

공고요법까지 관해 상태를 유지한
소아 급성골수성백혈병에서
자가말초조혈모세포이식 치료 효과

연 세 대 학 교 대 학 원

의 학 과

최 성 열

공고요법까지 관해 상태를 유지한
소아 급성골수성백혈병에서
자가말초조혈모세포이식 치료 효과

지도교수 유철주

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 6월

연세대학교 대학원

의학과

최성열

최성열의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연 세 대 학 교 대 학 원

2007년 6월

감사의 글

이전에 저는 혈액종양이라는 분야에 너무 생소한 느낌을 받았었고 관심도 많지 않았습니다. 그러나 유철주 교수님과 함께 혈액종양 환자를 대하고 치료하며, 보호자와 대화하며 혈액종양분야에 마음이 가기 시작했고, 전공의 4년차는 혈액종양분야에 고정하여 1년 동안 생활하게 되었습니다. 저에게 새로운 길을 보게 해주신 선생님께 진심으로 감사 드립니다.

그리고 저의 논문을 지도해 주신 민유홍 교수님과 김현옥 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 심사 때마다 세심하고 예리한 지적으로 지도해주시고, 자료수집과 분석의 치료에서부터 틀을 잡아주시고 끝까지 세심한 조언과 격려를 아끼지 않으셨습니다. 또한 환자나 지식 등 저의 부족한 면을 보충해주시는 원성철, 한정

우 선생님께 감사의 말씀을 전합니다.

일 때문이라며 집에 못 들어가고, 아거나 아내에게 신경을 쓰지 못하여도, 묵묵히 뒷바라지를 해준 저의 아내와 아기에게 감사의 마음을 전합니다.

이 논문을 준비하는 동안 저의 많은 일들을 분담하여 해준 동기들에게 감사하며, 특히 김기환, 김남균 그리고 김정아 동료에게 감사의 마음을 전합니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	4
1. 대상환자	4
2. 치료	4
3. 합병증	6
4. 분석	7
III. 결과	8
1. 환자 특성	8
2. 치료방법에 따른 생존율	11
IV. 고찰	20
V. 결론	24
참고문헌	25
영문요약	29

그림 차례

그림 1. 모든 대상환자의 전체 생존율	11
그림 2. 각 치료 군의 생존율	12
그림 3. 자가말초조혈모세포이식 치료군과 항암제단 독치료군 간의 생존율	13
그림 4. 자가말초조혈모세포이식 치료군과 동종골수 이식 치료군 간의 생존율	14
그림 5. FAB M2형 환자에서 치료에 따른 생존율	15
그림 6. FAB M2형 환자로 자가말초조혈모세포이식 치료군과 동종골수이식 치료군 간의 생존율	16

표 차례

표 1. 급성골수성백혈병 환자에서 시행한 항암제 치료	5
표 2. 급성이식편대숙주질환의 임상 병기	6
표 3. 급성이식편대숙주질환의 임상 등급	7
표 4. 환자의 특성	9
표 5. 치료방법에 따른 환자군의 임상적 특성.....	10
표 6. 이식을 시행 받은 환자에서의 합병증	17
표 7. 자가말초조혈모세포이식 치료군과 동종골수이 식 치료군의 합병증 이환율	18

국문요약

공고요법까지 관해 상태를 유지한 소아 급성골수성백혈병에서 자가말초조혈모세포이식 치료 효과

배경 : 소아 급성골수성백혈병에서는 강한 골수억제치료가 필수적이며, 동종조혈모세포이식이 가장 효과적인 치료로 알려져 있다. 적합한 조혈모세포 공여자가 없는 경우에는 대안으로 자가조혈모세포이식을 시행하고 있다. 그러나 자가조혈모세포이식 치료군과 항암제 단독 치료군의 결과에 대하여 연구자마다 상이하게 보고하고 있다. 이에 적합한 공여자가 없는 경우 시행한 자가조혈모세포이식의 치료효과에 대하여 연구하고자 한다.

방법 : 2000년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원 소아과에서 진단받은 15세 미만의 급성골수성백혈병 환자를 대상으로 하였다. 각 대상자는 관해유도치료 및 공고요법을 받은 후 관해상태에서 적합한 공여자가 있는 경우 동종조혈모세포이식을, 적합한 공여자가 없는 경우 자가조혈모세포이식 또는 항암제 단독요법을 시행하였다.

생존율 계산은 카프란-마이ер 법을 사용하였고, 각 군의 생존율의 비교에 로그-순위 법을 이용하였다.

결과 : 대상 환자 16명의 남녀비는 2.2:1이고, 진단 당시 평균 나이는 5.5세이며 추적관찰 한 중앙값은 34개월 이었다. 자가말초조혈모세포이식 환자 5명은 모두 무병 생존하고 있으며, 항암제 단독 치료 환자 4명의 3년 전체 생존율은 33.3±27.2%로 두 군간에 통계적인 차이가 있었다($p=0.04$). 동종조혈모세포이식을 받은 환자 7명의 3년 전체 생존율은 71.4±17.1% 이었다. 자가말초조혈모세포이식 치료군과 동종조혈모

세포이식 치료군은 전체 생존율에 유의 있는 차이를 보이지 않았다($p=0.21$).

결론 : 공고요법까지 관해 상태를 유지한 소아 급성골수성백혈병 환자에서 적절한 공여자를 찾기 어려운 경우 자가말초조혈모세포이식을 한 경우 항암제 단독치료보다 높은 전체 생존율을 보였으며, 동종조혈모세포이식의 생존율과 비교하였을 때 차이를 보이지 않았다.

핵심 되는 말: 자가말초조혈모세포이식, 급성골수성백혈병, 생존율

공고요법까지 관해 상태를 유지한 소아 급성골수성백혈병에서 자가말초조혈모세포이식 치료 효과

<지도교수 유철주>
연세대학교 대학원 의학과
최성열

I. 서론

최근 소아급성백혈병 환자(acute myelocytic leukemia, AML)의 치료율의 향상에는 항암요법의 개발, 보조 요법의 발전과 더불어 강한 골수억제 치료 및 동종 조혈모세포 이식술(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)이 크게 기여하고 있다.^{1,2} Allo-HSCT 치료는 현재까지 가장 효과적인 치료 방법으로 생각되고 있으며, 첫 번째 관해 이후에 Allo-HSCT를 시행할 경우 60-70%의 장기 생존율을 보고하기도 한다.³⁻⁶ Allo-HSCT 치료에 필요한 적합한 공여자를 찾을 수 없는 경우에는 강력한 항암제 단독 요법 또는 자가조혈모세포이식(Autologous hematopoietic stem cell transplantation, Auto-HSCT) 방법이 고려될 수 있다.

