

동종조혈모세포이식 시
골수형성이상증후군 환자의
예후 인자로서의 혈청 페리틴

연세대학교 대학원

의 학 과

박 현 성

동종조혈모세포이식 시
골수형성이상증후군 환자의
예후 인자로서의 혈청 페리틴

지도교수 민 유 흥

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2010 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

박 현 성

박현성 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2010 년 12 월

감사의 글

먼저 부족하지만 늘 격려해주시고 이끌어 주셨던 지도교수 민유홍 선생님께 감사의 인사를 올리고 싶습니다. 본 연구를 시작하고 진행하는데 있어서 선생님의 가르침이 절대적인 도움이 되었다고 생각합니다.

그리고 심사위원이신 유철주 선생님과 양우익 선생님께도 감사의 인사를 올립니다. 선생님들의 지도와 가르침이 아니었다면 논문이 완성되기 어려웠을 것입니다. 더불어 항상 아낌없는 지원과 지도를 해주신 정준원 선생님, 김진석 선생님, 그리고 김수정 선생님께도 감사의 인사를 올립니다.

마지막으로 언제나 무한한 지지와 사랑을 보내주는 가족에게 사랑과 감사를 보냅니다.

박현성 씀

<차례>

국문요약	1
I. 서론	4
II. 대상 및 방법	7
1. 대상	7
2. 전처치 요법 및 조혈모세포 자원	9
3. 생착	10
4. 이식편대숙주반응 예방과 지지 요법	11
5. 통계분석	12
III. 결과	13
1. 대상 환자 특성	13
2. 이식 후 생착 및 주요 독성	14
3. 전체 생존율과 무병 생존율	14
4. 전체 생존율의 예후 인자 - 단변량 분석	15
5. 전체 생존율의 예후 인자 - 다변량 분석	16
6. 고펜리틴혈증과 조혈세포이식-동반질환 지수가 동종조혈 모세포이식에 미치는 영향	19
IV. 고찰	23
V. 결론	30
참고문헌	31
영문요약	35

그림 차례

Figure 1. Overall survival of patients with myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation according to the pretransplant serum ferritin level..... 18

표 차례

Table 1. Patient characteristics·····	8
Table 2. Univariate analysis of prognostic factors for overall survival·····	17
Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors for overall survival·····	18
Table 4. Significance of hyperferritinemia in hematopoietic stem cell transplantation outcome·····	22
Table 5. Significance of hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index in hematopoietic stem cell transplantation outcome·····	22

국문 요약

동종조혈모세포이식 시 골수형성이상증후군 환자의 예후 인자로서의 혈청 페리틴

<지도교수 민유홍>

연세대학교 대학원 의학과

박현성

골수형성이상증후군은 난치성 혈액질환 중 하나이다. 현재까지 알려져 있는 유일한 완치 가능한 치료법은 동종조혈모세포이식술이지만 새로 진단되는 환자의 85% 이상이 60세 이상의 고령이어서 이식에 수반되는 높은 독성과 사망률이 발생할 수 있다. 이와 같은 독성과 사망률을 감소시키기 위해서는 적절한 이식 적응증의 확립과 이식 방법의 개선이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 골수형성이상증후군 환자의 이식 후 예후를 예측할 수 있는 인자를 확인하기 위하여 1997년부터 2008년까지 세브란스 병원에서 골수형성이상증후군으로 진단되고 동종조혈모세포이식술을 시행 받은 19명의 환자를 대상으로 이식 후 성적을 조사하였다. 골수형성이상증후군의 진단은 French-American-British (FAB) 분류와 World Health Organization (WHO) 분류에 근거하였다.

대상 환자의 1년 및 5년 전체 생존율은 각각 68.4% 와 40.2%

이었으며 중앙 추적 관찰 기간은 625일 이었다. 1년 및 5년 무병 생존율은 각각 68.4%와 40.2% 이었으며 관찰 기간 중 1명의 환자에서 이식 후 142일째에 재발이 확인되었다. 19명의 환자 중 11명의 환자가 사망하였으며 치료와 연관된 사망은 10명이었다. 간정맥 폐쇄증은 4명에서 발생하였으며 이들의 이식 전 혈청 페리틴의 중앙값은 2420.5 ng/ml (범위, 1113.4 ng/ml 부터 4555.6 ng/ml 까지) 이었다. 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만이었던 환자 중 간정맥 폐쇄증이 발생한 환자는 없었다. 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상이었던 환자는 1000 ng/ml 미만인 환자보다 간정맥 폐쇄증이 많이 발생하는 경향을 보였다 ($p=0.087$, Fisher의 검사).

전체 생존율에 유의한 영향을 미치는 인자를 확인하기 위하여 시행한 단변량 분석에서 이식 전 혈청 페리틴 1000 ng/ml 미만, 조혈세포이식-동반질환 지수 (hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; HCT-CI) 점수 0, 그리고 혈연간 공여자로부터의 이식이 생존율 향상에 유의한 인자로 확인되었다. 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자와 1000 ng/ml 이상인 환자의 이식 후 5년 전체 생존율은 각각 63.5%와 20.0% 이었다 ($p=0.028$, log-rank 검정). HCT-CI 점수가 0점인 환자와 1점 이상인 환자의 이식 후 5년 전체 생존율은 각각 83.3%와 16.7% 이었다 ($p=0.004$, log-rank 검정). 혈연간 공여자로부터 이식을 시행 받았을 경우와 비혈연 공여자로부터 이식을 시행 받았을 경우의 이식 후 5년 전체 생존율은 각각 83.3%와 16.7% 이었다 ($p=0.010$, log-rank 검정). 생존율에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인들을 더 조사해본 결과, FAB 분류와 WHO 분류, international prognostic scoring system (IPSS), WHO classification-based

prognostic scoring system (WPSS), Kantarjian의 새 위험 모형, 골수과괴성 또는 골수비과괴성 전처치요법 여부, 진단부터 이식까지의 기간, 골수 또는 말초혈 조혈모세포이식 여부, 이식 시의 질병 상태, 이식 전 치료 여부는 생존율에 유의한 차이를 보이지 못하였다. 다변량 분석을 시행하였을 때 이식 전 혈청 페리틴과 HCT-CI는 유의한 생존율의 차이를 보였지만 혈연간 공여자로부터의 이식 여부는 유의한 차이를 보이지 못하였다.

상기의 결과를 종합하여볼 때 이식 전 혈청 페리틴과 HCT-CI는 동종조혈모세포이식을 시행 받는 골수형성이상증후군 환자의 의미 있는 예후 인자라 하겠으며 이를 고려한 새로운 동종조혈모세포이식 지침의 개발이 골수형성이상증후군 환자의 이식 후 성적 향상에 도움이 되리라 생각된다. 아울러 고페리틴혈증과 동종조혈모세포이식 예후와의 상관성은 이식 전 철분 킬레이트화 치료 (iron chelation therapy) 필요성의 이론적 근거를 제공할 수 있으므로 임상적으로 의미 있는 결과라 하겠다.

