

# 소아 급성백혈병 치료의 최신지견

김 헤 리 | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아종양혈액과

## Recent advances in the treatment of pediatric acute leukemia

Hyery Kim, MD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Over the past few decades, the survival rates of childhood acute leukemia have improved remarkably through treatment in risk-stratified prospective multicenter studies, and treatment protocols have evolved according to prognostic factors and treatment response. Recently, new molecular prognostic factors have been discovered through leukemic genome studies, and new subtypes with independent gene expression profiles have also been found. Furthermore, candidate mutations for target agents are being discovered, which will broaden therapeutic options for patients with poor prognostic factors. New drugs are currently being evaluated in clinical trials, and immunotherapy is now attracting interest in the treatment of recurrent or refractory disease in pediatric acute leukemia.

**Key Words:** Precursor cell lymphoblastic leukemia; Leukemia, myeloid, acute; Child; Therapeutics; Prognosis

### 서론

백혈병은 조혈모세포에서 암이 생겨 골수에 정상적인 조혈 모세포가 억제되어 발생하는 질환으로 빈혈, 감염, 출혈과 여러 장기의 침범 증상이 나타난다. 소아 급성림프모구백혈병 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)은 소아암 중에서 가장 높은 빈도로 발생하는데, 연간 약 1,500명의 소아암 환자가 발생하며, 소아백혈병 중에서 약 62%인 300여 명의 ALL 환자가 매년 발생하고 있다. 소아 ALL은 다기관 전향적 임상 연구를 기반으로 하여, 가장 성공적으로 치료성적이 향상된

질환으로 1950년대에는 생존율이 0%였던 것이 현재 약 90%로 향상되었다. 이와 같은 치료 성적의 향상에는 특히 백혈병의 생물학적 이해와 더불어 다기관 임상연구를 통하여 예후 인자를 알게 되면서 치료 기법이 향상되었기 때문이다.

소아 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML)은 전체 소아 백혈병의 약 23%를 차지하며, 연간 약 80-100명의 환자가 AML로 진단된다. 소아 AML은 ALL에 비하면 만족스럽지 못하지만, 최근 강화된 항암 화학요법과 조혈모세포이식을 통하여 치료성적이 향상되고 있다.

Received: June 20, 2016 Accepted: July 6, 2016

Corresponding author: Hyery Kim

E-mail: taban@hanmail.net

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 예후인자 및 위험군 분류

분자생물학적 기법의 발달로 백혈병 세포의 유전자 이상에 대한 지식이 많이 축적되었고, 이에 따른 백혈병의 발병 기전 및 생물학적 특성에 대한 이해는 최근의 백혈병 치료에 여러 가지 중요한 변화를 가져왔다.

**Table 1.** Important prognostic factors in pediatric acute lymphoblastic leukemia

	Favorable prognostic factor	Adverse prognostic factor
Clinical features		
Age at diagnosis (yr)	1 ≤ age <10	<1 or ≥10
Sex	Female	Male
Initial white-cell count	<50,000/mm <sup>3</sup>	≥50,000/mm <sup>3</sup>
Biologic or genetic features of leukemic cells		
Immunophenotype	B-cell	T-cell
Cytogenetics	<i>ETV6-RUNX1</i> , hyperdiploidy, favorable chromosome trisomies	<i>BCR-ABL1</i> , <i>MLL</i> rearrangements, hypodiploidy
Genomics		<i>IKZF1</i> deletions or mutations, Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia
Early response to treatment		
Response of prophase glucocorticoid	Good response (<1,000 blasts/mm <sup>3</sup> )	Poor response (≥1,000 blasts/mm <sup>3</sup> )
Early response during induction	M1 (<5% blasts) marrow at induction day 7 or 14	M2 or M3 (≥5% blasts) marrow at induction day 7 or 14
End of induction minimal residual disease	<0.01% or undetectable	persistent ≥0.01%

소아 ALL은 높은 치료성적을 보이고 있으나 아직 약 10–20%의 환자에서 재발이 문제가 되고 있으며, 이에 현재의 임상 예후인자를 넘어서는 새로운 분자생물학적 예후인자의 발견이 필요하다. 전통적으로 주요 예후인자는 진단 시의 임상적 특징, 백혈병 세포의 분자생물학적 특징, 그리고 치료에 대한 초기 반응이다. 이 중에서도 가장 중요한 예후인자는 치료의 효과이며 좋은 치료가 발전되면 다른 여러 예후인자의 중요성이 상쇄될 수 있다고 알려져 있다[1].

