

알파 인터페론 불응성 만성골수성백혈병 환자에서 Imatinib Mesylate 치료 후 골수섬유화의 반전 1예

가톨릭대학교 의과대학 ¹혈액종양내과학교실, ²임상병리과학교실

김연성¹ · 김태훈¹ · 김원철¹ · 전연주¹ · 길욱현¹ · 이해경² · 김영식² · 노상영¹ · 조석구¹

Reversal of Marrow Fibrosis Following Imatinib Mesylate Therapy in a Patient with Chronic Myelogenous Leukemia Who Was Refractory to Interferon- α

Yeon Seong Kim, M.D.¹, Tae Hun Kim, M.D.¹, Won Chul Kim, M.D.¹, Youn Joo Jeon, M.D.¹,
Uk Hyun Kil, M.D.¹, Hae Kyung Lee, M.D.², Yeong Sik Kim, M.D.²,
Sang Young Rho, M.D.¹ and Seok Goo Cho, M.D.¹

¹Division of Hematology, Department of Internal Medicine, ²Department of Clinical Pathology,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Bone marrow fibrosis is associated with a poor prognosis in those patients with chronic myelogenous leukemia (CML). It is present at the initial diagnosis as well as during CML transformation. Although the effect of interferon- α therapy on marrow fibrosis has been controversial, imatinib mesylate has shown significant activity to reduce the CML-associated bone marrow fibrosis as well as the Philadelphia chromosome-positive cells. We report here on a case of the reversal of marrow fibrosis after imatinib mesylate therapy in a 67 year-old female patient suffering with CML that was refractory to interferon- α . (*Korean J Hematol* 2005;40:124-128.)

Key Words: Imatinib mesylate, Chronic myelogenous leukemia, Marrow fibrosis

서 론

만성골수성백혈병은 클론성 골수증식성 질환으로서 9번 염색체와 22번 염색체의 장완 간의 상호 전위로 인하여 환자의 90% 이상에서 특징적인 필라델피아 염색체(Philadelphia chromosome)가 나타난다.¹⁾ 이 염색체의 융합 유전자는 tyrosine kinase 활성을 갖는 Bcr-Abl 중양단백을 생산함으로써 만성골수성백혈병을 유

발한다. 최근에 개발된 imatinib mesylate (STI571, Glivec, Novartis, Basel, Switzerland)는 tyrosine kinase의 활성을 선택적으로 차단함으로써 기존 치료법인 hydroxyurea 단독요법 혹은 인터페론 알파와 저용량 cytarabine 병용화학요법에 비하여 우수한 반응율과 생존률을 보이며, 만성기는 물론 가속기와 급성기에도 우수한 치료 효과를 보인다.²⁾

만성골수성백혈병에서 병발하는 골수섬유화는 진단 초기에 발견되지만 만성기에서 가속기와 급성기로 형

접수 : 2005년 4월 21일, 수정 : 2005년 5월 20일

승인 : 2005년 5월 25일

교신저자 : 조석구, 서울특별시 영등포구 여의도동 62번지
☎ T50-713, 가톨릭대학교 성모병원, 조혈모세포
이식센터, 혈액내과

Tel: 02-3779-1130, Fax: 02-780-3132

E-mail: chosg@catholic.ac.kr

Correspondence to : Seok Goo Cho, M.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea
62, Youido-dong, Youngdungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-1130, Fax: +82-2-780-3132

E-mail: chosg@catholic.ac.kr

질전환되는 시기에 주로 발생하며 점진적인 골수기능 부전을 초래하며 불량한 예후와 밀접한 관련이 있다.^{3,4)} 저자들은 알파 인터페론에 저항성을 보이면서 골수섬유화를 동반한 만성골수성백혈병 환자에서 imatinib mesylate 치료한 후 골수섬유화가 정상화된 예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 67세 여자

주 소: 내원 2개월 전부터 시작된 전신 쇠약과 복부 팽만감

현병력: 환자는 특이 병력 없이 지내던 중 내원 2개월 전부터 발생한 전신 쇠약 및 복부 팽만감을 주소로 내원하였다.

과거력: 특이소견은 없었다.

가족력: 특이소견은 없었다.

