

## 소아기 급성 림프구성 백혈병에서 후기강화요법의 효과

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, 연세대학교 의과대학 소아과학교실\*

이지연 · 윤 수 · 권병철\* · 유철주\* · 김황민

### Effect of Delayed Intensification on Survival of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Jie Yeon Lee, M.D., Sue Youn, M.D., Byoung Chul Kwon, M.D.\*  
Chuhl Joo Lyu, M.D.\* and Hwang Min Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju,  
Department of Pediatrics\*, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

**Purpose :** In 1970, the Berlin-Frankfurt-Munster(BFM) group introduced an intensification therapy after remission induction to reduce relapse of acute lymphoblastic leukemia(ALL) in childhood. Delayed intensification(DI) phase has been included for treatment of ALL in our hospital since the mid-1990s. The purpose of this study is to evaluate the outcome with vs. without DI phase and the outcome with two vs. one DI phase for intermediate risk patients.

**Methods :** One hundred and thirty nine children with ALL who were treated at the Department of Pediatrics of Wonju Christian Hospital and Yonsei University Medical Center between March, 1990 and July, 2002 were analysed retrospectively.

**Results :** Thirty-eight patients were treated with a DI phase, and 101 patients were treated without a DI phase. Among the DI patients, seven patients were treated with a double DI phase. Five-year overall survival(OS) in the low, intermediate, and high risk groups were 68%, 66% and 58%, respectively. 5-year OS in DDI, DI, and control were 95%, 86% and 40%, respectively. In the low risk group, 5-year event free survival(EFS) in DI, and control were 94% and 58%, respectively.

**Conclusion :** Delayed intensification improved EFS on childhood ALL in all risk groups. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1260-1265)

**Key Words :** Acute lymphoblastic leukemia, Delayed intensification, Childhood

## 서 론

1950년대 이후 항암화학요법이 사용됨으로써 소아기 급성백혈병의 치료성적이 향상되었다<sup>1)</sup>. 소아기 급성림프구성백혈병의 치료는 관해유도와 관해유지로 이루어졌으나 잦은 재발로 인해 5년 생존율이 약 60%에 머물렀다<sup>2)</sup>. 1970년대 Berlin-Frankfurt-Munster(BFM)군에서 재발율을 낮추기 위해 관해유도 후 후기강화요법을 시작하였으며<sup>3)</sup> 이 치료법은 1980년대 Children's Cancer Group(CCG) 등 여러 연구군에 도입되었다<sup>4)</sup>. 초기에는 주로 고위험군에서 시작되어 향상된 치료 성적을 보여주었으며 중간위험군과 저위험군에서도 후기강화요법이 시행되

어 현재 중간위험군의 6년 생존율은 80% 이상에 이르고 있다<sup>5)</sup>. 본원에는 1990년대 중반부터 급성림프구성백혈병의 치료로서 후기강화요법을 시행하였으며 본 연구의 목적은 소아기 급성림프구성백혈병에서 위험군별, 실시횟수별 후기강화요법의 효과를 알아보는 것이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1990년 3월부터 2002년 7월까지 연세대학교 원주의과대학 소아과 및 신촌세브란스병원 소아과에서 치료받은 급성림프구성백혈병 환자 139명을 대상으로 성별, 진단시 나이, 백혈구 수, 면역표현형, 후기강화요법 실시여부 및 합병증 등의 기록을 후향적으로 고찰하였다.

접수 : 2003년 6월 11일, 승인 : 2003년 9월 8일

책임저자 : 김황민, 연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

Tel : 033)741-1280 Fax : 033)732-6229

E-mail : khm9120@wonju.yonsei.ac.kr

**2. 위험군 분류**

환자는 진단시 나이, 백혈구 수, 면역표현형, 고환 및 중추신경계 침범여부, 염색체 이상, 치료에 대한 반응에 따라 세 군으로 나누었다. 저위험군은 B 세포 표현형을 가지며 진단 시 나이가 1세 이상 9세 이하, 백혈구 수가  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  이하이며, 중추신경계나 고환을 침범하지 않은 경우로 정의하였다. 고위험군은 Philadelphia 염색체를 갖거나 나이가 1세 미만, 또는 10세 이상, 또는 관해유도에 실패한 경우로 하였다. 중간위험군은 T세포 표현형을 갖거나 저위험군과 고위험군의 진단기준을 만족하지 않는 경우로 정의하였다.

