

KCT Issue Paper

백혈병(Leukemia)



Issue date. 2019 January Vol. 17

01 | 배경

백혈병(Leukemia)은 골수 및 림프계를 포함하여 신체의 혈액 형성 조직의 암으로서, 조혈모세포에서 암이 생겨 골수에 정상적인 조혈 모세포가 억제되어 발생하는 질환이다. 빈혈, 감염, 출혈과 여러 장기의 침범 증상이 나타나며 많은 종류의 백혈병이 있다. 백혈병의 종류 중 일부는 아이들에게 더 흔하고, 특히 소아 급성림프모구백혈병 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)은 소아암 중에서 가장 높은 빈도로 발생한다.

연간 약 1,500명의 소아암 환자가 발생하며, 소아백혈병 중에서 약 62%인 300여 명의 ALL 환자가 매년 발생하고 있다. 소아 ALL은 다기관 전향적 임상 연구를 기반으로 하여, 가장 성공적으로 치료성적이 향상된 질환으로, 과거 1950년대에는 생존율이 0%였던 것이 현재 약 90% 까지 향상되었음을 보고하고 있다. 이와 같은 치료 성적의 향상에는 특히 백혈병의 생물학적 이해와 더불어 다기관 임상연구를 통하여 예후 인자를 알게 되면서 치료 기법이 향상되었기 때문이다. 일반적으로 백혈병 치료를 위해서는 다양한 치료방법이 소개되고 있으며 대표적으로 다음과 같은 치료방법이 적용되고 있다: 화학요법(Chemotherapy); 생물학적 요법(Biological therapy); 표적치료(Targeted therapy); 방사선 요법(Radiation therapy); 줄기세포이식(Stem cell transplant).

백혈병은 백혈구와 관련이 있다. 즉, 백혈구는 강력한 감염에 대한 잠재적인 저항체로서, 몸이 정상적으로 자랄 때 정상적으로 성장하고 분열하지만, 백혈병 환자는 골수가 비정상적인 백혈구를 생성하여 제대로 기능하지 않는다. 백혈병의 치료는 백혈병의 유형 및 기타 요소에 따라 복잡하고 치료를 성공적으로 수행하기 위해서는 치료전략과 자원이 필요하다.

■ 백혈병 분류(Major Types of Leukemia)

백혈병은 세포의 분화 정도, 즉 악화 속도에 따라 급성과 만성으로 나뉘고, 세포의 기원에 따라 골수성과 림프구성으로 나뉜다. 백혈병은 흔히 다음의 네 가지 형태로 분류한다.

- 급성 골수성 백혈병 (Acute myeloid leukemia)
- 급성 림프구성 백혈병 (Acute lymphoblastic leukemia)
- 만성 골수성 백혈병 (Chronic myeloid leukemia)
- 만성 림프구성 백혈병 (Chronic lymphocytic leukemia)

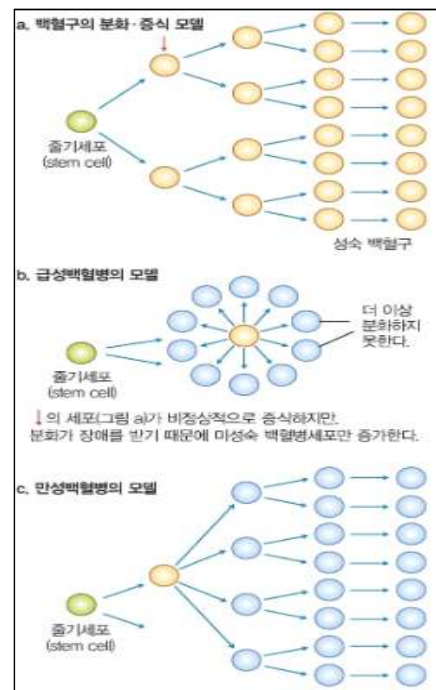


그림 1) 급성백혈병 vs. 만성백혈병
(↓의 세포(그림 a)가 비정상적으로 증식하지만 분화가 장애를 받지않기 때문에 성숙한 백혈병세포가 증식)



백혈병 유형에 따른 생존률

백혈병은 2018년 통계자료에 의하면 60,300명이 진단을 받는 것으로 추정하고 있으며, 미국에서 백혈병을 진단받고 살아가거나 백혈병을 앓은 경험이 있는 사람은 381,774명을 보고되고있다(Leukemia & Lymphoma Society, 2018). 백혈병의 전반적인 5년 생존율은 1960년 이후 4배 이상 증가했다. 1960년에서 1963년까지 백혈병 환자의 5년 상대 생존율(five-year relative survival rate)은 14%로 보고되었고, 1975년부터 1977년까지 백혈병 환자의 5년 상대 생존율은 34.1%였고 2007년에서 2013년까지 전체 생존율은 63.7%였다. 2007년부터 2013년까지 전체 5년 상대 생존율은, CML - 68.0%, CLL - 86.2%, AML - 15세 미만의 소아 및 청소년의 경우 전체적으로 27.4% 및 66.4%로 보고되었고, 전체는 71.0%로 나타났다.

국내 백혈병 임상연구동향

백혈병 연구동향분석은 한국의학논문데이터베이스(KMbase)를 기반으로 하여 국내 연구자가 한국인 환자들을 대상으로 보고된 백혈병 임상연구결과를 바탕으로 분석하였다. MeSH 용어 Leukemia의 제목을 검색하여 259편의 논문자료를 추출하였으며, 이 중에서 중재의 효과를 보는 임상연구(Clinical Trials)로 제한하여 109편이 분석에 이용되었다.

