

이차 관해 후 Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg[®]) 단독 공고요법으로 장기 무질병 생존 중인 급성골수구성백혈병 1례: 종교적인 이유로 수혈과 조혈모세포 이식이 불가능하였던 예

연세대학교 의과대학 소아과학교실, ¹병리학교실

이하늘 · 김효선 · 권승연 · 원성철 · 김범식 · 최성열 · 양우익¹ · 유철주

Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg[®]) as a Single Consolidation Therapy in Relapsed Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patient: a Patient Who Refused Transfusion and Stem Cell Transplantation for Religious Belief

Haneul Lee, M.D., Hyo Sun Kim, M.D., Seung Yeon Kwon, M.D., Sung Chul Won, M.D., Bum Sik Kim, M.D., Seong Yeol Choi, M.D., Woo Ick Yang, M.D.¹ and Chuhi Joo Lyu, M.D.

Departments of Pediatrics and ¹Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Despite improvement of long-term survival rate in pediatric acute myeloid leukemia (AML) during the last two decades, relapse/refractory disease remains a major obstacle to further improvement of prognosis. Moreover, there are only few therapeutic options which stimulate investigations for targeted, less toxic therapy. Gemtuzumab ozogamicin (GO, Mylotarg[®]) is an anti-CD33 monoclonal antibody and there are ongoing studies evaluating safety and efficacy of this drug in relapsed/refractory AML patients. Still, the response rate is only 30% and the response does not last more than a year. We present a case of pediatric central nervous system relapsed AML who was treated with GO as a single consolidation therapy without stem cell transplantation because of religious belief and maintained CR status for more than 3 years. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2009;16:59~64)

Key Words: Pediatric, Acute myeloid leukemia, Gemtuzumab ozogamicin, Mylotarg

최근 몇 십 년 동안 항 백혈병 약제의 효과적인 사용과 보존적 치료의 발전, 예후 인자에 따른 정확한 환자군의 분류와 이에 따른 치료법의 개발로 소아 급성골수구성백혈병의 생존율은 60% 혹은 그 이상으로 상승되었으나¹⁾ 재발성 혹은 난치성인 경우에는 여전히 20% 미만의 장기 생존율을

보이고 있다²⁾. 급성골수구성백혈병의 전형적인 치료는 강력한 다약제 항암화학요법과 조혈모세포 이식으로 알려져 있으나 상당수의 환자들에서는 강력한 항암화학요법에 따른 치료 독성으로 인한 치료 관련 사망률이 높게 보고되고 있다.³⁾ 특히 난치성이거나 재발한 소아 급성골수구성백혈병 환자들의 경우에는 선택할 수 있는 치료 방법이 많지 않으며 다양한 조합의 항암화학제의 병합 요법들이 시도되었으나 강한 치료 독성과 실망스러운 결과로 인해 새로운 약제 개발의 필

책임저자 : 권승연, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2050, Fax: 02-393-9118
E-mail: sykwon@yuhs.ac

요성이 절실해지고 있다⁴⁾.

최근 백혈병의 분자생물학적 및 세포학적 이해가 증가되면서 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine), clofarabine, liposomal daunorubicin, gemtuzumab ozogamicin (GO, Mylotarg[®]) 등의 다양한 표적 치료제들이 개발되었다^{3,5)}. 특히 이 중 GO는 소아 급성골수구성백혈병 환자 골수구성 아세포들의 80~90%를 차지하는 CD33 표면항체에 대한 인간 단클론 항체로서 아세포들의 DNA에 결합하여 세포자멸사를 유도하여 유용한 표적치료제로서 주목을 받게 되었으며^{6,7)} 성인 및 소아의 난치성 또는 재발한 급성골수구성백혈병 환자에서 약 30% 정도의 관해율을 보이고 있다^{8,9)}.

