

급성림프구성백혈병 환자의 관해유도 치료 중 덱사메타손 투여기간의 단축이 관해유도율 및 합병증 발생에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 한림대학교 의과대학 소아과학교실*

이재욱 · 이광희 · 권영주 · 이대형* · 정낙균 · 정대철 · 조 빈 · 김학기

The effects of shortened dexamethasone administration on remission rate and potential complications during remission induction treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia

Jae Wook Lee, M.D., Kwang Hee Lee, M.D., Young Joo Kwon, M.D.
Dae Hyoung Lee, M.D., Nak Gyun Chung, M.D., Dae Chul Jeong, M.D.
Bin Cho, M.D., and Hack Ki Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Hallym University, Seoul

Purpose : Due to its high potency against leukemic blasts, our institution has opted for the use of dexamethasone during acute lymphoblastic leukemia (ALL) remission induction, but in our most recent treatment protocol, CMCPL-2005, we shortened the length of steroid treatment from 4 to 3 weeks. We compared both the rates of remission induction and significant complications observed during induction with CMCPL-2005, with those noted for our previous protocol, CMCPL-2001.

Methods : We retrospectively reviewed the records of patients diagnosed with ALL from January, 2001 to December, 2006 at the Department of Pediatrics, St. Mary's Hospital, the Catholic University of Korea. Data concerning age, sex, WBC count at diagnosis, immunophenotype, cytogenetic traits, and risk group were collected for each patient. Results of remission induction treatment were compared between the two patient groups. Infection and other major complications resulting from treatment were investigated according to NCI toxicity criteria.

Results : A total of 141 and 88 patients received remission induction under CMCPL-2001 and CMCPL-2005 respectively. In the CMCPL-2001 group, 136 (96%) achieved complete remission while 82 (93%) achieved CR in the CMCPL-2005 group. Patients in the CMCPL-2005 group were more likely to undergo remission induction without experiencing major complications. However, with regards to steroid related toxicities such as infection, no significant differences were noted.

Conclusion : We shortened the length of steroid administration from four to three weeks, yet found the remission induction rate to be comparable to that of our previous regimen. However, rates of steroid related toxicities such as infectious complications remain unchanged despite shortened exposure to dexamethasone. (*Korean J Pediatr* 2007;50:1217-1224)

Key Words : Acute Lymphoblastic Leukemia, Remission induction, Dexamethasone

서 론

급성림프구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)은

소아 혈액종양 중 가장 유병률이 높은 질환으로 여러 예후 인자의 분석을 통한 위험군의 구분과 이러한 위험군에 따른 적합한 병합 화학요법을 시행함으로써 치료 성적이 꾸준히 향상되고 있으며¹⁾, 5년 생존율이 80% 정도로 보고되고 있다²⁾. ALL 치료에서 관해 유도 항암화학요법은 체내의 백혈병세포를 99% 이상 제거하고 정상적인 조혈기능을 회복시키는 것이 주된 목적이다. 관해유도에 투여되는 주 항암제는 프레드니솔론(prednisolone) 또는 덱사메타손(dexamethasone)과 같은 스테로이드 호르몬과 빈크리스틴

접수 : 2007년 9월 10일, 승인 : 2007년 10월 10일

책임저자 : 권영주, 가톨릭대학교 성모병원 소아청소년과

Correspondence : Young Joo Kwon, M.D.

Tel : 02)3779-1206, Fax : 02)783-2589

E-mail : dine0110@catholic.ac.kr

(vincristine), 그리고 추가적으로 아스파라기나제(asparaginase) 또는 anthracycline계열 약제이다²⁾. 이 중 스테로이드는 백혈병세포에 대해 중요한 항암작용을 하는 약제로서 치료기관별로 프레드니솔론 또는 텍사메타손을 관해유도 및 강화요법 중에 투여한다. 텍사메타손은 프레드니솔론에 비해 여섯 배에서 아홉 배 더 강한 항염증작용을 가지고 있고 백혈병 세포에 대한 독성도 시험관내 실험에서 다섯 배에서 여섯 배 더 높은 것으로 알려져 있다³⁾. 또한 텍사메타손은 프레드니솔론보다 중추신경계로 침투율이 높아 관해유도 후 중추신경계의 재발을 억제하는데 더 유용하다⁴⁾. 하지만 고용량의 텍사메타손은 정상세포에도 높은 독성을 보일 수 있어 항암치료 중 비만, 혈당 불내성, 고혈압, 그리고 면역억제에 의한 감염을 초래 할 수 있다⁵⁾. 가톨릭대학교 성모병원에서는 텍사메타손이 백혈병세포에 대하여 효율적인 세포독성을 나타냄을 고려하여 ALL 치료의 기본약제로 투여 하고 있으나, 프레드니솔론에 비해 치료 중 또는 치료종결 후 합병증의 발생이 증가할 우려가 있어 2005년 이후부터 이전의 병합요법지침(CMCPL-2001)에 비해 관해유도시 텍사메타손 사용기간을 일주일 단축한 병합요법지침(CMCPL-2005)을 치료지침으로 사용하였다. 이에 저자들은 관해유도 기간 중 텍사메타손 투여기간의 단축이 관해유도율 및 주요 합병증 발생률에 미치는 영향을 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 관해유도 지침

