



김동욱 교수  
가톨릭대학교 의과대학교  
백혈병연구소 소장  
서울성모병원 혈액내과 분과장



## 대한혈액학회에서 제공하는 2017년 의학정보

### 만성골수성백혈병 : 우리는 무엇을 알고 있는가?

2001년 인터페론 주사 치료에 실패한 만성기 또는 가속기/급성기로 진행된 만성골수성백혈병 환자에게 ‘동정적 치료 프로그램’으로 1세대 표적항암제 글리벡을 무상으로 투약하기 시작한지 15년의 세월이 흘렀다.

그동안 글리벡보다 25~325배 이상 효과가 좋아 2세대 표적항암제로 불리는 스프라이셀, 타시그

나, 슈펙트, 보슬립이 개발되었고, 2세대 표적항암제 치료에 실패한 환자나 T315I 점돌연변이를 가진 일부 환자에게도 효과가 있어 3세대 표적항암제로 불리며 미국, 일본, 유럽에서 2차 이후의 치료제로 처방되고 있는 이클루시그까지 총 6개의 표적항암제가 전세계적으로 사용되고 있다. 그동안 1, 2, 3세대 표적항암제를 이용한 여러 연구를 통해 최근까지 우리가 알게 된 몇 가지 사실을 정리해 보자.

**1** 처음 진단된 만성기 환자에게 글리벡, 스프라이셀, 타시그나, 슈펙트가 모두 의료보험으로 처방이 가능하다. 그렇다면 이중 어떤 표적항암제가 가장 좋을까? 약들마다 치료 효과가 다르고, 부작용도 서로 다르기 때문에 우리가 알고 있는 연구 결과만으로는 표적항암제들끼리의 우열을 가리는 것은 불가능하다. 개인이 가진 백혈병 세포의 특성이 서로 다르고, 체질이 달라 약에 대한 부작용도 서로 다르기 때문이다. 항암제에 따라서는 효과가 좋더라도 부작용이 더 심하게 나타날 수 있고, 시간이 지날수록 증가하는 부작용 때문에 장기적인 치료가 불가능하거나 용량을 줄여서 투약해야 하는 경우도 있다. 모든 환자에게 가장 좋은 최고의 약은 없다. 즉, ‘어떤 약을 선택하느냐?’ ‘보다 잘 치료되고 있는지?’를 정확하게 검사하는 것이 더 중요하다.

**2** 여러 연구결과를 보면 효과 부족 또는 부작용으로 처음 사용한 항암제를 중단하고 다른 치료법으로 바꾸어 치료해야 하는 환자가 약 10~40%에 달한다. 즉, 환자 개인의 여러 특성 때문에 의사들이 처음 선택한 항암제가 최선이 아닐 수 있다는 것이다. 다른 환자에게 잘 맞다고 나에게도 잘 듣는 것은 아니다. 표적항암제를 복용한 후에 효과를 얻을 때까지 인체 내의 과정을 상상해 보자. 즉, 약 복용 후에 위장관에서 흡수되고 간을 거쳐 혈액을 통해 골수에 도달한다. 골수에 도달한 대사체는 세포막을 통과하여 세포 안에 있는 백혈병 단백질 (BCR-ABL1 단백질)에 결합해서 비로소 세포를 죽이거나 늘어나는 것을 억제한다. 이 복잡한 과정에 관련이 있는 인자들이 환자 개인마다 다르기 때문에 나에게 맞는 항암제는 따로

있다. 치료 시작후 1년 이내에 나에게 가장 적합한 항암제의 정확한 용량을 찾아 (치료 효과와 부작용을 모두 만족시키는) 꾸준히 복용하는 것이 최상의 효과를 얻기 위해 필수 조건이다.

