

만성 골수성백혈병에서 Tyrosine kinase 억제제의 발전

Development of Tyrosine Kinase Inhibitor in Chronic Myeloid Leukemia

김 혁

울산대학교의과대학 혈액종양내과

Hawk Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hematology-Oncology, University of Ulsan
College of Medicine, Ulsan, Korea

책임저자 주소: 김혁, 682-714, 울산광역시 방어진 순환도로 877

울산대학교병원 혈액종양내과

Tel: 052-250-8892, Fax: 052-251-8135

E-mail: kimhawk@ulsan.ac.kr

투고일: 2012년 2월 25일, 심사일: 2012년 3월 13일, 게재확정일: 2012년 4월 19일

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant disease induced by the oncogenic signal of the BCR-ABL transcript resulting from the translocation between chromosome 9 and 22, t (9:22). This genetic alteration evoked the development of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor (TKI) targeting BCR-ABL tyrosine kinase. This drug showed higher activity with durable response compared with conventional interferon therapy and became a standard therapy for newly diagnosed CML patients. Dasatinib and nilotinib, the next generation TKIs are used for patients with chronic phase CML as first line therapy as well after finding that these drugs exert faster and deeper response than imatinib. Resistance and intolerance to BCR-ABL TKIs are the obstacles to managing patients. Substantial new drugs are developed for targeting mutations resistant to BCR-ABL TKIs. More concern is paid to long-term management of patients showing complications when taking these drugs, and eventually stopping drugs in selected patient populations

are being evaluated.

Key Words: Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive; Protein Kinase Inhibitors; Imatinib; Dasatinib; Nilotinib

서론

만성 골수성백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)은 악성질환 중에서 질병의 원인이 유전자 이상에 의한 것임이 확인된 후 이러한 발견을 기초로 하여 최초로 표적항암제가 개발되었으며 이후 많은 표적치료제가 만들어지는 모델이 된 질환이며, 지속적으로 개량화된 표적항암제가 개발되고 있다. 따라서 CML의 치료를 살펴봄으로써 암에서 뿐만 아니라 다른 질환에서의 표적치료의 가능성과 한계를 미리 가늠해 볼 수 있을 것이다. 여기서는 CML의 역사를 살펴보고 tyrosine kinase 억제제들(tyrosine kinase inhibitors, TKI)을 이용한 치료 현황, CML치료의 과제를 살펴보기로 한다.

본론

1. 만성 골수성백혈병의 역사

CML은 1845년 Hughes Bennett에 의해 처음 기술되었으며 백혈구의 증가와 비장비대를 특징적으로 보여 감염으로 생각했으나 Rudolph Virchow가 이 질환은 비감염성 질환이며 백혈병이라는 이름으로 추정하였다[1]. 1870년에 골수에서 백혈병세포가 기원된다는 사실이 Neumann에 의해 알려졌다. 19세기에 CML의 치료를 위해 처음으로 사용된 것은 Fowler's solution이며 주 원료는 arsenic compound였다. 1950년에 busulfan이 소개되기 전까지는 비장에 방사선을 조사하는 것이 유일한 치료법이었으며 증상을 호전시킬 수는 있었