Auto-HSCT는 Allo-HSCT와 비교하여 이식 후 급성 혹은 만성 이식편대숙주질환(Graft versus host disease, GVHD)이 적고 이식 관련사망이 낮은 장점이 있다.^{6,7} 그러나 Auto-HSCT를 시행할 경우 이식편대백혈병(Graft versus leukemia, GVL) 효과가 적고 자가조혈모세포 채집 시 암세포의 오염이 있을 수 있어 이식 후 재발이 많아 질 수 있다는 단점이 있다.⁸ 많은 연구에서 Auto-HSCT 환자군이 항암제 단독치료군과 비슷한 생존율을 보이는 이유로 이식 후 재발이 나타났기 때문으로 보고 있다. 한편 연구자에 따라서는 Auto-HSCT가 Allo-HSCT와 비슷한 성적을 보고하기도 한다.⁹⁻¹² 이에 세브란스병원에서 2000년부터 자가말초조혈모세포이식

(autologous peripheral blood stem cell transplantation, Auto-PBSCT)을 시행 받았던 소아 AML 환자를 대상으로 그 치료효과를 분석하여, 그 치료효과를 평가하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상환자

2000년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원 소아과에서 AML로 진단받고 치료받은 15세 미만 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 환자는 골수검사를 통하여 AML을 진단 받았으며, FAB (French-American-British) 분류를 시행 하였다.¹³ 총 대상환자는 30명이었으나 관해 유도치료 중 사망 2명, 공고요법 치료 중 사망 4명, 관해 유도가 되지 않은 환자 2명, 추적관찰이 안된 환자 6명을 제외하고 16명을 대상으로 분석 하였다. 공고요법까지 지속적인 관해를 보인 16명의 환자 중 Auto-PBSCT 5명, 항암제 단독치료 4명, Allo-HSCT 7명이었다. Allo-HSCT의 경우 모든 환자에서 골수를 이용한 조혈모세포이식(allogeneic bone marrow transplantation, Allo-BMT)을 시행하였으며, 공여자 별로는 형제간 이식이 2명, 비혈연간 이식이 5명 이었다.

2. 치료

AML을 진단 받은 환자는 표 1과 같이 AML-BFM (acute myelocytic leukemia-Berline-Frankfurt-Munster)의 치료를 기초한 항암제를 투여 받았다.^{14,15} 관해유도 항암제 치료 시작 후 완전 관해가 되면, 형제가 있을 경우 형제에서 조직접합항원 검사를 시행하였고, 형제간에 적합한 공여자가 없는 경우 비혈연 공여자 검색을 진행하였다. 그리고 공고요법까지 지속적인 관해 상태를 유지하였으나 조혈모세포 공여자가 없는 경우 Auto-PBSCT 치료를 계획하였다. 자가조혈모세포 수득은 관해 요법 후 골수검사 상 관해를 보이고 공고요법에도 지속적인 완전관해 상태를 유지할 때 시행하였다. 공고요법 시까지 지속적인 관해 상태를 보이거나 여러 이유로 Allo-

BMT나 Auto-PBSCT를 시행하지 못한 경우 항암제 단독 치료를 시행하였다.

표 1. 골수성백혈병 환자에서 시행한 항암제 치료

YSCI-AML-protocol	
Induction	Cytarabine 100 mg/m ² /day continuous infusion on days 1 and 2 Etoposide 150 mg/m ² /day 60 min infusion on days 6-8 Daunorubicin 30 mg/m ² 30 min infusion every 12 hr on days 3-5 Or idarubicin(AIE) 12 mg/m ² 30 min infusion every 24 hr, days 3-5 (instead of daunorubicin), cytarabine and etoposide as before
HAM	High-dose cytarabine 3 g/m ² 3hr infusion every 12 hr for 3 days, mitoxantrone 10 mg/m ² on days 4 and 5
Consolidation	6-thioguanine 60 mg/m ² /day, days 1-43 orally Prednisone 40 mg/m ² /day, days 1~28 orally Vincristine 1.5 mg/m ² /day, days 1, 8, 15, 22 Daunorubicin 45 mg/m ² /day, days 1, 8, 15, 22 Cytarabine 75 mg/m ² /day, days 3~6, 10~13, 17~20, 24~27, 31~34, 38~41 Cyclophosphamide 500 mg/m ² /day, days 29, 43
Intensification	Two cycles of high-dose cytarabine 3 g/m ² 3 hr infusion every 12 hr for 3 days and etoposide 125 mg/m ² on days 2~5
Maintenance	Daily thioguanine 40 mg/m ² orally, cytarabine 40 mg/m ² s.c. for 4days monthly for a total duration of 24 months

조혈모세포이식 전처치는 Bu-Cy (busulfan, cyclophosphamide), Bu-topo (busulfan, topotecan), BEA (busulfan, etoposide, cytosine arabinoside), Bu-Cy-ATG (busulfan, cyclophosphamide, antithymoglobulin antibody), TBI-Cy (total body irradiation, cyclophosphamide)을 사용하였다.

Auto-PBSCT 전처치는 Bu-Cy 1명, BEA 4명이었다. Allo-BMT 환자에서는 Bu-Cy로 전처치한 경우가 4명, Bu-Cy-ATG 1명, Bu-topo 1명, TBI-Cy 1명이 있었다. 중성백혈구 생착 시기는 말초혈액에서 검사한 중성백혈구가 microliter 당 500개 이상으로 3일 연속 측정 되는 경우, 그 첫째 날로 하였다.

3. 합병증

치료 관련 합병증은 ECOG-CTC (Eastern Cooperative Oncology Group-Common toxicity criteria)에 따라 중증도를 표기하였다. 폐혈증은 혈액 배양에서 세균이 확인된 경우로 정의하였다. 치료관련 합병증의 이환율을 알아보기 위해 각 환자에서 경험한 발열, 장관독성, 간독성, 피부발진 등의 유무와 중증도를 조사하였다. 이식편대숙주질환(GVHD)의 병기(stage)와 등급(grade)은 표 2와 3에 따라 결정하였다. 피부 이식편대숙주질환의 병기는 피부 조직검사의 병리학적 소견을 참조하였다.

