

# 골수증식종양의 진단 및 치료 지침

방수미<sup>1\*</sup> · 김호영<sup>2\*</sup> · 김호정<sup>2</sup> · 김희진<sup>3</sup> · 원종호<sup>4</sup> · 김봉석<sup>5</sup> · 정철원<sup>6</sup> · 지현숙<sup>7\*\*</sup> · 대한혈액학회 골수증식종양 연구회  
<sup>1</sup>분당서울대학교병원 내과, <sup>2</sup>한림대학교성심병원 내과, <sup>3</sup>성균관대학교 의과대학 진단검사의학과, <sup>4</sup>순천향대학병원 내과,  
<sup>5</sup>서울보훈병원 내과, <sup>6</sup>성균관대학교 의과대학 내과, <sup>7</sup>울산대학교 의과대학 진단검사의학과

## Diagnostic and therapeutic guideline for myeloproliferative neoplasm

Soo-Mee Bang, MD<sup>1\*</sup> · Ho Young Kim, MD<sup>2\*</sup> · Hyo Jung Kim, MD<sup>2</sup> · Hee-Jin Kim, MD<sup>3</sup> · Jong Ho Won, MD<sup>4</sup> · Bong Seog Kim, MD<sup>5</sup> · Chul-Won Jung, MD<sup>6</sup> · Hyun-Sook Chi, MD<sup>7\*\*</sup> · Korean Myeloproliferative Neoplasm Working Party

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Hallym University Medical Center, Anyang, <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Seoul Veterans Hospital, <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, <sup>7</sup>Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

\* These two authors contributed equally to this article.

\*\*Corresponding author: Hyun-Sook Chi, E-mail: hsch@amc.seoul.kr

Received May 20, 2010 · Accepted September 24, 2010

The myeloproliferative neoplasm (MPN), polycythemia vera (PV), essential thrombocythosis (ET), and primary myelofibrosis (PMF) are clonal hematopoietic stem cell diseases that share in common overproduction of one or more of the formed elements of the blood with overlapping clinical features but exhibit different natural histories and different therapeutic requirements. Therefore, accuracy of diagnosis is the cornerstone of therapy. The World Health Organization diagnostic criteria for both the classic *BCR-ABL*-negative MPNs (that is PV, ET, and PMF) and chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome have been revised in the 2008 edition, by incorporating new information on their V617F mutation in the *Janus kinase 2 (JAK2)* tyrosine kinase. The *JAK2* V617F point mutation makes the normal hematopoietic progenitor cells hypersensitive to thrombopoietin, erythropoietin, and myeloid progenitor cells, leading to trilinear hematopoietic myeloproliferation. *JAK2* V617F is found in most patients with PV, ET, or PMF and is, therefore, useful as a clonal marker when present. However their absence does not exclude the diagnosis of an MPN. The major complications of the MPN are thrombosis, hemorrhage and extramedullary hematopoiesis with massive splenomegaly and bone marrow failure. Myelofibrosis is classically listed as a complication of the MPN. Current treatment options are low dose aspirin, phlebotomy and cytoreductive therapy with hydroxyurea, anagrelide, and interferon for PV and ET but the most effective therapy is still bone marrow transplantation for PMF for the relief of symptoms and the prevention of complications. Drugs targeting *JAK2* V617F are promising. This article reviews the changes in diagnostic criteria and algorithms, and also provides treatment guidelines that are tailored to routine clinical practice.

**Keywords:** Myeloproliferative neoplasm; *Janus kinase 2* V617F; World Health Organization criteria

## 서론

**만**성골수증식성질환(chronic myeloproliferative diseases)은 진성적혈구증가증(polycythemia vera, PV), 본태성혈소판증가증(essential thrombocythemia, ET), 일차성골수섬유화증(primary myelofibrosis, PMF) 등이 포함되는 간세포기원의 클론성질환이다. 2008년 World Health Organization (WHO) 진단기준의 개정에 따라 질환군의 명칭이 골수증식성종양(myeloproliferative neoplasm, MPN)으로 바뀌었을 뿐만 아니라, 각 질환의 진단기준도 새로 발견된 *Janus kinase 2 (JAK2)* 유전자 변이를 포함하여 변화가 많았다[1]. 최근까지 MPN은 혈액기원의 종양 중에서 백혈병, 림프종, 골수종 등에 비하여 진단 및 치료 지침에 대한 체계적인 논의 및 이를 통한 한국적 지침의 도출이 미미하였다. 4년 전 혈액학회 산하 골수증식성질환연구회가 발족하면서 연구자들의 연구 의지와 자발적인 연구 참여에 기반한 다기관 연구가 시작되었다. 본고는 MPN의 국내 역학 및 등록 사업의 결과에 대해 간단히 다루고, 각 질환군별 진료지침을 정리하였다.

## 국내 역학 및 골수증식종양 등록사업 현황

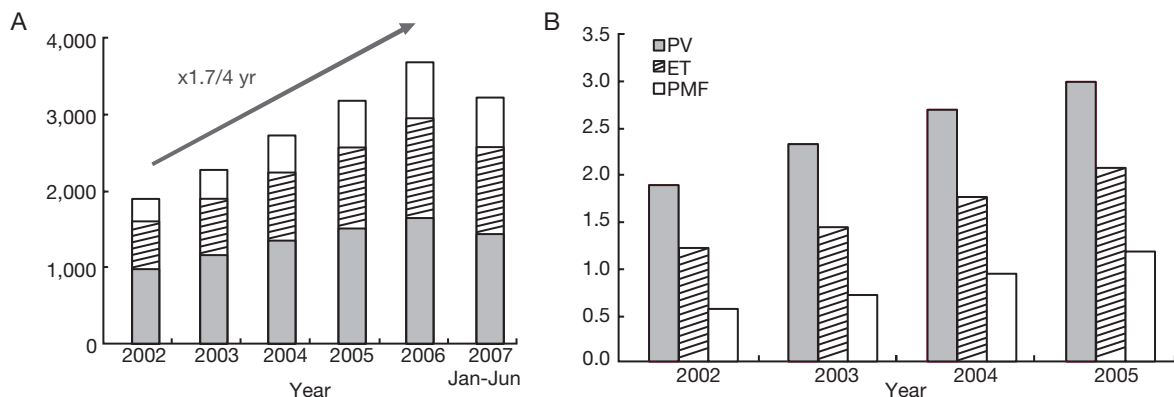
### 1. 국내 역학

다른 고형종양 및 백혈병, 림프종, 골수종 등의 혈액암은 중앙암등록사업 및 중증질환 등록을 통해 발생률 및 유병률 통계가 정확한 반면, MPN은 이에 대한 근거자료를 찾기 어려웠다. 서구 역시 이에 대한 자료가 많지는 않으나, 몇몇 자료를 통해 다음과 같은 사실을 확인할 수 있었다. MPN에서 각 질환의 빈도는 PV, ET, PMF 순서로 흔히 발생하였다. 호발 연령은 PV와 PMF는 60대이고, ET는 50-60대에 이어서 30대에도 두 번째로 흔히 발생하였고, 소아에서도 진단되었다. 남녀비는 PV는 1-2 정도로 남자에서 더 흔히 발생하였고 PMF는 1로 비슷하게, ET는 1 미만으로 여자에서 더 흔히 발생하였다. 미국 자료에 따르면 연간 인구 십만 명당 발생률은 PV 2명, ET 2.54명, PMF 1.46명 정도였다[2,3]. 이 결과는 ET가 더 흔히 발생하는 듯 보이나, 이는 조사연대가

