

Clinical Importance of Morphological Multilineage Dysplasia in Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia Related Changes

Sang Hyuk Park, M.D., Hyun-Sook Chi, M.D., Seo-Jin Park, M.D., Seongsoo Jang, M.D., and Chan-Jeoung Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : AML with myelodysplasia related changes (AML MRC) is known to show a poor prognosis compared with de novo AML, but controversies exist about the prognostic impact of multilineage dysplasia (MLD) among MRC. We investigated the prognostic impact of MLD in AML MRC.

Methods : A total of 357 patients newly diagnosed as AML at Asan Medical Center from January 2001 to December 2005 were analyzed. They were diagnosed and classified as AML with recurrent genetic abnormalities, AML MRC, and AML not otherwise specified (AML NOS). Prognostic markers including overall survival (OS) and event free survival (EFS) were obtained through retrospective analysis of electronic medical records.

Results : AML MRC patients showed a lower complete remission (CR) rate (44.7% vs. 64.9%, $P=0.002$) and shorter OS (297 vs. 561 days, $P=0.004$) and EFS (229 vs. 374 days, $P=0.004$) than AML NOS patients. Patients with MLD among AML MRC also showed a lower CR rate (37.7%, $P=0.001$) and shorter OS (351 days, $P=0.036$) and EFS (242 days, $P=0.076$) than AML NOS patients. However, among AML MRC patients, there were no differences in OS, EFS and CR between patients with and without MLD.

Conclusions : AML MRC patients showed a lower CR rate and shorter OS and EFS than AML NOS patients. AML MRC patients with MLD showed similar results and their prognosis was not different from those without MLD. MLD findings among AML MRC could be an independent poor prognostic factor in de novo AML. (*Korean J Lab Med 2010;30:231-8*)

Key Words : Prognosis, Multilineage, Dysplasia, AML, Myelodysplasia, Related, Changes

서 론

골수이형성관련 급성골수성백혈병(AML with myelodysplasia related changes, AML MRC)은 골수이형성증후군(MDS)의 병력 또는 MDS 관련 세포유전학적 이상 또는 2가지 이상의 계열에서 50% 이상의 이형성이 관찰되는 형태학적 다계열이형성(multilineage dysplasia, MLD)이 있는 환자에서 말초혈액 또는 골수천자의 모세포분율이 20%를 넘고 세포독성 치료의 병력이나 AML 관련 반복염색체이상(AML with recurrent genet-

ic abnormalities, AML RGA)이 없을 때 진단하게 된다. AML RGA에는 t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q22;q12), t(9;11)(p22;q23), t(6;9)(p23;q34), inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2), t(1;22)(p13;q13) 등이 속하며 MDS 관련 세포유전학적 이상에는 AML RGA에 해당하지 않는 염색체 이상이 3개를 초과하여 존재할 경우이거나 또는 5,7,9,11,13번 염색체의 장완 결실 또는 12번 염색체의 단완 결실 및 여러 가지의 균형 전좌(balanced translocation)가 속한다[1]. AML MRC는 심한 전혈구감소증을 잘 보이며 고령의 환자에서 흔하고 CD7, CD56 이상표현이 흔하다고 알려져 있으며 완전관해율이 다른 AML에 비해 낮고 고위험군 핵형 이상이 잘 동반되어 예후가 좋지 않다고 알려져 있다[1, 2]. MLD를 동반한 AML MRC의 경우에도 일반적으로는 좋지 않은 예후를 보이지만 고위험군 핵형 이상의 역할을 배제한 MLD의 독립적인 예후인자로서의 역할에 대해서는 논란이 있어 왔다. 이에 저자들은 단일기관에서 새로이 진단된 357명의 AML 환자를 대상으

Received : November 9, 2009
Revision received : March 23, 2010
Accepted : April 30, 2010

Manuscript No : KJLM09-131

Corresponding author : Hyun-Sook Chi, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center and
University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap 2-dong,
Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel : +82-2-3010-4502, Fax : +82-2-478-0884
E-mail : hschi@amc.seoul.kr

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

로 AML MRC 환자에서 MLD의 임상적 의의에 대해 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 분류, 치료 방법

2001년 1월부터 2005년 12월까지 울산의대 서울아산병원에서 AML로 처음 진단받은 357명의 환자들을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 2008년 개정된 WHO분류에 의해 AML RGA, AML MRC, 미분류 AML (AML not otherwise specified, AML NOS)로 분류하였으며[1] AML M3 (French American British, FAB 분류)를 제외한 환자들은 진단 후 cytarabine 100-200 mg/m²씩 제1일부터 7일간 계속 정주하고 idarubicin 12 mg/m²을 제1일부터 3일간 매일 정주하는 1차 관해유도치료를 받았고 치료 시작 14일째 시행한 골수검사에서 모세포분율이 5%를 넘는 경우 동일 용량으로 cytarabine은 5일, idarubicin은 2일간 투여하는 2차 관해유도치료를 받았다. 완전관해는 골수의 세포 밀도가 25% 이상을 나타내고 모세포분율이 5% 미만인 경우로 하였고 완전관해에 도달한 환자들은 cytarabine과 anthracycline으로 이루어진 3회의 공고요법을 시행 받았다. AML M3 환자들은 all-transretinoic acid에 기초한 항암요법을 시행 받았으며 HLA가 일치하는 공여자가 있는 젊은 환자의 경우에는 1차 완전관해 상태에서 골수이식을 시행 받았다.