소아 AML에서는 ALL에 비하여 예후인자에 대한 연구결과는 적으나, AML에서도 예후인자로서 중요한 염색체 이상들이 발견되었으며, 최근 이러한 유전자 이상에 따라 위험군을 분류하고, 치료의 강도를 결정하는 경향이 있다. 소아 급성백혈병에서 이러한 위험군 분류는 고위험군에만 강화된 치료를 적용할 수 있는 기반이 되며, 위험도가 낮은 환자에게는 불필요한 치료를 적용하지 않을 수 있다.

## 1. 임상적 특성

소아 ALL에서 환자의 진단 시 연령과 말초 백혈구 수가 전통적인 예후인자로 잘 알려져 있으며, 높을수록 불량한 예후를 보인다. 이러한 특성을 반영하여 표준위험군과 고위험군으로 나누어지게 된다. 표준위험군은 진단 시 연령이 1세 이상, 10세 미만이고 진단 시 백혈구 수가 50,000/mm<sup>3</sup>

미만인 경우이며, 고위험군은 진단 시 연령이 10세 이상이거나, 백혈구 수가 50,000/mm<sup>3</sup> 이상인 경우이다. 각각의 위험군은 B세포 ALL 환자의 2/3과 1/3에 해당한다[2]. 진단 시 연령이 1세 미만인 신생아 ALL (infant ALL)의 경우는 불량한 예후를 보이며, 개별적인 치료군으로 분류한다. 반면에 T세포 ALL에서는 연령과 진단 시 백혈구 수가 제한된 예후적 의미를 가진다(Table 1).

## 2. 면역표현형

면역표현형은 세포 표면과 세포질에 발현된 표지자를 통하여 분류하게 되며,

전체 소아 ALL의 85%가 B세포형이며, 15%가 T세포형으로 분류된다[2]. T세포 ALL 환자들은 B세포형에 비하여 진단 시 말초 백혈구수가 높고, 종격동 임파선 종대가 있거나, 중추신경계 침범이 동반되는 경우가 많다. 과거 연구에 따르면 T세포 ALL의 생존율은 B세포 ALL에 비하여 불량했지만, 최근 치료의 강도를 높이면서 생존율의 차이가 좁혀지고 있다[3]. AML의 경우에는 면역표현형 검사를 통하여 백혈병 세포의 발생 기원을 추정하여, French–American–British 분류에 따른 M1–M7까지의 아형을 나누는데 정보를 준다.

## 3. 생물학적 혹은 유전학적 특성

여러 연구를 통하여 소아 ALL의 치료 성과와 연관된 유전자 변형이 알려져 왔다. 높은 배수의 염색체 과배수성과 *ETV6-RUNX1*을 표현하는 12번, 21번 유전체간에 잠재 전위를 보이는 경우는 좋은 예후인자로 확인된다. 또한 4번, 10번, 혹은 17번 염색체의 trisomy인 경우에도 좋은 예후인자로 알려져 있다[2]. 저배수체는 염색체수가 44개 미만인 경우이며, 이러한 저배수체나 *MLL* 재배열, Philadelphia 염색체(9번 22번 염색체 전위), 9번 22번 염색체의 전위는 없으나 유전자 전사 양상이 Philadelphia 염색체 양성 ALL (Ph-ALL)과 유사한 Philadelphia-like ALL, 21번 염색체 내부 증폭(*iAMP21*), *CRLF2* 재배열, early T-cell precursor

**Table 2.** Risk stratification of pediatric acute myeloid leukemia based on cytogenetics and molecular abnormalities

Risk group	Cytogenetics	Molecular abnormalities
Favorable-risk	Core binding factor: inv(16) or t(16;16) or t(8;21) t(15;17)	Normal cytogenetics: <i>NPM1</i> mutation in the absence of <i>FLT3</i> -ITD or isolated biallelic <i>CEBPA</i> mutation
Intermediate-risk	Normal cytogenetics +8 t(9;11) Others non-defined	
Poor-risk	Complex ( $\geq 3$ clonal chromosomal abnormalities) Monosomy: -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 – non t(9;11) Inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Normal cytogenetics: <i>FLT3</i> -ITD mutation <i>TP53</i> mutation

ITD, internal tandem duplication.