지만 중앙 생존이 30개월에 불과할 정도로 생명을 연장시키지는 못했다. Busulfan의 사용으로 중앙 생존 기간은 3.5-4년으로 증가하였지만 백혈병세포보다 정상 조혈모세포를 더 파괴한다는 것이 알려지면서 1960년대에는 조혈모세포를 덜 파괴하는 hydroxyurea가 소개되었다. Hydroxyurea는 CML에 일시적인 효과를 나타냈지만 중앙 생존 기간은 4.5년 정도로 증가시켰다. 1960년에 Nowell과 Hungerford는 CML환자에서 22번 염색체가 짧아지는 이상이 특징적으로 나타난다고 발표하였으며 이 짧아진 22번 염색체를 필라델피아염색체(Philadelphia chromosome)라 명명하였다. 1973년 Janet Rowley에 의해 필라델피아 염색체는 9번과 22번 염색체의 장완(long arm)의 전좌에 의한 결과라는 사실을 밝혔다. 1970년대에는 CML의 유일한 완치 방법으로 동종 조혈세포이식이 시행되었으나 이는 한정된 환자에만 적용할 수 있었다. 1980년에 Talpaz에 의해 알파 인터페론이 CML에 쓰였으며 환자의 중앙 생존 기간을 7.5년(10년 생존율 40%)으로 증가시켰다. 이후에 인터페론과 항암제인 cytarabine의 병용 치료로 10년 생존율이 60%로 향상되었다. 1980년대 초에 염색체가 전좌되는 분리위치에 있는 2개의 유전자(9번 염색체의 ABL유전자와 22번 염색체의 BCR 유전자)가 확인되었고 1985년에 필라델피아 염색체의 비정상적인 유전자의 생산물인 BCR-ABL 단백질이 발견되어 CML의 원인 물질일 가능성이 대두되었다. 1990년에 여러 연구자에 의해 필라델피아 염색체의 P210BCR-ABL 유전자가 위에서 발현되게 유도함으로써 CML과 유사한 상태를 일으킬 수 있다는 사실이 밝혀짐으로써 BCR-ABL 유전자가 CML의 원인이며 치료의 표적이 될 수 있다는 것을 확인하였다[2, 3]. 또한 Lugo 등에 의해 BCR-ABL 유전자가 발현하는 단백질이 tyrosine kinase역할을 하며 이것이 세포를 악성 형질로 변화시키는데 중요한 신호전달 체계라는 사실이 알려짐으로써 CML에서 tyrosine kinase를 표적으로 하는 치료법을 개발하는 단초가 된다[4]. 1993년에 BCR-ABL tyrosine kinase활동을 억제하는 물질에 관한 연구가 처음으로 시작되어 1996년에 Druker 등이 CGP57148이라는 물질이 BCR-ABL tyrosine kinase활동을 억제하여 BCR-ABL 양성 세포의 성장을 선택적으로 억제한다는 사실을 발표하였고 이 물질은 STI-571로 명명되었으며 이후 imatinib (Glivec®)이라고 불리게 되었다[5]. 이 물질의 개발은 암의 치료를 위해 항암제로 용단폭격을 하던 시대에서 선택적 표적 치료를 시작하게 되는 의학역사상의 중대한 전환점이 된다. imatinib은 1993년 처음으로

사람에 대한 1상 임상시험이 시작된 것을 시작으로, 2상 및 3상 임상시험을 거쳐 2001년 5월 10일에 미국 FDA로부터 CML의 치료 약제로 accelerated approval을받게 되는데 이는 미국 Food and Drug Administration 역사상 약물 시판 허가 신청 후 가장 빠르게 허가를 얻은 기록이 되었다[6-8]. 이후 CML을 대상으로 많은 TKI가 개발되고 있다.

2. 만성 골수성백혈병의 병기, 치료반응 및 예후인자

1) 병기

CML은 만성기(chronic phase, CP), 가속기(accelerated phase, AP) 및 급성기(blastic phase, BP)로 나뉜다. 가속기는 다음과 같은 기준 중 어느 하나에 속하는 경우에 해당된다: 말초 또는 골수에서 blast 10-19%; 말초혈액의 basophil 20% 이상; 치료와 무관하게 혈소판 감소증($<100 \text{ K}/\mu\text{L}$) 또는 치료에 반응하지 않는 혈소판 증가증($>1,000 \text{ K}/\mu\text{L}$); 치료에 반응하지 않는 비장의 크기 상승과 백혈구 증가; 클론의 변화(clonal evolution). 급성기는 다음과 같은 기준 중 어느 하나에 속하는 경우이다: 말초 또는 골수에서 blast 20% 이상; 골수 외 blast 증식; 골수 생검에서 큰 blast cluster 존재. 만성기는 가속기 또는 급성기에 속하지 않는 경우이다.

