

골수형성이상증후군에서의 임상진료지침

¹연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과, ²전남대학교 의과대학 화순전남대학교병원 소아과, ³서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과, ⁴울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과, ⁵인제대학교 의과대학 부산백병원 내과, ⁶서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과, ⁷전남대학교 의과대학 화순전남대학교병원 내과, ⁸울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과, ⁹국립암센터 특수암센터 소아종양클리닉, ¹⁰성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과, ¹¹순천향대학교 의과대학 순천향대학교병원 내과, ¹²건국대학교 의과대학 내과학교실, ¹³충남대학교 의과대학 내과학교실, ¹⁴가톨릭대학교 의과대학 성모병원 소아과, ¹⁵가톨릭대학교 의과대학 성모병원 진단검사의학과, ¹⁶성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과

정준원¹ · 국 훈² · 방수미³ · 이제환⁴ · 주영돈⁵ · 김인호⁶ · 김형준⁷ · 박찬정⁸
박현진⁹ · 안진석¹⁰ · 윤성수⁶ · 원종호¹¹ · 이흥기¹² · 정철원¹⁰ · 조덕연¹³
조 빈¹⁴ · 한경자¹⁵ · 민유홍¹ · 김선희¹⁶

The Clinical Guidelines for Myelodysplastic Syndrome

June-Won Cheong¹, Hoon Kook², Soo-Mee Bang³, Je Hwan Lee⁴, Yong-Don Joo⁵, Inho Kim⁶,
Hyeoung Joon Kim⁷, Chan-Jeoung Park⁸, Hyeon-Jin Park⁹, Jin Seok Ahn¹⁰, Sung-Soo Yoon⁶,
Jong-Ho Won¹¹, Mark Hong Lee¹², Chul Won Jung¹⁰, Deog-Yeon Jo¹³, Bin Cho¹⁴,
Kyoung Ja Han¹⁵, Yoo Hong Min¹ and Sun Hee Kim¹⁶

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, ²Department of Pediatrics, Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, ³Department of Internal Medicine, Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, ⁴Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ⁵Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, ⁶Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, ⁷Department of Hematology-Oncology, Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, ⁸Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ⁹Pediatric Oncology Branch, Specific Organs Cancer Center, National Cancer Center, ¹⁰Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, ¹¹Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, ¹²Department of Internal Medicine, Konkuk University College of Medicine, ¹³Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, ¹⁴Department of Pediatrics, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, ¹⁵Department of Laboratory Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, ¹⁶Department of Laboratory Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

The myelodysplastic syndromes (MDS) are characterized by ineffective hematopoiesis associated with multilineage cytopenias leading to serious morbidity or mortality, and the additional risk of leukemic transformation. The management of patients with MDS can be very complex and varies according to both the clinical manifestations in individual patients as well as the presence of complicating medical conditions. However, therapeutic dilemmas still exist for MDS due to the multifactorial pathogenetic features of the disease, its heterogeneous stages, and the elderly patient population. For these reasons, proper guidelines for management are necessary. This review describes the proper diagnosis for MDS, decision-making approaches for optimal therapeutic options that are based on a consideration of patient

접수 : 2007년 6월 13일, 수정 : 2007년 6월 14일

승인 : 2007년 6월 15일

교신저자 : 김선희, 서울시 강남구 일원동 50

☎ 135-710, 삼성서울병원 진단검사의학과

Tel: 02-3410-2704, Fax: 02-3410-2719

E-mail: sunnyhk@smc.samsung.co.kr

Correspondence to : Sun-Hee Kim, M.D., Ph.D.

Department of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center
50, Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-2704, Fax: +82-2-3410-2719

E-mail: sunnyhk@smc.samsung.co.kr

clinical factors and risk-based prognostic categories, and the use of recently available biospecific drugs such as hypomethylating agents that are potentially capable of abrogating the abnormalities associated with MDS. Proper indications and methods for transplantation, response criteria, management for iron overload for highly transfused patients and specific considerations for MDS in childhood are also described. All of these topics were discussed at the third symposium of AML/MDS working party on 3 March, 2007. (*Korean J Hematol* 2007;42:71-90.)

Key Words: Myelodysplastic syndrome, Guideline, Diagnosis, Hypomethylating agents, Transplantation, Response criteria, Iron chelating treatment, MDS in childhood

서론

골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)은 말초혈액의 범혈구 감소 소견과 골수 내 비효율적인 조혈(ineffective hematopoiesis) 및 조혈세포의 형성이상(dysplasia)을 특징으로 하는 클론성 조혈모세포질환으로서, 상기한 특징을 공유하는 여러 다양한 질병들의 집단으로 구성되며 결과적으로 골수기능의 부전을 보이는 질환으로 급성 백혈병으로 전환될 수 있는 난치성 혈액질환 중 하나이다. MDS는 하나의 질환이라기 보다는 다양한 임상적, 형태학적, 생물학적, 그리고 유전적인 특징을 가지는 질환군이며, 따라서 각각의 특성을 종합적으로 고려하여, 진단과 분류를 하고, 예후예측 지표 체계를 통하여 각 환자에 맞는 치료방침을 결정하는 것이 매우 중요하다. 하지만 진단에 사용되는 형태학적 형성이상소견을 주관적으로 정량화하는 문제점이나 동종조혈모세포이식술 외에 완치 목적으로 사용되는 치료방법의 부재로 인해 적절한 임상지침을 마련하기가 어려웠다. 그러나 최근 분류방법의 변화로 과거에 사용되어왔던 예후예측 체계의 보완이 필요하며 질병의 병리기전에 영향을 줄 수 있는 새로운 치료제들이 소개되고 있는 등 시대적으로 MDS의 진단과 치료에 많은 변화가 있어왔다. 이에 대한혈액학회 급성골수성백혈병/골수형성이상증후군(AML/MDS) 연구회에서는 2007년 3월 3일에 개최된 제3회 AML/MDS 연구회 심포지엄에서 ‘MDS에서의 임상진료지침’이라는 주제하에 MDS의 진단, 저메틸화 제제, 조혈모세포이식, 치료반응 기준, 수혈에 의한 철 과부하에 대한 치료 및 소아 MDS의 총 6개 세부주제에 대하여 6명의 발제자, 12명의 패널리스트, 그리고 130여명의 회원들이 참여하여 발표 및 토론을 통해 도출된 MDS의 임상진료지침에 관한 내용을 다음과 같이 정리하였다.

본론

1. MDS의 진단

MDS는 일반적으로 50세 이상의 고령에서 호발하나 젊은 연령에서도 발생할 수 있으며 환자 중 일부는 급성골수성백혈병으로 이행한다. 급성백혈병과의 감별기준은 말초혈액 또는 골수의 모세포(blast) 수가 20% 미만일 때로 정의되며, 최근에 사용되고 있는 국제보건기구(WHO)의 MDS의 분류는 다음과 같다(Table 1).^{1,2)}

1) WHO 분류에 따른 MDS의 진단에 대한 지침

(1) **일반적 진단지침:** MDS의 진단을 위해 기본적으로 말초혈액검사와 골수검사가 필요하며, 골수 검체의 질이 좋은 상태에서는 대부분 진단이 어렵지 않지만, MDS의 특징인 형성이상이 클론성 혈액질환 때문에서인지, 아니면 다른 원인에 의한 것인지는 감별하기 쉽지 않은 경우도 있다. 비타민 B12나 엽산 결핍 등의 영양결핍이나 비소 등의 중금속 중독 시에도 골수형성이상이 나타날 수 있고, 이외에도 선천성적혈구형성이상빈혈, 파보바이러스(parvovirus) B19 감염, 항암제 등 약제 투여 등으로도 골수형성이상 소견이 나타날 수 있다. 이들과 클론성 골수형성이상의 감별은 매우 중요하므로 세심한 병력채취 등이 필요한데 특히 모세포 증가가 없는 경우에는 더욱 그렇다. 최근에 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)이나³⁾ MDS working conference에서 나온 guideline은⁴⁾ 다음 (Table 2)과 같이 정리할 수 있고, 적어도 MDS의 최초 진단 시에는 이러한 검사항목들을 모두 포함하는 것이 필수적이라고 생각된다.

(2) **형태학적 진단을 위한 혈액검사:** MDS 진단을 위해서 말초혈액과 골수검사에서 형태학적으로 꼭 확인해야 할 소견은 형성이상의 유형과 정도, 모세포의 백분율 및 환상철적모세포(ringed sideroblasts)의 존재 유

Table 1. The WHO classification of myelodysplastic syndromes

Disease	Blood findings	Bone marrow findings
Refractory anemia (RA)	Anemia No or rare blasts <1×10 ⁹ /L monocytes	Erythroid dysplasia only <5% blasts <15% ringed sideroblasts
Refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS)	Anemia No blasts	Erythroid dysplasia only ≥15% ringed sideroblasts <5% blasts
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	Cytopenias (bicytopenia or pancytopenia) No or rare blasts No Auer rods <1×10 ⁹ /L monocytes	Dysplasia in ≥10% of cells in two or more myeloid cell lineages <5% blasts in marrow No Auer rods <15% ringed sideroblasts
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts (RCMD-RS)	Cytopenias (bicytopenia or pancytopenia) No or rare blasts No Auer rods <1×10 ⁹ /L monocytes	Dysplasia in ≥10% of cells in two or more myeloid cell lineages ≥5% ringed sideroblasts <5% blasts No Auer rods
Refractory anemia with excess blasts-1 (RAEB-1)	Cytopenias <5% blasts No Auer rods <1×10 ⁹ /L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 5~9% blasts No Auer rods
Refractory anemia with excess blasts-2 (RAEB-2)	Cytopenias 5~19% blasts Auer rods +/- <1×10 ⁹ /L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 10~19% blasts Auer rods +/-
Myelodysplastic syndrome, unclassified (MDS-U)	Cytopenias No or rare blasts No Auer rods	Unilineage dysplasia in granulocytes or megakaryocytes <5% blasts No Auer rods
MDS associated with isolated del(5q)	Anemia <5% blasts Platelets normal or increased	Normal to increased megakaryocytes with hypolobated nuclei <5% blasts No Auer rods Isolated del(5q)

Table 2. General guidelines of initial evaluation for MDS

Comprehensive history and physical examination
CBC with diff, reticulocyte count
Complete serum chemistry
BM aspiration and biopsy
Iron stain
Immunohistochemistry
Chromosome analysis including FISH
Exclusion of viral infections (HCV, HIV, CMV, EBV etc)
Serum B12 and RBC folate/methylmalonic acid and homocysteine
Iron studies: iron/TIBC/ferritin

무 등이다. 특히 형성이상의 정도를 정확하게 측정하는 것은 진단에 매우 중요하며 보통 10% 이상의 세포에서 형성이상소견이 관찰되는 경우에 의미 있는 것으로 판단하지만 이 비율에 대해서는 아직 이론의 여지가 있고, 또한 형성이상의 정도가 아주 약할 때는 형성이상의 유무조차 판단하기 어려울 때가 있다. 따라서 정확한 형성이상 계측을 위해서는 무엇보다도 잘 준비되고 잘 염색된 도말 표본이 필요한데, 항응고제가 들어가거나 채취된 후 2시간 이상 경과된 검체는 적당하지 않다. 모세포 계수에는 골수모세포(myeloblasts), 단모구(monoblasts), 거대핵모세포(megakaryoblasts)를 모

두 포함하는데, MDS에서 정확하게 모세포를 정의하는 것은 매우 중요하다. 왜냐하면 MDS의 모세포 백분율은 가장 중요한 예후인자로서 백혈병 이행 가능성을 가장 잘 나타내 주는 지표이기 때문이다. 철 염색에서는 환상철적모세포의 확인이 필요하다.