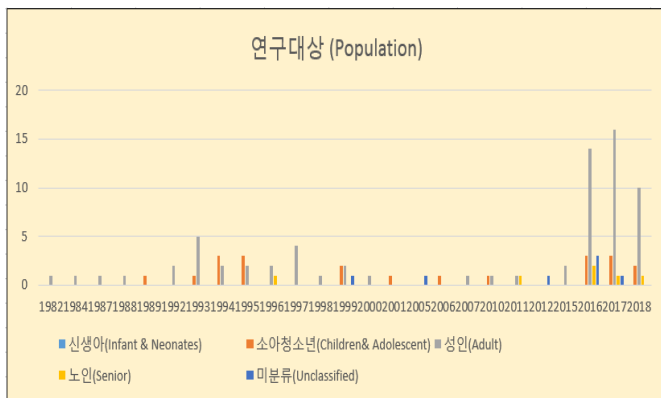


Figure 1) The Analysis of Study Population of KCT on Leukemia

백혈병 임상연구 연구대상별 분석에서는 전체 816,048 대상자 중에서 성인을 대상으로 수행한 연구는 전체의 67.3%로 가장 높았으며, 그 다음으로 소아청소년(20.2%), 노인(5.8%)로 나타났다(Figure 1).

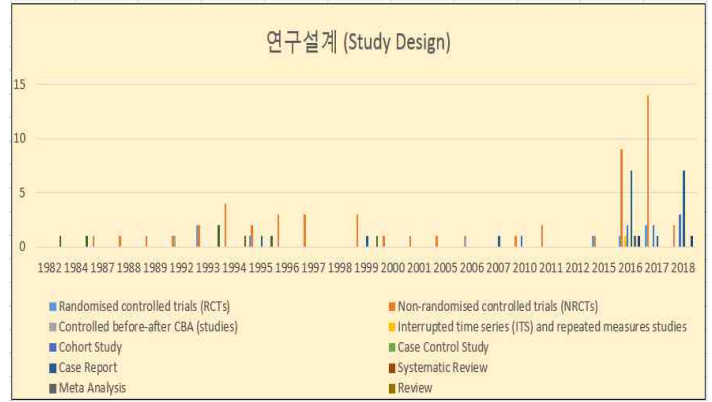


Figure 2) Figure 1) The Analysis of Study Design of KCT on Leukemia

연구설계분석에서는 Non-randomised controlled Trials (NRCTs)이 전체 논문 중 53.5%로 가장 많았으며, 그 뒤를 이어 case reports (18.1%)와 Randomised controlled Trials (RCTs) (7%)순으로 나타났다(Figure 2).

근거수준별분석에서는 중등도(Moderate), 낮음(low)이 각각 36.5%로 전체의 73%를 차지하였으며, 높음(High) 10.6%, 매우낮음(Very Low) 16.3%로 나타났다. 이는 연구설계유형 중 RCTs와 NRCTs가 차지하는 비율이 전체의 60.6%인 것과 연관이 있다 (Figure 3)

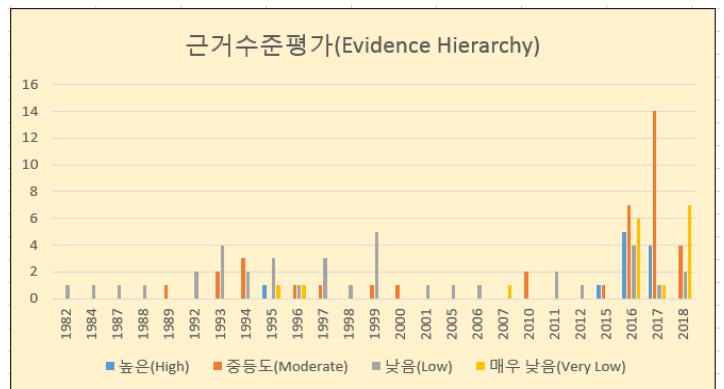


Figure 3) The Analysis of Level of Evidence of KCT on Leukemia

연구비 지원으로 수행된 국내 백혈병 임상연구는 33.6%에 불과하였으며, 이 중에서 정부 및 국책기관의 연구비를 지원받아 수행된 연구는 13.4%에 불과하였다.

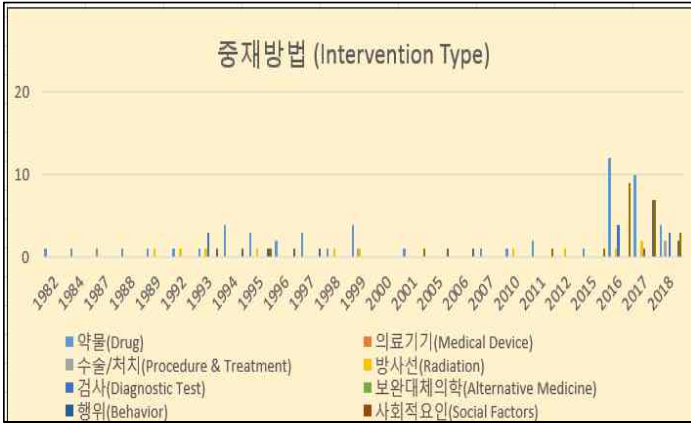


Figure 4) The Analysis of Types of Intervention of KCT on Leukemia

백혈병 연구의 중재유형별 분석에서는 약물치료가 전체의 46.7%로 가장 높게 나타났으며, 그 뒤를 이어 유전자 치료(Gene Therapy) 19.2%, 방사선치료(Radiation) 9.2%, 진단적 검사(Diagnostic Test) 9.2% 순으로 분석되었다. 백혈병 치료는 완치와 관해로 구분하여 나타나는데 완치란 백혈병 세포가 몸속에서 완전히 없어지는 것을 말하고, 관해는 골수의 모세포(Blast)가 5%이하로 되거나 말초혈액에 모세포가 나타나지 않고, 조혈기능이 회복되어 4주 이상 지속되었을 경우로 판단한다.