2) 치료반응

치료에 대한 반응은 혈액학적(hematologic response, HR), 세포유전학적(cytogenetic response) 그리고 분자적 반응(molecular response)으로 분류한다. 완전혈액학적 반응(CHR)은 WBC $<10,000/\mu\text{L}$; Basophils $<5\%$; No myelocytes, promyelocytes, myeloblasts in the differential count; Platelet count $<450 \text{ K}/\mu\text{L}$; Non-palpable spleen이다. 세포유전학적 반응은 complete (CCyR; No Ph+ metaphases), partial (PCyR; 1-35%; Ph+ metaphases), minor (mCyR; 36-65% Ph+ metaphases), minimal (minCyR; 66-95% Ph+ metaphases), none (noCyR; $>95\%$ Ph+ metaphases)로 분류한다. 분자적 반응은 Complete (CMR; 민감도 104이상의 적절한 검사법으로 2번 연속 시행한 real time quantitative 또는 nested PCR에서 BCR-ABL mRNA transcripts가 검출되지 않음), Major (MMR; international scale로 ABL 또는 다른 housekeeping

genes에 대한 BCR-ABL의 비율 $\leq 0.1\%$ 로 분류한다[9]. 이러한 치료반응의 정의는 TKI로 치료를 시작한 후 각 시기별로 적절하게 치료가 되고 있는지 판단하는 기준이 된다. 치료 반응의 깊이가 예후에 중요한데 International Randomized Study of Interferon versus STI571 (IRIS)에서 204명의 새로 진단된 만성기 CML 환자를 imatinib으로 치료한 결과를 보면 12개월째 완전 세포유전학적 반응(complete cytogenetic response, CCyR)에 도달한 경우에 그렇지 못한 환자들에 비하여 우월한 전체생존율(overall survival, OS)과 무진행생존율(progression-free survival, PFS)을 보였다[10]. 치료 후 18개월째 주요 분자 반응(major molecular response, MMR)을 획득하는 것이 무사건생존율(event-free survival, EFS)과 관계가 있다는 연구 결과가 있지만 CCyR의 획득에 비하여 추가적인 임상적 이득이 있는지는 아직까지 확실하지 않다[11].

3) 예후인자

Sokal 등에 의한 예후인자와 Hasford 등에 의한 예후인자가 대표적으로 많이 사용되고 있다[12, 13]. Sokal 지수는 $\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age in years} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{platelet count} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$ 으로 계산하며 < 0.8 은 low risk; $0.8-1.2$ 은 intermediate risk; > 1.2 은 high risk이다. Sokal 지수는 중간 위험군과 고위험군 사이의 생존기간을 잘 구분하기 힘든 단점이 있으며 이를 보완하기 위해 제안된 Hasford 지수는 인터페론의 치료결과를 잘 반영한다. Hasford 지수는 $0.666 (\text{나이 } 50\text{세 이상인 경우}) + (0.042 \times \text{spleen}) + 1.0956 (\text{platelet count } > 1,500 \times 10^9/\text{L인 경우}) + (0.0584 \times \text{blast cells}) + 0.20399 (\text{basophils } > 3\% \text{인 경우}) + (0.0413 \times \text{eosinophils}) \times 100$ 로 계산하며 ≤ 780 은 low risk; $781-1,480$ 은 intermediate risk; $> 1,480$ 은 high risk로 분류한다. TKI 치료를 받은 환자의 치료 결과를 보면 Sokal 지수에 따른 위험도의 차이가 여전히 유효한 것으로 나타나고 있다.