가톨릭대학교 성모병원 소아과에서 2001년 1월부터 2006년 12월까지 ALL로 진단받은 환아들의 기록을 후향적으로 조사·분석하였다. 2001년 1월부터 2004년 12월까지 ALL로 진단받은 환아들은 CMCPL-2001지침 하에 관해유도를 받았고 이 환아들은

CMCPL-2001군으로 정의하였다. 2005년 이후에 진단받은 환아들은 CMCPL-2005지침 하에 관해유도를 받았으며 이 환아들을 CMCPL-2005군으로 정의하였다(Table 1). 두 지침 모두 ALL 진단 시 척수강 내 항암요법을 시행하고 관해유도 시작 전 7일간 전처치 기간(prephase)동안 텍사메타손을 투여 후 관해유도를 시작하였으나, CMCPL-2001에서는 전처치를 포함하여 관해유도 기간 동안 텍사메타손을 총 4주 사용한 반면에 CMCPL-2005에서는 한 주 짧은 3주 사용 후 일주간에 걸쳐 급격히 감량-중단하였다(Table 1). CMCPL-2001에서는 다우노루비신(daunorubicin)을 관해유도 1일과 8일에 총 2회 투여한 반면 CMCPL-2005에서는 관해유도 1일에 1회 투여하였다. 또한 CMCPL-2001의 경우 고위험군의 경우 관해유도 1일에 시클로포스파미드(cyclophosphamide)를 투여하였으나 CMCPL-2005의 경우 위험군에 따라 관해유도 항암제에 차이를 두지 않았고 시클로포스파미드를 투여하지 않았다. 척수강 내 항암요법의 경우 CMCPL-2001의 경우 1회 실시한 것에 반해, CMCPL-2005의 경우 관해유도 기간 동안 2회 또는 4회 실시하였다(Table 1).

대상 환아에 대한 기초 자료로 나이, 성별, 진단 당시 백혈구 수, 면역 표현형, 세포 유전학적 특징, 및 위험군 분류에 대해 조사하였다(Table 2, 3). 각 지침에서 상이한 위험군을 교정하기 위하여 CMCPL-2001지침의 표준위험군(standard risk group)과 중간위험군(intermediate risk group), 그리고 CMCPL-2005 지침의 저위험군(low risk group)과 표준위험군(standard risk group)을 저위험군으로(lower risk group) 통합하여 정의하였다. CMCPL-2001 지침의 고위험군(high risk group)과 최고위험군(extremely high risk group), 그리고 CMCPL-2005 지침의 고위험군(high risk group)과 최고위험군(very high risk group)을 고위험군으로(higher risk group) 통합하여 정의하였다.

Table 1. Remission Induction Protocol for CMCPL-2001 and CMCPL-2005

	CMCPL-2001	CMCPL-2005
Prephase	Dex 8 mg/m ² for 1 week IT-MTX on 1st day*	Dex 8 mg/m ² for 1 week Triple intrathecal chemotherapy on 1st day [†]
Induction therapy	Standard and intermediate risk: Dex 8 mg/m ² days 1-21 Vcr 1.5 mg/m ² days 1, 8, 15, 22 Daun 45 mg/m ² days 1, 8 [‡] Asp 6,000 u/m ² days 2, 4, 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20 High and Extremely high risk: Same as above with the addition of Cyclo 1,200 mg/m ² on day 1	Dex 8 mg/m ² days 1-14 Vcr 1.5 mg/m ² days 1, 8, 15, 22 Daun 45 mg/m ² day 1 Asp 6,000 u/m ² days 2, 4, 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20 IT-MTX days 1, 22 for CNS (-) disease Triple IT days 1, 8, 15, 22 for CNS (+) disease

Abbreviations : Dex, dexamethasone; Vcr, vincristine; Daun, daunorubicin; Asp, asparaginase; Cyclo, cyclophosphamide; IT-MTX, intrathecal methotrexate

*Triple intrathecal chemotherapy for less than 2 years old: methotrexate, cytarabine, hydrocortisone