관해를 거치지 않는 완치는 없기에 우선 관해를 위한 치료를 시작하는데 이를 관해유도요법((remission induction)이라고 한다. 관해유도요법의 중심은 화학요법이다. 이것은 환자를 입원시켜서 실시해야 할 정도로 강한 화학요법이다. 관해 후에는 완치를 목표로 관해후요법을 실시한다. 관해후 요법에는 2가지가 있는데 하나는 공고요법(consolidation therapy), 또 하나는 유지·강화요법(maintenance·intensification therapy)이다.

전자인 공고요법은 관해도입요법과 비슷할 정도로 강한 화학요법이다. 관해도입요법으로 관해가 된 후에도 계속해서 강한 화학요법을 실시하여 관해를 확고히 하려는 목적으로 실시된다. 후자인 유지·강화요법은 관해를 가능한 한 오랜 기간 유지하기 위해서 실시하는 화학요법으로, 일반적으로 외래에서 실시된다.

일반적으로 관해유도요법 → 공고요법 → 유지·강화요법이라는 순서로 실시된다.

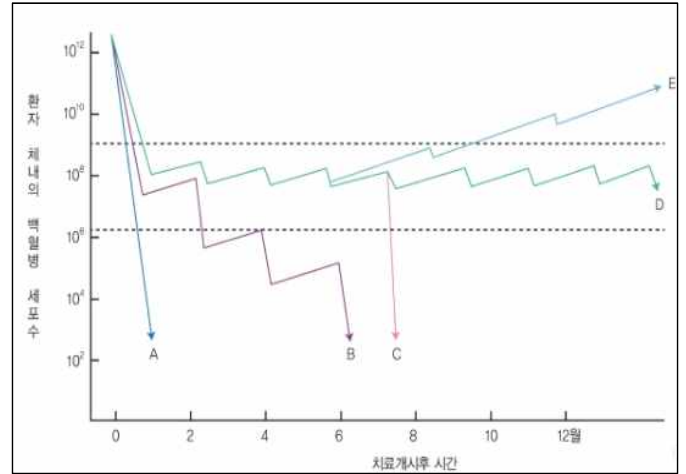


Figure 5) 백혈병세포 수의 추이

일반적으로 백혈병 세포 수의 추이는 Figure5에서 제시한 것과 같은 유형이 있다. A는 관해도입요법만으로 완치에 이른 예이다. B는 관해도입요법에서 공고요법을 거쳐 완치에 이른 예이다. C는 관해 후에 조혈모세포이식을 선택한 경우이다. 관해 후 요법에 있어서 대부분의 경우, 백혈병세포 수는 D 또는 E와 같아진다. E는 관해 후에 재발한 예이다.

02 | 백혈병(Leukemia) 임상연구

백혈병의 치료법을 결정하는 것은 백혈병의 유형에 따라 매우 복잡해지고 있다. 만성 골수성 백혈병에서 최근에 개발된 항암제 글리벡(imatinib; 이마티닙)의 탁월한 임상 효과와 골수 이식에 있어 최적의 대상 질환이 만성 골수성 백혈병이기 때문에 환자의 생존율과 생존 기간을 최대한 늘리기 위한 최적의 치료 방법을 선택하는데 있어 고려해야 할 변수가 많아졌기 때문이다.

■ 백혈병(Leukemia) 화학요법 약제

이상적인 화학요법은 항백혈병제가 정상 조혈을 억제하지 않고, 또 다른 유해한 부작용을 일으키지도 않으면서 백혈병세포에서 선택적인 효과를 보여야 한다는 것이다. 이런 이상적인 상태에 상당히 근접한 것이 급성전골수성백혈병(APL)에서의 all-trans retinoic acid(ATRA)와 만성골수성백혈병(CML)에서의 interferon(IFN)이다. 급성백혈병의 치료개념에 ‘Total cell kill’이라는 것이 있는데 이것은 모든 백혈병세포를 근절시키는 방법

이다. 항암제 등을 이용한 치료를 시작하여 백혈병세포가 없어질 때까지 단계적으로 계속 실시한다.

항암화학요법에서 과거에는 인터페론 알파(Interferon alpha)와 수산화요소(hydroxyurea), 저용량의 시타라빈(cytarabine)을 이용한 치료에 의해 과도하게 증가한 백혈구 수, 비장종대 등의 증상을 조절하였으며, 이로 인해 만성 골수성 백혈병 환자의 생존율이 향상될 수 있었다. 만성 골수성 백혈병의 발병 기전에 대한 분자생물학적 이해가 발전함에 따라 표적 치료제에 대한 개념이 도입되었고, 1998년 최초의 표적 치료제인 글리벡이 만성 골수성 백혈병 치료에 도입되었다.

