

재발성 및 불응성 성인 급성백혈병에 대한 High/Intermediate-dose Cytarabine과 Idarubicin 병용요법

연세대학교 의과대학 내과학교실

김성철 · 민유흥 · 노현진 · 이승태
정보영 · 한지숙 · 고윤웅

=Abstract=

Treatment of Relapsed or Refractory Acute Leukemia with High/Intermediate-dose Cytarabine and Idarubicin

Seong Cheol Kim, M.D., Yoo Hong Min, M.D.
Hyun Jin Noh, M.D., Seung Tae Lee, M.D., Bo Yong Chung, M.D.
Jee Sook Hahn, M.D. and Yun Woong Ko, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The therapeutic outcome for relapsed or refractory adults with acute leukemia is so poor, and it is difficult to expect the long-term disease-free survival in these patients. We evaluated the therapeutic outcome of a salvage chemotherapy consisting of high- or intermediate-dose(HD or ID) cytarabine and a new daunorubicin analogue, idarubicin.

Material and method: Twenty one patients with refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia(ALL) and 13 patients with acute myeloid leukemia(AML) were treated with a regimen that included idarubicin 12 mg/m² intravenously daily for 3 days plus HD cytarabine(3,000 mg/m² by infusion over 2 hours daily for 3 days) or ID cytarabine(1,000 mg/m² every 12 hours for six doses).

Results:

- 1) Complete remission(CR) was achieved in thirteen of 34 patients (38%; 10 of relapsed and 3 of refractory); 16 patients(47%) did not respond to the treatment and 5 patients(15%) died during chemotherapy.
- 2) The median days to the neutrophils over 500/ul was 23 from the initiation of chemotherapy (range 12-39). The significant non-hematologic toxicities were not observed.
- 3) Two of 13 patients who achieved CR relapsed within 2 months, four relapsed 2 months after CR. Remaining seven patients have been in continuous CR(CCR).
- 4) For all complete responders, the median CR duration was 6 months, and the projected actuarial disease-free survival rate was 32% at 9 months. For the all patients, the project-

*본 연구는 1994년도 연세대학교 의과대학 과별 프로젝트에 의해 이루어졌음.

ed overall survival was 15% at 18 months.

Conclusion: We found that HD or ID cytarabine and idarubicin can be one of the effective salvage regimens for patients with relapsed acute leukemia. To improve remission rate of refractory cases, the modification of administration and combination therapy with other non-cross resistant drug will be designed.

Key Words: Acute leukemia, High- or Intermediate-dose cytarabine, Idarubicin

서 론

성인 급성 백혈병에 있어서 효과적인 항암요법 시행 시 완전관해율은 60~80%에 이르며, 고용량 공고요법 등 적극적인 관해후 화학요법 병용시 무병생존율은 20~40%에 이르는 것으로 보고되어 있다^{1~4)}. 그러나 항암요법후 재발한 환자나 처음부터 관해유도요법에 내성을 보이는 불응성 급성 백혈병 환자의 경우 완전 관해 상태를 유도하기가 어려우며, 구제요법으로 관해 가 유도된다 하더라도 관해 유지기간이 짧아 장기간의 생존을 기대할 수 없다. 그동안 이러한 재발성 혹은 불응성 급성 백혈병환자의 치료법으로는 고용량 cytosine arabinoside(이하 cytarabine)를 근간으로 하여 daunorubicin, mitoxantrone, m-AMSA, L-asparaginase, etoposide 등이 다양하게 첨가된 병용요법이 시도되고 있다. 새로운 anthracycline 계제인 idarubicin은 daunorubicin에 비해 *in vitro*에서 5~10배의 강력한 항백혈병세포 독성을 나타내며, anthracycline 계통 약제에서 있을 수 있는 심독성이 보다 적은 약제로 알려져 있다^{5,6)}. 무작위 비교연구에 의하면 관해유도시 cytarabine, idarubicin 병용요법이 고식적인 cytarabine, daunorubicin 병용요법에 비해 관해 유도율이 높고, 보다 초기에 관해가 유도되어 효과적인 관해유도 화학요법체로 인정되고 있으며, 특히 다약제 내성 유전자(multidrug-resistance gene; MDR)를 표현하는 백혈병세포에 효과적인 세포내 투과 및 항백혈병세포 효과를 나타내는 것으로 되어 있다⁷⁾. 이에 저자 등은 재발성 및 불응성 성인 급성 백혈병환자를 대상으로, high-dose cytarabine(이하 HD cytarabine) 혹은 intermediate-dose cytarabine(이하 ID cytarabine)에 idarubicin 병용요법을 시행하여, 관