핵심되는 말 : 골수형성이상증후군, 동종조혈모세포이식, 페리틴, 예후 인자

동종조혈모세포이식 시 골수형성이상증후군 환자의
예후 인자로서의 혈청 페리틴

<지도교수 민유홍>

연세대학교 대학원 의학과

박현성

I. 서론

골수형성이상증후군은 말초혈액의 범혈구 감소 소견과 골수 내 비효율적인 조혈 및 조혈세포의 형성 이상을 특징으로 하는 클론성 조혈모세포질환으로서 급성 백혈병으로 전환될 수 있는 난치성 혈액질환 중 하나이다. 미국에서는 매년 10,000명 이상의 환자가 골수형성이상증후군으로 새로 진단되고 있으며 새로 진단되는 환자의 85% 이상이 60세 이상의 고령으로 3년 상대 생존율은 42%로 보고되고 있으나¹ 국내에서의 골수형성이상증후군 환자의 유병률과 생존율은 아직 소수의 보고만이 있을 뿐² 추가적인 연구가 필요한 실정이다. 현재까지 알려져 있는 유일한 완치 가능한 치료법은 동종조혈모세포이식술이지만, 이식에 수반되는 높은 독성과 사망률은 동종조혈모세포이식의 제한점이 되고 있다. 이와 같은 독성과 사망률을 감소시키고 적절한 동종조혈모세포이식의 적응증을

확립하기 위하여 골수형성이상증후군 환자의 이식 후 예후를 예측할 수 있는 인자를 찾기 위한 많은 연구들이 있어 왔다. Rubio 등³은 진단 시의 international prognostic scoring system (IPSS) 가 동종조혈모세포이식 후의 무사건 생존율 (event-free survival)을 예측할 수 있는 인자라 보고하였으며 Alessandrino 등⁴과 Sperr 등⁵은 각각 World Health Organization (WHO) classification-based prognostic scoring system (WPSS)과 조혈세포이식-동반질환 지수 (hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; HCT-CI)가 골수형성이상증후군 환자의 이식 후 경과를 예측할 수 있음을 보고하였다. 최근 Kantarjian 등⁶은 골수형성이상증후군 환자의 예후를 예측하기 위한 새로운 위험모형을 발표하였지만 이 위험모형이 조혈모세포이식 후의 예후를 예측할 수 있는지 여부는 아직 알려져 있지 않다. Armand 등⁷은 다양한 질환 군의 환자에서 이식 전 혈청 페리틴 수치가 이식 후 예후에 영향을 미친다고 보고하였는데, 골수형성이상증후군과 급성 백혈병 환자에서는 이식 전 혈청 페리틴 농도가 높을수록 전체 생존율이 감소하였지만 만성 골수성 백혈병과 비호지킨 림프종 환자에서는 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았다. Platzbecker 등⁸과 Alessandrino 등⁹, 김 등¹⁰도 반복된 수혈로 인한 철분 과다가 골수형성이상증후군 환자의 동종조혈모세포이식 후 생존율 감소와 연관이 있음을 보고하였는데, 기존의 대부분의 연구에서는 형성이상이 동반된 급성 백혈병을 골수형성이상증후군의 범주에 포함시켜 분석하였으며 순수하게 골수형성이상증후군 환자만을 대상으로 한 연구는 아직 거의 없는 상태이다. 최근 조혈모세포이식 전 철분 킬레이트화 치료 (iron chelation therapy)를 통해 혈청 페리틴 농도를 감소시킴으로써 골수형성이상증후군 환자의 이식 후 예후를 향상시키기 위한

연구들이 시도되고 있는데,¹¹ 이와 같은 치료의 근거를 확립하기 위해서는 이식 전 혈청 페리틴이 이식 후 예후에 미치는 영향을 확인할 필요가 있다. 따라서 본 연구에서는 이식 전 혈청 페리틴과 여러 예후 예측 모형 및 기타 인자들이 골수형성이상증후군 환자의 이식 후 예후에 미치는 영향을 확인하기 위하여 1997년부터 2008년까지 세브란스병원에서 골수형성이상증후군으로 동종조혈모세포이식술을 시행 받은 환자의 이식 후 성적을 조사하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

세브란스병원 혈액내과에서 1997년부터 2008년까지 골수형성이상증후군으로 동종조혈모세포이식술을 시행 받은 환자는 모두 19명이었으며 이들이 본 연구의 분석 대상에 포함되었다. 골수형성이상증후군의 진단은 French-American-British (FAB) 분류와 WHO 분류에 근거하였으며 조사 기간 중 생존한 환자들의 중앙 추적 관찰 기간은 625일 (범위, 21일부터 4813일까지) 이었다. 이식 전 혈청 페리틴은 대상 환자 모두에서 이식 전 2달 이내에 측정하였으며 이식 전 혈청 페리틴에 따른 환자 군의 임상 특징은 Table 1과 같다. IPSS, WPSS, 그리고 Kantarjian의 위험 모형에 따른 위험 군은 진단 시의 상태에 따라 결정되었으며 FAB 분류에 따른 전환기의 골수모구 과잉 불응성빈혈 (refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEB-t)은 WHO 분류에서 급성 백혈병으로 분류되나 본 연구에서는 high/very high 위험 군으로서 WPSS에 포함되었다. HCT-CI는 조혈모세포이식 직전의 상태에 따라 결정되었으며 환자의 동반 질환을 평가하는 지표로서 측정되었다.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Ferritin<1000 ng/ml	Ferritin ≥1000 ng/ml	<i>p</i> -value
Number of patients	9	10	
Ferritin, ng/ml, median (range)	353.8 (21.5-990.1)	2306.9 (1096-8109.3)	
Age, median (range)	42 (23-48)	36.5 (25-57)	.857
Male / Female	6 / 3	5 / 5	.650
Transferrin saturation, %, median (range)	50.0 (27.71-98.0)	96.5 (40.34-98.64)	.028
FAB classification			.500
RA/RARS/RAEB/RAEB-t	5/0/3/1	4/0/2/4	
WHO Classification			.445
RCUD/RCMD/RAEB-1/RAEB-2	2/1/2/1	1/2/0/2	
MDS-U/ Leukemia (blast<30%)	1/1	0/4	
Undetermined	1	1	
Cytogenetics			.292
Good/Intermediate/Poor/Undetermined	4/0/4/1	6/2/1/1	
IPSS			.793
Low/Int-1/Int-2/High/Undetermined	0/4/3/2/0	0/4/1/4/1	
WPSS			.187
Very low/Low	3	0	
Intermediate	2	4	
High/Very high	4	6	
HCT-CI			.736
0/1-2/≥3	4/4/1	3/6/1	
Kantarjian's risk model			.830
Low/Int-1/Int-2/High/Undetermined	2/1/3/2/1	1/2/0/3/4	
Conditioning			.070
Myeloablative/ Non-myeloablative	2/7	7/3	
Source of stem cell			.005
BM / PB	1/8	8/2	
Donor			.303
Sibling/Unrelated	8/1	6/4	
Antecedent hematologic disorder			>.999
None/Aplastic anemia/Lymphoma	8/0/1	9/1/0	
Time from diagnosis to HSCT, Mo (range)	6 (3-27)	8 (2-43)	.432
Prior therapy			.577
Supportive care only	6	4	
Tx without intent to achieve CR	1	2	
Tx with intent to achieve CR	2	4	
Disease status at transplantation			.650
Untreated/CR1/Stable disease	6/1/2	4/1/5	
GVHD prophylaxis			.303
Cyclosporin / Tacrolimus	8 / 1	6 / 4	
Male recipient/Female donor	1	1	>.999
RBC transfusion, median (range)	2 (0-30)	32 (10-93)	.015
Platelet transfusion, median (range)	32 (0-644)	93 (0-396)	.262

NOTE: Data are number of patients, unless otherwise indicated. FAB, French-American-British; RA, refractory anemia; RARS, refractory anemia with ringed sideroblasts; RAEB, refractory anemia with excess blasts; RAEB-t, refractory anemia with excess blasts in transformation; RCUD, refractory cytopenia with unilineage dysplasia; RCMD, refractory cytopenia with multilineage dysplasia; MDS-U, myelodysplastic syndromes, unclassified; Int, intermediate; BM, bone marrow; PB, peripheral blood; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; Mo, month; CR, complete remission; CR1, first remission without evidence of relapse; Tx, treatment; GVHD, graft-versus-host disease.