3. Tyrosine kinase 억제제 치료

1) Imatinib

Imatinib은 BCR-ABL tyrosine kinase의 ATP 결합부위에 경쟁적으로 결합하여 이후의 신호전달체계를 인산화시켜서 신

호가 전달되는 것을 막음으로써 BCR-ABL의 tyrosine kinase로서의 역할을 못하게 하여 항암 효과를 나타낸다. 처음 진단된 만성기 CML (CP-CML)환자 1106명을 대상으로 Imatinib 400 mg (553명) 또는 알파 인터페론 치료와 저용량 cytarabine의 복합치료(553명)을 비교하는 IRIS 3상 임상시험에서 18개월에 가속기나 급성기로 진행하지 않는 비율이 imatinib군에서는 96.7% 였고 복합치료군에서는 91.5%로 의미 있는 차이를 보였다($P < 0.001$) [7]. 이 연구를 통하여 처음 진단된 CP-CML환자의 첫 치료는 imatinib이 표준치료로 인정받게 되었다. IRIS 연구의 8년 추적관찰 결과를 보면 imatinib을 투여 받은 환자의 OS는 85%, CML과 연관된 사망만을 고려했을 때는 OS가 93%에 이른다[14]. European LeukemiaNet의 지침에서는 모든 CP-CML환자의 첫 치료는 imatinib을 하루에 400 mg으로 시작하는 것을 권고하고 있다[9]. 치료에 대한 반응은 optimal, suboptimal, failure, warning으로 나눈다. Optimal response의 기준은 치료 3개월에는 CHR이며 최소한 mCyR; 6개월에는 최소한 PCyR; 12개월에는 CCyR; 18개월에는 MMR; 어떤 때라도 MMR이 유지되거나 향상되는 경우이다. Suboptimal response의 기준은 치료 3개월에는 No CyR; 6개월에는 PCyR 미만; 12개월에는 PCyR; 18개월에는 MMR 미만; 어떤 때라도 MMR을 잃거나 돌연변이가 생기는 경우이다. Failure의 기준은 치료 3개월에는 CHR 미만; 6개월에는 No CyR; 12개월에는 PCyR 미만; 18개월에는 CCyR 미만; 어떤 때라도 CHR을 잃거나 CCyR을 잃거나 돌연변이 또는 CCA/Ph+ (clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells)가 생기는 경우이다. Warning sign은 치료 시작 전에는 high risk, CCA/Ph+인 경우; 12개월에는 MMR 미만; 어떤 때라도 transcript level이 상승하거나 CCA/Ph- (clonal chromosome abnormalities in Ph-cells)가 생기는 경우이다. Optimal인 경우에는 현재 치료를 유지하며 suboptimal인 경우에는 동일한 용량유지/용량증가/다른 약제로 변경 등을 선택한다. Imatinib에 불내성(intolerability)인 경우에는 2차 약제인 dasatinib이나 nilotinib으로 변경하고 failure인 경우에도 dasatinib이나 nilotinib으로 변경한다. 다만 가속기나 급성기로 진행한 경우이거나 T315I 돌연변이가 발생한 경우에는 동종조혈모세포이식을 시행하는 것을 권고한다. 첫 치료에서 용량을 증량했을 때의 효과를 알기 위해 400 mg과 800 mg으로 무작위 배정하여 치료한 결과 800 mg 투여군에서 3개월과 6개월째의 MMR과 6개월째의 CCyR이 더 높았으나(57% versus 45%, $P=0.0146$), 12개월째의 MMR (46% versus 40%, $P=0.2035$) 또는 CCyR (70% versus

66%, $P=0.3470$)은 차이가 없었다[15]. 이는 800 mg 투여군에서 더 많은 혈액학적 독성을 보였으며 평균 투여 용량이 662.0 mg에 불과했으므로 높은 용량의 imatinib에 내성이 좋지 않았음을 의미한다. 그럼에도 불구하고 내성도에 따라 용량을 증가시키는 연구에서는 800 mg에 잘 견딘 환자에서 12개월째 더 높은 MMR (59% versus 44%, $P<0.001$)을 보여주었다[16].

Pegylated interferon (IFN)을 imatinib 400 mg에 덧붙여 사용하는 연구에서 636명의 치료받지 않은 CP-CML환자를 imatinib 400 mg, imatinib 600 mg, imatinib 400 mg과 cytarabine (20 mg/m², 15-28일) 복합치료, 또는 imatinib 400 mg와 pegylated IFN- α 2a (주당 90 μ g) 복합치료로 무작위 배정하였다. 18개월에 MMR 비율이 각각 42%, 50%, 53%, and 62% ($P=0.004$); 24개월 완전분자반응(complete molecular response, CMR)비율은 각각 9%, 8%, 8%, and 16% ($P=.01$)로 나타났다[17]. German CML-IV 연구에서는 12개월에 MMR의 획득 면에서 pegylated IFN과 imatinib 400 mg 복합치료 군 (34.7%)이 400 mg 단독군(3.8%)에 비해서는 우월함을 보였지만 imatinib 800 mg 단독군이 54.8%라는 향상된 MMR 비율을 보여주었다[16]. 따라서 imatinib과 IFN의 복합요법이 일부 연구에서 향상된 성적을 보였음에도 불구하고 IFN의 부작용과 imatinib 이후에 개발된 2차 약제들의 좋은 성적을 감안하면 복합치료가 이득이 있는지는 불확실하다.