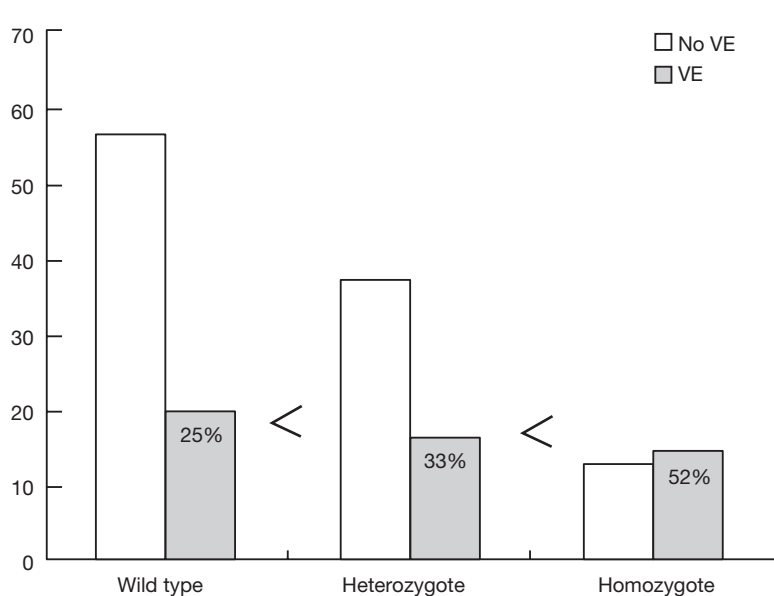
다른 차이에 기인하는 것이다. 서구의 유병률에 대한 자료는 검색에서 확인할 수 없었다. 국내에서 MPN에 대해 검색 가능한 자료는 건강보험심사평가원(심평원)의 자료로 연간 질환별 검사 및 투약에 따른 청구가 이루어진 환자들의 숫자가 파악 가능하므로, 이를 성별 및 연령대 별로 파악하고 전체 의료보장 수진자 수로 나누어 추정유병률을 산출하였다. 가장 주목할 결과는 심평원에 청구되는 전체 MPN 환자수가 4년 사이에 1.7배 증가한 것이었다(Figure 1A). 향후 *JAK2* 유전자 변이 검사의 도입으로 진단 과정이 정확하고 수월해지면 등록 환자수는 더욱 더 폭발적으로 증가할 것으로 예상된다. 연령대별로는 PV, ET, PMF 세 질환 공히 60대가 호발 연령이었다. 성비는 PV, ET, PMF 각각 1.5, 0.8, 1.1로 서구와 비슷하였다. 추정 유병률은 2005년 통계자료에 따르면 인구 십만 명당 PV, ET, PMF 각각 3.08명, 2.15명, 1.24명 순이었다(Figure 1B). 그러나 실제 연구자들의 경험에 따르면 국내에서는 ET가 PV보다 발생빈도가 더 많으며, 이는 질환명을 등록하는데 PV에 이차성 혈구증가증을 함께 등록했을 가능성, 상대적으로 생존기간이 긴 ET 환자들의 유병률이 PV를 추월했을 가능성 등을 생각해 볼 수 있다. 본 역학자료는 심평원 청구자료를 이용했다는 점에서 제한적일 수 있지만 현실적으로 전수 조사가 불가능한 점을 고려한다면 충분히 가치 있는 자료가 될 수 있다고 판단된다.

### 2. 국내 등록사업의 현황

2006년 3월부터 2007년 9월까지 등록된 MPN(만성골수성백혈병을 제외) 환자수는 16개 기관의 339명이었다. 질환별로 등록 환자수는 PV 141명, ET 147명, PMF 14명, 미분류 MPN 5명, 호산구증가증 4명, 이차성혈구증가증 28명 등이었다. 이중 *JAK2* V617F 변이검사는 대립유전자 특이 중합효소연쇄반응법으로 시행하였고 변이 비율은 PV 79%, ET 59%, PMF 43%, 미분류 MPN 80% 였다. 서구의 *JAK2* 변이 빈도는 PV에서 80-98%, ET와 PMF는 절반 가까이 양성임을 감안할 때 PV에서만 다소 낮았다. 그간 국내에서는 동위원소를 이용한 적혈구용적 측정이나 내인성적혈구콜로니형성 검사 등을 진료에 활용할 수 없어 PV 진단에 정확성을 기할 수 없었다. 등록된 PV 환자들 중 진단 당시 혈색소 외의 보충



**Figure 1.** (A) Annual registered number of patients with polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). (B) Assumptive prevalence rate of PV, ET, and PMF per 100,000 persons per one year (from the databases of Korean Health Insurance Review and Assessment Service).



**Figure 2.** Correlation between vascular events (VE) and mutational levels of Janus kinase 2 V617F.

자료가 부족한 환자들이 있어 6개월 이상의 추적 검사 자료에서도 지속적인 혈색소 기준을 만족하는 환자 117명만을 따로 추려 확인하니, *JAK2* 변이율이 85%로 증가하였다. *JAK2* 변이는 고령, 높은 혈색소 및 백혈구 수치, 골수의 세포충실도 증가와 상관관계가 있었다. MPN 환자의 치료 목표는 혈관합 병증을 예방하는 것이 주안점이므로 임상경과 중 혈관합병증,

혈전 및 출혈과 *JAK2* 변이의 상관관계를 분석한 결과, 유전자의 변이 정도가 혈관합병증의 증가에 유의한 영향을 미침을 확인하였다(Figure 2).

## 골수증식성종양의 진단방법

### 1. *JAK2* V617F

만성골수성백혈병에서의 질환 표지자인 *BCR/ABL* 재배열 이후, MPN 질환의 또 하나의 큰 진전은 2005년 서로 다른 연구자들에 의해 발표된 PV를 비롯한 *BCR/ABL*(-) MPN 질환군 *JAK2* 유전자의 1849G>T 점돌연변이에 의해 617번째 아미노산이 valine에서 phenylalanine으로 치환되는 V617F 돌연변이의 발견이다[4,5]. *JAK2*

V617F는 2005년 첫 보고들 이후 많은 연구들에서 PV, ET, PMF 등에서 다양한 빈도로 보고되고 있으며, 특히 PV의 경우, 90% 이상에서 관찰되어 *BCR/ABL*에 버금가는 진단적 의의가 있는 유전자 변이로 인식되고 있다. 또한, JAK-signal transducers and activators of transcription 경로와 관련된 MPN의 임상적 및 생물학적 연구가 폭발적으로 이루어

**Table 1.** The 2008 World Health Organization (WHO) diagnostic criteria for polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF) [9]

	PV <sup>a)</sup>	ET <sup>a)</sup>	PMF <sup>a)</sup>
Major criteria	1. Hgb > 18.5 g dL <sup>-1</sup> (men) > 16.5 g dL <sup>-1</sup> (women) or Hgb or Hct > 99th percentile of reference range for age, sex or altitude of residence or Hgb > 17 g dL <sup>-1</sup> (men) or > 15 g dL <sup>-1</sup> (women) If associated with a sustained increase of $\geq 2$ g dL <sup>-1</sup> from baseline that cannot be attributed to correction of iron deficiency or elevated red cell mass > 25% above mean normal predicted value 2. Presence of JAK2 V617F or similar mutation	1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 2. Megakaryocyte proliferation with large and mature morphology. No or little granulocyte or erythroid proliferation. 3. Not meeting WHO criteria for CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm 4. Demonstration of JAK2 V617F or other clonal marker or no evidence of reactive thrombocytosis	1. Megakaryocyte proliferation and atypia <sup>b)</sup> accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis, or In the absence of reticulin fibrosis, the megakaryocyte changes must be accompanied by increased marrow cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis (i.e., prebrotic PMF) 2. Not meeting WHO criteria for CML, PV, MDS, or other myeloid neoplasm 3. Demonstration of JAK2 V617F or other clonal marker or no evidence of reactive marrow fibrosis
Minor criteria	1. BM trilineage myeloproliferation 2. Subnormal serum Epo level 3. EEC growth		1. Leukoerythroblastosis 2. Increased serum LDH 3. Anemia 4. Palpable splenomegaly

Hgb, hemoglobin; Hct, hematocrit; CML, chronic myelogenous leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; BM, bone marrow; Epo, erythropoietin; EEC, endogenous erythroid colony; LDH, lactate dehydrogenase.

<sup>a)</sup> Diagnosis of polycythemia vera (PV) requires meeting either both major criteria and one minor criterion or the first major criterion and 2 minor criteria. Diagnosis of ET requires meeting all four major criteria.

<sup>b)</sup> Small to large megakaryocytes with an aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic and irregularly folded nuclei and dense clustering.

