

급성 전골수구성백혈병에서 All-trans Retinoic Acid의 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실

이석·민유홍·정소영·한지숙·고윤웅

= Abstract =

The Effect of All-trans Retinoic Acid in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia

Seok Lee, M.D., Yoo Hong Min, M.D., So Young Chong, 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: All-trans retinoic acid(all-trans RA) represents a major conceptual and practical advance in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia(APL). The initial biologic effects of this agent are characterized by differentiation of the malignant cells into phenotypically mature cells before their eventual elimination, presumably via programmed cell death. However, the proper management of patients who present with or develop leukocytosis during remission induction with all-trans RA is not established. Thus we reviewed our experiences to evaluate the effect of all-trans RA and the role of leukapheresis for all-trans RA-induced leukocytosis.

Method: From March 1990 to December 1994, we have analyzed the effect of all-trans RA and induction chemotherapy and the role of leukapheresis for all-trans RA-induced leukocytosis in 32 patients with newly diagnosed APL retrospectively.

Results:

- 1) Thirteen patients were allocated to the all-trans RA group and nineteen to the chemotherapy group. The two groups were well balanced for all initial characteristics.
- 2) In the all-trans RA group, nine patients(69.2%) achieved complete remission(CR) and 3(23.0%) had early death, compared with 6(31.6%) and 7(36.8%), respectively, in the chemotherapy group. The difference in CR rate between the two groups was significant($P=0.036$). The duration of coagulopathy was significantly reduced in the all-trans RA group, compared with the chemotherapy group($P=0.007$).

본 논문은 1995년 5월 27일 제 6차 국제수혈학회 학술대회에서 구연 되었음.

이석: 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세의대 신촌 세브란스병원 내과의국
Tel: (02)361-7740, 7741, 7739, Fax: (02)363-7690

3) Ten of thirteen patients(76.9%) who were treated with all-trans RA met the European leukocyte criteria that would have required additional treatment to prevent the hyperleukocytic syndrome. Seven of thirteen patients(53.8%) underwent one-to-three leukaphereses, and three patients(23.1%) received low-dose chemotherapy. Five of seven patients(71.4%) who underwent leukaphereses achieved CR, and two patients(28.6%) died from intracranial hemorrhage.

4) The Kaplan-Meier estimate of event-free survival(EFS) was $65.4 \pm 13.1\%$ at 1 year in the all-trans RA group versus $25.3 \pm 10.2\%$ in the chemotherapy group. The difference was significant($P=0.04$).

Conclusion: These results suggest that the use of all-trans RA induces a higher CR rate and better EFS than chemotherapy in patients with APL. Even with all-trans RA, the major cause of death in patients with APL is still intracranial hemorrhage. Thus further studies are critically needed to identify and optimize the management of patients who are at the highest risk for early fatal hemorrhage.

Key Words: All-trans retinoic acid, Acute promyelocytic leukemia, Leukapheresis

서 론

급성 전골수구성백혈병은 성인 급성 골수성백혈병의 10% 정도를 차지하며, 다른 백혈병 아형과 비교시 독특한 형태학적, 면역표현형적, 세포생물학적, 그리고 세포유전학적 특징이 있다^{1~3)}. 임상적으로는 현저한 출혈경향으로 인한 높은 조기 사망률(8~47%) 및 t(15;17)과 연관된 PML/retinoic acid receptor(RAR)-α fusion gene의 규명으로^{4~7)}, 이 수용체에 작용하는 retinoic acid(RA) 투여가 주요한 치료방법으로 정립되고 있다^{8~10)}.

Anthracycline+cytosine arabinoside를 이용한 관해유도요법시 50~80%의 완전관해율을 보였으나, 1년 event-free survival(EFS)이 25~55%에 불과하다는 다른 연구결과를 볼 때^{11~18)}, 관해유도시 출혈로 인한 조기 사망률을 줄일 수 있는지가 RA 치료의 기본 취지라고 할 수 있다. All-trans retinoic acid(all-trans RA)는 비정상적인 전골수구(promyelocyte)로부터 선택적인 분화를 유도하여 연구기관에 따라 다소 차이는 있으나 76~90%까지의 완전관해율을 보이고 있으며, 이 치료의 장점으로는 빠른 시일내에 출혈경향이 교정되고, 골수저형성증으로 인한 감염증의 빈도를 줄임으로써 보다 높은 관해율을 유도할 수 있다는 것이다^{8,11,17~19)}. 반면 all-trans

RA 투여시 초기환자의 60% 이상에서, 재발환자의 30% 정도에서 치료후 6~20일 사이에 백혈구증증 및 retinoic acid syndrome(RAS)이 병발될 수 있으며, 이로 인한 출혈 및 leukostasis로 사망할 수 있다는 문제점이 있다^{20~23)}. 따라서 급성 전골수구성 백혈병에서 생존율에 크게 영향을 미치는 조기사망률, 특히 all-trans RA 투여후 백혈구증증증에 의한 치명적인 합병증의 빈도를 감소시키기 위해 저용량 화학요법의 병행, all-trans RA 투여용량의 감소 및 백혈구분반술(leukapheresis) 등이 시도되고 있으나, 그 효과에 관해서는 아직까지 정립된 바 없다^{19~25)}.