Imatinib의 주된 부작용으로는 주로 치료 초기에 발생하는 호중구감소증 및 빈혈 등의 혈액학적 부작용이 있고 오심, 설사, 간기능장애, 발진, 체액 저류(fluid retention), 안구주위 부종, 피로감, 근육통, 여성형 유방, 피부와 모발의 탈색 등의 비혈액학적 부작용이 있다. 이러한 부작용 중 일부는 imatinib이 BCR-ABL 뿐만 아니라 PDGF, c-KIT을 함께 억제하는 것과 연관이 있는 것으로 보인다. 대부분의 부작용은 시간이 지나면서 점차 약화되는 것으로 알려져 있다.

2) 첫 치료로서 2세대 약제들

몇몇 2상 임상연구에서 dasatinib과 nilotinib은 새롭게 진단된 CP-CML환자에 사용했을 때 높은 CCyR과 MMR을 보여주었다[18-20]. 새롭게 진단된 CP-CML환자를 대상으로 한 무작위 3상 임상시험에서도 nilotinib과 dasatinib은 모두 CCyR and MMR 획득 면에서 imatinib 400 mg에 비하여 우월한 효과를 보여줬다[21, 22]. Evaluating Nilotinib Efficacy

and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients (ENESTnd)라고 명명된 3상 임상시험에서, 846명의 환자가 nilotinib 300 mg 하루 2회, nilotinib 400 mg 하루 2회 또는 imatinib 400 mg 하루 1회 투여군으로 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다. 12개월째 CCyR 비율은 300 mg 군에서 80 %, 400 mg 군에서 78%, imatinib 군에서 65% ($P<0.001$)를 보였다. 12개월째 MMR 비율은 nilotinib 300 mg 군 44%, 400 mg 군 43%로 imatinib 22%에 비해 거의 2배의 향상($P<0.001$)을 보였다[22]. Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment Naive CML Patients (DASISION) 연구에서는, 새롭게 진단된 CP-CML 519명의 환자가 dasatinib 100 mg 또는 imatinib 400 mg으로 무작위 배정되었는데, CCyR 비율이 dasatinib 83% 대 imatinib 72% ($P<0.001$)로 나타났다[21]. MMR 비율 역시 dasatinib에서 더 높게 나타났다(46% versus 28%, $P<0.0001$). 약물 독성으로 치료를 중단한 비율은 dasatinib (5%)과 imatinib (4%) 사이에 차이가 없었다. 이러한 결과들은 최근 발표된 2년 추적관찰한 연구에서도 지속적으로 유지되는 것을 보여주고 있다[23, 24]. 향후 더 긴 추적관찰이 필요하지만 반응의 깊이와 장기간의 성과 사이에 상관관계가 있다는 것을 감안하면 dasatinib 100 mg과 nilotinib 300 mg 하루 2회가 기존의 imatinib 400 mg과 더불어 새롭게 진단된 CP-CML 환자의 첫 치료로 받아들여지고 있다.

Bosutinib은 dasatinib이나 nilotinib과 유사한 또 다른 2세대 TKI로 imatinib보다 in vitro에서 더 강력하며 불응성을 유발하는 BCR-ABL 돌연변이가 적다. 치료를 받지 않은 CP-CML 502명의 환자를 bosutinib과 imatinib으로 무작위 배정하여 12개월간 추적한 3상 임상시험인 BELA 연구가 최근에 보고 되었다[25]. 일차 목표인 12개월에 CCyR 비율은 bosutinib 치료군이 70%, imatinib 치료군이 68% ($P=0.601$)였다. 12개월에 MMR 비율은 bosutinib에서 우월했다(39% versus 26%, $P=0.002$). CCyR과 MMR에 도달하는 시간은 bosutinib 군에서 의미 있게 짧았으나 3도 또는 4도의 간기능이상이나 소화기 기능장애로 bosutinib을 중단하는 비율이 imatinib에 비해 4배나 높았다. 이런 이유로 첫 치료로서 bosutinib의 역할은 아직 확정되지 않았다.

3) Imatinib 저항성

Imatinib에 2차 저항성을 갖게 되는 분자적 기전은 BCR-

ABL 억제제의 회피에 의한 것으로 BCR-ABL 내부의 kinase domain 돌연변이와 이로 인해 imatinib이 효과적으로 결합되지 못하게 되거나, genomic amplification 또는 저항성 클론에서 추가적인 Ph 염색체를 얻게 됨으로써 발생하는 BCR-ABL의 과생성때문인 것으로 생각된다[26-31]. 반응을 잃는 일부의 경우에는 이러한 기전에 대한 증거가 부족하며 BCR-ABL과 무관한 기전에 의한 것일 수도 있다.

