubicin	daunorubicine
		doxorubicine		doxorubicin	
				epirubicin	
		idarubicine	idarubicine	idarubicin	
	Anthracediones				
		mitoxantrone	mitoxantrone	mitoxantrone	mitoxandrone
미세소관 억제제	Vinca alkaloids				
		vincristine		vincristine	vincristine
		vinblastine			
Enzymes					
		L-asparaginase		L-asparaginase	
Steroids					
		dexamethasone		dexamthasone	dexamethasone
		hydrocortisone			
		predisone		prednisolone	prednisolone
Retinoid					
			all-transretinoic acid(ATRA)		
비소화합물					
			arsenic trioxide(ATO)		
Interferon alpha					
				interferon-α	
단클론항체					
				blinatumomab	
					obinutuzumab
					rituximab
티로신키나제 억제제					
				dasatinib	dasatinib
				imatinib	imatinib
					nilotinib
					radotinib

표 1. 백혈병별 항암요법(건강보험심사평가원, 2016. 11.)

## 참고자료

국내 허가사항  
미 FDA 허가사항  
심평원 항암제 공고  
2014년 1월호 희망지 의학정보  
대한내과학회지: 제 88 권 제 4 호 2015  
대한내과학회지: 제 88 권 제 3 호 2015  
대한내과학회지: 제 85 권 제 2 호 2013  
대한내과학회지: 제 78 권 제 1 호 2010  
각종 인터넷 자료