

노령층 급성백혈병의 치료성적

연세대학교 의과대학 내과학교실

이승태 · 민유홍 · 한지숙 · 장길진
송준현 · 이선주 · 고윤용

서 론

급성 골수성백혈병(AML)환자의 40-60%¹⁻⁵⁾, 성인 임파성백혈병(ALL)환자의 30% 이상을 차지하는⁶⁾ 60세 이상의 노령층 급성백혈병환자는, 비노령층 급성백혈병환자군에 비해 관해율과 생존율이 저조한 것으로 알려져 있다⁷⁻⁹⁾. 노령층 급성백혈병 환자에서 불량한 치료성적은 골수이형성증후군 혹은 만성 골수증식성질환 등의 클론성 혈액질환이 선행되는 경우가 빈번하고, 염색체 이상이 자주 동반되며^{3, 10-12)}, 특히 진단시 심혈관계 및 호흡기 등 다른장기의 질환이 동반되는 경우가 많아 전신상태가 불량하고, 항암화학요법후 감염증 등으로 인한 조기사망율이 높은점 등에 기인한다^{3, 5, 11-14)}. 노령층 급성백혈병의 치료로 고식적인 지지요법, 저용량 cytosine arabinoside(Ara-c)요법 및 통상적인 골수억압성 화학요법등이 시도되고 있으나, 실제로 적극적인 치료가 시행되지 못하는 경우가 많아, 아직까지 뚜렷한 치료방침이 정립되지 못한 상태이다^{11, 12)}. 최근에는 anthracycline/anthracenedione계가 포함된 강화된 화학요법과 적극적인 지지요법으로 노령층환자에서도 50% 이상의 완전 관해율을 보였다는 보고들이 계속되고 있으며^{32, 33)} 특히 화학요법 후 G-CSF, GM-CSF 등 조혈촉진인자의 투여로 과립구 감소기간을 단축시키는 등, 생존율 및 무병생존율의 향상이 기대되고 있다. 저자들은 최근 5년간 세브란스병원에서 급성백혈병으로 진단받은 60세 이상의 노령층 환자중 관해유도법을 시행받은 22예의 임상상 및 치료성적을 고찰하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1988년 1월부터 1992년 12월까지 연세대학교 세브란스병원 혈액종양내과에서 급성백혈병으로 진단받은 15세 이상의 성인 급성백혈병환자는 174예였고, 이중 60세 이상의 노령층은 31예였다. 이들 중에서 화학요법을 시행받은 144예를 고찰 대상으로 하였으며, 60세 이상의 노령층은 22예였다. 급성백혈병의 진단은 French-American-British(FAB) 기준에 따라 분류되었고, 골이형성증후군 및 만성 골수증식성질환 등의 클론성 혈액질환이 선행되었던 예는 제외되었다.

2. 치료 방법

관해유도요법은 AML의 경우 TAD 화학요법과 저용량 cytarabine 요법이 사용되었으며, TAD 화학요법으로는 daunorubicin 30mg/m²을 3일간 투여하고, cytosine arabinoside 100mg/m²을 24시간 점적투여하여 7일간 투여하였으며, 6-thioguanine 100mg/m²을 7일간 경구 투여하였다. 저용량 cytarabine 요법은 cytosine arabinoside 10mg/m²을 12시간 간격으로 21일간 피하주사하였다. ALL의 경우 VPD 요법이 시행되었는 바, vincristine 1.4mg/m², daunorubicin 45mg/m²을 매주 1회씩 4-6주간 투여하였으며, prednisolone 1mg/kg을 매일 경구로 투여하였다. 관해후 강화된 공고요법이 시행되었던 예에서는 cytosine arabinoside 1,000mg/m²을 2시간 점적 투여하여 12시간 간격으로 5일간, VP-16 100mg/m²을 2시간 점적투여하여 4일간, mitoxantrone 10mg/m²을 3일간 투여하였다. 화학요법 기간동안 모든환자는 일

접 수 : 1994년 9월 30일
통 과 : 1994년 11월 29일

반 격리실에 입원치료 받았으며, 적혈구 및 혈소판수
혈은 혈색소 10g/dl, 혈소판 30,000/ μ l 이상 유지되도
록 시행되었다.

3. 평가 및 통계

치료에 대한 반응은 저용량 cytarabine 요법의 경
우 치료종료 2주후에, TAD 화학요법의 경우 치료 종
료 4주후에 말초혈액 및 골수검사를 통해 평가하였다.
완전관해는 골수검사상 정상 골수세포총실도와 정상
골수구계 및 적혈구계의 성숙도를 보이면서 골수 아세
포가 전체 골수유핵세포의 5% 미만, 말초혈액검사상
혈색소 10g/dL 이상, 과립구 1,500/ μ L 이상, 혈소판
100,000/ μ L 이상이 최소한 1개월 이상 지속적인 경우
로 정의하였고, 부분관해는 골수검사상 아세포 25%
미만이며, 말초혈액검사상 혈색소 9g/dL 이상, 과립구
500/ μ L 이상, 혈소판 25,000/ μ L 이상이 최소한 1개
월 이상 지속적인 경우로 정의하였다. 관해유도요법시
장기독성은 WHO 기준에 의거하여 분류하였다.

자료는 모두 중앙값으로 처리하였으며 초진시 소견
및 치료반응은 Fisher's exact test와 비모수통계
(Mann & Whitney's U test)를 이용, 검증표준 5%,
신뢰 계수 95%로 하여 검증하였다. 생존기간은 진단
일로부터 사망일, 혹은 마지막 추적일까지로 하였으
며, 무병생존기간은 완전관해 확인일로부터 재발 확인
일까지로 하였다. 생존기간 및 무병생존기간은 Kap-
lan-Meier의 Actuarial Method에 의해 plotting 하
였으며 Mantel-Haenszel test에 의해 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자

1988년 1월부터 1992년 12월까지 급성백혈병으로
진단받은 15세 이상의 환자 174예중 60세 이상의 환
자는 31예(17.8%)였으며, 환자연령의 중앙치는 65
세(60-90)로, 남녀비는 1 : 1.1이었고 AML은 27예,
ALL은 4예이었다.