**3. 치료방법**

표준위험군은 CCG 1891을 기초로 하여 vincristine, L-asparaginase, 부신피질호르몬이 포함된 약제로 관해유도를 하였으며 고위험군은 anthracyclin 계열의 약물을 추가하여 관해유도를 시행하였다. 공고요법에는 6-mercaptopurine을 사용하였으며 중추신경계 재발방지를 위하여 methotrexate 단독 혹은 cytarabine, hydrocortisone을 포함한 세 가지 약제를 척수강 내 투입하거나 두개방사선 조사를 실시하였다. 후기강화요법에는 vincristine, cyclophosphamide, L-asparaginase, dexamethasone, adriamycin, 6-thioguanine이 사용되었다.

**4. 지지치료**

중양용해 증후군을 예방하기 위하여 진단 당시부터 혈청 요산 농도가 정상화 될 때까지 포도당 생리 식염수에 중탄산수소를 첨가하여  $3 \text{ L}/\text{m}^2/\text{일}$ 로 투여하였으며 allopurinol  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 하루 세 번 투여하였다. 심독성과 관련하여 anthracyclin 사용 전 심에코를 시행하였으며 심독성을 예방하기 위하여 누적용량을 측정하였다. *Pneumocystis carinii* 감염을 예방하기 위하여 trimethoprim/sulfamethoxazol( $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ )을 3일/주로 투여하였다. 변비에 의한 항문 열상 및 항문주위 농양을 예방하기 위하여 magnesium oxide 경구 투여와 함께 하루 세 번 좌욕을 시행하였다. 구강 내 진균감염을 예방하기 위하여 mycostatin을 포함한 포도당액으로 양치하도록 하였다. 골수 억제로 인하여 혈색소  $8 \text{ g}/\text{dL}$ , 혈소판  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이면 방사선 조사된 혈액을 여과기를 통하여 수혈하였다. 절대 호중구가  $500/\mu\text{L}$  이하이면

백혈구 생성인자를 사용하였으며 호중구 감소와 지속적인 발열이 있을 시 광범위 항생제 사용과 함께 백혈구수혈을 시행하였다. 심한 구강 내 병변이나 식욕저하 및 위장관 증상으로 경구식이장 불가능한 경우 총정맥 영양을 시행하였다.

**5. 통계**

Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 전체생존율 및 재발에 따른 사망을 사건으로 정의한 무병생존추정률을 구하였다. 생존율의 차이에 대한 통계적 유의성은 log-rank법을 이용하여 검정하였으며 P값 0.05를 유의수준으로 정의하였다.

**결 과**

**1. 대상 환자의 임상적 특징**

총 172명의 환자기록을 검토하였으며 자료가 불충분한 33명을 제외한 139명의 환자가 연구에 포함되었다. 이 중 후기강화요법을 시행한 환자 수는 38명이었고 시행하지 않은 환자 수는 101명이었다. 두 군간에 나이, 진단 시 백혈구 수, 혈색소 수치, 혈소판 수치 및 면역표현형의 빈도 등의 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

총 139명의 환자 중 남아가 80명으로 57.6%였고 여아는 59명으로 42.4%였다. 연령별로는 3세에서 5세 사이가 전체의 48.2%였고 1세 미만은 7.5%, 10세 이상은 16%였다. 면역표현형별로는 Pre B 세포형이 전체의 73.6%로 가장 많았고 T 세포형은 10.4%였다. 위험군 별로는 저위험군이 79명으로 56.8%였으며 중간위험군은 31명으로 22.3%, 고위험군은 29명으로 20.9%였다.