2. 전처치 요법 및 조혈모세포 자원

대상 환자 중 골수과괴성 전처치 요법을 시행 받은 환자는 9명이었으며 골수비과괴성 전처치 요법을 시행 받은 환자는 10명이었다. 골수과괴성 전처치 요법을 시행 받은 환자 중 4명은 total body irradiation (1320cGy/8 fractions; day-8 to -5)과 cyclophosphamide (60mg/kg/day i.v.; day-3 to -2)의 병합 요법을, 3명은 busulphan (3.2mg/kg/day i.v.; day-7 to -4)과 cyclophosphamide (60mg/kg/day i.v.; day-3 to -2)의 병합 요법을, 2명은 total body irradiation (1320cGy/8 fractions; day-8 to -5), idarubicin (12mg/m²/day i.v.; day-5 to -3)과 cyclophosphamide (60mg/kg/day i.v.; day-3 to -2)의 병합 요법을 시행 받았다. 골수비과괴성 전처치 요법을 시행 받은 환자 중 2명은 fludarabine (30mg/m²/day i.v.; day-7 to -2), busulphan (3.2mg/kg/day i.v.; day-7 to -6)과 antithymocyte globulin (2.5mg/kg/day i.v.; day-4 to -1)의 병합 요법을, 2명은 fludarabine (25mg/m²/day; day-5 to -1)과 cyclophosphamide (60mg/kg/day; day-7 to -6)의 병합 요법을, 2명은 fludarabine (25mg/m²/day; day-6 to -2)과 melphalan (70mg/m²/day; day-3 to -2)의 병합 요법을, 1명은 fludarabine (30mg/m²/day; day-9 to -5), cyclophosphamide (60mg/kg/day; day-3 to -2)와 alemtuzumab (20mg/day; day-8 to -4)의 병합 요법을, 1명은 fludarabine (25mg/m²/day; day-6 to -2), melphalan (70mg/m²/day; day-3 to -2)과 antithymocyte globulin (0.5mg/kg on day-3; 1.5mg/kg on day-2; 2.0mg/kg on day-1)의 병합 요법을, 1명은 fludarabine (30mg/m²/day; day-7 to -3), melphalan (140mg/m²/day on day-2)과 gemtuzumab (3mg/m²/day on

day-12)의 병합 요법을, 1명은 fludarabine (30mg/m²/day i.v.; day-7 to -3), busulphan (3.2mg/kg/day i.v.; day-5 to -2)과 alemtuzumab (10mg/day; day-8 to -4)의 병합 요법을 시행 받았다. 조혈모세포 자원으로 백혈구조혈성장인자 (10 µg/kg/day; day-5 to -1)를 투여 받은 건강한 자원자의 말초혈에서 채집한 조혈모세포를 이용한 환자가 10명이었고 골수단핵구를 이용한 환자가 9명이었다. 혈연간 공여자로부터 이식 받은 환자는 14명, 비혈연 공여자로부터 이식 받은 환자는 5명이었다.

3. 생착

동종조혈모세포이식 후 중성구가 3일 연속 0.5 x 10⁹/L 이상으로 측정되었을 경우 백혈구가 생착된 것으로 정의하였으며 백혈구 생착일은 이식 후 중성구가 3일 연속 0.5 x 10⁹/L 이상으로 측정된 첫 번째 날로 정의하였다.

동종조혈모세포이식 후 혈소판 수혈 없이 3일 연속으로 50 x 10⁹/L 이상으로 측정되었을 경우 혈소판이 생착된 것으로 정의하였으며 혈소판 생착일은 이식 후 혈소판 수혈 없이 3일 연속 50 x 10⁹/L 이상으로 측정된 첫 번째 날로 정의하였다.

이식 후 중성구가 3일 연속 0.5 x 10⁹/L 이상으로 측정되지 못하고 이식 후 21일째까지 생존한 경우는 일차 생착 실패로 정의하였으며 일차 백혈구 생착은 되었으나 뒤이어 중성구가 0.5 x 10⁹/L 이하로 감소하거나 범혈구 감소증에 의한 수혈 의존증으로 임상이에 의해 생착 실패로 간주된 경우는 이차 생착 실패로 정의하였다.

재발은 이식 후 골수검사 상 골수형성이상증후군이 확인된 경우로

정의하였다.

4. 이식편대숙주반응 예방과 지지적 요법

이식편대숙주반응 예방을 위해 혈연간 공여자로부터 동종조혈모세포이식을 시행 받았을 경우 cyclosporine A (3mg/kg/day i.v.; 이식 하루 전날부터)와 단기간 methotrexate 요법이 사용되었으며 비혈연 공여자로부터 동종조혈모세포이식을 시행 받았을 경우 tacrolimus (0.03mg/kg/day i.v.; 이식 하루 전날부터)와 단기간 methotrexate 요법이 사용되었다. 이식 후 경구 섭취가 가능해지는 날부터 cyclosporine A 또는 tacrolimus를 경구제로 바꾸어 투여하였으며, 이식편대숙주반응이 나타나지 않았을 경우 이식 후 2달째부터 감량을 시작하였다. 급성 및 만성 이식편대숙주반응은 기존에 정립된 분류법에 따라 발생 여부를 기록하였다.^{12, 13}

감염 예방을 위해 quinolone 제제와 itraconazole, acyclovir가 이식 기간 동안 투여되었으며 생착 후부터 trimethoprim/sulfamethoxazole, acyclovir가 이식 후 180일까지 예방 요법으로 사용되었다. 거대세포바이러스 재활성화를 확인하기 위해 이식 후 100일까지 중합효소 연쇄 반응 검사를 주 1회 시행하였으며, 이후에는 임상적으로 의심될 경우 검사를 시행하였다. 거대세포바이러스에 대한 중합효소 연쇄 반응 검사가 양성으로 보고되었을 경우 선제치료로 ganciclovir를 투여하였다.

5. 통계분석

이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상인 환자는 체내 철분 과다 상태로 정의되었으며 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자와 이식 후 예후를 비교하였다. 전체 생존율은 이식일로부터 사망 일까지, 또는 마지막 추적 관찰 일까지를 Kaplan-Meier 생존분석을 통해 계산하였으며, log-rank 검정 상 p -value 가 0.05 미만일 경우 의미 있는 차이가 있는 것으로 생각하였다. 치료와 연관된 사망은 이식 후 재발이 확인되지 않은 상태에서 발생한 모든 사망으로 정의하였으며 재발과 연관된 사망은 재발이 확인된 상태에서 발생한 모든 사망으로 정의하였다. 간정맥 폐쇄증은 Seattle 또는 Baltimore 기준에 따라 임상적으로 의심되는 경우로 정의하였다. 간정맥 폐쇄증 등 치료와 연관된 사망, 재발, 급성 및 만성 이식편대숙주반응의 발생율은 Fisher의 검사 상 p -value 가 0.05 미만일 경우 의미 있는 차이가 있는 것으로 생각하였다. 급성 및 만성 이식편대숙주반응의 발생율 분석은 각각 적어도 이식 후 14일 및 500일간 생존한 환자를 대상으로 하였다. 다변량 분석은 log-rank 검정 상 p -value 가 0.05 미만인 변수를 Cox의 회귀모형에 포함시켜 시행하였으며 p -value 가 0.05 미만일 경우 의미 있는 결과로 생각하였다.

III. 결과

1. 대상 환자 특성

이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자는 9명, 1000 ng/ml 이상인 환자는 10명이었다. 각각의 환자 군에서 중앙 혈청 페리틴은 353.8 ng/ml (범위, 21.5 ng/ml 부터 990.1 ng/ml 까지)과 2306.9 ng/ml (범위, 1096 ng/ml부터 8109.3 ng/ml까지) 이었다. 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상인 환자는 동종조혈모세포이식 전까지 중앙값으로 32 단위 (범위, 10 단위부터 93 단위까지)의 적혈구를 수혈 받았으나 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자는 중앙값으로 2 단위 (범위, 0 단위부터 30 단위까지)의 적혈구를 수혈 받아 의미 있는 수혈량의 차이를 보였다 ($p=0.015$, Fisher의 검사). 이는 이식 전 빈번한 수혈이 이식 전 혈청 페리틴 상승의 원인임을 시사하는 소견으로 생각된다. 트랜스페린 포화도의 중앙값은 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자에서 50.0% (범위, 27.71%부터 98.0%까지), 1000 ng/ml 이상인 환자에서 96.5% (범위, 40.34% 부터 98.64% 까지)였으며 양 군간에 의미 있는 차이를 나타내었다 ($p=0.028$, Mann-Whitney 검사).

양 군간에 나이와 성별, FAB 분류, WHO 분류, 세포유전학적 특성, IPSS, WPSS, Kantarjian의 위험모형, HCT-CI, 골수파괴성 전처치 여부, 혈연간 또는 비혈연 공여자 여부, 진단 전 혈액질환 유무, 진단부터 조혈모세포이식까지의 기간, 이식 당시의 질병 상태, 이식편대숙주반응 예방 요법의 의미 있는 차이는 없었다. 말초혈 조혈모세포이식은 골수이식보다 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자 군에서 유의하게 더 많이 시행된 것으로 조사되었는데

($p=0.005$, Fisher의 검사), 이는 최근 말초혈 조혈모세포이식이 골수이식보다 더 선호되는 기관 정책과 연관이 있을 것으로 생각된다.