항암치료를 받은 성인 급성백혈병 환자는 모두 144
예였고, 이중 노령층은 22예(15.3%)로 AML은 18
예, ALL은 4예이었다. AML환자 중 8예는 저용량
cytarabine 요법이, 10예는 TAD 관해유도화학요법
이 시행되었다. 4예의 ALL 환자에서는 VPD요법이

시행되었다. 진단시 노령층과 비노령층간의 말초혈액
및 골수소견, 감염증 및 출혈 등 합병증의 빈도는 유
의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 관해유도요법에 대한 반응 및 생존율

1) 전체 대상환자군

화학요법이 시행된 노령층 환자 22예 중 완전관해
가 유도된 경우는 11예(50%)로서, 비노령층의 61%
와 비교하여 차이가 없었다. 그러나 관해유지기간의
중앙치는 노령층에서 143일로 비노령층의 549일에
비해 유의하게 짧았으며($p=0.001$)(Fig. 1, Table
2), 중앙생존기간 역시 노령층에서 251일, 비노령층에
서 368일로 양군간의 유의한 차이($p=0.008$)가 관찰
되었다(Fig. 2, Table 2). 관해유도화학요법 시행중

Table 1. Characteristics of the Patients with Acute Leukemia on Diagnosis

	<60-yr (n=122)	\geq 60-yr (n=22)	Significance
Sex(M/F)	60/62	10/12	NS
Age(yr)	34.0(15-59)	64.5(60-93)	
AML(%)	77(63)	18(81)	NS
M1/M2	7/40	4/8	
M3	15	0	
M4/M5	10/1	2/3	
M6/M7	1/4	1/0	
ALL(%)	41(35)	4(19)	NS
L2	39	4	
L3	2	0	
AUL(%)	3(2)	0(0)	
Hemogram			
Hgb(g/dL)	8.0	7.0	NS
WBC ($\times 1,000/\mu$ L)	10.7	28.5	NS
Blast(%)	58	37	NS
Platelet ($\times 1,000/\mu$ L)	45	44	NS
BM findings			
Cellularity(%)	95	90	NS
Blast(%)	79	57	NS
Complication			
Infection(%)	50(41.0)	11(50.0)	NS
Bleeding(%)	51(41.8)	10(45.4)	NS

Values denote median.

AUL : Acute undifferentiated leukemia

조기사망율은 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2) AML 환자군

전체 AML 95예중 노령층 18예의 완전관해율은 50%로 비노령층의 64%와 유의한 차이가 없었으나, 관해유지기간의 중앙치는 노령층에서 144일로 비노령층의 625일에 비해 유의하게 짧았으며(p=0.014)(Fig. 3, Table 3), 생존기간은 노령층에서 345일, 비노령층에서 464일로 유의한 차이는 없었으나 비노령

층에서 연장된 경향을 보였으며, 치료중 조기사망율은 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

TAD 관해유도 화학요법을 시행받은 AML환자중 노령층의 완전관해율은 60%로, 비노령층의 62.7%와 비교하여 차이가 없었고, 치료중 조기사망율도 각각 9%, 10%로 차이가 없었다. 관해유지기간의 중앙치는 노령층에서 144일, 비노령층에서는 625일이었으며, 생존기간은 노령층에서 325일, 비노령층에서 480일로 양군간의 유의한 차이는 없었으나, 비노령층에서 연장된 경향을 보였다. 관해유도후 비노령층 환자 중 88%에서 공고요법이 시행되었으며, 36%에서는 강화된 단기 공고요법이 추가로 시행되었고, 노령층에서는 3예(50%)에서만 공고요법이 시행되었다(Table 4).

3. 관해유도요법의 종류에 따른 치료성적

TAD 화학요법이 시행된 AML 10예중 완전관해는 6예(60%), 관해유지기간의 중앙치는 144일, 생존기간은 325일이었다. 저용량 cytarabine 요법이 시행된 AML 8예 중 완전관해는 3예(37.5%), 관해유지기간

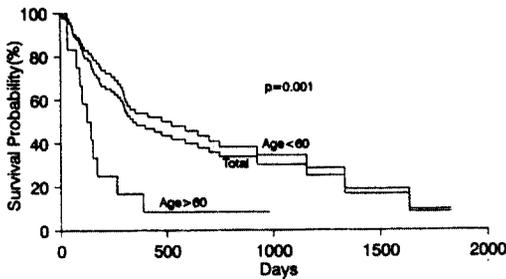


Fig. 1. Disease-free survival of the patients with acute leukemia according to the age.

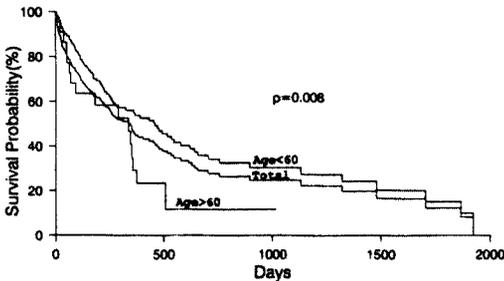


Fig. 2. Overall survival of the patients with acute leukemia according to the age.

Table 2. Therapeutic Outcomes of the Patients with Acute Leukemia

	<60-yr (n=122)	≥60-yr (n=22)	Significance
Complete remission(%)	75(61)	11(50)	NS
Partial remission(%)	8(11)	2(9)	NS
No response(%)	30(40)	7(32)	NS
Early death(%)	9(12)	2(9)	NS
Survival(days)	368	251	p=0.008
Disease-free survival(days)	549	143	p=0.001

Values denote median.

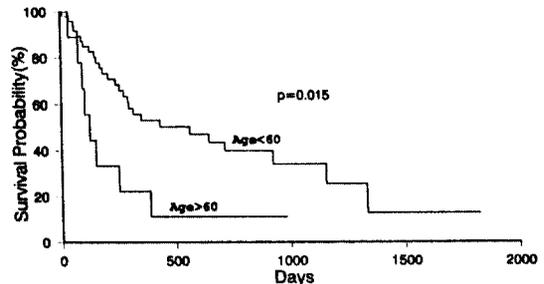


Fig. 3. Disease-free survival of the patients with acute myelogenous leukemia according to the age.