[†]Methotrexate, cytarabine, hydrocortisone

[‡]Daunorubicin on day 8 not given if ANC<500/m³

Table 2. Risk Group Stratification for CMCP-2001

Risk Group	Criteria
Standard	All of the following: Age 1-5 Initial WBC count <20,000/mm ³ Good prephase steroid response (PB blast <1,000/mm ³) No MLL, BCR/ABL or t(1;19) translocation No T cell, No biphenotype leukemia CR on day 28-35
Intermediate	Same as above except, Age 6-9 or Initial WBC count 20,000-50,000/mm ³
High	One of the following: Age 10-14 Initial WBC count 50,000-100,000/mm ³ Poor prephase steroid response T-cell ALL CNS leukemia at diagnosis
Extremely high	One of the following: Age <1 or ≥15 MLL, BCR/ABL, t(1;19) translocation or hypodiploidy of <45 Initial WBC count ≥100,000/mm ³ Failed remission induction (BM blasts ≥5% at day 28-35) Biphenotype leukemia

Table 3. Risk Group Stratification for CMCP-2005

Risk group	Criteria
Low	All of the following: Age ≥1 and <10 Initial WBC count <50,000/mm ³ Trisomy 4, 10, 17 or TEL/AML1 Good prephase steroid response No MLL, BCR/ABL or t(1;19) translocation No hypodiploidy <45
Standard	Same as above except lack of Trisomy 4, 10, 17 or TEL/AML1 translocation
High	One of the following: Age ≥10 and <15 Initial WBC count 50,000-100,000/mm ³ CNS leukemia or testicular involvement Poor prephase steroid response t(1;19) or MLL translocation
Very high	One of the following: Age <1 or ≥15 Initial WBC count >100,000/mm ³ BCR/ABL translocation Hypodiploidy of <45 Failed remission induction

2. 관해유도 결과 및 합병증의 분석

각 CMCP-2001 및 CMCP-2005군의 관해유도 결과를 분석하였다. 완전관해는 말초혈액 소견이 정상으로 회복되고 골수검사에서 모세포가 5% 미만인 경우를 기준으로 정의하였고, 골수검사에서 5% 이상 모세포가 존재하는 경우는 관해실패로 정의하였다. 전처치 기간 동안 스테로이드에 대한 반응을 분석하였는데, 7일간 스테로이드 전처치 투여 후 말초혈액 내 모세포가 1,000/mm³ 미만으로 감소한 경우를 양호반응(good response), 이상인 경우를 불량반응(poor response)으로 정의하였다.

관해유도를 위한 입원기간동안 치료로 인한 합병증에 대해서도 조사하였다. 체중 변화는 관해유도 시작과 끝났을 때 체중의 차이를 토대로 계산하였다. 감염성 합병증은 원인이 밝혀지지 않은 열(undefined fever), 임상적으로 진단된 감염(clinically diagnosed infection, CDI), 그리고 미생물학적으로 진단된 감염(microbiologically diagnosed infection, MDI)으로 분류하였다. 그 외 간독성, 신경계, 위장관계, 내분비계 등의 관해유도와 연관된 다른 합병증은 미국 National Cancer Institute(NCI)의 독성기준을 토대로 조사하였고 간독성은 NCI 독성등급 4, 그 외 다른 합병증은 NCI 독성등급 2 이상을 유의한 합병증으로 판단하였다. 관해유도 기간 동안 체중 변화에 대해서도 합병증의 한 항목으로 조사하였다. CMCP-2001 및 CMCP-2005군의 환자 특성, 관해 유도율, 합병증 발생률의 비교를 위한 통계분석에는 chi-square test를 사용하였고 관해 유도 후 평균 체중 변화의 분석은 t-test를 사용하였으며 통계적 유의수준은 P<0.05로 하였다.

결 과

1. 대상

2001년 1월부터 2004년 12월까지 총 141명의 새로 진단된 ALL 환아가 CMCP-2001 지침 하에 관해유도를 받았으며, 2005년 1월부터 2006년 12월까지 총 88명이 CMCP-2005지침 하에 관해유도를 받았고 본 연구의 조사, 분석 대상이 되었다.

2. 환자의 특성

CMCP-2001 관해유도를 받은 141례(남아 78, 여아 63)의 진단 당시 나이의 중앙값은 4세(범위 3개월-15세), 진단 시 백혈구 수의 중앙값은 10,700/mm³(범위 900-1,121,000/mm³)이었다. 대부분의 환자(77%)는 50,000/mm³ 미만의 백혈구 수를 보였다. 진단 시 중추신경계 침범을 보인 경우가 12례 있었고 면역표현형에서 T 세포 8례, biphenotype 6례를 제외한 나머지는 B 전구세포 계열이었다. 염색체 이상 중 예후 불량인자로 판단되는 t(4;11), t(1;19), t(9;22)는 8례에서 발견되었다. 대상 환자 중 69례(49%)는 저위험군, 72례(51%)는 고위험군이었다.