2. 이식 후 생착 및 주요 독성

총 19명의 환자 중 18명 (94.7%)에서 이식 후 백혈구 생착이 되었으며 중앙 백혈구 생착일은 11일이었다. 1명의 환자 (5.3%)에서 일차 생착 실패가 발생하였으며 이식 후 21일째에 사망하였다. 총 19명의 환자 중 14명 (73.7%)에서 이식 후 혈소판 생착이 확인되었으며 중앙 혈소판 생착일은 15.5일이었다. 이차 생착 실패는 18명의 환자 중 2명 (11.1%)에서 발생하였다. 일차 생착 실패와 이차 생착 실패의 누적 발생률은 15.8% 이었다. 간정맥 폐쇄증은 19명 중 4명 (21.1%)에서 발생하였다. 간정맥 폐쇄증이 발생한 환자는 모두 이식 기간 중 사망하였다. 급성 이식편대숙주반응은 19명 중 9명 (47.4%)에서 발생하였으며 만성 이식편대숙주반응은 19명 중 9명 (47.4%)에서 발생하였다. 19명 중 1명 (5.3%)에서 이식 기간 중 두개강 내 출혈이 발생하였다.

3. 전체 생존율과 무병 생존율

골수형성이상증후군으로 동종조혈모세포이식을 시행 받은 19명의 환자들의 1년 및 5년 전체 생존율은 각각 68.4%와 40.2% 였다. 조사 기간 중 생존한 환자들의 중앙 추적 관찰 기간은 625일 (범위,

21일부터 4813일까지) 이었다. 1년 및 5년 무병 생존율은 각각 68.4%와 40.2% 였으며 1명의 환자에서 이식 후 142일째에 RAEB-t로의 재발이 확인되었다. 19명의 환자 중 11명의 환자가 사망하였으며 치료와 연관된 사망은 10명이었다. 일차 생착 실패로 인한 사망은 1명, 이식 과정 중의 합병증으로 인한 사망은 3명, 이차 생착 실패로 인한 사망은 2명, 이식 후 폐렴으로 인한 사망은 4명이었다. 재발과 연관된 사망은 1명이었다.

4. 전체 생존율의 예후 인자 - 단변량 분석

여러 가지 가능성 있는 인자들의 전체 생존율에 미치는 영향을 확인하기 위하여 단변량 분석을 시행하였다. 단변량 분석의 결과는 Table 2와 같다. 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자 군과 1000 ng/ml 이상인 환자 군의 1년 전체 생존율은 각각 88.9%와 50%, 5년 전체 생존율은 각각 63.5%와 20.0% 였으며 log-rank 검정 결과 양 군간에 유의한 차이를 보였다 ($p=0.028$, Figure 1). 이식 당시 HCT-CI 점수가 0점인 환자 군과 1점 이상인 환자 군의 1년 전체 생존율은 각각 100%와 50.0%, 5년 전체 생존율은 각각 83.3%와 16.7% 였으며 log-rank 검정 결과 양 군간에 유의한 차이를 보였다 ($p=0.004$). 혈연간 공여자로부터 조혈모세포이식을 시행 받은 환자 군과 타인간 공여자로부터 조혈모세포이식을 시행 받은 환자 군의 1년 전체 생존율은 각각 78.6%와 40.0%, 5년 전체 생존율은 각각 55.0%와 0.0% 였으며 log-rank 검정 결과 양 군간의 유의한 차이를 보였다 ($p=0.010$). IPSS와 WPSS, 그리고 Kantarjian의 위험 모형은 점수에 따른 유의한 전체 생존율의 차이를

보이지 못하였다 ($p=0.849, 0.682, 0.639$, log-rank 검정). FAB 분류와 WHO 분류도 동종조혈모세포이식 후의 전체 생존율에 의미 있는 차이를 보이지 못하였다 ($p=0.762, 0.454$, log-rank 검정). 진단부터 동종조혈모세포이식까지의 기간, 골수 파괴성 또는 골수비파괴성 전처치 여부, 골수이식 또는 말초혈 조혈모세포이식 여부, 이식 당시의 질병 상태, 그리고 이식 전 치료 종류에 따른 전체 생존율 역시 log-rank 검정 상 유의한 차이를 보이지 않았다.

5. 전체 생존율의 예후 인자 - 다변량 분석

앞의 단변량 분석에서 전체 생존율에 의미 있는 영향을 주었던 인자인 이식 전 혈청 페리틴과 HCT-CI 점수, 그리고 혈연간 공여자 여부가 다변량 분석의 변수로서 포함되었다. 분석에 포함된 전체 환자수가 19명이었기 때문에 2개 또는 3개의 변수만이 모형에 포함되어 분석되었다. 다변량 분석의 결과는 Table 3에 정리하였다. 다변량 분석 결과, 이식 전 혈청 페리틴과 HCT-CI 점수는 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다 (이식 전 페리틴 : $p=0.025$; HCT-CI 점수 : $p=0.005$). 그러나 혈연간 공여자 여부는 다변량 분석 시 의미 있는 결과를 보이지 않았다 ($p=0.091$). 혈청 페리틴은 급성기 반응 물질이므로 이와 같은 효과를 상쇄하기 위하여 혈청 알부민을 모형에 추가하여 분석을 시행하였는데, 혈청 페리틴이 전체 생존율에 미치는 영향은 혈청 알부민의 추가에도 변화를 보이지 않았다.

Table 2. Univariate analysis of prognostic factors for overall survival

Variable	Number	5-year OS (%)	<i>p</i> -value
Age (years)			.548
<40 / ≥40	10 / 9	50.0 / 26.7	
Sex			.729
Male / Female	11 / 8	36.4 / 46.9	
FAB classification			.762
RA/RAEB/RAEB-t	9 / 5 / 5	33.3 / 53.3 / 40.0	
WHO classification			.454
RCUD/MDS-U	4	50.0	
RCMD	3	33.3	
RAEB-1	2	100.0	
RAEB-2/Leukemia	8	37.5	
Undetermined	2		
Time from diagnosis to HSCT (months)			.447
<7 / ≥7	9 / 10	53.3 / 30.0	
Ferritin prior to HSCT (ng/ml)			.028
<1000 / ≥1000	9 / 10	63.5 / 20.0	
IPSS score at diagnosis			.849
Low/Intermediate-1	8	37.5	
Intermediate-2/High	11	42.4	
WPSS score at diagnosis			.682
Very low/Low/Intermediate	9	33.3	
High/Very high	10	48.0	
HCT-CI at HSCT			.004
0 / ≥1	7 / 12	83.3 / 16.7	
Kantarjian's risk model at diagnosis			.639
Low/Intermediate-1	7	28.6	
Intermediate-2/High	11	54.5	
Undetermined	1		
Conditioning regimen			.336
Myeloablative / Non-myeloablative	9 / 10	33.3 / 45.7	
Donor			.010
Sibling / Unrelated	14 / 5	55.0 / 0.0	
Sources			.133
BM / PB	9 / 10	22.2 / 57.1	
Disease status at HSCT			.584
Untreated/CR1/Stable disease	10 / 2 / 7	46.7 / 50.0 / 28.6	
Prior therapy			.411
Supportive care only	10	46.7	
Tx with/without intent to achieve CR	9	33.3	

NOTE: Data are number of patients, unless otherwise indicated. *p*-value were calculated by log-rank test. OS, overall survival; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; BM, bone marrow; PB, peripheral blood; CR, complete remission; Tx, treatment.