Table 3. Therapeutic Outcomes of the Patients with AML

	<60-yr (n=77)	≥60-yr (n=18)	Significance
Complete remission(%)	49(64)	9(50)	NS
Partial remission(%)	4(5)	2(11)	NS
No response(%)	16(21)	5(28)	NS
Early death(%)	8(10)	2(11)	NS
Survival(days)	464	345	NS
Disease-free survival(days)	625	144	p=0.014

Values denote median.

의 중앙치는 85일이었으며, 생존기간은 345일로 TAD 화학요법군에 비해 관해율 및 치료성적이 저조한 경향을 보였고, 치료 중 조기사망율은 각각 1예씩으로 차이가 없었다(Table 5).

Table 4. Therapeutic Outcomes of the Patients with AML receiving TAD Induction Chemotherapy

	<60-yr (n=67)	≥60-yr (n=10)	Significance
Complete remission(%)	42(62.7)	6(60.0)	NS
Remission failure	25(37.3)	4(40.0)	
Partial remission	4	1	
No response	15	2	
Early death(%)	6(9)	1(10)	
Postremission therapy			
Consolidation(%)	37(88)	3(50)	
Standard(%)	22(52)	2(33)	
Intensified(%)	15(36)	1(17)	
Maintenance(%)	22(52)	4(67)	
None(%)	4(10)	1(17)	
Survival(days)	480	325	NS
Disease-free survival(days)	625	144	NS(p=0.1)

Values denote median.

4. 치료연관독성

AML의 관해유도요법 기간동안 노령층과 비노령층 간에 과립구 감소기간 및 혈소판 감소기간, 수혈요구량, Grade III 이상의 감염증 및 출혈 빈도의 차이는 관찰되지 않았다. 노령층 AML 중 TAD 화학요법이

Table 5. Therapeutic Outcomes of the Elderly Patients with AML according to the Type of Induction Chemotherapy

	LD ARA-C (n=8)	TAD (n=10)	Significance
Complete remission(%)	3(37.5)	6(60.0)	NS
Remission failure	5(62.5)	4(40.0)	
Partial remission	1	1	
No response	3	1	
Early death(%)	1	1	
Regeneration failure	0	1	
Survival(days)			NS
Overall	346	325	NS
Complete responder	387	378	NS
Remission failure	57	88	NS
Disease-free survival(days)	85	144	

Values denote median.

Table 6. Toxicity of Induction Chemotherapy in the Patients with AML

	Age < 60 (n=77)	Age ≥ 60		
		LD ARA-C (n=8)	TAD (n=10)	Subtotal (n=18)
Cytopenia(days)				
AGC < 0.5 × 10 ⁹ /L	28.0	39.5	28.5	35.0
Platelet < 0.5 × 10 ¹¹ /L	28.0	26.0	31.0	27.0
Infection				
None	18(26.9)	0(0)	0(0)	0(0)
Moderate(grade 1-2)	16(23.9)	4(50.0)	3(30.0)	7(39.0)
Severe(grade 3-4)	33(49.3)	4(50.0)	7(70.0)	11(61.0)
Fatal	4(5.9)	1(12.5)	2(20.0)	3(16.7)
Bleeding				
None	43(64.2)	6(75.0)	6(60.0)	12(66.6)
Moderate(grade 1-2)	17(25.4)	2(25.0)	4(40.0)	6(33.3)
Severe(grade 3-4)	3(4.5)	1(12.5)	0(0)	1(5.6)
Fatal	4(6.0)	0(0)	0(0)	0(0)
Transfusion				
RBC	7	7	8	8
Platelet	60	38*	60*	60

Values denote median. * < 0.05

시행된 환자와 저용량 cytarabine 요법이 시행된 환자간에도 과립구 감소기간 및 혈소판 감소기간, Grade III 이상의 감염증 및 출혈빈도의 차이는 없었으나, 혈소판 수혈요구량은 TAD 화학요법 치료군에서 60units로, 저용량 cytarabine 치료군의 38units에 비해 많았다($p < 0.05$).

고 찰

일반적으로 노령층 급성 백혈병환자의 생존율 및 관해율은 비노령층에 비해 저조한 것으로 알려져 있는 바⁷⁻⁹⁾, 진단당시 타 장기 질환, 특히 심혈관계 및 호흡기 질환이 동반된 경우가 많아 전신상태가 불량하고, 연령 자체에 의한 저항력 감소로 화학요법후 골수기능 저하시 중증 감염증으로 인한 높은 조기사망율이 한가지 원인이 될 수 있으며^{3, 5, 11-14)}, 비노령층에 비해 골수이형성증후군 등 클론성 혈액질환이 선행되는 경우가 많고, 염색체 이상이 흔히 동반되는 점 등이 그 이유로 설명되고 있다^{3, 10-12)}. 염색체 이상은 급성백혈병에서 독립적인 예후인자로 알려져 있으며 전체 환자의 60-90%에서 동반되는 것으로 보고되고 있다^{10, 15)}. 이중 특히 예후 불량인자로 알려진 5, 7번 염색체 이상이 노령층에 빈번한 반면, 비교적 양호한 임상경과를 보이는 t(15; 17), t(8; 21), 16번 염색체 이상은 비노령층에 호발하는 것으로 알려져 있다^{3, 10-12)}. 일부 보고에 의하면 노령층에서 발생하는 백혈병의 경우 비노령층에 비해 미숙한 조혈모세포단계에서 클론 유래되는 것으로 관찰된 바^{2, 19)}, 이러한 백혈병세포는 성장세포분율이 낮고, 약물에 대한 내성이 높을 수 있으며, 정상 예비 조혈세포군이 적어 화학요법후 골수기능 회복이 지연되는 등, 치료성적이 불량할 수 있다^{2, 16, 17)}.