이에 저자 등은 급성 전골수구성백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행받은 환자를 대상으로 all-trans RA와 화학요법간의 치료반응을 비교·분석하고, all-trans RA 투여후 백혈구증증증이 동반된 환자에서 백혈구분반술 및 저용량 화학요법의 효과를 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 3월부터 1994년 12월까지 연세대학교 세브란스병원 혈액종양내과에 입원하여 급성 전골수구성백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행받은 32례의 환자를 대상으로 하였다. 관해유도요법으로

19례의 환자에서는 표준화된 TAD 병용요법(6-thioguanine 100mg/m²/일, 1~7일; cytosine arabinoside 100mg/m²/일, 1~7일; daunorubicin 45mg/m²/일, 1~3일)이 시행되었고, 13례에서는 all-trans RA 45mg/m²/일을 완전관해일 혹은 최대 90일까지 경구 투여하였다. All-trans RA 투여군에서 European leukocyte criteria²⁶⁾에 근거하여 초진 당시 백혈구가 5,000/ μ L 이상이거나, all-trans RA 투여후 제5, 10, 15일째 각각 5,000/ μ L, 10,000/ μ L, 15,000/ μ L 이상으로 백혈구증다증이 병발된 경우에는 이에 따른 합병증의 빈도를 감소시키기 위해 백혈구분반술 혹은 저용량 화학요법(hydroxyurea±cytosine arabinoside)을 시행하였다.

관해후 화학요법으로는 TAD 병용요법(6-thioguanine 100mg/m²/일, 1~5일; cytosine arabinoside 100mg/m²/일, 1~5일; daunorubicin 45mg/m²/일, 1~2일) 혹은 MEC 병용요법(mitoxantrone 10mg/m²/일, 1~2일; etoposide 100mg/m²/일, 1~3일; cytosine arabinoside 2gm/m²/일, 1~4일)이 시행되었다.

2. 치료 반응

완전관해는 관해유도요법 개시후 우선 fibrinolysis, hypofibrinogenemia 등 disseminated intravascular coagulation(DIC) profile^{17,18)}이 정상화되고, 골수검사를 시행하여 골수아세포 혹은 전골수구가 골수내 유핵세포의 5% 미만이면서 정상적인 조혈기능을

나타내는 경우로 정의하였다. 관해유도실패는 조기 사망과 resistant leukemia로 구분하였는데, 조기사망은 관해유도요법 시행기간 혹은 화학요법후 골수저형성시기에 사망한 경우로 정의하였으며, 그 외의 경우에는 resistant leukemia로 판단하였다.

치료에 따른 생존기간은 완전관해에 도달하지 못하거나 재발한 경우, 혹은 완전관해 상태에서 사망한 경우를 "event"로 판단, EFS를 구하여 평가하였다.

3. 통계 분석

관해유도요법시 양군에서의 치료성적에 영향을 미칠 수 있는 인자들에 관해서는 chi-square test와 Student t-test를 이용하였고, 생존기간에 대한 분석은 Kaplan-Meier method와 log-rank statistics를 사용하여 평가하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

급성 전골수구성백혈병 환자 32례의 평균 연령은 36 ± 14 (15~67)세, 남녀비는 1:2였다. All-trans RA를 투여한 경우는 13례(40.6%), 관해유도 화학요법이 시행된 경우는 19례(59.4%)였으며, 양군간의 연령, 임상상, 초진시 말초혈액 소견 및 골수검사 소견 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Initial Characteristics of Patients with Acute Promyelocytic Leukemia

	All-trans retinoic acid(n=13)	Chemotherapy(n=19)	Significance
Mean age(yr)	36±23	36±19	NS
Sex(M:F)	6:7	5:14	NS
Bleeding(%)	7(54)	15(79)	NS
Infection(%)	5(38)	7(36)	NS
Coagulopathy(%)	11(85)	17(89)	NS
WBC($\geq 10 \times 10^9/L$)	6(46)	5(26)	NS
Platelet($\times 10^9/L$)	27±19	34±28	NS
Blast+Promyelocyte(%)	44	37	NS

NS: not significant.

Data represented as mean±SD.

Table 2. Comparison of All-trans Retinoic Acid with or without Additive Treatment vs Chemotherapy Alone for the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia

	All-trans retinoic acid(n=13)	Chemo-therapy(n=19)	Significance
Complete remission(%)	9(69.2)	6(31.6)	0.036
Resistant leukemia(%)	1(7.6)	6(31.6)	NS
Recovery of coagulopathy(%)	11(84.6)	7(36.8)	0.007
Infectious episodes(%)	4(30.7)	16(84.2)	0.002
Early death(%)	3(23.0)	7(36.8)	NS
CNS hemorrhage(%)	2(15.3)	5(26.3)	
Infection/Sepsis(%)	1(7.6)	2(15.3)	

NS: not significant.