본 저자들은 종교적인 이유로 수혈 및 조혈모세포 이식을 거부하여 항암화학요법만으로 관해 유도 후 유지 치료하던 중 중추신경계 재발을 보인 소아 급성골수구성백혈병 환자에서 이차 완전 관해 유도를 위해 항암화학요법 및 방사선 치료를 시행하고 수혈 거부로 인해 추가적인 세포 독성 치료가 불가하여 2차례의 GO 투여를 시행한 후 장기간 완전 관해를 유지하고 있는 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 고○○, 5년 10개월, 남아

주 소: 3개월 전부터의 간헐성 두통, 어지러움 및 3주 전부터 만져지는 오른쪽 안구 종물

현병력: 상기 남아는 특이 출생력 및 과거력 없던 환아로 3개월 전부터의 간헐성 두통 및 어지러움과 3주 전부터 오른쪽 안구에 만져지는 종물을 주소로 본원 소아신경외과에 내원하였다. 환아는 뇌 자기 공명 영상에서 악성 종양이 의심되어 안과에서 조직 검사를 시행하였으며 병리 소견상 급성골수구성백혈병이 의심되어 소아과로 전과되었다.

이학적 소견: 환아는 급성 병색을 보였으며 혈압은 108/60 mmHg, 호흡수는 분당 30회, 맥박은 110회였다. 오른쪽 안구의 종물은 입원 당시 절제

된 상태였다. 이학적 검사상 간비종대는 없었고, 촉진되는 림프절도 없었으며 그 외 특이 소견은 보이지 않았다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 일반 혈액 검사상 백혈구 16,750/mm³ (절대 호중구 수 10,070/mm³), 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 306,000/mm³이었으며 말초 혈액 도말 검사에서 아세포는 보이지 않았다. 혈청 LDH (Lactate dehydrogenase)는 1,116 IU/L로 증가되어 있었다. 내원 당시 시행한 뇌 자기 공명 영상 소견상 다수의 종물이 안와, 정수리의 경뇌막에서 관찰되었으며(Fig. 1A~C), 절제한 종물의 병리 검사상 과립구성 육종 소견이 보였다. 골수 흡인 및 생검에서는 auer rod를 포함한 아세포가 다수 관찰되었고(Fig. 2), 골수 유세포 검사상 CD33 항원이 70.7%로 측정되었으며, 골수 염색체 검사상 t(8;21)(q22;q22) 소견을 보였다. 뇌척수액 검사상 아세포는 관찰되지 않았다.

임상 경과 및 치료: 환아는 급성골수구성백혈병(AML, M2)로 진단받고 AML-BFM-93 치료지침¹⁰⁾에 준하여 항암화학 치료를 시작하였다. 보호자의 종교적 신념으로 인해 치료 과정 중 일체의 적혈구 및 혈소판 수혈을 시행하지 않고 과립구 성장 촉진 인자 및 적혈구 성장 촉진 인자만 투여하며 항암화학치료를 진행하였다. 관해 유도 치료 및 공고 요법 시행 후 cytarabine 피하 주사와 mercaptopurine으로 유지요법을 시행하던 중, 두통과 우측 반신의 허약을 주소로 내원하여 시행한 뇌 자기 공명 영상에서 뇌 실질을 침범한 시상 주위 경막의 종물이 발견되었다(Fig. 1D~F). 이때 시행한 골수 흡인 및 생검상 아세포는 관찰되지 않았으며 뇌척수액 검사상에서도 이상 소견은 보이지 않았다. 중추신경계의 재발로 생각되어 idarubicin, cytarabine과 etoposide를 포함한 항암화학치료 시행하였고, 전 뇌에 1,800 cGy, 전 척추에 1,500 cGy, 시상주위 경막에 1,260 cGy의 방사선치료를 시행 받았다. 환아는 항암화학치료 및 방사선치료 후 두 번째 완전 관해에 도달하였으나 종교적 신념으로 인해 조혈모세포 이식을 거부하였으며, 수혈 없이 더 이상의 세포 독성 항암화학요법을 진

