

백혈병(Leukemia) (3)

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

요약

혈액암은 인체에서 가장 성장속도가 빠른 혈액세포에서 발생하는 암이다. 그동안 혈액암의 치료에는 화학 항암제를 근간으로 한 항암화학요법이 가장 큰 치료효과가 있었다. 하지만 최근 10여년에 걸쳐 새로운 치료 법이 개발되면서 현재 조혈모세포이식과 함께 표적항암제들도 치료성적 향상에 크게 기여하고 있다.

혈액암 중 백혈병은 혈액 또는 골수 속에 있는 혈액세포(특히 백혈구)가 비정상적으로 무한 증식하는 혈액 종양의 일종이다. 즉 제대로 성숙하지 못한 백혈구가 대량으로 혈액 속에 존재하는데, 이는 정상적인 백혈구 세포의 수를 감소시켜 면역기능은 물론 산소 운반이나 영양 공급과 같은 기본적인 혈액의 기능을 수행할 수 없게 한다.

백혈병에는 치명적인 백혈병(급성백혈병)과 서서히 진행되어 만성적이 되는 백혈병(만성백혈병)이 있고, 다시 골수성과 림프구성으로 구분한다. 따라서 백혈병은 급성골수성백혈병, 급성전골수구백혈병, 급성림프모 구백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병으로 크게 분류할 수 있다.

성인에서 대표적으로 발생하는 백혈병은 급성골수성백혈병과 만성골수성백혈병이고 급성림프구성백혈병은 드물게 발생한다. 소아에서는 급성림프구성백혈병이 가장 흔하게 발생한다. 만성림프구성백혈병은 우리나라에서는 서양에 비해 매우 드물게 발생한다.

백혈병의 치료에는 화학항암제, 표적항암제 및 조혈모세포이식 등이 주로 사용된다. 화학항암제는 암세포의 각종 대사경로에 작용하여 암세포에 대하여 세포독성이나 성장억제효과를 나타내는 약제를 총칭하며 그 작용기전과 화학구조에 따라 세포독성항암제에는 알킬화제, 항대사제, 식물성 알칼로이드, topoisomerase 억제제, 항암성 항생물질 등으로 분류할 수 있다.

이러한 화학항암제의 대부분을 차지하는 세포독성항암제는 빠르게 증식하는 세포에 작용하므로 암세포 뿐 아니라 정상세포 중 빠르게 성장하는 세포에게도 영향을 주어 부작용이 흔하게 발생한다. 이에 비해

표적항암제는 발암과정의 특정 표적인자만을 선택적으로 억제하여 암세포를 선택적으로 공격하는 치료제로 화학항암제 보다 부작용이 적다.

조혈모세포이식은 백혈병, 악성림프종, 다발성골수종 등 혈액암 환자에게 강력한 항암화학요법 또는 전신 방사선요법을 시행하여 암세포는 물론 환자 자신의 정상 조혈모세포까지 모두 제거한 다음 새로운 조혈모세포를 이식해 주는 치료법이다.

이제까지 불치병으로 알려졌던 백혈병은 체계적인 항암화학요법의 시행, 표적항암제 및 면역항암제의 개발과 조혈모세포이식의 발달로 인해 완치가 가능한 병으로 바꾸어지는 시대로 전환되고 있다.

암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항 (건강보험심사평가원, 2016. 11.)

▲ 항암제의 구분

항암제는 1군 항암제와 2군 항암제로 구분한다.

1군 항암제는 진료의사의 의학적 판단에 따라 사용하되 수술후 보조요법은 각 암종별 가이드라인에 명시된 경우에 한하여 사용토록 하는 약제이다.

2군 항암제는 각 암종별 ‘항암요법’에 명시된 투여대상, 투여단계. 투여요법을 적용하는 약제이다. 또한 2군 항암제는 보건복지부장관이 정하여 고시하는 항암요법제 중 각 약제의 개발시기·재심사대상·희귀의약품 등을 기준으로 암질환 심의 위원회에서 2군으로 분류한 약제이다(위 분류에 해당하지 아니하는 경우는 1군으로 분류).

▲ 투여대상

투여대상은 각 항암요법의 투여시점(stage 등)을 의미하며, 병기 분류(stage)로 명확히 구분되어 있지 않은 경우(예: 진행성, 전이성 등)에는 교과서 등에 의해 정의되는 보편적인 용어로 적용한다.

▲ 투여단계

투여단계는 1차 이상, 2차 이상, 3차 이상 등을 의미한다.

1. 급성골수성백혈병(Acute Myeloid Leukemia)

[1군 항암제 단독 또는 병용요법]

연번	항암요법
1	cytarabine
2	cytarabine + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
3	cytarabine + daunorubicin
4	cytarabine + daunorubicin + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
5	cytarabine + daunorubicin + etoposide
6	cytarabine + etoposide
7	cytarabine + etoposide + mitoxantrone
8	cytarabine + mitoxantrone
9	etoposide + mitoxantrone
10	etoposide
11	cytarabine + daunorubicin + prednisolone + vincristine
12	hydroxyurea
13	mitoxantrone
14	cyclophosphamide + cytarabine + prednisolone + vincristine
15	cytarabine + doxorubicin + dexamethasone + etoposide + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
16	cytarabine + cyclophosphamide + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
17	cytarabine + daunorubicin + dexamethasone + etoposide
18	cytarabine + daunorubicin + dexamethasone + etoposide + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
19	cytarabine + daunorubicin + dexamethasone + vincristine + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
20	cytarabine + dexamethasone + etoposide + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)

연번	항암요법
21	cytarabine + doxorubicin + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
22	cytarabine + etoposide + vinblastine + vincristine
23	cytarabine + etoposide + vincristine
24	cytarabine + L-asparaginase
25	daunorubicin
26	daunorubicin + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
27	daunorubicin + etoposide
28	L-asparaginase
29	cytarabine(IT) + hydrocortisone(IT) + methotrexate(IT)

주1. 위에서 언급되지 않은 1군 항암제로서 급성골수성백혈병(FAB 분류에 따른 상병 포함), 급성백혈병/ 급성비임파구성 백혈병, 백혈병에 허가받은 약제의 경우에는 허가사항 범위 내에서 환자의 증상 등에 따라 필요· 적절하게 투여 시 요양급여를 인정함

○ 급성골수성백혈병의 FAB (French-American-British group) 분류

M0: 미분화 골수모구성 백혈병 (undifferentiated AML)

M1: 미성숙 골수모구성 백혈병 (myeloblastic, without maturation)

M2: 성숙 골수모구성 백혈병 (myeloblastic, with maturation)

M4: 골수구단핵구성 백혈병 (myelomonocytic)

M5: 단핵구성 백혈병 (M5a: monoblastic 또는 M5b: monocytic)

M6: 적백혈병 (erythrocytic 또는 erythroleukemia)

M7: 거핵모구성 백혈병 (megakaryoblastic)

※ M3(급성전골수구성백혈병) : acute promyelocytic leukemia)는 별도 분류됨

- 위에서 언급한 'dexamethasone', 'prednisolone'은 환자의 상태 등에 따라 필요· 적절하게 경구투여(PO) 또는 정맥내투여(IV) 시 요양급여를 인정함
- 'cytarabine', 'methotrexate', 'hydrocortisone'은 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 상기요법 외에 척수강내(intrathecal)로 필요· 적절하게 추가 투여 가능함
- 'methotrexate' 사용 시 'leucovorin'은 사용 가능함