4) 첫 치료 실패 시의 2차 치료

2세대 BCR-ABL 억제제인 dasatinib과 nilotinib의 유효성은 imatinib에 불응 또는 불내성인 환자들을 대상으로 한 연구에서 입증되었다[32, 33]. Dasatinib은 대부분의 imatinib 저항성 BCR-ABL 돌연변이에서 효과가 있는 것으로 보고된다. 예외적으로 T315I 돌연변이에서는 dasatinib이 효과가 없으며, F317L 돌연변이에는 중등도의 저항성을 보인다[34]. Imatinib 저항성이면서 dasatinib에 중등도의 저항성을 갖는 다른 돌연변이는 G250E, E255V/K, V299L이다. Nilotinib도 대부분의 imatinib 저항성 BCR-ABL 돌연변이에 효과가 있으나 T315I 돌연변이에는 효과가 없다[35]. 이외에 중등도의 저항성을 갖는 돌연변이로는 Y253H, E255V/K, F359V가 있다[33]. Imatinib 불응 또는 불내성인 경우 2차 약제의 선택을 할 때 이러한 돌연변이 결과를 참고로 할 수 있다. 또한 dasatinib은 pleural effusion의 위험이 있고, nilotinib은 QT 연장, 혈당상승, lipase 상승, 간기능 검사의 상승의 위험이 있으므로 각각의 약제 부작용을 고려하여 환자의 동반질환을 기준으로 선택할 수 있다. Nilotinib이나 dasatinib을 사용한 후 반응을 상실하게 되는 경우에는 T315I 돌연변이가 아니라면 상호간의 교차 저항성은 드물기 때문에 약제를 바꿔서 사용해볼 수 있겠다. Dasatinib을 첫 치료로 사용한 경우 dasatinib에 저항성을 보이는 일부 돌연변이(V299L, F317I, and T315A)는 imatinib에 아직 반응이 있을 수 있으나, nilotinib에서 치료반응의 소실과 연관된 돌연변이는 imatinib에도 저항성을 보이므로 첫 치료로 nilotinib에 실패한 환자에게 2차 치료로서 imatinib은 고려대상이 되기 힘들다.

4) 새로운 약제들

새로운 pan-BCR-ABL 억제제로 개발된 AP24534 (pon-

atinib)의 1상 임상시험을 통해 원래의 BCR-ABL 뿐만 아니라 T315I와 M351T, F359C, F317L, M244V, G250E 돌연변이를 가진 환자에서도 MMR이 획득 되었다[36]. Ponatinib의 2상 임상시험이 최근에 발표되었는데 Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL), dasatinib 또는 nilotinib에 저항성/불내성, 또는 T315I 돌연변이 환자들이 45 mg의 ponatinib을 경구 복용하였다. 만성기의 저항성/불내성 환자 중에서는 25/60명(42%)에서 major cytogenetic response (MCyR, CCyR 15명)를, 만성기의 T315I 돌연변이를 가진 환자 중에서는 13/23명(57%)에서 MCyR(CCyR 11명)을 획득했다. 전체적인 만성기에서의 MCyR 비율은 38/83명(46%) (CCyR 26명)이었다. 가속기에서는 저항성/불내성환자의 17/23명(74%) 그리고 1명의 T315I 환자에서 major hematologic response (MaHR)을 획득했다. 급성기 또는 ALL에서 치료했을, 저항성/불내성환자의 11/30(37%), T315I 환자의 6/22 (27%)에서 MaHR을 획득하였다[37].

DCC-2036은 BCR-ABL의 allosteric inhibitor로 1상 임상시험 중이다. DCC-2036은 kinase domain의 “switch” pocket에 결합하여 kinase가 inactive conformation을 갖도록 하는 독특한 작용기전 때문에 T315I를 포함한 TKI-불응성 BCR-ABL 돌연변이에서 효과가 있을 것으로 기대된다[38, 39]. 식물성 alkaloid인 omacetaxine는 단백질 합성의 억제제로 개발중인 약물로서 BCR-ABL/T315I 돌연변이를 대상으로 한 소규모의 2상 임상 시험에서 효과를 보였다[40]. Omacetaxine은 높은 빈도의 골수 억제를 보이며 기전이 잘 알려져 있지 않으므로 미세잔류병변을 제거하는데 보조적으로 사용될 수 있을 것이다 [41-43].