어졌으며, 최근에는 첫 보고에서 발견된 V617F 돌연변이 외에도 exon 12에 발생하는 다양한 돌연변이들이 보고되고 있다[6-8]. 이러한 연구 결과들을 포함하여 기존 2001 World Health Organization (WHO) 분류를 개정하려는 노력의 일환으로 MPN 질환군에서도 여러 전문가 패널의 논의 끝에 2008 WHO 분류에 제시될 새로운 분류기준이 발표되었다[9].

## 2. JAK2 V617F 및 이와 유사한 JAK2 돌연변이를 포함한 PV, ET, PMF의 진단기준

JAK2 V617F와 MPN, 특히 PV와의 연관성이 밝혀지면서

JAK2 돌연변이를 BCR/ABL 음성 MPN의 질환표지자로서 인식하고 있지만, 만성골수성백혈병에서 BCR/ABL의 특이 성과는 달리, JAK2 돌연변이는 MPN 내에서도 PV를 포함, ET 등에서 발견되며, 심지어는 MPN 외 골수이형성증, 혹은 BCR/ABL 양성인 만성골수성백혈병 등 다른 질환에서도 검출된다는 보고들이 있다. 그러나, 특히 MPN의 경우, 이차적인 질환, 예를 들어 PV와 이차성(반응성)적혈구증가증, ET와 이차성(반응성)혈소판증가증과의 감별이 실제적으로 쉽지 않다는 점에서는 일차성 골수질환이라는 진단을 내릴 수 있는 중요한 표지자임은 틀림이 없다. 일부 그룹으로부터는

*BCR/ABL* 음성 MPN을 *JAK2* 돌연변이의 여부에 따라 *JAK2* 돌연변이 양성 MPN과 *JAK2* 돌연변이 음성 MPN으로 분류해야 한다는 주장도 있었으나, 2008 WHO 분류에서는 기존의 PV, ET, 그리고 PMF의 임상적, 형태학적 질환명을 유지한 상태에서 *JAK2* 돌연변이를 클론 표지자로 진단 항목에 포함하는 것으로 정리하였다. 2008 WHO 분류에 의한 PV, ET, 그리고 PMF의 진단기준은 Table 1과 같다[9]. 주목할 만한 점은, PV의 진단 기준에 있어 혈색소 수치는 각 개인의 기준치로부터의 변화(sustained increase of  $\geq 2$  g/dL from baseline)가 추가되었으며, ET의 진단 기준에서는 혈소판 증가의 기준 수치가 기존 2001 WHO 분류에서의  $600 \times 10^9/L$ 에서  $450 \times 10^9/L$ 로 대폭 낮추어 졌다는 점이다[10]. 이러한 변화는 *JAK2* 돌연변이라는 클론 표지자가 진단 기준에 포함되었기에 가능하였으며, 한편 골수조직의 병리학적 소견의 정확한 판독의 중요성이 더욱 강조된 부분이기도 하다.

### 3. *JAK2* V617F 돌연변이 검사법

*JAK2* V617F 돌연변이 검사방법으로는 직접염기서열분석법(direct sequencing), 대립유전자 특이 중합효소연쇄반응(allele-specific PCR, AS-PCR), 중합효소연쇄반응-제한 절편길이다양성(PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP), pyrosequencing, amplification refractory mutation system (ARMS)-PCR, melting curve analysis 등이 있다[4,5].

#### 1) 직접염기서열분석법

*JAK2* 돌연변이의 발견은 환자의 DNA를 PCR 후 직접염기서열분석을 시행하여 이루어진 바 있으며 해당부위가 어떤 염기로 치환되었는지를 직접 확인하고 이형접합체변이와 동형접합체변이를 감별할 수 있다는 장점을 가지고 있으나 전체 DNA의 20-30% 이상이 변이형 allele을 포함하여야 검출이 가능하므로 환자별로 차이가 나는 다양한 유전자 변이의 양을 모두 검출하기에는 민감도가 떨어지며 고가의 기계가 필요하고 분석에 시간을 요하므로 선별검사보다는 확인검사에 적합하다.

#### 2) 대립유전자 특이 중합효소연쇄반응

AS-PCR은 두 종류의 전진성시발체와 한 종류의 공통역

시발체를 사용하며, 첫 번째 전진성시발체는 돌연변이 대립 유전자에 특이적이고 고의적 불일치를 포함하여 변이형을 찾아낼 수 있도록 고안하였고, 두 번째 전진성시발체는 내부 대조로 변이형과 자연형 대립유전자에서 모두 반응하게 된다. 환자 검체를 두 개의 시험관에서 동시에 반응시키는데 첫 번째 시험관에는 전진성시발체와 공통역시발체를 두 번째 시험관에는 내부대조용 전진시발체와 공통역시발체를 첨가한다. 반응 후 내부대조용 시발체와 반응시킨 두 번째 시험관에서의 반응물을 확인 후 첫 번째 시험관에 반응물이 있으면 변이형, 없으면 자연형으로 판독한다. 1-3%의 높은 민감도를 보고하고 있으며 방법이 간편하나 자연형과 변이형 시발체로 두 개의 시험관에서 반응시키므로 변이형 시험관에서는 자연형 allele이 증폭되지 않으므로 동형접합체변이와 이형접합체변이의 감별이 불가능하다. 현재 국내 제품으로는 Seeplex *JAK2* genotyping kit (Seegen, Seoul, Korea)이 출시되어 여러 병원에서 사용하고 있으며, 외국 제품으로는 AS-PCR원리에 real-time PCR을 접목시켜 유전자 변이 검출을 위하여 TaqMan 소식자를 이용한 반정량법인 MutaScreen kit (Ipsogen, Marseille, France)과 정량법인 MutaQuant assay kit (Ipsogen)도 시판되고 있다. 그러나 두 가지 kit 모두 동형접합체변이와 이형접합체변이의 구분은 되지 않는다.

#### 3) PCR-RFLP법

PCR-RFLP법의 경우 한 시험관에서 자연형과 변이형을 동시에 반응시키며 먼저 변이형이 포함된 *JAK2* 부위를 PCR한 후 제한효소 *BsaXI*로 반응시키면 자연형의 경우 30-, 97-, 140- bp의 절단된 band가 확인되는 반면 동형접합체변이형의 경우 절단부위 소실로 인하여 처음에 형성되었던 반응산물을 그대로 유지하게 된다. 검출민감도는 4% 정도로 보고되고 있으나 제한효소 *BsaXI*의 불충분한 절단 시 자연형에서도 이형접합체변이로 잘못 판독할 수 있다[4].

#### 4) Pyrosequencing

Pyrosequencing은 DNA 중합효소에 의한 염기서열의 확장을 원리로 하는 기법으로 5% 정도의 변이형 DNA를 검출할 수 있으며 정량분석도 가능하다. 그러나 고가의 장비와 특수 시약 등을 필요로 하므로 선별검사로서는 부적합하다.



### 5) Amplification refractory mutation system

ARMS-PCR은 염기서열 다형분석시 사용하던 기법으로 한 개의 시험관에서 두 쌍의 시발체로 자연형과 변이형 대립자를 동시에 검출할 수 있고 동형접합체변이 및 이형접합체변이의 구분을 간편하게 시행할 수 있다. ARMS-PCR의 원리는 자연형과 변이형의 구분을 극대화하기 위하여 비대칭을 응용하게 되며 두 개의 전진성시발체와 두 개의 후진성시발체를 서로 다른 방향으로 진행시킴으로써 세 개의 중합효소연쇄반응 산물을 얻게 된다. 즉 한 개의 시험관에서의 반응을 통하여 동형접합체변이형과 이형접합체변이형의 구분이 가능하다. Chen 등[11]은 0.05-0.1%의 분석민감도를 보고하였다.