ALL (CD3, CD1a, CD8-positive, CD5-negative or weak) 등이 나쁜 예후인자로 알려져 있다[2,4]. *MLL* 재배열은 융합 상대에 따라 생존율의 차이가 있는데, 특히 t(4;11)으로 표현되는 *MLL-AF4* 융합에서 가장 불량한 생존율을 보인다[5]. *IKZF1*는 림프구계의 전사 인자인 Ikaros를 표현하며, *IKZF1*의 변이는 불량한 예후인자로 알려져 있으며, Ph-ALL이나, Philadelphia-like ALL에서 흔히 확인된다[6].

AML의 경우에는 전통적으로는 세포의 형태와 면역표현형을 기반으로 French-American-British 분류를 적용하였으나, 최근에는 World Health Organization classification에 따라 반복적으로 동반되는 유전자 이상에 따라 분류된다[7]. AML은 질환 분류에 적용되는 유전자 이상에 따라 예후나 경과의 차이가 있으며, 이를 위험군 분류에 적용하게 된다(Table 2). 이 중에서 좋은 예후인자는 조혈모세포의 전사 인자인 core binding factor (CBF)를 이루는 2개의 유닛인 CBF $\alpha$  (*RUNX*), CBF $\beta$  (*CBFB*)에 변이를 동반한 t(8;21)/*RUNX1-RUNX1T1* 혹은 Inv16, t(16;16)/*CBFC-MYH11*이 대표적이다. 또한 기존에 AML, M3, 혹은 acute promyelocytic leukemia로 분류되던 APL with t(15;17)/*PML-RAR $\alpha$* 도 표적 치료제인 all-trans-retinoic acid (ATRA)의 도입 이후 전통적으로 좋은 예후군에 속한다. 이외에도 다운증후군과 동반되는 *GATA1*-associated myeloid neoplasm은 다운증후군에서 동반되는 ALL과는

달리 치료에 좋은 반응을 보인다.

AML에서 나쁜 예후인자는 7번 혹은 5번 염색체의 단일염색체증, 5번 염색체 장완(5q)의 결실, 치료와 연관된 이차성 AML, 3q26.2 (MECOM) 재배열, t(6;9)(p23;q34), t(8;16)(p22;q34), 11q23 (*MLL=KMT2A*)의 재배열이 동반된 경우 등이다. *MLL* 재배열의 경우 ALL에서와 같이 융합되는 상대에 따라 예후가 다양한데, t(1;11)(p23;q23)인 경우에는 오히려 높은 생존율을 보이며, t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11.2;q23)에서 가장 나쁜 생존율을 보인다[8].

소아 AML에서는 이러한 염색체 결실, 전위 등의 세포유전학적 이상 외에도 유전자의 분자유전학적인 돌연변이에 따라서도 예후에 영향을 받는다. 이 중에서도 조혈모세포 전구체의 증식에 관련된 FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) 유전자의 돌연변이가 가장 대표적인 나쁜 예후인자이며, 특히 핵심 돌연변이인 internal tandem duplication (ITD) 부위의 돌연변이가 불량한 생존율과 연관되어 있다[9]. 이외에도 *TP53*의 돌연변이도 불량한 예후인자이며, 반면에 *NPM1*이나 biallelic *CEBPA* 돌연변이는 좋은 예후인자로 분류된다.

#### 4. 치료에 대한 반응

여러 가지 알려진 예후인자 중에서도, 가장 강력한 예후인자는 치료 시작 이후에 얼마나 빨리 백혈병 세포가 고식적인 수준에서 발견할 수 없는 정도로 제거되는가이다[2]. 급성백혈병에서 초현미경적인 수준으로 남아있는 미세잔존암(minimal residual disease, MRD)의 경우  $10^4$ – $10^5$ 의 정상 세포 당 1개 이하로 남아 있는 수준으로 정의되는데, 각 환자의 백혈병 세포 클론에 특이적인 IGH (immunoglobulin heavy chain)나 TCR (T-cell receptor) 유전자변이를 중합효소연쇄반응을 통하여 검사하거나, 세포표면에 있는 편위 항원 조합을 유세포분석을 통해 검사하는 방법이 대표적이다[10].