이학적 검사 소견: 입원 당시 혈압 115/65mmHg, 맥박 77회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.6°C였다. 환자는 만성 병색을 보였고 안면부종이 있었고 결막은 창백했으며, 흉부 진찰 상 호흡음은 깨끗하였다. 복부 진찰상 좌측쇄골 정중상선 늑골 하방 10cm, 우측늑골하 4횡지 아래의 간비종대가 촉진되었고, 그 외에 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 7.4g/dL, 헤마토크릿 29.3%, 백혈구 $160 \times 10^9/L$ (호중구 94%, 림프구 2.4%, 단핵구 3.6%), 혈소판 $426 \times 10^9/L$ 이었다(Table 1), 내원 당시 검사 소견은 Na 132mEq/L, K 4.1mEq/L, Cl 96mEq/L, BUN 17mg/dL, Cr 1.2mg/dL, glucose 96mg/dL, AST 12IU/L, ALT 6IU/L, 총단백 6.2g/dL, 알부민 3.6g/dL, 총빌리루빈 0.7mg/dL, 직접 빌리루빈 0.3mg/dL, ALP 390IU/L, γ -GTP 15IU/L, amylase 45U/L, LDH 1334IU/L, CPK 5IU/L, calcium 8.7mg/dL, Vit. B₁₂ 587.14pg/mL이었다. 소변 검사상 특이 소견 없었다. 염색체 검사 결과 46, XX,t(9;22)(q34;q11.2) [20]이었고, LAP score 13.00 이었다. Bcr-Abl에 대한 RT-PCR 결과 양성이었다. 진단 당시, 알파 인터페론 치료 9개월 후, 그리고 imatinib mesylate 치료 1년 후 각각 측정한 일반혈액검사 결과를 Table 1에 요약하였다.

말초혈액도말검사 소견: 적혈구부동증(anisocytosis), 변형적혈구증가증(poikilocytosis) 및 유핵적혈구가 관찰 되었으며(6/100WBCs), 백혈구가 증가되어 모든 단계의 과립구가 관찰되었고, 호염구와 호산구도 각각

Table 1. CBC findings

Date	At initial diagnosis	9 months after INF- α Tx*	12 months after Imatinib Tx*
Hb (g/dL)	7.4	7.5	11.8
WBC ($\times 10^9/L$)	130	5.8	8.2
Seg, Neutrophil (%)	53.0	46.0	57.9
Stab, Neutrophil (%)	3.0	0	0
Lymphocytes (%)	4.0	18.0	29.0
Immature cells (%)	33.0	0	0
Eosinophils (%)	7.0	1.0	0.1
Basophils (%)	0	18.0	0
Monocyte (%)	0	16.0	13.0
Platelet ($\times 10^9/L$)	426	60	221

*Tx, treatment.

27%, 65%로 반응적으로 증가되어 있었으며, 모세포(blasts) 및 풋골수세포(promyelocytes)도 관찰되었다. 혈소판은 숫자에서는 정상이었으나 거대혈소판이나 희소과립혈소판이 함께 관찰되었다.

골수검사 소견: 진단 당시 골수조직 검사상 만성골수성백혈병의 만성기 소견으로 진단되었고 골수 생검조직 reticulin 염색에서 골수섬유화가 동반되어 있는 것이 확인되었다. 알파 인터페론 치료 9개월 후와 imatinib mesylate 치료 1년 후 각각 추적 골수검사를 시행하였고, 골수조직 검사시 골수생검조직에서 reticulin 염색을 시행하여 골수섬유화의 정도를 평가하였다(Fig. 1).⁵⁾ 알파 인터페론 치료 9개월 후 시행한 추적 골수조직검사에서는 dry tap이 되어 골수천자와 골수 조직검사 모두 적절한 검체를 얻지 못하였고, imatinib mesylate 치료 1년 후 시행한 추적 골수검사에서, 골수 천자소견상 세포충실도는 30~40%, G : E ratio는 4 : 1 이었고, 적혈구계 전구세포와 백혈구계 전구세포 및 거대핵세포 모두 숫자와 형태에서 정상소견을 보였으며, 골수섬유화의 정도를 추적 평가하기 위해 시행한 골수생검조직 reticulin 염색에서 골수섬유화가 정상으로 반전된 소견을 보였다.