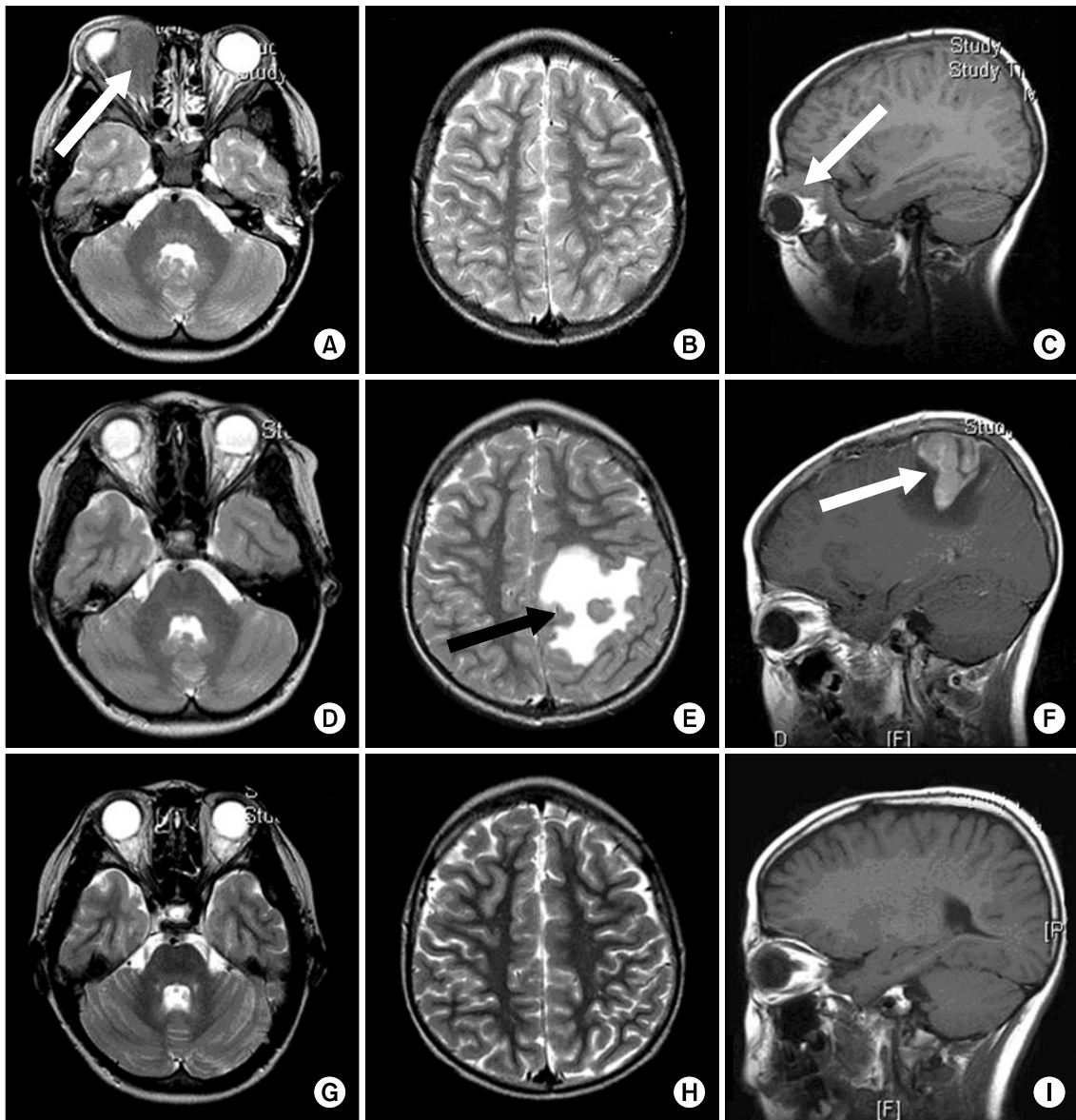


Fig. 1. Brain magnetic resonance images (MRI) of the patient. Initial T2 weighted axial image (A, B) and T1 weighted sagittal image (C) showed a right retrobulbar mass. At the time of relapse, T2 weight axial image (D) showed no evidence of right retrobulbar mass. T2 weight axial image (E) and T1 weighted sagittal image (F) showed newly developed left parasagittal dural mass with parenchymal invasion. Follow-up T2 weighted axial image (G, H) and T1 weighted sagittal image (I) showed no evidence of disease. White and black arrows in the image of (A, C, E, F) indicate mass lesions.

행하기 어려워 4주 간격으로 두 차례 GO (5 mg/m²)를 투여 받았다. 두 차례의 GO 투여 이후 심한 골수 억제나 sinusoidal obstruction syndrome