2. 완전관해율 및 조기사망률

All-trans RA 치료군의 완전관해율은 9례(69.2%), 화학요법군의 완전관해율은 6례(31.6%)로 all-trans RA군에서 높은 관해율을 보였으며($P=0.036$), 치료 초기에 있었던 DIC profile이 호전된 경우는 all-trans RA군에서 11례(84.6%)로 화학요법군에서의 7례(36.8%)에 비해 높은 빈도를 보였다($P=0.007$). 또한 치료에 따른 감염증의 발생 빈도는 all-trans RA 군에서 4례(30.7%)로 화학요법군에서의 16례(84.2%)에 비해 낮은 발생률을 보였다($P=0.002$). 치료 시작시부터 관해까지의 기간은 all-trans RA군에서 평균 51 ± 10 (35~66)일, 화학요법군에서 45 ± 19 (29~79)일이었다. 관해유도 치료 도중 조기 사망한 경우는 all-trans RA 치료군에서 3례(23.0%), 화학요법군에서는 7례(36.8%)로 양군간의 조기사망률의 차이는 없었으며, resistant leukemia로 판단된 경우가 각각 1례(7.6%), 6례(31.6%)이었다(Table 2).

3. All-trans RA 치료군에서 백혈구분반술의 효과

All-trans RA 치료군에서 3례(23.1%)에서는 all-trans RA 단독 투여로 완전관해에 도달하였고, 나머지 10례(76.9%)에서는 진단시 혹은 치료 도중 백혈

Table 3. All-trans Retinoic Acid Treatment Courses

Number of cases received all-trans retinoic acid	13
Did not meet the leukocyte criteria	
All-trans retinoic acid alone	3(23.1%)
Met the leukocyte criteria	
Leukapheresis	7(53.8%)
Low-dose chemotherapy	3(23.1%)

구증다증이 관찰되었는데, 이중 7례(53.8%)에서는 백혈구분반술이 시행되었고, 3례(23.1%)에서는 hydroxyurea±cytosine arabinoside를 이용한 저용량 화학요법이 추가되었다(Table 3). 백혈구분반술은 환자당 평균 2회(1~3회) 시행되었고, 매회 백혈구의 감소정도는 평균 $8.6 \pm 2.4 \times 10^9/L$ 이었다(Data not shown). 그 결과 백혈구분반술을 시행받았던 7례중 5례(71.4%)는 완전관해에 도달하였으나, 2례(28.6%)에서는 치명적인 출혈로 인해 조기 사망하였다. 반면 저용량 화학요법을 추가했던 3례에서는 완전관해에 도달하거나 중증 감염증으로 인해 사망한 경우가 각각 1례이었고, 부분관해를 보여 resistant leukemia로 판단된 경우가 1례이었다(Table 4).

4. Event-Free Survival

All-trans RA 치료군에서의 1년-EFS은 $65.4 \pm 13.1\%$, 화학요법군에서는 $25.3 \pm 10.2\%$ 로, all-trans RA 치료군에서 보다 높은 생존율을 보였다($P=0.04$)(Fig. 1).

고 찰

급성 전골수구성백혈병은 주로 30세 이전의 젊은 연령층에서 호발하고, 초진 당시 백혈구수치가 낮은 경향이 있으며, 현저한 출혈경향으로 인한 높은 조기 사망률(8~47%)을 보이는 반면, t(15;17)과 연관된 PML/RAR- α fusion gene의 규명으로, 이 수용체에 작용하는 all-trans RA 투여가 시도되면서 높은 관해율을 보이는 등, 다른 백혈병 아형과 비교시 독특한 임상적 특징을 가지고 있는 질환이다^{1~10,17}. 특

급성 전골수구성백혈병에서 All-trans Retinoic Acid의 효과

Table 4. Treatment Outcomes of Patients with Acute Promyelocytic Leukemia who Received All-trans Retinoic Acid

UPN	Intervention	RAS	Outcome(days on study)
1	ND	—	CR(180)
2	ND	—	CR(90)
3	ND	—	CR(300)
4	Leukapheresis	—	Died(8), CVA
5	Leukapheresis	—	CR(180)
6	Leukapheresis	—	CR(125): died, sepsis
7	Leukapheresis	—	Died(25), CVA
8	Leukapheresis	+	CR(350)
9	Leukapheresis	—	CR(270): relapsed
10	Leukapheresis	—	CR(420)
11	Low-dose chemotherapy	+	CR(330)
12	Low-dose chemotherapy	+	Died(10), sepsis
13	Low-dose chemotherapy	+	PR(210)

RAS: retinoic acid syndrome.

CR: complete remission, PR: partial remission, CVA: cerebro-vascular accident.