**2. 치료와 관련된 합병증**

대표적인 독성으로 골수억제를 들 수 있으며 후기강화요법을 시행한 모든 환아에서 호중구 감소증 및 빈혈, 혈소판 감소증이 동반되었다. 호중구 감소증과 관련하여 일반적인 항생제로 조절되지 않는 발열이 후기강화요법을 시행하지 않은 군에서는 101명중 8명(7.9%), 후기강화요법을 시행한 군에서는 38명 중 3명(7.9%)에서 발생해 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 발열과 관련하여 규명된 원인균으로는 *Enterobacter cloaca*, *Micrococcus luteus*, *Candida albicans*, *Streptococcus pneumoniae*,

**Table 1.** Characteristics of 139 Acute Lymphoblastic Leukemia Patients

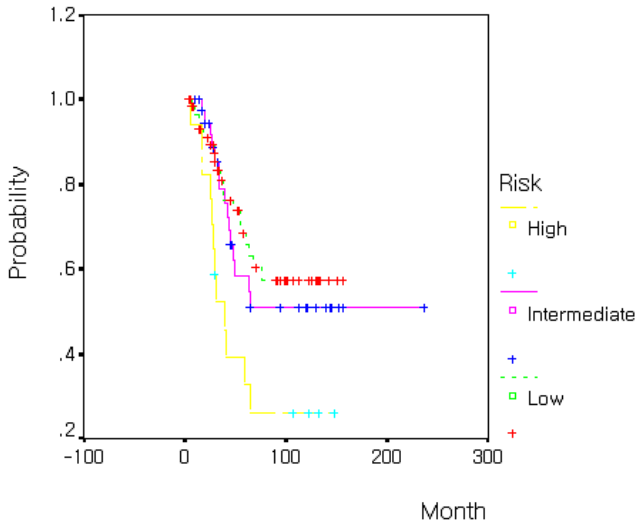
	Male			Female		
	without DI*	with DI	P-value	without DI	with DI	P-value
Number	59	21		41	17	
Age(year)	4.95±3.7	5.10±2.6	NS <sup>†</sup>	5.71±3.9	5.29±2.8	NS
WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	47,795±81,774	48,380±107,848	NS	68,395±143,925	23,105±31,860	NS
Hb(g/dL)	7.3±2.7	6.8±2.8	NS	6.9±2.3	6.7±1.8	NS
Platelet( $\times 10^9/\text{L}$ )	106,331±136,419	51,142±37,592	NS	68,969±78,214	50,529±39,900	NS

\*DI: delayed intensification, <sup>†</sup>NS: not significant

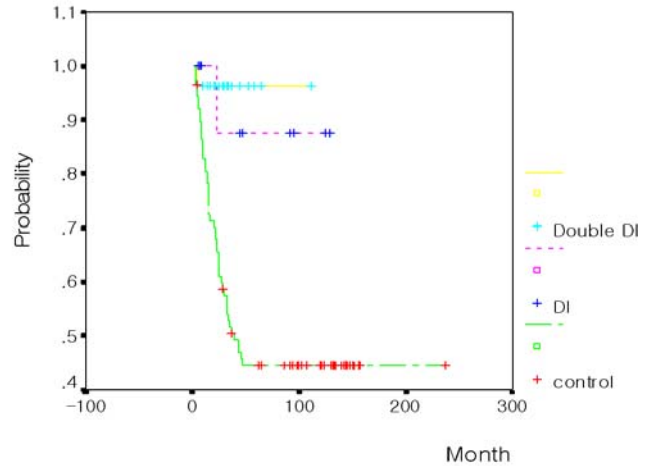
*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, cytomegalovirus 등이 있었다. 감염 외의 합병증으로는 출혈이 두 군 모두 3%에서 발생하였으며, 항이뇨 호르몬 과다분비(SIADH)는 후기강화요법을 시행한 경우 5%, 시행하지 않은 경우 1%에서 발생하였다. 그 외 부작용으로 당뇨가 3례, L-asparaginase에 대한 과민반응이 1례, 간염 1례, 이상감각 1례 등이 있었으나 관련된 약제 사용 중단 후 회복되었다. 후기강화요법 시행 군에서 methotrexate 척수강내 주사와 관련하여 반복적인 발작을 보인 환자가 1례 있었으며 장기적인 항경련제 투여가 필요하였다.