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여 단계	투여요법
1	idarubicin + cytarabine ^{†1}			
2	idarubicin ^{†1}	급성골수성백혈병	1차 이상	-
3	idarubicin + cytarabine + etoposide ^{†1}			
4	fludarabine + cytarabine ^{†2}	기존치료에 불응성이거나 재발된 급성골수성백혈병	2차 이상	관내유도요법, 관내공고요법
5	fludarabine + cytarabine + idarubicin ^{†1,2}			
6	decitabine	새롭게 진단받은, 표준유도요법을 시행할 수 없는 65세 이상 원발성, 속발성 급성골수성백혈병 (WHO 분류에 따라 blasts ≥ 20%인 경우) ※ 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 진행되지 않는 한 지속투여 가능함	1차	-
(제2013-187호: 2013.12.1, 개정 제2015-291호: 2015.12.1)				

주1. 'idarubicin'을 포함한 항암요법 관련: 'idarubicin'은 급성골수성백혈병의 경우 성인에 허가를 받았으나 소아에서도 요양급여를 인정함

2. 연번 4, 5번은 식약처에서 지정하는 임상시험 실시기관으로서 다학제적위원회에서 동 요법이 반드시 필요하다고 협의한 경우에 한하여 인정함. 아울러, '용법·용량' 부분은 다음과 같이 투여 시 요양급여를 인정하며, G-CSF는 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 다음 범위 내에서 적절히 투여할 수 있음

- 연번4: fludarabine(30mg/m²/일)×5일 + cytarabine(2g/m²/일)×5일
- 연번5: fludarabine(30mg/m²/일)×5일 + cytarabine(2g/m²/일)×5일 + idarubicin(12mg/m²/일)×3일
- G-CSF: 400μg/m²/일×6일

3. 'cytarabine', 'methotrexate', 'hydrocortisone' 약제는 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 상기요법 외에 척수강내(intrathecal)로 필요·적절하게 추가 투여 가능함

2. 급성전골수구성백혈병(Acute Promyelocytic Leukemia)

[1군 항암제 단독 또는 병용요법]

연번	항암요법
1	tretinoin
2	tretinoin + cytarabine + daunorubicin
3	tretinoin + methotrexate(IV, PO) + mercaptapurine (제2015-291호: 2015.12.1)
4	tretinoin + mercaptapurine
5	tretinoin + cytarabine

6 tretinoin + mitoxantrone

7 methotrexate(PO) + mercaptopurine

8 mitoxantrone

9 cytarabine

10 etoposide + mitoxantrone

주1. 위에서 언급되지 않은 1군 항암제로서, 급성전골수구성백혈병, 급성골수성백혈병, 급성백혈병/ 급성 비임파구성백혈병, 백혈병에 허가받은 약제의 경우에는 '허가사항 범위 내에서 환자의 증상 등에 따라 필요·적절하게 투여' 시 요양급여를 인정함

2. 'cytarabine', 'methotrexate', 'hydrocortisone' 약제는 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 상기요법 외에 척수강내(intrathecal)로 필요·적절하게 추가 투여 가능함

3. 'methotrexate' 사용 시 'leucovorin'은 사용 가능함

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여 대상	투여 단계	투여요법
1	idarubicin	급성전골수구성백혈병	1차 이상	-
2	idarubicin + cytarabine			
3	idarubicin + tretinoin			
4	arsenic trioxide (제2011-4호: 2011.6.1, 개정 제2016-242호: 2016.9.1)	4세 이상으로 염색체 검사(t(15;17)전좌) 및/또는 유전자검사(PML/RAR-alpha 유전자)에 의해 확진된 'retinoid를 포함한 선행항암요법'에 불응성이거나 재발된 급성전골수구성백혈병	2차 이상	관해유도요법, 관해공고요법

주1. 'cytarabine', 'methotrexate', 'hydrocortisone' 약제는 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 상기요법 외에 척수강내(intrathecal)로 필요·적절하게 추가 투여 가능함

3. 급성림프모구백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia)

[1군 항암제 단독 또는 병용요법]

연번	항암요법
1	cyclophosphamide + cytarabine + L-asparaginase + mercaptapurine + vincristine
2	cyclophosphamide + daunorubicin + L-asparaginase + vincristine + prednisolone
3	cytarabine + methotrexate
4	daunorubicin + L-asparaginase + vincristine + prednisolone or dexamethasone
5	daunorubicin + vincristine + prednisolone or dexamethasone
6	mercaptopurine ± prednisolone
7	mercaptopurine + methotrexate(IM or PO)
8	mercaptopurine + methotrexate(PO) + vincristine + prednisolone or dexamethasone
9	methotrexate + vincristine
10	cyclophosphamide + prednisolone
11	cyclophosphamide + cytarabine
12	cyclophosphamide + cytarabine + daunorubicin
13	cyclophosphamide + cytarabine + doxorubicin + thioguanine(비급여) + vincristine + prednisolone (제2011-106호: 2011.10.1)
14	cyclophosphamide + daunorubicin + vincristine + prednisolone or dexamethasone
15	cyclophosphamide + doxorubicin + methotrexate + vincristine + dexamethasone
16	cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + dexamethasone
17	cytarabine + daunorubicin + vincrisitine + prednisolone
18	cytarabine + etoposide + mitoxantrone ^{†6}
19	cytarabine + methotrexate + prednisolone
20	cytarabine + mitoxantrone ^{†6} (제2007-5호: 2007.7.1)
21	cytarabine + mitoxantrone + vincristine ^{†6}
22	daunorubicin + mercaptapurine + methotrexate + prednisolone
23	doxorubicin + vincristine + dexamethasone

연번	항암요법
24	etoposide + mitoxantrone ^{†6}
25	methotrexate + methotrexate(PO) + vincristine
26	cyclophosphamide + cytarabine + daunorubicin + L-asparaginase + thioguanine(비급여) + vincristine + dexamethasone (제2011-106호: 2011.10.1)
27	cyclophosphamide + cytarabine + daunorubicin + etoposide + L-asparaginase + methotrexate + mercaptopurine + vincristine + dexamethasone
28	cyclophosphamide + cytarabine + doxorubicin + L-asparaginase + thioguanine(비급여) + vincristine + dexamethasone (제2011-106호: 2011.10.1)
29	cyclophosphamide + cytarabine + doxorubicin + methotrexate + mercaptopurine + vincristine + prednisolone
30	cyclophosphamide + cytarabine + doxorubicin + methotrexate + thioguanine(비급여) + vincristine + prednisolone (제2011-106호: 2011.10.1)
31	cyclophosphamide + cytarabine + L-asparaginase + mercaptopurine + prednisolone
32	cyclophosphamide + cytarabine + L-asparaginase + mercaptopurine + vincristine + prednisolone
33	cyclophosphamide + cytarabine + L-asparaginase + thioguanine(비급여) + vincristine (제2011-106호: 2011.10.1)
34	cyclophosphamide + cytarabine + L-asparaginase + vincristine
35	cyclophosphamide + cytarabine + mercaptopurine
36	cyclophosphamide + cytarabine + mercaptopurine + vincristine + prednisolone or dexamethasone
37	cyclophosphamide + cytarabine + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
38	cyclophosphamide + cytarabine + thioguanine(비급여) + vincristine (제2011-106호: 2011.10.1)
39	cyclophosphamide + daunorubicin + methotrexate + vincristine + prednisolone
40	cyclophosphamide + etoposide + methotrexate + mercaptopurine
41	cyclophosphamide + etoposide + methotrexate + mercaptopurine + vincristine + dexamethasone
42	cyclophosphamide + mercaptopurine + prednisolone
43	cyclophosphamide + methotrexate + vincristine + prednisolone
44	cytarabine + etoposide
45	cytarabine + L-asparaginase