2. 전체 환자 및 AML MRC 환자의 임상적 특성 및 예후

모든 환자들의 성별, 연령, FAB 분류, 진단 시 총 혈구 수, 모세포분율, 유세포검사 결과, 세포유전학적 이상 유무, *FLT3* ITD (*Fms*-related tyrosine kinase 3 internal tandem duplications), *FLT3* D835 돌연변이 유무, 추적검사 중 완전관해, 재발 및 사망 유무에 대해 의무기록을 후향적으로 참고하여 조사하였다. 예후 분석을 위해 전체생존기간 및 무질병생존기간을 구하였고 언급된 변수들에 대해 AML MRC 환자와 AML NOS 환자 및 AML RGA 환자의 비교를 시행하였다.

3. AML MRC 환자의 소분류별 예후 비교

AML MRC 환자를 이전 MDS 병력이 있는 경우, MDS 연관 세포유전학적 이상의 존재, MLD를 동반한 경우로 나누어 각 군간의 완전관해율, 사망률, 전체생존기간 및 무질병생존기간을

비교하였다. MLD는 2008년 WHO 분류에 따라 적어도 2개 이상의 계열에서 50% 이상의 이형성이 관찰되는 경우로 정의하였으며[1] 추가적으로 MLD를 동반한 AML MRC 환자와 MLD를 동반하지 않은 AML MRC 환자에 대해 같은 비교를 시행하였다.

4. AML MRC 또는 MLD를 동반한 AML MRC 환자와 이외의 환자와의 예후 비교

MRC 및 MLD가 예후에 미치는 영향을 분석하기 위해 AML MRC 환자 또는 MLD를 동반한 AML MRC 환자와 이외의 환자로 나누어 각 군 간의 완전관해율, 사망률, 전체생존기간 및 무질병생존기간을 비교하였다. 추가적으로 이외의 환자 중 t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q22;q12) 등의 좋은 예후를 보이는 세포유전학적 이상을 보이는 환자를 제외한 후 같은 비교를 시행하였다.

5. 여러 변수의 예후에 미치는 영향에 대한 다변량분석

전체생존기간, 무질병생존기간, 완전관해율, 재발률에 미치는 여러 변수의 영향을 분석하기 위해 연령, 백혈구 수, 모세포분율, 세포유전학적 이상, MRC 및 MLD의 존재, *FLT3* 돌연변이 등의 변수에 대한 다변량분석을 시행하였다.

6. 통계 처리

성별, 완전관해율, 재발률, 사망률, *FLT3* 돌연변이 여부의 비교에는 Chi square test를 시행하였고 연령, 총 혈구 수, 모세포분율의 비교에는 Student t test를 시행하였다. 전체생존기간 및 무질병생존기간의 비교에는 Kaplan-Meier 및 log-rank test를 시행하였다. 예후에 미치는 변수에 대한 다변량분석에는 이분형 로지스틱 분석 및 Cox's proportional hazard model을 사용하여 상대위험도(hazard ratio)를 구하였다. 모든 분석에서는 양측검정을 시행하여 P값을 얻었고 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 전체 환자 및 AML MRC 환자의 임상적 특성 및 예후

전체 357명의 환자 중 AML RGA, AML MRC, AML NOS는 각각 115명(32.2%), 94명(26.3%), 148명(41.5%)이었다. AML

MRC 환자가 AML NOS 환자에 비해 헤모글로빈이 낮은 경향을 보였고(8.5 g/dL vs. 9.0 g/dL, $P=0.09$) 백혈구 수($5,100/\mu\text{L}$ vs. $10,800/\mu\text{L}$, $P<0.001$) 및 모세포분율(50.5% vs. 66.1% , $P<0.001$)이 낮았으며 *FLT3* ITD 돌연변이가 적었고(5.1% vs. 17.4% , $P=0.011$) 완전관해율이 낮았으며(44.7% vs. 64.9% , $P=0.002$), 사망률이 높은 경향을 보였다(76.6% vs. 64.9% , $P=0.054$). 전체 생존기간 및 무질병생존기간의 비교에서 AML MRC 환자가 AML NOS 환자에 비해 전체생존기간(297일 vs. 561일, $P=0.004$) 및 무질병생존기간(229일 vs. 374일, $P=0.004$)이 짧았고 AML RGA 환자와의 비교에서도 같은 결과를 보였다($P<0.001$) (Fig. 1, Table 1).