### 6) Melting curve analysis

JAK2 유전자의 codon 12를 증폭할 한 쌍의 시발체와 한 쌍의 소식자를 이용하는데 sensor probe에는 3' 말단에 fluorescein을 붙이고 anchor probe에는 5' 말단에 LCR을 붙인 후 LightCycler 또는 LightTyper에서 fluorescence resonance energy transfer 원리를 이용하여 반응시킨 후 melting curve peak을 산출하여 소프트웨어로 분석한다 [12,13]. 자연형의 경우 변이형보다 안정적이므로 61℃에서, 동형접합체변이형의 경우 53℃에서 고점이 관찰되는 반면 이형접합체변이형에서는 53℃와 61℃에서 두 개의 고점을 관찰할 수 있다. 검출민감도는 5%로 보고되고 있으나 Cankovic 등[14]은 10%의 낮은 민감도를 보고한 바 있다.

## 4. 과호산구증후군의 진단 방법

특발성 과호산구증후군(idiopathic hypereosinophilic syndrome, iHES)은 1975년 Chusid 등[15]에 의해서 1) 6개월 이상 지속되는 혈액 내 과다호산구증가증( $>1,500/\mu\text{L}$ ), 2) 과다호산구증가를 유발하는 다른 질환이 없음, 3) 호산구 증가로 인한 장기 손상이나 기능 장애가 있음을 만족하는 경우로 진단의 기준이 발표되었고 현재까지도 널리 사용되어 왔으나, 다양한 기저 병리기전과 임상양상을 나타내고 있는 이질적인 질환이다[15]. 진단을 위해서 우선 여러 가지 다른 질환에 의한 과호산구증을 감별하는 것이 중요하다. 특히 과민성 반응, 기생충 감염, 약제, 종양 및 면역조절과

관련된 질환들이 혼한 이차성 과호산구증의 원인이다. 다른 질환들을 감별하고 과호산구증후군을 진단하기 위한 검사들은 철저한 병력청취와 신체검진, 일반혈액검사(백혈구 분획검사 포함), 일반화학검사, 혈청 IgE, serum tryptase, 비타민 B12, HIV 검사, 혈청 troponin, lymphocyte clonality studies, 심전도, 심초음파, 폐기능검사, 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영, 골수 도말과 생검 및 세포유전학검사가 필요하며, 임상양상에 따라 추가적인 장기별 검사를 시행하여야 한다. 또한 분변 기생충 검사와 기생충 특이 혈청검사가 도움이 된다. 그러나 임상적으로 급한 상황(e.g., very high eosinophil count, cardiac damage)이라고 판단된다면 만성 호산구성 백혈병(chronic eosinophilic leukemia, CEL)의 유무를 먼저 확인하기 위하여 골수검사와 세포유전학적 검사, FIP1L1-PDGFR $\alpha$  (F/P)검사를 우선적으로 시행할 수 있다. 과호산구증후군의 주된 장기 손상은 피부, 심장, 신경계이나, 여러 장기에 침입하여 다양한 임상양상을 나타낼 수 있으며, 심장 및 신경계 침범 여부가 예후에 가장 중요한 역할을 한다[16,17].

과호산구증후군의 임상양상과 치료에 대한 반응들은 매우 다양하여 이들간을 분류하기가 어려워서 과거에는 특발성 과호산구증후군으로 통칭하였다. 최근 들어 호산구 질환에 대한 분자론적 병리생리학의 발전으로 iHES라는 '한 덩어리'에서 유전적으로 확진된 호산구질환으로 점차 분리되어 가고 있다. 1994년 Golub 등[18]이 과호산구증후군 환자에서 ETV6-PDEGFRB 전위를 처음 보고하고, Cogan 등[19]이 Th2 클론의 림프구를 특징적으로 보이는 lymphocytic variant HES (l-HES)를 처음 보고하였다. 2001년 WHO 분류[20]에서는 CEL/iHES를 만성골수증식성 질환(chronic myeloproliferative diseases)의 항목의 하나로 추가하였다. 2003년 Tremat 등[21]은 글리벡(imatinib)으로 성공적인 치료를 한 사례를 처음 발표하였고, 2003년 Cools 등[22]이 처음으로 과호산구증후군/CEL로 진단된 증례들에서의 글리벡의 치료 성공의 원인으로 F/P 융합을 증명하였다. 이러한 분자학적 진단 및 치료의 발전을 바탕으로 2005년 HES Workshop에서는 과호산구증후군을 myeloproliferative variant HES (m-HES), l-HES, familial eosinophilia,

**Table 2.** Category of risk in polycythemia vera (PV)

Risk category	Age	History of thrombosis	Cardiovascular risk factors
Low	<60	No	Hypertension (-) and Hypercholesterolemia (-) and Diabetes (-) and Smoking (-)
Intermediate	<60	No	Hypertension (+) or Hypercholesterolemia (+) or Diabetes (+) or Smoking (+)
High	≥60	Yes	Not applicable

undefined HES, overlap HES, associated HES로 분류하였다[23]. 개정된 2008 WHO 분류[10]에서는 호산구증가와 동반된 특정 유전자 변이가 있는 경우를 “myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1” 라는 독립된 질환으로 분리하였고, 골수성 종양으로 위의 유전자 변화가 없이 CEL의 기준을 만족하는 경우를 MPN 분류에 CEL, not otherwise specified로 지정하였다.

m-HES는 스테로이드 치료에 반응이 좋지 않아 나쁜 예후를 가진 그룹으로 인식되어 왔으며, CEL, F/P associated HES와 원인 불명의 myeloproliferative HES로 세분할 수 있다[23]. 이들은 임상적으로는 주로 남자에서 발생하고, dysplastic eosinophil, vitamin B12 (>1,000 pg/mL) 및 혈청 tryptase의 증가(>12 ng/mL), anemia and/or thrombocytopenia, splenomegaly, bone marrow cellularity (>80%), myelofibrosis, spindle-shaped mast cell (>5%)의 소견을 관찰할 수 있으며, 심내막심장근육 섬유화 및 다른 조직의 손상과 섬유화 등의 양상을 동반하는 것으로 알려져 왔다. 원인 불명의 m-HES는 위의 8가지 중 4가지 이상을 만족하는 경우로 정의한다. 염색체 4q12에서 삭제에 의한 F/P 융합은 RT-PCR이나 FISH로 확인할 수 있으며, 글리벡으로 치료할 경우 극적인 효과를 볼 수 있으므로, m-HES가 의심되는 환자에서는 반드시 시행하여야 하는 검사이다. 현재까지 과호산구증후군 환자의 10-50%에서 F/P 융합이 양성으로 보고되고 있으며[24,25], 이외에도 PDGFRB (5q33), FGFR1 (8p11), ETV6, JAK2 등의 유전자 이상도 보고되고 있으므로, 앞으로 다른 표적치료를 위한

좋은 생물학적 표지자들이 될 수 있을 것이다[18,26].

l-HES는 m-HES와 달리 남녀가 비슷하게 발병하고 폐, 소화기계를 침범하며 특히 피부 질환이 많은 것으로 알려져 있다. 혈청 내 IgE의 증가가 특징이며 thymus and activation-regulated chemokine이 증가된 것이 진단에 도움이 된다. FACS에서 이상 표현

형을 보이는 T세포 클론(예, CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8-, CD3+CD4+CD7-)이나, TCR gene rearrangement 검사가 진단에 유용하다[23]. 이들의 호산구증가의 원인은 아마도 호산구증가를 유발하는 사이토카인(cytokine, 예 IL-5)들의 증가로 생각되어지나 아직까지는 m-HES에 비해 발병기전이 잘 알려져 있지 않다. 비교적 스테로이드에 잘 반응하여 양호한 예후를 지닌 질환으로 생각되며, 장기 생존한 환자들에서 일부는 림프종으로 진행한다는 것이 보고되고 있으므로, 추적관찰이 필요하다.