**3** 치료가 잘 되었다는 것의 의미는 무엇인가? 표적항암제의 종류, 용량, 병의 진행 상태에 상관없이 표적항암제를 사용한 후 일정 기간마다 백혈병 세포가 줄어들어야 하는 비율이 있다. 즉, 처음 치료가 시작된 후 3, 6, 12개월째에 골수검사를 통한 염색체 검사와 혈액으로 검사한 BCR-ABL1 유전자 정량검사를 시행하게 된다. 즉, 각 시점에 시행한 유전자 검사의 결과가 10%, 1%, 0.1%로 1년 이내에 0.1% (1,000배) 이하로 줄어야 한다. 이러한 상태를 ‘주요유전자반응’이라고 한다. 만일 잘 치료되어 주요유전자반응을 얻었다면 이 환자의 예상 수명은 정상인과 비슷하며, 지속적으로 치료를 받을 경우에 완전유전자반응을 얻을 가능성이 높아지고 결국은 표적항암제 치료를 일정기간 중단할 가능성도 높아진다.

**4** 처음부터 효과가 좋은 2, 3세대 표적항암제를 사용하는 경우에는 짧은 기간내에 주요유전자반응을 얻을 가능성이 글리벡을 사용한 경우보다 더 높다. 또한 3개월 이내에 10% 이하로 좋은 반응을 얻은 환자는 5년 이내의 생존확률이 더 높은 것으로 발표되고 있다. 하지만 시간이 지날수록 2, 3세대 표적항암제의 점진적인 부작용 증가로 현재까지 장기간의 생존율은 글리벡과 크게 차이가 없다.

5 글리벡 치료에 듣지 않는 경우에도 T315I 또는 P-loop 돌연변이를 제외한 대부분의 돌연변이는 2세대 표적항암제에 어느 정도 효과를 보인다. T315I 돌연변이는 이클루시그 또는 최근 1상 임상연구를 진행중인 ABL001에 반응을 보일 수 있다. 글리벡 치료중에는 좀처럼 생기지 않는 V299L과 같은 약한 돌연변이는 스프라이셀과 보슬립을 쓰면 잘 치료가 되지 않지만, 타시그나, 슈펙트 치료에는 잘 반응한다. 이러한 이유로 치료에 실패한 경우에는 그 정확한 원인을 찾는 것이 다음 치료법을 정확히 선택하기 위해 매우 중요하다.

지난 15년간 글리벡 도입/글리벡 의료보험 등재요청/보험기준 확대 건의/글리벡 약가인하/환자부담금 최소화를 위한 협상/차세대 신약 개발 및 임상연구/스프라이셀, 타시그나 약가인하 협상 등의 과정을 지켜보면서 환우들의 편에 서서 고민하며 우리나라 만성골수성백혈병 치료 환경을 개선해 보려고 노력해 왔다. 글리벡 도입 초기에 정식 임

상연구도 아닌 동정적 치료요법으로 구걸하듯 글리벡을 얻어 처방할 때를 생각해 보면 오늘의 우리 현실은 꿈만 같다. 하지만 이런 세계 최고 수준의 좋은 치료 환경에도 불구하고 여전히 병이 진행하여 사망하는 환자가 발생한다. ‘이 병은 약만 잘 먹으면 큰 문제가 없다’라는 이야기는 1) 정확한 약 복용 2) 정확한 효과 평가를 위한 정기적인 검사 시행을 전제로 한다. 1차 치료에 실패하여 필자의 병원으로 전원되어 오는 환자들의 대부분이 여전히 이 두가지 중요한 전제를 잘 지키지 않았기 때문이다. 오늘날 만성골수성백혈병의 치료법은 많이 간편해졌지만 그 치료 과정은 더 복잡해졌다. 그동안 효과가 좋은 표적항암제가 많이 개발되었고, 정상적인 생활을 하면서 장기간 생존하는 환자의 수도 과거에 비교할 수 없을 정도로 많아졌다. 하지만 우리가 꼭 명심해야 할 점은 ‘치료가 잘 안되는 경우에 급성기로 진행하여 치명적인 경과를 거치는 이 병의 특성은 변하지 않았다’는 사실이다.

\*2017년 ‘의학정보’의 주제 와 필진은 대한혈액학회에서 선정 및 제공해주고 있습니다. 도움주시는 학회 관계자분들께 진심으로 감사드립니다. (대한혈액학회 회장 인천광역시의료원 김철수 교수, 이사장 화순전남대병원 김형준 교수, 교육이사 한림대평촌성심병원 장대영 교수 등)