2. AML MRC 환자군의 소분류별 예후 비교

전체 94명의 AML MRC 환자 중 이전 MDS 병력을 보인 환자가 9명(9.6%), MDS 연관 세포유전학적 이상을 보인 환자가 32명(34.0%), MLD를 동반한 환자가 53명(56.4%)이었다. 전체 생존기간 및 무질병생존기간은 세 군 모두 유의한 차이가 없었다(Fig. 2). MLD를 동반한 환자에서 MDS 연관 세포유전학적 이상을 보인 환자보다 완전관해율이 낮은 경향을 보였으며(37.7% vs. 59.4% , $P=0.052$) 이전 MDS 병력을 보인 환자보다 사망률이 높았다(81.1% vs. 22.2% , $P<0.001$) (Table 2). 그러나 MLD를 동반한 AML MRC 환자와 MLD를 동반하지 않은 AML MRC

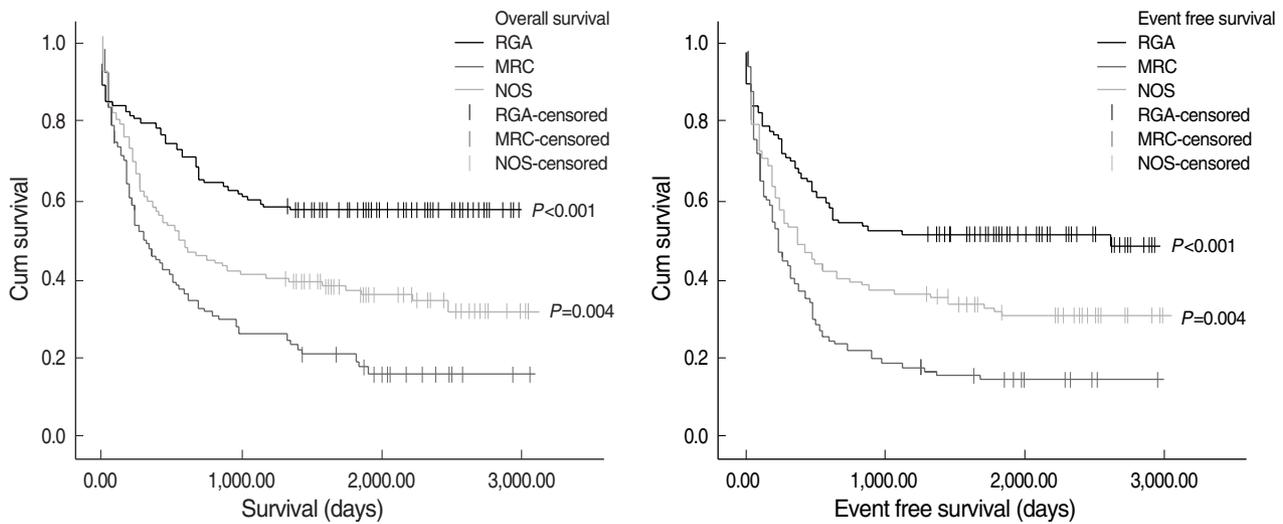


Fig. 1. Comparison of overall survival and event free survival in 357 patients among 3 AML groups according to revised 2008 WHO classification.

Abbreviations: RGA, recurrent genetic abnormalities; MRC, myelodysplasia related changes; NOS, not otherwise specified.

Table 1. Clinical characteristics and prognosis in 3 AML groups

Clinical variables	AML RGA (N=115)	AML NOS (N=148)	AML MRC (N=94)	P value*
Age, median (range)	42 (2-80)	45 (1-82)	53 (2-79)	0.362
Hb (g/dL), median (range)	8.8 (2.6-14.7)	9.0 (3.6-15.1)	8.5 (3.2-11.6)	0.09
WBC ($\times 1,000/\mu\text{L}$), median (range)	8.4 (0.4-239.4)	10.8 (0.7-333.4)	5.1 (0.3-246.0)	<0.001
Platelet ($\times 1,000/\mu\text{L}$), median (range)	44.0 (5.0-511.0)	57.0 (2.9-302.0)	42.5 (6.0-433.0)	0.992
Blast (%), median (range)	66.8 (20.2-96.2)	66.1 (5.2-98.8)	50.5 (16.4-96.2)	<0.001
<i>FLT3</i> ITD mutation	100.0%	17.4%	5.1%	0.011
<i>FLT3</i> D835 mutation	14.7%	7.6%	5.0%	0.605
CR	79.1%	64.9%	44.7%	0.002
Relapse	26.1%	30.4%	29.8%	0.919
Death	26.1%	64.9%	76.6%	0.054
OS (days), median	1,455.0, $P<0.001^\dagger$	561	297	0.004
EFS (days), median	1,294.0, $P<0.001^\dagger$	374	229	0.004

*P value, NOS compared with MRC; † P value compared with MRC.

Abbreviations: RGA, recurrent genetic abnormalities; NOS, not otherwise specified; MRC, myelodysplasia related changes; WBC, white blood cells; *FLT3*, *Fms*-related tyrosine kinase 3; ITD, internal tandem duplication; CR, complete remission; OS, overall survival; EFS, event free survival.