이래 그림 6은 만성 림프구 백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 치료에 대한 약물과 반응 부작용에 대한 연구보고 요약이다

Category	Agent	Study phase	Disease status	Patients, n	Response	Adverse events, grade ≥ 3	Reference
PI3K inhibitor	Idelalisib with rituximab	3	Relapsed	220	OS: 92% at 12 mon PFS: 93% at 24 wk ORR: 81%	Pyrexia: 3% Fatigue: 3% Diarrhea: 4% Neutropenia: 34% Thrombocytopenia: 10%	8
BTK inhibitor	Ibrutinib	Ib2	Relapsed or refractory	85	OS: 83% at 26 mon PFS: 75% at 26 mon ORR: 71%	Pyrexia: 5% Fatigue: 4% Diarrhea: 2% Hypertension: 5% Neutropenia: 15%	10
Monoclonal antibody	Obinutuzumab with chlorambucil	3	Treatment-naive	781	ORR: 78.4% CR: 20.7% PFS: 26.7 mon	Infusion-related reactions: 20% Neutropenia: 33% Thrombocytopenia: 10% Infections: 12%	13

Figure 6) CLL, chronic lymphocytic leukemia; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; OS, overall survival; mon, months; PFS, progression-free survival; wk, weeks; ORR, overall response rate; BTK, Bruton tyrosine kinase; CR, complete response (Source: Novel Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Doi: <http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2015.88.3.258>)

글리벡은 BCR-ABL 융합 단백질에 있는 아데노신 3인산 결합부위(ATP(adenosine triphosphate)-binding site)에 경쟁적으로 결합하여 단백질의 효소 활성을 저해하는 약제이다. 글리벡은 인터페론 알파와의 대규모 무작위 대조 시험(IRIS study) 결과를 바탕으로 만성 골수성 백혈병의 표준 치료로 자리잡게 되었다. 화학요법(Chemotherapy) 이외에도 면역 체계가 백혈병 세포

를 인식하고 공격하는 데 도움이되는 치료법인 생물학적 요법(Biological therapy), 암 세포 내의 특정 취약성을 공격하는 약물을 사용하는 표적치료(Targeted therapy), X 선이나 다른 고 에너지 빔을 사용하여 백혈병 세포를 손상시키고 성장을 막는 치료법인 방사선 요법(Radiation therapy)가 있다.

최근에는 질병 골수를 건강한 골수로 대체하는 줄기세포이식(Stem cell transplant) 등이 논문에서 발표되고 있다. 줄기 세포를 이식하기 전에 다량의 화학 요법이나 방사선 요법으로 병에 걸린 골수를 파괴합니다. 그런 다음 골수 재건에 도움이되는 혈액 생성 줄기 세포가 주입된다. 즉 기증자로부터 줄기 세포를 받을 수도 있고, 경우에 따라 자신의 줄기 세포를 사용할 수도 있다. 줄기 세포 이식은 골수 이식과 매우 유사하고 최근 유전자 연구(Gene Therapy)연구와 함께 활발하게 발표되고 있다.

[근거기반 임상질문 답변]

필라델피아 염색체 양성 백혈병(Philadelphia chromosome-positive leukemias)을 가진 환자의 신장 기능에 대한 보스티닙효과(Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias)

연구질문

필라델피아 염색체 양성 백혈병[Philadelphia chromosome-positive, (Ph+) leukemias] 환자에게 보스티닙(bosutinib) 투여는 신장기능에 효과가 있습니까?

답변

장기간의 보스티닙 치료는 이전의 TKI 치료에 저항성과 내성을 가진 만성기(CP)의 만성골수성 백혈병(Chronic Myeloid Leukemia, CML), 혹은 진행성 환자에서 신장기능의 가역적 감소와 관련이 있는 것으로 나타났다..

[서지정보]

Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2017-10-01, 17(10), 684-695. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.001>

연구목적

필라델피아 염색체 양성 백혈병(Ph+) 환자의 신장기능에 대한 보스티닙(bosutinib) 혹은 이마티닙(imatinib.) 치료에 대한 신장기능을 평가하기 위함

연구설계

Retrospective analysis of data from 2 open-label, multinational study

연구대상

First-line bosutinib (n = 248) or imatinib (n=251; phase III trial) => (N=499)

Second-line or later bosutinib (phase I/II trial; N=570).

- 시험군 중재

First-line bosutinib (n = 248) or, second-line or later bosutinib (n = 570).

- 대조군 중재

Imatinib (n = 251)

평가지표

Incidence of renal adverse events (AEs)

Estimated Gomerular filtration rate (eGFR) rate

Serum creatinine

주요결과

-Incidence of renal adverse events (AEs): 두 번째 또는 그 이후의 보스티닙을 투여받은 (73/570명), 13% 환자에서 나타났고, 첫 번째 보스티닙과 이마티닙을 투여받은 [22/248, (9 %) 16/251, (6 %)] 환자에서 보고되었다.

-Bosutinib을 투여받은 환자의 eGFR은 2 차 또는 그 이후의 bosutinib (139/570, 24 %)로 grade 3b eGFR (신장 질환에서의 식이요법 변경에 따라 45 mL / min / 1.73 m2 미만)과 1 차 보스티닙 (26/248, 10 %) 및 이마티닙 (25/251, 10 %)치료와 비교했을 때; Grade_3b eGFR은 세컨라인 혹은 그 이후의 보스티닙 투여 시에 가장 짧게 나타났다.