연번	항암요법
46	cytarabine + L-asparaginase + methotrexate(IV, PO) + thioguanine(비급여) + prednisolone (제2011-106호: 2011.10.1)
47	cytarabine + L-asparaginase + methotrexate + vincristine ± prednisolone
48	cytarabine + L-asparaginase + thioguanine(비급여) ± prednisolone (제2011-106호: 2011.10.1)
49	cytarabine + L-asparaginase + vincristine + dexamethasone
50	daunorubicin + L-asparaginase + vincristine
51	doxorubicin + L-asparaginase + vincristine + dexamethasone
52	epirubicin + L-asparaginase + vincristine + dexamethasone
53	etoposide + ifosfamide
54	L-asparaginase + methotrexate + vincristine ± dexamethasone
55	L-asparaginase + vincristine + prednisolone or dexamethasone
56	mercaptopurine + vincristine ± prednisolone
57	methotrexate + thioguanine(비급여) + vincristine (제2011-106호: 2011.10.1)
58	methotrexate + vincristine + prednisolone or dexamethasone

1. 위에서 언급되지 않은 1군 항암제로서, 급성림프모구백혈병, 급성백혈병, 백혈병에 허가받은 약제의 경우에는 허가사항 범위 내에서 환자의 증상 등에 따라 필요·적절하게 투여 시 요양급여를 인정함
2. 위에서 언급한 'prednisolone' 또는 'dexamethasone'을 포함하는 요법의 경우 두 약제는 진료의사의 의학적 판단에 따라 서로 대체투여가 가능하며, 환자의 상태에 따라 필요·적절하게 경구투여(PO) 또는 정맥내투여(IV) 시 요양급여를 인정함 (제2007-5호: 2007.7.1)
3. 위에서 언급한 'L-asparaginase'는 환자의 상태 등에 따라 필요·적절하게 근육내투여(IM), 피하투여(SC) 또는 정맥내투여(IV) 시 요양급여를 인정함
4. 'cytarabine', 'methotrexate', 'hydrocortisone' 약제는 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 상기 요법 외에 척수강내(intrathecal)로 필요·적절하게 추가 투여 가능함
5. 'methotrexate' 사용 시 'leucovorin'은 사용 가능함
6. 'mitoxantrone'을 포함한 항암요법과 관련하여 'mitoxantrone'은 급성림프모구백혈병에 식약처 허가초과인 약제로서 식약처 허가범위를 초과하여 다음과 같은 경우에 인정함 (제2007-5호: 2007.7.1)

(1) 연번 18, 21, 24번은 <성인의 급성림프모구백혈병이 재발되어 재관해>에 투여한 경우
 (2) 연번 20번은 <성인의 급성림프모구백혈병의 공고요법 및 재발되어 재관해>에 투여한 경우

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여 단계	투여요법
1	imatinib ^{※1}	필라델피아 염색체 양성인 급성림프모구백혈병	1차 이상	-
2	imatinib + cyclophosphamide + daunorubicin + vincristine + dexamethasone ^{※1}	필라델피아 염색체 양성인 급성림프모구백혈병	1차 이상	관해유도요법
3	imatinib + cytarabine + etoposide ^{※1}	필라델피아 염색체 양성인 급성림프모구백혈병	1차 이상	관해공고요법
4	imatinib + daunorubicin + L-asparaginase + vincristine + prednisolone ^{※1}	필라델피아 염색체 양성인 급성림프모구백혈병	1차 이상	관해유도요법, 관해공고요법
5	imatinib + vincristine + prednisolone ^{※1}	필라델피아 염색체 양성인 급성림프모구백혈병	1차 이상	관해유지요법
6	idarubicin + cyclophosphamide + vincristine + dexamethasone	재발성	2차 이상	-
7	idarubicin + cytarabine + etoposide			
8	idarubicin + cytarabine + L-asparaginase + methotrexate + vincristine			
9	idarubicin + L-asparaginase + vincristine + dexamethasone			
10	idarubicin + cytarabine	재발성, 불응성(refractory)	2차 이상	-
11	idarubicin + cytarabine + dexamethasone			
12	dasatinib (제2008-4호: 2008.6.1, 개정 제2016-24호: 2016.9.1)	'imatinib을 포함한 단독 또는 병용요법'에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성인 급성림프모구백혈병	2차 이상	-
13	clofarabine ^{※2} (제2013-199호: 2013.12.11)	이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 21세 이하 소아의 급성림프모구백혈병	3차 이상	관해유도요법, 관해공고요법
14	clofarabine + cyclophosphamide + etoposide ^{※2,※3} (제2013-199호: 2013.12.11)			

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
15	blinatumomab	18세 이상의 필라델피아 염색체 음성인 재발 또는 불용성 전구 B세포 급성림프모구백혈병 1. 관해유도요법 최대 2주기 급여 인정 하며 이후 조혈모세포이식을 권고함. 2. CR 또는 CRh인 경우에 한해 공고 요법으로 최대 3주기 추가 투여할 수 있으며 이 경우 약값 전액을 본인이 부담토록 함.	2차 또는 3차	관해유도요법, 관해공고요법

(제2016-259호: 2016.10.1)

주1. 'imatinib'를 포함한 항암요법의 경우 식약처에서 지정하는 임상시험 실시기관으로서 다학제적위원회에서 동 요법이 반드시 필요하다고 협의한 경우에 한하여 인정함

2. 위에서 언급한 'prednisolone' 또는 'dexamethasone'을 포함하는 요법의 경우 두 약제는 진료의사의 의학적 판단에 따라 서로 대체투여가 가능하며, 환자의 상태에 따라 필요·적절하게 경구투여(PO) 또는 정맥내 투여(IV) 시 요양급여를 인정함 (제2007-5호: 2007.7.1)

3. 위에서 언급한 'L-asparaginase'는 환자의 상태 등에 따라 필요·적절하게 근육내투여(IM), 피하투여(SC) 또는 정맥내투여(IV) 시 요양급여를 인정함

4. 'cytarabine', 'methotrexate', 'hydrocortisone' 약제는 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 상기요법 외에 척수강내(intrathecal)로 필요·적절하게 추가 투여 가능함

5. 'methotrexate' 사용 시 'leucovorin'은 사용 가능함

6. 연번 13, 14는 식약처에서 지정하는 임상시험 실시기관으로서 근거 생산을 위한 계획서가 임상시험심사 위원회(IRB)에서 통과된 경우에 한하여 요양급여 인정함

7. 연번 14의 경우 다학제적위원회에서 동 요법이 반드시 필요하다고 협의한 경우에 한하여 아래와 같이 투여 시 급여 인정함

- clofarabine 40mg/m² + cyclophosphamide 440mg/m² + etoposide 100mg/m², D 1~5
- clofarabine 40mg/m² + cyclophosphamide 400mg/m² + etoposide 150mg/m², D 1~5

4. 만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia)

[1군 항암제 단독 또는 병용요법]

연번	항암요법
1	hydroxyurea + interferon-alpha(SC)
2	cytarabine
3	hydroxyurea
4	interferon-alpha(IM, SC)
5	cytarabine + interferon-alpha(IM, SC)
6	cytarabine + mercaptopurine
7	cytarabine + daunorubicin + dexamethasone + etoposide + thioguanine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
8	cytarabine + etoposide + vincristine
9	cytarabine + hydroxyurea + interferon-alpha(SC)
10	cytarabine + etoposide
11	busulfan(PO)(비급여) (제2007-7호: 2007.11.20) mitomycin C
12	※ 식약처 허가사항 범위 내에서 'mitomycin C'의 약값 전액을 본인이 부담하여 투여 할 수 있음 (제2011-145호: 2012.3.1)

- 주1. 위에서 언급되지 않은 1군 항암제로서, 만성골수성백혈병, 만성백혈병, 백혈병/비임파구성백혈병에 허가받은 약제의 경우에는 허가사항 범위 내에서 환자의 증상 등에 따라 필요·적절하게 투여 시 요양급여를 인정함
- 위에서 언급한 'dexamethasone'은 환자의 상태 등에 따라 필요·적절하게 경구투여(PO) 또는 정맥내 투여(IV) 시 요양급여를 인정함
- 'cytarabine', 'methotrexate', 'hydrocortisone' 약제는 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 상기요법 외에 척수강내(intrathecal)로 필요·적절하게 추가 투여 가능함
- 'methotrexate' 사용 시 'leucovorin'은 사용 가능함