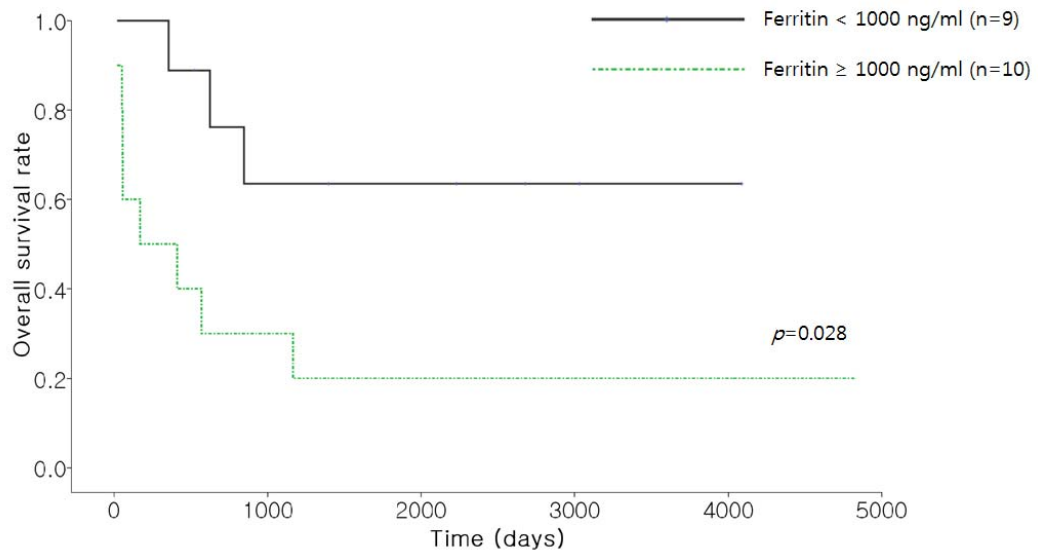


Figure 1. Overall survival of patients with myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation according to the pretransplant serum ferritin level.

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors for overall survival

Variable	HR	95% CI	p-value
Pretransplantation ferritin ^a			.025
<1000 ng/ml	1		
≥1000 ng/ml	15.629	1.420 – 172.017	
HCT-CI ^b			.005
0	1		
≥1	68.713	3.599 – 1311.918	
Donor ^c			.096
Sibling	1		
Unrelated	3.583	0.799 – 16.069	

NOTE: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index.

^aAdjusted for IPSS, HCT-CI, donor type and albumin

^bAdjusted for IPSS, ferritin and donor type

^cAdjusted for IPSS, ferritin and HCT-CI

6. 고페리틴혈증과 조혈세포이식-동반질환 지수가

동종조혈모세포이식에 미치는 영향

이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상이었던 10명의 환자 중 8명의 환자에서 조사 당시 사망이 확인되었으며 이 중 5명은 이식 후 6개월 이내에 사망하였다. 이식 후 6개월 이내에 사망한 5명 중 4명에서 간정맥 폐쇄증이 발생하였으며 이들의 이식 전 혈청 페리틴의 중앙값은 2420.5 ng/ml (범위, 1113.4 ng/ml부터 4555.6 ng/ml까지) 이었다. 간정맥 폐쇄증이 발생한 환자는 모두 이식 기간 중 사망하였고 이중 한 명은 백혈구 생착에 실패하였다. 간정맥 폐쇄증이 발생하지 않은 1명은 이식 후 142일째에 RAEB-t로의 재발이 확인되었으며 이식 후 170일째에 폐렴으로 사망하였다. 이식 후 6개월 이상 생존한 3명의 환자 중 2명에서는 이차 생착 실패가 발생하였으며 이중 1명은 이식 후 411일째에 폐렴으로 사망하였고 나머지 1명은 일배수동종관계 (haploidentical)의 공여자로부터 두 번째 동종조혈모세포이식술을 시행 받았으나 일차 생착 실패 및 패혈증으로 최초의 이식으로부터 1167일째에 사망하였다. 나머지 1명의 환자는 골수 생착이 유지되었으나 이식 후 568일째에 폐렴으로 사망하였다. 2명의 환자는 조사 당시 생존이 확인되었는데, 추적 관찰 기간은 각각 4813일과 4033일이었다.

이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만이었던 9명의 환자들 중 간정맥 폐쇄증이 발생한 환자는 없었으며, 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상인 환자 군보다 간정맥 폐쇄증이 더 적게 발생하는 경향을 보였다 ($p=0.087$, Fisher의 검사). 조사 당시 3명의 환자에서 사망이 확인되었으나 이식 후 6개월 이내에 사망한 환자는 없었다.

사망한 환자는 모두 폐렴으로 사망하였고 각각 이식 후 357일, 625일, 그리고 847째에 사망하였다. 조사 당시까지 6명의 환자에서 생존이 확인되었으며 중앙 추적 관찰 기간은 2454.5일 (범위, 525일부터 4088일까지) 이었다.

총 19명의 환자 중 치료와 연관된 사망은 10명에서 발생하였는데 3명은 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만이었으며 7명은 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상이었다. 양 군간에 의미 있는 발생율의 차이는 없었다 ($p=0.179$, Fisher의 검사).

백혈구 생착은 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자 군에서는 9명 모두 성공하였고 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상인 환자 군에서는 10명 중 1명에서 일차 생착 실패가 발생하였으나 백혈구 생착율의 의미 있는 차이는 없었다 ($p > 0.999$, Fisher의 검사). 중앙 백혈구 생착일은 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자 군은 10일, 1000 ng/ml 이상인 환자 군은 12일 이었으며 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자에서 유의하게 생착이 빨리 되는 것으로 나타났다 ($p=0.013$, Mann-Whitney 검사).

혈소판 생착은 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자 군에서는 9명 모두 성공하였으나 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상인 환자 군에서는 10명 중 5명에서 일차 생착 실패가 발생하여 생착 실패율이 의미 있게 더 높은 것으로 나타났다 ($p=0.033$, Fisher의 검사). 중앙 혈소판 생착일은 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자 군은 12일, 1000 ng/ml 이상인 환자 군은 29일 이었으며 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자에서 유의하게 생착이 빨리 되는 것으로 나타났다 ($p=0.049$, Mann-Whitney 검사).

급성 이식편대숙주반응은 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml

이상인 10명의 환자 중 6명 (60%)에서 발생하였으며 1000 ng/ml 미만인 9명의 환자 중 3명 (33.3%)에서 발생하였다. 양 군간에 유의한 발생율의 차이는 관찰되지 않았다 ($p=0.370$, Fisher의 검사).

만성 이식편대숙주반응의 발생은 동종조혈모세포이식 후 적어도 500일 이상 생존한 환자를 대상으로 분석하였는데, 이는 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만인 환자 중에서는 9명 중 6명에서 장기 생존을 하였지만 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상인 환자 군 중에서는 10명 중 단지 2명만이 장기 생존하였고 50%의 환자가 이식 후 6개월 이내에 사망하여 만성 이식편대숙주반응이 나타날 충분한 시간적 여유가 없었던 점을 고려하였다. 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 미만이었던 환자 중 8명이 이식 후 500일 이상 생존하였고 이 중 7명 (87.5%)에서 만성 이식편대숙주반응이 발생하였다. 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상이었던 환자 중 4명이 이식 후 500일 이상 생존하였으며 이 중 2명 (50%)에서 만성 이식편대숙주반응이 발생하였다. 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다 ($p=0.236$, Fisher의 검사).

HCT-CI 점수가 동종조혈모세포이식에 미치는 영향을 살펴보았을 때, 이식 후 HCT-CI 점수가 1 이상인 환자들은 0인 환자들보다 치료와 연관된 사망이 더 많이 발생하였다 ($p=0.020$, Fisher의 검사). 그러나 간정맥 폐쇄증, 일차 및 이차 생착 실패, 혈소판 생착 실패, 급성 및 만성 이식편대숙주반응의 발생율과 이식 후 백혈구 및 혈소판 생착일의 의미 있는 차이는 발견할 수 없었다.

상기의 결과들은 Table 4와 Table 5에 정리하였다.