방사선 소견: 내원 당시 흉부 X-선 검사상 특이 소견 없었으며 복부 초음파 검사를 시행한 결과 간비종대가 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 골수섬유화를 동반한 만성골수성백혈병의 만성기로 진단되었고, 인터페론 알파(300 만 unit per square meter of bodysurface area per day)

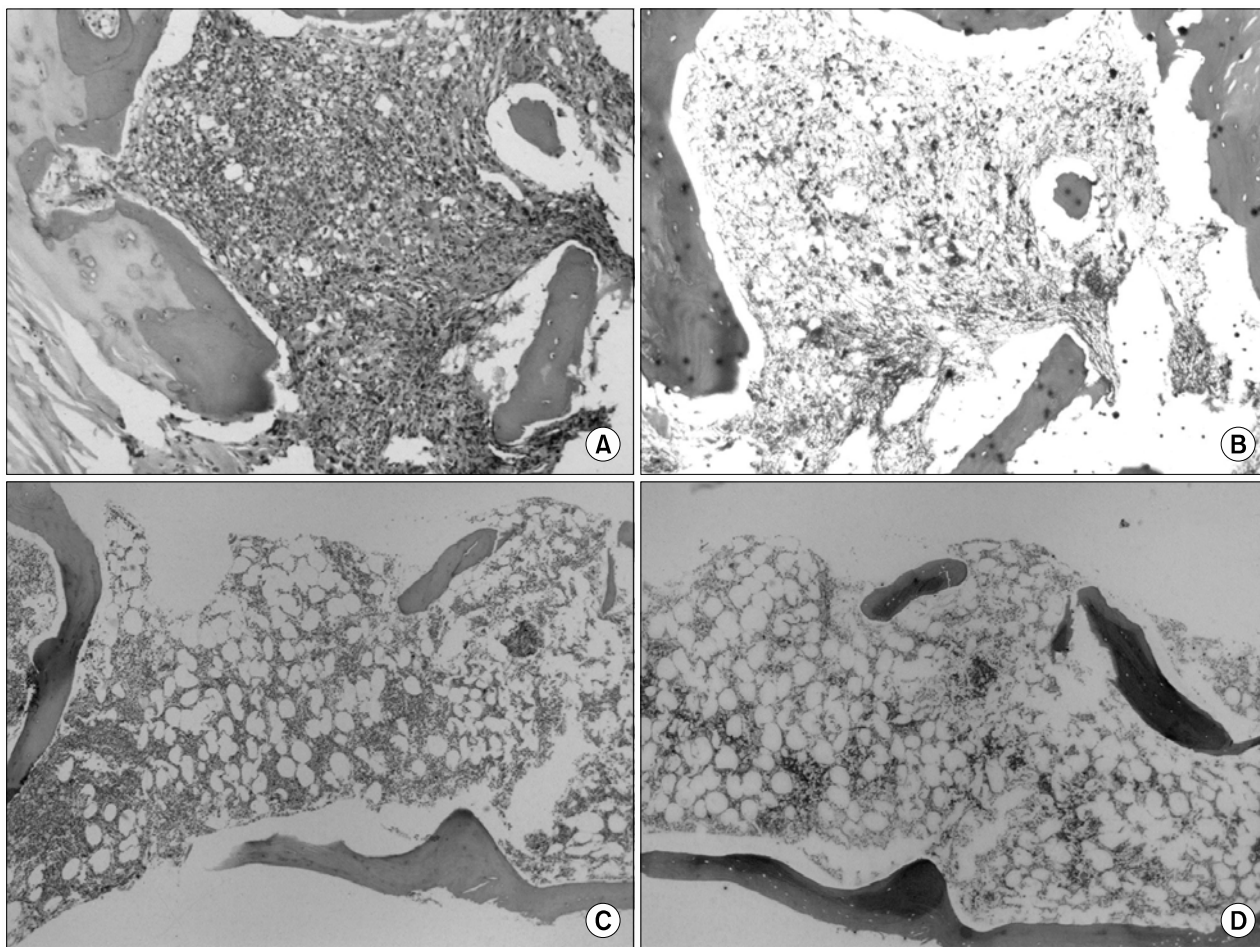


Fig. 1. (A) Bone marrow biopsy section at the time of diagnosis shows marked fibrosis (H-E stain, $\times 100$). (B) Bone marrow biopsy at the time of diagnosis shows extensive reticulin fibrosis (reticulin stain, $\times 100$). (C) After 12 months of imatinib therapy, bone marrow aspiration shows the normocellular marrow (H&E stain, $\times 40$). (D) After 12 months of imatinib therapy, no reticulin fibrosis is found on biopsy section (reticulin stain, $\times 40$).