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여 대상	투여 단계
1	imatinib	펠라델피아 염색체 양성인 만성골수성백혈병의 가속기, 급성기, 만성기	1차 이상
2	dasatinib (제2008-4호: 2008.6.1, 개정 제2011-106호: 2011.10.1, 개정 제2016-242호: 2016.9.1)	가. 'imatinib'이 포함된 선행요법'에 저항성 또는 불내성을 보이는 경우로 다음 중 1가지에 해당되는 만성 골수성백혈병 (1) 만성기(chronic phase) (2) 가속기(accelerated phase) (3) 골수성 또는 림프구성 모구성 발증기 (myeloid or lymphoid blast phase)	2차 이상
		나. 새로 진단된 펠라델피아 염색체 양성인 성인 만성 골수성백혈병의 만성기	1차
3	nilotinib (제2011-106호: 2011.12.1, 개정 제2012-101호: 2012.7.1)	가. 'imatinib'이 포함된 선행요법'에 저항성 또는 불내성을 보이는 경우로 다음 중 1가지에 해당되는 18세 이상의 펠라델피아 염색체 양성인 만성골수성백혈병 (1) 만성기(chronic phase) (2) 가속기(accelerated phase)	2차 이상
		나. 새로 진단된 펠라델피아 염색체 양성인 성인 만성 골수성백혈병의 만성기	1차
4	radotinib (제2012-126호: 2012.9.1, 개정 제2016-22호: 2016.2.1)	가. 'imatinib'이 포함된 선행요법'에 저항성 또는 불내성을 보이는 18세 이상의 펠라델피아 염색체 양성인 만성골수성백혈병의 만성기(chronic phase)	2차 이상
		나. 새로 진단된 펠라델피아 염색체 양성인 성인 만성 골수성백혈병의 만성기	1차

5. 만성림프구성백혈병(Chronic Lymphoid Leukemia)

[1군 항암제 단독 또는 병용요법]

연번	항암요법
1	chlorambucil
2	cyclophosphamide(PO)
3	chlorambucil + prednisolone
4	cyclophosphamide(IV, PO) + vincristine + prednisolone
5	mitomycin C ※ 식약처 허가사항 범위 내에서 'mitomycin C'의 약값 전액을 본인이 부담하여 투여할 수 있음 (제2011-145호: 2012.3.1)

주1. 위에서 언급한 'prednisolone'은 환자의 상태 등에 따라 필요·적절하게 경구투여(PO) 또는 정맥내투여(IV) 시 요양급여를 인정함

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여 단계
1	fludarabine (IV, PO)		
2	fludarabine + cyclophosphamide		
3	fludarabine + cytarabine + mitoxantrone + dexamethasone	B세포만성림프구성백혈병	1차 이상
4	fludarabine + mitoxantrone		
5	fludarabine + prednisolone		
6	fludarabine + cyclophosphamide + rituximab <small>(제2010-9호: 2010.9.1, 개정 제2010-10호: 2010.10.1, 개정 제2011-145호: 2012.1.1)</small>	CD20 양성인 B세포 만성림프구성백혈병 (투여기간: 6주기)	1차 이상
7	fludarabine + cyclophosphamide + mitoxantrone	B세포만성림프구성백혈병	2차 이상

주1. 'fludarabine'을 포함한 항암요법 관련: 1차 요법제로 투여 시 허가사항 범위 내의 투여조건을 충족하는 경우에 요양급여를 인정함

B세포 만성 림프구성 백혈병으로 진단받은 환자로서 일차나 이차요법제로 투여하며 1차 요법제로 사용시에는 다음과 같은 경우에 한하여 요양급여를 인정함.

- 다 음 -

- 가. 진전된 질병, 즉 Rai stage III/IV (Binet stage C) 환자
- 나. 다음과 같은 증상을 나타내는 Rai stage I/II (Binet stage A/B) 환자
 - 골수 부전의 악화
 - 체중감소, 극도의 피곤함, 야간 발한이나 발열 등의 증상
 - 거대 또는 진행성 간비종대 또는 림프절증 환자
 - 2개월 동안 말초혈액 림프구가 50% 이상 증가하거나 12개월 이내 말초혈액 림프구가 2배로 증가되는 환자

2. 위에서 언급한 'prednisolone', 'dexamethasone'은 환자의 상태 등에 따라 필요·적절하게 경구투여(PO) 또는 정맥내 투여(IV) 시 요양급여를 인정함

조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)

조혈모세포이식은 백혈병, 악성 림프종, 다발성골수종 등 혈액암 환자에게 강력한 항암화학요법(chemotherapy) 또는 전신방사선요법(total body irradiation, TBI)을 시행하여 암세포는 물론 환자 자신의 정상 조혈모세포까지 모두 제거한 다음 새로운 조혈모세포를 이식해 주는 치료법이다. 재생불량성빈혈, 선천성 면역결핍증 같은 비악성 혈액질환에서는 건강한 사람의 조혈모세포를 새로 심어 줌으로써 질병의 완치를 가져올 수 있다.

■ 분류

조혈모세포이식은 조혈모세포의 공여자에 따라 타인으로부터 공여받는 동종조혈모세포이식(동조이식, allogenic stem cell transplantation)과 환자 자신으로부터 공여받는 자가조혈모세포이식(자가이식, autologous stem cell transplantation)으로 크게 분류할 수 있다. 또한 조혈모세포를 채취하는 장소에 따라 골수이식(bone marrow transplantation, BMT), 말초혈액 조혈모세포이식(peripheral stem cell transplantation), 제대혈이식(umbilical cord blood transplantation)으로 분류한다.

조혈모세포이식은 동종골수이식으로 시작되어 동종말초혈액조혈모세포이식, 자가조혈모세포이식(말초혈액 또는 골수), 제대혈이식, 비혈연조혈모세포이식(골수 또는 말초혈액)등을 거쳐 최근에는 부분일치가족조혈모세포이식(골수 또는 조혈모세포이식) 등도 시행되고 있다. 따라서 현재는 골수이식 뿐만 아니라 말초혈액과 제대혈 내의 조혈모세포를 사용하게 되었고, 주조직적합항원(major histocompatibility complex, MHC; human leukocyte antigen, HLA) 불일치시의 면역학적 장벽을 극복할 수 있는 방법들이 소개되면서 공여자와 수혜자 간의 HLA 일부가 불일치하더라도 이식이 가능해졌다.

▲ 조혈모세포의 공여자에 따라

동종이식은 다른 사람으로부터 조혈모세포를 이식받는 경우이며, 자가이식은 이식 전 환자 자신의 조혈모세포를 채집하여 냉동보관하였다 이식하는 경우이다. 또한 공여자와 환자가 혈연관계인 경우는 혈연간 동종이식, 공여자와 환자가 혈연 관계가 아닌 경우에는 비혈연 동종이식이라고 한다.

1. 동종이식

동종이식은 환자에게 이식 전 전처치(conditioning therapy)로 강력한 항암화학 및 방사선요법을 시행한 다음 조직적합성항원이 일치하는 조혈모세포 공여자(가족, 타인)의 조혈모세포(골수, 말초혈액)를 채취하여 환자의 정맥에 주입하는 방법이다. 동종조혈모세포 공여자 선택에는 성별, 혈액형은 상관이 없으며 HLA 형 중 A, B, DR만 일치하면 가능하다. 형제자매는 HLA 형이 일치할 확률이 25%이고, 형제자매 중에 공여자를 찾을 수 없는 경우 국내·외에서 비혈연간 공여자를 찾을 수도 있다. 최근에는 부분일치가족 조혈모세포이식(골수 또는 조혈모세포이식)을 시행할 수도 있어 동종이식이 꼭 필요한 환자에서는 대부분 이식이 가능하다.