한편, MDS 진단에 골수생검 표본도 매우 유용하게 사용되는데, 면역조직화학염색(immunohistochemistry)을 이용한 CD34의 염색으로 모세포의 비정상적 집합 등을 잘 확인할 수 있고, 거대핵세포 계열의 형성이상 소견이나 골수섬유화의 확인, 또 ALIP (abnormal localization of immature precursors) 등의 확인 및 세포충실도의 결정은 골수생검 표본에서 보다 정확하고 많은 정보를 얻을 수 있기 때문이다. 또한 더 중요한 점은 MDS와 꼭 감별 진단해야 할 다른 골수질환을 배제하는 데에도 큰 유용성이 있다.

(3) 세포유전검사: 혈액종양의 진단에서 유전검사의 의미는 점점 더 중요해지고 있지만, 아직까지 MDS의 특이유전자가 밝혀져 있지 않아서 현재까지는 분자유전 검사방법보다는 세포유전검사가 진단에 주로 사용되고 있다. MDS 증례의 약 50~60%에서 염색체 이상을 보이는 것으로 알려져 있고, 이 중에는 특정 염색체 이상이 형태학적 이상과 연관이 되는 것도 있는데 예를 들면 5q 결손 시에 거대핵세포의 분열 수가 적어지면서 잘 알려진 임상특징을 보여, 이를 WHO 분류에서는 5q 단독결손 골수형성이상증후군(MDS associated with isolated del(5q) chromosome abnormality)으로 따로 분류하고 있다. 일반염색체 검사방법으로는 잘 검출되지 못할 정도의 작은 염색체 이상일 때는(cryptic abnormalities) FISH 검사가 권장되기도 한다. 현재까지 MDS에서 염색체 이상이 자주 관찰되는 부위, 즉 5q31, 7q31, CEP7, CEP8, 20q, p53 등의 여러 개의 표식자를 사용하여 FISH검사를 하면 예후 결정에 중요한 유전 정보를 얻을 수 있고, 또한 FISH 검사는 분열중기세포가 없는 경우에도 염색체 이상정보를 얻을 수 있는 커다란 장점이 있다. 염색체 검사는 검사자의 분석숙련도가 검사결과에 미치는 영향이 지대하므로 정도 관리가 매우 중요하다. 또한 진단 후 질병의 진행 상황을 보는데, 염색체 분석에서 클론성 진화(clonal evolution)를 보는 것도 큰 도움이 된다.⁵⁾

(4) 면역표현형 검사: CD34 양성 모세포의 수적 증가나 표면 항원의 이상유무, 유세포 분석기를 이용한 골수계 세포의 세포항원 표현이상이 형성이상의 중요한 증거라는 보고가 최근에 많이 쌓이고 있으며, 이를 이용해서 MDS를 진단할 수 있다는 보고도 많다.⁶⁾ 하지

만, 아직까지 세포표면 항원의 변화가 특이성을 가진 소견으로 보기 어렵다는 견해도 있고 또한, 이차적인 원인으로 형성이상을 보이는 경우, 예를 들면 자가면역질환 등에서도 비정상적 면역표현형을 보일 수 있는 것 등을 고려할 때, 아직까지 면역표현형 검사는 필수 진단방법으로 추천하기는 어렵고,⁵⁾ 진단이 어려운 경우 형성이상을 증명할 보조적인 방법으로의 사용이 권장된다. 앞으로 자세한 검사 방법에 대한 대단위, 다기관 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편, MDS 환자의 일부에서는 발작성야간혈색소뇨증(PNH)의 클론을 가지는 경우가 있으므로 유세포 분석기를 이용하여 이에 대한 검사를 첨가하는 것도 권장된다.

(5) 기타 검사들: MDS를 정확하게 진단하기 위해서는 다른 혈액질환과 감별 진단하는 것이 중요하고, 특히 형성이상을 특징적으로 보이는 거대적혈모구빈혈(megaloblastic anemia)과의 감별진단은 매우 중요하다. 이를 위해서는 혈청 비타민 B12와 적혈구 내 엽산 측정이 요구되는데, 검사결과와 임상양상이 잘 맞지 않는 경우가 많다. 현재 국내에서는 적혈구 내 엽산 대신에 혈청 엽산에 대한 검사가 주로 의뢰되는데, 적혈구 내 엽산이 음식섭취에 의한 영향이 적고 철분 결핍이 있을 때도 이용할 수 있기 때문에 거대적혈모구빈혈을 정확히 진단하려면 반드시 적혈구 내 엽산을 측정할 것을 권유한다. 한편 비타민 B12 결핍이 의심되는 환자에서도 혈중 농도는 감소되어 있지 않는 경우들이 종종 있는데, 이때는 요중 methylmalonic acid (MMA)를 측정하거나 혈중 homocysteine을 측정하는 것이 권장된다. 요 MMA 농도는 비타민 B12보다 훨씬 민감한 지표로 알려져 있고, 또한 엽산결핍 진단 시에도 엽산 측정보다 homocysteine을 측정하는 것이 진단적 유용성이 높은 것으로 알려져 있다.⁷⁾

2) MDS 진단이 어려운 임상경우에 대한 고찰

(1) 일시적이거나 이차적인 원인으로 형성이상을 보이는 질환과의 감별진단: 비타민 B12나 엽산결핍으로 생기는 거대적혈모세포빈혈의 경우, 비소나 알코올 등의 독성물질에 노출된 경우, 또는 항암제나 세포성장 촉진물질 등에 골수가 노출된 경우에도 형성이상을 보이는 세포가 유의하게 증가할 수 있다. 또한 일부 용혈성 빈혈에서는 골수에서 보상작용으로 진행되는 적혈구계 증식이 관찰될 때나 항암치료 후 골수가 재생되어 혈구가 한꺼번에 많이 증식할 때도 상당수의 전구세포는 일시적으로 형성이상을 보일 수 있다. 이러한 경우에 MDS와의 신중한 감별진단이 필요하다.⁵⁾

(2) 혈구감소증을 보이지만 혈구의 형성이상의 정도

가 매우 약해서 진단이 애매한 경우: 임상적으로 설명되지 않는 장기간의 혈구감소증은 MDS를 의심하여 골수검사를 시행할 적응증이 되는데, 이때 골수검사에서 형상이상이 확실하지 않으면 진단에 큰 어려움이 따른다. 대부분 이런 경우는 고령의 환자에서 많이 관찰되고 있으며, 골수검사에서는 적혈구계 세포에서만 약간의 형상이상 소견이 발견되는 경우가 많다. 이런 경우, 염색체 검사에서 클론성 이상이 발견되면 불응성 빈혈(refractory anemia, RA)로 쉽게 진단이 가능하지만, 그렇지 않으면 MDS로 진단하는 것에 문제가 있을 수 있다. 이런 질환군을 최근 MDS working group에서는 ICUS (idiopathic cytopenia of uncertain significance)로 정의하고, 이런 경우에는 비침습적 진단 방법을 이용하여 1~6개월 간격으로 규칙적으로 환자를 추적 관찰하면서 MDS가 좀더 강력히 의심될 때 골수검사를 재시도하는 것을 추천하고 있다.⁴⁾

(3) 저세포형성 MDS (hypocellular MDS): 대부분의 MDS는 정상 이상의 증가된 세포 충실도를 보이지만, 일부 환자군에서는 세포충실도가 정상보다 떨어져 있는 경우가 있다. 이 경우, 흡인도말 표본의 질도 만족스럽지 않아서 혈구세포의 형상이상을 관찰하는 것도 어려운 경우가 많고, 따라서 재생불량성빈혈과의 감별진단이 매우 어렵다. 이때는 CD34 양성 모세포의 계수가 감별진단에 도움이 되기도 한다. 즉, 재생불량성빈혈에서는 모세포 수가 심하게 감소하는데 반해, MDS에

서는 감소하지 않거나 오히려 증가한다. 한편, 저세포형성 MDS는 재생불량성빈혈과 임상적 특징을 공유하는 부분이 있는데, 이런 점은 두 질환이 비슷한 병인을 갖고 있을 가능성을 생각하게 한다. 예를 들면, 양쪽 질환에서 T 세포 매개 골수억제의 증거들이 관찰되고, 이런 경우에는 면역억제제 치료에 양쪽 다 반응하는 것으로 알려져 있다. 또한 PNH 클론 세포가 양쪽질환에서 관찰되기도 하며, 면역억제제 치료를 받은 재생불량성빈혈 환자 중 상당수가 10년 후에 MDS로 진행되기도 한다. 저세포형성 MDS와 재생불량성빈혈의 감별진단은 아직 풀리지 않는 숙제이다.⁵⁾

(4) 골수섬유화를 동반하는 경우: 일부 MDS는 골수섬유화를 동반하는데, 이 경우에는 적절한 골수 표본을 얻기 어려우므로, 골수섬유화를 동반하는 다른 질환과의 감별진단이 용이하지 않다. 특히 급성거핵세포백혈병, acute panmyelosis with fibrosis나 만성골수증식성질환과의 감별진단에 주의해야 한다.

2. MDS에서 저메틸화 제제(hypomethylating agent)의 치료지침

1) 작용 기전

세포 내에서 DNA methyltransferase (DMT)에 의해 유전자가 메틸화되면 유전자 발현을 억제하여 동면(silencing) 현상이 일어나며, 이는 가역적인 변화이다. DMT에 결합하여 작용을 억제하는 5-aza-cytidine

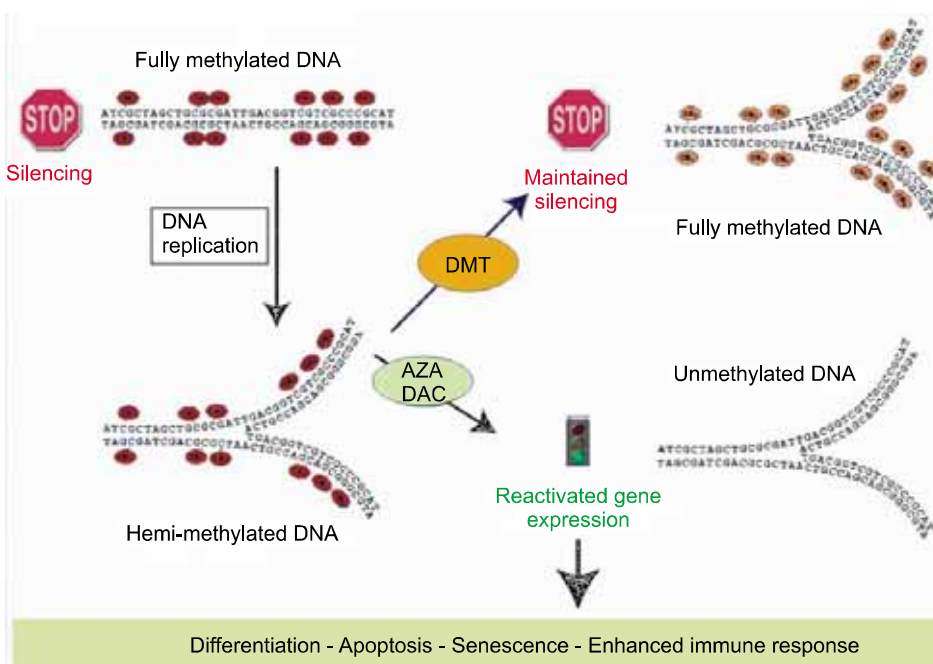


Fig. 1. The maintenance of methylation process (top) and reactivation of gene expression (bottom) by hypomethylating agents such as AZA (azacitidine) and DAC (decitabine).