CMCP-2005 관해유도를 받은 88례(남아 52, 여아 36)의 진

단 당시 나이의 중앙값은 5세(범위 3개월-16세), 진단 시 백혈구 수의 중앙값은 15,295/mm³(범위 1,360-782,700/mm³)이었다. 진단 시 중추신경계의 침범은 4례에서 확인되었고, 면역표현형은 B 전구세포 계열 77례, T 세포 계열 5례, biphenotype 6례였다. 예후 불량인자에 포함되는 t(4;11), t(1;19), t(9;22)는 17례에서 확인되었다. 대상 환자 중 34례(39%)는 저위험군, 54례(61%)는 고위험군이 Very high였다.

성별, 진단 시 백혈구 수, 중추신경계 침범, 면역표현형에 대해서는 두 군 간의 유의한 차이는 없었으나($P>0.05$), 저위험군에 해당하는 1세 이상, 10세 미만 환아들은 CMCPL-2001군에 많았고, 고위험군에 해당하는 10세 이상 환아들은 CMCPL-2005군에 많았다($P=0.0001$). 또한, 예후 불량인자로 분류된 염색체 전이는 CMCPL-2005군에서 통계적으로 유의하게 많았다($P<0.0001$).

관해유도 전 일주일간 스테로이드 전처치로 말초혈액 내 모세포가 1,000/mm³ 미만의 양호반응을 보인 경우는 CMCPL-2001군이 132례(94%), CMCPL-2005군이 81례(92%)로 스테로이드에 대한 반응은 두 군 간 유의한 차이가 없었다($P=0.67$, Table 4).

Table 4. Patient Characteristics

	CMCPL-2001		CMCPL-2005		P value
	n	%	n	%	
Total No. of Patients	141		88		
Age, years					
<1	5	3	4	5	0.56
≥1, <10	111	79	54	61	0.0001
≥10	25	18	30	34	0.0001
Sex					0.41
Male	78	55	52	59	
Female	63	45	36	41	
WBC count (/mm ³)					
<50,000	108	77	67	76	1.0
≥50,000, <100,000	17	12	7	8	0.20
≥100,000	16	11	14	16	0.18
CNS (+)	12	9	4	5	0.18
Immunophenotype					
B lineage	127	90	77	88	0.48
T lineage	8	6	5	5	1.0
biphenotype	6	4	6	7	0.22
Chromosomal abnormalities	8		17		<0.0001
t(4;11)	1	0.7	5	6	
t(1;19)	4	3	5	6	
t(9;22)	3	2	7	8	
Risk Group					0.055
Lower*	69	49	34	39	
Higher†	72	51	54	61	

*Lower risk group :

For 2001 protocol group: standard, intermediate risk patients

For 2005 protocol group: low, standard risk patients

†Higher risk group :

For 2001 protocol group: high, extremely high risk patients

For 2005 protocol group: high, very high risk patients

3. 치료 성적

관해유도 후의 완전관해율은 두 군에서 비슷하였다. CMCPL-2001군에서는 136례(96%)가 완전관해되었고, 1례는 관해실패, 4례는 치료 중 사망하였다. 사인은 녹농균(*P. aeruginosa*)에 의한 패혈증, 전신적 아스페질러스균증(*A. fumigatus*), 진균성 폐렴에 의한 급성 폐출혈, 그리고 원인 불명의 패혈증으로 각각 1례이었다. CMCPL-2005군에서는 82례(93%)가 완전관해되어 CMCPL-2001군과 유의한 차이가 없었다($P=0.08$). 관해되지 못한 6례 중 4례는 관해실패였고, 2례는 원인 불명의 패혈증으로 치료 중 사망하였다(Table 5).

4. 합병증

관해유도 당시 감염, 신경계, 위장관계, 심혈관계 등의 합병증 중 1개 이상의 합병증을 보인 경우가 CMCPL-2001군에서는 83례(59%), CMCPL-2005군에서는 39례(44%)로 텍사메타손을 일주일간 덜 투여한 CMCPL-2005군에서 관해기간 중 합병증의 발생율이 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.005$).

그러나 발열을 동반한 감염은 CMCPL-2001군에는 49례(35%), CMCPL-2005군에는 28례(32%)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.5$). CMCPL-2001군에서는 미생물학적으로 확진된 감염이 총 6례가 있었고 확인된 원인 균주로는 *P. aeruginosa* 3례, *A. fumigatus* 1례, *S. aureus* 1례, *A. baumannii* 1례였다. 반면에 CMCPL-2005군에서는 *P. aeruginosa*에 의한 미생물학적으로 확진된 감염이 1례 있었다.