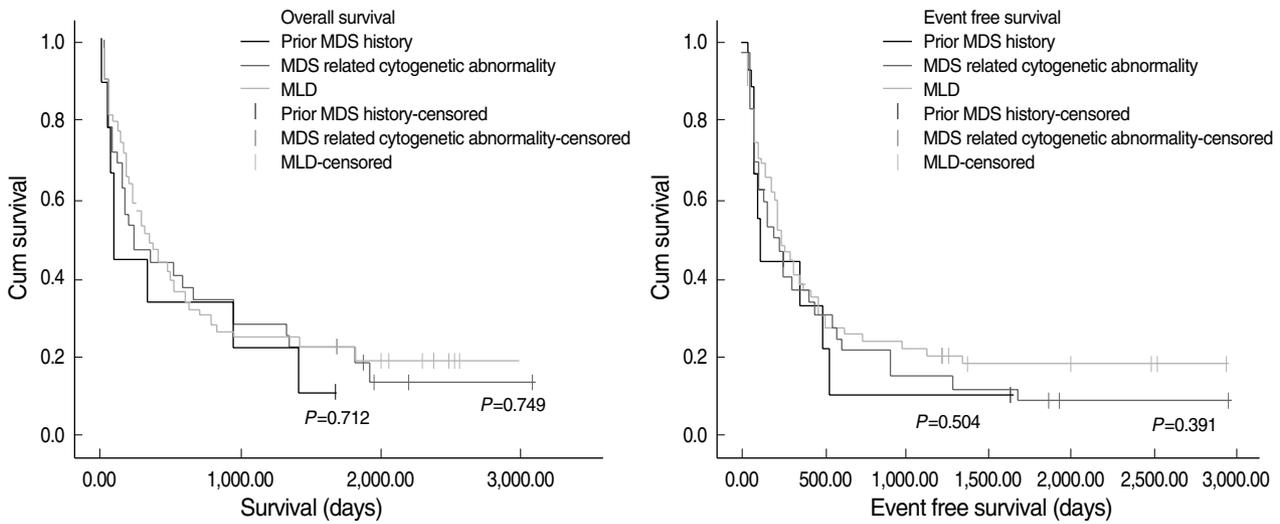


Fig. 2. Comparison of overall survival and event free survival of AML MRC patients among 3 subgroups. Abbreviation: MLD, multilineage dysplasia.

Table 2. Comparison of OS, EFS, CR and death rate among subgroups of AML MRC

Type and description	Median (days)		CR	Death
	OS	EFS		
Prior MDS history (N=9) (P value compared with MLD)	113.0 P=0.712	97.0 P=0.504	33.3% P=0.800	22.2% P<0.001
MDS related cytogenetic abnormality (N=32) (P value compared with MLD)	234.0 P=0.749	184.0 P=0.391	59.4% P=0.052	84.3% P=0.704
MLD (N=53)	351.0	242.0	37.7%	81.1%

Abbreviations: OS, overall survival; EFS, event free survival; CR, complete remission; MRC, myelodysplasia related changes; MLD, multilineage dysplasia.

환자 간의 비교에서는 완전관해율, 사망률, 전체생존기간 및 무질병생존기간 모두 유의한 차이가 없었다(Table 3).

3. AML MRC 또는 MLD를 동반한 AML MRC 환자와의 예후 비교

AML MRC 환자가 MRC 이외의 AML 환자에 비해 전체생존기간(297일 vs. 994일, $P<0.001$) 및 무질병생존기간(229일 vs. 579일, $P<0.001$)이 짧았고 완전관해율(44.7% vs. 71.1%, $P<0.001$)이 낮았으며 사망률(76.6% vs. 47.9%, $P<0.001$)도 높았다. 또한 좋은 예후를 보이는 세포유전학적 이상을 제외한 MRC 이외의 AML 환자에 비해서도 전체생존기간(297일 vs. 556일, $P=0.004$) 및 무질병생존기간(229일 vs. 373일, $P=0.007$)이 짧았고 완전관해율(44.7% vs. 65.4%, $P=0.001$)이 낮았으며 사망률(76.6% vs. 64.7%, $P=0.049$)이 높았다(Table 4). MLD를 동반한 AML MRC 환자가 MLD 이외의 AML 환자에 비해 높은 연령(56세 vs. 44세, $P=0.006$) 및 낮은 모세포분율(42.0%

Table 3. Comparison of OS, EFS, CR and death rate between MLD and other MRC

	Median (days)		CR	Death
	OS	EFS		
MLD (P value compared with other MRC)	351.0 P=0.342	242.0 P=0.154	37.7% P=0.124	81.1% P=0.238
Other MRC	212.0	162.0	53.7%	70.7%

Abbreviations: OS, overall survival; EFS, event free survival; CR, complete remission; MLD, multilineage dysplasia; MRC, myelodysplasia related changes.

vs. 66.3%, $P<0.001$)을 보였으며 전체생존기간(351일 vs. 858일, $P=0.002$) 및 무질병생존기간(242일 vs. 463일, $P=0.011$)이 짧았고(Fig. 3) 완전관해율(37.7% vs. 68.8%, $P<0.001$)이 낮았으며 사망률(81.1% vs. 51.0%, $P<0.001$)이 높았고 이는 AML MRC 환자와 동일한 결과였다. 좋은 예후를 보이는 세포유전학적 이상을 제외한 MLD 이외의 AML 환자에 비해서도 완전관해율(37.7% vs. 62.9%, $P=0.001$)이 낮았으며 사망률(81.1% vs.