(AZA)이나 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC)이 메틸화에 의해 동면상태인 종양 억제 유전자를 다시 활성상태로 만들면, 종양세포는 분화, 세포고사, 노화 등의 과정을 거쳐서 소멸된다(Fig. 1).⁸⁾ 세포주기 활성화를 억제하는 *p15* 유전자의 경우, 불응성빈혈(RA)/환상철적모구 불응성빈혈(RARS)에서는 32%, 모세포증가불응성빈혈(RAEB)/변형 모세포증가불응성빈혈(RAEB-t)/만성 골수단구성백혈병(CMMoL) 등에서는 58%가 메틸화되어 있어, MDS의 진행에 따라 메틸화도 증가하였다.⁹⁾

2) 임상연구의 결과

AZA 치료를 시행한 군과 보존적 치료만 시행한 군으로 나누어 진행된 임상 시험에서 AZA군의 반응률은 23% (완전관해 7%)였고 혈액학적 개선을 보인 환자는 37%로, 60%의 환자에서 치료로 인한 이득이 있었다. 반면 보존적 치료군에서는 5%의 환자에서 혈액학적 개선이 관찰되었다. AZA 치료를 진행한 횟수의 중앙값은 9회였고, 반응 기간의 중앙값은 15개월이었다. AZA 치료군에서 백혈병의 진행 혹은 사망까지의 기간의 중앙값은 23개월로 보존적 치료군의 13개월보다 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 있었다(Fig. 2A).¹⁰⁾ DAC를 이용한 다른 3상 연구에서는 DAC 치료군에서는 반응률이 17% (완전관해 9%)였고 혈액학적 개선은 13%의 환자에서 관찰되었다. 보존적 치료군에서의 반응은 관찰되지 않았다. DAC 치료를 진행한 횟수의 중앙값은 3회였고, 반응기간의 중앙값은 10.3개월이었다. DAC 치료군과 보존적 치료군에서 백혈병의

진행 혹은 사망까지의 기간의 중앙값은 12.1개월 대 7.8개월로 통계적으로 유의한 차이가 없었지만, International Prognostic Scoring System (IPSS)의 intermediate-2 (INT-2)/High 위험군만 따로 분석하였을 때 12.0개월 대 6.8개월로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 2B).¹¹⁾

3) MDS에서 저메틸화 제제의 적응증³⁾

(1) IPSS low 또는 intermediate-1 (INT-1) 위험군 중 빈혈이 erythropoietin 또는 antithymocyte globulin에 반응하지 않는 경우

(2) IPSS Low 또는 INT-1 위험군 중 빈혈과 함께 절대호중구수 $1,800/\mu\text{L}$ 미만의 호중구감소증 또는 혈소판 수 $100,000/\mu\text{L}$ 미만의 혈소판감소증이 있는 경우

(3) IPSS INT-2 또는 High 위험군 중 고령(50세 이상)이거나 활동도가 좋지 않거나(ECOG 2 이상), 장기 기능 장애로 인하여 동종 조혈모세포이식의 금기증에 해당하거나, 적절한 공여자가 없어서 동종조혈모세포 이식을 시행할 수 없는 경우

(4) CMMoL 및 RAEB-t는 두 가지 약제에 대한 반응이 위 적응증과 동일하므로 이식 등의 적극적인 치료법을 적용할 수 없을 경우에 시도할 수 있다.

(5) 염색체 5q의 소실이 있는 경우, lenalidomide가 세포유전학적 관해를 유도할 수 있으므로 우선적으로 고려해야 하나, 현재 국내에서는 사용할 수 없는 한계점이 있다.

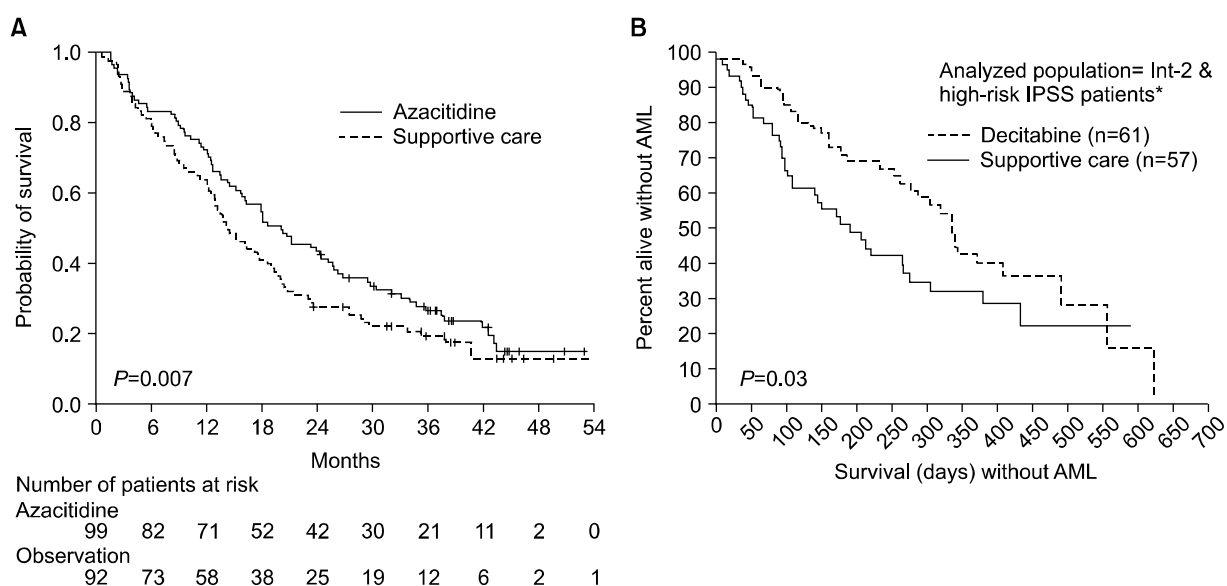


Fig. 2. Comparison of survival without leukemia between AZA (A) or DAC (B) treatment arm and supportive care arm and supportive care arm in two randomized phase III trials.

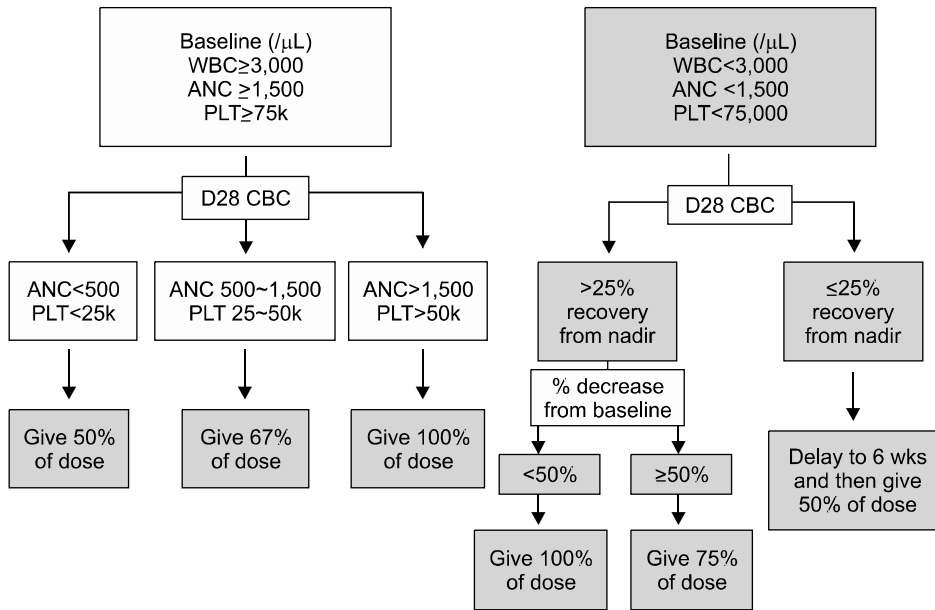


Fig. 3. Dosage modification according to the recovery of blood cell counts.

4) 약제 용량 및 투약 계획

AZA 및 DAC가 임상에서 사용되기 시작한 1970년대부터 1990년대까지는 주로는 최대독성용량에 근접한 용량으로 투여하여 이로 인한 DNA 합성장애를 일으키고 세포고사가 치료의 목적이 되었다. 그러나 유전자 발현을 조절하는 저메틸화 효과를 노린다면 이보다 수십분의 일의 용량으로 지속적으로 폭로하는 것이 도움이 될 것이다. 현재 추천되는 치료 용법 및 투약 방법 및 간격은 다음과 같다. AZA는 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 을 7일간 피하 주사하고 4주마다 반복하며, 2주기 투약 후 반응이 없을 경우 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 로 용량을 증량한다.¹²⁾ DAC는 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 을 1시간 정주하여 5일간 반복하며, 4주 간격으로 투약한다.¹³⁾ 치료 반응 평가는 4~6주기 투약 후 골수검사를 통해 확인하며 완전관해가 오면 추가로 3주기를 투약하고 종료하며, 부분관해나 혈액학적 개선을 보이는 경우에는 완전관해가 올 때까지 투약을 지속한다.¹⁰⁾

5) 이상 반응의 조절 및 용량 변경

3상 임상시험에서 두 가지 약제 모두의 주된 이상 반응은 골수억제에 따른 혈액학적 독성이었다. MDS 자체가 혈구감소증을 수반하므로 대조군의 빈도를 참고하여 환산하면, 치료에 따른 3~4도의 호중구 혹은 혈소판감소증은 약 40%에서 발생하였다. 따라서 치료 반응을 평가하는 4~6주기까지는 매주 혈액검사를 시행하는 것이 바람직하고 치료 반응이 있는지 확인한 후 치료를 진행하는 경우에도 격주로 혈액검사를 하는 것을 추천한다. 치료 예정일에 맞추어 혈구감소증이

Table 3. Current issues for preparing guidelines of stem cell transplantation for MDS

Indication for allogeneic transplantation
Optimal time for transplantation
Conditioning regimens
Donor selectino
Source of stem cells: BM or PB
Previous chemotherapy before transplantation
Indication for autologous stem cell transplantation

회복되지 않는 경우 다음의 지침대로 용량을 조절한다 (Fig. 3).¹²⁾ 아울러 신기능 이상 소견이 나타난 경우에는 용량을 50%로 줄여서 투여해야 한다.

3. MDS에서 조혈세포이식의 임상진료지침

1) MDS에서 조혈세포이식의 현안

MDS에서 조혈세포이식의 임상진료지침 마련을 위한 현안으로는 조혈모세포이식의 적응증 및 시기, 전 처치요법, 공여자의 선택, 조혈세포의 채집원, 이식 전 항암제요법의 역할, 자가조혈세포이식의 적응증 등이 있다(Table 3).