(SOS)와 같은 간독성을 비롯한 부작용 및 합병증은 관찰되지 않았다. 치료 종료 후 시행한 뇌 자기 공명 영상 검사 상 병변은 소실되었고(Fig. 1G

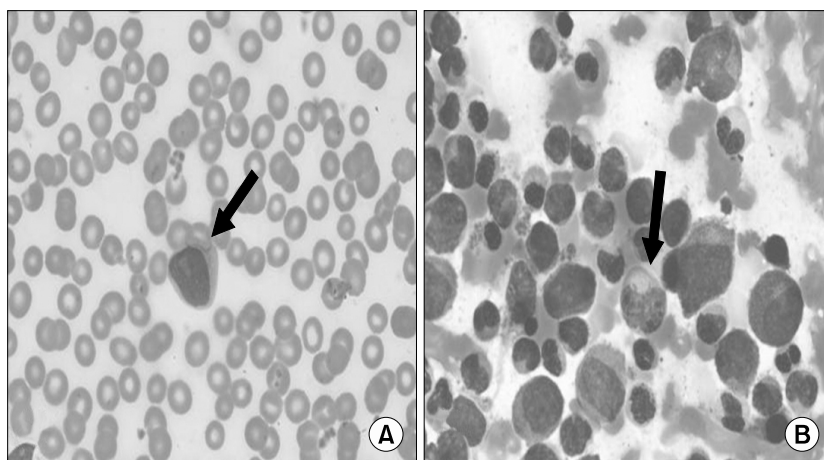


Fig. 2. Initial peripheral blood smear (A) and bone marrow aspiration (B) of the patient. Blasts (arrow) with auer rod were shown in peripheral blood smear (A) and also in bone marrow aspiration (B), with erythroid and myeloid precursors in the background.

~I), 현재까지 3년 8개월간 완전 관해 상태를 유지하며 생존하고 있다.

고 찰

소아의 급성 골수구성백혈병은 급성 림프구성백혈병에 비해 흔하지 않으나 소아의 악성 종양 관련 사망의 상당 부분을 차지하는 질환으로 1960년대 급성 골수구성백혈병의 전체 생존율은 10%도 채 되지 않았다. 그러나 최근 효과적인 약제의 개발과 진단 기술의 발전에 따른 위험 요인별 환자의 분류 및 치료, 보존적 치료법의 발달로 소아 급성골수구성백혈병의 예후는 의미 있게 향상되어 무사건 생존율이 60% 정도에까지 이르고 있다¹¹⁾. 이러한 급성골수구성백혈병의 전형적인 치료는 소아 종양의 치료 중에서도 가장 독성이 강한 치료 중의 하나로, 일반적으로 강력한 다약제 항암화학요법과 조혈모세포이식이 주된 치료로 받아들여지고 있다^{12,13)}.