5) 가속기 또는 급성기의 치료

가속기 또는 급성기의 CML은 imatinib 600-800 mg을 사용하거나 imatinib 저항성 돌연변이를 가진 경우 2세대 TKI를 사용한다. 하지만 이러한 환자들에게서 치료 반응이 유지되는 기간이 짧으므로 TKI 사용 후 안정이 되면 동종조혈모세포이식을 시행하는 것이 권유된다. 1차 치료로 imatinib에 실패한 2차 치료로 dasatinib 또는 nilotinib을 사용한 후 동종조혈모세포이식을 시행한다. 따라서 이러한 환자들은 새롭게 개발되는 약제의 임상시험을 실시하는 것이 또 하나의 선택 사항이 될 수 있다.

4. 치료의 종료

오랜 기간 동안TKI를 사용하면 대부분의 환자에서 점차적으로 잔류 병소가 줄어들고 또 일부에서는 real-time quantitative polymerase chain reaction으로 검사하더라도 남아 있는 잔류 병소를 발견해낼 수 없게 된다[23, 24]. 하지만 치료를 중단하게 되면 질병은 수 주에서 수 개월 이내에 다시 나타나므로 현재까지는 약을 중단하지 않는 것이 일반적인 권고 사항이다. CML 환자에서 TKI 치료를 지속할 것이냐 아니면 위험 없이 끊을 수 있을 것이냐 하는 것은 오랜 기간 동안의 치료를 통한 부작용 측면뿐만 아니라 치료 비용의 측면에서도 중요한 문제이다. STopIMatinib (STIM) 연구는 2007년과 2009년 사이에 최소 3년간 imatinib을 복용하고 최소 2년간 BCR-ABL CMR을 안정적으로 유지하고 있는 환자 100명을 대상으로 치료를 중단하고 경과를 관찰하는 연구였다. 여기에서 12개월 이상 추적관찰된 69명의 환자 중 42명(61%)에서 재발하였고 그 중 40명은 6개월 이내, 1명은 7개월, 1명은 19개월에 재발하였다. 12개월째 지속적인 분자적 관해를 유지할 확률은 41%였다. 재발했던 모든 환자는 imatinib을 다시 투여했을 때 반응을 보여서 재발한 42명의 환자 중 16명에서는BCR-ABL이 감소하였고 26명에서는 지속적인 PCR 음성을 다시 획득하였다[44].

결론

지난 10여 년간 imatinib은 CP-CML로 진단된 환자의 치료에 획기적인 전기를 마련했으며 동종조혈모세포이식만이 유일한 완치 방법이었으나 완치에는 이르지 못한다 하더라도 약물을 꾸준히 복용함으로써 실질적인 완치의 효과를 보이는 것으로 CML을 치료하는 개념을 변경시켰다. 따라서 장기간 약물 사용으로 인한 부작용 및 내약성이 중요한 문제가 되었으며 임신 등과 관련한 문제 등 만성질환으로서의 CML 치료를 바라보게 되었다. 새롭고 보다 강력한 BCR-ABL 억제제를 통하여 세포유전학적 및 분자적 반응이 더 향상되고 치료 반응에 이르는 시간도 짧아짐으로써 임상적 결과가 향상될 것으로 기대된다. 향후에는 CML 치료에서 아직 장애로 남아 있는 T315I 돌연변이에 대한 약제도 효과를 기대해 볼 수 있을 것이다. 하지만 아직도 질병을 완치시킨다던가, 여러 개의 kinase

domain 돌연변이, BCR-ABL과 무관한 저항성을 이해해야 하는 등에 대한 도전이 남아있다. 또한 비교적 잘 조절되는 만성기에 비해 아직 가속기 및 급성기의 CML 치료에 대한 숙제도 남아있다. 지속된 연구를 통해 거의 모든 CML 환자의 질병이 잘 조절되고 삶의 질도 향상될 것으로 기대된다.