2) 조혈세포이식의 적응증에 관한 기존 진료지침

MDS 치료에 관한 진료 지침으로 가장 최근의 것으로는 NCCN 진료 지침(v.1.2007, www.nccn.org)이 있다. 이 중 조혈세포이식에 관하여는 IPSS의 INT-2 또는 high 위험군에 속하는 환자로, 집중치료(intensive therapy)가 가능하며 적절한 공여자가 있는 경우에 적응증

을 제시하고 있다. 영국에서 나온 진료지침은 IPSS INT-1 위험군에서는 동종조혈세포이식이 가능하고 적절한 공여자가 있는 경우, IPSS INT-2/High 위험군에서는 집중치료 후 완전관해 또는 좋은 부분관해 상태에 있으며, 적절한 공여자가 있는 경우에 동종조혈세포이식을 제시하고 있다.¹⁴⁾ 적절한 공여자가 없는 경우에는 자가조혈세포이식을 제시하였다. 이탈리아 혈액학회의 진료 지침을 보면 MDS로 진단 받은 55세 이하의 모든 환자는 환자와 형제의 HLA 검사가 요구되며, 56~65세의 경우 전신상태가 양호할 경우(ECOG 1-2) HLA 검사가 요구된다.¹⁵⁾ 동종조혈모세포이식은 IPSS INT-1, INT-2, High 위험군으로 55세 이하인 경우, IPSS Low 위험군으로 40세 이하이고, 심한 빈혈(혈색소 10g/dL 미만)이 있는 경우에, 비혈연이식은 40세 미만인 경우에, 자가조혈세포이식은 급성골수성 백혈병에 준한 치료 후 완전관해에 도달한 경우에 고려한다.

기존의 진료 지침들은 대부분 조혈세포이식의 적응증을 제시할 때 IPSS에 따른 위험군의 분류를 기본으로 하였다. 그러나 IPSS가 완전한 위험군의 분류법이 아니며, 다음의 문제점을 가지고 있다.^{16,17)} 첫째, IPSS는 비교적 오래된 기준이며, 새로운 약제 및 치료법이 개발되고 있는 점을 고려하면 좀 더 발전된 기준이 필요하다. 둘째, IPSS의 같은 위험군에 속한 환자도 다양한 질환의 경과와 예후를 보인다. 셋째, IPSS는 어느 일정 시점을 기준으로 판단하고 있으며 질환의 경과를 반영하지 못한다. 넷째, IPSS는 세포감소증보다는 백혈병의 진행에 더 많은 점수를 부여하고 있으나, 실제로 MDS 환자들의 사인은 백혈병보다는 세포감소증이 더 많다. 다섯째, 다양한 염색체변화들의 예후적 의미가 새롭게 알려지고 있다. 여섯째, IPSS는 서양 환자들에서 개발된 기준으로 동양 환자들에게는 잘 맞지 않을 수 있다.

3) 조혈세포이식의 시기에 관한 기존 연구 결과

MDS에서 조혈세포이식의 적절한 시기에 관한 연구로는 International Blood and Marrow Transplantation (IBMT) registry 등록환자와 Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)에서 이식 받은 환자들의 결과를 분석한 논문이 대표적이다.¹⁸⁾ 이 연구에서 IPSS Low 또는 INT-1 위험군은 질병이 진행할 때까지 이식을 연기하는 것이 가장 좋은 생존기간을 기대할 수 있었으며, IPSS INT-2 또는 High 위험군은 MDS 진단 후 즉시 이식을 시행하는 것이 가장 좋은 생존기간을 기대할 수 있었다.

4) 전처치요법의 선택

MDS의 조혈세포이식에서 골수제거성용량(myeloablative conditioning regimen, MC 요법)과 경감된 강도의 전처치요법(reduced intensity conditioning regimen, RIC 요법)을 비교한 전향적 무작위배정 연구 결과는 아직 없다. European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) registry의 후향적 분석에서는 3년 무진행생존율 및 전체생존율은 양군 사이에 비슷하였고, RIC군에서 비재발사망률은 적었으나 재발률은 높았으며,¹⁹⁾ FHCRC의 후향적분석 결과에서는 MC군(targeted busulfan- cyclophosphamide [BuCy])과 RIC군(low dose total body irradiation [TBI]±fludarabine) 사이에 3년 무진행생존율, 전체생존율 및 비재발사망률의 유의한 차이가 없었다.²⁰⁾ 그 외에 전처치요법에 관한 최근 연구 결과를 살펴보면, National Marrow Donor Program을 통한 비혈연이식의 결과에서 BuCy 요법이 다른 요법(주로 TBI를 포함)에 비해 무병생존율 및 전체생존율이 유의하게 높았으며,²¹⁾ 고용량 TBI를 포함하는 요법의 경우 일반적으로 이식관련사망률이 높았다.²²⁾ MC 용량의 busulfan을 포함하는 요법들로는 targeted oral BuCy,²³⁾ iv BuCy,²⁴⁾ iv busulfan-fludarabine (BuFlu)^{25,26)} 등이 있으며, 낮은 이식 후 100일 사망률 (2~12%)을 보고하고 있다. 최근에 다양한 RIC 요법이 좋은 결과를 보고하고 있는데, BuFlu+campath,²⁷⁾ low-dose TBI (200cGy×3)-pentostatin-photopheresis²⁸⁾, fludarabine-cytarabine-idarubicin vs. fludarabine-melphalan,²⁹⁾ TBI (400cGy)-cyclophosphamide-ATG³⁰⁾ 등이 있다.

5) 공여자의 선택

HLA가 일치하는 형제 공여자(matched sibling donor, MSD)가 있는 경우에는 우선적으로 고려되었지만, MSD가 없는 경우에 대안 공여자(alternative donor)를 이용하여 좋은 결과들이 보고되고 있다. 비혈연공여자를 high-resolution HLA typing에 근거하여 선택할 경우 MSD를 이용한 이식과 유사한 결과를 보였고,^{22,23)} 그 이외에 HLA 불일치 가족 공여자,³¹⁾ 제대혈을³²⁾ 이용한 이식의 결과도 보고되고 있다.

6) 조혈세포의 채집원: 골수 또는 말초혈액

골수와 G-CSF로 가동화된 말초혈액(G-PBMC)을 비교한 후향적 연구들 중 EBMT³³⁾ 및 FHCRC²³⁾ 결과 모두에서 치료 실패율은 G-PBMC가 낮고, 급성이식편대숙주질환은 비슷하며, 만성이식편대숙주질환은 G-PBMC에서 높았다. 이탈리아 혈액학회 진료지침¹⁵⁾에서는 골수보다 G-PBMC를 선호하고 있다.

Table 4. Clinical guideline of stem cell transplantation for MDS

Selection of patients	Should be individualized
Criteria	IPSS or WHO. Newer classification may be needed.
Age	65 years (60 years with unrelated donor) or younger
Timing of transplantation	Low risk: delayed until progression High risk: soon after diagnosis
Conditioning regimen	Low risk, old age, comorbid condition: RIC>MC High risk: MC is preferred in young patients with good performance MC regimen: Busulfan-based>TBI-based RIC regimen: various, no one preferred
Donor selection	Matched sibling donor is preferred. Matched unrelated or mismatched familial donor, or cord blood can be considered.
Hematopoietic cell source	High risk, RIC: BM<G-PBMC
Pre-transplant chemotherapy	High risk: Newer agents can be considered.
Autologous transplantation	High risk patients in CR after chemotherapy

Abbreviations: IPSS, International Prognostic Scoring System; low risk, BM blast<5% or IPSS Low/INT-1 risk group; RIC, reduced intensity conditioning; MC, myeloablative conditioning; TBI, total body irradiation; BM, bone marrow; G-PBMC, G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cell.

7) 이식 전 항암제요법의 역할

진행된 MDS에서 이식 전 항암제요법의 역할에 관한 전향적 무작위배정 연구 결과는 없으며, 이식 전 항암제요법의 역할에 관한 후향적 연구 결과들은 서로 상반된 결론을 보이고 있다.³⁴⁾ 최근 새로운 약제들이 개발되고 있으며, 이러한 약제들을 이용한 이식 전 항암제 치료에 대한 시도들이 이루어지고 있다.³⁵⁾

8) 자가조혈세포이식의 적응증

항암제 치료 후 완전관해 상태에 있는 환자에서 시행할 수 있다.^{16,35,36)}

9) 국내 환자들을 위한 MDS의 조혈세포이식의 임상 진료지침

아직은 국내 연구 결과가 미진하며, 향후 전향적인 다기관 공동 연구의 필요성을 절감하였다. 기존의 임상연구결과를 바탕으로 토론이 있었으며, 일부 제한적이지만 다음과 같은 지침을 정하였다(Table 4). 조혈세포이식의 적응증은 환자 개개인의 연령, 수행능력상태, 질환의 상태, 공여자 등을 고려하여 판단하여야 하며, 연령은 65세(비혈연이식은 60세)까지 가능하다. 조혈세포이식의 적응증을 판단하기 위하여 IPSS나 WHO 분류법보다 좀 더 개선된 기준이 필요하다. 조혈세포이식의 시기는 저위험군(골수 내 모세포<5% 또는 IPSS Low/INT-1 위험군)의 경우 질병이 진행할 때까지 이식을 연기할 수 있겠으며, 고위험군의 경우에는 가능한 빨리 이식하는 것을 권장한다. 전처치요법은 저위험군, 고령, 또는 다른 질환을 앓고 있는 경우에는

RIC 요법을 권유하며, 고위험군의 젊고 수행능력이 좋은 환자에게는 MC 요법을 권유한다. 비혈연이식의 경우에는 RIC 요법을 고려할 수 있다. MC 요법의 경우 TBI를 포함하는 요법보다는 BuCy 또는 BuFlu 요법을 권유한다. RIC 요법의 경우 다양한 요법이 사용될 수 있으며, 특정 요법의 우수성에 대한 유의한 증거는 없다. 공여자로 MSD가 없는 경우에는 high-resolution HLA typing에 근거한 비혈연공여자나 HLA 불일치 가족 공여자를 고려할 수 있다. 조혈세포의 채집원으로는 재발률이 높은 고위험군 환자와 RIC 요법에서는 G-PBMC를 권유하며, 그 외의 경우에는 골수를 권유한다. 이식 전 항암제요법의 역할에 대하여는 아직 규명된 바가 없으나, 고위험군의 경우 저메틸화제 등의 새로운 치료법을 시행할 수 있으며, 이에 대한 전향적 연구가 필요하다. 자가조혈세포이식은 고위험군이면서 적절한 공여자가 없고 완전관해 상태인 경우 시행할 수 있다.