해 유도율, 관해 유지기간 및 약제 독성을 평가하였기 때문에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대상

1993년 9월부터 1995년 4월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 혈액종양내과에 성인 급성 백혈병으로 입원한 환자들 중, 초기 관해유도요법 후 완전관해가 유도되지 않은 불응성 백혈병환자와 화학요법으로 완전관해가 유도된 후 재발한 환자 34예를 대상으로 하였다. 모든 대상 환자는 초기 관해요법으로 급성 림프구성백혈병(acute lymphocytic leukemia; ALL)에서는 vincristine, prednisone 및 daunorubicin, 급성 골수성백혈병(acute myelogenous leukemia; AML)에서는 6-thioguanine, cytarabine 및 daunorubicin(TAD)이 병용 투여되었고, 관해유도 화학요법후 14, 28일째 시행한 골수검사상 저세포 총실도가 유도되지 않았거나, 골수 저세포 총실도가 유도될지라도 골수 재생과 함께 백혈병세포가 다시 자라나는 경우를 불응성으로 판정하였다. 전례에서 치료개시전 간기능장애(혈청 bilirubin >3.5 mg/ml, SGOT 혹은 SGPT >정상범위의 4배), 신기능장애(혈청 creatinine >1.5 mg/ml), 그리고 심부전의 소견은 없었으며, 활동도점수는 ECOG 기준에 의하여 구분하였다.

2) 화학요법 및 조혈 축진 인자 투여

Idarubicin은 하루 용량 $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 제 1일부터 3일까지 정주하였으며, 8예에서는 고용량의 cytarabine(1회 용량 $3,000 \text{ mg}/\text{m}^2$)를 제 1일부터 3일까지 병용 투여되었으며, 26예에서는 중등도 용량의 cytarabine(1회 용량 $1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$)를 제 1일부터 5일까

지 각각 1일 2회씩 12시간 간격으로 2시간에 걸쳐 정주하였다. 대상 환자 중 26예에서는 과립구 회복기간의 단축을 위하여, G-CSF(granulocyte colony-stimulating factor) 혹은 GM-CSF(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)를 화학요법 종료후 72시간후에 피하 주사하기 시작하여, 과립구가 1,000/uL 이상으로 연속 3일 이상 유지시 중지하였다.

3) 치료 효과 및 독성의 판정

기초 검사로 항암제 투여전, 그리고 과립구가 회복될 때까지 말초 혈액 검사를 매일, 혈청 전해질 검사 및 신기능 검사를 주 2회, 간기능 및 혈액 응고 검사, 그리고 흉부 X-선검사를 주 1회 시행하였으며, 완전 관해 유도 여부는 관해유도요법 개시후 28일째 골수 검사를 시행하여, Cancer and Leukemia Group B(CALGB) 기준에 의하여 판정하였고, 독성은 WHO 기준에 준하여 판정하였다.

결과

1) 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자는 모두 34예로 AML이 13예, ALL이 21예이었으며, 남녀비는 1.2 : 1, 중앙 연령은 28세(16 ~ 71세)였다. 불응성 급성 백혈병은 15예이었으며, 재발성인 경우가 19예이었다. 불응성 백혈병환자 중 10 예는 불응성 백혈병으로 판정후 중등도 용량 cytarabine, mitoxantrone, etoposide 병용 구제요법을 시행하였으나 반응을 보이지 않아, 다시 idarubicin과 cytarabine 병용요법을 시행한 경우였다(Table 1).