Table 4. Significance of hyperferritinemia in hematopoietic stem cell transplantation outcome

Variables	Ferritin<1000 ng/ml	Ferritin ≥1000 ng/ml	<i>p</i> -value
Number of patients	9	10	
TRM	3	7	.179 ^a
VOD	0	4	.087 ^a
Primary graft failure	0	1	>.999 ^a
Secondary graft failure	0/9	2/9	.471 ^a
Platelet graft failure	0	5	.033 ^a
Acute GVHD	6	3	.370 ^a
Chronic GVHD	7/8	2/4	.236 ^a
Engraftment days (median)			
Neutrophil	10	12	.013 ^b
Platelet	12	29	.049 ^b

NOTE: Data are number of patients, unless otherwise indicated. HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; TRM, treatment-related mortality; VOD, venous-occlusive disease; GVHD, graft-versus-host disease.

^aCalculated by Fisher's exact test

^bCalculated by Mann-Whitney test

Table 5. Significance of hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index in hematopoietic stem cell transplantation outcome

Variables	HCT-CI 0	HCT-CI ≥1	<i>p</i> -value
Number of patients	7	12	
TRM	1	9	.020 ^a
VOD	0	4	.245 ^a
Primary graft failure	0	1	>.999 ^a
Secondary graft failure	1/7	1/11	>.999 ^a
Platelet graft failure	1	4	.603 ^a
Acute GVHD	3	6	>.999 ^a
Chronic GVHD	4	5	.650 ^a
Engraftment days (median)			
Neutrophil	11.5	10.0	.435 ^b
Platelet	19.5	13.5	.820 ^b

NOTE: Data are number of patients, unless otherwise indicated. HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; TRM, treatment-related mortality; VOD, venous-occlusive disease; GVHD, graft-versus-host disease.

^aCalculated by Fisher's exact test

^bCalculated by Mann-Whitney test

IV. 고찰

새로 진단되는 골수형성이상증후군 환자의 85% 이상이 60세 이상이며¹ 단지 6% 미만의 환자만이 50세 미만에서 진단되기 때문에¹⁴ 골수형성이상증후군 환자 중 동종조혈모세포이식술을 시행 받을 수 있는 적절한 대상자는 단지 소수에 불과하다. 세브란스병원에서 1997년부터 2008년까지 골수형성이상증후군으로 동종조혈모세포이식술을 시행 받은 환자는 모두 19명이었으며, 이들의 나이의 중앙값은 39세 (범위, 23세부터 57세까지) 이었다. 1년과 5년 전체 생존율은 각각 68.4%와 40.2%이었다. 1명의 환자에서 이식 후 142일째 재발하였으며 1명의 환자에서 일차 생착 실패, 2명의 환자에서 이차 생착 실패가 발생하였다.

본 연구에서는 이식 전 혈청 페리틴과 HCT-CI 점수가 골수형성이상증후군 환자의 동종조혈모세포이식 후 예후를 예측하는데 유용하게 사용될 수 있는 예후 인자임을 보여주었다. 다른 연구에서 골수형성이상증후군 환자의 동종조혈모세포이식 후 예후를 효과적으로 예측하였던 IPSS와 WPSS는^{3, 4} 본 연구에서는 예후 예측에 실패하였다. Kantarjian이 제안한 새로운 위험 모형⁶ 역시 이식 후 예후 예측에 실패하였다. FAB 분류와 WHO 분류, 골수과괴성 전처치 여부, 진단부터 이식까지의 기간, 이식 시의 질병 상태, 그리고 이식 전에 시행한 치료 종류도 다변량 분석에서 이식 후 예후와 관련을 보이지 않았다. 본 연구에서 분석된 대상 환자 수가 19명에 불과하였기 때문에 충분한 변수를 포함하여 다변량 분석을 시행하기에는 어려움이 있었다. 그럼에도 불구하고, 이식 전 혈청 페리틴과 HCT-CI 점수는 다변량 분석에서도 이식 후 전체 생존율을 유의하게 예측할 수 있음을 나타내었다.

혈청 페리틴은 체내에 축적된 철분량을 반영하는 대리 표지자이다. 대부분의 골수형성이상증후군 환자는 치료 기간 중 수혈을 필요로 하기 때문에 치료가 길어질수록 더 많은 수혈을 시행 받게 되고 더 많은 철분이 체내에 축적되게 된다.¹⁵ 철분은 인체 내 세포가 활동하는데 없어서는 안 되는 중요한 요소이지만, 동시에 1중항산소 (singlet O₂) 나 수산화이온 (OH⁻)과 같은 자유 라디칼의 생성에 참여함으로써 인체에 해로운 효과를 함께 보이게 된다.¹⁶ 결과적으로, 체내 철분 과다는 골수형성이상증후군 환자의 임상 경과에 다양한 부정적인 영향을 나타낼 수 있다. 본 연구에서 고페리틴혈증을 보였던 환자 군은 이식 후 전체 생존율이 감소하였으며, 백혈구 및 혈소판 생착일의 연장과 간정맥 폐쇄증의 빈도가 증가하는 경향을 보였다. 체내의 철분 축적량을 혈청 페리틴으로 정량적으로 측정하는 것은 몇 가지 임상적인 장점을 지니고 있는데, 우선 혈청 페리틴 측정은 쉽고 간편하며 대부분의 실험실에서 측정이 가능하다는 장점이 있다. 또한 결과를 검사 당일 확인할 수 있어 임상외과 결과를 진료에 바로 활용 가능하다는 장점이 있다. 두 번째로 혈청 페리틴 측정은 임상외과에게 철분 킬레이트화 치료 (iron chelation therapy)를 시작해야 하는 시점에 대한 정보를 제공할 수 있다. Desferoxamine이나 deferasirox와 같은 철분 킬레이트화 제제는 현재 임상에서 사용 가능하며, 이의 적절한 사용은 체내 철분 과다 환자의 조혈모세포이식 후 예후 향상에 도움이 될 가능성이 있으나 이에 대한 임상 시험 결과는 아직 보고된 바 없다. 세 번째로, 혈청 페리틴 농도와 예후와의 관계는 좀더 직접적인 방법, 예를 들면 간을 자기공명영상으로 촬영하는 등의 방법으로 측정한 체내 철분 축적량과 예후와의 관계에 대한 전향적인 연구를 진행할 수 있는 근거가 될 수 있을 것이다. 최근 체내 철분 항상성 유지에 관여하는

핵심 물질로 헵시딘의 역할이 알려지고 있는데,¹⁷ 이 같은 헵시딘과 예후와의 관계도 추후 흥미로운 연구 주제가 될 수 있을 것이다.

본 연구에서 혈청 페리틴과 철분 축적량 간의 관계에 대해 혼동을 일으킬 수 있는 가장 중요한 요인은 혈청 페리틴의 급성기 반응 물질로서의 역할이었다. 혈청 페리틴의 상승이 체내 철분 축적 때문이 아닌 염증에 대한 급성기 반응 때문이었다면 desferoxamine이나 deferasirox와 같은 철분 킬레이션 제제는 생존율 향상에 도움이 되기 어려울 것이다. 이와 같은 문제를 해결하기 위하여 본 연구에서는 수혈량과 트랜스페린 포화도를 함께 조사하였는데, 수혈량과 혈청 페리틴, 그리고 트랜스페린 포화도와 혈청 페리틴은 각각 유의한 상관관계를 나타내었다 ($p=0.015$, 0.028 , Mann-Whitney 검사). 수혈량과 트랜스페린 포화도는 모두 체내 철분 축적과 관련이 있으므로, 이와 같은 결과는 고페리틴혈증이 체내 철분 과다 축적에 의한 것임을 시사하는 소견일 것이다. 또한 혈청 알부민 농도를 다변량 분석의 변수로서 포함시켜 분석을 시행하였다. 혈청 알부민은 급성기 반응 물질 중의 하나이지만 급성기에 증가하는 혈청 페리틴과는 달리 급성기에 오히려 감소하는 특징을 가지고 있기 때문에, 만약 혈청 페리틴의 증가에 따른 전체 생존율의 감소가 철분의 과다 축적 때문이 아닌 급성기 문제 때문이었다면 다변량 분석에 혈청 알부민을 포함시켰을 때 전체 생존율에 대한 혈청 페리틴의 영향력이 감소할 것으로 예상했었다. 그러나 실제로 분석을 시행하였을 때 혈청 페리틴의 영향력에 변화는 발생하지 않았다. 따라서 혈청 페리틴의 예후 인자로서의 능력은 급성기 반응에 따른 결과일 가능성은 적은 것으로 생각하였다.