### 3. 생존율

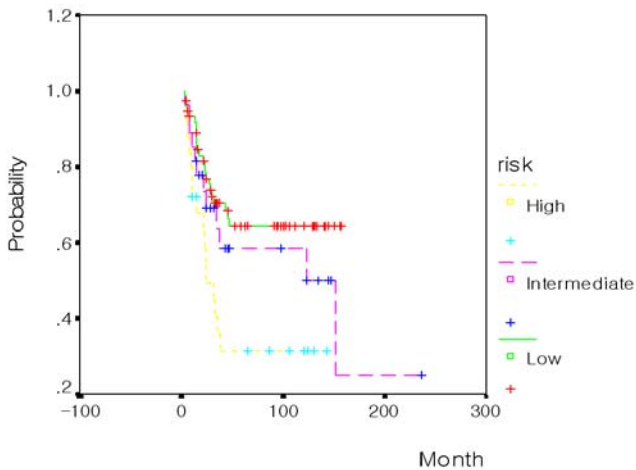
전체 환자의 정중추적 관찰기간은 39개월(범위 3-237개월)이었고 5년 생존율은 60%였으며, 5년 무병생존추정률은 55%였다. 위험군별로는 저위험군에서의 5년 생존율은 65%, 5년 무병생존추정률은 63%, 중간위험군에서는 5년 생존율 60%, 5년 무병생존추정률 58%, 고위험군에서는 5년 생존율 33%, 5년 무병생존추정률 28%였다(Fig. 1, 2). 후기강화요법 시행에 따른 5년 생존율은 1회 시행시 86%, 2회 이상 시행 시 95%였으며 시행하지 않은 경우는 40%였다(Fig. 3). 후기강화요법 시행에 따른 5년 무병생존추정률은 1회 시행시 84%, 2회 이상 시행 시 95%였으며 시행하지 않은 경우는 45%였다(Fig. 4). 저위험군에서는



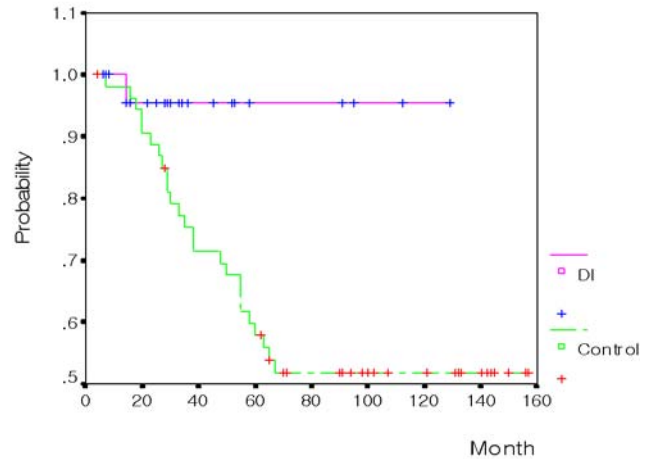
**Fig. 1.** Kaplan-Meier probability of overall survival(OS) according to risk in all patients(n=139). 5-year OS in low, intermediate, and high risk groups were 58%, 42% and 23%, respectively.