2) 관해 유도율

전체 대상 환자 34예 중 13예(38%)에서 완전관해가 유도되었으며, 16예(47%)에서 관해유도에 실패하였고, 5예(15%)는 관해유도 기간중 사망하였다 (Table 2). 나이, 성별, 백혈병 유형, 치료 시작시 백혈구수, 그리고 cytarabine의 용량과 관해 유도율간의 상관성은 없었으나, 불응성 백혈병(20%)에 비해 재발성 백혈병(53%)에서 통계적으로 유의하게 높은 관해 유도율을 나타냈다($P < 0.05$). 또한 관해유도시

Table 1. Characteristics of patients

No. of patients	34
Median age(range)(year)	28(16-71)
Sex(M/F)	19/15
Diagnosis(AML/ALL)	13/21
Median WBC(range)(/uL)	4,290(200-11,490)
Performance status(0-1/2-4)	13/21
Disease status	
First relapse	16
Second relapse	3
Refractory	15
Duration of first CR(months)*	7(1-60)

*: for relapsed patients

Table 2. Treatment outcome

Disease status	No.	Treatment outcome		
		CR	RD	ID
Relapsed	19	10	6	3
Refractory	15	3	10	2
Total(%)	34	13(38)	16(47)	5(15)

CR: complete remission, RD: resistant disease

ID: induction death

환자의 활동도가 양호한 환자에서 불량한 환자에 비해 높은 관해 유도율을 나타내었다(61% vs 31%, $P < 0.05$)(Table 3).

3) 화학요법에 따른 혈액학적 소견

화학요법 개시 후 과립구수가 500/uL 이상으로 회복되는 시기의 중앙치는 23일(12~39일)이었으며, G-CSF 혹은 GM-CSF 투여군에서의 중앙치는 21일로, 화학요법 단독 투여군의 30일에 비하여 빠른 경향을 보였으나, 유의성은 없었다.

4) 약제의 독성

골수기능 억제에 의한 혈액학적 부작용 외에, 항암제에 의한 부작용 중 오심, 구토 등의 소화기 증세는 25예에서 발생하여 가장 빈발하였으며, grade 2 이상의 구내염은 15예에서 발생하였다. 치료 기간 중 감염증은 23예(67.6%)에서 발생하였으며, 그 중 패혈증이 6예, 폐렴이 5예, 소화기 감염이 3예 있었고, 5예에서

Table 3. Variables affecting complete remission rate

	CR(%)	P-value
Age(year)		0.14
≤ 20	3/4(75)	
> 20	10/30(33)	
Sex		0.60
M	8/19(42)	
F	5/15(33)	
Diagnosis		0.63
AML	5/13(38)	
ALL	8/21(38)	
Disease status		0.05
relapsed	10/19(53)	
refractory	3/15(20)	
Performance status		0.03
0-1	8/13(61)	
2-4	5/21(31)	
Initial WBC count(/ul)		0.44
≤ 20,000	11/27(41)	
> 20,000	2/7(29)	
Dose of ara-C		0.64
intermediate-dose	10/26(38)	
high-dose	3/8(38)	
Duration of first CR		0.59
≤ 6 month	5/10(50)	
> 6 month	6/13(46)	

Table 4. Extrahematology toxicity

	WHO grade				
	0	1	2	3	4
Nausea/vomiting	9	1	12	11	1
Mucositis	18	1	12	3	0
Diarrhea	22	2	8	1	1
Mucositis	18	1	12	3	0
Hepatic	22	8	4	0	0
Cutaneous	31	1	2	0	0
Renal	33	1	0	0	0
Cardiac	34	0	0	0	0
Neurologic	34	0	0	0	0