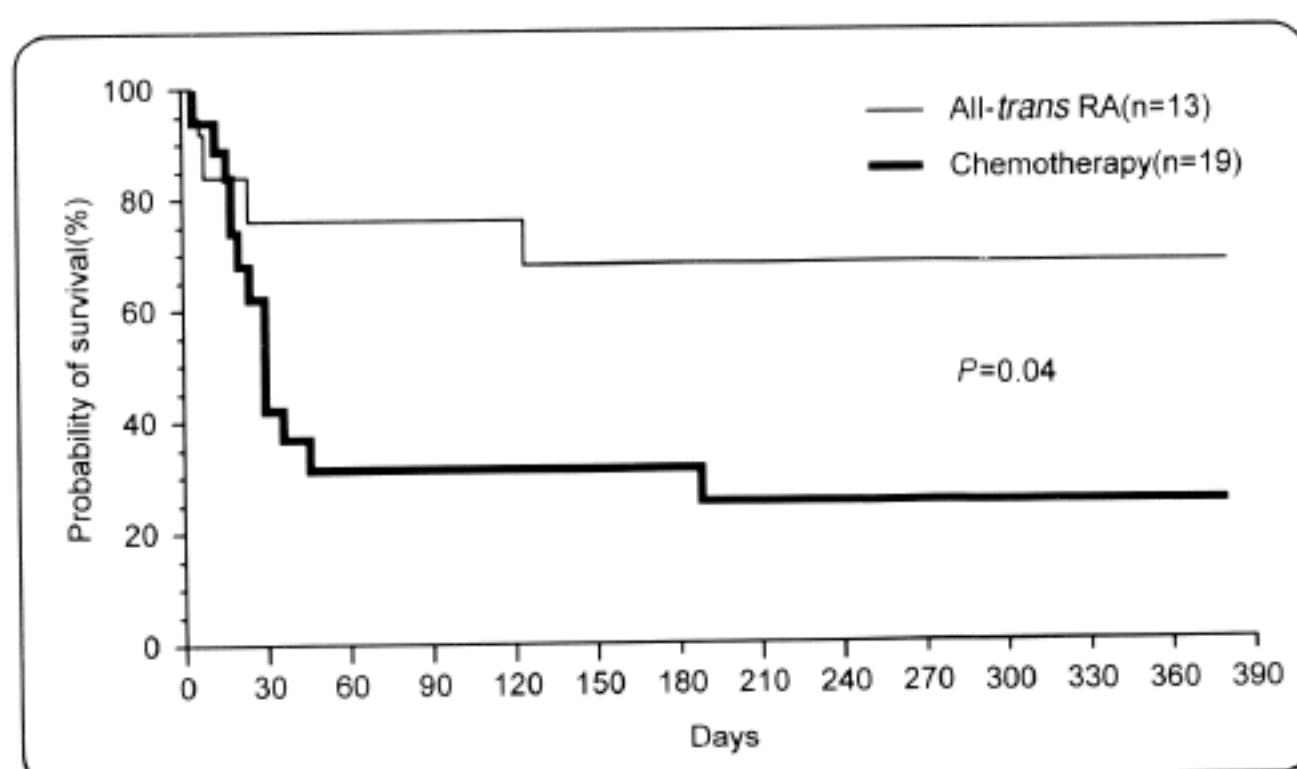


Fig. 1. Kaplan-Meier estimate of event-free survival(EFS) in patients with APL.

히 그 동안의 연구결과로 볼 때 이 질환의 치료에 있어서 기존의 화학요법으로는 50~80%의 완전관해율을 보였으나 1년-EFS은 25~55%로, 치료에 따른 골수저형성증으로 인한 감염증 및 출혈경향으로 인한 높은 조기 사망률이 문제점으로 지적되어 왔다^{11~18)}. 1970년대 중반 Golomb 등⁴⁾에 의해 급성

전골수구성백혈병의 발생기전에 관여하는 t(15;17)과 연관된 PML/RAR- α fusion gene이 밝혀짐에 따라 이 질환의 치료에 있어서 획기적인 발전이 이루어졌으며, 특히 1986년 Shanghai에서 RAR- α 에 작용하여 백혈병세포의 선택적인 분화를 유도하는 all-trans RA를 투여하여 84%의 높은 관해율을 보고한