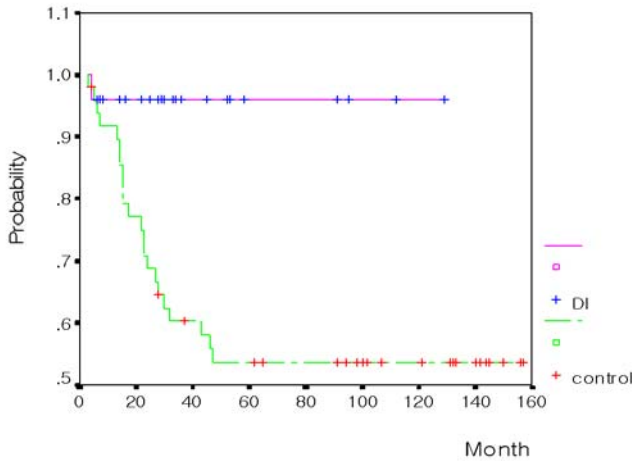
**Fig. 3.** Kaplan-Meier probability of overall survival(OS) according to delayed intensification phase(DI) in all patients(n=139). 5-year OS in DI, double DI, and control groups were 97%, 87% and 43%, respectively.



**Fig. 2.** Kaplan-Meier probability of event free survival(EFS) according to risk in all patients(n=139). 5-year EFS in low, intermediate, and high risk groups were 62%, 58% and 54% respectively.



**Fig. 4.** Kaplan-Meier probability of overall survival(OS) according to delayed intensification phase(DI) in low risk patients(n=79). 5-year OS in DI, and control groups were 94% and 58%, respectively( $P<0.05$ ).



**Fig. 5.** Kaplan-Meier probability of event free survival(EFS) according to delayed intensification phase(DI) in low risk patients(n=79). 5-year EFS in DI, and control groups were 94% and 54%, respectively( $P<0.05$ ).

후기강화요법 시행 시 5년 생존율이 94%, 시행하지 않은 경우는 58%였고, 5년 무병생존추정률은 시행한 경우는 97%, 시행하지 않은 경우는 52%였다(Fig. 5).

### 고 찰

1950년대부터 소아기 급성림프구성 백혈병의 치료에 부신피질호르몬과 vincristine을 포함한 복합항암요법이 도입되어 1980년대 초에는 5년 무병생존율이 60%에 이르렀다<sup>1)</sup>. 그러나 소아기 급성림프구성 백혈병은 95% 이상에서 완전관해에 이르지만 30% 이상의 환자에서 재발하므로 재발의 위험이 높은 환자군에서는 좀더 강화된 치료가 요구되었다<sup>2, 6)</sup>. 따라서 소아기 급성림프구성 백혈병의 치료 초기부터 재발을 예측하기 위한 위험인자의 정립과 함께 고위험군의 환자에게 필요한 강화된 치료 약제를 확립하려는 시도가 여러 연구군에서 이루어졌다<sup>7-11)</sup>. 이러한 시도로서 후기강화요법의 개념은 Bodey 등에 의해 처음 제시되었다<sup>12)</sup>. Bodey 등<sup>12)</sup>은 백혈병세포가 완전관해되어 미세잔류세포만이 남은 후에 다른 종류의 항암제를 사용함으로써 전치료에 대해 내성을 보였던 세포들까지 관해할 수 있을 것으로 추론하였으며 강화된 항암요법 및 면역치료를 통해 성인 급성림프구성백혈병의 향상된 치료성적을 보여주었다. 이후로 소아의 급성림프구성 백혈병의 치료에서도 후기강화요법의 사용약제 및 실시 시기, 대상환자 등에 대하여 많은 연구가 뒤따랐다. Pui 등<sup>13)</sup>은 위험군에 상관없이 1975년부터 1985년까지 완전관해에 이르는 환자들을 대상으로 14개월 후부터 부신피질호르몬, vincristine, cytarabine, asparaginase를 이용하여 강화된 치료를 하였으나 향상된 치료성적을 얻지 못하였고 그 원인으로 적절하지 못한 약 용량 및 약제의 선택, 실시 시기 등을 제시하였다. Riehm 등<sup>14)</sup>은 BFM 1970-1976년도 연구에서 10가지 항암제로 3-4개