스테로이드와 연관된 합병증 중 대사성 합병증의 경우 CMCPL-2001군에서 11례가 발생하였고 이중 7례는 고혈당인 반면에 CMCPL-2005군에서 발생한 대사성 합병증 2례 중 고혈당을 나타낸 경우는 없었다($P=0.03$). 또한 CMCPL-2001군에서 심혈관계 합병증을 나타낸 4례가 모두 지속적인 고혈압을 보였지만 CMCPL-2005군에서는 고혈압 등 심혈관계 합병증은 보이지 않았고, CMCPL-2001군에서 위장관계 합병증을 보인 13례 중 5례에서 위염이 있었지만 CMCPL-2005군에서는 위장관계 합병증을 보인 5례 중 위염은 없었다. 이러한 고혈압과 위염의 발병률은 통계적으로 유의한 차이는 없었다. CMCPL-2001군 중 관해유도 시작과 끝의 체중이 기록된 125례의 평균 체중변화는 +2.8%(-28~+40%)였고, CMCPL-2005군 환자 중 관해유도 시작과 끝의 체

Table 5. Results of Remission Induction

	CMCPL-2001		CMCPL-2005	
	n	%	n	%
Final result				
CR	136	96	82	93
PR	1	1	4	5
expired	4	3	2	2

Table 6. Complications during Remission Induction

	CMCPL-2001		CMCPL-2005		P value
	n	%	n	%	
At least 1 major complication during RI	83	59	39	44	0.005
No major complication during RI	58	41	49	56	
Complications					0.50
infection	49		28		
hepatic	7		8		
neurologic	18		8		
gastrointestinal	13		5		
pulmonary	5		1		
hemorrhage	4		1		
coagulopathy: DIC*	22		6		0.02
metabolic	11		2		0.049
pain	4				
dermatologic	3				
cardiovascular	4				
endocrine	1				
ocular			2		
genitourinary			1		
% weight change (range) [†]	+2.8		+0.4		0.09
	(-28 to +40)		(-19.8 to +18.5)		

*increased fibrin split products or D-dimer necessary for diagnosis
[†]% weight change=[(Weigh end-Weight start)/Weight start]×100³⁾

Table 7. Infectious Complications during Remission Induction

	CMCPL-2001		CMCPL-2005		P value
	n	%	n	%	
Infection	49	35	28	32	0.50
undefined fever	34		17		
clinically diagnosed infection	9		10		
microbiologically diagnosed infection	6		1		

중이 기록된 82례의 평균 체중변화는 +0.4%(-19.8~+18.5%)로 CMCPL-2001군의 체중변화가 더 컸지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

그 외 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC), 대사성 합병증은 CMCPL-2001군에서 통계적으로 유의하게 많았지만 다른 합병증에 대해서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 6, 7).

고 찰

소아 ALL에서 관해유도 기간 동안 스테로이드 사용에 대해 여러 연구가 있었지만 스테로이드 투여기간에 대한 연구보다는 텍

사메타손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 등 여러 스테로이드 종류 중 어느 스테로이드가 ALL 관해유도에 제일 적합한지에 대한 연구들이 이루어졌다⁶⁻¹⁰⁾. Hurwitz 등⁶⁾과 Mantadakis 등⁷⁾은 프레드니솔론보다 반감기나 작용시간이 긴 텍사메타손을 사용할 경우 세균성 및 진균성 패혈증 등의 감염성 합병증이 증가하고 이로 인해 프레드니솔론 사용 시 보다 오히려 관해유도율이 낮다는 의견을 제시하였다. Igarashi 등⁸⁾은 프레드니솔론 대신 텍사메타손을 관해유도 및 강화요법에 사용 시 6년 생존율에 차이가 없는데 비해 스테로이드로 인한 합병증은 증가하기 때문에 텍사메타손은 중추신경계 재발의 가능성이 높은 일부 환아에만 적용할 것을 추천하였다.