표 2. 급성이식편대숙주질환의 임상 병기

Stage	Skin	Liver	Gut
+	Maculopapular rash: <25% body surface	Bilirubin, 2~3 mg/dL	Diarrhea, <1000 mL/d Nausea and vomiting
++	Maculopapular rash: <25% body surface	Bilirubin, 3~6 mg/dL	Diarrhea, 1000~1500 mL/d Nausea and vomiting
+++	Generalized erythroderma	Bilirubin, 6~15 mg/dL	Diarrhea, >1500 mL/d Nausea and vomiting
++++	Desquamation and bullae formation	Bilirubin, >15 mg/dL	Pain or ileus Nausea and vomiting

표 3. 급성이식편대숙주질환의 임상 등급(Glucksberg)

Grade	Skin	Liver	Gut	Functional Impairment
0 (none)	0	0	0	0
I (mild)	+ to ++	0	0	0
II (moderate)	+ to +++	+	+	+
III (severe)	++ to +++	++ to ++++	++ to +++	++
IV (life-threatening)	++ to ++++	++ to ++++	++ to ++++	+++

4. 통계분석

분석 환자군은 항암제 단독 치료, 자가조혈모세포이식, 동종골수 이식, 세가지 군으로 나누어 전체 생존율에 대하여 비교하였다. 생존율 계산에는 카프란-마이어(Kaplan-Meier) 법을 사용하였고 각 군의 생존율 비교에 로그-순위(Log-rank) 법을 이용하였다. 전체 생존률(overall survival rate)의 시점은 진단일, 사건은 사망으로 하였다. 통계는 SPSS 13판을 사용하였다.

III. 결과

1. 환자 특성

연구기간 중에 세브란스병원에서 15세 미만의 AML 환자는 모두 30명 이었다. 이중 공고요법 이후까지도 관해가 유지 되었던 16명의 환자는 표 4에 요약하였다. 남자가 11명, 여자가 5명이었고, 환자의 평균나이는 5.5 ± 3.5 세이었고, 추적관찰의 중앙값은 34개월이었다. 진단 받은 후 이식을 받기까지 최소 6.6개월에서 10.9개월까지로 중앙값은 9.1개월 이었다.

진단 당시 평균 연령은 Auto-PBSCT군이 6.5세, Allo-BMT군이 3.8세, 항암제 단독치료군이 7.3세이었다. 진단 당시 총 백혈구수는 Auto-PBSCT군이 3420~17010/uL로 평균 7662/uL, Allo-BMT군이 6650~175900/uL로 평균 39138/uL, 항암제 단독치료군이 9680~318200/uL로 평균 92865/uL였다. 총 백혈구수가 5만을 넘는 환자는 Allo-BMT군과 항암제 단독치료군에 1명씩 있었고 175900/uL와 318200/uL 이었다. 다른 환자는 모두 진단 당시 총 백혈구수가 3만 미만으로 치료군에 따른 의한 차이는 없었다.

FAB M2형에서 t(8;21)이 있었던 환자가 5명, dupMLL과 major bcr/abl이 동시에 있었던 환자가 1명이 있었다. M6와 M7에서 dupMLL을 보이는 환자가 1명씩 있었다. Auto-PBSCT를 시행 받은 환자 중 45XY, del(8) 염색체 이상을 보이는 환자가 1명 있었다. 그러나 4명의 환자는 유전자검사를 시행하지 않았거나 자료가 없었다. 표 5와 같이 FAB 분류에 따라 M1은 2명, M2 11명, M6 1명, M7 2명이었다. Auto-PBSCT군과 항암제 단독 치료군은 모두 FAB M2형이었다.

표 4. 환자의 특성

Patient	Age (year)	Gender	FAB	Treatment	Follow up (months)	Chromosomal translocation
1	5.2	M	M2	Auto (Bu-Cy)	Alive (28)	t(7;12)
2	4.6	M	M2	Auto (BEA)	Alive (64)	t(8;21)
3	6.4	F	M2	Auto (BEA)	Alive (70)	ND
4	2.8	F	M2	Auto (BEA)	Alive (73)	t(8;21)
5	13.3	M	M2	Auto (BEA)	Alive (35)	45XY,del(8)
6	4.4	F	M2	Allo, sibling (Bu-Cy)	Dead after relapse (17)	t(8;21)
7	1.8	M	M7	Allo, unrelated (Bu-topo)	Alive (33)	dupMLL
8	2.7	M	M7	Allo, unrelated (Bu-Cy)	TRM (9)	ND
9	8.4	M	M2	Allo, sibling (Bu-Cy)	Alive (76)	ND
10	0.3	F	M6	Allo, unrelated (Bu-Cy)	Alive (25)	dupMLL
11	0.8	M	M1	Allo, unrelated (Bu-Cy-ATG)	Alive (75)	Normal
12	8.2	M	M1	Allo, unrelated (TBI,Cy)	Alive (64)	Normal
13	6.4	M	M2	Chemotherapy	Alive (40)	ND
14	5.8	M	M2	Chemotherapy	Alive (20)	t(8;21)
15	10.0	M	M2	Chemotherapy	Dead after relapse (23)	t(9;22),dupMLL
16	6.9	F	M2	Chemotherapy	Dead after relapse (27)	t(8;21)

Auto, autologous peripheral blood stem cell transplantation; Allo, allogeneic bone marrow transplantation; Bu-Cy, busulfan, cyclophosphamide; Bu-topo, busulfan, topotecan; BEA, busulfan, etoposide, cytosine arabinoside; Bu-Cy-ATG, busulfan, cyclophosphamide, antithymoglobulin antibody; TBI-Cy, total body irradiation, cyclophosphamide; TRM, transplantation related mortality; ND, not done

표 5. 치료방법에 따른 환자군의 임상적 특성

	FAB Classification				Age	Initial WBC
	M1	M2	M6	M7	(years)	(mean, /uL)
Auto-PBSCT (n=5)		5			6.5	7662
Allo-BMT (n=7)	2	2	1	2	3.8	39138
Chemotherapy (n=4)		4			7.3	92865
Total (n=16)	2	11	1	2		

Auto-PBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; Allo-BMT, allogeneic bone marrow transplantation; FAB (French-American-British)

2. 치료방법에 따른 생존율

환자의 추적관찰 기간은 최소 9개월에서 최대 75개월로 중앙값은 34.3개월 이었다. 16명 모두의 평균생존기간은 63.1 ± 6.8 개월, 3년 생존율은 $73.4 \pm 11.5\%$ 이었다(그림 1). 항암제 단독 치료를 시행한 환자는 4명으로 3년 생존율은 $33.3 \pm 27.2\%$ 이었다. Allo-HSCT를 받은 환자는 7명이었으며 3년 생존율은 $71.4 \pm 17.1\%$ 이었다. Auto-PBSCT를 시행 받은 환자는 5명으로 모두 무병 생존하고 있다.