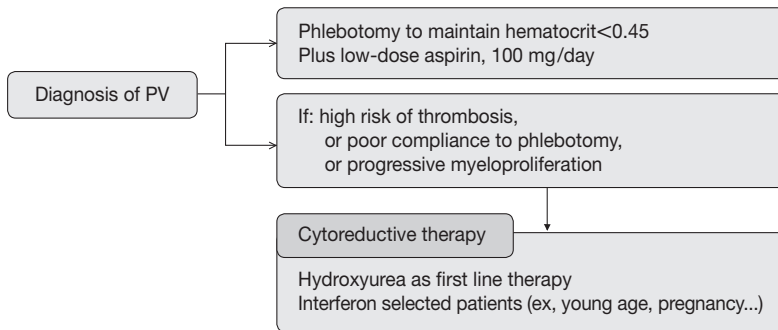
## 치료지침

JAK2 유전자 변이가 발견되면서 보다 정확한 진단 기준이 확립된 반면 실제 임상치료에 있어서의 변화는 아직 미비하다. 현재 JAK2 유전자 관련 임상연구들이 활발히 진행되고 있지만 아직 임상적용 단계는 아니므로 치료지침 부분에서는 현재까지 확실한 근거를 가지고 실행되는 치료법을 중심으로 다루고자 한다.

### 1. 진성적혈구증가증

#### 1) 치료의 목적

PV와 관련된 이환율과 사망률은 동맥 및 정맥의 혈전과 골수섬유증 또는 급성백혈병으로 진행과 주로 관련된다. 골수섬유증이나 급성백혈병으로의 전환이 병 자체의 자연경과의 일부인지 아니면 골수증식과 혈관 합병증을 조절하기 위하여 사용하는 세포감소치료제(cytoreductive agents)에 의한 것인지에 대하여는 아직 논란이 있지만 병 자체에 의한



**Figure 3.** Therapeutic recommendation for patients with polycythemia vera (PV).

요인과 사용하는 약제가 함께 관여하는 것으로 생각된다. PV의 치료는 골수섬유증이나 급성백혈병과 같은 혈액학적 악성 질환의 발생 위험 없이 혈전 발생을 줄여야 하므로 혈관 합병증의 발생 위험에 따라 환자군을 구별하여 세포독성 약제의 사용을 제한하여야 한다[27].

## 2) 혈전 위험도에 따른 치료접근

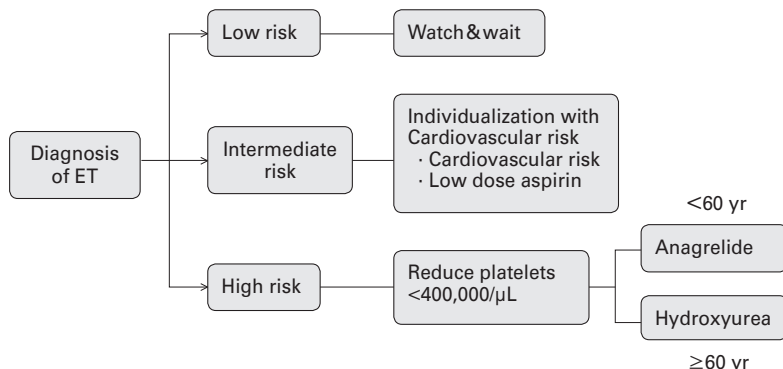
PV 환자를 대상으로 한 European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) 연구에서는 65세 이상의 고령과 혈전의 기왕력이 심혈관계 합병증의 발생과 의미있는 상관관계가 있었다[28,29]. 여기에 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 흡연 등의 심혈관 위험인자의 유무를 추가하여 혈전의 저, 중, 고위험군으로 정의한다(Table 2). 이러한 분류에 의하여 각 환자의 치료 방법을 결정하게 된다(Figure 3).

최초의 무작위 비교연구인 Polycythemia Vera Study Groupe (PVSG)의 연구 결과(01 trial) 사혈은 모든 PV 환자에서 추천되고 있으며 혈관 합병증이 낮은 저위험군 환자에서 유일한 세포감소 치료로 사용되고 있다[30,31]. 이 연구에서는 목표 헤마토크릿 수치를 45%로 하였으나, 최근의 연구들은 혈색소용적률이 40-55% 사이에서는 혈전의 발생이나 사망률에 차이가 없다고 보고하고 있어 적절한 혈색소용적률의 목표치를 정하기 위하여는 적절한 대규모의 비교 연구가 수행되어야 할 것이며 이러한 연구의 결과가 나올 때까지는 목표 혈색소용적률은 45%로 정하는 것이 옳다[27]. 저용량 아스피린(100 mg)의 효과와 안정성에 대하여는 ECLAP 연구에서 대규모 이중맹검, 위약군이 포함된 비교연구가 수

행되었다[32]. 본 연구의 결과 저용량 아스피린은 심혈관계 사망률, 사망에 이르지 않은 심근경색과 뇌경색, 및 정맥혈전증의 위험도를 의미 있게 감소시켰다. 또한 전체 사망률과 심혈관계 사망률을 각각 46%와 59%로 감소시켰으며, 우려하였던 중대한 출혈의 위험도는 미약하게 증가하였다[33]. 이러한 결과를 바탕으로 저용량 아스피린(75-100 mg)은 중대한 출혈의 기왕력이 있

거나 약에 대한 위장관 부작용이 심한 경우를 제외하고는 모든 PV환자에게 투여하는 것이 권장된다. 혈전 고위험 환자의 치료에는 ribonucleoside reductase를 억제하여 DNA 합성을 막는 항대사제(antimetabolite)인 하이드록시우레아(hydroxyurea)가 사용된다. PVSG의 마지막 보고에 의하면 사혈 단독군과 하이드록시우레아를 첨가한 군 사이에 유의한 차이는 없었으며 단지 하이드록시우레아군에서 급성백혈병의 발생이 증가하고, 골수섬유증이 감소하며, 총 사망률이 줄어드는 경향을 보였다[34]. 이후 한 연구에서도 하이드록시우레아가 매우 효과적으로 혈전을 예방하므로 혈전의 고위험 환자에서 1차적으로 선택되어야 함을 강조하고 있다[35]. 하이드록시우레아의 처음 사용하는 용량은 15-20 mg/kg/day로 혈색소용적률이 45% 미만인 될 때까지 사용하고 그 후에는 혈색소용적률을 45% 미만으로 유지하며 백혈구 수가 3,000/mm<sup>3</sup>아래로 내려가지 않는 용량을 유지한다. 필요한 경우에는 적절히 사혈을 시행하여야 한다. 첫 두 달 동안은 매 2주마다 단순혈액검사를 시행한 후 매 달 혈액검사를 시행하고 안정되어 있는 경우에는 매 3달마다 혈액검사를 시행한다[28]. 하이드록시우레아의 가장 흔한 부작용은 호중구감소증과 대구성빈혈과 같은 조혈기능의 장애이며 드물지만 구강과 다리의 궤양을 일으킬 수 있다. 일부의 연구 결과들은 하이드록시우레아의 사용, 특히 염색체 이상이 있거나 이전에 다른 세포독성 약제를 사용하였던 경우, 급성백혈병의 위험을 증가시킨다고 보고하였으나[36] 대부분의 연구들은 단독으로 사용하였을 경우에는 이차암의 발생과 관계는 적은 것으로 보고하고 있다. ECLAP 코호트의





**Figure 4.** Therapeutic recommendation for patients with essential thrombocythemia (ET).

**Table 3.** Risk stratification in essential thrombocythemia

Low-risk	Age<60 yr, and No history of thrombosis, and Platelet count<1.5 million/ $\mu$ L (or <1 million/ $\mu$ L), and No cardiovascular risk factors <sup>a)</sup> (smoking, obesity) No JAK2V617F mutation <sup>a)</sup>
Intermediate-risk	Neither high-risk nor low-risk
High-risk	Age $\geq$ 60 yr, or A previous history of thrombosis JAK2V617F mutation <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Not yet established.

결과에서도 하이드록시우레아 단독으로 사용한 경우에는 사혈단독군에 비하여 백혈병의 위험도를 증가시키지 않았다[37]. 이상의 결과들로 보아 혈전 고위험 환자에서 하이드록시우레아의 투여는 아주 젊은 환자, 과거에 골수억제제의 사용 병력, 염색체 이상이 동반된 경우에는 이 약제의 사용을 신중히 결정하여야 한다.