4. MDS에서 반응기준(response criteria)

1) 2000년 International Working Group (IWG) 평가 기준

MDS에서 표준화된 반응기준은 치료결과 평가, 환자 및 질환특성에 따른 치료 세분화, 임상시험들간의 상호비교를 가능케 한다. 2000년 IWG에서 제안된 평가 기준은 1) 위험도에 근거한 치료목표 설정, 2) 반응의 정량적, 정성적인 요소들 기재 시 가변적인 정의들로

인한 어려움 해결, 3) MDS의 모든 아형에서 임상적으로 의미있는 반응들을 확인시켜 주었다.³⁶⁾ MDS에서 치료 선택은 IPSS 위험기준, 나이 및 활력징후에 근거하고 있다. 저위험군 치료목표는 세포감소증의 조절과 삶의 질 향상에 있지만, 고위험군 치료목표는 질환 자연경과를 변화시키는 것이고, 강력한 화학요법이나 조혈모세포이식술 등의 고강도요법과 azacitidine 저장도요법이 각각 사용된다.³⁷⁾ 치료목표에 근거한 IWG 평가기준은 1) 질환 자연경과 변화, 2) 세포유전학적 반응, 3) 혈액학적 개선, 4) 삶의 질로 구분하여 이루어졌다. 질환 자연경과 변화 기준에서 완전반응은 말초혈액소견 8주간 유지, 형성이상증 없이 골수모세포 5% 미

만, 호중구 $1,500/\mu\text{L}$, 혈색소 11g/dL , 혈소판 $100,000/\mu\text{L}$ 일 때로 정의하였다. 완전반응 기준에 대한 논쟁에서 형성이상증은 주관적이고, 임상적인 타당성이 결여되어 있으므로 형성이상증에 상관없이 완전반응이 정의되어야 한다고 수정안이 제시되었다. 반응유지기간은 고위험군에서 4주, 저위험군 8주로 각각 나누어져야 하고, 부분반응 기준에서 IPSS 위험기준 감소가 포함되는 것은 문제가 있으므로 제외되었다. 혈액학적 개선이 없는 골수완전반응이 새로운 반응기준으로 제시되었다. 호중구 회복기준은 급성골수성백혈병과 MDS의 반응기준과 동일한 수준에서 보는 것이 혼란을 최소화할 수 있으므로 $1,000/\mu\text{L}$ 이상으로 정의하

Table 5. Proposed modified International Working Group response criteria for hematologic improvement

Category	Response criteria (responses must last at least 4 wk)
Complete remission	Bone marrow: $\leq 5\%$ myeloblasts with normal maturation of all cell lines Persistent dysplasia will be noted* Peripheral blood Hgb $\geq 11\text{g/dL}$ Platelets $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ Neutrophils $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ * Blasts 0%
Marrow CR [†]	Bone marrow: $\leq 5\%$ myeloblasts and decrease by $\geq 50\%$ over pretreatment*
Failure	Peripheral blood: if HI responses, they will be noted in addition to marrow CR* Death during treatment or disease progression characterized by worsening of cytopenias, increase in percentage of bone marrow blasts, or progression to a more advanced MDS FAB subtype than pretreatment
Relapse after CR or PR	At least 1 of the following: Return to pretreatment bone marrow blast percentage Decrement of $\geq 50\%$ from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets Reduction in Hgb concentration by 1.5g/dL or transfusion dependence
Cytogenetic response	Complete Disappearance of the chromosomal abnormality without appearance of new ones Partial At least 50% reduction of the chromosomal abnormality
Survival	Endpoints: Overall: death from any cause Event free: failure or death from any cause PFS: disease progression or death from MDS DFS: time to relapse Cause-specific death: death related to MDS

Deletions to IWG response criteria are not shown. To convert hemoglobin from grams per deciliter to grams per liter, multiply grams per deciliter by 10.

Abbreviations: MDS, myelodysplastic syndromes; Hgb, hemoglobin; CR, complete remission; HI, hematologic improvement; PR, partial remission; FAB, French-American-British; AML, acute myeloid leukemia; PFS, progression-free survival; DFS, disease-free survival.

Dysplastic changes should consider the normal range of dysplastic changes (modification). *Modification to IWG response criteria.

였다. 장기간 지속적인 치료 후 효과가 나타나는 경우 일시적인 세포감소나 수혈요구 등은 반응기준에서 허용되어야 한다. 세포유전학적 반응은 major와 minor로 각각 구분이 되었지만, 이 기준은 만성골수성백혈병에서 사용되는 것이다. 급성백혈병에서는 complete, partial로 구분하므로 MDS도 이와 같이 하였다(Table 5). 혈액학적 개선은 적혈구, 호중구, 혈소판 반응에 대해 major와 minor로 각각 구분하였지만, minor반응은 임상증상 개선에 대한 의미가 불확실하고 오히려 새로운

치료법에 대해 잘못된 편견을 제시할 수도 있다. 그러므로 major로 통일하여 사용하도록 권장하고 있다. 수혈의존성, 비의존성 여부는 혈색소 9g/dL 이하에서 1.5 g/dL 이상의 증가 또는 8주간 4단위 이상의 적혈구 수혈 감소를 기준으로 하였다(Table 6).

2) 2006년 IWG 평가기준의 임상적용

Azacitidine, decitabine, arsenic trioxide, farnesyl-transferase inhibitor tipifarnib (R115777) 등의 약제들을 사용한 고위험군 대상 임상시험에서 2006년 IWG

Table 6. Proposed modified International Working Group response criteria for hematologic improvement

Hematologic improvement	Response criteria (responses must last at least 8 wk)*
Erythroid response (pretreatment, <11g/dL)	Hgb increase by ≥ 1.5 g/dL Relevant reduction of units of RBC transfusions by an absolute number of at least 4 RBC transfusions/8 wk compared with the pretreatment transfusion number in the previous 8 wk. Only RBC transfusions given for a Hgb of ≤ 9.0 g/dL pretreatment will count in the RBC transfusion response evaluation*
Platelet response (pretreatment, <100 $\times 10^9$ /L)	Absolute increase of $\geq 30 \times 10^9$ /L for patients starting with $> 20 \times 10^9$ /L platelets Increase from $< 20 \times 10^9$ /L to $> 20 \times 10^9$ /L and by at least 100%*
Neutrophil response (pretreatment, <1.0 $\times 10^9$ /L)	At least 100% increase and an absolute increase $> 0.5 \times 10^9$ /L*
Progression or relapse after HI	At least 1 of the following: At least 50% decrement from maximum response levels in granulocytes or platelets Reduction in Hgb by ≥ 1.5 g/dL Transfusion dependence

Deletions to the IWG response criteria are not shown. To convert hemoglobin levels from grams per deciliter to grams per liter, multiply grams per deciliter by 10.

Abbreviations: Hgb, hemoglobin; RBC, red blood cell; HI, hematologic improvement.

Pretreatment counts averages of at least 2 measurements (not influenced by transfusions) ≥ 1 week apart (modification). Modification to IWG response criteria. *In the absence of another explanation, such as acute infection, repeated courses of chemotherapy (modification), gastrointestinal bleeding, hemolysis, and so forth. It is recommended that the 2 kinds of erythroid and platelet responses be reported overall as well as by the individual response pattern.

Table 7. Remission rates according to the International Working Group response criteria

Treatment	No. patient	IWG response								
		IPSS (%)				% hematologic response			Median survival, mo	%HI-major
		Low	Int1	Int2	High	Overall	CR	PR		
Azacitidine	99	5	53	23	17	11	10	1	20	36 (+minor)
Decitabine	89		31	43	26	17	9	8	22.3/13.3	13
Tipifarnib	82		17	39	44	12	7	5	11.9	22
Arsenic	101	NA	39	NA	61	1	1	0	NA	20

Abbreviations: IWG, International Working Group; IPSS, International Prognostic Scoring System; CR, complete remission; PR, partial remission; HI, hematologic improvement; Int1, IPSS intermediate-1; Int2, IPSS intermediate-2; TTL, time to leukemia; NA, not available.

평가기준을 이용하여 관해율을 비교하였다(Table 7).³⁷⁾ Lenalidomide 연구에서 List 등은 MDS 최종평가 기준으로 세포유전학적 반응을 사용하였고, 이것이 임상적으로 의미가 있음을 보여주었다.³⁸⁾ 또한 decitabine 연구에서도 세포유전학적 반응을 이용하여 고위험, 저위험군 양군 모두에서 MDS 반응기준으로 의미가 있음을 보여주었다.³⁹⁾ 세포감소에 대한 혈액학적 개선은 erythropoietin, darbepoietin alfa, thalidomide, arsenic trioxide, valporic acid, antithymocyte globulin 등을 이용한 연구에서 다양한 반응들을 보여주었다.⁴⁰⁾ Azacytidine을 이용한 연구에서 삶의 질이 의미있게 향상됨을 관찰할 수 있었고, 평가의 기준으로 EORTC CC30 질문표를 사용하였다.⁴¹⁾

3) 토의 사항

1) 반응평가를 위한 골수검사의 시기에 대해서는 환자등록 2주 전, 이후 매8주마다, 최종적인 검사는 16주 후에 시행하고 6개월 단위로 세포유전학적인 평가를 내리자는 의견이 있었고, 2) 골수세포유전학적 검사 시 FISH와 고전적 염색체검사의 동시 시행여부에 대해서는 세포유전학적 완전반응은 FISH를 사용한 경우에 확정적으로 평가를 내릴 수 있다는 의견이 있었다. 3) 형성이상증을 배제하고 반응을 평가하는 이유에 대해서는 형성이상증이 비교적 흔하게 나타날 수 있지만, 형성이상증의 회복은 드물고, 또한 혈액학적 개선과 별로 연관성이 없기 때문이라는 설명이 있었다. 4) 골수검사의 평가방식에 대해서는 서로 다른 두 명의 연구자에 의해 따로 평가되어야 한다는 의견이 있었으며, 5) 향후 반응평가에서 추가로 고려되어야 할 부분에 대해서는 과거 연구들은 저위험군, 고위험군의 구분 없이 치료반응을 평가하였지만, 이후 새로운 연구들은 저위험군, 고위험군으로 구분하여 치료반응을 평가하는 것이 필요하다는 의견이 있었다. 6) 골수검사를 시행하지 않은 환자에서 진단과 반응의 평가는 삶의 질과 혈액학적 개선을 반응의 평가로 이용해야 한다는 의견이 있었다. 2000년과 2006년 수정된 IWG 평가기준간의 불일치 요소들로 2000년 혈액학적 개선은 major 반응 혈색소 2g/dL 이상 증가, minor 반응 1~2g/dL 증가로 구분되었지만, 2006년 혈색소 1.5g/dL 이상 증가로 수정되었다. 완전 또는 부분 반응 후 재발 기준은 2000년 혈색소 2g/dL 이상 감소에서 2006년 혈색소 1.5g/dL 이상 감소로 바뀌었다. 그리고 부분반응 정의는 2000년 FAB 아형 downgrade가 포함되었다가 2006년에는 삭제되었다. 그러나 실패 정의에는 FAB 아형 advance가 계속 포함되어있다. 이것은 반응과 실패

정의 기준에 있어 FAB 아형 변화를 계속해서 포함시켜야 하는 것인지에 대해 의문을 제기하고 있다.

4) 새로운 제안

2007년 AML/MDS 연구회 심포지엄에서 임상진료 지침으로 2006년 MDS IWG 평가기준에 추가하여 질병 진행까지 걸린 시간, 치료관련 사망, 감염감소, 입원기간감소, 혈소판수혈감소 등을 반응기준에 포함시킬 수 있을지를 제안하였다.

5. 수혈로 인한 철 과부하(iron overload)와 철 킬레이트 치료 지침

1) 생체 내 철 균형

철은 활동적 대사형태 또는 저장형태로 체내에 분포되어 있는데 주로 적혈구 내 혈색소나 근육세포 내 미오글로빈 등의 헴 복합체와 세포 내 여러 효소의 주요한 구성요소로 다양한 생리과정에 작용하게 되며, 이중 가장 중요한 체내 작용은 산소 운반과 세포호흡이라고 할 수 있다. 하지만 철 대사 과정 중 발생하게 되는 철의 자유라디칼(free radical)은 세포막, 단백질, 또는 유전자 구조를 공격하여 손상을 입힐 수 있기 때문에 철의 균형은 세포기능 유지에 매우 중요하다. 적혈구조혈과정에 사용되지 않은 나머지 철은 트랜스페린에 의해 두 형태의 저장소로 전달된다. 첫 번째 저장소는 가장 중요한 페리틴(철을 중심으로 형성되어 있는 단백질들의 불균질적 구성체)으로 수용성이고 적혈구, 혈청, 간세포, 골수 및 비장에 존재하는 활동성 저장소이다. 조직 내에 존재하는 페리틴 저장소는 매우 불안정하여 철에 대한 신체의 어떤 요구에도 쉽게 반응하는 반면 혈액 내에서 순환되는 혈청 페리틴은 단백질 분해(세망내피)계에서 기원되며 순환되는 페리틴의 농도는 체내 저장량과 평형을 이룬다(1ng/mL=저장소 내 철 8mg). 두 번째 저장소는 혈철소로 비교적 비수용성이고 주로 간의 Kupffer cell과 골수 내 대식세포에 저장된다.