근거수준

Moderate

표1) Characteristics and Management of Renal Adverse Events

	Phase III (Second-Line or Later Bosutinib; CP and Advanced)				Phase III (First-Line; CP CML)	
	CP CML (n = 403)	AP CML (n = 79)	BP CML (n = 64)	Total Adv (n = 167)	Bosutinib (n = 248)	Imatinib (n = 251)
Patients With Events, n (%)	52 (13)	11 (14)	7 (11)	21 (13)	22 (9)	16 (6)
Serious AE	7 (2)	2 (3)	3 (5)	6 (4)	6 (2)	0
Leading to withdrawal from treatment	6 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0
Treatment-related ^a	22 (5)	5 (6)	2 (3)	7 (4)	8 (3)	8 (3)
Number of Events Per Patient, n (%)						
1	29 (7)	8 (10)	5 (8)	16 (10)	14 (6)	10 (4)
2	12 (3)	2 (3)	0	2 (1)	3 (1)	3 (1)
3-5	9 (2)	1 (1)	2 (3)	3 (2)	3 (1)	3 (1)
6-9	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)	0
Maximum Toxicity Grade, n (%)						
1	19 (5)	6 (7)	1 (2)	9 (5)	11 (4)	12 (5)
2	23 (6)	3 (4)	2 (3)	5 (3)	6 (2)	4 (2)
3	8 (2)	2 (3)	2 (3)	5 (3)	5 (2)	0
4	1 (<1)	0	2 (3)	2 (1)	0	0
5	1 (<1)	0	0	0	0	0
Outcome in Patients With Events, n (%)						
Death	1 (2)	0	0	0	0	0
Perished ^b	27 (52)	4 (36)	5 (71)	11 (52)	10 (45)	6 (38)
Rehealed ^c	24 (46)	7 (64)	2 (29)	10 (48)	12 (55)	10 (63)
Treatment Change in Patients With Events, n (%)						
Temporarily stopped	7 (13)	1 (9)	3 (43)	4 (19)	5 (23)	0
No rechallenge/continued study drug	17 (14)	0	1/3 (33)	1/4 (25)	0	NA
Rechallenged	6/7 (86)	1/1 (100)	2/3 (67)	3/4 (75)	5/5 (100)	NA
Successful ^d	4/6 (67)	0	2/2 (100)	2/3 (67)	5/5 (100)	NA
Subsequent/persistent AE, no permanent discontinuation	4/4 (100)	NA	2/2 (100)	2/2 (100)	3/5 (60)	NA
No subsequent AE	0	NA	0	NA	2/5 (40)	NA
Dose reduced ^e	2 (4)	1 (9)	0	1 (5)	2 (9)	0
Patients With Events Treated With Concomitant Medications, n (%)	5 (10)	4 (36)	3 (43)	7 (33)	6 (27)	0
Patients With Medical History of Renal Events, n (%)	0 (17)	3 (27)	1 (14)	5 (24)	0	0
Median Time to and Duration of Events in Patients With Events (Range), d						
Time to first event	407 (1 2895)	33 (1 1170)	22 (6-81)	29 (1 1170)	421 (7 1705)	419 (2 1513)
Time to first Grade 3/4 event	955 (92 1827)	466 (33 898)	301 (22 811)	279 (22 809)	355 (11 970)	NA
Cumulative duration of events ^f	128 (1 1167)	82 (5 1406)	33 (28 38)	38 (5 1406)	25 (2 923)	167 (12 512)
Cumulative duration of Grade 3/4 events ^g	21 (1 74)	14 (8 23)	13 (13 13)	13 (8 23)	10 (1 19)	NA

[Reference:]

Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2017-10-01, 17(10), 684-695.

Bosutinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias. Future Oncol. 2014 Feb;10(2):179-85. Doi: 10.2217/fon.13.268.



[근거기반 임상질문 답변]

T315I 변이가있는 필라델피아 염색체 양성 백혈병 (Philadelphia chromosome-positive leukemias)에서의 ponatinib vs. 동종줄기세포 이식의 전반적인 생존율 비교(Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation)

연구목적

트레오닌 - 이소루이신 315 (T315I) 돌연변이가 있는 만성 골수성 백혈병 (chronic myeloid leukemia, CML), 또는 필라델피아 염색체 양성백혈병 (Philadelphia chromosome-positive leukemias, Ph+) 급성 림프 구성 백혈병 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 환자의 효과적인 치료 옵션은 아직까지 거의 알려지지 않고있다. 이 연구의 목적은 CML 환자와 Ph + ALL 환자의 ponatinib 치료와 allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) 치료를 비교하여 전반적인 생존율 (OS)을 평가하기 위함이다.

[근거기반 임상질문 요약]

임상질문

필라델피아 염색체 양성백혈병(Philadelphia chromosome-positive leukemias, Ph+) 환자에게 폰나티닙(Ponatinib) vs 동종줄기세포이식(allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT) 치료에서 생존율의 차이가 있습니까?

근거기반 답변

T315I 양성 CP-CML 환자의 생존 기간 연장을 위하여, Ponatinib 치료만으로 이식에 대하여 유용한 대안이다

[논문정보]

Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. Cancer. 2017 Aug 1;123(15):2875-2880. doi: 10.1002/cncr.30558

연구목적

폰나티닙(Ponatinib) vs 동종줄기세포이식(allo-SCT)

치료의 전반적 생존율 차이 비교

연구설계

비무작위 통제연구(Non-randomised controlled trial)

연구대상

만성 골수성 백혈병(CML) 또는 필라델피아 양성 (Ph+) 급성 림프 구성 백혈병(ALL) 진단을 받은 환자 184명, (N=184)

-시험군 중재

Ponatinib therapy group (n=128)

-대조군 중재

Allo-SCT therapy group (n=56)

평가지표

전반적인 생존률(Overall survival, OS)

주요결과

폰나티닙(ponatinib)을 투여받은 CP-CML 환자군은 allo-SCT 환자군에 비해 24개월과 48개월에서 생존률이 의미있게 높았다. (24개월 : 84 % vs 60.5 %, P = .004; 48개월 : 72.7 % vs 55.8 %, P = .013, HR= 0.37 (95% confidence interval= 0.16-0.84; P = .017).