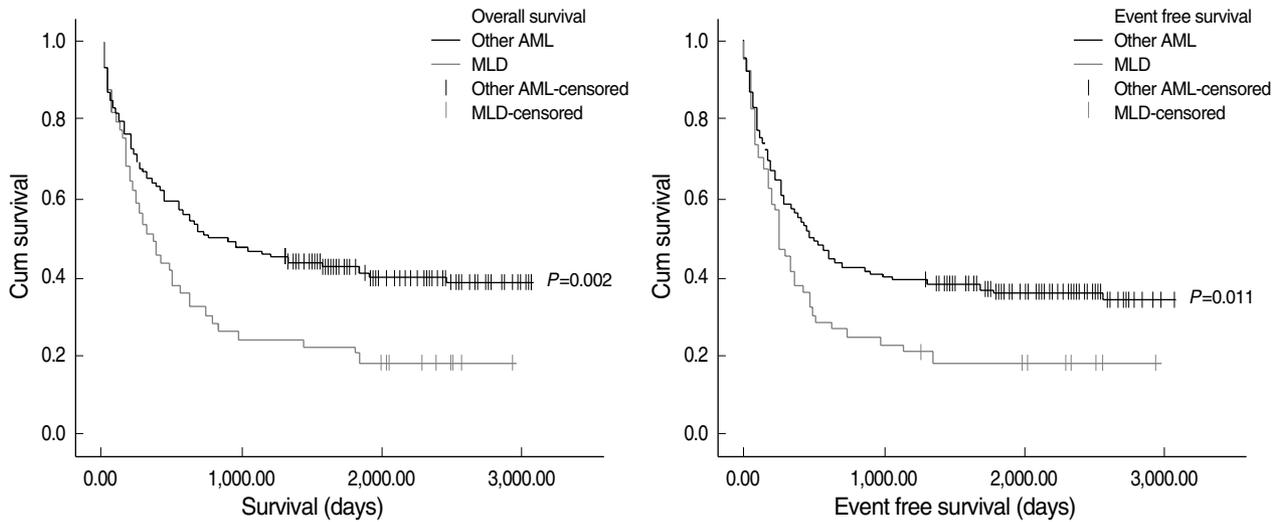


Fig. 3. Comparison of overall survival and event free survival of AML MLD patients compared with other AML. Abbreviation: MLD, multilineage dysplasia.

Table 4. Comparison of OS, EFS, CR and death rate between AML MRC and other AML

	Median (days)		CR	Death
	OS	EFS		
Other AML (N=263) (P value compared with AML MRC)	994.0 <i>P</i> <0.001	579.0 <i>P</i> <0.001	71.1% <i>P</i> <0.001	47.9% <i>P</i> <0.001
Other AML, good prognostic cytogenetics excluded (N=156) (P value compared with AML MRC)	556.0 <i>P</i> =0.004	373.0 <i>P</i> =0.007	65.4% <i>P</i> =0.001	64.7% <i>P</i> =0.049
AML MRC (N=94)	297.0	229.0	44.7%	76.6%

Abbreviations: OS, overall survival; EFS, event free survival; CR, complete remission; MRC, myelodysplasia related changes.

Table 5. Comparison of OS, EFS, CR and death rate between AML MLD and other AML

Type and description	Median (days)		CR	Death
	OS	EFS		
Other AML (N=304) (P value compared with MLD)	858.0 <i>P</i> =0.002	463.0 <i>P</i> =0.011	68.8% <i>P</i> <0.001	51.0% <i>P</i> <0.001
Other AML, good prognostic cytogenetics excluded (N=197) (P value compared with MLD)	517.0 <i>P</i> =0.125	309.0 <i>P</i> =0.274	62.9% <i>P</i> =0.001	66.0% <i>P</i> =0.034
AML NOS (N=148) (P value compared with MLD)	561.0 <i>P</i> =0.036	374.0 <i>P</i> =0.076	64.9% <i>P</i> =0.001	64.9% <i>P</i> =0.028
MLD (N=53)	351.0	242.0	37.7%	81.1%

Abbreviations: OS, overall survival; EFS, event free survival; CR, complete remission; MLD, multilineage dysplasia.

66.0%, *P*=0.034)이 높았으나 전체생존기간(351일 vs. 517일, *P*=0.125) 및 무질병생존기간(242일 vs. 309일, *P*=0.274)은 유의한 차이가 없었다. AML NOS 환자에 비해서도 전체생존기간(351일 vs. 561일, *P*=0.036)이 짧았고 무질병생존기간(242일 vs. 374일, *P*=0.076)도 짧은 경향을 보였으며 완전관해율(37.7% vs. 64.9%, *P*=0.001)이 낮았고 사망률(81.1% vs. 64.9%, *P*=

0.028)은 높았다(Table 5).

