

급성전골수성백혈병에서 조혈모세포이식과 화학요법의 치료성적

가톨릭대학교 의과대학 가톨릭조혈모세포이식센터

민창기, 민우성, 서경곤, 박수정, 김희제, 이종욱, 김춘추, 김봉집

급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)은 특이적인 염색체 이상인 t(15;17)을 갖고있고 범발성혈관내용고증후군(DIC)을 흔히 동반하며 다른 급성골수성백혈병 아형보다 항암화학치료에 좋은 반응을 보인다. 최근 all transretinoic acid(ATRA)가 화학치료의 합병증을 줄여주며 관해유도 및 유지에 효과가 있어서 화학치료와 병행하여 장기생존을 높인 보고가 많다. 그러나 항암화학치료 단독요법이 조혈모세포이식(동종골수 또는 자가조혈모세포 이식)치료와 비교하여 치료관련 사망은 적으나 재발이 많아서 과연 APL 환자에게 무병 장기생존을 가져다 줄지 의문이다. 이에 본 센터에서는 1992년부터 1997년 까지 APL로 진단되어 1차 완전관해를 얻은 환자중 화학요법 또는 조혈모세포이식을 받은 76예를 후향적으로 분석하여 각 치료 방법의 생존율을 비교하고 생존기간에 영향을 미치는 인자 등에 대해 조사 하였다.

- 1) 화학요법군은 41예로 연령의 중앙치는 40세(20-63)였고 남자가 24예 여자가 17예였다. 조혈모세포이식군은 총 35예로 형제자매간 동종골수이식이 17예, 자가조혈모세포 이식이 18예였다. 연령의 중앙치는 31세(16-44)였고 남녀 각각 18, 17예 였다.
- 2) 화학요법군에서 관해후 화학요법을 받은 회수는 평균 2.97회(1-6) 였다.
- 3) 3년째 무병생존율(event-free survival, EFS)은 화학요법군에서 47%였으나 조혈모세포이식군에서는 74%로 통계적으로 유의한 수준의 차이를 나타냈다($p<0.05$). 각군의 추적기간의 중앙치는 각각 24개월(8-60)과 21개월(10-60) 이었다.
- 4) 화학요법군중 연령 40세 이하인 22예의 환자보다 조혈모세포이식을 받은 환자들에서 3년 EFS가 유의하게 높았다(45% Vs 74%, $p<0.05$).
- 5) 재발은 화학요법군에서 23예(56.1%)였고 조혈모세포이식군은 2예(5.7%)였다. 그러나 치료관련 사망(treatment related mortality)은 화학요법군에서는 한 예도 없었고 조혈모세포이식군에서 5예(14.3%)가 발생하였다.
- 6) 사망은 화학요법군에서 18예(43.9%)였으며 원인은 모두 재발이었고, 조혈모세포이식군에서는 6예(17.1%)로 만성 이식편대숙주반응 3예, 급성이식편대숙주반응 1예, 뇌출혈 1예, 그리고 재발 1예였다.

각군간에 연령의 차이는 있으나 화학요법군에서는 재발이 많아서 높은 장기생존율을 기대하기 힘들것으로 생각되며, 조혈모세포이식군에서 치료관련 사망은 높지 않고 오히려 재발을 현저히 줄임으로서 APL 환자의 무병장기생존을 높였다. 따라서 APL 환자의 장기 생존을 높이기위해 HLA가 일치하는 형제자매가 있을 경우 1차관해시 동종골수이식을 하고 없을 경우 자가조혈모세포이식 요법을 받는 것이 적절할 것으로 사료된다.

동종이식 이후 백혈병의 재발시 Donor Lymphocyte Infusion(DLI)를 이용한 Adoptive Immunotherapy에 관한 연구

이흥기¹, 박선영², 남동기³, 현명수⁴, 오도연⁵, 이정희⁴, 김영철⁵, 이순남⁶, 김병국², 김효철³, 박찬형¹, 성주명⁶
성관판의대¹, 서울의대², 아주의대³, 영남의대⁴, 중문의대⁵, 이화의대⁶

배경: 백혈병 치료의 한 modality로서 동종이식을 하는 경우에 cure가 되는 이유로는 conditioning regimen에 의한 anti-leukemia 효과도 중요하지만, 더 중요한 것은 allo-reactive T-cell이 면역적인 반응을 통해 anti-leukemia의 효과가 있다는 것이다. 한편, 이식 이후 백혈병의 재발 시, 환자의 mixed chimerism과 tolerance가 있는 상황에서 DLI를 이용한 adoptive immunotherapy를 하면 재관해 내지 완치가 가능하게 된다. 이러한 치료방법은 leukemia에서 잘 정립이 되어가고 있으며 최근에는 myeloma 및 lymphoma에서도 시도되고 있다.

방법: 환자의 대상은 CML 6예, ALL 3예이었으며 대부분 HLA identical이었으며 1예는 1antigen mismatch이 있었다. 재발의 여부는 CML의 경우 hematologic, Ph염색체, 또는 ABC-BCR transcript의 여부로 판정하였으나, ALL의 경우에는 BP 또는 BM의 소견상 blast의 소견으로 판정하였다. DLI의 주입은 원칙적으로 MNC/kg로 cell dose를 정량하였으며 lymphocyte, T-cell dose(CD3)가 측정된 경우는 이를 기술하였다. Survival과 duration은 Kaplan-Meier curve로 나타내었다. 한편, DLI 이후 오는 graft vs host disease 및 aplasia를 분석하였으며 graft vs leukemia의 상관관계도 분석하였다.

결과: 98년 8월말 현재, 6명의 CML중에서 4명이 complete remission(CR)상태로 생존해 있으며(DLI 이후 157d+~436d+) 2명은 CR은 이루었으나 Grade 4 GVHD로 사망하였다. 3명의 ALL중에서 1명이 CR(62d+)상태로 생존해 있으며 2명은 disease progression으로 사망하였다. CML(3예)에서는 의미있는 cytopenia(WBC<1,000, ANC<500, PLT <50K)는 없었으며 단지 1예의 CML에서만 있었다. 생존하고 있는 4예의 CML중 3예에서 GVHD(Grade 2)가 있었으며, ALL 생존자(1예)에서 Grade 4의 GVHD가 있었다.

결론: DLI는 동종이식 이후 myeloid, 특히 CML에서 anti-leukemia(graft versus leukemia) 효과가 크며 durable remission을 유도하였다. 하지만, side effect를 최소한으로 하는(ie, GVHD, aplasia) 방법이 더욱 필요하며, ALL에서는 antigen presenting을 더 효율적으로 하는 방법이 더 연구되어야하겠다. 또한, 가까운 장래에 T-cell의 subset에 대한 임상 trial(예, CD8 depletion)에 대한 연구를 함으로써 graft versus leukemia와 graft versus host disease의 분리가 가능해질 것이다.