노령층 급성백혈병에서의 효과적인 치료법에 대해서는 이견이 많은 상태이며, 고식적인 지지요법, 표준용량의 화학요법, 혹은 저용량 cytarabine요법 등이 연구기관에 따라 다양하게 시도되어 왔다^{11, 12)}. 고식적인 지지요법은 70세 이상의 환자에서 심혈관계질환, 신기능장애, 혹은 간질환이 동반되어 합암요법을 시행하기 어려운 환자들에게 주로 시행되며, 이경우 중앙생존기간은 60일정도에 불과하다¹⁸⁾. 그러나 AML중 진단당시 골수 세포중실도가 높지않고, 골수 아세포분율

이 50% 미만인, 소위 "smoldering leukemia"는 항암요법에 반응율이 낮으나, 다른 급성백혈병에 비해 비교적 급속하지 않은 임상경과를 보이며, 고식적인 치료만으로 9개월의 중앙생존기간을 보여¹⁹⁻²¹⁾, 노령층 환자에 있어서 다른 연령층에 비해 자주 관찰되는 이러한 유형의 백혈병을 잘 감별하여 치료방침을 정하는 것이 중요하다고 하겠다.

저용량 cytarabine요법은 노령층 환자에서 표준용량 혹은 고용량 관해유도화학요법 시행후 현저한 골수기능저하 및 과립구감소증에 따른 높은 조기사망율을 감소시키기 위해 독성이 약화된 항암치료방법으로 사용되고 있다²²⁻²⁴⁾. 저용량 cytarabine의 약물효과 기전은 초기 언급되었던 백혈병 세포의 분화유도 효과²²⁾ 보다는 세포독성에 의한 효과로 생각되고 있다^{23, 24)}. 일부 초기 보고에서는 50%의 관해율이 관찰되기도 하였으나²⁵⁾, 대부분의 경우 30-35%의 관해율 및 20% 정도의 조기사망율을 보여^{23, 24)} 표준용량의 관해유도요법과 비교할 때 완전 관해율이 저조하며 치료관련 독성은 크게 감소하지 않았음을 보여주고 있다. 대상환자수가 제한되었던 그간의 연구결과로 저용량 cytarabine요법과 다른 관해유도요법간의 치료성적의 확실한 비교검토는 어려운 실정이다. 비교적 많은 예를 대상으로 하였던 무작위 다기관 비교 연구에 의하면, 표준용량의 관해유도요법을 시행받은 환자군에서 현저히 높은 관해율(52% vs 32%)을 보였으나, 동시에 조기사망율도 표준용량 관해유도군에서 높았으며(32% vs 10%), 치료기간 중 수혈 요구량도 표준용량 화학요법 치료군에서 유의하게 많았다³⁾. 그러나 저용량 cytarabine 치료군에서 완전 관해율은 낮은 반면, 부분관해상태로 유지되는 환자가 보다 많아 전체 생존율에는 차이가 없었다³⁾. 본 연구에서는 저용량 cytarabine 요법이 시행된 노령층 환자에서 TAD 화학요법 치료군과 비교하여 저조한 관해율(37.5% vs 60%) 및 관해유지기간(85일 vs 144일)을 보인 반면, 과립구 감소기간, 출혈 및 감염증 그리고 치료중 조기사망율 등 치료독성에서 차이는 없어, 노령층 환자에서 저용량 cytarabine요법이 TAD 화학요법에 비해 효과적이지 못한 치료방침으로 생각되었다. 저용량 cytarabine 요법에 대한 전체적인 결론은 표준용량의 화학요법에 비해 저조한 관해율을 보이며 치료 연관 독성 또한 예상보다 현저하여 일부환자들에서만

시행되는 추세이다^{3, 23, 24, 26}).

최근 지지요법의 발전, 새로운 항암제의 개발 및 조혈촉진인자의 사용 등으로 노령층 환자에서의 골수억압성 화학요법후 비노령층 환자에 못지 않은 치료성적을 보이고 있다. Reiffers등²⁷)은 진단당시 전신상태가 비교적 양호한 60세 이상의 AML환자들을 대상으로 anthracycline과 cytarabine병용 화학요법을 시행한 결과, 53%의 관해율을 관찰하였으며, Foon등²⁸)도 TAD(daunorubicin, cytarabine, 6-TG)요법으로 노령층 AML에서 동일한 치료를 받은 비노령층환자군과 비슷한 76%의 관해율과 14개월의 중앙 관해유지기간을 보고한 바 있다. 그러나 동일한 관해유도화학요법을 시행하여 노령층환자중 50% 미만에서만 관해가 유도되었으며, 30-50%의 높은 조기사망율을 관찰한 보고들도 있어^{14, 29-33}), 치료대상군의 선정 및 적절한 치료방침 선정이 여전히 중요함을 시사하고 있다. 노령층에서 표준용량의 화학요법에 대한 관해율이 낮은 경우, 이의 주요 원인은 골수기능 저하시기의 높은 조기 사망율에서 기인한다고 하며^{3, 9, 11-14}), 따라서 이를 감소시키기 위해 노령층 AML에서 감량된 화학요법으로 표준용량 투여군에 비해 현저한 조기사망율의 감소와(27% vs 35%), 양군에서 비슷한 관해율을 보였다는 보고들이 있다^{14, 34, 35}). 그러나 화학요법의 감량시 치료독성을 감소시킬수 있는 반면, 세포살기능의 저하로 인한 치료반응율의 감소가 중요한 고려의 대상이 되겠으며, 독성을 줄이면서도 적정수준의 세포살기능을 유지할수있는 용량을 결정하는 것이 중요하겠다¹¹). 본 연구에서도 노령층 AML환자에서 anthracycline의 표준용량인 45mg/m²보다 감소된 30mg/m²의 용량을 투여하여 비노령층과 유사한 조기사망율 및 관해율을 볼 수 있어, 노령층 환자의 화학요법시 중요장기 질환 및 전신상태 등 여러 임상양상이 고려된 적절한 항암제의 감량으로 기존의 치료효과를 유지하면서 치료 연관독성을 줄일 수 있을 것으로 생각되나, 이에 대한 뚜렷한 기준은 알려지지 않았다¹¹). 여기에 기존의 항암제와 비슷한 효과를 보이면서도 독성이 감소된 새로운 약물의 개발로써 조기사망율을 감소시킬수 있을 것으로 기대된다^{5, 11}). Liu Yin등⁵)은 mitoxantrone과 cytarabine 병용요법으로 노령층에서 58%의 관해율과 11%의 낮은 조기사망율을 보고하였으며, 이후에도 mitoxantrone외에 idarubicine과 cytarabine병

용요법을 기존의 daunorubicine/cytarabine병용요법과 비교하여 향상된 치료성적을 보고한 예들이 있으나^{36, 37}) 아직까지 노령층에서 뚜렷이 우월한 약제라는 유의한 결과는 없으며³⁶), 이에 대한 추후 연구검토가 필요하다.