이래²⁷⁾, 현재는 빠른 시일내에 출혈경향이 교정되고, 골수 저형성증으로 인한 감염증의 빈도를 줄임으로써 보다 높은 관해율을 유도할 수 있는 all-trans RA 투여가 관해유도를 위한 주된 치료방법으로 정립되고 있다^{8,11,17~20,22,23,28)}. 본 연구에서는 all-trans RA 치료군의 완전관해율이 69.2%로 화학요법군의 31.6%에 비해 높은 관해율을 나타내었으며, 1년-EFS 또한 $65.4 \pm 13.1\%$ 로 화학요법군의 $25.3 \pm 10.2\%$ 와 유의한 차이가 있었다. 이러한 all-trans RA의 효과는 화학요법군에서 상대적으로 높은 조기 사망률(23.0% vs 36.8%) 및 resistant leukemia의 빈도(7.6% vs 31.6%) 등에 기인한 것으로 생각해 볼 수 있다. 그러나 all-trans RA에 의한 완전관해율이 다른 외국의 보고(76~90%)에 비해 다소 저조한 성적을 보였는데^{8,11,17~19)}, 그 원인으로는 진단시 백혈구수치가 $5,000/\mu\text{L}$ 이하인 환자가 65%로 대부분이고, $10,000/\mu\text{L}$ 이상인 경우가 30%에 불과하였던 외국의 경우에 비해^{17,21,29)}, 본 연구에서는 59% 정도에서 진단시 백혈구수치가 $5,000/\mu\text{L}$ 이상이었고, 백혈구수치가 $10,000/\mu\text{L}$ 이상이었던 경우는 46%이었던 점을 고려할 수 있다. 즉 본 연구의 대상환자는 이형(variant) 급성 전골수구성백혈병이 외국에 비해 상대적으로 많음을 시사한다 하겠으며, 이러한 이형 급성 전골수구성백혈병에서는 all-trans RA에 resistant한 특징이 있을 것으로 생각해 볼 수 있다. All-trans RA에 대한 resistance의 원인으로 t(11;17), interleukin-3와 같은 일부 cytokine의 분비 양상의 차이 및 all-trans RA가 적절한 농도로 작용부위까지 도달하지 못하는 세포내 기전 등이 제시되고 있는 바^{22,30,31)}, 이에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

한편 fibrinolysis, hypofibrinogenemia를 빠른 시일내에 정상화시킴으로써 출혈경향을 교정하고, 골수 저형성증을 유도하지 않아 골수억압성 화학요법에 비해 과립구감소증에 의한 감염증의 빈도를 줄여, 결과적으로 높은 관해율을 유도하는 것이 all-trans RA 치료의 장점으로 생각되어 왔으나^{8,11,17~19)}, 최근의 보고들에 의하면 all-trans RA 투여가 조기 사망률 자체의 감소를 유도하지는 못함을 시사하고 있으며^{11,25,26,32,33)}, 본 연구에서도 all-trans RA 투여에 의

해 DIC profile이 빠른 시기에 교정되고, 과립구감소에 의한 감염증의 빈도 또한 감소되었음에도 불구하고, 화학요법에 비해 조기 사망률에 있어서 유의한 감소를 유도하지는 못하였다. 따라서 조기 사망률을 감소시켜 보다 높은 치료성적을 유지하기 위해서는 all-trans RA 투여에 의한 합병증, 특히 백혈구증다증, RAS에 대한 효과적으로 예방 혹은 적극적인 치료가 하나의 관건이 될 것으로 보이며, 특히 본 연구에서와 같이 초진시 백혈구수치가 높은 경우에는 더욱 관심을 가져야 할 것이다. 외국보고에 의하면 일부 환자에서는 백혈구증다증이 일어나지 않거나 혹은 병발된다 하더라도 치명적인 합병증없이 관해가 유도되기도 하지만, 초진환자의 60% 이상에서 치료 후 6~20일 사이에 백혈구증다증이 발생하고, 이 경우 출혈 및 leukostasis로 인한 사망률이 높으며, 특히 발열, 폐침윤, 호흡곤란, 흉막삼출 등의 형태로 RAS이 나타날 경우 치명적인 결과를 초래하기도 한다^{20,21,24,34)}. All-trans RA 치료시 이러한 합병증으로 인한 조기 사망률을 감소시키기 위해 그동안 저용량 화학요법 혹은 보다 낮은 용량($25\text{mg}/\text{m}^2$, $15\text{mg}/\text{m}^2$)의 투여 등이 시도되었으나 이를 모두 조기 사망률을 감소시키지는 못하였으며^{19,20,22~24)}, 일부 백혈구분반술, 스테로이드 투여 등에 관한 산발적인 보고들이 있으나 아직까지 정립된 바는 없다^{21,25~27)}.

본 연구에서는 all-trans RA를 투여했던 13례의 환자중 10례(76.9%)에서 초진시 혹은 치료 도중 백혈구증다증이 병발되었으며, 특별한 합병증 없이 관해에 도달한 경우가 3례(23.1%) 있었다. 이러한 백혈구증다증의 높은 빈도는 외국 보고^{17,21,29)}에 비해 초진시 백혈구수치가 높았던 환자가 많았던 점에 기인한 것으로 볼 수 있겠다. 이들 환자의 조기 사망률을 감소시키기 위해 European leukocyte criteria²⁶⁾에 준하여 백혈구분반술과 저용량 화학요법을 시행하였는데, 백혈구분반술을 시행했던 환자 중 71.4%는 별다른 합병증 없이 완전관해에 도달했으나, 28.6%에서는 뇌출혈로 사망함으로써 조기 사망률 자체를 감소시키지는 못하였고, 이는 Vahdat 등²⁵⁾의 보고와 유사하였다. 저용량 화학요법은 대상환자수가 적어 그 효과를 판단하기는 무리가 있었으나, 총 3례중 1례에