소아 ALL에서는 MRD 수준이 0.01% 이상인 경우 치료 실패나 사망의 위험은 3–5배 높아지나, MRD 수준이 높은 환

자에 한하여 치료를 강화한 경우에 치료효과가 향상되는 것으로 보고되고 있다[11]. 소아 AML에서는 2차 관해요법 후 MRD 수준이 1% 이상인 경우에 0.1% 미만인 경우보다 재발이나 관해 실패가 약 5배 많은 것으로 보고되고 있다[12]. 소아 ALL에서는 치료 중 MRD를 측정하여 치료강도를 조절하는 프로토콜이 일반적으로 적용되고 있으며, 소아 AML에서는 그간 유전자의 이질성으로 인하여 MRD의 적용이 쉽지 않았으나, 최근 반복되는 유전적 이상에 대한 정량 중합효소연쇄반응의 도입으로 인해 적용이 확대되고 있다. 최근에는 차세대 염기서열분석을 통하여 잔존 백혈병 세포의 유전체 시그널을 정량 함으로써 다른 분석방법에 비하여 좀더 민감하게 MRD를 분석할 수 있는 방법에 대한 보고가 늘어나고 있다[13].

## 치료

### 1. 소아 급성림프구백혈병

#### 1) 개요

소아 ALL의 치료는 진단 시 약  $10^{12}$ 개인 백혈병 세포를  $10^0$ 개로 줄이며 골수 내 백혈병 세포를 5% 미만으로 만드는 관해요법과 백혈병 세포를  $10^6$ 개로 줄이며 중추신경계 치료를 강화하는 공고요법 그리고 백혈병 세포를 완전히 없애는 장기간의 유지요법으로 이루어지며, 약제에 내성을 지니는 클론이 다시 자라는 것을 제거하기 위해서 관해 3개월 후에 지연강화요법을 추가하여 치료하게 된다[14]. 약 50여 년 전에는 80–90%의 환자가 관해에 성공하더라도, 대부분의 환자에서 주로 중추신경계 재발을 경험하였고, 결과적으로 장기 생존율이 10–20%에 머물렀다. 그러나 중추신경계 치료를 위하여 뇌척수 방사선이나 경막 내 항암치료를 강화하면서 현재 생존율은 상당히 향상되었다. 소아 ALL의 치료에서 중요한 진전은 BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) 연구그룹에 의하여 8가지 약제 조합으로 8–9주간 관해와 공고요법을 반복하는 지연강화요법의 도입 때문에 가능하였다[15]. 소아 다기관 연구그룹들은 많은 수의 환자를 동시에 치료하며 결과를 과학적으로 분석하여 성적이 좋은 치료방향으로 가는 방

법을 끊임없이 연구하였고, 현재 5년 무사건 생존율이 85%까지 향상되었고, 전체생존율은 약 90%에 이르고 있다.

관해요법 중에 프레드니손과 텍사메타손 중에서 어떤 약제가 더 효과적인지에 대해서는 여러 차례 연구가 진행되어 왔으며, 텍사메타손이 중추신경계 투과율이 좋기 때문에 더 효과적일 것이라는 견해도 있으나, 일본에서 발표한 무작위 임상연구에서는 표준위험군 환자에서 양 군간에 생존율 차이가 없었고[16], 또한 최근 발표된 Children's Oncology Group의 고위험군 임상연구 결과에서도 1–9세의 환자군을 제외하고는 생존율의 차이가 없었으며, 텍사메타손 사용시 골괴사의 발생률이 높았다[17]. 효과적인 아스파라기나아제의 제형에 *Escherichia coli* 아스파라기나아제에 비하여 *Erwinia* 아스파라기나아제가 항백혈병 효과 측면에서는 불량하나 부작용은 적다고 확인되었으며, 최근 치료 프로토콜에서는 작용 시간이 길고 알리지 유발 정도가 적은 pegylated (페길화) 아스파라기나아제가 대부분 사용되고 있다.