연구결과

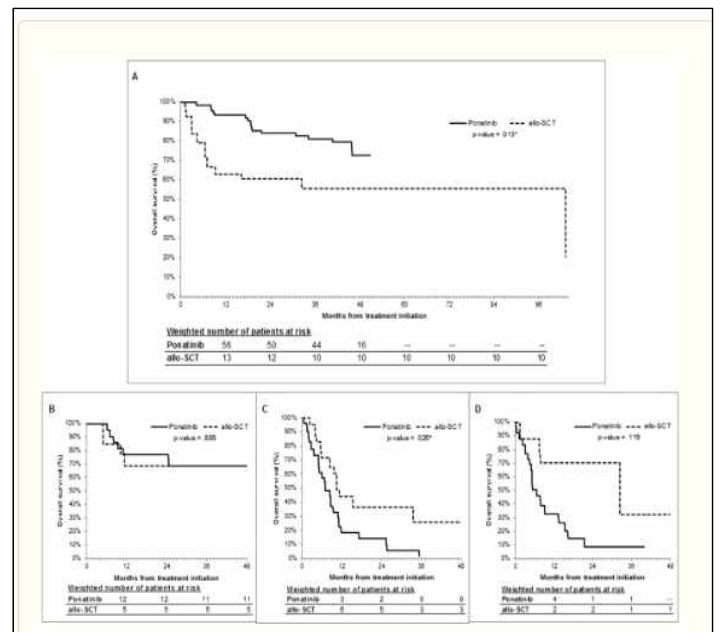


Figure 7) Adjusted overall survival analysis is illustrated for patients who received treatment with ponatinib (solid line) or underwent stem cell

transplantation (allo-SCT) (dashed line) stratified by phase. (A) Chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML), (B) accelerated-phase CML, (C) blast-crisis CML, and (D) Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia are illustrated. Patients were censored at the end of follow-up or at the end of the study, whichever occurred first. Kaplan-Meier curves were adjusted by standardizing each treatment group sample to the characteristics of the combined study population. P values comparing adjusted overall survival were computed at the 48-month mark using log-rank tests. The numbers of patients at risk at each 12-month interval are indicated below the corresponding figure and were obtained from adjusted Kaplan-Meier curves weighted by stabilized inverse probability of treatment weights. (Source: Cancer. 2017 Aug 1;123(15):2875–2880. doi: 10.1002/cncr.30558)

근거수준

Moderate

출처 :

Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. Cancer. 2017 Aug 1;123(15):2875–2880.

Ponatinib: a review of its use in adults with chronic myeloid leukaemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. Drugs. 2014 May; 74(7):793–806.

[근거기반 임상질문 답변 : SUMMARY)

만성 골수성 백혈병에 대한 nilotinib vs imatinib의 장기 임상효과 비교 : 5년 RCT 연구를 통한 업데이트

Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial

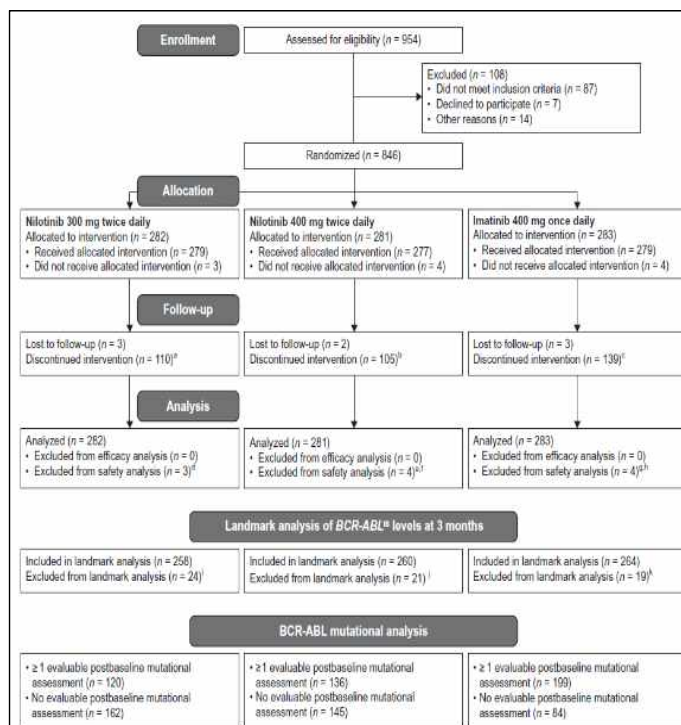


Figure 8) CONSORT Diagram for ENESTnd 5-Year 분석: Source: doi: 10.1038/leu.2016.5.

임상질문

새롭게 진단받은 만성 골수성 백혈병(Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase, CML-CP) 환자에게 Nilotinib vs Imatinib 치료의 장기효과와 위험요인을 비교하였을 때 차이가 있습니까?

근거기반 답변

Nilotinib는 CML-CP 환자의 일차치료(frontline therapy)로서 하루 두번 300mg 복용 할 경우, imatinib 복용보다 긍정적이고 의미있는 임상 장기 효과를 보고 하였다.