월간 강화된 관해유도를 시도하였으며 완전관해 후 재관해유도 및 재공고요법을 시행하였다. 이 연구에서  $69\pm 2\%$ 의 6년 무병생존추정률을 얻었으며 이것은 강화된 치료를 통해 처음으로 얻어진 향상된 치료결과였다. 계속하여 BFM군에서는 BFM 1976-1979년도 연구에서 고위험군을 대상으로 강화된 치료를 시행하여 고전적인 치료방법으로 40%에 머물렀던 치료성적을 70% 가까이 향상시켰으나<sup>15)</sup> 중간위험군을 대상으로 실시된 BFM 1979-1981년도 연구에서는 강화요법을 통해 향상된 치료 성적을 얻지 못하였다<sup>16)</sup>. CCG군에서는 1983년부터 1988년까지 CCG 105 연구에서 중간위험군 환자에게 완전관해 후 8주 뒤에 재관해유도 및 재공고요법을 시행하여 10년 무병생존추정률을 60%에서 74%로 향상시켰고<sup>17)</sup> CCG-106 및 CCG-123 연구에서 고위험군을 대상으로 BFM군의 치료와 New York 군의 치료를 비교하여 전자에서 더 높은 생존율을 보여주었다<sup>18, 19)</sup>. CCG군은 1988년부터 1995년까지 CCG 1800계열의 연구를 통해 저위험군 환자들에게도 후기강화요법을 시행하고, 중간위험군 환자를 대상으로 2회의 강화요법을 2회 시행하여 6년 생존율을 91%로 향상시켰다<sup>20)</sup>. 본 연구에서도 1990년대 중반부터 CCG-1891 방법으로 관해유도 및 후기강화요법을 시행하였으며 저위험군에서 후기강화요법 실시 후 5년 무병생존추정률이 58%에서 90%로 향상되었다. 후기강화요법 실시군에서 추적 관찰기간이 짧아 5년 무병생존율이 CCG 계열의 연구결과와 비교하여 높은 것으로 생각되며 계속적인 추적 관찰이 요구된다.

후기강화요법과 관련한 부작용으로 골수 억제에 따른 감염의 빈도가 높으나 Lange 등<sup>20)</sup>에 따르면 후기강화요법을 시행한 환자군에서 감염에 의한 사망률이 의미있게 증가하지는 않았으며 본 연구에서도 후기강화요법 시행군에서 감염의 빈도가 증가하지 않았다. 또한 Gaynon 등<sup>21)</sup>은 재원기간을 기준으로 재발한 백혈병치료 대비 후기강화요법의 비용을 비교하여 후기강화요법이 비용면에서도 효과가 있음을 보여주었다. 한편 후기강화요법과 관련한 장기적인 부작용으로 anthracycline계 약물 사용에 따른 심독성 및 알킬화 약물과 관련한 성선이상, methotrexate의 척수강 내 주입에 따른 신경계 이상, 스테로이드 사용과 관련한 골괴사 등에 대한 연구<sup>22-24)</sup>가 이루어지고 있다. 본 연구에서는 methotrexate의 척수강내 주입과 관련하여 뇌자기공명영상에서 백질이영양증이 관찰되며 반복적인 발작을 보인 환자가 1례 있었으며 계속적인 항경련제 투여가 필요하였다. Anthracyclin계 약물 사용 시 누적용량을 구하였으며 허용치 이상으로 사용하거나 심독성을 보인 환자는 없었다. 추적기간동안 성선이상이나 스테로이드 사용에 따른 골괴사를 보인 경우는 관찰되지 않았다.