#### 2) 중추신경계 치료

중추신경계 재발은 연구에 따라서 약 30–40%까지 보고되고 있으며, T세포 ALL, hyperleucocytosis, 고위험군 유전자형, 그리고 진단 시 뇌척수액에서 백혈병 세포가 발견된 경우 등이 위험인자로 알려져 있다[2]. 과거에는 중추신경계 예방 및 치료를 위해서 방사선 치료가 주로 사용되었으나, 장기적인 방사선 관련 후유증이 문제가 되었다. 그간의 임상연구를 통하여 전신 항암요법을 강화함으로써 방사선 선량을 줄이려는 노력이 지속되어 왔으며, 현재 진단 시 중추신경계 침범이 확인된 경우에는 18 Gy, 그 외의 환자에서 예방적으로는 12 Gy의 선량이 투여되고 있다[2]. 최근 St. Jude 연구그룹의 보고에 따르면, 고용량 메토포렉세이트와 강화된 척수강 내 항암치료를 통하여 예방적 두개 방사선을 시행하지 않고도, 효과적으로 중추신경계 재발을 예방할 수 있었고[18], 국내의 보고에서도 위험군에 기반한 치료강화를 통하여 중추신경계 재발을 낮출 수 있었다[19]. 그러나 강화된 경막 내 항암치료를 통하여 중추신경계 재발을 최소화한다고 하더라도, 골수나 고환 등의 재발률을 낮출 수 없었고[20], 따라서 현재는 중추신경계 치료와 함께 강화된 전신 항암요법이 기본이 되어야 한다는 점이 치료의 원칙이 되고 있다.

**Table 3.** Indications for hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia

Indication
Infant at diagnosis
High risk CR1 including:
Philadelphia chromosome positive acute myeloid leukemia
Hyperleukocytosis (WBC >100,000/mm <sup>3</sup> )
11q23 rearrangement
Primary induction failure with subsequent CR1
First relapse
CR2 and beyond
Persistent minimal residual disease

CR, complete remission; WBC, white blood cell.

### 3) 조혈모세포 이식

조혈모세포 이식은 전치치를 통해 항백혈병 효과를 최대화하고 이식된 동종세포의 면역학적인 반응(Graft-versus-leukemia effect, 이식편대항백혈병효과)을 통하여 이론적으로는 백혈병 재발의 위험을 최소화할 수 있는 방법이다. 소아 ALL에서는 현재까지 병합항암화학요법으로 완치가 힘든 경우 조혈모세포이식이 적응증이 되며, 재발하였거나 초기 관해 유도에 실패하는 경우나 신생아 ALL의 경우에도 아직 완치율이 낮아 조혈모세포 이식이 권장된다(Table 3). 그러나 최근 예후가 나쁜 것으로 알려진 Ph-ALL도 표적치료제의 병용요법 치료 후와 이식 후 생존율이 비슷한 것으로 보고되고 있어 이식 적응기준도 변화가 되고 있으며, 이식을 하는 경우 사망위험과 합병증 발생을 고려한다면 조혈모세포 이식의 결정은 신중하게 이루어져야 한다.

## 2. 소아 급성골수성백혈병

### 1) 개요

강화된 항암화학요법의 개발과 지지요법 향상으로 소아 AML의 생존율은 1970년대의 약 5%에서 현재 50% 정도까지 향상되었다. AML의 치료는 임상적으로 완전 관해를 유도한 후 재발을 막기 위해 2-3회의 공고요법을 시행하여 미세잔존 백혈병을 극소화시킨 뒤 동종 조혈모세포 이식을 시행하는 것이 일반적인 원칙이다[10]. 특히 AML은 진단 시에 출혈, 감염, 중앙용해증후군, leukostasis 등의 치명적인 합병증이 동반되어 있는 경우가 자주 있으므로 이러한 위험한 합병증을 예방하거나 조기에 인지하고 치료하는 것이 중요하다.

**Table 4.** Indications for hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute myeloid leukemia

Indication
CR1 - except favorable risk AML [defined as: t(16;16), inv 16, or t(8;21) without c-KIT mutation; t(15;17); normal cytogenetics with <i>NPM1</i> or biallelic <i>CEBPA</i> mutation and without <i>FLT3</i> -ITD]
Antecedent hematological disease (e.g., MDS)
Treatment-related leukemia
Primary induction failure or relapse
Presence of minimal residual disease after initial or subsequent therapy
CR2 and beyond, if not previously evaluated

CR, complete remission; AML, acute myeloid leukemia; ITD, internal tandem duplication; MDS, myelodysplastic syndrome.