논문정보

Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016 May;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.

연구목적

만성 골수성 백혈병 환자에게 Nilotinib과 Imatinib 의 임상 안정성 및 위험 비교



연구설계

Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials–Newly Diagnosed Patients (ENESTnd) Study, Phase 3

연구대상

6개월 이내 CML-CP 진단을 받았고 이전에 CML 치료를 받은 적이 없는 환자 (N=846)

-실험군 중재

Nilotinib 300 mg twice daily (n=282), or Nilotinib 400 mg twice daily (n=281)

-대조군 중재

Imatinib 400 mg once daily (n=283).

평가지표

MMR, molecular response 4 (MR4; BCR-ABLIS < 0.01%);

Molecular response 4.5 (MR4.5; BCR-ABLIS < 0.0032%);

Progression to accelerated phase/blast crisis (AP/BC);

Event-free survival (EFS);

Progression-free survival (PFS);

Overall survival (OS);

Safety

주요결과

5 Year Outcomes: MMR결과는 Nilotinib 300-mg 하루 두번 복용군 (n=217, 77.0% 95% CI, 71.6-81.7%), Nilotinib 400-mg 하루 두번 복용군 (n=217, 77.2% 95% CI, 71.9-82.0%)와 Imatinib 400mg 하루 한번 복용군(n=171, 60.4% 95% CI, 54.5-66.2%)를 보고하였음(그림 2 참고), 생존률과 부작용 (그림 3 참고)

근거수준

High

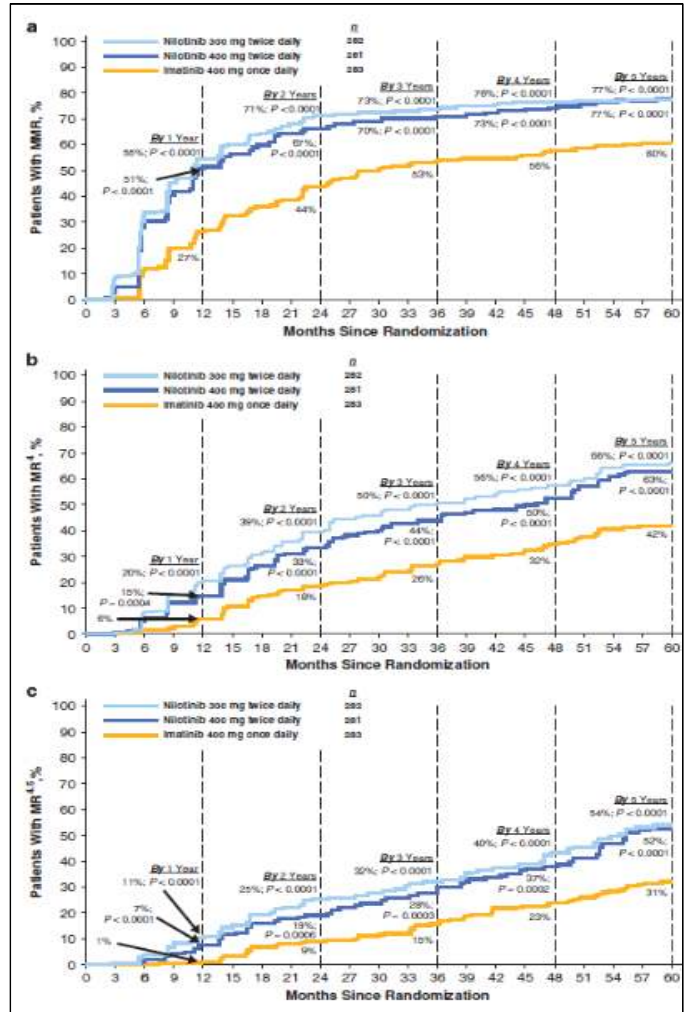
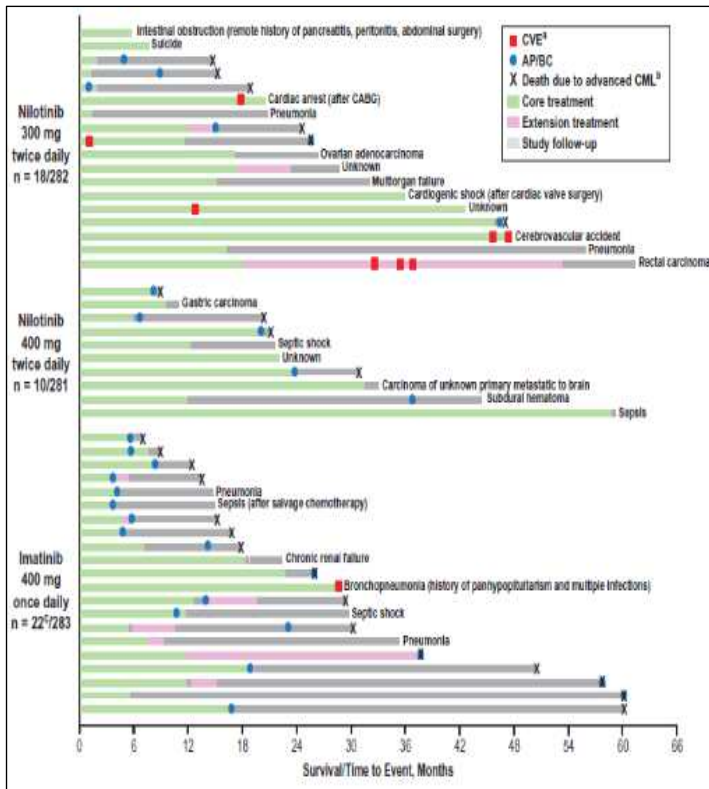


Figure 9) Cumulative molecular response rates. Cumulative proportion of patients with (a) major molecular response (MMR; BCR-ABLIS < 0.1%), (b) molecular response 4 (MR4; BCR-ABLIS < 0.01%) and (c) molecular response 4.5 (MR4.5; BCR-ABLIS < 0.0032%). P values vs imatinib are nominal. IS, International Scale.