References

1. Reilly JT. Chronic Idiopathic Myelofibrosis. In Melo JV, Goldman JM, eds. Hematologic malignancies : myeloproliferative disorders. 1st ed. Berlin ; New York: Springer; 2007:252-76.
2. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990;247:824-30.
3. Kelliher MA, McLaughlin J, Witte ON, Rosenberg N. Induction of a chronic myelogenous leukemia-like syndrome in mice with v-abl and BCR/ABL. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87:6649-53.
4. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. Science 1990;247:1079-82.
5. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med 1996;2:561-6.
6. Kitano T, Ateshian GA, Mow VC, Kadoya Y, Yamano Y. Constituents and pH changes in protein rich hyaluronan solution affect the biotribological properties of artificial articular joints. J Biomech 2001;34:1031-7.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994-1004.
8. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52.

9. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.
10. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.
11. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-65.
12. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
13. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8.
14. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114:1126.
15. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim DW, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2010;28:424-30.
16. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:1634-42.
17. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2511-21.
18. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:398-404.
19. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol* 2010;28:392-7.
20. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:4933-8.
21. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.
22. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
23. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841-51.
24. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119:1123-9.
25. Gambacorti-Passerini C, Kim DW, Kantarjian HM. An ongoing phase 3 study of bosutinib (SKI-606) versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:208.
26. Marcucci G, Perrotti D, Caligiuri MA. Understanding the

- molecular basis of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukemia and the related mechanisms of resistance. Commentary re: A. N. Mohamed et al., The effect of imatinib mesylate on patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia with secondary chromosomal aberrations. *Clin. Cancer Res.*, 9: 1333-1337, 2003. *Clin Cancer Res* 2003;9:1248-52.
27. von Bubnoff N, Schneller F, Peschel C, Duyster J. BCR-ABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukaemia to STI571: a prospective study. *Lancet* 2002;359:487-91.
 28. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, Paquette RL, Kuriyan J, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002;2:117-25.
 29. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosee P, Muller MC, Lahaye T, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002; 16:2190-6.
 30. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, Arthur C, Taylor K, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood* 2002;99:3472-5.
 31. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-80.
 32. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354: 2531-41.
 33. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhatta K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542-51.
 34. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399-401.
 35. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65: 4500-5.
 36. Cortes J, Talpaz M, Bixby D et al. A Phase 1 Trial of Oral Ponatinib (AP24534) In Patients with Refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematologic Malignancies: Emerging Safety and Clinical Response Findings. *Blood* 2010;116:210.
 37. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J et al. Initial Findings From the PACE Trial: A Pivotal Phase 2 Study of Ponatinib in Patients with CML and Ph+ ALL Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I Mutation. *Blood* 2011;118:109.
 38. Eide CA, Adrian LT, Tyner JW, Mac Partlin M, Anderson DJ, Wise SC, et al. The ABL switch control inhibitor DCC-2036 is active against the chronic myeloid leukemia mutant BCR-ABL T315I and exhibits a narrow resistance profile. *Cancer Res* 2011;71:3189-95.
 39. Chan WW, Wise SC, Kaufman MD, Ahn YM, Ensinger CL, Haack T, et al. Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switch-control inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell* 2011;19:556-68.
 40. Cortes-Franco J, Raghunadharao D, Parikh P et al. Safety and efficacy of subcutaneous-administered omacetaxine mepesuccinate in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML) patients who harbor the Bcr-Abl T315I mutation. results of an ongoing multicenter phase 2/3 study. *Blood* 2009;114:644.
 41. Klag T, Hartel N, Erben P, Schwaab J, Schnetzke U, Schenk T, et al. Omacetaxine mepesuccinate prevents cytokine-dependent resistance to nilotinib in vitro: potential role of the common beta-subunit c of cytokine receptors. *Leukemia*. Forthcoming 2012.
 42. Coude MM, Luyckx O, Cariou ME, Maarek O, Dombret H, Cayuela JM, et al. Undetectable molecular residual disease after omacetaxine and nilotinib combination therapy in an

- imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia patient harbouring the BCR-ABL1 T315I gatekeeper mutation. *Br J Haematol* 2012;157:407-10.
43. Nicolini FE, Chomel JC, Roy L, Legros L, Chabane K, Ducastelle S, et al. The durable clearance of the T315I BCR-ABL mutated clone in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients on omacetaxine allows tyrosine kinase inhibitor rechallenge. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10:394-9.
44. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:1029-35.