체내에서 필요한 철분의 약 95%는 세망내피계에서 파괴되는 적혈구로부터 재사용되기 때문에 나머지 약 5%의 철분만 외부에서 공급 받게 된다. 성인남자는 피부 및 장점막의 탈락을 통해 매일 약 1mg 정도를 손실하기 때문에 매일 약 1mg 정도의 철분을 섭취해야 하며, 성인여성 중 가임기 여성의 경우에는 생리로 인한 손실이 추가되므로 이보다 많은 매일 약 1.4~2mg 정도의 철분을 흡수해야 철 균형을 유지할 수 있다. 철은 정상적으로 음식을 통하여 흡수되며 간이나 신장을 통한 배출 기전은 따로 가지고 있지 않으나 남자의 경우

장이나 점막세포의 박리를 통해 소량 배출되며 여성의 경우에는 이 외에 생리를 통한 출혈로 일부 배출하게 된다. 건강한 성인의 경우 체내에 약 2~4g의 철을 가지고 있으며, 신체크기와 철 저장소 크기의 차이로 여자에 비해 남자가 조금 더 많은 철을 가지고 있다. 피부 및 장점막의 탈락 이외에는 철을 제거하는 자체 기전이 없기 때문에 반복적인 수혈 등으로 인하여 과잉 철이 들어오게 되면 이를 배출하지 못하고 그대로 몸 속에 축적하게 되며 결과적으로 생체 내 철 균형이 깨지게 된다.⁴²⁾

2) 철 과부하의 임상적 의의

하루에 필요한 철분보다 더 많은 양의 철분이 체내로 흡수되는 상황에서는 체내 철 저장량이 과잉으로 증가하는 철 과부하가 발생하게 되는데, 과부하된 철은 여러 조직의 손상을 일으키며 결과적으로 여러 장기의 부전을 초래하는 혈색소침착증(hemochromatosis)이라는 질환으로 발전하게 된다. 이러한 철 과부하를 일으키는 원인으로는 1차적으로 유전성 철 과부하와 2차적인 후천성 철 과부하가 있다. 전자의 대표적 질환인 유전성 혈색소침착증은 HFE 유전자의 결함으로 체내 흡수되는 철의 조절능력의 장애로 인해 발생하는 선천성 질환이며, 후자의 원인으로는 위장관을 통하여 철의 흡수가 증가한 경우나 철분제제의 과다투여, 또는 잦은 수혈을 통하여 철을 함유하고 있는 적혈구가 반복적으로 투여되는 경우로 만성적으로 수혈을 시행받게 되는 재생불량성빈혈, MDS, PNH, 무적혈구혈증, 지중해성빈혈, 겸상적혈구빈혈 등의 다양한 혈액질환들이 주된 원인 질환들이다.⁴³⁾

3) 철 과부하에 의한 손상

철 과부하 시 세포와 장기에 손상을 주는 주범은 트랜스페린과 결합하지 못하고 유리형태로 존재하는 철로 이 과잉의 철이 조직 내에 축적되고 조직 내에 증가된 철은 유해한 산소유리기의 생성을 촉진시킴으로써 세포손상을 야기하게 된다.⁴⁴⁾ 철 과잉으로 인한 주된 손상 장기는 다음과 같다.

(1) **간:** 철의 주된 저장장기인 간은 철 과잉 시 가장 먼저 영향을 받는 장기들 중 하나로 철 과잉으로 인해 증상이 나타난 환자의 약 95% 이상에서 간종대가 관찰된다. 이러한 간종대는 이차적으로 간경변으로 진행하며 경우에 따라 간암발생의 원인으로 작용한다. 특히 우리나라는 B형 간염바이러스 감염이 많기 때문에 간염보균자에게서 철 과잉으로 인한 간손상이 발생하는 경우에는 간 기능 저하가 가속화될 수 있다. 임상적으로는 간 조직검사나 MRI 촬영을 통하여 측정할 수 있

는 간 내 철농도치가 환자의 생존율에 영향을 주는 예후인자로 작용하기 때문에 철 과잉이 의심되는 환자에게서 정기적인 측정이 필요하다.^{44,45)}

(2) **심장:** 심질환은 철 과잉으로 인한 사망의 가장 흔한 원인으로 이 중 가장 흔한 질환은 울혈성심장근육병증이며 이 외에 심장막염, 부정맥, 제한성 심장근육병증 및 협심증 등 다양한 심장질환이 발생할 수 있다. 철 과잉으로 인해 심근세포 내 축적된 철분은 심한 섬유증을 유발하게 된다. 하지만 심근 내 철분 농도만으로는 철 과잉으로 인한 심질환의 발생과 사망가능성을 예측하기 어렵기 때문에 철 과잉 환자에 대해서는 정기적으로 심기능에 대한 평가가 필요하다.⁴⁴⁻⁴⁶⁾

(3) **내분비 장기:** 뇌하수체, 갑상선, 부갑상선, 췌장, 생식기관 등 다양한 내분비 장기가 철 과잉에 의해 손상 받게 되는데 대부분 기능저하의 형태로 나타난다. 특히 췌장기능의 장애로 인한 당뇨의 발생이나 불임 등이 임상적으로 중요하다.^{44,45)}

4) 철 과부하의 진단

철 과부하를 정확하게 진단하고, 철 과부하로 인한 장기손상을 예측할 수 있으며, 나아가 효과적인 철 과부하의 치료 정도를 확인하기 위해서는 체내 철 과부하 상태를 측정할 수 있는 진단법이 필요하다. 일반적으로 체내 철, 특히 저장철의 양을 확인하기 위해 혈청 페리틴 측정법과 간내 철 농도 측정법이 사용된다.⁴⁷⁾

(1) **혈청 페리틴 측정:** 혈청 페리틴은 일반적으로 신체 내에 축적된 철의 양을 반영하는 물질로 일반혈액검사로 쉽게 측정할 수 있기 때문에 임상에서 가장 보편적으로 사용되는 방법이다.⁴⁸⁾ 이미 혈청 페리틴 치와 간내 철농도와 의 상관관계가 보고되었지만 철 과부하 외에도 감염 등의 신체 상태에서도 혈청 페리틴 치가 상승할 수 있기 때문에 이에 대한 감별이 필요하다.⁴⁵⁾

(2) **간내 철 농도 측정:** 간은 과잉의 철이 저장되는 주요 저장소이며 철 과부하로 인한 손상이 유발되어 이와 연관된 사망률 증가와 연관된 표적 장기이기 때문에 다양한 방법으로 간내 철 농도를 측정해왔다.^{47,49)} 이중 현재 사용될 수 있는 대표적인 세 가지 방법은 간조직검사, 초전도양자간섭소자(SQUID) 및 자기공명영상법(R2-MRI)이다.⁴⁷⁾ 이 중 간조직검사는 가장 정확하게 간내 철 농도를 측정할 수 있는 정량적 분석법이지만 조직 채취를 위해 침습적 검사 방법을 사용하기 때문에 출혈 등의 위험이 따르며, 특히 MDS와 같이 혈소판감소증이 흔히 동반되는 질환에서는 제한점이 있다. SQUID는 비침습적인 영상진단법이지만 현재 전세계에서 4기관에서만 시행이 가능하기 때문에 지

역적인 제한점으로 국내에서는 사용할 수 없으며 기존의 자기공명영상기기를 이용하여 촬영할 수 있는 R2-MRI이 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

5) 철 킬레이트 치료

체내에 과부하된 철과 결합하여 비독성 형태로 소변 또는 대변으로 철을 제거하는 철 킬레이트 치료는 선천적 또는 후천적 원인으로 인한 다양한 철 과부하 환자의 생존율과 삶의 질을 향상시키는 치료로 알려져 있다.⁵⁰⁾ 이상적인 철 킬레이트 치료제의 조건으로는 3가 철에 대한 높은 친화력, 조직이나 세포의 강한 침투력, 보다 용이한 투여방법, 높은 생체 내 이용률, 긴 반감기, 보다 낮은 독성, 그리고 궁극적으로 흡수되는 철의 양보다 배출되는 철의 양이 많은 음성 철 균형을 이룰 수 있는 것이다. 현재 사용되는 대표적인 킬레이트 제제는 deferoxamin, deferiprone, 그리고 deferasirox 등이다. Deferoxamine은 반복적인 수혈을 시행 받는 만성빈혈환자에서의 철 과부하 치료제로 30년 이상 사용된 약제로 여러 보고들에서 효과를 입증 받았으나 주 5~7회로 하루 8~12시간 동안 피하 또는 정맥주사를 해야 하는 어려움으로 실제 임상에서 쉽게 처방되지 않고 있다. Deferiprone은 경구투여가 가능하나 아직 낮은 철결합능과 무과립구증이라는 치명적인 합병증이 보고된 바 있다. 가장 최근에 출시된 deferasirox는 중간정도의 철결합능을 가지며 하루 한번 복용이 가능한 경구 투여제제로 지중해빈혈환자를 비롯한 다양한 철 과부하 상태에서의 효과가 보고되고 있다.⁵¹⁾

6) MDS 환자에서의 철 과부하

MDS는 만성적인 빈혈로 반복적인 수혈요법이 시행되는 대표적인 혈액질환으로 환자의 생존기간이 긴 경우 철 과부하로 인한 다양한 임상증상이 나타날 수 있으며 철 과부하로 인한 장기부전은 사망원인 중 하나이다. 특히 최근에 발표되고 있는 여러 새로운 약제들에 의한 생존율 향상이 기대되고 있기 때문에 철 과부하는 더욱 많은 관심을 받고 있다. 현재까지 MDS에서의 철 과부하에 대해 가장 많이 논의된 사항은 어떤 MDS 환자가 치료 대상이며 어느 정도의 철 과부하 시 치료를 시작하고 치료 후 효과 판정을 어떠한 방식으로 시행하겠느냐는 점이다. 2005년도에 발표된 consensus statement에서는 IPSS Low 또는 INT-1 위험군에 속하거나 WHO 분류법상 RA, RARS, 또는 5q- 증후군에 속하여 상대적으로 장기생존이 가능할 것으로 판단되는 저위험군 MDS 환자를 철 과부하 치료의 대상으로 삼았다. 조혈모세포 이식을 통하여 완치목적의 치료를 시행예정인 환자 역시 대상으로 하였으며 치료가

필요한 철 과부하는 혈청 페리틴이 1,000~2,000ug/L 이상일 때나 의미있는 조직 또는 장기손상이 확인된 경우로 하였다. 체내 철에 대한 검사는 진단 시부터 수혈요구량에 따라 일정한 간격(적어도 3개월마다)으로 시행하는 것을 권장하였고 검사 방법으로는 혈청 페리틴, 트랜스페린 포화도 및 간에 대한 자기공명영상법을 권장하였다.⁵²⁾

2007년에 발표된 NCCN 지침에서도 철 킬레이트 치료에 대해서는 수혈을 20~30단위 이상 시행받은 환자 중 특히 IPSS Low 또는 INT-1에 해당하는 저위험군 환자들을 대상으로 deferoxamine 피하주사나 deferasirox 경구투여를 하도록 권장하고 있다.¹²⁾

6. 소아의 MDS

소아에서 MDS는 매우 드물어 소아 인구 백만 명당 매년 1.8명 정도의 발생빈도를 보인다. 소아 MDS는 생물학적으로 매우 다양한 질환군을 포함하고 성인과는 다른 점이 많이 있어, 성인에서 유용한 분류법을 소아에서 적용하기가 쉽지 않고, 진단기준도 달라서 소아에게 유용한 분류법의 필요성이 제시되어 왔다. 또한 소아 MDS의 치료에서도 조혈모세포이식이 완치를 기대하는 유일한 방법이라는 하나, 치료 연관 독성 및 재발 등의 문제를 해결하기 위한 가장 효과적인 전처치 방법, 이식 시기의 결정, 최근의 새로운 약제의 접목 등에 대하여는 앞으로 많은 연구와 개선이 있어야 하므로 이에 대한 전향적 다기관 연구가 필요하겠다.