고용량 cytarabine요법은 초기에 불응성 혹은 재발된 급성 백혈병환자에서 강화된 화학요법의 일환으로 시행되어 왔으며^{39, 40}), 이의 효과를 노령층 급성 백혈병 자체의 여러가지 예후불량인자와 anthracycline제제의 심장독성등을 고려하여 노령층환자에서 단일제제요법으로 시도되었으나, 소뇌 기능부전과 같은 신경계 독성 및 41%의 조기사망율을 보이는 등⁴¹⁻⁴⁵) 현저한 치료연관 독성을 보이는 반면, 치료 성적에 차이가 없어^{46, 47}) 현재 대부분의 노령층환자에서 권유되지 않는 치료방침으로 생각된다.

노령층과 비노령층 급성 백혈병환자간의 관해유지기간에 유의한 차이는 없는 것으로 알려져 있으나²⁸), 아직까지 노령층 급성 백혈병환자에서 효과적인 관해후 화학요법(postremission chemotherapy)에 대한 방침이 정립되지 못한 상태이다. 강화된 공고화학요법이 비노령층환자에서 광범위하게 도입되면서 관해유지기간의 향상을 보여, 급성 백혈병에서 관해유지기간의 연장과 장기생존을 위해서 관해후 공고요법의 중요성이 강조되고 있다⁴⁸⁻⁵²). Champlin등¹²)은 노령층에서 강화된 공고화학요법을 시행하여 동일기관의 비노령층환자와 동일한 25%의 2년생존율을 보고하여, 노령층환자에서도 역시 강력한 관해후 공고화학요법의 필요성을 강조한 바 있다. 본 연구에서도 비노령층 환자의 88%에서 관해후 공고화학요법이 시행된 반면, 노령층 환자에서는 50%에서만 시행되었으며 이는 관해유지기간의 차이(625일 vs 144일)에 영향을 줄 수 있는 요소로 생각되어, 노령층 환자에서도 관해유지기간 및 장기생존율의 향상을 위해서 강력한 관해후 공고화학요법이 필요할 것으로 보인다. 강화된 공고화학요법 후 G-CSF, GM-CSF등의 조혈촉진인자를 투여하여 노령층 환자에서 특히 현저한 골수기능저하 및 과립구감소증과 이에 따른 중증감염증 등의 치료연관독성을 감소시킴으로써 치료효과의 향상을 도모할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 관해유도 화학요법과 마찬가지로 환자의 중요장기질환 및 전신상태 등 여러 임상양상에 따라 약제의 적절한 감량도 고려의 대상이 될 수 있겠

으며^{11,12)} 이에 대한 추후 연구검토가 필요하겠다.

노령층에서 감량된 화학요법으로 고무적인 결과를 관찰할 수 있었으나 실제로 여러가지 노령층 급성 백혈병의 예후불량인자 등을 감안하면 치료 불응성 백혈병을 극복하기 위해서 더욱 강화된 화학요법이 요구되는 실정이며 이는 적극적인 지지요법이 필수적이다. G-CSF, GM-CSF 및 interleukin-3등의 조혈촉진인자의 도입으로 화학요법후 골수기능 저하시기를 단축 시킴으로써 더욱 강화된 화학요법을 시행함과 동시에 감염증 등에 의한 조기사망율을 감소시켜 관해율 및 생존율의 향상이 기대되고 있다³³⁾. 추후 interleukin-2등의 면역요법제제 및 여러가지 분화유도 약제가 도입됨으로써 노령층 급성백혈병 환자에서도 적은 치료 연관 독성과 더불어 관해율의 향상 및 높은 장기생존율을 기대할 수 있을것으로 생각된다¹¹⁾.

요 약

목 적 : 급성 골수성백혈병(AML)의 40-60%, 성인 임파성백혈병(ALL)의 30% 이상을 차지하는 60세 이상의 노령층 급성 백혈병환자는 비노령층에 비해 관해율과 생존율이 저조하며, 적극적인 항암치료가 어려운 경우가 많아 치료방침을 정하는 것이 쉽지 않다. 저자 등은 최근 5년간 연세대학교 세브란스병원에서 급성백혈병으로 진단받은 60세 이상의 노령층 환자 22예의 임상상 및 치료성적을 검토하였기에 보고하는 바이다.

방 법 : 1988년 1월부터 1992년 12월까지 급성백혈병으로 진단받은 174예 중 60세 이상의 노령층 31예를 대상으로 하였으며, 이 중 관해유도요법이 시행되었던 경우는 22예였다. 관해유도요법은 AML의 경우 TAD 관해유도요법 및 저용량 cytarabine 요법, ALL의 경우에는 VPD 관해유도요법이 시행되었다. 환자의 임상상 및 치료성적은 진료기록부를 후향적으로 검토하여 분석하였다.

결 과 :

1) 급성백혈병환자 174예 중 60세 이상은 31예(17.8%)였으며, 환자연령의 중앙치는 65세(60-93세), 남녀비는 1:1.1이었고, AML이 27예, ALL 4예였다. 진단시 노령층과 비노령층간에 감염증, 출혈 등의 합병증과 말초혈액 및 골수소견의 유의한 차이는

없었다.