동종이식은 강력한 전처치의 독성과 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)에 기인하는 높은 치명률이 단점이다. 하지만 혈액암의 경우 이식된 조혈모세포에서 생성되는 공여자의 면역세포가 암세포에 대해 이식편대종양효과(graft-versus tumor effect)로 나타내어 암의 완치에 크게 기여하기도 한다. 최근에는 이식 전 전처치의 강도를 줄여서 부작용은 최소화하고 이식된 세포의 이식편대종양 효과를 이용하는 비골수 파괴성 조혈모세포이식(미니이식)도 시행되고 있다. 부분 이식이 가능하다.

2. 자가이식

자가이식은 환자 자신의 골수 또는 말초혈액 조혈모세포를 채취하여 냉동 보관하였다가 전처치 요법 후 해동하여 정맥 내 주입한다. 따라서 자가이식은 엄밀히 이식이라기 보다는 자신의 조혈모세포 보충이라고 하는 것이 더 적절한 표현이라고 할 수 있다.

3. 미니이식(Mini-transplantation)

미니이식은 일단 공여자의 조혈모세포를 일부 이식시킨 다음 필요에 따라 공여자 림프구수혈을 보충함으로써 서서히 공여자의 혈액세포로 완전히 바꾸게 하는 시술이다.

4. 연속이식(Tandem transplantation)

연속이식은 2회 연속적으로 고용량 항암화학요법 및 자가이식을 시행하는 시술이며, 이는 이식의 효과를 높이기 위하여 수 주에서 약 6개월 이내에 연속적으로 1차, 2차 자가이식을 시행한다.

▲ 조혈모세포를 채취하는 장소에 따라

골수이식, 말초혈액조혈모세포이식 그리고 제대혈이식으로 분류한다. 최근에는 조혈촉진인자를 이용하여 골수세포를 말초혈액 내로 가동화(mobilization)시켜 혈액 내에서 조혈모세포를 수집 할 수 있다.

이중 말초혈액조혈모세포이식은 전신마취나 골수 채취에 따르는 불편이 없고, 이식 후 골수기능과 면역 기능의 회복속도가 빠른 장점이 있어 최근 이용도가 증가되었다. 특히 자가이식의 경우에는 골수이식에 비해 암세포의 오염 가능성에 적은 장점도 있다.

■ 적용증

동종이식과 자가이식은 기존의 항암 치료로 완치가 불가능하였던 혈액암도 효과적으로 치료할 수 있게 한다. 동종이식은 강력한 전처치에 의한 혈액암세포 파괴 외에도 이식된 혈액세포 중 면역세포가 환자의 암 세포를 공격하는 이식편대종양 효과가 매우 크다. 이에 동종이식은 많은 혈액암 환자를 완치시킬 수 있다. 자가이식은 다발골수종과 재발된 비호지킨림프종과 호지킨림프종 등 악성림프종에서 표준치료가 되었다.

동종이식에서는 형제자매 중에서 공여자를 찾는 경우와 조혈모세포은행을 통해 찾는 공여자의 수가 비슷하다. 하지만 동종 및 자가이식은 이식 후에 발생하는 여러 합병증과 높은 치명률을 고려하여 이식이 꼭 필요한 환자를 대상으로 시행하는 것이 중요하다. 자가이식은 골수가 발병원인 백혈병의 경우에는 그 치료효과가 확실하게 증명되지 않았다.

외국의 통계를 보면 조혈모세포이식이 가장 흔히 이용되는 질환은 재발하기 전에 자가이식을 표준요법으로 시행하는 다발성골수종이다. 두 번째는 재발한 경우 자가이식이 시행되는 비호즈킨림프종이다. 세 번째는 고위험군의 1차 관해기나 재발한 경우 동종이식을 시행되는 급성골수구백혈병이다. 네 번째는 재발한 경우 자가이식을 시행되는 호즈킨림프종이다. 다섯 번째는 고위험군의 1차 관해기나 재발한 경우 동종이식을 시행되는 급성림프모구백혈병이다.

그러나 국내에서는 급성골수성백혈병의 이식 건수가 많아 비슷한 횟수의 비호즈킨림프종, 급성림프모구백혈병 및 다발성골수종에 비해 2배에 이른다. 급성골수성백혈병에 주로 이용되는 동종이식은 특히 이식편대숙주병 등 합병증 발생이 많아 삶의 질 저하 문제도 충분히 고려하여 이식을 결정하여야 한다.

동종이식은 백혈병(급성골수성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성골수성백혈병 등), 악성림프종(호지킨/비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증, 고형종양 등), 비악성질환(중증재생불량성 빈혈, 발작성야간혈색소뇨증 등), 선천성질환(면역부전증, 혈색소 이상증, 판코니 빈혈, 선천성 대사이상증 등), 자가면역질환(전신홍반성낭창 등)에 사용한다.

자가이식은 악성질환(급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 다발골수종, 악성림프종 등), 고형암[(유방암(제2~3기 액와 림프절 전이 10개 이상인 재발 환자), 난소암, 소세포폐암, 소아종양, 신경모세포종, 윌리스종양, 유방암 등)]에 사용한다.

제대혈이식은 조혈모세포이식의 적응이 되는 모든 질환에 성공적으로 사용되고 있다. 국내에서는 재생불량성 빈혈, 재발된 급성백혈병, 급성림프구성 백혈병에 시도되었으며, 급성림프구성 백혈병에서 성공한 사례가 있다.

■ 이식 성공률

조혈모세포이식의 성공률은 각 질환의 종류, 질환의 진행정도, 환자의 상태, 자가 및 동종이식의 여부, 혈연 및 비혈연 여부 등에 따라 많은 차이가 있다. 형제간 동종이식인 경우, 중증 재생불량성 빈혈 환자에서 수혈을 많이 받기 전에 이식하거나, 감염이 있기 전의 선천성 면역 결핍증인 경우는 90%의 완치율을 생각할 수 있고, 급성골수성백혈병의 일차 관해 시는 75%, 급성림프모구백혈병의 일차관해 시는 65%, 만성골수성백혈병의 만성기는 70% 정도를 예상할 수 있다.

하지만 동일한 질환이더라도 비혈연 이식을 받은 경우는 상기 완치 확률에서 10~20%의 감소를 예상할 수 있다. 최근에 제대혈이식의 결과도 비혈연 골수이식에 못지 않은 성적을 보여주고 있다. 자가이식은 주로 고형종양에서 많이 이용되는데, 소아에서 가장 흔한 적응증인 진행된 신경모세포종에서는 30%내외의 성적이 보고되었다.

■ 부작용

조혈모세포이식 후 부작용은 면역기능의 저하가 장기간 지속되면 반복적인 세균감염이나 바이러스 감염, 진균 감염 등이 발생할 수 있다. 면역기능의 회복은 조혈모세포 이식편의 종류, 면역억제제 투여 기간, 이식 편대숙주질환 유무 등에 따라 차이가 있고 감염 회복 정도도 차이가 있다. 동종이식의 경우에는 이식편대숙주질환이 발생할 수 있어 재발과 함께 이식의 성적을 좌우하는 중요 요소가 된다.

1. 감염

감염은 조혈모세포이식 후 생착(grafting) 전 가장 흔한 합병증 및 부작용이다. 이식 후 초기에는 전처치로 인하여 심한 호중구 감소, 림프구 감소, 점막염(mucositis), 위장관염(gastroenteritis)이 위험인자이다. 또한 이식 편대 숙주질환의 예방을 위한 추가적인 면역억제가 감염 위험도를 더욱 증가시킨다. 따라서 이식 후 발열

증상이 있으면 예방적으로 항생제와 항바이러스제가 사용된다, 초기에는 세균감염, 단순포진바이러스 및 거대 세포바이러스(cytomegalovirus: CMV)에 의한 바이러스 감염, 칸디다 및 아스파질루스 진균감염 등이 주로 나타나고, 100일 이후에는 대상포진바이러스에 의한 감염, 박테리아에 의한 감염 등이 나타난다.