그러나 다른 많은 연구에서 텍사메타손의 장기적인 항백혈병 작용의 우수성을 보고하였는데, Bostrom 등⁹⁾은 관해유도 시 프레드니솔론 대신 텍사메타손을 사용함으로써 6년 생존율을 향상시킬 수 있었고 감염성 합병증의 발생은 차이가 없었다고 보고하였다. Yetgin 등¹⁰⁾은 프레드니솔론 대신 고용량 메틸프레드니솔론을 사용하여 고위험 환아군의 향상된 8년 생존율을 확인하였다. 이러한 고용량 스테로이드의 효과는 관해유도 뿐만 아니라 관해 후 치료에서도 입증되었는데, Silverman 등¹¹⁾은 관해 후 강화요법에 텍사메타손을 사용함으로써 장기생존율은 향상되고 중추신경계 재발율은 감소함을 확인하였다. 고용량 스테로이드는 모세포 내 글루코코르티코이드 수용체의 감소로 인한 스테로이드-저항성을 지닌 고위험군 환아의 경우에서도 모세포의 저항을 극복함으로써 최대의 효과를 나타내며 중추신경계 재발을 감소시켜 장기생존율을 향상시키는 것으로 알려져 있다^{12, 13)}.

본 연구에서는 다른 스테로이드에 비해 텍사메타손의 우수한 항백혈병 특성을 감안하여 관해유도 시 텍사메타손을 8 mg/m²로 투여하고 있으며 총 투여기간 중 일주일은 스테로이드에 대한 초기반응을 평가하기 위한 전처치 기간으로 할당하고 있다. 관해유도 시작 전에 스테로이드를 일주일 투여 후 말초 혈액에서 모세포의 반응을 확인하는 것은 장기생존 예측불량군의 감별에 유용하며¹⁴⁻¹⁶⁾ 본 연구 기관의 치료지침에서도 이러한 치료 초기반응을 위험군 분류의 하나의 기준으로 사용하였다.

CMCPL-2005 치료지침부터 관해유도 치료기간 중 텍사메타손의 사용을 4주에서 3주로 단축한 목적은 일차적으로는 기존 CMCPL-2001의 관해유도 성적과 동등한 관해유도율을 지향하면서도 이차적으로는 짧아진 스테로이드의 투여기간만큼 관해유도 기간 중 감염 및 기타 중증합병증의 발생을 감소시키고자 함이었다.

우선 전자부터 보면 CMCPL-2005의 관해유도율은 93%로 CMCPL-2001의 96%와 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 각 지침의 대상 환아군을 보면 CMCPL-2005 환아군은 CMCPL-2001 환아군에 비해 10세 이상 환아, 그리고 예후 불량 염색체 전위 보유자가 유의하게 많았다. 즉, CMCPL-2005 환아군에서 고위험군 환아가 더 많았음에도 불구하고 CMCPL-2001과 유사한 관해유도율을 보인 점은 주목할 만하다. 소아 ALL에 대한 대부분 다기관 연구들은 사용하는 스테로이드의 종류에는 차이가 있지만 투

여기간은 일정하며 관해유도 시 4주 이상 스테로이드 사용 후 감량하는 지침을 사용 한다^{9, 11, 16}. 하지만 본 연구에서는 스테로이드 사용을 1주간 진치치 단계를 포함해서 총 3주 사용해도 4주 이상 스테로이드를 투여한 지침과 동등한 관해유도율이 나타나는 것을 확인하였다. 관해유도의 목적은 환자의 체내 존재하는 백혈병 세포를 99% 이상 제거하는 것인데² 본 연구는 병합화학요법에 사용되는 스테로이드의 투여기간을 3주로 지정하여도 이 목적을 달성할 수 있는 가능성을 제시하였다. 소아 ALL의 치료에 있어서 흥미로운 점 중 하나는 Gaynon 등¹⁷이 제시한 장기치료에서 '역전' 현상이다. 즉, 고위험군 환아들이 관해유도 후 여러 강화요법을 적극적으로 시행받은 후 장기 예후는 관해유도 후 덜 적극적인 치료를 받은 표준 위험군 환아들보다 장기간 예후가 더 좋을 수 있음을 확인하였다. 그 외 Hann 등¹⁵과 Reiter 등¹⁶도 관해유도 후 적합한 강화요법을 시행하는 것이 고위험군 뿐만 아니라 저위험군 환아에서도 장기 예후를 향상시킬 수 있다고 제시하였다. 이러한 의견들을 토대로 모든 위험군에서 감염성 독성 등의 중증합병증을 최소화한 적절한 기간의 관해유도를 시행 후 각 위험군에 적합한 강화요법을 적극적으로 시행하는 것이 장기 예후를 증진시키는 방안이라 하겠다.

본 연구의 경우 스테로이드 사용기간을 일주일 단축했음에도 불구하고 감염성 합병증 등과 같은 중증 합병증 발생률은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, CMCPL-2005군은 관해유도 당시 입원기간을 지연시키는 큰 합병증 없이 관해유도를 받을 가능성이 CMCPL-2001군보다 통계적으로 유의하게 높았다 ($P=0.005$). 또한 스테로이드 사용과 연관된 고혈당 발생률도 CMCPL-2005군에서 유의하게 낮았다. 그 외 스테로이드와 연관된 합병증으로 알려진 고혈압, 위염, 체중변화 등에서는 의미 있는 차이를 확인하지 못했다.