서만 완전관해를 보였던 것으로 미루어 다른 보고와 마찬가지로^{19,20,22~24)}, 조기 사망률을 감소시키기 위한 효과적인 방법으로 보기는 어려울 것으로 판단된다. 최근 보고에 의하면 all-trans RA 투여시 백혈구 증다증 및 이로 인한 합병증에 의한 조기 사망률을 줄이기 위한 방법으로 스테로이드 병용요법 혹은 all-trans RA에 항암화학요법을 조기에 추가하는 방법이 제시되고 있는 바^{25~27,35,36)}, 이에 대한 지속적인 연구·검토가 추후 필요할 것으로 생각된다.

급성 전골수구성백혈병의 치료성적을 보다 향상 시키기 위해서는 위에서 언급한 조기 사망률의 감소와 더불어 무병생존율을 높이는 측면에 대한 연구가 필요하다. All-trans RA 단독으로는 관해기간을 3개월 정도밖에 유지할 수 없는 바^{8,17,20,29,37,38)}, 재발을 방지하고 무병생존기간을 현저하게 증가시킬 수 있는 적절한 방법이 모색되어야 할 것이다. 본 연구에서는 대상환자수 및 추적관찰기간이 충분치 않아 장기생존율에 대한 평가는 어려웠으나, 최근 European multicenter randomized study에 따르면 all-trans RA+화학요법군의 1년 무병생존율이 80%, 3년 무병생존율은 71%로, 화학요법 단독에 비해 유의하게 높았으며, 앞으로 장기생존율을 50% 이상 높일 수 있을 것으로 보고되고 있다^{35,36)}. 그러나 all-trans RA에 화학요법을 추가하는 시점, all-trans RA의 적정용량 등에 관해서는 아직까지 정립된 바 없다. 또한 관해후 화학요법에 관한 연구도 지속적으로 이루어지고 있는 바^{22,29,36,38,39)}, 보다 높은 무병생존율을 위해서는 최근 분자생물학의 발달로 가능케 된 reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)과 같은 방법을 통해 minimal residual disease(MRD)를 확인하고⁴⁰⁾, 이에 따른 효과적인 관해후 화학요법 및 필요시 골수이식 혹은 말초혈액 조혈모세포이식술 등을 적극적으로 고려해야 할 것이다.

결론적으로 급성 전골수구성백혈병 환자의 관해 유도시 조기에 DIC 소견을 정상화하고, 완전관해율을 높이는 측면에서 all-trans RA 사용이 우선적으로 의의가 있다 하겠으나, RA 투여에 의한 백혈구 증다증 및 출혈이 급성 전골수구성백혈병 환자의

가장 주된 사망의 원인인 바, 비정상적인 지혈기전의 규명 및 조기 사망률을 감소시키고 장기 무병생존율을 보다 향상시킬 수 있는 적절한 방법이 연구되어야 할 것이다.

요 약

연구배경: All-trans RA는 비정상적인 전골수구로부터 선택적인 분화를 유도하여 빠른 시일내에 출혈경향이 교정되고, 골수저형성증으로 인한 감염증의 빈도를 줄임으로써 보다 높은 관해율을 유도할 수 있다는 장점이 있는 반면, 백혈구증다증으로 인한 출혈 및 leukostasis로 사망할 수 있다는 문제점이 있다. 따라서 급성 전골수구성백혈병에서 생존율에 크게 영향을 미치는 조기 사망률, 특히 all-trans RA 투여후 백혈구증다증에 의한 치명적인 합병증의 빈도를 감소시키기 위해 저용량 화학요법의 병행, all-trans RA 투여용량의 감소 및 백혈구분반술 등이 시도되고 있으나, 그 효과에 관해서는 아직까지 정립된 바 없다. 이에 저자 등은 급성 전골수구성백혈병으로 진단받은 환자를 대상으로 all-trans RA와 화학요법간의 치료반응을 비교 분석하고, all-trans RA 투여후 백혈구증다증이 동반된 환자에서 백혈구분반술 및 저용량 화학요법의 효과를 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1990년 3월부터 1994년 12월까지 연세대학 교 세브란스병원 혈액종양내과에 입원하여 급성 전골수구성백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행 받은 32례의 환자를 대상으로 하였다. 관해유도요법으로는 all-trans RA 혹은 화학요법(표준화된 TAD 병용요법)을 시행하였으며, all-trans RA 투여군에서는 초진 당시 혹은 치료 도중 백혈구증다증이 병발된 경우에는 백혈구분반술 혹은 저용량 화학요법을 시행하였다.