4. 여러 변수의 예후에 미치는 영향에 대한 다변량분석

60세 이상인 경우 전체생존기간 및 무질병생존기간, 완전관해율의 나쁜 예후인자였으며, 모세포분율이 60% 이하인 경우 무질

Table 6. Factors associated with OS, EFS, CR and relapse rate

Variables	OS			EFS			CR			Relapse		
	HR (95% CI)	P value	Adverse effect									
Age (≤60 vs. >60)	2.49 (1.42-4.36)	0.001	>60	2.80 (1.67-4.70)	<0.001	>60	0.20 (0.06-0.61)	0.004	>60	2.02 (0.70-5.82)	0.192	-
WBC (≤20,000/ μ L vs. >20,000/ μ L)	1.31 (0.78-2.20)	0.308	-	1.10 (0.67-1.80)	0.706	-	0.61 (0.22-1.67)	0.336	-	0.38 (0.13-1.10)	0.072	≤20,000 / μ L
Blasts (≤60% vs. >60%)	0.74 (0.46-1.20)	0.213	-	0.58 (0.37-0.91)	0.019	≤60%	1.17 (0.45-3.01)	0.748	-	0.57 (0.23-1.42)	0.228	-
MRC (Yes vs. No)	1.95 (1.10-3.46)	0.023	Yes	1.86 (1.08-3.20)	0.025	Yes	0.28 (0.09-0.88)	0.030	Yes	1.47 (0.51-4.23)	0.475	-
MLD (Yes vs. No)	1.87 (1.33-2.64)	<0.001	Yes	1.69 (1.20-2.38)	0.002	Yes	0.25 (0.13-0.46)	<0.001	Yes	0.73 (0.37-1.47)	0.384	-

Abbreviations: OS, overall survival; EFS, event free survival; CR, complete remission; HR, hazard ratio; WBC, white blood cells; MRC, myelodysplasia related changes; MLD, multilineage dysplasia.

병생존기간에서 나쁜 예후인자로 확인되었다. MRC의 존재가 전체생존기간 및 무질병생존기간, 완전관해율의 나쁜 예후인자였으며 MLD의 존재도 MRC와 동일한 결과를 보였다(Table 6).

고 찰

이전의 보고들을 통해 AML에서 예후에 관련된 인자에는 환자의 연령, FAB 분류, 혼합성 면역표현형, 염색체 이상, 미세잔류세포의 존재 등이 있다고 알려져 있었으며[3-6], 그 외 형태학적 이형성 및 세포유전학적 이상의 임상적 의미가 구체화되면서 2001년 WHO 분류에서 MLD를 보이고 나쁜 예후를 보인다고 알려진 염색체이상을 동반하는 AML을 AML MLD라 명명하였다[7]. AML MLD 환자의 경우 여러 연구에서 다른 AML에 비하여 나쁜 예후를 보인다고 알려져 왔지만 이는 나쁜 예후를 보인다고 알려진 염색체 이상이 빈번한 빈도로 관찰되기 때문이며 MLD 자체는 독립적인 예후인자가 되지 못한다는 상반된 견해도 있었다[8-11]. 또한 삼계열이형성(trilineage dysplasia)이 관찰되는 경우에도 골수의 모세포분율이 낮고 AML M4 및 M6의 높은 빈도를 보임과 동시에 완전관해율이 낮고 관해유지기간 및 전체생존기간이 짧아 불량한 예후를 보였다는 보고들이 있는 반면 예후와 무관하였다는 보고들도 있어 MLD의 존재가 예후에 미치는 영향에 대해 논란이 있었다[12-17]. 2008년 개정된 WHO 분류에는 AML MLD에 이전의 세포독성 치료 병력 및 MDS 연관 세포유전학적 이상이 있는 경우를 포함하여 AML MRC로 재분류하였고[1] 최근 100명의 AML 환자를 대상으로 한 AML MRC 환자의 임상적 특성에 대한 연구가 발표되었는데 이에 따르면 AML NOS 환자에 비해 높은 발병연령 및 헤모

글로빈 수치가 낮고 전체생존기간 및 무진행생존기간이 짧았으며 낮은 완전관해율을 보여 예후가 나빴고 MLD만을 동반한 AML MRC 환자에서도 비슷한 결과를 보여 MRC 및 MLD의 존재가 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고하였다[18].