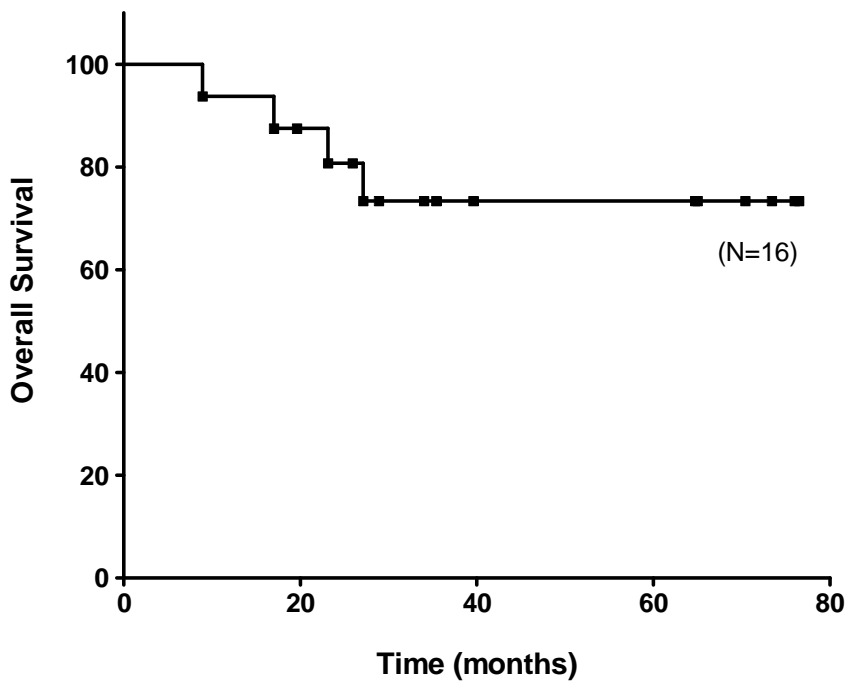


그림 1. 모든 대상환자의 전체 생존율. 3년 전체 생존율은 $73.4 \pm 11.5\%$ 이다.

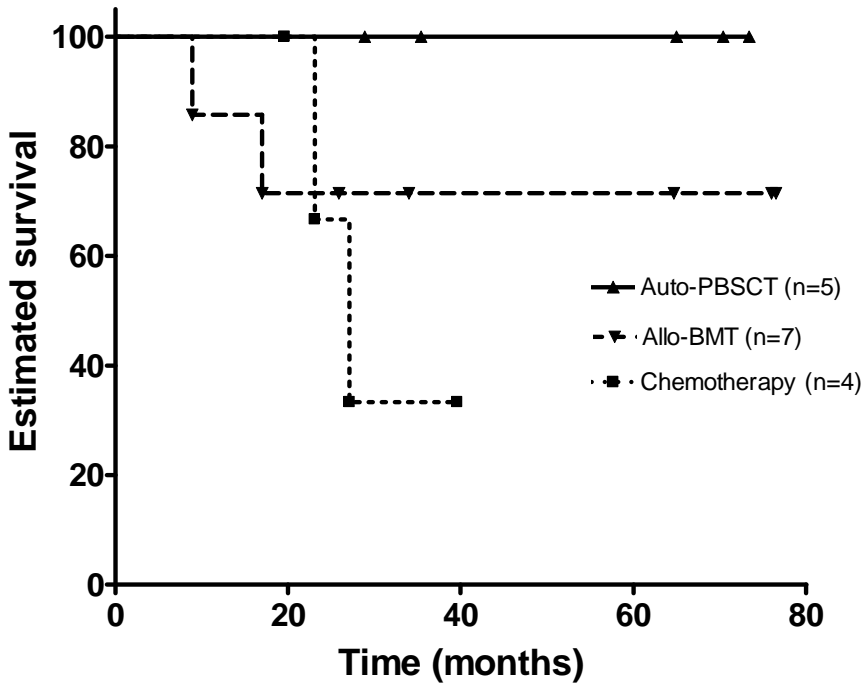


그림 2. 각 치료 군의 생존율. 자가말초조혈모세포이식군(Auto-PBSCT), 동종골수이식군(Allo-BMT), 항암제 단독 치료군의 3년 생존율은 각각 100%, 71.4±17.1%, 33.3±27.2%으로 통계학적으로 차이가 없었다($p=0.239$).

Auto-PBSCT, Allo-BMT와 항암제 단독치료, 세가지 치료에 대한 생존율은 각각 100%, 71.4±17.1%, 33.3±27.2%이며, 로그-순위법에 의해 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.24$)(그림 2). 그러나 항암제 단독 치료군과 Auto-PBSCT 치료군의 생존율을 비교한 경우 통계적으로 유의한 차이가 나타났다 ($p=0.04$)(그림 3). Auto-PBSCT 치료군과 Allo-BMT 치료군의 생존율을 비교한 경우 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.21$)(그림 4).

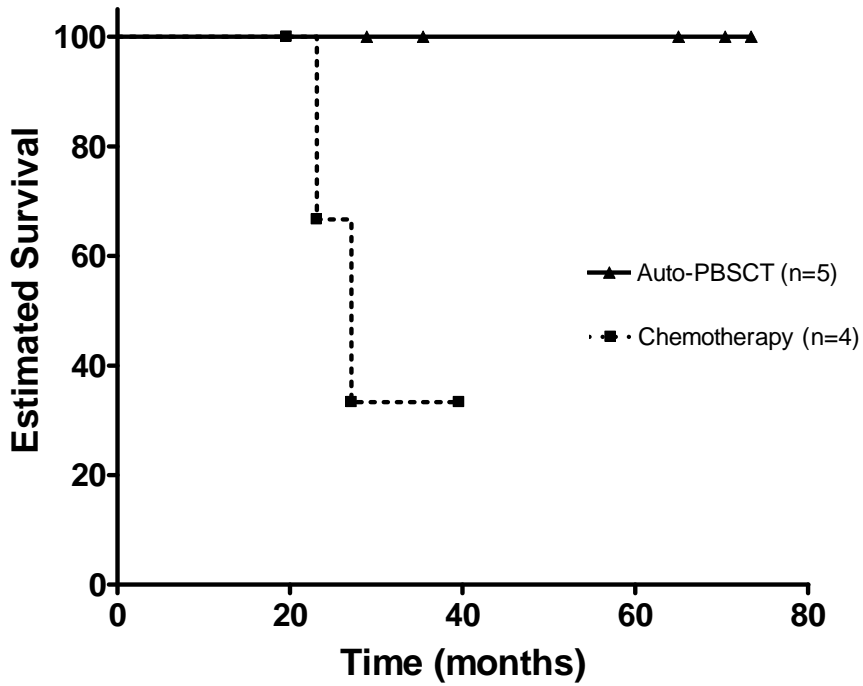


그림 3. 자가말초조혈모세포이식 치료군(Auto-PBSCT)과 항암제 단독 치료군(chemotherapy) 간의 생존율. 두군사이에서 생존율은 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었다($p=0.04$).