이러한 문제점을 극복하기 위하여 이차적으로 백혈병의 위험을 증가시키지 않는 약제를 찾는 연구가 시도되었다. Lengfelder 등[38]은 interferon-alpha (IFN- $\alpha$ )를 사용한 16개의 전향적 무대조군 연구를 후향적으로 분석하여 50%의 환자에서 완전반응이 나타났으며, 백혈병의 발생은 하나도 없었음을 보고하였다. 인터페론은 조혈전구세포의 증식을 억제하고, 골수의 fibroblast progenitor cells를 직접 억제하며, platelet-derived growth factor, transforming growth factor- $\beta$ , 및 다른 골수섬유화 과정에 관여하는 사

이토카인들과 반대로 작용하여 치료 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. IFN은 300만 unit씩 매일 투여하며 혈색소용적이 45% 미만으로 떨어지면 유지요법은 반응을 유지하는 범위 내에서 최소량을 일주일에 한 번씩 주사한다. Peg-IFN을 사용하게 되면 일주일에 한 번 0.5  $\mu$ g/kg로 시작하며, 12주 후에도 반응이 없으면 1  $\mu$ g/kg로 증량한다. PV에서 IFN의 역할에 대하여는 장기 추적 관찰을 계획하는 전향

적 비교 연구가 필요하겠으나, 고가와 부작용을 감안하면, 임신부, 아주 젊은 환자, 하이드록시우레아에 순응이 안되거나, 소양증이 조절되지 않는 경우에 선택적으로 사용을 고려할 수 있다[28].

## 2. 본태성혈소판증가증

### 1) 에후인자 및 위험군 분류

ET에서 위험군 분류는 혈전-출혈성 합병증에 영향을 주는 인자에 기초하며, 그러한 인자에 의해 Table 3과 같이 위험군을 분류할 수 있다. 과거 혈전증 병력이 있거나, 나이가 60세 이상인 경우 지속적 고혈소판혈증은 혈전증 발생과 유의한 상관관계가 있다[39]. ET에서 출혈은 진단 당시 혈소판 수와 밀접한 연관성이 있으며, 혈소판 수의 기준은 >1 million/ $\mu$ L, >1.5 million/ $\mu$ L 또는 >2 million/ $\mu$ L 등 다양하지만 >1.5 million/ $\mu$ L이 현재 해외에서 추천하는 기준이다. 그러나 국내 연구를 보면, 혈소판 수가 1 million/ $\mu$ L 이상인 경우가 가장 유의한 것으로 나타나 국내 기준을 정하는데 논의가 필요한 부분이다. 최근에는 JAK2 V617F 돌연변이가 백혈구 증가, 혈색소 증가 그리고 혈전증 발생과 연관이 있다[40-42]는 보고가 있어 향후 연구에서 명확한 근거 제시와 논의가 또한 필요하다.

### 2) 치료 목표

ET 환자의 치료 목표는 단기간으로는 혈소판 수를 정상화시키고 질병과 연관된 증상을 완화시키면서 치료로 인한 부작용을 최소화하는 것이다. 장기적으로는 감소된 혈소판

**Table 4.** Definitions of refractoriness or intolerance to hydroxyurea (HU)

- 1) Platelet count  $>600,000/\mu\text{L}$  after 3 mo of at least 2 g/day of HU
- 2) Platelet count  $>400,000/\mu\text{L}$  and WBC  $<2,500/\mu\text{L}$  at any dose of HU
- 3) Platelet count  $>400,000/\mu\text{L}$  and Hb  $<10/\text{dL}$  at any dose of HU
- 4) Presence of leg ulcers or other unacceptable mucocutaneous manifestations at any dose of HU
- 5) HU-related fever

WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin.

수를 정상으로 지속적으로 유지시키고 혈전-출혈성 합병증 또는 질병 전환(골수섬유증, 백혈병)을 예방하고 삶의 질을 향상시키는 것이다. 치료 대상은 모든 고위험군과 중등도 위험군 중 임상 증상이 동반되거나 심혈관계 질환이 있는 ET 환자이고, 목표 혈소판 수는  $<400,000/\mu\text{L}$  이다.

### 3) 위험군 분류에 따른 치료

ET 환자에서의 치료 지침을 Figure 4에 요약하였다. 고위험군 인자가 없고, 혈소판 수가  $<1.5$  million/ $\mu\text{L}$  또는  $<1$  million/ $\mu\text{L}$  이하이면서, 심혈관계 위험인자가 없는 저위험군 경우 일반인과 비교하여 혈전-출혈성 합병증의 발생 빈도가 유의하게 높지 않으므로 특별한 치료 없이 추적관찰이 추천된다[43]. 중등도 위험군의 경우는 아직 이들 환자만을 대상으로 한 연구가 없어 명확히 말하기는 어려우나 흡연과 비만이 ET 환자에서 혈전증 발생을 증가시킨다는 보고가 있어 이들 환자에게는 심혈관계 위험인자를 치료하는 것을 추천하며 동시에 필요에 따라 저용량 아스피린을 처방할 수 있다. 고위험군 경우 혈소판수가  $>1.5$  million/ $\mu\text{L}$  이상이면 출혈 위험이 증가하는 만큼 혈소판 수를 감소시키는 치료가 꼭 필요하다[44,45]. 그러나 앞에서도 언급하였듯이 우리나라에서는 그 기준을  $>1$  million/ $\mu\text{L}$  이상으로 할 것인지는 논의가 필요하다. 약제의 선택은 몇 가지 요인을 고려해야 한다. 즉, 나이, 가입 여성, 예상 수명, 동반 질환 그리고 비용 등을 고려하여 첫 치료법을 결정해야 하는데, 왜냐하면 한번 첫 치료가 결정되면 대부분 상당 기간 동안 첫 치료법을 유지하게 되기 때문이다[46-48]. 치료 약제로는 첫 번째 검토될 약제는 하이드록시우레아다. MRC PT1 연구 결과를 보면, 고위험군 ET에서 하이드록시우레아가 아나그레라이드(anagrelide)와 비교하여 혈관성 사건(정맥 혈전증, 심각한 출혈, 혈전증 또는 출혈로 인한 사망)이 유의하게 낮았다.

따라서 현시점에서 고위험군 ET에서 하이드록시우레아는 표준요법이라 할 수 있다[49]. 한편 연구 세부 결과를 보면, 출혈과 동맥 혈전증에서는 아나그레라이드가 더 높았지만 정맥 혈전-색전증은 하이드록시우레아가 더 높아 환자의 증상 특성에 따라 투여 약제의 선택을 신중히 할 필요가 있다. 아나그레라이드는 imidazoquinazolin 유도체로 환자의 80% 이상에서 혈소판 수를 감소시킬 수 있다[50,51]. MRC PT1 연구 결과 발표 이후 아나그레라이드는 고위험군 ET에서 짧은 연령과 하이드록시우레아에 불응하거나 내성을 나타내는 경우(Table 4)에만 대체요법으로 사용한다. 임산부 ET 환자를 대상으로 한 연구에서 아스피린과 인터페론이 유산 빈도를 감소시킴을 시사하고 있지만, 저위험군과 중등도 위험군 임산부에서 특정 치료법이 임신과 관련된 성적에 영향을 준다는 근거는 없다[52-54]. 그러나 고위험군 임산부에서는 재발성 혈전증을 예방하기 위해 혈소판 수를 감소시키는 치료가 필요하다. 현재까지 하이드록시우레아나 아나그레라이드에 노출되었다고 해서 유산을 시켜야 하는 이유는 되지 않는다고 판단되지만, 이론적 근거에 기초하여 임신 중 혈소판 감소 치료가 필요한 경우는 인터페론을 처방하는 것이 추천된다.

저용량 아스피린이 ET 환자에서 혈전증 발생을 줄인다는 근거는 없다. 그러나 아스피린은 미세혈관 이상이나 일시적 허혈성 증상은 빠르게 호전시킬 수 있다. 따라서 고위험군과 기타 위험군에서 출혈 증상 등 아스피린 투여 금기가 없다면 처방하는 것을 추천한다.