Table 5. Follow-up of 13 complete responders

No.	Current status	
	CR	Death
Early relapse	2	0
Late relapse	4	0
Patient off-study	2	2
Further chemotherapy	4	0
Submitted to allo-BMT	1	0
Total	13	7
		6

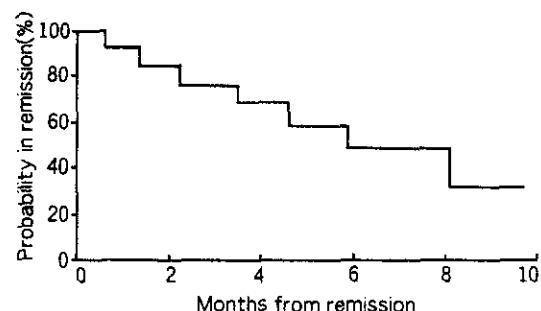


Fig. 1. Overall remission duration.

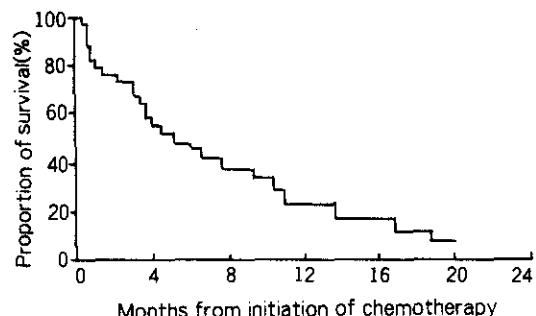


Fig. 2. Overall survival from start of treatment.

는 감염증으로 인하여 사망하였다. 간독성은 1예에서 관찰되었으나, 모두 치료 종료 수일내로 정상화 되었으며, 심장독성이나 신경학적 이상소견은 관찰되지 않았다(Table 4).

5) 관해유도군의 추적관찰

13예의 관해 유도군 중 2예는 관해유도 2개월내에

재발하였으며, 4예는 2개월 이후에 재발하였다. 2개월 이후에 재발한 4예중 1예는 관해유도 5개월째에 사망하였으며, 3예는 구제항암요법을 시행하였으며, 이 중 2예는 관해유도 되지 않은 채 사망하였고, 1예는 재차 관해유도되어 말초혈액 조혈모세포 주입을 시행하였으나, 다시 재발되어 사망하였다. 나머지 7예는 현재 관해상태를 유지하고 있는데, 2예는 유지요법 중이며, 4예는 강화된 공고요법을 시행받았고, 1예에서는 동종 골수이식술이 시행되었다. 관해유도군에서 관해유지기간의 중앙치는 6개월이었으며(Fig. 1), 9개월 무병 생존율은 32%였고, 전치료군에서 18개월 생존율은 15%였다(Fig. 2).

고 찰

급성 백혈병환자에 있어서 관해 후 초기 재발 및 약제 내성은 장기간의 무병 생존에 가장 큰 장애 요인으로, 최근 이러한 약제 내성을 극복하고자 하는 목적으로 새로운 항암제 및 새로운 약제의 병용이 시도되고 있다⁸⁾. 그 일환으로 다른 항암제와 교차 내성이 없으며, 다른 anthracycline 제제보다 적은 심장독성을 보이는 idarubicin과 백혈병 세포의 약제 내성을 극복하기 위한 중등도 혹은 고용량의 cytarabine을 병용하여, 고식적인 구제요법보다 높은 관해 유도율을 얻고자 하는 연구가 진행되고 있다. Idarubicin은 daunorubicin의 아글리콘 D ring의 C4 methoxyl기가 수소원자로 치환된 daunorubicin 유도체로서, DNA로 삽입되어 DNA를 파괴하거나, DNA topoisomerase II 활성을 억제하여 세포 독성을 나타낸다⁹⁾. 약리학적으로 idarubicin은 체내에서 13-디히드로 유도체인 idarubicinol로 빠르게 대사되는데, 이 대사물질은 daunorubicin의 대사물질인 daunorubicinol보다 지방 친화력이 높으며, idarubicin 자체만큼 세포 투과력 및 항암 효과가 뛰어난 것으로 보고되고 있다^{10,11)}. 또한 idarubicin은 최근 백혈병 세포의 약제내성에 중요한 역할을 할 것으로 알려져 있는 P-당단백에 의한 약제의 세포외 유출에 영향을 적게 받는 것으로 보고되고 있어 주목을 받고 있다¹²⁾. 이러한 높은 지방 친화력 및 DNA 친화력 그리고 강력한 대사 산물과 약제 내성의 극복 등으로 *in vivo* 및 *in vitro* 세포 독성력이 daunorubicin보다 우수한