1) 소아 MDS의 분류 및 진단

소아 MDS의 빈도는 소아 백만 명당 매년 1.8명의 MDS, 그리고 1.2명의 연소형골수단구성백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)의 빈도를 보여 소아혈액종양질환의 6%를 차지한다.⁵³⁾ 성인과는 달리 소아 MDS 환자의 약 1/3에서 Fanconi 빈혈 등 선천성 골수기능 저하증과 연관되고, 5q- 증후군, RARS, 그리고 CMML 등은 소아에서 거의 볼 수 없다. 그리고 급성골수성백혈병의 진단 기준을 골수모세포 비율을 20% 혹은 30% 이상으로 설정해야 할지도 소아에서는 명확하지 않다. 또한 각 분류법에 따른 각 아형간 생존율 및 백혈병으로의 진행을 예견할 수 없어 FAB 분류, IPSS, 그리고 최근의 WHO 분류 등도 소아에서 적용함이 부적절함이 밝혀졌다.^{53,54)}

소아 MDS를 대상으로 한 분류는 Toronto group에서 CCC 시스템(category, cytology, cytogenetics)을 주창하였는데(Table 8), 이 방법은 모든 의심되는 MDS 환자를 대상으로 기술한다는 점과 형이상소견 및 치료연

Table 8. CCC classification of childhood MDS

Category - etiology of the MDS
Idiopathic disease
Treatment related disease
Syndrome related disease
Cytology - morphologic features of BM and PB
Refractory cytopenia with ringed sideroblasts
Refractory cytopenia
Refractory cytopenia with dysplasia
Refractory cytopenia with excess blasts (5~29% blasts)
Refractory cytopenia with dysplasia and excess blasts
Cytogenetics
Normal cytogenetics
Abnormal cytogenetics
Cytogenetics unknown

Table 9. Pediatric WHO classification

Myelodysplastic/Myeloproliferative disease
Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) (secondary only)
BCR-ABL-negative chronic myeloid leukemia (Ph-CML)
Down syndrome (DS) disease
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia of DS
Myelodysplastic syndrome (MDS)
Refractory cytopenia (RC)
Refractory anemia with excess blasts (RAEB)
RAEB in transformation (RAEB-t)

관성 혹은 증후군 관련 질환도 포함되고 염색체 이상을 기술한다는 장점이 있으나, 진단기준이 엄격하지 않고, 재생불량성빈혈 및 AML과의 구분에 대한 기준도 불명확한 단점이 있다.⁵⁵⁾

그리하여 2003년에 WHO 분류를 근거로 소아에 맞게 변형시킨 분류를 주창하였는데(Table 9),⁵⁴⁾ MDS와 골수증식질환(myeloproliferative disease)을 MDS, JMML, Down 증후군 연관 질환, 즉 3가지 군으로 나누었고, 이 방법이 국제적 동의를 얻어 2005년에 처음으로 국제 소아암 분류에 기술되었다. MDS군은 RA, RAEB, RAEB-t의 3군으로 나누었는데, 골수모세포가 20~30% 군을 성인과 달리 급성골수성백혈병이 아닌 RAEB-t군으로 남겨 놓았다. 이 분류에는 de novo뿐 아니라 이차성 MDS도 포함하는데, 여기에는 치료 연관된 경우 이외에도, 선천성 골수기능 저하증 동반 경우, 특발성 재

Table 10. Diagnostic criteria for juvenile myelomonocytic leukemia

I. Clinical and hematological features (all 3 features mandatory)
Peripheral blood monocyte count $>1 \times 10^9/L$
Blast percentage in PB and BM $<20\%$
Splenomegaly
II. Oncogenetic studies (1 parameter sufficient)
Somatic mutation in PTPN11 or RAS
NF1 mutation or clinical diagnosis of NF1
Monosomy 7
III. 1. In the absence of 1 parameter listed under II, the following criteria have to be fulfilled
Absence of Ph' chromosome (bcr/abl rearrangement) (mandatory)
2. And at least two of the following criteria
Spontaneous growth or GM-CSF hypersensitivity in colony assay
HgF increased for age
Myeloid precursors on PB smear
White blood count $>10 \times 10^9/L$
Clonal abnormality besides monosomy 7

생불량성빈혈 및 가족성 MDS 경우도 포함한다. 하지만, 이 분류가 너무 엄격할 수 있고, Down 증후군 이외의 증후군을 포함하지 않고, 골수형성이상 및 염색체 이상을 언급하지 않았다는 지적을 받을 수 있다.⁵⁶⁾

소아에서 MDS로 진단하기가 어려운 경우가 많은데, 특히 모세포 수가 낮은 경우에 재생불량성빈혈과 감별이 어렵고, 모세포가 많은 경우에는 AML과 감별이 어려울 수 있다. 불응성혈구감소증 때 골수형성이상을 보이는 여러 감염, 약물, 혹은 만성 질환과 감별도 매우 어려우므로 MDS의 최소 진단기준을 알면 감별에 도움이 될 수 있다. 다음 4가지 기준 중 2가지 이상을 만족해야 한다: ① 지속적인 설명할 수 없는 혈구감소증(호중수감소증, 혈소판감소증, 혹은 빈혈), ② 최소 2계열 이상의 형태학적 골수형성이상, ③ 조혈세포에서 후천 클론성 세포유전학 이상, ④ 모세포의 증가($>5\%$).⁵³⁾

2) 소아 골수단구백혈병(JMML)의 진단

JMML은 영유아에서만 볼 수 있는 독특한 질환으로 평균 발생 나이가 1.8세이며, 심한 간비종대, 전신성 림프절종창 및 피부 변화를 보인다. 과거에는 연소형만성 골수성백혈병 혹은 CMML로 불렸고, 과거의 홀염색체(monosomy) 7 증후군 환자도 여기에 포함된다. JMML을 진단하기 위해서는 말초혈액에서 단구수가 $1 \times 10^9/L$ 로 증가되어야 하고, 말초혈액이나 골수에서 모세포가 20% 이내이면서 Ph' 염색체 혹은 bcr/abl 재조합이 음성인면서, Table 10의 5가지 소견 중 최소 2가

지를 만족하여야 한다. 최근에는 JMML의 병태생리 기전으로 NF1 돌연변이나, PTPN11 혹은 RAS 돌연변이가 밝혀짐에 따라 유럽 MDS Working Group에서 JMML의 진단기준을 변경하여 발표하였다(Table 10).⁵⁷⁾

3) 소아 MDS의 국내 연구 현황

현재까지 국내 소아 MDS에 대한 연구는 매우 미미하여 단일 병원의 경험을 보고한 몇 연구가 있었고, 대한소아혈액종양학회에서 수년 전 1991년부터 2001년까지의 전국 11개 병원의 65명의 자료를 후향적으로 분석한 결과가 있었으나,⁵⁸⁾ 이들에 대한 진단기준도 명확하지 않았고, 소아에서 유용한 CCC 및 소아 WHO 분류 등을 사용하지 못하였기 때문에 큰 의의를 두기 어렵다. 따라서 국내 소아 MDS 질환의 유병률을 확실하게 밝히기 위해서는 대한진단검사의학회와 대한소아혈액종양학회 회원 간의 필요성의 인식을 토대로 공동 연구를 통해 최근의 분류법을 이용하여 진단 시 말초혈 도말 및 골수검사의 중앙 관리 시스템을 구축하여야 하겠다. 그래야만 전향적인 병인 및 치료에 대한 연구를 체계화할 수 있을 것이다.

4) 소아 MDS의 치료

소아 MDS의 치료는 확립되어 있지 않은데, 이는 이 질환이 드물고, 매우 다양한 질환군이 포함되어 있기 때문이다. 감염과 출혈을 막기 위한 보존요법이 중요하고, 분화요법으로 저용량 ara-C, cis-retinoic acid, vitamin D 제제 등도 사용된다. 특히 저세포형성 골수형성 이상증후군은 재생불량성 빈혈과 마찬가지로 ATG 혹은 ALG와 cyclosporine의 치료를 시행해 볼 수 있다.⁵⁷⁾ 급성골수성백혈병에 사용하는 강력한 항암화학요법을 시도해 보는데, 미국의 CCSG 2891 연구에 의하면 동일한 항암 치료를 시행하였을 때 AML인 경우 77%의 관해 유도 및 38%의 6년 무병생존율을 보인 반면, 총 90명의 MDS 환자 중 RA/RAEB인 경우는 각각 48%, 20%, RAEB-t는 각각 69%, 26%로 백혈병 환자에서 보다 훨씬 좋지 않은 성적을 보고하였다.⁵⁹⁾ 한편 영국의 MRC AML 10과 12 치료를 받은 소아 MDS에서 RAEB-t인 경우 RAEB에 비해 5년 생존율이 63% vs. 28%로 나음을 보고하여 성인파도 다른 소견을 보였다.⁶⁰⁾

조혈모세포이식은 소아 MDS 환자를 완치시킬 수 있는 유일한 방법인데, Seattle의 최근 결과를 보면 94명의 소아 MDS 환자(RA, 25명; RARS, 2명; RAEB, 20명; RAEB-t, 14명; JMML, 32명; CMML 1명)의 이식 후 3년 무병 생존율이 41%, 재발율 29%, 재발 외 사망이 28%로 비교적 좋지 않은 성적을 보고하였다. 이 중 RA/RARS군은 59%, RAEB와 RAEB-t는 각각 18%의

3년 무병생존율을 보였고, 혈연 간 이식이 비혈연 이식보다 나은 성적을 보고하였다.⁶¹⁾

국내의 다기관 후향적 분석에서는 12명의 이식 환자 중 7명이 생존하여 3년 생존율 58.3%를 보고하였다.⁵⁸⁾ 가톨릭대학의 1995년 이후의 이식 성적에 의하면 RA 2명, RAEB 5명, 그리고 RAEB-t 2명 총 9명의 MDS에서 이식을 시행하였는데, 이식 전 주로 FLAG-based 항암치료에 8명 중 7명에서 관해를 유도하였고, 주로 BuCy를 근간으로 한 전처치 후에 이식을 시행하여 64.8%의 5년 무병생존율을 보고하였다. 하지만 조혈모세포 이식을 시행한다고 하여도 어떠한 아형에서, 또한 언제 이식을 시행해야 하는지, 어떠한 조혈모세포 근원을 이용해야 하는지, 또한 이식 전에 항암치료를 시행하여야 하는지, 이식 전에 완전관해 상태를 만들어야 하는지, 전처치의 선택은 어떻게 해야 하는지 등등에 대하여 아직 확립된 사항이 없다.