2) 화학요법이 시행된 전체 노령층 환자 22예 중 완전관해가 유도된 경우는 12예(55%)로, 비노령층의 61%에 비해 차이가 없었다. 그러나 관해유지기간의 중앙치는 노령층의 경우 143일로 비노령층의 549일에 비해 유의하게 짧았으며($p=0.001$), 중앙생존기간 역시 노령층에서 251일, 비노령층에서 368일로 양군간의 유의한 차이가 관찰되었다($p=0.008$). AML 환자중 노령층 18예의 완전관해율은 50%로, 비노령층의 64%와 유의한 차이가 없었으나, 관해유지기간의 중앙치는 노령층의 경우 144일로 비노령층의 625일에 비해 유의하게 짧았다($p=0.014$).

3) TAD 관해유도요법을 시행받은 노령층 AML 환자 10예의 완전관해율은 60%로 역시 TAD 요법을 시행받은 비노령층의 62.7%와 비교할 때 차이가 없었으며, 조기사망율 역시 각각 10%, 9%로 양군간의 차이가 없었다. TAD군에서 관해유지기간의 중앙치는 노령층에서 144일, 비노령층의 경우 625일로 비노령층에서 연장된 경향을 보였다. 완전관해가 유도된 노령층 환자 중 3예(50%)에서만 공고요법이 시행되었으며, 비노령층 환자에서는 88%에서 공고요법이 시행되었다.

4) 저용량 cytarabine 요법이 시행된 노령층 AML 환자 8예 중 완전관해율은 37.5%, 관해유지기간의 중앙치는 85일(67-157일), 생존기간은 158일(43-466일)로, TAD 화학요법군의 60%, 관해유지기간의 중앙치 166일(101-980일), 생존기간 335일(63-1,016일)에 비해 저조한 경향을 보였다. 조기 사망율은 양군간의 차이가 없었다.

5) AML 관해유도요법 기간동안 노령층과 비노령층간에 과립구 감소기간, 혈소판 감소기간, 수혈요구량, Grade III 이상의 감염증및 출혈 빈도의 차이는 관찰되지 않았다. 노령층 AML 환자 중 TAD 요법과 저용량 cytarabine 요법을 시행받은 환자간의 과립구 및 혈소판 감소기간, 감염증 및 출혈 빈도의 차이는 없었으며, 혈소판수혈 요구량은 TAD 요법군의 경우 평균 60units로, 저용량 cytarabine 요법군의 38units에 비해 많았다($p=0.045$).

결 론 : 이상의 결과로 노령층 급성 백혈병환자에서 화학요법후 비노령층 못지 않은 완전관해율이 관찰되었는 바, 앞으로 보다 적극적인 관해후 화학요법 및

조혈촉진인자병용 등 지지요법의 강화에 대한 검토가 필요할 것으로 생각된다.

= Abstract =

Clinical Study on Acute Leukemia in the Elderly

Seung Tae Lee, M.D., Yoo Hong Min, M.D.
Jee Sook Hahn, M.D., Gil Jin Jang, M.D.
Joon Hyun Song, M.D., Sun Ju Lee, M.D.
and Yun Woong Ko, M.D.

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

Objectives: Approximately 40-60% of acute myelogenous leukemia(AML) and 30% of acute lymphoblastic leukemia(ALL) occur in patients over 60 years old. The elderly leukemic patients showed less complete remission rate and shorter survival, and there have not been universal agreements on the desirable anti-leukemic therapy for the elderly patients with acute leukemia. We investigated the clinical characteristics and therapeutic outcomes of 22 patients aged 60 or over diagnosed as acute leukemia during the last 5 years.

Methods: Between January 1988 and December 1992, 31 patients aged 60 or over among 174 patients with newly diagnosed acute leukemia, were entered into this study. Among 31 elderly patients, 22 patients underwent remission induction chemotherapy. Remission induction chemotherapy in patients with AML consisted of TAD chemotherapy and low dose cytarabine, and patients with ALL received VPD chemotherapy. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of the patients were analyzed retrospectively by review of patient's medical records.

Results:

1) Among 174 patients with acute leukemia, 31 patients were aged 60 or over(17.8%), consisted of 27 AML and 4 ALL patients and male to female ratio was 1:1.1, median age of them was 65 years. There were no differences in hemogram, bone marrow findings and complications such as infection, bleeding at the time of initial diagnosis between elderly patients and younger patients.

2) Of 22 elderly patients with acute leukemia received remission induction chemotherapy, twelve patients(55%) achieved complete remission, compara-

ble to that of younger patients(61%). But median duration of disease-free survival and overall survival were significantly shorter(143 days vs 549 days, $p=0.001$ and 251 days vs 368 days, $p=0.008$ respectively) in elderly patients. Complete remission rate of 18 elderly patients with AML was 50%, comparable to that of 77 younger patients with AML(64%), but median duration of disease-free survival was significantly shorter(144 days vs 625 days, $p=0.014$).

3) Complete remission was achieved in 6(60%) of 10 elderly patients with AML received TAD induction chemotherapy, comparable to that of younger patients with AML received TAD chemotherapy(62.7%) and early death rate was also comparable(10% vs 9%). There was a trend toward longer durations of disease-free survival in younger patients compared to that of elderly patients(625 days vs 144 days). Of whom achieved complete remission, 3 elderly AML(50%) underwent consolidation chemotherapy as postremission chemotherapy and 88% of younger patients with AML underwent consolidation chemotherapy.

4) Of the 8 elderly patients with AML received low dose cytarabine as induction chemotherapy, 3 patients achieved complete remission and median duration of disease-free survival was 85 days, trends toward lower remission rate and shorter duration of disease-free survival compared to that of patients received TAD induction chemotherapy(37.5% vs 60%, 85 days vs 144 days, respectively), but early death rate was comparable(12% vs 10%).

5) There were no differences in durations of neutropenia, thrombocytopenia, transfusion requirement, infection and bleeding of grade 3 or more between elderly and younger patients with AML during remission induction chemotherapy. Elderly AML patients received TAD chemotherapy needed more frequent platelet transfusion compared to elderly patients received low dose cytarabine as induction chemotherapy(60 units vs 38 unit, $p=0.045$).