2. 이식편대숙주질환(GVHD)

이식편대숙주질환은 이식 후 생착 후 가장 흔한 합병증이다. 공여자의 T 세포가 환자의 항원을 인식하여 피부, 위장관 및 간에 염증반응을 일으켜 발진, 복부통증, 설사, 황달 등이 나타난다. 또한 공여자의 T 세포는 체내에서 잔존 백혈병세포를 공격하는 이식편대종양효과도 유도하여 병의 재발을 낮추는 역할도 한다. 이식 관련 사망률은 HLA 일치 혈연간 조혈모세포이식의 경우 20~30%에 이르며, 비혈연간 조혈모세포이식의 경우는 이보다 더 높다.

이식편대숙주질환은 이식 후 약 100일을 기준으로 급성과 만성으로 나눌 수 있으며, 급성은 피부, 간, 장 등에 주로 손상이 오게 되며 만성은 전신에 걸쳐 자가면역질환과 유사한 형태로 나타난다. 급성은 고용량의 항암제투여 혹은 전신방사선조사 등의 전처치 과정을 통하여 염증이 생기게 되면 공여자의 T 세포에 의해 cytokines이 분비되어 피부, 장, 간 등에 주로 염증을 일으키게 된다. 증상은 피부 발진, 심하면 물집 및 괴사가 일어나거나, 설사나 혈변을 유발하고 간효소치의 증가 및 황달을 일으킬 수 있다. 만성은 자가면역 질환의 형태로 피부, 간, 눈, 구강, 폐, 소화기, 신경근육계 등에 나타날 수 있다.

3. 기타

전처치에 사용되는 약제와 전신방사선조사로 인해 범혈구감소증(pancytopenia)과 비혈액학적 합병증이 일어날 수 있다. 가장 흔한 문제는 점막염으로 구강인두의 통증, 구토, 복부 통증 등의 증상을 유발한다. 약 또한 10%의 환자에서 간비태, 황달 및 체액 저류를 동반한 간정맥폐쇄병(veno-occlusive disease, VOD)이 발생할 수 있는데 이는 치명적인 합병증이다.

▣ 조혈모세포이식 전처치료법

암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(건강보험심사평가원, 2016. 11.)

[1군 항암제 단독 또는 병용요법]

연번	항암요법
1	busulfan(PO)(비급여)
2	carboplatin
3	carmustine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
4	cisplatin
5	cyclophosphamide
6	cytarabine
7	etoposide
8	ifosfamide
9	melphalan
10	methotrexate
11	mitoxantrone
12	procarcabazine(비급여) (제2011-106호: 2011.10.1)
13	triethylenethiophosphoramide (thiotepa)

주1. 위에서 언급된 1군 항암제로서, 조혈모세포이식 전처치료법으로 '환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 필요·적절하게 단독 또는 병용투여' 시 요양급여를 인정함

※ 암질환이 아닌 환자(재생불량성 빈혈 등)에서 〈조혈모세포이식 전처치료법〉을 하고자 하는 경우에는 보건복지부 고시【개정 제2007-83호, 2007.9.27】에 따라 건강보험심사평가원장이 공고한 〈조혈모세포이식 전처치료법〉을 준용하여 실시 시 요양급여를 인정함 (제2007-7호: 2007.11.20)

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상
1	busulfan	동종, 자가 조혈모세포이식 시 ※ 'cyclophosphamide', 'melphalan', 'triethylene thiophosphoramide(thiotepa)' 약제는 환자의 상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따라 'busulfan'(IV) 단독요법 외에 필요·적절하게 추가 투여할 수 있음
2	busulfan + cyclophosphamide + etoposide	동종, 자가 조혈모세포이식 시
3	fludarabine	
4	fludarabine + busulfan(IV, PO)	동종 조혈모세포이식 시
5	fludarabine + cyclophosphamide	
6	fludarabine + melphalan	

주1. 위 투여대상으로 언급되지 아니한 〈제대혈 조혈모세포이식〉의 경우는 〈동종조혈모세포이식〉에 준하여 요양급여를 인정함

2. 연번 4~6의 경우 식약처에서 지정하는 임상시험 실시기관으로서 다학제적위원회에서 동 요법이 반드시 필요하다고 협의한 경우에 한하여 요양급여를 인정함 (제2007-6호: 2007.9.1)

신약

▣ 항체-약물 복합체(Antibody-drug conjugate, ADC)

- Inotuzumab ozogamicin(이노투주맙 오조가미신, 제품명: 베스폰사 주, Besponsa®)

Inotuzumab ozogamicin은 주로 B 세포 표면에 발현하는 CD22와 결합하는 인간화 단클론 항체와 ozogamicin(N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide)라 불리우는 calicheamicins의 독성물질을 접합시킨 약제로서 2017년 7월 미 FDA에서 '성인 재발성 또는 불응성 B 세포 전구체 급성림프모구성백혈병(B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia) 치료'에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 거의 모든 B 세포 전구체 급성림프모구성백혈병 환자의 암세포 표면에 발현되는 CD22 항원을 표적하여 B 세포 표면의 CD22 항원과 결합하여 암세포 내부로 침투한 후 세포독성약물인 calicheamicin을 방출해 세포를 파괴하는 작용을 나타내는 기전을 가지고 있다.

이 약제는 임상 연구결과에서 대조군의 경우 17.4%에서만 4.9개월간 완전관해가 유지된 반면, 이 약제 투여군의 35.8%에서 평균 8개월 동안 완전관해가 유지되었다.

B 세포 전구체 급성림프모구성백혈병은 미성숙한 백혈구의 일종인 B 세포가 지나치게 많이 생산되면서 급속하게 진행되는 암으로서 초기 치료에 반응을 보이지 않거나 치료 이후 재발한 성인 환자들의 경우 일반적으로 기대수명이 짧다.

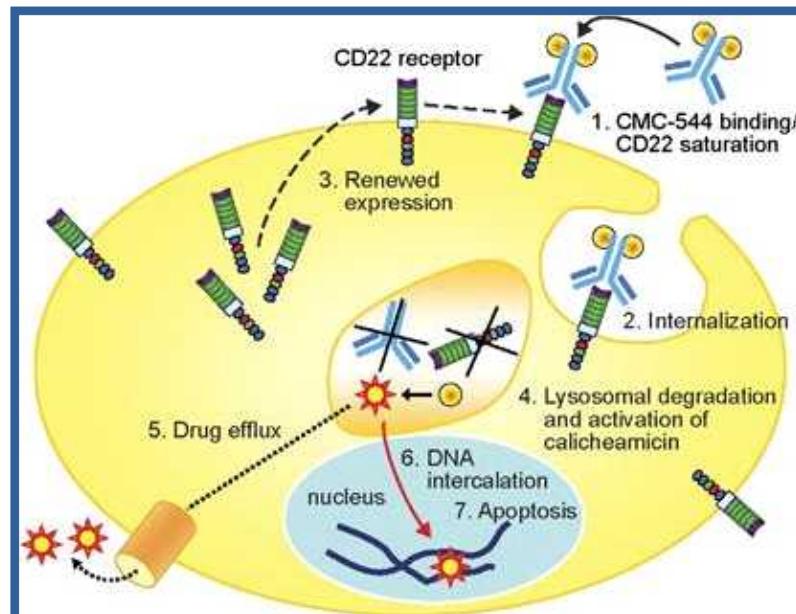


그림 13. Inotuzumab ozogamicin(출처: www.newdrugapprovals.org)

□ 소분자 키나제 억제제

1. Enasidenib(에나시데닙, 제품명: 아이드하이파 정, Idhifa®)

Enasidenib은 세포증식을 촉진하는 몇몇 효소들의 작용을 차단하는 기전을 나타내는 isocitrate dehydrogenase-2(IDH2) 억제제로서 2017년 8월 미 FDA에서 ‘특정 유전자(IDH2) 돌연변이가 확인된 재발 또는 불응성 급성골수성백혈병(relapsed or refractory acute myeloid leukemia with IDH2 mutation)의 치료’에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다. 아울러 미 FDA는 IDH2 유전자 변이 여부를 동반진단 할 수 있는 리얼타임 IDH2 분석검사(RealTime IDH2 Assy)도 동시에 승인되었다.