CMCPL-2005군이 NCI 독성기준 분류에 따른 감염성, 신경계, 위장관계 등의 합병증 발생 가능성이 CMCPL-2001군에 비해 낮았지만 이러한 중증합병증 없이 관해 유도를 받은 것으로 분류된 많은 환아들이 관해유도 기간 중 grade 2-3의 간독성을 보였다. 하지만 CMCPL-2001과 CMCPL-2005 두 군 모두에서 60%이상 환아들이 grade 2 이상의 간독성을 보였기 때문에 두 군간에 약물 또는 수술적 처치가 필요한 합병증 또는 입원기간을 연장시키는 중증합병증 발생의 차이를 명확히 하려고 간독성은 grade 4만을 유의한 간독성으로 간주하였다.

연구의 제한사항은 크게 두 가지로 첫째, 관해유도 시 스테로이드 투여기간의 단축을 중심으로 관해유도율 및 합병증 등을 조사하였는데 CMCPL-2001과 CMCPL-2005지침은 텍사메타손의 투여기간 외에도 여러 다른 점이 있다. CMCPL-2005에서는 다우노루비신을 1회 생략하였고 고위험군에게 투여되었던 시클로포스파미드도 생략하였다. 척수강 내 메토틀렉세이트(methotrexate) 투여도 CMCPL-2001에서는 진단 시 1회 투여하였지만 CMCPL-2005에서는 적어도 관해유도 1일과 22일, 즉, 2회 투여하였다. 둘째, 연구기간을 관해유도를 위한 입원기간으로 지정하였기 때문에

짧은 기간 동안 발병하지 않는 스테로이드로 인한 장기합병증에 대해 분석하지 못하였다. Mattano 등¹⁸은 장기 추적검사에서 스테로이드를 고용량으로 투여받은 환아 중 ALL 진단 시 10세 이상인 환아들이 골 괴사 발생의 위험이 높다고 보고하였다. Waber 등¹⁹은 강화 및 유지요법 시 텍사메타손을 투여받은 환아들이 프레드니솔론으로 치료받은 환아들에 비해 추적검사에서 인지기능의 장애를 보일 가능성이 더 높다고 지적하였다. CMCPL-2005군은 CMCPL-2001군에 비해서 10세 이상의 환아들이 유의하게 많았다. 이러한 고 연령 환아군의 골 괴사 발생률 및 텍사메타손의 단축투여가 이에 미치는 영향 등은 더 장기적인 추적관찰이 필요할 것이다.

스테로이드가 ALL 관해유도에서 중추적인 역할을 하는 약제이며 글루코코르티코이드의 약리작용 상 백혈병 세포의 사멸을 위해서는 특정 혈중농도의 극치보다는 스테로이드의 지속적인 혈중농도 유지가 필요하기 때문에²⁰ 텍사메타손 사용기간 단축은 백혈병 세포 제거에 중요한 영향을 끼칠 수 있는 변경 사항이므로 대상 환아들의 장기생존율에 대한 조사가 필요하고 특히 관해기간이 짧고 예후가 불량한 필라델피아 염색체 양성 환아²¹, 연장아에 비해 스테로이드 내성이 강한 영아 ALL 환아²²의 스테로이드 단축 후 생존율에 대한 지속적인 검토가 필요하다.

결론적으로 본 연구에서는 CMCPL-2005지침 하에 관해유도 시 총 3주 동안 텍사메타손을 사용하여 일주일간 사용기간을 줄인 경우에도 기존의 치료지침과 동등한 높은 관해유도율을 확인하였으며 여러 스테로이드와 연관된 합병증의 감소를 확인할 수 있었으나 스테로이드의 투여기간을 단축하여 기대하였던 감염성 합병증 등 중증합병증의 감소는 관찰할 수 없었다. 본 연구는 관해유도 기간 동안의 짧은 상태를 분석한 것으로 향후 스테로이드가 장기적으로 미치는 영향에 대한 분석과 생존율에 미치는 영향에 대한 장기적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 소아 ALL 관해유도 시 스테로이드는 중추적인 역할을 하는 약제로 텍사메타손은 프레드니솔론에 비해 항백혈병 효과가 우수하지만 감염, 혈당 불내성, 골 괴사 등의 합병증의 가능성도 높다. 본원에서는 백혈병 세포에 대한 높은 항암효과를 고려하여 관해유도 시 텍사메타손을 사용했지만 이 약제에 의한 합병증 감소를 위해 2005년부터 시행한 치료지침(CMCPL-2005)에는 텍사메타손의 투여기간을 총 4주에서 3주로 일주일 단축해서 투여하였다. 이에 저자들은 수정한 치료지침의 관해유도율 및 주요 합병증 발생률을 기존지침(CMCPL-2001)의 성적과 비교 분석하기로 하였다.