및 hydroxyurea로 치료하였다. 치료 개시 9개월 경 만성골수성백혈병의 형질전환이 의심되는 간비종대가 다시 나타났으며 추적 골수검사를 시행한 결과 dry tap 이 되었고 말초혈액소견은 골수섬유화의 진행으로 골수부전 상태를 시사하는 소견이 관찰되었다(Table 1). 임상적으로 알파 인터페론에 대한 불응성과 초진시 발견되었던 만성골수성백혈병에 의한 골수섬유화가 더 진행된 것으로 판단하고, 그 동안 투여하였던 알파 인터페론을 중단하고 imatinib mesylate 일일 용량 400mg 씩 경구 투여하였다. Imatinib mesylate 투여개시 1년 후 추적 골수생검을 시행한 결과 세포충실도는 40%였고 간비종대는 정상화되었으며 초진 당시 발견되었던 골수섬유화가 정상으로 반전된 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 현재 환자는 imatinib mesylate로 유지 치료하고 있다.

고 찰

만성골수성백혈병은 초진시 환자의 약 40%에서 심한 골수섬유화 소견이 관찰되며 치료 경과 중에 질병의 진행으로 형질 전환이 일어나는 시기에도 관찰된다.⁶⁾ 진행성 골수섬유화는 만성골수성백혈병 치료제의 세포유전학적 반응과는 별도로 유병률과 사망률에 심각한 영향을 줄 수 있는 독립적인 예후 인자로 작용한다.^{7,8)} 만성골수성백혈병 치료에 imatinib mesylate가 도입되기 이전에 가장 많이 사용되었던 치료제인 알파 인터페론의 만성골수성백혈병의 골수섬유화에 대한 영향은 서로 상반되는 보고들이 있다. 일부 보고에서는 인터페론 알파 사용 후 골수섬유화가 오히려 악화되었다는 보고가 있으나, 다른 보고에서는 골수섬유화

의 정도가 감소되었다는 보고가 있는데, 골수섬유화의 역전 효과가 있다고 해도 미약하며, 모발상세포 백혈병(hairy cell leukemia)에서 나타나는 인터페론 알파의 극적인 억제효과는 보이지 않는다.^{5,9,10)}

최근에 개발된 Bcr-Abl 융합단백의 tyrosine kinase 활성을 선택적으로 차단하는 imatinib mesylate는 기존 치료법인 알파 인터페론과 저용량 cytarabine의 병용요법과의 3상 비교 연구를 통하여 세포유전학적 반응율과 생존율의 우수성이 증명되었으며 만성골수성백혈병 클론의 억제 효과와는 별도로 만성골수성백혈병의 골수섬유화의 정도를 감소시키는데도 효과가 있음이 보고되었다.^{3,4)} Bueso-Ramos 등의 보고에 의하면 알파 인터페론에 저항성을 보이는 만성기 환자 40명을 대상으로 imatinib mesylate가 골수섬유화에 미치는 영향을 조사한 결과 치료 전 78%의 환자들이 3~4도의 골수섬유화 소견이 관찰되었으나 치료 후 골수섬유화가 2도 경감된 환자가 61%, 최소 1도 이상 경감된 환자들이 85%로 대부분의 환자들이 골수섬유화의 정도가 경감되었다.³⁾