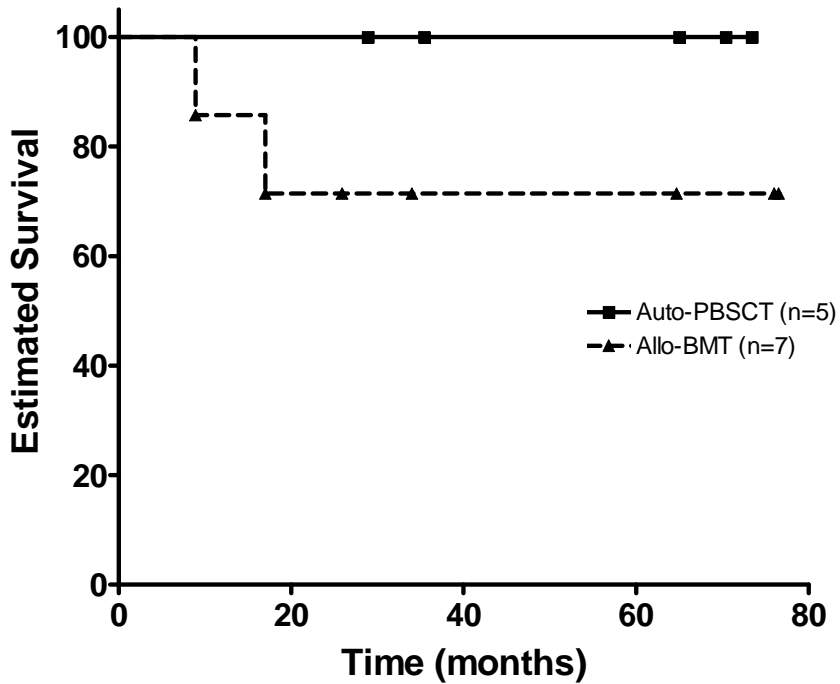


그림 4. 자가말초조혈모세포이식 치료군(Auto-PBSCT)과 동종골수이식 치료군(Allo-BMT) 간의 생존율. 두 군간에는 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($p=0.21$).

항암제 단독 치료와 Auto-PBSCT 치료를 시행한 환자 군이 모두 FAB M2형이기 때문에 Allo-BMT 치료를 시행한 환자 군에서 FAB M2형인 환자들과 생존율을 비교하였다. FAB M2형 환자의 추적 관찰 중앙값은 35개월 이었다. 세 군을 모두 비교한 결과 p -value 0.16으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(그림 5). Allo-BMT 시행 환자 중 FAB M2형인 환자 2명과 Auto-PBSCT를 시행한 환자를 비교한 결과 p -value 0.11로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 6).

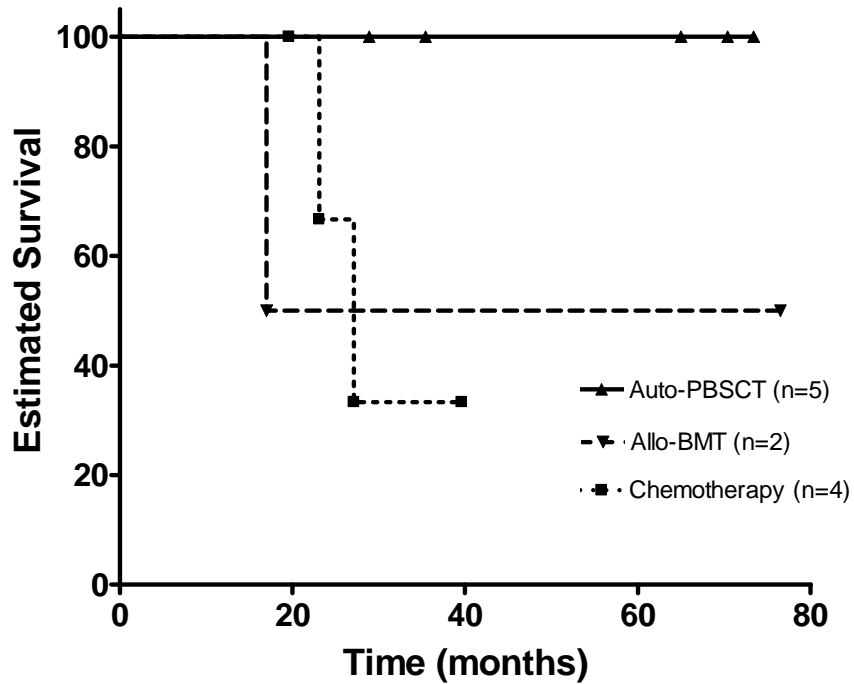


그림 5. FAB M2형 환자에서 치료에 따른 생존율. FAB M2형 환자에서 자가조혈모세포이식 치료군(Auto-PBSCT), 동종골수이식 치료군(Allo-BMT), 항암제 단독 치료군(chemotherapy) 사이에서 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다($p=0.16$).

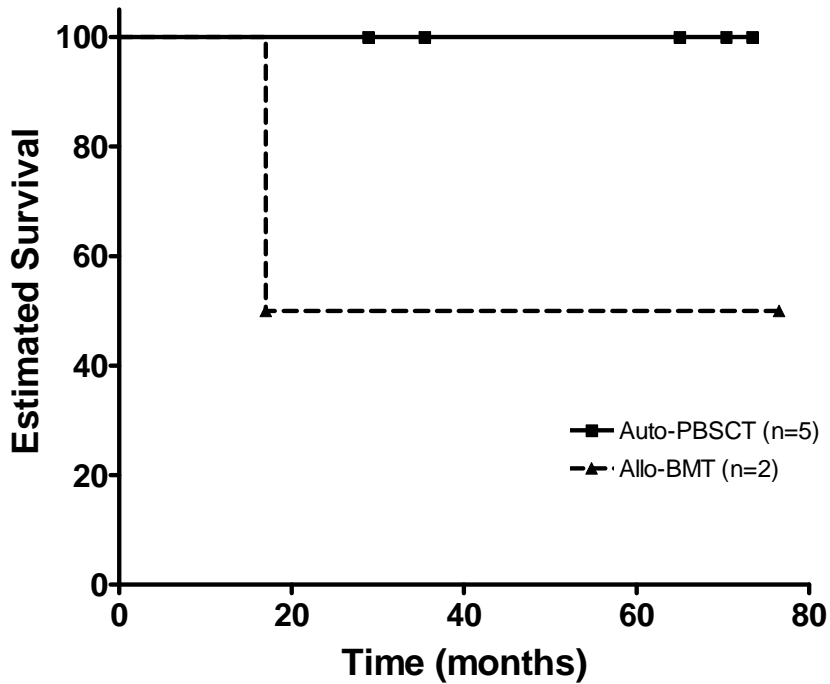


그림 6. FAB M2형 환자로 자가말초조혈모세포이식 치료군(Auto-PBSCT)과 동종골수이식 치료군(Allo-BMT) 간의 생존율. 두 군간에는 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($p=0.14$).