5) JMML의 치료

JMML은 치료를 하지 않으면 매우 빠르게 진행되는 치명적 질환이나 자연관해가 된 경우가 매우 드물게 보고되고, retinoic acid에 의한 분화도 보고된다. 특히 생존에 악영향을 미치는 인자들로, 혈소판 수가 낮은 경우, 진단 시 나이가 2세 이상, HgF가 높은 경우, 그리고 진단 시 골수의 모세포가 높은 경우 등이다.⁶²⁾ JMML에서 급성기로 전환은 흔치 않으며, 치료하지 않은 환자의 대부분은 백혈병세포의 침윤에 의한 장기부전으로 사망한다.

JMML에서 AML형의 항암요법에 대한 연구는 CCSG 2891의 12명을 대상으로 한 연구에서는 56%의 관해유도를, 그리고 31%의 6년 무병생존율을 보여 AML보다 좋지 않은 성적을 보고하였다.⁵⁹⁾ 서울대에서는 A-triple V 요법(ara-C 100mg/m² D0-D6 지속주입+VP-16 100mg/m² D0-D4+vincristine 1.5mg/m² on D9+cis-retinoic acid 75~100mg/m² D10-D20)을 5명에서 시행하여 중간 관찰기간 27개월 동안 모두가 생존해 있다는 고무적인 결과를 보고하였다.⁶³⁾

JMML에서 조혈모세포 이식은 현재까지 알려진 유일한 완치 방법이나 Seattle의 보고에서는 JMML 32명과 CMML 1명에서 27%의 3년 무병생존율을 보였고,⁶¹⁾ NMDP의 46명의 JMML 환자에서 비혈연이식의 성적은 2년 생존율 42%와 2년 무병생존율 24%, 그리고 재발율 58%를 보고하여⁶⁴⁾ 이식 기법의 개선 필요성을 인식하였다. 최근의 유럽 MDS Working Group에서는 100명의 소아 JMML 환자를 대상으로 busulfan+cyclophosphamide+melfalan 전처치 후 이식한 결과 5년 무

병 생존율이 가족 내 HLA-일치 이식인 경우 55%, 비혈연이식인 경우 49%를 보고하였고, 누적 재발률은 38%이었다.⁶⁵⁾ 가톨릭대학의 10예의 조혈모세포이식 경험에 의하면 3명을 제외하고 A-triple V 혹은 FLAG 요법으로 관해 유도 및 공고요법을 시행한 후 8명에서는 관해상태에서 주로 busulfan+cyclophosphamide 전처치(n=7)를 이용하여 이식을 시행하였는데, 40%의 5년 무병생존율을 관찰하였다.

JMML에서도 마찬가지로 언제 이식을 시행해야 하는지, 어떠한 조혈모세포 근원을 이용해야 하는지, 또한 이식 전에 항암치료 및 비장적출술을 시행하여야 하는지, 이식 전에 완전관해 상태를 만들어야 하는지, 전처치의 선택은 어떻게 해야 하는지, 최근에 개발된 신약 등을 어떻게 접목해야 할지 등에 대하여는 더 연구가 필요하다.

최근에 JMML의 병인에 PTPN11, RAS 혹은 NF1의 돌연변이에 의해 signal transduction이 유발됨이 밝혀짐에 따라 farnesyl transferase inhibitor의 유용성에 대한 phase II/III 연구가 진행되고 있고, 특히 Children's Oncology Group에서는 소아 JMML에서 farnesyl transferase inhibitor를 사용한 후 fludarabine+cytosine arabinoside+cis-retinoic acid를 투여하고 조혈모세포이식을 하는 phase II 연구가 진행되고 있다.

또한, 성인 MDS에서 연관성이 알려진 비정상적 methylation이 소아 MDS에서도 보고됨에 따라⁶⁶⁾ 5-azacytidine이나 decitabine 등의 demethylating agent의 유용성 연구도 필요할 것이다.

결 론

MDS는 범혈구 감소증과 비효율적인 조혈 및 형성이상을 특징으로 하는 클론성 조혈모세포질환으로서 상기한 특징을 공유하는 여러 다양한 질병들로 구성된 질환군이다. 임상적으로는 범혈구 감소증에 의한 삶의 질 저하와 다양한 합병증이나 급성백혈병으로의 전환에 의한 높은 사망률로 인해 혈액암에 버금가는 난치성 질환이나 그간 동종조혈모세포이식 이외에 병리기전에 영향을 줄 수 있는 치료법의 부재로 이식 대상자가 아닌 경우에는 대부분 수혈 등의 대증요법만을 시행해왔다. 진단 분야에서도 형성이상의 정량화에 있어 다소 주관적이었던 진단상의 문제점이 지속적으로 지적되어 왔고 과거의 FAB 분류에서 현재 사용되는 WHO 분류로 이환되는 과정에서 과거에 사용되어 왔던 예후예측체계의 보완 또는 새로운 예측체계가 필요

하게 되었고 이를 바탕으로 한 치료법 선택 과정도 변경이 불가피하게 되었다. 또하나 새로운 치료제의 등장은 MDS의 진료 전반에 큰 변화를 예고하고 있다.

따라서 이러한 문제점과 변화들을 효과적으로 수용하면서 이를 토대로 하여 좀더 유기적인 진료를 가능하게 함으로써 최선의 진료성적을 기대하기 위해서는 합당한 진료지침들이 마련되어야 하겠다. 이를 통하여 좀더 정량적이고 객관적이며 정확한 진단이 이루어지고 치료분야에서는 기존의 치료법, 새로운 치료제, 그리고 조혈모세포이식술 각각에 대한 올바른 적응증을 마련하고 이를 통하여 좀 더 우수한 치료성적을 유도하며, 질병의 진행에 부수적으로 발생하는 여러 문제들을 적절히 해결하여 삶의 질을 높이고, 치료에 대한 적절한 반응 기준을 마련함으로써 좀 더 객관적인 치료효과 판정이 가능하게 된다면 대표적인 난치성 혈액질환인 MDS의 진료에 많은 발전이 있을 것으로 기대할 수 있겠다.

참 고 문 헌

- 1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001;61-73.
- 2) Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002;100:2292-302.
- 3) Greenberg PL, Baer MR, Bennett JM, et al. NCCN practice guideline in oncology: Myelodysplastic syndromes-v.1.2007. (Accessed March 2, 2007, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf)
- 4) Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. Leuk Res 2007;31:727-36.
- 5) Vardiman JW. Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;199-204.
- 6) Kussick SJ, Fromm JR, Rossini A, et al. Four-color flow cytometry shows strong concordance with bone marrow morphology and cytogenetics in the evaluation for myelodysplasia. Am J Clin Pathol 2005; 124:170-81.

- 7) Kong SY, Nam MH, Woo HY, et al. Assessment of the diagnostic utility of methylmalonic acid in megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency. *Korean J Lab Med* 2002;22:145-52.
- 8) Santini V, Kantarjian HM, Issa JP. Changes in DNA methylation in neoplasia: pathophysiology and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001;134:573-86.
- 9) Lübbert M. Gene silencing of the p15/INK4B cell-cycle inhibitor by hypermethylation: an early or later epigenetic alteration in myelodysplastic syndromes? *Leukemia* 2003;17:1762-4.
- 10) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-40.
- 11) Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-803.
- 12) Kaminskas E, Farrell A, Abraham S, et al. Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. *Clin Cancer Res* 2005;11:3604-8.
- 13) Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109:52-7.
- 14) Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;120:187-200.
- 15) Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al. Evidence- and consensus-based practices guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002;87:1286-306.
- 16) Lee JH, Lee JH, Shin YR, et al. Application of different prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2003;17:305-13.
- 17) Schiffer CA. Clinical issues in the management of patients with myelodysplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;205-10.
- 18) Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-85.
- 19) Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006;20:128-35.
- 20) Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108:836-46.
- 21) Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood* 2002;99:1943-51.
- 22) Deeg HJ. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;167-73.
- 23) Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1201-7.
- 24) Andersson BS, Kashyap A, Gian V, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:145-54.
- 25) de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004;104:857-64.
- 26) Russell JA, Tran HT, Quinlan D, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:468-76.
- 27) Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. *Blood* 2004;104:1616-23.
- 28) Chan GW, Foss FM, Klein AK, Sprague K, Miller KB. Reduced-intensity transplantation for patients

- with myelodysplastic syndrome achieves durable remission with less graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:753-9.
- 29) de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104:865-72.
 - 30) Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23: 5675-87.
 - 31) de Witte T, Pikkemaat F, Hermans J, et al. Genotypically nonidentical related donors for transplantation of patients with myelodysplastic syndromes: comparison with unrelated donor transplantation and autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2001;15: 1878-84.
 - 32) Koh LP, Chao NJ. Umbilical cord blood transplantation in adults using myeloablative and nonmyeloablative preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:1-22.
 - 33) Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;99:4370-8.
 - 34) Anderson JE. Bone marrow transplantation for myelodysplasia. *Blood Rev* 2000;14:63-77.
 - 35) Fukumoto JS, Greenberg PL. Management of patients with higher risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:179-92.
 - 36) Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-25.
 - 37) Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:3671-4.
 - 38) List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-57.
 - 39) Lübbert M, Wijermans P, Kunzmann R, et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 2001;114:349-57.
 - 40) Lim Z, Killicks S, Cavenagh JD, et al. European multi-centre study on the use of anti-thymocyte globulin in the treatment of myelodysplastic syndromes [abstract 2581]. *Blood* 2005;106:707a.
 - 41) Kornblith AB, Hemdon JE, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002;20:2441-52.
 - 42) Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
 - 43) Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998;83:447-55.
 - 44) Gabuti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996;95:26-36.
 - 45) Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89: 739-61.
 - 46) Ishizaka N, Saito K, Mitani H, et al. Iron overload augments angiotensin II-induced cardiac fibrosis and promotes neointima formation. *Circulation* 2002; 106:1840-6.
 - 47) Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004;124:697-711.
 - 48) Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-52.
 - 49) Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343:327-31.
 - 50) Liu ZD, Hider RC. Design of clinically useful iron (III)-selective chelators. *Med Res Rev* 2002;22:26-64.
 - 51) Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91: 873-80.
 - 52) Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:91-6.
 - 53) Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17:277-82.
 - 54) Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:1-8.
 - 55) Mandel K, Dror Y, Poon A, Freedman MH. A prac-

- tical, comprehensive classification for pediatric myelodysplastic syndromes: the CCC system. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:343-52.
- 56) Occhipinti E, Correa H, Yu L, Craver R. Comparison of two new classifications for pediatric myelodysplastic and myeloproliferative disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:240-4.
- 57) Niemeyer CM, Locatelli F. Chronic myeloproliferative disorders. In: Pui CH, ed. *Childhood leukemias*. 2nd ed. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2006:571-98.
- 58) Kook H, Kim MK, Ghim TT, et al. Pediatric myelodysplastic syndrome in Korea: Clinical characteristics and comparison of prognostic scoring systems. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2003;10:1-13.
- 59) Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2002;20:434-40.
- 60) Webb DK, Passmore SJ, Hann IM, Harrison G, Wheatley K, Chessells JM. Results of treatment of children with refractory anaemia with excess blasts (RAEB) and RAEB in transformation (RAEBt) in Great Britain 1990-99. *Br J Haematol* 2002;117:33-9.
- 61) Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:805-14.
- 62) Smith FO, Woods WG. Myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:673-94.
- 63) Kang HJ, Shin HY, Choi HS, Ahn HS. Novel regimen for the treatment of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leuk Res* 2004;28:167-70.
- 64) Smith FO, King R, Nelson G, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002;116:716-24.
- 65) Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105:410-9.
- 66) Vidal DO, Paixão VA, Brait M, et al. Aberrant methylation in pediatric myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2007;31:175-81.