결과:

- 1) 급성 전골수구성백혈병 환자의 평균 연령은 36 ± 14(15~67)세, 남녀비는 1:2였다. All-trans RA를 투여한 경우는 13례(40.6%), 관해유도 화학요법이 시행된 경우는 19례(59.4%)였으며, 양군간의 연령,

임상상, 초진시 말초혈액 소견 및 골수검사 소견간의 유의한 차이는 없었다.

2) All-trans RA 치료군의 완전관해율은 9례(69.2%), 화학요법군의 완전관해율은 6례(31.6%)로 all-trans RA군에서 높은 관해율을 보였으며($P=0.036$), 치료중 DIC profile이 호전된 경우는 all-trans RA군에서 11례(84.6%)로 화학요법군에서의 7례(36.8%)에 비해 높은 빈도를 보였다($P=0.007$). 양군에서의 초기 사망률은 all-trans RA 치료군에서 3례(23.0%), 화학요법군에서는 7례(36.8%)로 차이는 없었다.

3) All-trans RA 치료군에서 백혈구증다증이 관찰된 경우는 10례(76.9%)로, 이중 7례(53.8%)에서는 백혈구분반술이 시행되었고, 3례(23.1%)에서는 저용량 화학요법이 추가되었다. 백혈구분반술을 시행 받았던 7례중 5례(71.4%)는 완전관해에 도달하였으나, 2례(28.6%)에서는 출혈로 인해 초기사망하였다.

4) All-trans RA 치료군에서의 1년-EFS은 $65.4 \pm 13.1\%$, 화학요법군에서는 $25.3 \pm 10.2\%$ 로, all-trans RA 치료군에서 보다 높은 생존율을 보였다($P=0.04$).

결론: 이상의 결과로 급성 전골수구성백혈병 환자의 관해유도시 초기에 DIC 소견을 정상화하고, 완전관해율을 높이는 측면에서 all-trans RA 사용의 의의가 있다 하겠으나, RA 투여에 의한 백혈구증다증에 대한 적절한 방침이 연구되어야 하겠다.

참 고 문 헌

- Stone RM, Mayer RJ: *The unique aspects of acute promyelocytic leukemia*. *J Clin Oncol* 8: 1913-1921, 1990
- Mayer RJ, Schiffer CA, Peterson BA: *Intensive postremission therapy in adults with acute non-lymphocytic leukemia using various dose schedules of ara-C: A progress report from the Cancer and Leukemia Group B*. *Semin Oncol* 14: 25-31, 1987
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: *Propo-*

- sals for the classification of acute leukemias*. *Br J Haematol* 33:451-455, 1976
- Golomb HM, Rowley JD, Vardiman J, Borrow J, Locker G, Krasnow S: *Partial deletion of long arm of chromosome 17. A specific abnormality in acute promyelocytic leukemia?* *Arch Intern Med* 136:825-828, 1976
- Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E: *Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17*. *Science* 249:1577-1580, 1990
- Castaigne S, Balirand N, de The H, Dejean A, Degos L, Chomienne C: *A PML/RAR alpha fusion transcript is constantly detected by RNA based polymerase chain reaction in acute promyelocytic leukemia*. *Blood* 79:3110-3115, 1992
- Grignani F, Fagioli M, Ferrucci F, Alcalay M, Pellicci PG: *The molecular genetics of acute promyelocytic leukemia*. *Blood Rev* 7:87-93, 1993
- Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu HX, Zhoa L, Gu LJ, Wang ZY: *Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia*. *Blood* 72:567-572, 1988
- Degos L, Chomienne C, Daniel MT, Berger R, Dombert H, Fenaux P, Castaigne S: *Treatment of first relapse of acute promyelocytic leukemia using all-trans retinoic acid: A model for differentiation therapy*. *Lancet* 336:1440-1441, 1990
- Grignani F, Fagioli M, Alcalay M, Longo L, Pandolfi PP, Donti E, Biondi A, Coco FL, Pellicci PG: *Acute promyelocytic leukemia: From genetics to treatment*. *Blood* 83:10-25, 1994
- Fenaux P, Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, Guerci A, Duarte M, Daniel MT, Bowen D, Huebner G, Bauters F, Fegueux N, Fey M, Sanz M, Lowenberg B, Maloisel F, Auzanneau G, Sadoun A, Gardin C, Bastion Y, Ganser A, Jacky E, Dombret H, Chastang C, Degos L: *Effect of all-trans retinoic*

- acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood* 82:3241-3249, 1993
- 12) Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon F: Acute promyelocytic leukemia. Results of treatment with daunorubicin. *Blood* 41:489-494, 1973
- 13) Kantarjian H, Keating M, Walters R: Acute promyelocytic leukemia. MD Anderson Hospital experience. *Am J Med* 80:789-794, 1986
- 14) Cunningham I, Gee T, Reich L, Kempin S, Naval A, Clarkson B: Acute promyelocytic leukemia: Treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood* 73:1116-1123, 1989
- 15) Fenaux P, Tertian G, Castaigne S, Tilly M, Leverger G, Bauters F, Marty M: A randomized trial of amsacrine and rubidazone in 39 patients with acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 9:1556-1561, 1991
- 16) Head DR, Kopecky KJ, Willman C, Appelbaum FR: Treatment outcome with chemotherapy in acute promyelocytic leukemia: The Southwest Oncology Group(SWOG) experience. *Leukemia* 8:38-41, 1994
- 17) Frankel SR: Acute promyelocytic leukemia: New insights into diagnosis and therapy. *Hematol-oncol Clin N Am* 7:109-156, 1993
- 18) Fenaux P: Management of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 50:65-73, 1993
- 19) Frankel SR, Eardley A, Heller G, Berman E, Miller WH Jr, Dmitrovsky E, Warrell RP Jr: All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: Results of the New York study. *Ann Int Med* 120:278-286, 1994
- 20) Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Berger R, Fenaux P, Degos L: All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Blood* 76:1704-1709, 1990
- 21) Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr: The retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Ann Int Med* 117:292-296, 1992
- 22) Degos L: Is acute promyelocytic leukemia a curable disease? Treatment strategy for a long-term survival. *Leukemia* 8:6-8, 1994
- 23) Warrell RP Jr, Maslak P, Eardley A, Heller G, Miller WH Jr, Frankel SR: Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: An update of the New York experience. *Leukemia* 8:33-37, 1994
- 24) Castaigne S, Lefebvre P, Chomienne C, Suc E, Rigal-Huguet F, Gardin C, Delmer A, Archimbaud E, Tilly H, Janvier M, Isnard F, Travade P, Montfort L, Delannoy A, Rapp MJ, Christian G, Montastruc M, Weh H, Fenaux P, Dombert H, Gourmel B, Degos L: Effectiveness and pharmacokinetics of low-dose all-trans retinoic acid($25\text{mg}/\text{m}^2$) in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 82:3560-3563, 1993
- 25) Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, Warrell RP Jr: Early mortality and retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: Impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR- α isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 84:3843-3849, 1994
- 26) Castaigne S, Chomienne C, Fenaux P, Daniel MT, Degos L: Hyperleukocytosis during all-trans retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Blood* 76:260-262, 1990
- 27) Huang ME, Ye YC, Chen SR: All-trans retinoic acid with or without low dose cytosine arabinoside in acute promyelocytic leukemia: report of 6 cases. *Chin Med J* 100:949-953, 1987
- 28) Warrell RP Jr, Wang ZY, Degos L: Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 329:177-189, 1993

- 29) Fenaux P, Degos L: *Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid.* Leuk Res 15:655-671, 1991
- 30) Warrell RP Jr: *Retinoid resistance in acute promyelocytic leukemia: New mechanisms, strategies, and implications.* Blood 82:1949-1953, 1993
- 31) Delva L, Cornic M, Balitrand N, Guidez F, Miclea JM, Delmer A, Teillet F, Fenaux P, Castaigne S, Degos L, Chomienne C: *Resistance to all-trans retinoic acid(ATRA) therapy in relapsing acute promyelocytic leukemia: Study of in vitro ATRA sensitivity and cellular retinoic acid binding protein levels in leukemic cells.* Blood 82:2175-2181, 1993
- 32) Tallman MS, Kwaan HC: *Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia.* Blood 79:543-553, 1992
- 33) Rodeghiero F, Castaman G: *The pathophysiology and treatment of hemorrhagic syndrome of acute promyelocytic leukemia.* Leukemia 8:20-26, 1994
- 34) Wang ZY, Degos L: *Retinoic acid in hematological malignancies.* Leukemia 8:1074-1091, 1994
- 35) Fenaux P, Castaigne S, Chomienne C, Dombret H, Archimbaud E, Duarte M, Lamy T, Tilly H, Guerci A, Maloisel P, Bordessoule D, Sadoun A, Tiberghien P, Fegueux N, Daniel MT, Degos L: *All-trans retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and prolonged remissions in new diagnosed acute promyelocytic leukemia.* Blood 80:2176-2181, 1993
- 36) Fenaux P, Chastang C, Degos L: *Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia by a combination of all-trans retinoic acid and chemotherapy.* Leukemia 8:42-47, 1994
- 37) Chen Z, Xue Y, Zhasng R: *A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid treated acute promyelocytic leukemia patients.* Blood 78:1413-1418, 1991
- 38) Warrell RP Jr, Frankel SR, Miller WH: *Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin(all-trans retinoic acid).* N Engl J Med 324:1385-1391, 1991
- 39) Kantarjian H, Keating M, Walters R, Smith T, McCredie K, Freireich E: *Role of maintenance chemotherapy in acute promyelocytic leukemia.* Cancer 59:1258-1265, 1987
- 40) Miller WH Jr, Kakizuka A, Frankel SR: *Reverse transcriptase polymerase chain reaction for the rearranged retinoic acid receptor- α of acute promyelocytic leukemia clarifies diagnosis and detects minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia.* Proc Natl Acad Sci USA 89:2694-2699, 1992