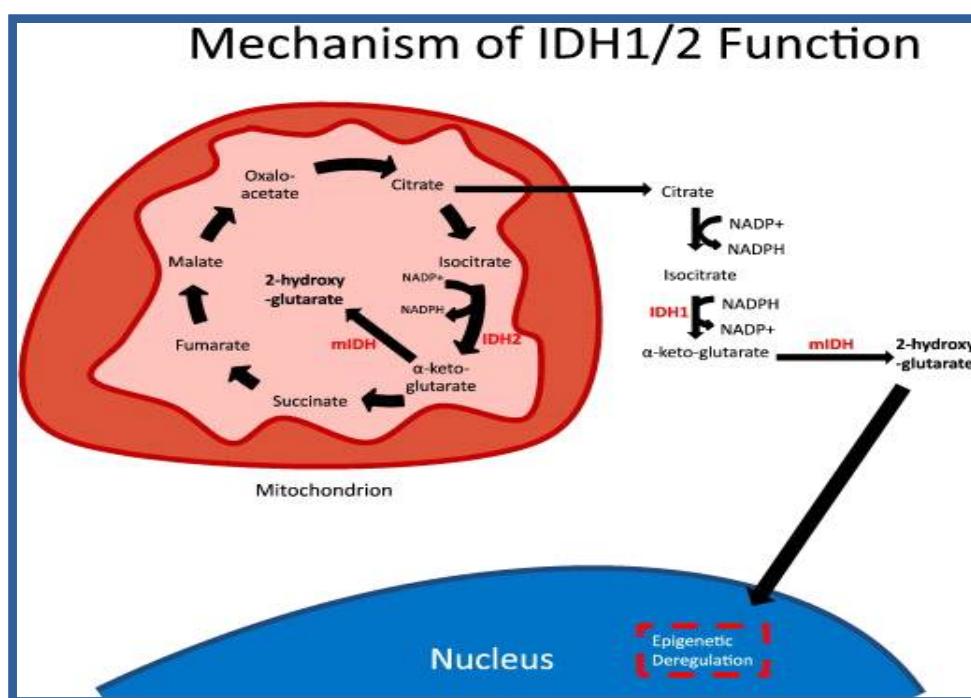


그림 14. Enasidenib(출처: www.sciencedirect.com)

이 약제는 RealTime IDH2 Assy를 통해 IDH2 변이가 확인된 재발불응성 급성골수성백혈병 성인 환자 199명을 대상으로 6개월간 약물치료를 진행한 결과, 19%의 환자가 8.2개월(중앙값) 동안 완전관해 상태를 유지하였다.

2. Midostaurin(미도스터린, 제품명: 라이답트 캡슐, Rydapt®)

Midostaurin은 multi-targeted protein kinase inhibitor로서 2017년 4월 미 FDA에서 ‘새로 진단된 FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3) 변이 양성 급성골수성백혈병과 비만세포증(FLT3 positive acute myeloid

leukemia and mastocytosis) 치료'에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다.

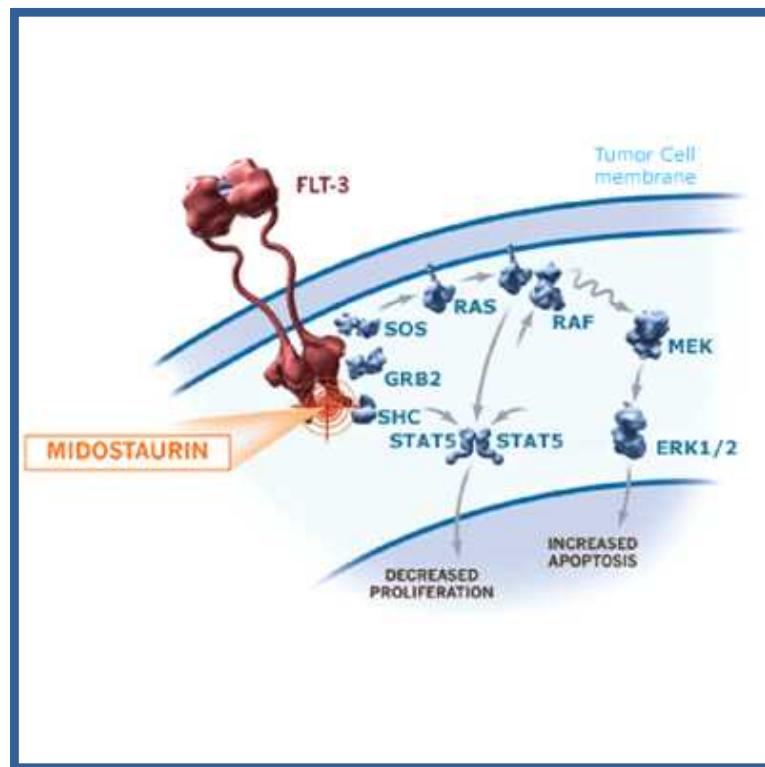


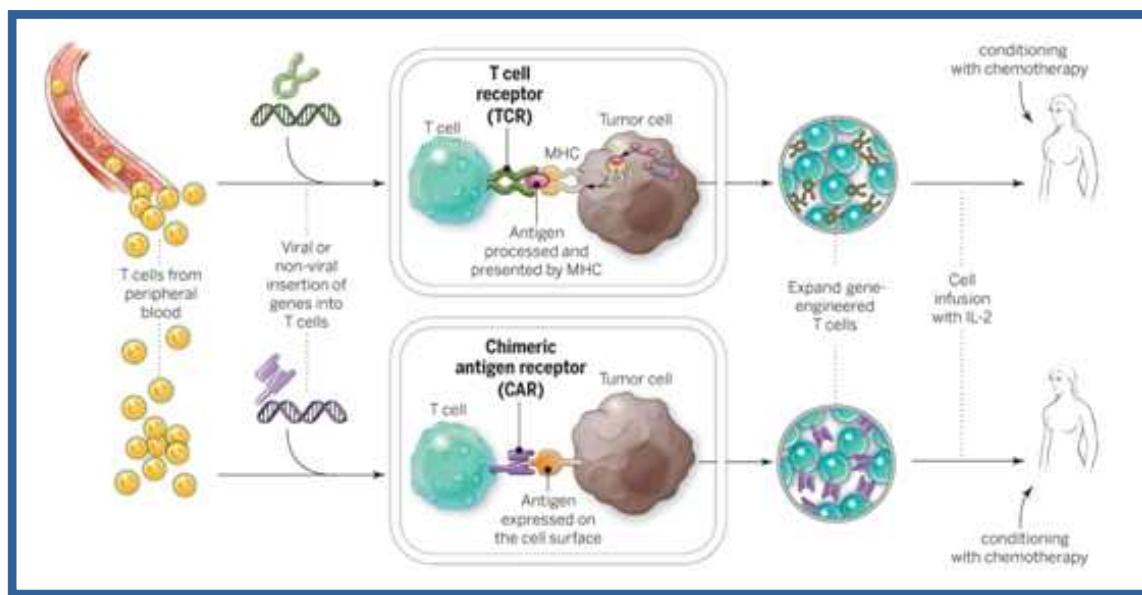
그림 15. Midostaurin(출처: www.agscientific.com)

FLT3은 특정 혈액세포의 수를 증가시키는 역할을 하는 세포표면수용체의 일종으로 FLT3 유전자 변이는 더 빠른 질병 진행, 높은 재발률, 낮은 생존율과 연관이 있으며 전체 급성골수성백혈병 환자 중 약 3분의 1 가량의 환자들이 가진 것으로 추정하고 있다.