출처 :

Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016 May;30(5):1044-54. doi: 10.1038/leu.2016.5.

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 Sep;12(9):841-51.

Figure 10) Summary of deaths on study by treatment arm. A. The presence/absence of cardiovascular events (CVEs) was collected during treatment (core or extension) only. B. Death due to advanced chronic myeloid leukemia (CML) was defined as any death for which the principal cause was reported by the investigator as 'study indication' or, if subsequent to documented progression to accelerated phase/blast crisis (AP/BC), any death for which the cause was reported as 'unknown' or was not reported. C. One patient randomized to imatinib who died prior to receiving treatment is not shown. CABG, coronary artery bypass grafting.

출처 :

Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1044-54. doi: 10.1038/leu.2016.5.

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 Sep;12(9):841-51.

[근거기반 임상질문 답변]

만성 골수성 백혈병(Chronic Myeloid Leukemia, CML) 치료에서 보스티닙 (Bostinib)과 이미타닙 (Imitinib) 의 효능 및 안정성 비교

임상질문

만성 골수성 백혈병 (CML)의 치료에서 보스티닙 (Bosutinib)과 이마티닙(Imatinib)중에 보다 효능과 안전성이 높은 약물은 무엇입니까?

근거기반 답변

Bosutinib는 CML 환자에게 Imatinib보다 효과적인 1차 치료제로 권고될 수 있다.

논문정보

Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial (2018). *J Clin Oncol*. Jan 20; 36(3): 231-237. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7162

연구목적

CML의 일차 치료에서 bosutinib 대 imatinib의 효능 및 안전성을 평가

연구설계

Randomized controlled trial (Multinational, phase III study)

연구대상

초진으로 진단받은 만성 골수성 백혈병 성인 536명

-시험군 중재

400 mg of bosutinib once daily (n=268)

-대조군 중재

400 mg of imatinib once daily (n=268)

평가지표

CML의 1차 치료를 위한 bosutinib 대 imatinib의 효능 (Efficacy) 및 안전성 (Safety)

주요결과

주요 분자 반응 (MMR) 속도는 12 개월까지(일차평가 기준점)에서, 보스키티브 (bosutinib) 대 이마티니브 (imatinib) (47.2 %, v 36.9 %, P = 0.02)로 나타났으며, 완전한 세포 유전 반응 (CCyR) 속도도 마찬가지로 (77.2 % v 66.4 %, P = 0.0075) 보고하였다.

Bosutinib를 투여받은 환자는 주요분자반응 (MMR)과 완전한 세포유전반응 (CCyR)의 비율이 유의하게 높았으며 imatinib 투여군보다 약제에 대한 반응 또한 더 빠르게 나타났다. 위장관 증상과 트랜스아미나제 상승은 Bosutinib를 투여받은 환자군에서 더욱 흔하게 나타났다.

근거수준

High

못하지만, 최근 강화된 항암 화학요법과 조혈모세 포이식을 통하여 치료성적이 향상되고 있다. 소아 ALL은 높은 치료성적을 보이고 있으나 여전히 재발이 문제가 되고 있으며, 이에 현재의 임상 예후인자를 넘어서는 새로운 분자생물학적 예후인자의 발견에 대한 필요가 여러 연구에서 제안되고 있다.

의과학연구정보센터(MedRIC)

Copyright © 2015 Medical Research Information Center (MedRIC) Editors

03 백혈병(Leukemia) 연구제안

백혈병 치료에서 주요 예후인자는 전통적으로 진단 시의 임상적 특징, 백혈병 세포의 분자생물학적 특징, 그리고 치료에 대한 조기 반응이다. 이 중에서도 가장 중요한 예후 인자는 치료의 효과이며 좋은 치료가 발전되면 다른 여러 예후인자의 중요성이 상쇄될 수 있다고 알려져 있다. 성인과 달리 소의 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML)은 전체 소아 백혈병의 약 23%를 차지하며, 연간 약 80-100명 의 환자가 AML로 진단된다. 최근 2018년 Song et al.이 Blood Research에 발표한 AML 연구에서 5년 OS 및 EFS는 이전 코호트 연구(1996~2005)의 각각 40.0% 및 33.3%에서 최근 자료(2006년~2015년) 코호트 연구를 통하여 각각 70.3%, 및 56.9%.로 향상되었음을 발표하였다.

소아 AML에서는 ALL에 비하여 예후인자에 대한 연구 결과는 적으나, AML에서도 예후인자로서 중요한 염색체 이상 들이 발견되었으며, 최근 이러한 유전자 이상에 따라 위험군을 분류하여, 치료의 강도를 결정하는 경향이 있다. 소아 급성백혈병에서 이러한 위험군 분류는 고 위험군에만 강화된 치료를 적용할 수 있는 기반이 되며, 위험도가 낮은 환자에 게는 불필요한 치료를 적용하지 않을 수 있다. 소아 AML은 ALL에 비하면 만족스럽지