자가 및 동종 조혈모세포이식을 시행 받은 환자의 합병증을 표 6에 나타내었다. 이식 시 CD34 양성 세포는 $1.4 \times 10^6/\text{kg}$ 에서 $11.8 \times 10^6/\text{kg}$ 까지 투여 되었다. Allo-BMT를 받은 환자 중 1명에서는 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 을 투여 받았으나 이식 후 20일이 지나도 생착 되지 않았고, *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 패혈증으로 사망하였다. Auto-PBSCT군 중 1명이 *Klebsiella pneumonia*에 의한 패혈증이 있었으나, 이식 후 12일째 백혈구 수치가 상승되면서 증상이 호전되었다.

표 6. 이식을 시행 받은 환자에서의 합병증

Patients	Treatment	Infused CD34 cell (10 ⁶ /kg)	Neutrophil Engraft time (days)	Complications (Grade*)					Culture proven bacteremia
				Fever	Skin lesion	GI toxicity	Liver toxicity	Overall GVHD**	
1	Auto-PBSCT	2.4	16	2	0	1	2	0	
2	Auto-PBSCT	8.3	12	2	0	3	3	0	
3	Auto-PBSCT	5.6	12	2	0	3	2	0	
4	Auto-PBSCT	2.2	13	2	0	2	3	0	<i>K.pneumoniae</i>
5	Auto-PBSCT	1.4	12	2	0	1	1	0	
6	Allo-BMT	5.9	14	2	1	2	3	2	
7	Allo-BMT	3.5	13	2	3	2	4	3	
8	Allo-BMT	2.0	Failed	3	1	3	3	2	<i>P.aeruginosa</i>
9	Allo-BMT	3.0	12	2	2	3	2	3	
10	Allo-BMT	11.8	13	3	1	3	2	2	
11	Allo-BMT	2.0	10	2	3	3	2	3	
12	Allo-BMT	2.4	18	2	3	3	2	3	

GI toxicity, gastrointestinal toxicity; Auto-PBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; allo-BMT, allogeneic bone marrow transplantation; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *K.pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *, all ECOG-CTC except GVHD; **, overall clinical grading of acute graft-versus-host disease.

표 7. 자가말초조혈모세포이식 치료군과 동종골수이식 치료군의 합병증 이환율

	Auto-PBSCT (n=5)	Allo-BMT (n=7)	p-value
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	
Culture proven bacteremia	1 (20)	1 (14.3)	0.79
Fever	0 (0)	2 (28.6)	0.19
Skin lesion	0 (0)	3 (42.9)	0.09
GI toxicity	2 (40)	5 (71.4)	0.28
Liver toxicity	2 (40)	3 (42.9)	0.92

Auto-PBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; Allo-BMT, allogeneic bone marrow transplantation

표 6, 7에서 합병증 이환율을 구하기 위해 이식을 받은 환자에서 발열, 장관독성, 간독성, 피부발진의 정도를 ECOG-CTC (Eastern Cooperative Oncology Group-Common Toxicity Criteria)에 따라 조사하였다. 피부발진을 보이는 환자 중 4명에서 피부조직검사를 시행하였고, 이 중 1명은 1단계, 3명은 3단계 급성피부이식편대숙주질환(acute skin GVHD)을 보였다. 그리고 2명에서 만성피부이식편대숙주질환이 나타났다. 표 2에서와 같이 피부와 간, 장의 급성이식편대숙주질환의 임상병기를 통해, 표 3에서 급성이식편대숙주질환의 임상등급을 알아보았다. Auto-PBSCT군에서 급성이식편대숙주질환의 임상등급은 모두 0이었으나, Allo-BMT의 경우 3등급이 3명에 있었다. 중성 백혈구 생착 시기는 Auto-PBSCT군과 Allo-BMT군 각각 13일, 13.3일 이었다.

표 7은 이식 후 합병증의 이환율을 나타낸 표로, 발열, 피부발진, 장관독성, 간독성은 ECOG-CTC에서 3단계 이상인 환자 수와 혈액배양검사 상 균이 동정된 환자 수를 표시하였다. 조혈모세포이식 후 보이는 합병증 이환율은 Allo-BMT군에서 높게 나타났다. 발열이나 피부발진의 경우 ECOG-CTC 3단계 이상인 환자가 Auto-

PBSCT군에서 없었으나, Allo-BMT군에서는 7명 중 발열이 2명 (28.6%), 피부발진이 3명(42.9%)에서 나타났다. 패혈증의 경우 Auto-PBSCT와 Allo-BMT 모두 1명씩 있었다. Auto-PBSCT 후 패혈증이 있던 환자는 생존해 있으나, Allo-BMT 후 패혈증을 보인 환자는 사망하였다.

연구대상 환자 중 사망한 환자는 모두 4명으로 Allo-BMT군에서 2명, 항암제 단독 치료군에서 2명이 있었다. Auto-PBSCT군 환자는 모두 현재까지 무병 생존하고 있다. Allo-BMT를 시행 받은 환자 중 1명은 앞서서도 언급하였듯 이식관련 사망으로, 이식 후 패혈증이 발생하였고 이식 후 20일이 지나도 중성 백혈구 생착이 이루어지지 않았고 패혈증으로 사망하였다. 다른 한 명은 이식 후 5개월째 재발하여 재관해를 시도 하였으나 치료에 반응하지 않고 병이 진행하여 사망하였다. 항암제 단독 치료를 받은 환자 중 사망한 2명 모두 11개월, 14개월에 AML이 재발 되었고 재관해를 시도 하였으나 치료에 반응하지 않고 병이 진행하여 사망하였다.