방법 : 가톨릭대학교 성모병원 소아과에서 2001년 1월부터 2006년 12월까지 ALL로 진단 받은 환아들의 기록을 후향적으로 조사하였다. 2001년 1월부터 2004년 12월까지 기간 동안 ALL을 진단받은 환아들은 CMCPL-2001지침 하에 관해유도를 받았고

2005년 이후에 진단받은 환아들은 CMCPL-2005지침 하에 관해유도를 받았다. 대상 환아에 대한 기초자료로 나이, 성별, 진단 시 백혈구 수, 면역표현형, 세포유전학적 특징, 그리고 위험군 분류에 대해 조사하였다. 각 CMCPL-2001 및 CMCPL-2005군의 전처치 기간 동안의 스테로이드 투여에 대한 반응을 확인하고 관해유도 결과를 분석하였다. 관해유도를 위해 입원한 기간 동안 발생한 감염, 간독성, 신경계, 위장관계, 내분비계 합병증 등은 NCI 독성 기준분류를 토대로 조사하였다.

결 과 : 총 141명이 CMCPL-2001지침으로, 88명이 CMCPL-2005지침으로 관해유도를 받았다. 고위험군에 해당하는 10세 이상 환아, 예후 불량인자에 포함되는 염색체진위가 CMCPL-2005군에 유의하게 많았다. CMCPL-2001군에서는 총 132례(94%), CMCPL-2005군에서는 81례(92%)가 전처치 스테로이드에 양호한 반응을 보여 통계적인 차이는 없었고 관해유도 치료 후 시행한 골수검사에서도 CMCPL-2001군에서는 136례(96%), CMCPL-2005군에서는 82례(93%)가 완전관해를 보여 동등한 치료성적을 보였다. CMCPL-2005군이 신경계, 위장관계, 심혈관계 등의 스테로이드와 연관된 합병증 없이 관해유도를 받을 확률이 CMCPL-2001군보다 높았지만 감염성 합병증과 같은 중증합병증에 대해서는 두 군간에 차이가 없었다.

결 론 : 소아 ALL의 관해유도 치료지침에서 텍사메타손의 투여를 일주일 단축해도 기존의 4주간 스테로이드 투여방법과 동등한 관해 유도를 확인하였으나 감염성 합병증 등 스테로이드 투여와 연관된 합병증의 감소는 없었다.

References

- Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605-15.
- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
- Ito C, Evans WE, McNinch L, Coustan-Smith E, Mahmoud H, Pui CH, et al. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:2370-6.
- Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, Jacquillat C, Weil M, Pochedly C, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:269-75.
- Belgaumi AF, Al-Bakrah M, Al-Mahr M, Al-Jefri A, Al-Musa A, Saleh M, et al. Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin. *Cancer* 2003;97:2898-903.
- Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2000;88:1964-9.
- Mantadakis E, Danilatos V, Stiakaki E, Kalmanti M. Infectious toxicity of dexamethasone during ALL remission-induction chemotherapy: report of two cases and literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:27-35.
- Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 Protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:6489-98.
- Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003;101:3809-17.
- Yetgin S, Tuncer MA, Cetin M, Gumruk F, Yenicesu I, Tunc B, et al. Benefit of high-dose methylprednisolone in comparison with conventional-dose prednisolone during remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia for long-term follow-up. *Leukemia* 2003;17:328-33.
- Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-8.
- Schwartz CL, Thompson EB, Gelber RD, Young ML, Chilton D, Cohen HJ, et al. Improved response with higher corticosteroid dose in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:1040-6.
- Pui C-H. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995;332:1618-30.
- Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 1997;80:1717-26.
- Hann I, Vora A, Harrison G, Harrison C, Eden O, Hill F, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br J Haematol* 2001;113:103-14.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122-33.
- Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000;14:2223-33.
- Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3262-72.
- Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, Silverman LB, Schwenn M, Hurwitz CA, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:206-13.
- Estlin EJ, Ronghe M, Burke GA, Yule SM. The clinical and cellular pharmacology of vincristine, corticosteroids, L-

- asparaginase, anthracyclines and cyclophosphamide in relation to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2000;110:780-90.
- 21) Chung NG, Lee SJ, Kim SY, Jang PS, Cho B, Jeong DC, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2003;10:189-97.
- 22) Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33.