## 3. 일차성골수섬유화증

### 1) 예후인자 및 위험군 분류

최근 Cervantes 등[55]은 진단 당시 연령(65세 이하 혹은 초과), 전신증상의 유무, 혈색소 수치(10 g/dL 미만과 이상), 백혈구 수치(25,000/ $\mu\text{L}$  이하 혹은 초과), 말초 혈액 모세포 분획(1% 이상과 미만)의 다섯 가지 위험인자 중 하나도 없는 저위험군, 1개가 있는 중간위험군, 2개가 있는 중간위험군, 그리고 3개 이상인 고위험군으로 환자를 나누어 중앙 생

존기간이 각각 135개월, 95개월, 48개월, 그리고 27개월임을 보고하였다.

## 2) 치료법

PMF의 치료는 증상 조절을 위한 보존적 요법과 완치를 전제로 한 치료로 나눌 수 있다. 평균 발병 연령이 60대인 점을 감안할 때 동종 조혈모세포 이식은 그 치사율이 48%에 이르는 어려운 시도이다. 최근 여러 연구자들이 전처치요법의 강도를 줄인 이식을 시도하고 있으나 치사율이 10~44%로 다양하게 보고되고 있어 적절한 환자에 대해서만 선택적으로 고려해 볼 수 있다[56]. 보존요법으로는 하이드레아를 이용한 비장중대의 조절은 반응률이 40%정도이며 이중 15%만 장기적인 조절이 가능하다. 이외에 방사선 조사나 비장절제술은 반응이 일시적이거나 치사율과 합병증이 높은 방법이므로 역시 선택적으로 고려해야 한다. 특히 비장절제 후 간비대가 심해지거나 혈소판 수치가 증가할 수 있다. 다나졸은 빈혈의 개선을 위해 사용해 볼 수 있으며 40%의 환자에서 효과적이다. 혈청 에리트로포이에틴(erythropoietin) 수치가 125 U/L 미만인 환자에서 에리트로포이에틴 투여를 검토해 볼 수 있다. 최근 다양한 JAK2 억제제가 개발되어 임상시험이 활발히 전개되고 있고 3상 연구 결과를 기다리고 있다[57].

## 4. 과호산구증후군 치료

이 질환의 다양한 임상 증상은 호산구의 축적에 따른 독성이 직접적인 원인으로 생각되므로, 조직의 손상이 진행되어 비가역적으로 되기 전에 적극적으로 호산구를 줄여 주는 것이 치료 원칙이다. 따라서 중요 장기의 손상을 시사하는 소견이 있을 경우에는 과호산구증후군 진단 조건의 하나인 6개월 경과 과정을 기다리지 않고 치료를 하여야 한다. 과거에는 모든 환자에서 일괄적으로 스테로이드를 주로 사용하였으나 최근에는 분류에 따라 치료 방침이나 추적 관찰이 다르다.

스테로이드는 F/P 연관 과호산구증후군을 제외하고는 첫 치료로 선택된다. 통상적으로 중등 또는 고용량의 프레드니손으로 시작하며 호산구 수를 모니터링하면서 천천히 감량하여 나가는 것이 대부분이다. 스테로이드에 반응이 없는 경우 세포독성 약제를 사용할 수 있으며, 1-3 g/day의 하이

드록시유레아를 사용하는데, 그 이상의 용량을 사용하기 어렵고, 반응이 늦다는 단점이 있다[58]. 다른 치료에 반응이 없는 응급 상황에서 빈크리스틴(vincristine) 1-2 mg을 정주하는 경우 빠른 호산구 감소를 효과를 볼 수 있다. 면역조절제로서는 type 2 사이토카인의 생성과 T세포 증식을 억제할 수 있는 INF- $\alpha$ , cyclosporine, alemtuzumab 등이 사용되고 있다. 저용량의 INF- $\alpha$  (1-2 million U/d)로는 호산구 감소의 효과를 보는데 수주에서 수개월까지 걸리므로, 소량의 하이드록시유레아와 함께 사용하는 것이 추가적인 부작용 없이 INF- $\alpha$ 의 효과를 증가시키는데 도움이 된다. INF- $\alpha$ 을 I-HES에서 단독 사용할 때는 CD3-CD4+ T세포 클론의 자멸사(apoptosis)를 억제하므로 주의가 요하며, 이들 병적인 T세포에 자연세포사멸의 효과가 있는 스테로이드와 병용하는 것을 반드시 고려하여야 한다. IL-5에 대한 단클론 항체 치료는 호산구 증식에 영향을 주는 IL-5를 선택적으로 차단함으로써 치료효과를 얻을 것으로 기대되며, 현재까지는 SCH55700과 mepolizumab이 개발되어 임상 연구 중이다[59,60].

글리벡은 tyrosine-kinase 억제제로서, F/P 융합 kinase의 억제에도 활성도를 가지고 있다. 현재까지 F/P 융합 양성 m-HES 환자에서 글리벡의 반응률은 100%에 달하나, 2명의 환자에서 T674 치환으로 인한 약제 저항성이 보고되었다[61,62]. F/P 융합 양성 m-HES 환자에서 글리벡의 효과는 매우 빨라서, 대부분의 환자에서 1주 이내에 호산구 수치가 정상화되고, 1개월 이내에 임상증상이 호전된다. 예외적으로 섬유화가 진행된 비가역적인 심장 침범이 있는 경우에는 글리벡 단독으로 치료할 때 치명적인 심부전증이 발생한 것이 보고되어서, 심장질환을 동반하고 있을 때는 반드시 치료 전 스테로이드를 사용하는 것이 권유된다[63]. 글리벡의 사용으로 골수 섬유화의 호전과 분자학적인 관해가 보고되고 있다[61]. 적정 용량에 대한 대규모 임상시험 결과는 없었으나, 글리벡 100 mg/day 만으로도 많은 환자들에서 호산구 감소의 뚜렷한 개선이 보고되었다. 그러나 지속적인 임상적, 혈액학적, 분자학적인 관해를 유지하기 위해서 400 mg/day로 치료를 시작 후 RT-PCR이나 FISH로 분자유전학적인 재발 여부를 지켜보면서 용량을 감량할 것을 고려하

라는 권유도 있다[61]. m-HES에서의 극적인 글리벡 효과에도 불구하고 현재까지는 l-HES 환자에서 글리벡의 효과는 증명된 바가 없으므로, 이들에서는 1차 치료로 사용하지 말아야 한다.

비골수과괴성동종조혈모세포이식이 몇몇 과호산구증후군 환자에서 효과적으로 시행되었음이 보고되었으므로, 글리벡 치료에 반응이 없는 F/P 융합 양성 과호산구증후군 환자나 치료에 반응이 없는 F/P 융합 음성 환자들에서 고려해 볼 수 있겠다[64].

## 결론

병인이 되는 *JAK2* 유전자 변이의 발견은 임상에서의 진단 및 치료의 발전에 한 획을 긋는 중요한 계기가 되었다. 국내에서도 이에 발맞추어 등록사업 및 공동연구를 시작하게 되었다. 그러나 아직 ET와 PMF 절반의 환자에서는 분자유전학적으로 밝혀지지 않은 이유로 병이 발생하므로 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다. 아울러 *JAK2* 변이양상에 따라 치료지침에 변화를 주어야 하는지(예를 들면 유전자 변이 여부 혹은 변이 정도에 따른 목표 혈구 수치의 변화 등), 혈관합병증을 증가시키는 다른 위험인자는 어떤 것이 있는지에 대한 임상가들의 지속적인 적극적 다기관 공동연구가 필요하다.