Conclusion: The complete remission rate of the elderly patients with acute leukemia after remission induction chemotherapy was comparable to that of the younger patients, and further evaluations about more intensive postremission chemotherapy and supportive cares involving the use of hematopoietic growth factors in the elderly may be warranted.

Key Words: Acute Leukemia, Elderly

REFERENCES

- 1) Bricker H: *Estimate of overall treatment results in acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of complete remission. Cancer Treat Rep* 69:5-11, 1985
- 2) Copplesstone JA, Prentice AG: *Acute myeloblastic leukemia in the elderly. Leuk Res* 12:617-25, 1988
- 3) Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, Casassus P, Le Prise PY, Tertian G, Desablens B, Amar MH, Degos L: *Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. J Clin Oncol* 8:272-279, 1990
- 4) Sebban C, Archimbaud E, Coiffier B, Guyotat D, Ritouet DT, Maupas J, Fier D: *Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients. Cancer* 61:227-231, 1988
- 5) Liu Yin JA, Johnson PRE, Davies JM, Flanagan NG, Gorst DW, Lewis MJ: *Mitozantrone and cytosine arabinoside as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukaemia. Br J Haematol* 79:415-420, 1991
- 6) Taylor PRA, Bown RN, Hamilton PJ, Proctor SJ: *Acute Lymphoblastic Leukemia in Patients Aged 60 Years and Over: A Population-Based Study of Incidence and Outcome. Blood* 80:1813-1817, 1992
- 7) Bernard P, Lacombe F, Reiffers J, David B, Marit G, Bourdeau MJ, Brouster A: *Relationship between patient's age, bone marrow karyotype and outcome of induction therapy in acute myelogenous leukaemia. Am J Hematol* 18:153-158, 1985
- 8) Preisler HD, Priore R, Azarnia N, Barcos M, Raza A, Rakowski I, Volger R, Winton EL, Browman G, Goldberg J: *Prediction of response of patients with acute non-lymphocytic leukemia to remission induction therapy: Use of clinical measurements. Br J Haematol* 63:625-636, 1986
- 9) Rees JKH, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG: *Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial. Lancet* 2:1236-1241, 1986
- 10) Yunis JJ, Brunning RD, Howe RB, Lobell M: *High-resolution chromosomes as an independent prognostic indicator in adult acute nonlymphocytic leukemia. N Engl J Med* 311:812-818, 1984
- 11) Liu Yin JA: *Acute myeloid leukaemia in the elderly: Biology and treatment. Br J Haematol* 83:1-6, 1993
- 12) Champlin RE, Gajewsky JL, Golde DW: *Treatment of acute myelogenous leukemia in the elderly. Semin Oncol* 16:51-56, 1989
- 13) Estey EH, Keating MJ, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ: *Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. Blood* 60:309-315, 1982
- 14) Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper R, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Hutchison JL, Raich P, Nissen N, Ellison RR, Frelick R, James GW, Falkson G, Silver RT, Haurani F, Green M, Henderson E, Leonc L, Holland JF: *Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia. A CALGB study. Blood* 60:454-462, 1982
- 15) Schiffer CA, Lee EJ, Tomiyasu T, Wiernik PH, Testa JR: *Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute non-lymphocytic leukemia. Blood* 73:263-270, 1989
- 16) Griffin JD, Lowenberg B: *Clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. Blood* 68:1185-1195, 1986
- 17) Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, Burke PJ, Karp JE, Piantadosi S, Civin CI: *Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia: The significance of the stem-cell glycoprotein CD34(MY10). Br J Haematol* 76:340-347, 1990
- 18) Holmes FF, Hearne E, Conant M, Garlow W: *Survival in the elderly with acute leukemia. J Am Geriatr Soc* 27:241-243, 1979
- 19) Killmann SA: *Preleukemia: Does it exist? Blood Cells* 2:81-105, 1976
- 20) Hart JS, George SL, Freireich EJ, Bodey GP, Nickerson RC: *The prognostic significance of the pretreatment proliferative activity in adult acute leukemia. Cancer* 39:1603-1617, 1977
- 21) Van Slyck EJ, Rebeck JW, Waddell CC, Janakiraman N: *Smoldering acute granulocytic leukemia: Observations on its natural history and morphologic characteristics. Arch Intern Med* 143:37-40, 1983
- 22) Baccarani M, Tura S: *Differentiation of myeloid*