강화된 치료는 전반적인 치료성적을 향상시켰으나 강화된 치료가 필요한 환자군을 결정하고 적절한 치료를 하는 것이 필요하다. 나이와 진단 시 백혈구수는 치료 초기부터 중요한 예후인자로 밝혀졌으며<sup>5, 25)</sup> 본 연구에서도 재발과 관련이 있는 것으로 나타났다. 그러나 최근 모세포의 유전학 및 면역학적인 특성이

밝혀짐에 따라 새로운 예후인자들이 나타나고 있다. Look 등<sup>26)</sup>은 모세포의 염색체수가 정상보다 많을 경우 예후가 양호함을 보고하였으며 Trueworthy 등<sup>27)</sup>은 모세포와 정상세포의 염색체 함량 비를 DNA 지수로 정하여 이것이 1.16 보다 높을 경우에는 진단시 백혈구 수나 나이에 상관없이 4년 무병생존추정률이 90%이고 DNA 지수가 1.16 이하인 경우는 나이가 11세 이하이고 진단 시 백혈구 수가  $5 \times 10^9/L$  보다 적더라도 4년 무병생존추정률이 80%인 것을 보고하며 DNA 함량이 중요한 예후인자임을 주장하였다. 9번, 22번 염색체의 전위로 생성되는 Philadelphia 염색체는 높은 재발율과 관련이 있으며<sup>28, 29)</sup> 본 연구에서도 고위험군에 포함되었다. Carroll 등<sup>30)</sup>은 pre B-cell 형의 백혈병에서 t(1;19)(q23;q13)의 염색체 이상을 보일 경우 예후가 매우 불량하였음을 보고하였고 Hunger 등<sup>31)</sup>은 이것이 E2A와 PBX1 유전자의 결합으로 생성된 chimeric 단백질에 기인하는 것을 밝혀 t(1;19)(q23;q13)의 염색체 이상은 소아기 급성림프구성 백혈병의 불량한 군으로 간주되고 있다. 한편 Miller 등<sup>32)</sup>은 CCG-160 계열의 연구에서 치료시작 후 14일째 골수검사를 시행하여 M1 상태인 경우 6년 무병생존추정률이 63%인데 반해 M3인 경우 4년 무병생존추정률이 25%였음을 보고하며 치료에 대한 반응의 정도가 중요한 예후인자임을 제시하였으며 BFM군에서는 부신피질호르몬 치료 후 말초혈액에서 모세포가  $1,000/\mu L$  이하로 감소한 경우 재발율이 낮았음을 보고하였다. 아직 이러한 새로운 예후인자들은 모든 환자에게 시행되지는 못하고 있으며 연구군 마다 적용 범위가 다르다. 그러나 세계적으로 예후인자를 통일하기 위한 노력이 계속 되고 있으며 모세포의 유전자 검사도 점차 일반화되고 있다<sup>7)</sup>. 앞으로 이러한 새로운 예후인자들이 위험군 결정에 이용되고 강화된 치료가 적절하게 적용될 것으로 기대한다.

본 연구는 후기강화요법군의 환자수가 비교적 적고 추적관찰 기간이 짧았으나 후기강화요법이 소아기급성림프구성 백혈병의 치료에 효과가 있음을 확인하였고 후기강화요법을 시행한 경우 저위험군의 5년 생존율이 90% 이상인 것은 고무적인 성적으로 판단된다. 앞으로 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구와 후기강화요법의 장기적인 부작용에 대한 연구가 필요하며 위험도 결정을 위해 모세포의 세포유전학적인 특성 및 치료에 대한 반응 여부에 대한 검사가 일반화되어야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적** : 소아기급성림프구성 백혈병의 재발율을 낮추기 위하여 1970년대부터 시작되어 본원에서는 1990년대에 도입된 후기강화요법의 효과를 평가하기 위하여 본 조사를 시행하였다.

**방법** : 1990년 3월부터 2002년 7월까지 연세대학교 원주의과 대학 소아과 및 신촌세브란스병원 소아과에서 치료받은 급성림프구성 백혈병환자 139명을 대상으로 성별, 진단시 나이, 백혈구 수, 면역표현형, 후기강화요법 실시여부 및 합병증 등의 기록을

후향적으로 고찰하였다. 후기강화요법은 CCG-1891의 약제를 사용하였으며 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 전체생존율 및 재발에 따른 사망을 사건으로 정의한 무병생존추정률을 구하였다.