본 연구에서 AML MRC는 26.3%의 환자에서 발견되었고 이는 AML MLD의 빈도를 24-38%로 보고한 이전 결과와 유사하였으나 최근 보고된 AML MRC의 빈도인 48%보다는 낮았다[10, 18-20]. AML MRC 환자에서 AML NOS 환자에 비해 낮은 모세포분율 및 백혈구 수를 보였는데 삼계열이형성을 동반한 AML 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 유의하게 낮은 모세포분율 및 백혈구 수를 보인다고 한 이전 보고와 유사한 결과였다[12-15]. 헤모글로빈은 AML MRC 환자에서 통계적으로 유의하지는 않지만 낮은 경향을 보여 최근 AML MRC 환자에서 AML NOS 환자에 비해 유의하게 낮은 헤모글로빈 수치를 보였다는 보고와 비슷하였다[18]. 또한 본 연구에서 AML MRC 환자가 AML NOS 환자에 비해 유의하게 낮은 FLT3 ITD 돌연변이, 유의하게 짧은 전체생존기간, 무질병생존기간 및 낮은 완전관해율을 보인 것은 최근 보고와 일치하였고[18], MRC 이외의 AML 환자와의 비교와 좋은 예후를 보이는 것으로 알려진 세포유전학적 이상의 영향을 배제 후의 비교에서도 같은 결과를 보인 것은 AML MRC 환자에서 예후가 나쁜 것으로 알려져 있는 FLT3 ITD 돌연변이의 빈도가 낮았다는 것을 감안하였을 때 AML MRC 환자의 경우 그 자체만으로도 불량한 예후를 보임을 뒷받침하는 결과이다[1].

본 연구에서 MRC로 정의된 세 군 간의 비교에서는 전체생존기간 및 무질병생존기간 모두 유의한 차이가 없었는데 이는 이전 MDS 병력이 있었던 환자와 MLD가 있는 환자의 비교에서 생존

기간의 차이가 없었다는 이전 보고와 일치한다[8]. 또한 MLD를 동반한 AML MRC 환자에서 MDS 연관 세포유전학적 이상을 보인 환자보다 유의하지는 않지만 낮은 완전관해율을 보인 것과 이전 MDS 병력이 있었던 환자보다 높은 사망률을 보인 것, MLD를 동반하지 않은 AML 환자에 비해 짧은 전체생존기간 및 무질병생존기간, 낮은 완전관해율, 높은 사망률을 보인 것, AML NOS 환자와의 비교에서도 무질병생존기간이 유의한 차이가 없었던 것을 제외하고 같은 결과를 보인 것은 MLD를 동반한 AML MRC 환자에서 MLD를 동반하지 않은 AML 및 AML NOS 환자보다 낮은 생존율을 보였다는 이전 보고와 일치하였고 MLD의 존재가 불량한 예후인자임을 뒷받침하는 결과이다[8, 10]. 그러나 좋은 예후를 보이는 세포유전학적 이상을 보인 환자군을 배제 후의 비교에서는 낮은 완전관해율 및 높은 사망률을 보였지만 생존기간은 유의한 차이가 없었는데 이는 MLD를 동반한 AML MRC 환자가 좋은 예후를 보이는 세포유전학적 이상을 제외한 MLD 이외의 AML 환자와 생존기간 및 무질병생존기간의 유의한 차이가 없었던 이전 보고와 일치하여 MLD의 예후인자로서의 역할이 MRC에 비해 모든 변수에서 일치하지는 않는다는 것을 보여주는 결과이다[11].

여러 연구에서 실시한 임상적 변수들의 생존기간에 대한 다변량분석에서 60세 이상의 연령, 나쁜 예후를 보이는 세포유전학적 이상은 공통적으로 나쁜 예후인자로 제시되고 있었으나 MLD의 경우 예후인자로서 논란이 있었다. 본 연구에서는 60세 이상인 경우 전체생존기간 및 무질병생존기간, 완전관해율의 나쁜 예후인자로 나타나 이전 보고들과 일치하였고 모세포분율이 60% 이하인 경우 무질병생존기간의 나쁜 예후인자로 나타났으며 MRC가 전체생존기간 및 무질병생존기간, 완전관해율의 나쁜 예후인자로 나타났고 MLD의 경우에도 MRC와 같은 결과를 보였는데 이는 MRC 및 MLD를 나쁜 예후인자로 보고하였던 최근 보고[18]와 일치하는 결과였으며 MLD를 나쁜 예후인자로 인정하지 않았던 이전 보고들과 상반된 결과였다[9-11]. 이는 비록 MLD를 동반한 AML MRC 환자가 좋은 예후를 보이는 세포유전학적 이상을 제외한 MLD 이외의 AML 환자와의 비교에서는 생존기간의 유의한 차이가 없었지만 MLD의 독립적인 예후인자로서의 가능성을 제시해주는 결과이다.

결론적으로, 본 연구에서 AML MRC 환자가 AML NOS 환자에 비해 낮은 완전관해율과 짧은 전체생존기간 및 무질병생존기간을 보였고 MLD를 동반한 AML MRC 환자도 유사한 결과를 보였으며 MLD를 동반하지 않은 AML MRC 환자와 비교하였을 때 예후의 차이가 없어 새로이 발생한 AML에서 AML MRC 중 MLD의 존재가 독립적인 나쁜 예후인자가 될 수 있다고 사료된다.

요 약

배경 : 골수이형성관련 급성골수성백혈병(AML with myelodysplasia related changes, AML MRC)은 새로이 발생한 AML에 비해 예후가 나쁘다는 것이 잘 알려져 있으나 MRC 중 다계열이형성(multilineage dysplasia, MLD)이 예후에 미치는 영향에 대해서는 논란이 있어 왔다. 이에 저자들은 AML MRC에서 MLD의 예후적 의미에 대해 평가하였다.