이 약제는 미 FDA가 승인한 검사를 통해 새로 진단된 성인 FLT3 변이 양성 급성골수성백혈병 환자의 치료를 위해 cytarabine 및 daunorubicin 유도요법, cytarabine 공고 화학요법과 병용하는 용도로 승인되었으며 단일요법제로는 사용할 수 없다.

□ CAR-T(Chimeric antigen receptor-T cell, 키메릭 항원 수용체) 세포치료제

CAR-T 세포치료제는 암환자에서 T 세포를 추출한 후 항체의 바이러스 벡터를 활용해 암세포에 특이적인 CAR(키메릭 항원수용체)를 발현시키고, 이를 환자에게 재주입하여 정상 세포 손상은 최소화하면서 효과적으로 암세포를 사멸시키는 기전이다. 이 세포치료제는 다른 항암제와 달리 정상 세포의 손상은 줄이면서 암 세포를 효과적으로 파괴할 수 있다는 장점이 있다.

그림 16. CAR T-Cell Therapy(출처: www.cancer.gov)

- Tisagenlecleucel(티사젠렉류셀, 제품명: 킴리아 주, Kymriah®)

Tisagenlecleucel은 최초의 CAR-T 세포치료제로 2017년 8월 미 FDA에서 ‘난치성 B 세포 전구체 급성 림프구성백혈병(refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia) 치료’에 성인과 소아에도 승인 되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 CD19-지정 유전적으로 변화시킨 자가 T 세포 면역치료제(CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy)로서 B 세포 림프종 및 백혈병 세포의 표면에 발현되는 CD19 단백질을 표적하도록 환자의 T 세포를 유전적으로 변형해 CAR 단백질을 발현시킨 약제이다.

즉 이 약제는 환자의 T 세포를 수집한 뒤 제조센터에서 유전적으로 조작되어 T 세포가 표면에 CD19 항원을 가진 백혈병 세포를 표적으로 하고 사멸시키도록 키메라 항원 수용체(CAR-T) 단백질이 들어있는 새로운 유전자를 포함시키는 과정을 거쳐 다시 환자에게 주입되는 맞춤형 치료제이다.

참고로 axicabtagene ciloleucel(아씨캡타젠 씰로류셀, 제품명: 예스카타 주, Yescarta®)은 두 번째 CAR-T 치료제로 tisagenlecleucel과 동일기전이며 2017년 10월 미 FDA에서 미만성 거대 B 세포림프종 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다. 또한 류마티스 관절염에 사용되고 있는 tocilizumab(제품명: 악템라 주, Actemra®)이 ‘2세 이상 환자의 CAR-T세포 유도성 증증 또는 치명적인 사이토카인 방출 증후군’에 대한 치료제에 승인되었다.

결론

급성골수성백혈병은 성인에서 가장 흔한 백혈병으로 치료시 먼저 1차 관해유도요법을 시행하고 염색체 및 유전자 변이와 함께 환자의 나이, 1차 관해유도요법에 대한 반응 등을 고려하여 적절한 공고요법을 시행 한다. 급성전골수구백혈병은 항암화학요법과 ATRA 경구 복용만으로 80% 정도의 완치율을 기대할 수 있다. 재발하는 경우에도 As_2O_3 치료로 다시 대부분의 환자에서 장기 생존 또는 완치를 기대할 수 있다. 급성 림프모구백혈병은 급성골수성백혈병과 비슷하게 예후가 불량하여 관해유도요법 시행 후 동종조혈모세포이식과 항암화학요법 중에서 예후군 별로 적절한 공고요법을 선택하는 것이 중요하다.

만성골수성백혈병은 경구 표적치료제인 imatinib이 개발된 이후 1차 치료법으로 동종조혈모세포이식은 더 이상 시행하지 않는다. Imatinib만으로도 지속적으로 복용하기만 하면 정상인의 수명과 별 차이가 없기 때문이다. 만성림프구성백혈병은 주로 고령에서 발생하나 드물게 젊은 층에서도 발생하게 된다. 이러한 젊은 환자의 경우 고령에 비해 더욱 적극적인 치료가 요구되기 때문에 일부 젊은 환자군을 대상으로 자가조혈모세포 이식이 시도되었으나 전체적으로 생존률 향상을 보여주지 못해 치료에 회의적인 경우가 많다.

이전보다 백혈병의 생존율이 증가하면서 이제 백혈병 치료의 목표는 기존에 치료가 잘 되던 환자군에서는 단순한 완치를 넘어 삶의 질을 높이고, 치료가 잘 되지 않는 환자군에서는 치료의 성적을 높이게 되었다. 즉 현재는 완치뿐 만 아니라 장기 생존자에 대한 부작용을 적게 하고 합병증을 조기에 찾아내는 것이 매우 중요하다.

급성골수성백혈병의 경우 cytarabine과 anthracyclin계 항생물질과 병용하는 항암화학요법과 조혈모세포이식이 주로 시행되었으나 표적항암제는 없는 상황이었다. 하지만 2017년 두 표적항암제 두 약제가 미 FDA에서 승인되면서 새로운 치료옵션이 생기게 되었다. Enasidenib(Idhifa[®])은 동위구연산염 탈수소효소-2 억제제인로 ‘특정 유전자(IDH2) 돌연변이가 확인된 재발불응성 급성골수성백혈병으로 진단받은 성인 환자’에 신약으로 승인되었다. 또한 Midostaurin(Rydapt[®])은 multi-targeted protein kinase inhibitor로서 2017년 4월 미 FDA에서 ‘새로 진단된 FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3) 변이 양성 급성골수성백혈병과 비만세포증(FLT3 positive acute myeloid leukemia and mastocytosis) 치료’에 승인되었다.

급성림프모구성백혈병의 경우 필라델피아염색체 양성 백혈병은 예후가 매우 불량한 타입으로 알려져 있지만 티로신키나제억제제의 도입으로 치료 성적이 크게 향상되었다. 또한 blinatumomab은 필라델피아 염색체 음성 재발성, 불응성 성인 환자를 대상으로 유의미한 치료 성적 개선을 보여 주고 있다. B 세포 전구체 급성림프구성백혈병의 경우 2017년 두 약제가 미 FDA에 승인되면서 치료성적이 기대되고 있다. Inotuzumab ozogamicin(Besponsa[®])은 항체-약물 복합체로 ‘성인에서 재발불응성 B세포 전구체 급성림프모

구성백혈병 치료'에 신약으로 승인되었다. 또한 Tisagenlecleucel(Kymriah®)는 최초의 CAR-T 세포치료제로 '난치성 B 세포 전구체 급성림프구성백혈병'에 성인과 소아에도 승인되었다.

이와 같이 최근 개발되는 표적항암제들은 표준 관해유도제 및 강화 항암화학요법제와 함께 병용투여하여 총 생존기간을 괄목할 만한 수준으로 향상시키고 있다. 지금까지 rituximab, imatinib 등의 표적항암제가 혈액암에서 완전관해를 유지하는데 큰 역할을 해왔다 앞으로 계속적인 표적항암제 신약의 등장으로 더 높은 완전관해를 유지할 것으로 기대해 본다.

참고자료

- 국내 허가사항
- 미 FDA 허가사항
- 심평원 항암제 공고
- 2014년 1월호 희망지 의학정보
- 대한내과학회지: 제 88 권 제 4 호 2015
- 대한내과학회지: 제 88 권 제 3 호 2015
- 대한내과학회지: 제 85 권 제 2 호 2013
- 대한내과학회지: 제 78 권 제 1 호 2010
- 각종 인터넷 자료