만성골수성백혈병의 골수섬유화에 관한 병태생리가 정확하게 밝혀져 있지는 않지만, 세포 유전학적으로 단클론성인 만성골수성백혈병 클론과는 달리 만성골수성백혈병환자의 골수내에 존재하는 섬유모세포는 다클론성세포이기 때문에 만성골수성백혈병의 골수섬유화는 만성골수성백혈병 클론과 골수내 섬유모세포 간의 비정상적 상호관계에서 발생하는 것으로 추측된다. 이를 매개하는 물질로는 거핵세포에서 유리되는 PDGF (platelet-derived growth factor)와 PDGF로 자극된 섬유모세포로부터 방출되는 싸이토카인들과 전위된 염색체내에 존재하는 c-sis 종양유전자의 비정상적 발현으로 인하여 전사되는 PDGF 유사 단백 등이 알려져 있다.³⁾ 만성골수성백혈병에서 imatinib mesylate 치료가 골수섬유화를 경감시키는데 관여하는 기전으로는, PDGF와 TGF- β (transforming growth factor- β)의 방출을 통해서 골수증식성 질환의 섬유소원발생(fibrogenesis)의 중요한 매개체 역할을 하는 거핵세포들이 imatinib mesylate 투여 후 현저히 감소되는 점과 imatinib mesylate가 PDGF 수용체 특이적 억제인자로 작용한다는 점이다.¹¹⁻¹³⁾

본 증례는 Bueso-Ramos 등의 보고에서 마찬가지로 인터페론 알파 불응성 만성기에 진행된 골수섬유화가 imatinib mesylate 치료 1년 후 시행한 추적 골수검사에서 골수섬유화가 정상화되었음을 관찰하였다. 최근 국내에서도 imatinib mesylate가 만성골수성백혈병의 표

준 치료로서 임상에서 활발하게 적용되고 있기 때문에 imatinib mesylate가 골수섬유화를 개선시키는 효과에 관한 국내 연구 결과들이 발표될 것으로 기대된다.

요 약

만성골수성백혈병 환자에서 골수섬유화는 불량한 예후와 관련이 있다. 골수섬유화는 초진 시에도 발견되지만 만성골수성백혈병의 형질전환 시에도 발견된다. 골수섬유화에 대한 알파 인터페론 요법의 효과는 논란의 여지가 있지만, imatinib mesylate 요법은 필라델피아 염색체-양성 세포의 조절은 물론 골수섬유화의 정도를 감소시키는 데도 효과적인 것으로 알려져 있다.

저자들은 알파 인터페론 불응성 만성골수성백혈병 환자에서 진행된 골수섬유화가 imatinib mesylate 치료 후 정상으로 반전된 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
- 2) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. IRIS investigators: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004.
- 3) Bueso-Ramos CE, Cortes J, Talpaz M, et al. Imatinib mesylate therapy reduces bone marrow fibrosis in patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004;101:332-6.
- 4) Beham-Schmid C, Apfelbeck U, Sill H, et al. Treatment of chronic myelogenous leukemia with the tyrosine kinase inhibitor STI571 results in marked regression of bone marrow fibrosis. *Blood* 2002;99: 381-3.
- 5) Wilhelm M, Bueso-Ramos C, O'Brien S, et al. Effect of interferon-alpha therapy on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1998; 12:65-70.
- 6) Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia - prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia* 2003; 17:2444-53.
- 7) Buesche G, Freund M, Hehlmann R, et al. German CML study group: Treatment intensity significantly

- influencing fibrosis in bone marrow independently of the cytogenetic response: meta-analysis of the long-term results from two prospective controlled trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2004; 18:1460-7.
- 8) Kvasnicka HM, Thiele J, Schmitt-Graeff A, et al. Bone marrow features improve prognostic efficiency in multivariate risk classification of chronic-phase Ph (1+) chronic myelogenous leukemia: a multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2994-3009.
 - 9) Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A, et al. Effects of interferon and hydroxyurea on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukaemia: a comparative retrospective multicentre histological and clinical study. *Br J Haematol* 2000;108:64-71.
 - 10) Laughlin M, Islam A, Barcos M, et al. Effect of alpha-interferon therapy on bone marrow fibrosis in hairy cell leukemia *Blood* 1988;72:936-9.
 - 11) Kaban K, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Expression of thrombopoietin and its receptor (c-mpl) in chronic myelogenous leukemia: correlation with disease progression and response to therapy. *Cancer* 2000;88: 570-6.
 - 12) Yang M, Khachigian LM, Hicks C, Chesterman CN, Chong BH. Identification of PDGF receptors on human megakaryocytes and megakaryocytic cell lines. *Thromb Haemost* 1997;78:892-6.
 - 13) Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:139-45.
-