그러나 이러한 치료 성적의 향상에도 불구하고 상당수의 소아 급성골수구성백혈병 환자들은 약제 내성 및 치료 독성으로 인해 치료에 어려움을 겪고 있다. 특히 난치성 혹은 재발된 경우에는 장

기 생존율이 20% 미만으로 보고되고 있으며 선택할 수 있는 치료 방법이 많지 않다²⁾. 차선택으로 시도되었던 다양한 조합의 병합 항암화학요법들도 일부에서는 효과를 보였으나 많은 경우에 치료 독성 사망 및 약제 내성으로 인해 예후가 좋지 않았다⁴⁾. 이에 따라 새로운 약제 개발의 필요성이 대두되었으며 최근 백혈병의 분자생물학적 및 세포학적 연구 방법의 발전에 따라 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine), clofarabine, liposomal daunorubicin, gemtuzumab ozogamicin (GO, Mylotarg[®]) 등이 연구 개발되고 있다^{3,5)}.

GO는 소아 급성골수구성백혈병 환자 골수구성아세포들의 80~90%를 차지하는 CD33 표면항체에 대한 인간 단클론 항체로서 calicheamicin이라는 세포독성 항생제의 유도체에 공유 결합되어 있으며 calicheamicin은 DNA의 minor groove에 결합하여 이중나선을 파괴시키고, 궁극적으로 세포자멸사를 유도한다¹⁴⁾. 난치성 또는 재발한 급성골수구성백혈병 환자에서의 GO 치료에 대한 임상 실험에서, GO는 완전 관해의 유도와 관계가 있으며 관해율은 30% 정도로 보고되고 있다^{7,8)}. 그러나, 골수부전 및 빌리루빈 수치 상승, 간 효소 수치의 상승 등의 부작용이 있을 수 있으며, SOS

의 형태로 심한 간독성을 유발하기도 한다¹⁵⁾.

성인 급성골수구성백혈병 환자에서 이루어진 연구에 따르면, 최초 완전 관해의 기간이 1년 미만인 환자군에서 GO의 관해율은 28%였으며, 최초 완전 관해의 기간이 1년 이상인 경우에는 관해율이 32%였다. 최초 완전 관해의 기간이 1년 미만인 환자군의 생존 기간의 중앙값은 4.7개월이었으며, 최초 완전 관해의 기간이 1년 이상인 경우에는 11.7개월이었다⁸⁾. 소아 급성골수구성백혈병 환자에서는 아직 전향적 다기관 연구까지 진행된 것은 없으며 각 기관별로 후향적 연구를 보고한 것이 대부분이다. Arceci 등¹⁶⁾이 소아 급성골수구성백혈병 환자에서 시행한 연구에 따르면 GO 치료의 관해율은 28%였다. Zwaan 등¹⁷⁾의 연구에서는 15례 중 8례에서 GO에 반응을 보였고, 그 중 3례가 완전 관해에 도달하였으며, 5례는 부분 관해에 도달하였다. Brethon 등⁷⁾은 12례 중 25%의 반응률을 보고하였다. 그러나 상기한 보고들에서 완전 관해에 도달하였던 경우에도 대부분의 환자는 결국 감염이나 질병의 진행으로 사망하였고, 1년 이상의 장기 생존에 대해서는 현재까지 보고된 바가 없다.

본 증례의 환자의 경우에는 최초 완전 관해에 도달한 후 적절한 공여자를 확인하여 조혈모세포 이식을 하는 것이 일차적으로 고려되어야 할 치료 방침이나, 보호자의 종교적 신념으로 인해 수혈 및 조혈모세포이식을 거부하여 시행할 수 없었다. 항암화학요법만으로 도달한 최초의 완전 관해가 1년 여 유지되었으나 중추신경계 재발하였고, 재발 이후에도 적혈구 및 혈소판 수혈은 하지 않고 과립구 생성 촉진 인자와 적혈구 생성 촉진 인자만 투여하며 항암화학요법 및 방사선 치료를 시행하여 2차 완전 관해에 도달하였다. 보호자의 수혈 거부로 인해 더 이상의 세포 독성 치료를 진행할 수 없어 대안적인 치료 방법으로 CD33 표적 치료인 GO 단일 공고 요법을 시행하였다. 본 예의 환자는 두 차례의 GO 투여만으로 기존의 연구에서 보여주었던 결과와 비교하여^{7,16,17)} 장기관해 상태가 유지되고 있어 고무적인 결과로 판단