것으로 보고되고 있으며^{13,14)}, 실제로 급성 끌수성백혈병에 있어서 초기 관해유도요법으로 cytarabine와 병용시 70~80%의 관해 유도율을 보여, 통상적인 TAD보다(60% 이하) 더 좋은 성적을 보여 주고 있다¹⁵⁾. 또한 다른 병용요법과 정확한 비교 연구는 이뤄지지 않았지만, 재발성 혹은 불응성 급성 백혈병환자를 대상으로 한 연구들에서는 24~70%의 관해 유도율을 보고하고 있다^{6,16,17)}. 본 연구에서는 관해 유도율이 38%로, 다른 기관의 결과보다 약간 낮은 경향을 보였는데, 이는 초치료부터 약재 내성이 심하여 다른 항암제로 관해유도가 되지 않는 불응성 백혈병환자가 차지하는 비율이 높은 것이 원인으로 생각되며, 실제로 초치료시 반응을 보였던 재발성 백혈병 만을 보았을 때는 53%의 관해 유도율을 보여 다른 기관의 결과와 비슷하였다^{16,17)}. 관해유도에 영향을 미치는 예후인자로 관해유도시 백혈병의 상태 이외에, 환자의 활동도 점수의 차이가 유의하게 관찰되었는데, 이는 약제 자체의 항암효과 보다는 강화된 구제요법의 특성에 의한 치료 시작 후 초기사망 여부가 관해 유도율에 영향을 미친 결과로 생각된다.

혈액학적 부작용은 대부분의 보고에서 과립구수 500/ μ l 이상으로 회복되는 시기는 25일 이내였으며, 이는 daunorubicin에 의한 끌수억압정도와 비교할 만하다고 보고하고 있다^{18~20)}. 본 연구에서는 과립구가 500/ μ l 이상으로 회복되는 시기의 중앙치는 23일로 다른 연구결과와 비슷하였고, G 혹은 GM-CSF 투여군에서 투여하지 않은 군보다 더 빠른 회복을 보였으나, 대부분의 환자에서 rhG/GM-CSF를 투여하여 양군간의 관해 유도율의 정확한 평가는 할 수 없었다. 그 밖의 부작용으로 소화기 장애, 구내염, 간독성 등은 대증요법 및 추적 관찰로 호전되어 다른 화학요법에 비하여 큰 차이는 없었던 것으로 생각된다. 또한 anthracycline의 급성 혹은 만성 부작용으로 가장 심각한 심장독성은 세 기관에서 시행한 대규모 연구에서 daunorubicin과 유의한 차이는 없었으며, 항암화학요법 전후로 좌심실기능을 비교한 연구에서는 오히려 좌심실구출률의 감소정도가 idarubicin 투여군에서 적었다고 보고하고 있다¹⁸⁾. 본 연구에서는 3예를 제외하고는 전례에서 과거 anthracycline을 사용하였으나, 심부전 및 부정맥 등의 심장독성은 나타나지 않았다. 관해유도군의 관해유지기간의 중앙치는 6개월