소아 AML의 경우에는 급성 전골수성백혈병을 제외하고는 관해와 공고요법에서 크게 차이는 없다. 전통적으로 관해 요법은 싸이토신 아라비노사이드를 7일간, 안트라사이클린 제제를 3일간 병합투여하는 '7+3' 요법이 주로 사용된다. 최근 관해유도 치료법은 약 80%의 환자에서 완전 관해를 보이거나, 공고요법 이후에 저용량의 유지요법을 장기간 하는 것은 완치율을 증가시키지 못하였다[10].

급성전골수성백혈병(APL with PML/RARα)의 경우에는 RARα를 타겟으로 하는 ATRA를 투여하면 APL 세포의 분화가 유도되어 완전 관해 도입이 가능하였으며, ATRA 병용 항암요법 사용시에 약 95%에 가까운 높은 생존율을 보인다[21]. 최근 PML을 타겟으로 하는 arsenic trioxide (ATO)가 재발한 APL에서 효과가 확인되어 사용되고 있으며, 성인에서는 ATRA와 ATO만을 사용한 경우에 항암치료에 ATRA를 병합한 전통적인 요법에 비하여 우월한 생존율이 보고된 바[22], 소아에서도 항암치료 없이 ATRA와 ATO만을 사용하는 임상연구가 진행 중이다.

### 2) 조혈모세포 이식

소아 AML은 소아에서 동종조혈모세포 이식의 가장 흔한 적응증이다(Table 4). 소아 AML에서 자가조혈모세포이식은 일반적으로 항암치료와 비교하여 소아 AML에서 생존율을 향상시키지 못하며, HLA 일치 형제 공여자와 HLA 일치 비혈연공여자를 이용한 이식이 비슷한 성적을 보인다. 대부분의 연구자들이 favorable risk군을 제외하고는 관해, 공고요법을 포함한 총 4-6회의 사이클 이후에 1차 관해 상태에서 동종 조혈모세포 이식을 시행한다. APL의 경우 1차 관해 상태에서 조혈모

세포 이식을 시행하지 않고 재발한 경우에 한해서 고려된다.

### 3. 표적치료

지난 50여 년간 ALL의 생존율에는 상당한 발전이 있었으나, ALL의 치료에는 새로운 치료제의 개발보다는 기존에 사용하던 약물을 이용하여 최적의 조합과 용량을 찾는 방향으로 치료법이 발전되어 왔다. 최근 차세대 시퀀싱을 통하여 ALL의 암유전체에 대해 이해도가 높아지고 있으며, ALL에서도 치료의 표적이 될 수 있는 유전자 이상이 보고되고 있다. ALL에서 사용되는 대표적인 표적 치료제는 tyrosine kinase inhibitor (TKI)이다. BCR-ABL1 융합 단백질은 성인 ALL의 25%, 소아 ALL의 3-5%를 차지하는 Ph-ALL에서도 관찰되며, *IKZF1*와 같은 유전자 이상에 2차적으로 동반되는 경우도 확인된다[15]. Ph-ALL에서도 TKI의 도입을 통하여 생존율이 괄목할만하게 향상되었으며, 유전자 발현 분석을 통하여 ABL 계열 재배열이 동반되는 환자군에서도 TKI를 치료적으로 사용할 수 있는 가능성이 제시되고 있다.

소아 AML에서도 새로운 표적 치료제의 효과가 보고되고 있다[23]. 이 중에서 인간화된 항 CD33 단일클론 항체인 gemtuzumab ozogamicin이 재발/불응성 소아 AML에서 항암요법과 병합하였을 때 반응률이 향상됨이 보고되었고, FLT3 inhibitor 및 FLT3 inhibition을 포함하는 다중표적 TKI (sorafenib 등)의 경우 FLT3-ITD 돌연변이가 동반된 환자군의 임상 연구에 병합되고 있다. 또한 proteasome inhibitor인 bortezomib 또한 최근 소아 AML의 전향적 임상 연구에 포함되었다.