된다. 이전에 보고되었던 대부분의 소아에서의 GO 치료 시도는 재발 혹은 난치성의 경우의 관해 유도 단계에서 시도되었기 때문에 중앙 세포 부담 및 이에 따른 치료 독성이 클 수 있었으며, 또한 이 중 상당수의 환자들은 GO 치료 이후 조혈모세포이식을 진행하면서 치료 관련독성으로 사망함으로 낮은 장기 생존율을 보였다^{7,8,16,17)}.

요 약

본 예에서 이러한 좋은 반응을 나타낼 수 있었던 것은 환자가 재발 당시 골수 및 뇌척수액의 침범 소견 없이 뇌의 국소적인 재발만을 보여 항암화학요법 및 방사선 치료로 큰 무리 없이 완전 관해에 도달할 수 있었으며, 관해 유지 상태에서 다른 세포 독성 치료 없이 GO 단독 공고요법만을 시행함으로 중한 치료 관련 독성을 피할 수 있었던 것으로 사료된다.

따라서 한 예의 결과만으로 전체를 대변할 수는 없으나, 여러 가지 이유로 조혈모세포이식이 불가능한 경우에 관해 유도 후 GO를 이용한 구제 치료를 시도해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ter Bals E, Kaspers GJ. Treatment of childhood acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:917-29
2. Kell J. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia. *Rev Recent Clin Trials* 2006;1:103-11
3. Kaspers GJ, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92:1519-32
4. Webb DK. Management of relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1999;106:851-9
5. Brown P, Smith FO. Molecularly targeted therapies for pediatric acute myeloid leukemia: progress to date. *Paediatr Drugs* 2008;10:85-92
6. Creutzig U, Harbott J, Sperling C, Ritter J, Zimmermann M, Loffler H, et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87.

- Blood 1995;86:3097-108
7. Brethon B, Auvrignon A, Galambrun C, Yakouben K, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Efficacy and tolerability of gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33 monoclonal antibody, CMA-676, Mylotarg[®]) in children with relapsed/refractory myeloid leukemia. *BMC Cancer* 2006;6:172
 8. Giles FJ. Gemtuzumab ozogamicin: promise and challenge in patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;6:630-40
 9. Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, Forman SJ, Flowers D, Smith FO, et al. Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: a phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood* 1999;93:3678-84
 10. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gardner H, Sawatzki DB, et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. AML-BFM study group. *Leukemia* 2001;15:348-54
 11. Shah M, Agarwal B. Recent advances in management of acute myeloid leukemia (AML). *Indian J Pediatr* 2008;75:831-7
 12. Bleakley M, Lau L, Shaw PJ, Kaufman A. Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:843-52
 13. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's cancer group. *Blood* 2001;97:56-62
 14. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, Estey E, Lowenberg B, Dombret H, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:3244-54
 15. Rajvanshi P, Shulman HM, Sievers EL, McDonald GB. Hepatic sinusoidal obstruction after gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy. *Blood* 2002;99:2310-4
 16. Arceci RJ, Sande J, Lange B, Shannon K, Franklin J, Hutchinson R, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]) in pediatric patients with advanced CD33-positive acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106:1181-8
 17. Zwaan CM, Reinhardt D, Corbacioglu S, van Wering ER, Bokkerink JP, Tissing WJ, et al. Gemtuzumab ozogamicin: first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate use basis. *Blood* 2003;101:3868-71