로, 동일한 약제 용량 및 투여방법을 사용한 다른 연구와 비슷하게 짧았으며^{21,22)}, 실제로 관해유도후 적절한 공고요법을 시행치 않았거나 유지요법만 시행한 6 예에서 재발하였으며, 6예 모두 사망하였다. 반면에 추적기간은 짧았으나, 공고요법으로 항암요법을 지속하였거나 동종골수이식을 시행한 환자는 아직까지 관해상태를 유지하여 관해유도후 즉각적인 공고요법의 중요함을 시사하고 있다. 이상의 결과로 불응성 혹은 재발성 급성 백혈병환자에 있어서 ID cytarabine 혹은 HD cytarabine와 idarubicin 병용 화학요법은 효과적인 구제화학요법으로 생각되었으며, 관해유도후 비교적 짧은 관해유지기간을 고려할 때, 조기에 강화된 공고요법 혹은 골수이식술, 말초혈액 조혈모세포 이식술 등이 적극적으로 검토되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

급성 백혈병은 초치료시 높은 관해 유도율에도 불구하고, 재발성 및 불응성 백혈병의 치료 성적은 불량하여, 이러한 환자에 있어서 장기간의 무병생존율을 기대하기는 어렵다. 이에 저자들은 재발성 및 불응성 백혈병환자를 대상으로 cytarabine과 idarubicin의 병용화학요법을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

1) 전체 대상환자 34예 중 13예(38%)에서 완전관해가 유도되었으며(재발성 10예, 불응성 3예), 16예(47%)에서는 치료에 반응을 보이지 않았고, 5예(15%)에서는 관해유도기간 중 사망하였다. 재발성 백혈병 환자에서는 10예(53%), 불응성 백혈병환자에서는 3예(20%)에서 완전관해가 유도되었다.

2) 화학요법 시작후 과립구가 500/ μ l 이상으로 회복되는 시기의 중앙치는 23일(12~39일)이었으며, 약제에 의한 심각한 독성은 관찰되지 않았다.

3) 13예의 관해 유도군 중 2예는 관해유도 2개월내에 재발하였으며, 4예는 2개월이후에 재발하였으며, 6 예 모두 사망하였다. 나머지 7예는 현재 관해상태를 유지하고 있다.

4) 관해유도군에서 관해유지기간의 중앙치는 6개월 이었으며, 추정된 무병생존율은 9개월째에 32%였고, 전치료군에서 18개월째 추정된 생존율은 15%였다.

이상의 결과로 재발성 성인 급성 백혈병 환자에서 고용량 혹은 중등도 용량의 cytarabine과 idarubicin 병용 화학요법은 효과적인 구제 요법으로 생각되었으며, 향후 불응성 백혈병환자의 관해 유도율을 향상시키기 위해서는 투여 방법의 변경 및 교차 내성이 없는 다른 약제와의 병합 투여를 고려해야 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 이석, 민유홍, 이승태, 이정운, 권오현, 한지숙, 고윤웅: 급성백혈병에서 CD34 세포면역표지자의 임상적 의의. 대한혈액학회지 29: 277, 1994
- 2) Champlin R, Gole RP: Acute myelogenous leukemia: Recent advances in therapy. Blood 69: 1551, 1987
- 3) Gale RP, Foon KA, Cline MJ, Zighelboim J: Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia. Ann Intern Med 94: 753, 1981
- 4) Lister TA, Rohatiner AZS: The treatment of acute myelogenous leukemia in adults. Semin Hematol 19: 172, 1982
- 5) Deliliers GL, Maiolo AT, Annaloro C, Cortelezzi A, Pogliani E, Ganzina F, Polli EE: Idarubicin in sequential combination with cytosine arabinoside in the treatment of relapsed and refractory patient with acute non-lymphoblastic leukemia. Eur J Cancer Clin Oncol 23: 1041, 1987
- 6) Berman E, Raymond V, Daghestani A, Arlin ZA, Gee TS, Kempin S, Hancock C, Williams L, Stevens YW, Clarkson BD, Young C: 4-demethoxydaunorubicin(Idarubicin) in combination with 1-B-D-Arabinofuranosylcytosine in the treatment of relapsed or refractory acute leukemia. Cancer Res 49: 477, 1989
- 7) Berman E, McBride M: Comparative cellular pharmacology of daunarubicin and idarubicin in human multidrug-resistant leukemia cells. Blood 79: 3267, 1992
- 8) Sato H, Preisler H, Day R, Raza A, Larson R, Brownman G, Goldberg J, Vogler R, Grunwald H, Gottlieb A, Bennett J, Gottesman M, Pastan I: MDR1 transcript levels as an indication of resistant disease in acute myelogenous leukemia. Br J Haematol 75: 340, 1990