비록 본 연구에서는 예후 예측력을 입증하는데 실패하였지만, IPSS는 전통적으로 골수형성이상증후군 환자의 예후를 예측하는데

가장 많이 사용되어 온 모형이다. IPSS는 골수형성이상증후군이 급성 골수성 백혈병으로 전환될 위험도에 따라 골수 내 골수모세포의 분율과 혈구 감소증의 정도, 그리고 세포유전학적 이상 여부를 변수로서 포함하고 있는데¹⁸ 체내 철분량은 변수로서 포함하지 않고 있다. 더 정확한 예후 예측을 위해 WPSS, Kantarjian의 위험 모형과 같은 여러 예후 예측 모형들이 제안되어 왔는데, WPSS는 환자의 수혈 의존도를 변수로서 포함하였으며 아마도 IPSS보다 골수형성이상증후군 환자의 예후를 더 정확하게 예측할 수 있으리라 생각되고 있다.^{19, 20} 그러나 WPSS는 환자의 수혈 의존도를 단순히 예 또는 아니요의 정성적인 방법으로 기록하고 있으며, 체내 철분량을 정량적으로 반영하지는 못하고 있다. 가장 최근에 제안된 Kantarjian의 위험 모형도 수혈 여부를 예 또는 아니요의 정성적인 방식으로 기록하고 있으며 정량적인 체내 철분량을 반영하지는 못하고 있다. 이와 같은 기존의 예후 예측 모형들은 철분 킬레이션 치료를 통해 체내 철분량을 감소시켰을 때의 영향을 반영하기 어려우므로, 향후 혈청 페리틴과 같이 체내 철분량을 정량적으로 반영할 수 있는 인자를 포함한 새로운 예후 예측 모형의 개발이 골수형성이상증후군 환자의 적절한 이식 적응증 확립을 위해 필요할 것이다.

조혈모세포이식 시 환자의 동반 질환에 따라 이식 후 성적이 영향 받을 수 있는데, Charlson 등이 제안한 동반질환지수 (Charlson comorbidity index) 는 이와 같은 동반질환의 영향을 평가하기 위해 주로 사용되는 모형 중 하나이다.²¹ Charlson의 동반질환지수는 개발 당시 다양한 질환의 환자를 대상으로 환자의 동반질환이 1년 사망률에 미치는 영향을 예측하기 위해 개발되었으며, 동종조혈모세포이식술을 시행 받은 급성 골수성 백혈병 환자의

예후와 관련이 있음이 보고된 바 있다.²² 그러나 Charlson의 동반질환지수에 포함되어 있는 간 또는 호흡기 질환과 같은 특정 질환들은 조혈모세포이식을 시행 받는 환자에게 잘 동반되지 않으며, 반대로 최근의 감염증이나 정신과적 질환과 같이 조혈모세포이식을 시행 받는 환자에게 자주 동반되는 질환들은 Charlson의 동반질환지수에 포함되어 있지 않다는 제한점이 있다. 또한 조혈모세포이식을 시행 받는 환자의 약 35%만이 Charlson의 동반질환지수에 따른 동반질환이 동반되어 민감도가 떨어진다는 한계점도 지니고 있다.²³ 이와 같은 이유 때문에 Sorror 등²³은 2005년에 조혈모세포이식술을 시행 받는 환자의 동반질환을 평가할 수 있는 새로운 도구인 HCT-CI를 발표하였는데, 최근의 몇몇 연구에서는 HCT-CI가 골수형성이상증후군 환자의 조혈모세포이식 후 전체 생존율과 무사건 생존율을 예측하는데 도움이 된다고 하였지만⁵ 이를 뒷받침할 수 있는 연구는 아직 부족한 실정이다. 본 연구에서 환자들을 HCT-CI 점수 0인 환자와 1점 이상인 환자로 나누어 비교하여 보았을 때 통계적으로 유의한 전체 생존율과 치료와 연관된 사망율의 차이를 보였지만, 급성 및 만성 이식편대숙주반응과 간정맥 폐쇄증, 생착 실패의 발생율은 유의한 차이를 보이지 않았다. 이와 같은 결과는 HCT-CI 점수가 새로운 예후 예측 모형의 인자로 고려될 수 있음을 시사하는 것으로 생각된다. HCT-CI와는 달리 IPSS와 WPSS는 본 연구에서 예후와의 연관성을 입증하는데 실패하였는데, IPSS와 WPSS는 기존의 연구에서 예후와의 연관성이 알려져 있으므로,^{3, 4} 본 연구에서의 결과는 아마도 본 연구에서 분석된 환자의 수가 많지 않아 통계적 예측력이 작은 것과 연관이 있을 것으로 생각된다.

혈연간 공여자에 의한 조혈모세포이식은 비혈연 공여자에 의한

조혈모세포이식보다 단변량 분석에서 더 우월한 전체 생존율을 나타내었는데, COX의 회귀모형을 이용한 다변량 분석에서는 이와 같은 예후와의 연관성을 상실하였다. 그러나 여전히 더 나은 전체 생존율을 보이는 경향이므로, 분석에 포함된 환자 수가 많지 않았음을 고려할 때 더 많은 환자를 대상으로 분석한다면 예후와의 연관성을 보일 수도 있으리라 생각된다.

골수과괴성 또는 골수비과괴성 전처치 여부는 본 연구에서 동종조혈모세포이식 후 예후에 영향을 미치지 못하였다. 현재까지 동종조혈모세포이식을 시행 받는 골수형성이상증후군 환자에게 전처치의 강도가 미치는 영향은 아직 정확하게 알려져 있지 않다.²⁴ 하지만 일부 연구에 의하면 골수비과괴성 전처치를 받은 환자 군에서 골수과괴성 전처치를 받은 환자 군보다 재발율은 높게 나타났지만 재발과 관련 없는 사망율은 더 낮게 나타났으며, 이러한 영향은 완전 관해 상태로 조혈모세포이식을 시행 받은 환자 군에서는 소실되었음이 보고된 바 있다.²⁵ 대다수의 골수형성이상증후군 환자는 진단 시 고령으로 골수과괴성 전처치의 적합한 대상자가 되지 못하므로, 골수비과괴성 전처치를 통해 얻을 수 있는 장점과 단점을 파악하고 이를 통해 좀더 세밀한 적응증을 확립하기 위한 대규모 연구가 골수형성이상증후군 환자의 조혈모세포이식 후 예후 향상을 위해 필요할 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 지니고 있다. 첫 번째로, 충분한 통계적 예측력을 지니기에는 분석에 포함된 환자 수가 충분치 않다. 하지만 골수형성이상증후군으로 진단되는 환자 중 동종조혈모세포이식의 적절한 대상자가 될 수 있는 환자는 소수에 불과하며, 탈메틸화 치료가 도입된 이후 동종조혈모세포이식술을 시행 받는 환자가 더욱 감소하였음을 감안할 때 19명이란 환자 수는 적지 않은 수로

판단된다. 최근 탈메틸화 치료를 포함한 새로운 치료법이 골수형성이상증후군의 치료에 도입되고 있지만 완치 가능한 치료법은 아직까지 동종조혈모세포이식이 유일하므로 동종조혈모세포이식 후의 성적 향상을 위해 예후에 관여하는 인자를 확인하는 것은 중요한 의의를 지닌다 할 수 있을 것이다. 단일 기관 연구로는 충분한 수의 환자를 확보하는 것이 어려우므로, 본 연구는 가능성 있는 여러 인자들과 동종조혈모세포이식 후 예후와의 관계를 확인하기 위한 다기관 연구를 개시할 수 있는 예비 연구로서 의의를 찾을 수 있을 것이다. 두 번째로, 본 연구는 후향적으로 진행되었기 때문에 이에 따른 치우침 (bias)이 발생하였을 가능성이 있다. 세 번째로, 본 연구에서 골수이식은 말초혈 조혈모세포이식에 비해 이식 전 혈청 페리틴이 1000 ng/ml 이상인 환자에서 유의하게 더 많이 시행되었는데 ($p=0.005$, Fisher의 검사), 이는 아마도 말초혈 조혈모세포이식을 더 선호하는 최근의 기관 정책과 관련이 있을 것으로 생각된다. 최근 체내 철분량과 예후와의 관계가 알려지기 시작하면서 되도록 수혈량을 줄이려는 노력이 있어 왔는데, 이와 같은 노력이 상기의 관계를 유발한 원인으로 생각된다. 따라서 본 연구에서 확인된 고펀리틴혈증과 전체 생존율간의 관계가 순수하게 혈청 페리틴에 의한 효과 때문일지, 아니면 골수이식에 의한 영향을 받았기 때문일지 여부를 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다. 그러나 기존의 연구 결과에 의하면, 골수이식과 말초혈 조혈모세포이식에 따른 골수형성이상증후군 환자의 조혈모세포이식 후 성적의 차이는 보이지 않았다.²⁶ 이러한 연구 결과는 본 연구에서 나타난 결과가 골수이식에 의한 것이 아니라 고펀리틴혈증에 의한 것임을 시사하는 것이지만, 혈청 페리틴과 이식 후 예후와의 관계를 입증하기 위해서는 향후 추가적인 연구가 반드시 필요할 것이다.