### 4. 면역치료

최근 암세포를 항원으로 인식하는 수용체 유전자를 도입해서 암세포를 파괴할 수 있도록 유전자가 재조합된 세포독성 T세포인 chimeric antigen receptor (CAR)-T세포에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, ALL에서는 암세포에서 고밀도로 발현되는 표면 항원인 CD19를 표적으로 하여 CAR-T세포를 제작하였다. 여러 차례 재발한 30명의 소아 ALL환자에서 CAR-T세포를 이용하여 치료한 결과, 90%

의 환자가 관해에 도달하였고, 2/3의 환자에서 1-3년간 지속적인 관해를 유지하였다[24]. AML에서도 CD33, CD44, CD123 등을 표적으로 CAR-T세포를 제작하고 임상 시험이 시행되고 있다.

ALL에서 시도되는 또 다른 면역 치료는 블리나투모맵 (blinatumomab)이라고 불리는 bispecific T cell engagers 이다[25]. 블리나투모맵은 T세포의 CD3 부위와 표적 B세포의 CD19 부위와 결합할 수 있는 두 개의 결합부위를 갖고 있으며, 환자의 T세포로 하여금 악성 B세포를 인식하도록 이어줌으로써 궁극적으로는 T세포를 활성화하고 표적세포에 대한 세포독성 효과를 나타낼 수 있게 한다. 블리나투모맵은 현재 재발한 소아 B세포 ALL에서 임상연구가 진행 중이다.

## 결론

지난 수십 년간, 소아 급성백혈병은 전통적인 항암제를 이용한 다기관 임상연구를 통하여 예후인자와 치료반응에 따른 위험군에 따른 치료를 통하여 괄목할만한 생존율의 향상을 보여왔다. 또한 청소년과 젊은 성인군의 ALL의 경우 성인의 프로토콜로 치료할 때보다 소아의 프로토콜로 치료할 때 치료 성적이 향상됨이 확인되었으며, ALL을 시작으로 AYA (adolescents and young adults)군에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다[15]. 최근 차세대 시퀀싱을 이용한 암유전체 연구를 통하여 분자생물학적 예후인자가 발견되고, 독립적인 유전자 발현 양상을 보이는 새로운 아형이 발견되었으며, 표적 항암제의 타겟이 될만한 후보 유전자변이가 발견되고 있다. 또한 면역치료의 발전으로 불응성 환자에서도 치료 반응이 보고되고 있다. 이와 같은 새로운 치료의 도입으로 향후 치료효과를 올리고 부작용을 줄일 수 있을 것이며 환자에 따른 맞춤치료를 하는 방향으로 발전할 수 있을 것으로 기대된다.