**핵심용어:** 골수증식증양; *Janus kinase 2*; 세계보건기구 진단기준

## REFERENCES

1. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-1097.
2. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol* 1994;47:89-93.
3. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999;61:10-15.
4. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; The Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-1061.
5. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
6. Percy MJ, Scott LM, Erber WN, Harrison CN, Reilly JT, Jones FG, Green AR, McMullin MF. The frequency of *JAK2* exon 12 mutations in idiopathic erythrocytosis patients with low serum erythropoietin levels. *Haematologica* 2007;92:1607-1614.
7. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, Futreal PA, Erber WN, McMullin MF, Harrison CN, Warren AJ, Gilliland DG, Lodish HF, Green AR. *JAK2* exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356:459-468.
8. Martinez-Aviles L, Besses C, Alvarez-Larran A, Cervantes F, Hernandez-Boluda JC, Bellosillo B. *JAK2* exon 12 mutations in polycythemia vera or idiopathic erythrocytosis. *Haematologica* 2007;92:1717-1718.
9. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
10. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 2009;115:3842-3847.
11. Chen Q, Lu P, Jones AV, Cross NC, Silver RT, Wang YL. Amplification refractory mutation system, a highly sensitive and simple polymerase chain reaction assay, for the detection of *JAK2* V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *J Mol Diagn* 2007;9:272-276.
12. Olsen RJ, Tang Z, Farkas DH, Bernard DW, Zu Y, Chang CC. Detection of the *JAK2*(V617F) mutation in myeloproliferative disorders by melting curve analysis using the LightCycler system. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:997-1003.
13. Murugesan G, Aboudola S, Szpurka H, Verbic MA, Maciejewski JP, Tubbs RR, Hsi ED. Identification of the *JAK2* V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders using FRET probes and melting curve analysis. *Am J Clin Pathol* 2006;125:625-633.
14. Cankovic M, Whiteley L, Hawley RC, Zarbo RJ, Chitale D. Clinical performance of *JAK2* V617F mutation detection assays in a molecular diagnostics laboratory: evaluation of



- screening and quantitation methods. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:713-721.
15. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
16. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-2779.
17. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
18. Golub TR, Barker GF, Lovett M, Gilliland DG. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell* 1994;77:307-316.
19. Cogan É, Schandene L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:535-538.
20. Vardiman JW, Brunning RD, Harris NL. WHO histological classification of chronic myeloproliferative diseases. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p.17-44.
21. Trempat P, Villalba C, Laurent G, Armstrong F, Delsol G, Dastugue N, Brousset P. Chronic myeloproliferative disorders with rearrangement of the platelet-derived growth factor alpha receptor: a new clinical target for STI571/Glivec. *Oncogene* 2003;22:5702-5706.
22. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, Cross NC, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier SL, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, Gilliland DG. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-1214.
23. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU, Wechsler ME, Weller PF; The Hypereosinophilic Syndromes Working Group. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1292-1302.
24. Roche-Lestienne C, Lepers S, Soenen-Cornu V, Kahn JE, Lai JL, Hachulla E, Drupt F, Demarty AL, Roumier AS, Gardembas M, Dib M, Philippe N, Cambier N, Barete S, Libersa C, Bletty O, Hatron PY, Quesnel B, Rose C, Maloum K, Blanchet O, Fenaux P, Prin L, Preudhomme C. Molecular characterization of the idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) in 35 French patients with normal conventional cytogenetics. *Leukemia* 2005;19:792-798.
25. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, Metcalfe DD, Nutman TB. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101:4660-4666.
26. Xiao S, Nalabolu SR, Aster JC, Ma J, Abruzzo L, Jaffe ES, Stone R, Weissman SM, Hudson TJ, Fletcher JA. FGFR1 is fused with a novel zinc-finger gene, ZNF198, in the t (8;13) leukaemia/lymphoma syndrome. *Nat Genet* 1998;18:84-87.
27. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev* 2005;19:243-252.
28. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, Marilus R, Villegas A, Tognoni G, Barbui T. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-2232.
29. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:5104-5111.
30. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986;23:132-143.
31. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R, Leone G, Marfisi R, Porreca E, Ruggeri M, Rutjes AW, Tognoni G, Vannucchi AM, Marchioli R. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol* 2007;136:249-259.
32. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-124.
33. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study Group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997;34:17-23.
34. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997;90:3370-3377.
35. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, Bordessoule D, Bauters F, Fenaux P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998;91:616-622.
36. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997;34:29-39.
37. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, Gugliotta L, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Marilus R, Patrono C, Pogliani EM, Randi ML, Villegas A, Tognoni G, Barbui T. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664-2670.
38. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R. Interferon alpha in the



- treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol* 2000;79:103-109.
39. Harrison CN, Green AR. Essential thrombocythemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1175-1190.
  40. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica* 2007;92:135-136.
  41. Hsiao HH, Yang MY, Liu YC, Lee CP, Yang WC, Liu TC, Chang CS, Lin SF. The association of JAK2V617F mutation and leukocytosis with thrombotic events in essential thrombocythemia. *Exp Hematol* 2007;35:1704-1707.
  42. Hexner EO. JAK2 V617F: implications for thrombosis in myeloproliferative diseases. *Curr Opin Hematol* 2007;14:450-454.
  43. Ruggeri M, Finazzi G, Tosoletto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998;103:772-777.
  44. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990;8:556-562.
  45. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-1136.
  46. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Bellosillo B, Giral M, Julia A, Hernandez-Boluda JC, Bosch A, Hernandez-Nieto L, Clapes V, Burgaleta C, Salvador C, Arellano-Rodrigo E, Colomer D, Besses C. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia* 2007;21:1218-1223.
  47. Griesshammer M. Options in the management of essential thrombocythaemia. *Eur J Haematol Suppl* 2007;(68):35-39.
  48. Birgegard G. Essential thrombocythaemia treatment options: addressing patient-specific needs. *Eur J Haematol Suppl* 2007;(68):27-31.
  49. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
  50. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, Pytlik R, Lin W, Schlögl E, Gisslinger H. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 2004;101:2239-2246.
  51. Shvidel L, Sigler E, Haran M, Klepfish A, Duek A, Berrebi A, Shtalrid M. Busulphan is safe and efficient treatment in elderly patients with essential thrombocythemia. *Leukemia* 2007;21:2071-2072.
  52. Pagliaro P, Arrigoni L, Muggiasca ML, Poggio M, Russo U, Rossi E. Primary thrombocythemia and pregnancy: treatment and outcome in fifteen cases. *Am J Hematol* 1996;53:6-10.
  53. Schmidt HH, Neumeister P, Kainer F, Karpf EF, Linkesch W, Sill H. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy: antiabortive effect of interferon-alpha? *Ann Hematol* 1998;77:291-292.
  54. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:463-472.
  55. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901.
  56. Hoffman R, Rondelli D. Biology and treatment of primary myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:346-354.
  57. Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:636-642.
  58. Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM. Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:167-172.
  59. Klion AD, Law MA, Noel P, Kim YJ, Havery TP, Nutman TB. Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:2939-2941.
  60. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, Beck LA, Boyce JA, Filipovich AH, Villanueva JM, Sutton SA, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:115-119.
  61. Klion AD, Robyn J, Akin C, Noel P, Brown M, Law M, Metcalfe DD, Dunbar C, Nutman TB. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:473-478.
  62. von Bubnoff N, Sandherr M, Schlimok G, Andreesen R, Peschel C, Duyster J. Myeloid blast crisis evolving during imatinib treatment of an FIP1L1-PDGFR alpha-positive chronic myeloproliferative disease with prominent eosinophilia. *Leukemia* 2005;19:286-287.
  63. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, La Gattuta G, Amata C, Righi M, Coglitore S. Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003;102:3456-3457.
  64. Ueno NT, Anagnostopoulos A, Rondón G, Champlin RE, Mikhailova N, Pankratova OS, Zoubarovskaya LS, Semenova EV, Afanasyev BV, O'Brien S, Andreeff M, Zaritskey AY. Successful non-myeloablative allogeneic transplantation for treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2002;119:131-134.



## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 *JAK2*변이가 발견되면서 골수증식종양 진단의 변화를 재조명하고 그에 따른 치료에 대한 지침을 제시하고 있다. 또한 국내 역학 및 골수증식종양의 등록사업에 대한 현황을 소개하면서 골수증식종양 별로 *JAK2*변이의 발현율을 보고하여 우리나라 골수증식종양의 기초자료로 활용할 수 있게 되었다. *JAK2*변이가 발견 된 이후에 진단기준은 많은 변화가 있었지만 치료에 있어서는 이전과 크게 다르지 않기 때문에 *JAK2*변이와 관련된 치료약제의 개발이 시급히 요구되고 있으며 향후 골수증식종양의 치료에 있어서도 많은 변화가 생길 것으로 예측되고 있다.

[정리:편집위원회]