V. 결론

본 연구에서 후향적으로 분석한 결과, 이식 전 혈청 페리틴과 HCT-CI 점수는 골수형성이상증후군 환자의 동종조혈모세포이식 후 예후를 예측하는데 효과적인 예후 인자로 확인되었다. 특히 혈청 페리틴은 검사가 빠르고 간편하며 비침습적이라는 장점이 있으며, 질병의 경과와 예후를 호전시킬 수 있는 가능성이 있는 철분 킬레이션 치료를 시작해야 하는 시점에 대한 정보를 제공할 수 있기 때문에 임상적으로 유용하게 활용될 수 있으리라 생각된다. 골수형성이상증후군 환자의 예후를 예측하기 위해 기존에 널리 사용되어 온 IPSS와 WPSS와 같은 예후 예측 모형들은 체내 철분 축적의 정량적인 관계를 반영하지 못하고 있으며 철분 킬레이션 치료에 의한 체내 철분 감소 효과를 표현하기 어려우므로, 혈청 페리틴과 같이 체내 철분 축적량을 정량적으로 나타낼 수 있는 인자를 포함한 새로운 예후 예측 모형의 개발이 골수형성이상증후군 환자의 동종조혈모세포이식 후 성적을 극대화 하는데 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536-42.
2. 보건복지가족부 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서. 2009.
3. Rubio S, Martins C, Lacerda JF, Carmo JA, Lourenco F, Lacerda JM. Allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome: outcome analysis according to the international prognostic scoring system. *Acta Med Port* 2006;19(5):343-7.
4. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Van Lint MT, Falda M, Onida F, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2008;112(3):895-902.
5. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, Baumgartner C, Nosslinger T, Makrai A, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS study group. *Ann Oncol* 2010;21(1):114-9.
6. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original international prognostic scoring system. *Cancer* 2008;113(6):1351-61.
7. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109(10):4586-8.
8. Platzbecker U, Bornhauser M, Germing U, Stumpf J, Scott BL, Kroger N, et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo

myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Tr* 2008;14(11):1217-25.

9. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Malcovati L, Angelucci E, Van Lint MT, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 2010;95(3):476-84.

10. Kim YR, Kim JS, Cheong JW, Song JW, Min YH. Transfusion-associated iron overload as an adverse risk factor for transplantation outcome in patients undergoing reduced-intensity stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Acta Haematol* 2008;120(3):182-9.

11. Messa E, Cilloni D, Saglio G. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Adv Hematol* 2010;2010:756289.

12. Przepiorcka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(6):825-8.

13. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69(2):204-17.

14. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5358-65.

15. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: A basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7594-603.

16. Adamson JW. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison's principle of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.628-34.

17. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparin--central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007;78(1):1-10.
18. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079-88.
19. Park MJ, Kim HJ, Kim SH, Kim DH, Kim SJ, Jang JH, et al. Is international prognostic scoring system (IPSS) still standard in predicting prognosis in patients with myelodysplastic syndrome? External validation of the WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS) and comparison with IPSS. *Eur J Haematol* 2008;81(5):364-73.
20. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(8):597-609.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
22. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Coso D, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007;109(7):1376-83.
23. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912-9.
24. Warlick ED. Optimizing stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes: unresolved questions. *Curr Opin Oncol* 2010;22(2):150-4.
25. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, 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(3):836-46.

26. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, Ruutu T, Locatelli F, Boogaerts MA, 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(12):4370-8.

Abstract

Serum ferritin as a prognostic factor for myelodysplastic syndromes after
allogenic hematopoietic stem cell transplantation

Hyunsung Park

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Yoo Hong Min)

Myelodysplastic syndromes (MDS) comprise a spectrum of stem cell disorders characterized by peripheral cytopenias and variable risks of transformation into acute myeloid leukemia. The only currently known treatment to have curative potential is allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). However, more than 85% of patients with MDS are diagnosed after the age of 60 and the high morbidity and mortality associated with allo-HSCT limit the use of allo-HSCT with these patients. To diminish the morbidity and mortality, establishment of the proper indications for use of allo-HSCT and improvement in transplantation procedures are necessary. Therefore, the prognostic factors for patients with MDS after allo-HSCT were studied in 19 adult patients with MDS who underwent allo-HSCT at Severance hospital between 1997 and 2008. The patients' diagnoses were categorized according to French-American-British (FAB) classification and World Health Organization (WHO) classification.

Among the patients studied, the 1-year and 5-year overall survival (OS) percentages, after transplantation, was 68.4% and 40.2%, respectively. The

median follow-up duration, after transplantation, was 625 days. The percentages for 1-year and 5-year disease-free survival, after transplantation, were 68.4% and 40.2%, respectively, and one patient experienced disease relapse at Day-142, after transplantation. Eleven of 19 patients expired and 10 of those deaths were treatment-related. Four patients experienced venous-occlusive disease, and their median pretransplantation ferritin was 2420.5 ng/ml (range: 1113.4 ng/ml to 4555.6 ng/ml). No patients, with pretransplantation ferritin less than 1000 ng/ml, developed venous-occlusive disease. However, a trend occurred in which more patients, with pretransplantation ferritin ≥ 1000 ng/ml, experienced venous-occlusive disease than did than patients with pretransplantation ferritin < 1000 ng/ml ($p=0.087$ by Fisher's exact test).

After univariate analysis, data showed that pretransplantation ferritin < 1000 ng/ml, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) score 0, and transplantation from a sibling donor were valuable prognostic factors for prediction of post-transplantation outcome in MDS patients. The 5-year overall survival after transplantation, in patients with pretransplantation ferritin < 1000 ng/ml and ≥ 1000 ng/ml, was 63.5% and 20.0%, respectively ($p=0.028$ by log-rank test). The 5-year overall survival after transplantation, in patients with an HCT-CI score 0 and ≥ 1 , was 83.3% and 16.7%, respectively ($p=0.004$ by log-rank test). The 5-year overall survival after transplantation, in patients who transplanted from sibling donor and an unrelated donor, was 55.0% and 0.0%, respectively ($p=0.010$ by log-rank test). The following factors did not significantly affect the patient's prognosis: FAB and WHO classification, international prognostic scoring system (IPSS), WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS), Kantarjian's new risk model, myeloablative or non-myeloablative conditioning, time from diagnosis to HSCT, bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation, disease status at HSCT, and prior therapy before HSCT. In multivariate analysis, pretransplantation ferritin and HCT-CI showed a significant survival difference,

but transplantation from a sibling donor lost its survival benefit.

In conclusion, this study suggests that serum ferritin and HCT-CI could be valuable prognostic factors that can predict the survival of patients with MDS after HSCT. A new prognostic model, considering these variables, may be needed to improve the transplantation outcome in patients with MDS. Particularly, serum ferritin may be a useful prognostic factor in clinical practice because it could guide the initiation of iron chelating therapy, which has the potential to modulate the disease course and prognosis.

Key words : myelodysplastic syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, ferritin, prognostic factor