- leukaemic cells: New possibilities for therapy. Br J Haematol* 42:485-490, 1979
- 23) Cheson BD, Jasperse DM, Simon R, Friedman MA: *A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukaemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol* 4:1857-1864, 1986
- 24) Powell BL, Capizzi RL, Muss HB, Bearden JD, Lyerly ES, Rosenbaum DL, Morgan TM, Richards F, Jackson DV, White DR, Nelson EC, Butler WM, Zekan PJ, Cruz JM, Cooper R, Buss DH, Spurr CL: *Low-dose Ara-C therapy for acute myelogenous leukemia in elderly patients. Leukemia* 3:23-28, 1989
- 25) Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, Sigaux F, Daniel MT, Monconduit M, Degos L: *Low-dose cytosine arabinoside treatment for acute nonlymphocytic leukaemia in elderly patients. Cancer* 55:1633-1636, 1985
- 26) Howell BJ, Cassileth PA, Gale RP: *Low dose cytosine arabinoside in myelodysplasia and acute myelogenous leukemia: A review. Leukemia* 1:575-579, 1987
- 27) Reiffers J, Raynal F, Broustet A: *Acute myeloblastic leukemia in elderly patients. Treatment and prognostic factors. Cancer* 45:2816-2820, 1980
- 28) Foon KA, Zigelboim J, Yale C, Gale RP: *Intensive chemotherapy is the treatment of choice for elderly patients with acute myelogenous leukemia. Blood* 58:467-470, 1981
- 29) Walters RS, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH, McCredie KB, Freireich EJ: *Intensive treatment of acute leukemia in adults 70 years of age and older. Cancer* 60:149-155, 1987
- 30) Johnson PRE: *The biology and treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. University of Aberdeen, 1992*
- 31) Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, Kopel S, Preisler H, McIntyre OR, Schiffer C: *A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: A phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. Blood* 78:2520-2526, 1991
- 32) Preisler HD, Davis RB, Kirshner J, Dupre E, Richards F, Hoagland HC, Kopel S, Levy Rn, Carey R, Schulman P: *Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: A Cancer and Leukemia Group B study. Blood* 69:1441-1449, 1987
- 33) Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Vrunner K, Obrecht JP, Preisler HD, Nawabi IW, Prager D, Carey RW, Cooper MR, Haurani F, Hutchison JL, Silver RT, Falkson G, Wiernik P, Hoagland HC, Bloomfield CD, James GW, Gottlieb A, ramanan SV, Blom J, Nissen NI, Bank A, Ellison RR, Kung F, Henry P, McIntyre OR, Kaan SK: *Treatment of acute myelocytic leukemia: A study by Cancer and Leukemia Group B. Blood* 58:1203-1212, 1981
- 34) Kahn SB, Begg CB, Mazza JJ, Bennet JM, Bonner H, Glick JH: *Full dose versus attenuated dose daunorubicin, cytosine arabinoside, and 6-thioguanine in the treatment of acute non-lymphocytic leukemia in the elderly. J Clin Oncol* 2:865-870, 1984
- 35) MRC: *Unpublished results of the 9th Medical Research Council acute myeloid leukaemia trial described in the protocol for the Medical Research Council Working Party on leukaemia in adults. Acute Myeloid Leukaemia trial* 11:2-4, 1990
- 36) Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, Gulati S, Andreef M, Koltiz J, Gabrilove J: *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* 77:1666-1674, 1991
- 37) Wiernik PH, Banks PLC, Case DC Jr, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, Ritch PS, Enck RE, Weitberg AB: *Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood* 79:313-319, 1992
- 38) Petti MC, Mandelli F: *Idarubicin in acute leukemia: Experience of the Italian cooperative group GIMEMA. Semin Oncol* 16(Suppl 2):10-15, 1989
- 39) Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, Phillips GL, Karanes C, Herzig GP: *High-dose cytosine-arabinoside for refractory leukemia. Blood* 62:361-369, 1983
- 40) Rudnik SA, Cadman EC, Capizzi RL, Skeel RT, Bertino JR, McIntosh S: *High-dose cytosine arabinoside(HDARAC) in refractory acute leukemia. Cancer* 44:1189-1193, 1979

- 41) Preisler HD, Raza A, Barcos M, Azarnia N, Larson R, walker I, Browman M, Grunwald H, D'Arrigo P, Doebelin T: *High dose cytosine arabinoside as initial treatment of poor risk patients with acute nonlymphocytic leukemia: A Leukemia Intergroup study I Clin Oncol 5:75-82, 1987*
- 42) Kahn SB, Ebrahim K, Cassileth P, Bennet JM, Knospe WH, O'Connell MJ: *Attenuated high-dose cytosine arabinoside in the treatment of the elderly patient with acute nonlymphocytic leukemia. Am J Clin Oncol 12:201-204, 1989*
- 43) Baker WJ, Royer GL Jr, Weiss RB: *Cytarabine and neurologic toxicity. J Clin Oncol 9:679-693, 1991*
- 44) Herzig RH, Hines JD, Herzig GP, Wolff SN, Cassileth PA, Lazarus HM, Adelstein DJ, Brown RA, Coccia PF, Strandjord S: *Cerebellar toxicity with high-dose cytosine arabinoside. J Clin Oncol 5:927-932, 1987*
- 45) Rubin EH, Anderson JW, Berg DT, Schiffer CA, Mayer RJ, Stone RM: *Risk Factors for high-dose cytosine arabinoside neurotoxicity: Analysis of a CALGB trial of post-remission cytosine arabinoside in patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 10:948-953, 1992*
- 46) Lazarus HM, Volger WR, Burns CP, Winton EF: *High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as primary therapy in elderly patients with acute myelogenous leukemia. Cancer 63:1055-1059, 1989*
- 47) Petti MC, Mandelli F, Avvisati G, Covelli A, Amadori S, Liso V, Leone G, De Laurenzi A, Leoni P, Neri A: *High-dose ARA-C(HiDAC) plus asparaginase in elderly patients with acute non-lymphocytic leukemia: A pilot multicentric study by the Italian cooperative group GiMEMA. Eur J Haematol 42:24-31, 1989*
- 48) Zittoun R, Jehn U, Fiere D, Haanen C, Lowenberg B, Willemze R, Abels J, Bury J, Peetermans M, Hayat M, Suci S, Solbu G, Stryckmans P: *Alternating V repeated postremission treatment in adult acute myelogenous leukemia: a randomized phase III study(AML6) of the EORTC Leukemia Comparative Group. Blood 73:896-906, 1989*
- 49) Preisler HD, Raza A, Early A, Kirshner J, Brecher M, Freeman A, Rustum Y, Azarnia N, Priore R, Sandberg A, Block AM, Browman G, Walker I, Benjer A, Miller K, D'Arrigo P, Doebelin T, Stein A, Bloom M, Logue G, Rustagi P, Barcos M, Larson R, Joyce R: *Intensive remission consolidation therapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukaemia. J Clin Oncol 5:722-730, 1987*
- 50) Cassileth PA, Begg CB, Bennet JM, Bozdech M, Kahn SB, Weiler C, Glick JH: *A randomized study of the efficacy of consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia. Blood 63:843-847, 1984*
- 51) Champlin RE, Gale RP: *Acute myelogenous leukemia: Recent advances in therapy. Blood 69:1551-1562, 1987*
- 52) Champlin R, Jacobs A, Gale RP, Ho W, Selch M, Lenarsky C, Feig SA: *High dose cytarabine in combination chemotherapy or with bone marrow transplantation for patients with acute leukemia: Preliminary results. Semin Oncol 12:190-195, 1985*
- 53) Bronchud MH, Dexter TM: *Clinical use of haematopoietic growth factors. Blood Reviews 3:66-70, 1989*