IV. 고찰

현재 AML의 치료는 항암요법의 개발, 보조 요법의 발전과 더불어 조혈모세포이식술의 발전, 효과적인 면역억제제의 사용으로 조혈모세포이식과 관계된 이식편대숙주반응을 줄여 생존율이 향상되었다. 많은 연구에서 Allo-HSCT 치료로 60~70%의 장기생존율을 보이며 Auto-HSCT 치료나 항암제 단독치료 보다 통계적으로 높은 생존율을 나타내고 있다.³⁻⁶ Auto-HSCT는 항암제 단독치료와 통계적으로 생존율에 차이가 없다고 보고하고 있다.³⁻⁶ Auto-HSCT 치료가 Allo-HSCT 치료에 비해 이식관련 합병증은 적은 장점이 있으나 GVL효과가 없고, 조혈모세포 수득에서 암세포의 오염으로 인하여 재발될 수 있어, 항암제 단독치료와 비슷한 생존율을 보이는 것으로 보고 하기도 한다.^{8,11,12} 이에 세브란스병원에서 시행하고 있는 Auto-PBSCT 치료의 효과를 알아보기 위해 본 연구를 진행 하였다.

Auto-PBSCT 치료를 위한 조혈모세포 수득은 중앙세포의 오염을 줄이기 위해 관해유도 후 공고요법까지 관해를 유지한 환자에서 시행하였다. Allo-BMT 치료군과 항암제 단독 치료군도 관해유도 후 공고요법까지 관해를 유지한 환자를 대상으로 하였다. 각 치료군에서 환자 선택에 따른 편견을 줄이기 위한 것이다.

AML에서 Auto-HSCT 치료는 대규모 연구들에서 대부분 항암제 단독치료와 비슷한 장기 생존율을 보여주고 있다.³⁻⁶ 그러나 본 연구에서는 Auto-PBSCT 치료를 받은 5명 모두 재발 없이 무병 생존해있다. 추적관찰기간은 28개월에서 72개월까지, 중앙값이 34.3개월로 계속 추적관찰이 필요하나 짧지 않은 기간으로, 다른 연구와는 달리 재발을 보이지 않고 있다. 다른 대규모 연구들은 전향적 무작위 코호트 연구로 각 치료군 간에 FAB 분류에 따른 환자 수의 차이가 없으나, 본 연구에서는 Auto-PBSCT 치료군과 항암제 단독 치료군에 속한 환자들이 모두 FAB M2 형을 보여 주었다.

AML에서 FAB M2 형은 예후가 좋다고 알려져 있다.^{16,17,20,21} Auto-PBSCT 치료군과 항암제 단독 치료군은 모두 FAB M2형을

보이는 반면, Allo-BMT 치료군에는 FAB M2 2명 이외에 FAB M1 2명, M6 1명, M7 2명이 있었다. 예후가 좋지 않은 FAB M6, M7 형이 포함된 경우, Allo-BMT 치료군의 전체 생존율을 감소시키는 영향을 줄 수 있으므로, FAB M2 형으로 진단된 환자들만을 대상으로 생존율을 비교해 보았다. Auto-PBSCT 치료군과 항암제 단독 치료군은 모두 FAB M2형이므로 통계적으로 의미 있게 높은 생존율을 보였다($p=0.04$). FAB M2 형인 Allo-BMT 치료 환자 2명과 Auto-PBSCT 환자군의 생존율 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.11$). FAB M2 형 Allo-BMT 환자군과 항암제 단독 치료 환자군 간의 생존율 역시 유의한 차이가 없었다($p=0.90$). Allo-BMT군 중에서 FAB M2 형은 2명뿐이고 이중 한 명이 골수재발로 사망하였다. FAB M2형 단독 변수만으로 각 군간의 치료 결과를 판단하기에는 어려운 점이 있으나, 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 M2형 환자들 간의 생존율을 비교하여 본다면 조금 더 의미 있는 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다.

일반적으로, 염색체 이상이 발견되면 각각의 염색체 이상 소견에 따라 AML 치료의 예후를 추정해볼 수 있다. $t(15;17)$, $inv(16)$, $t(8;21)$ 등의 염색체 이상이 있는 경우 치료에 비교적 잘 반응하며, 예후가 좋다고 알려져 있다.^{16,17} 반면 $dupMLL$ 이나 Bcr/Abl 등 염색체 이상은 AML 치료의 불량한 예후를 암시한다.¹⁸ 본 연구에서, $dupMLL$ 양성인 환자는 3명이었고, 이중 2명은 Allo-BMT 시행 후 생존해 있으며, 1명은 $dupMLL$ 과 major Bcr/Abl 모두 양성인 환자로 항암제 단독 치료 후 골수 재발로 사망하였다. Auto-PBSCT를 시행 받은 환자군 중 1례에서 염색체 45XY, $del(8)$ 이 관찰되었고, 이 환자는 총 추적기간 35개월 동안 재발 없이 생존해 있다. $t(8;21)$ 을 보이는 환자는 5명이 있었고, 이 중 2명이 사망하고, 3명이 생존해 있다. 사망한 2명 중 1명은 항암제 단독 치료를, 1명은 형제간 Allo-BMT를 시행 받았으며 모두 골수재발 후 사망하였다. $t(8;21)$ 을 보인 환자 5명을 대상으로 치료방법에 따른 생존율은 통계학적으로 유의하지는 않았으나 p -value는 0.08으로 각 군의 규모

를 늘림으로써 보다 정확한 분석이 가능할 것으로 사료된다.

Auto-PBSCT가 Allo-BMT에 비해 GVHD나 이식관련 사망률이 낮다고 알려져 있다.^{6,7} 본 연구에서 치료 방법에 따른 합병증 이환율의 차이를 알아보기 위해 폐혈증, 발열, 피부발진, 장관독성, 간독성에 대하여 알아보았다. 이식에 따른 발열, 피부발진, 장관독성, 간독성의 이환율은 Allo-BMT군에서 Auto-PBSCT군보다 높게 나왔으나 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($p=0.19, 0.09, 0.28, 0.92$). 폐혈증 역시 각 군에 1명씩 있었고 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다($p=0.793$). 중성 백혈구 생착 시점까지 소요된 시간도 13일과 13.3일로 두 군간에 차이가 없었다. 피부발진과 발열의 경우 ECOG-CTC 3도 이상인 환자가 Allo-BMT 치료군에서 42.9%와 28.6%를 보이나 Auto-PBSCT 치료군에는 ECOG-CTC 3도 이상인 환자가 없어, 피부발진과 발열이 Allo-BMT 군에서 더 흔히 발생하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.09, 0.19$). 급성 이식편대숙주질환에 대한 임상등급 역시 Auto-PBSCT군에서는 모두 0등급이었으나 Allo-BMT 군에서는 4명이 3등급으로 높게 나타났다.