- 9) Arcamone F, Bernardi L, Patelli B, Di Marco A, et al: *Synthesis and antitumor activity of 4-demethoxydaunorubicin, 4-demethoxy-7,9-diepidau-norubicin, and their β anomers.* Cancer Treat Rep 60: 829, 1976
- 10) Casazza AM, Barbieri B, Fumagalli A, Geroni MC: *Biologic activity of 4-methoxy-13-dihydro-daunorubicin(4-dm-13-OH-DNR).* Abstrct no. 991. Proc Am Assoc Cancer Res 24: 251, 1983
- 11) Schott B, Robert J: *Comparative activity of anthracycline 13-dihydrometabolites against rat glioblastoma cells in culture.* Biochem Pharm 38: 4069, 1989
- 12) Marie JP, Zittoun R, Sikic BI: *Multidrug resistance gene expression in adult acute leukemia. Correlations with treatment outcome and in vitro drug sensitivity.* Blood 78: 586, 1991
- 13) Di Marco A, Zunino F, Casazza AM: *Comparison of biochemical and biological methods in evaluation of new anthracycline drugs.* Antibio Chemoth 23: 12, 1978
- 14) Zunino F, Di Marco, Zaccarca A: *Molecular structural effects involved in the interaction of anthracyclines with DNA.* Chemicobio Interaction 24: 217, 1979
- 15) Berman E, Heller G, Santorsa JA, McKENZIE S, Gee T, et al: *Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia.* Blood 77: 1666, 1991
- 16) Giona F, Testi AM, Amanori S, Carotenuto M, Resegotti L, Colella R, Leoni P, Carella AM, Grotto P, Miniero R, Mandelli F: *Idarubicin and high-dose cytarabine in the treatment of refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia.* Ann Oncol 36: 51, 1990
- 17) Carella AM, Pungolino E, Piatti G, Gaozza E, Nail S, Spriano M, Giordano D, D'Amico T, Damasio E: *idarubicin in Combinationb with intermediate-dose Cytarabine in the treatment of refractory or relapsed acute leukemia.* Eur J Haematol 43: 309, 1989
- 18) Berman E, Raymond V, Gee T, Kempin S, Gulati S, et al: *Idarubicin in acute leukemia: results of studies at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.* Semin Oncol 16: 30, 1989
- 19) Harousseau JL, Reiffers J, Hurteloup P, Milpied N, Guy H, Rigal-Huguet F, Facon T, Dufour P, Jrfah N, for the French Study Group of Idarubicin in Leudemia: *Treatment of relapsed acute myeloid and intermediate-dose cytrabine.* J Clin Oncol 17: 45, 1989
- 20) Carella AM, Santini G, Martinengio M, Giordano D, Nati S, Congiu A, Vimercati R, Pacciari MA, Marmont AM: *4-Demethoxy-daunorubicin(Idarubicin) in Refractory or Relapsed Acute Leukemias.* Cancer 55: 1452, 1985
- 21) Leon G, Pagano L, Marra R, Pietro ND, Storti S, Sica S: *Idarubicin combined with intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of refractory acute leukemia.* Hematologica 74: 57, 1989
- 22) Van Proijen HC, Dekken AW, Punt K: *The use of Intermediate-Dose cytosine arabinoside(ID-Ara-C) in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in relapse.* Br J Haematol 57: 291, 1984