**찾아보기말:** 전구세포림프모구백혈병; 급성골수성백혈병; 소아; 치료; 예후

## ORCID

Hyery Kim, <http://orcid.org/0000-0003-2852-6832>

## REFERENCES

1. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;118-145.
2. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371:1030-1043.
3. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, Reaman GH, Carroll WL. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:1663-1669.
4. Kim J, Lyu CJ, Shin S, Lee ST, Choi JR. Frequency and clinical characteristics of intrachromosomal amplification of chromosome 21 in Korean childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Ann Lab Med* 2016;36:475-480.
5. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, Biondi A, Harms DO, Vilmer E, Schrappe M, Camitta B. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359:1909-1915.
6. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, Ma J, Liu W, Cheng C, Schulman BA, Harvey RC, Chen IM, Clifford RJ, Carroll WL, Reaman G, Bowman WP, Devidas M, Gerhard DS, Yang W, Relling MV, Shurtleff SA, Campana D, Borowitz MJ, Pui CH, Smith M, Hunger SP, Willman CL, Downing JR; Children's Oncology Group. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:470-480.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
8. Balgobind BV, Zwaan CM, Pieters R, Van den Heuvel-Eibrink MM. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:1239-1248.
9. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, Van Vlierberghe P, Dolgalev I, Thomas S, Aminova O, Huberman K, Cheng J, Viale A, Socci ND, Heguy A, Cherry A, Vance G, Higgins RR, Ketterling RP, Gallagher RE, Litzow M, van den Brink MR, Lazarus HM, Rowe JM, Luger S, Ferrando A, Paietta E, Tallman MS, Melnick A, Abdel-Wahab O, Levine RL. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079-1089.
10. Seo JJ. Recent advances in the treatment of childhood leukemia. *Korean J Pediatr* 2003;46:1-5.
11. Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Bowman WP, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Inaba H, Bhojwani D, Gruber TA, Leung WH, Downing JR, Evans WE, Relling MV, Campana D. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015;16:465-474.
12. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, Pounds S, Razzouk BI, Lacayo NJ, Cao X, Meshinchi S, Degar B, Airewele G, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Downing JR, Leung W, Pui CH, Campana D. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11:543-552.
13. Faham M, Zheng J, Moorhead M, Carlton VE, Stow P, Coustan-Smith E, Pui CH, Campana D. Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120:5173-5180.
14. Kang HJ, Shin HY, Ahn HS. Acute lymphoblastic leukemia in children: past, present and future. *Korean J Pediatr* 2007;50:601-605.
15. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373:1541-1552.
16. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, Kamijo T, Itoyama K, Kajiwaru M, Sotomatsu M, Sugita K, Sugita K, Maeda M, Yabe H, Kinoshita A, Kaneko T, Hayashi Y, Ikuta K, Hanada R, Tsuchida M. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:6489-6498.
17. Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Loh ML, Mattano LA Jr, Cole C, Eicher A, Haugan M, Sorenson M, Heerema NA, Carroll AA, Gastier-Foster JM, Borowitz MJ, Wood BL, Willman CL, Winick NJ, Hunger SP, Carroll WL. Dexamethasone and high-dose methotrexate improve outcome for children and young adults with high-risk B-acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol* 2016;34:2380-2388.
18. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741.
19. Lee JW, Kim SK, Jang PS, Jeong DC, Chung NG, Cho B, Kim HK. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia with risk group based intensification and omission of cranial irradiation: a Korean study of 295 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2016 Jul 27 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26136>.
20. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, Yanofsky R, Hutchinson R, Heerema NA, Nachman J, Blake M, Wells LM, Sorrell AD, Masterson M, Kelleher JF, Stork LC; Children's Oncology Group. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG)

1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; 108:1165-1173.

21. Cho SR, Park SJ, Kim HJ, Park IJ, Choi JR, Jung HJ, Park JE. Acute promyelocytic leukemia with complex translocation t(5;17;15)(q35;q21;q22): case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e326-e329.
22. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, Specchia G, Breccia M, Levis A, Sica S, Finizio O, Kropp MG, Fioritoni G, Cerqui E, Vignetti M, Amadori S, Schlenk RF, Platzbecker U, Lo-Coco F. Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:3406-3412.
23. Ju HY, Hong CR, Shin HY. Advancements in the treatment of pediatric acute leukemia and brain tumor-continuous efforts for 100% cure. *Korean J Pediatr* 2014;57:434-439.
24. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507-1517.
25. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, Vora A, Baruchel A, Silverman LB, Schmiegelow K, Escherich G, Horibe K, Benoit YC, Izraeli S, Yeoh AE, Liang DC, Downing JR, Evans WE, Relling MV, Mullighan CG. Child-

hood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33:2938-2948.

## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 소아 전체 암의 약 1/3을 차지하고 있는 소아 급성백혈병의 최신 치료를 체계적으로 기술하고 있다. 저자는 소아 백혈병의 팔목할 만한 생존율의 향상은 다기관 임상연구를 통하여 다양한 예후 인자를 발굴하고, 또한 최신의 분자유전학적 기법을 통하여 분자생물학적 예후 인자를 개발하고 이를 근거로 한 위험군에 따른 다른 치료 강도를 적용하는 맞춤치료기법에 기인한 것임을 강조하였다. 다기관 임상연구의 최신 연구동향과 새로운 예후 인자의 발굴 현황 및 맞춤치료를 위한 면역학적, 분자유전학적 연구 자료들을 체계적으로 기술하였고, 이를 근거로 한 새로운 치료 도입으로 향후 치료 효과를 올릴 수 있음을 제시하고 있다. 본 종설은 소아 급성백혈병 치료의 예후인자에 근거한 최신지견을 이해하는데 도움을 줄 뿐만 아니라, 실제 임상적용을 통해 우리나라 소아 급성백혈병의 치료성적을 향상시키는 데 좋은 지침이 될 수 있을 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]