본 연구는 의무기록을 분석한 후향적 연구이며, 무작위 통제 연구(randomized controlled study)가 아니므로, 치료자의 주관적 방침이 개입되어 환자의 치료와 예후에 영향을 줄 수 있다는 제한점을 갖고 있다. 본 연구에서는, 치료 반응이 양호하고 예후가 좋다고 알려져 있는 FAB M2 형이 Auto-PBSCT 군과 항암제 단독치료 군에 주로 속한 반면 Allo-BMT 군에는 예후가 좋지 않다고 알려진 FAB M6, M7 형이 속해 있다. 또한 불량한 예후를 나타내는 염색체 이상인 dupMLL 양성 환자들은 주로 Allo-BMT 군에 포함되어 있고, Auto-PBSCT 군에는 포함되어 있지 않았다. 이러한 소견들은 각 군의 환자 임상 소견이 균등하게 배정되지 않았다는 가능성을 시사할 수 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 향후 연구 대상군을 확충하거나 또는 대규모의 전향적 연구를 기획함으로써 AML의 FAB 분류는 물론, 염색체 이상 소견에 대해서도 통제하여

편견을 배제하고, 각 치료 방법에 대한 보다 정확한 비교가 가능할 것으로 사료된다.

.

V. 결론

AML 환자에서 공고요법까지 지속적인 관해 상태를 보인 16명을 Allo-BMT, Auto-PBSCT, 항암제 단독치료로 나누어 각 군의 생존율을 알아보았다. Auto-PBSCT군이 항암제 단독 치료군과 비교하여 유의하게 높은 생존율을 보였고($p=0.04$), Allo-BMT군과 비교에서는 생존율의 차이를 보이지 않았다($p=0.21$). 본 연구에서 Auto-PBSCT군에서 다른 군에 대하여 좋은 생존율을 보인 것에 대하여 향후 더 많은 환자를 대상으로 전향적-무작위 코호트 연구가 필요할 것으로 보인다. 그리고 FAB 분류와 염색체 이상을 포함한 위험 인자가 생존율에 미치는 영향을 배제하고, 각 치료 방법에 따른 효과를 더욱 면밀히 분석해야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Gale RP, Foon KA. Therapy of acute myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1987;24:40-54.
2. Kobayashi T, Miyawaki S, Tanimoto M et al. Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:204-13.
3. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *New Engl J Med* 1995;332:217-23.
4. Michel G, Leverger G, Leblanc T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs aggressive post-remission chemotherapy for children with acute myeloid leukemia in first complete remission. A prospective study from the Fench Society of Pediatric Hematology and Immunology (SHIP). *Bone Marrow Transplant* 1996;17:191-6.
5. Stine KC, Becton D, Van Houten G, et al. Genetic randomization to allogeneic bone marrow transplant in first remission pediatric acute myeloid leukemia patients, Pediatric Oncology Group 9421. *Blood* 2004;104:178a.
6. Woods WG, Neudorf S, Gold S, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission : a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2001;97:56-62.

7. Woods WG, Kobrinsky N, Buckley JD, Lee JW, Sanders J, Neudorf S et al. Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1996;87:4979~89.
8. Prentice HG, MacDonald ID, Hamon MD. Understanding the mechanism of cure of acute myeloid leukemia by allogeneic bone marrow transplantation: toward the application of interleukin-2 in autologous bone marrow transplantation. *J Hematother* 1994;3:47-50.
9. Martins C, Lacerda JF, Lourenco F, Carmo JA, Lacerda JM. Autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Factors influencing outcome. A 13 year single institution experience. *Acta Med Port* 2005;18:329-37.
10. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1998;101:130-40.
11. Mehta J, Powles R, Singhal S, Trleaven J. Peripheral blood stem cell transplantation may result in increased relapse of acute myeloid leukemia due to reinfusion of a higher number of malignant cells. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:652-3.
12. Laporte JP, Gorin NC, Feuchtenbaum J et al. Relapse after autografting with peripheral blood stem cell. *Lancet* 1987;2:1393.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid

- leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:626-9.
14. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al: Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous Leukemia study BFM-87. *J Clin Oncol* 1993;11:279-86.
 15. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al: Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: Results of study AML-BFM 93. AML-BFM Study Group. *Leukemia* 2001;15:348-54.
 16. Wells R, Arthur D, Srivastava A, et al. Prognostic variables in pediatric acute myeloid leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:514a.
 17. Lampert F, Harbott J, Ritterbach J. Chromosome aberrations in acute leukemia in childhood: analysis of 1009 patients. *Klin Padiatr* 1991;203:311-8.
 18. Mitterbauer-Hohendanner G, Mannhalter C: The biological and clinical significance of MLL abnormalities in haematological malignancies. *Eur J Clin Invest* 2004;34:12-24.
 19. Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *Pediatric Oncology Group. N Engl J Med* 1996;334:1428-34.
 20. Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-

POG 8821. Blood 1999;94:3707-16.

21. Chang M, Raimondi SC, Ravindranath Y, et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. Leukemia 2000;14:1201-7.

Abstract

Results of autologous peripheral blood stem cell transplantation in childhood acute myelocytic leukemia patients with continuous complete remission during consolidation chemotherapy

Seong Yeol Choi

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Chuhl Joo Lyu)

Introduction : In many studies, intensive myelosuppressive therapy is necessary to maximize outcomes and allogeneic bone marrow transplantation (Allo-BMT) is most effective treatment of acute myelocytic leukemia (AML). Autologous peripheral blood stem cell transplantation (Auto-PBSCT) is another choice of treatment in patients who do not have a HLA matched donor. But overall results comparing Auto-PBSCT to Allo-BMT and chemotherapy only have been inconsistent. We report the results of autoPBSCT in childhood AML.

Methods : From the retrospectively maintained database at pediatric department of Severance Hospital, we identified patients under 15 years of age. They were achieved remission and continuous complete remission during consolidation chemotherapy. They treated with Auto-PBSCT, Allo-BMT or chemotherapy only. Survival rates were estimated by the method of Kaplan and Meier, and confidence intervals were calculated using log-rank test.

Results : 16 children with AML who achieved remission and continuous complete remission during consolidation chemotherapy were selected. There were 11 males and 5 females with a median age of 5.5 years. They were eligible for allocation to Allo-BMT (n=7) or to Auto-PBSCT (n=5) or chemotherapy only (n=4). Survival of 3 years is as follows : Allo-BMT, 71.4%±17.1%; Auto-PBSCT, 100%; and chemotherapy only, 25%±22%. Survival in Auto-PBSCT is significantly superior to chemotherapy only ($p=0.04$). Differences between Auto-PBSCT and Allo-BMT are not significant ($p=0.21$).

Conclusion : When patients with AML who achieved remission and continuous complete remission during consolidation chemotherapy had no HLA matched donor, Auto-PBSCT was more effective therapy than chemotherapy only and was similar effectiveness with Allo-BMT.

Key Words : Acute myelocytic leukemia, Auto peripheral blood transplantation, Survival rate