방법 : 2001년 1월부터 2005년 12월까지 서울아산병원에서 AML로 처음 진단받은 357명의 환자들을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 AML with recurrent genetic abnormalities (RGA), AML MRC, AML not otherwise specified (NOS)로 분류하여 진단되었으며 전체생존기간, 무질병생존기간을 포함한 예후인자들은 전자의무기록을 후향적으로 분석하여 얻었다.

결과 : AML MRC 환자는 AML NOS 환자에 비해 완전관해율(44.7% vs. 64.9%, $P=0.002$)이 낮았고 전체생존기간(297일 vs. 561일, $P=0.004$) 및 무질병생존기간(229일 vs. 374일, $P=0.004$)이 짧았다. MLD를 동반한 AML MRC 환자도 AML NOS 환자에 비해 완전관해율(37.7%, $P=0.001$)이 낮았고 전체생존기간(351일, $P=0.036$)이 짧았으며 무질병생존기간(242일, $P=0.076$)도 짧은 경향을 보였다. 그러나 MLD를 동반한 AML MRC 환자와 MLD를 동반하지 않은 AML MRC 환자 간에는 생존기간 및 완전관해율의 유의한 차이가 없었다.

결론 : AML MRC 환자는 AML NOS 환자에 비해 완전관해율이 낮았고 전체생존기간 및 무질병생존기간이 짧았다. MLD를 동반한 AML MRC 환자도 유사한 결과를 보였고 MLD를 동반하지 않은 AML MRC 환자와 비교하였을 때 예후의 차이가 없어 새로이 발생한 AML에서 AML MRC 중 MLD의 존재가 독립적인 나쁜 예후인자가 될 수 있다고 사료된다.

참고문헌

1. Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Gahn B, Haase D, Unterhalt M, Drescher M, Schoch C, Fonatsch C, et al. De novo AML with dysplastic hematopoiesis: cytogenetic and prognostic significance. *Leukemia* 1996;10:946-51.
3. Cunningham I, Gee TS, Reich LM, Kempin SJ, Naval AN, Clarkson BD. Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood* 1989;73:1116-22.

4. Sobol RE, Mick R, Royston I, Davey FR, Ellison RR, Newman R, et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1987;316:1111-7.
5. 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* 1984;311:812-8.
6. Gerhartz HH and Schmetzer H. Detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1990;4:508-16.
7. Jaffe ES, Harris NL, et al. eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
8. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *Am J Clin Pathol* 2003;119:672-80.
9. Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Kern W, Schnittger S, et al. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol* 2003;21:256-65.
10. Yanada M, Suzuki M, Kawashima K, Kiyoi H, Kinoshita T, Emi N, et al. Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *Eur J Haematol* 2005;74:418-23.
11. Wandt H, Schakel U, Kroschinsky F, Prange-Krex G, Mohr B, Thiede C, et al. MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients. *Blood* 2008;111:1855-61.
12. Jinnai I, Tomonaga M, Kuriyama K, Matsuo T, Nonaka H, Amenomori T, et al. Dysmegakaryocytopoiesis in acute leukaemias: its predominance in myelomonocytic (M4) leukaemia and implication for poor response to chemotherapy. *Br J Haematol* 1987;66:467-72.
13. Brito-Babapulle F, Catovsky D, Galton DA. Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol* 1987;66:445-50.
14. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, Kobayashi T, Miwa H, Shirakawa S, et al. Poor response to intensive chemotherapy in de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. Japan Adult Leukaemia Study Group (JALSG). *Br J Haematol* 1994;86:767-73.
15. Kim JM, Seo EJ, Park CJ, Chi HS. Significance of trilineage myelodysplasia in de novo acute myeloid leukemia. *Korean J Clin Pathol* 2000;20:442-8. (김지명, 서울주, 박찬정, 지현숙. 급성골수성백혈병에서 삼계열 이형성의 의의. 대한임상병리학회지 2000;20:442-8.)
16. Hoyle CF, Gray RG, Wheatley K, Swirsky D, de Bastos M, Sherrington P, et al. Prognostic importance of Sudan Black positivity: a study of bone marrow slides from 1,386 patients with de novo acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1991;79:398-407.
17. Lima CS, Vassallo J, Lorand-Metze I, Bechelli AP, Souza CA. The significance of trilineage myelodysplasia in de novo acute myeloblastic leukemia: clinical and laboratory features. *Haematologia (Budap)* 1997;28:85-95.
18. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Seo K, Ma L, Merker JD, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* 2009;113:1906-8.
19. Bao L, Wang X, Ryder J, Ji M, Chen Y, Chen H, et al. Prospective study of 174 de novo acute myelogenous leukemias according to the WHO classification: subtypes, cytogenetic features and *FLT3* mutations. *Eur J Haematol* 2006;77:35-45.
20. Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S, et al. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol* 2008;87:144-51.