**결과** : 전체 환자의 정중추적 관찰기간은 39개월(범위 3-237개월)이었으며 5년 생존율은 60%였고, 5년 무병생존추정률은 55%였다. 후기강화요법 시행에 따른 5년 생존율은 1회 시행시 86%, 2회 이상 시행 시 95%였으며 시행하지 않은 경우는 40%였다. 후기강화요법 시행에 따른 5년 무병생존추정률은 1회 시행시 84%, 2회 이상 시행 시 95%였으며 시행하지 않은 경우는 45%였다. 저위험군에서는 후기강화요법 시행 시 5년 생존율이 94%, 시행하지 않은 경우는 58%였고, 5년 무병생존추정률은 시행한 경우는 97%, 시행하지 않은 경우는 52%였다.

**결론** : 급성림프구성 백혈병 소아에서 후기강화요법 시행은 5년 무병생존추정률 및 5년 생존율을 향상시켰다.

## 참 고 문 헌

- 1) Bleyer WA. Acute lymphoid leukemia. *Pediatr Ann* 1983;12:277-92.
- 2) Simone JV. Optimal current treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Treatment Reports* 1981;65(suppl 4):97-100.
- 3) Ritter J, Creutzig U, Reiter A, Riehm H, Schellong G. Childhood Leukemia: cooperative Berlin-Frankfurt-Munster trials in the Federal Republic of Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:100-3.
- 4) Gaynon PS, Bleyer WA, Steinherz PG, Finklestein JZ, Littman PS, Miller DR, et al. Modified BFM therapy for children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia and unfavorable prognostic features. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988;10:42-50.
- 5) Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, SENSEL MG, Sather HN, Hammond GD, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000;14:2223-33.
- 6) Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982;66:439-49.
- 7) Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24.
- 8) Rivera GK, Mauer AM. Controversies in the management of childhood acute lymphoblastic leukemia: treatment of intensification, CNS leukemia, and prognostic factors. *Semin Hematol* 1987;24:12-26.
- 9) Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tarbell NJ, et al. Four agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:657-63.
- 10) Harris MB, Shuster JJ, Pullen DJ, Borowitz MJ, Carroll AJ, Behm FG, et al. Consolidation therapy with antimetabolite-

- based therapy in standard-risk acute lymphoblastic leukemia of childhood: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2840-7.
- 11) Niemeyer CM, Hitchcock-Bryan S, Sallan SE. Comparative analysis of treatment programs for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1985;12:122-30.
  - 12) Bodey GP, Freireich EJ, McCredie KB, Smith TL, Gehan EA, Gutterman JU, et al. Prolonged remissions in adults with acute leukemia following late intensification chemotherapy and immunotherapy. *Cancer* 1981;47:1937-45.
  - 13) Pui CH, Aur RJ, Bowman WP, Dahl GV, Dodge RK, George SL, et al. Failure of late intensification therapy to improve a poor result in childhood lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1984;44:3593-8.
  - 14) Riehm H, Gadner H, Odenwald E, Henze G. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy, 1970-1976. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1980;2:299-306.
  - 15) Henze G, Langermann HJ, Bramswig J, Breu H, Gadner H, Schellong G, et al. The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study. *Klin Padiatr* 1981;193:145-54.
  - 16) Henze G, Langermann HJ, Ritter J. Treatment strategy for different risk groups in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the BFM study group. *Hematol Blood Transfus* 1981;26:87-93.
  - 17) Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group Phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527-37.
  - 18) Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, Ablin AR, Albo VC, Finklestein JZ, et al. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the children's cancer group study CCG-106. *J Clin Oncol* 1993;11:234-42.
  - 19) Steinherz PG, Siegel SE, Bleyer WA, Kersey J, Chard R Jr, Coccia P, et al. Lymphomatous presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;68:751-8.
  - 20) Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM, Sensel MG, La MK, Rackoff W, et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2002;99:825-33.
  - 21) Gaynon PS, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, Steinherz PG, et al. Duration of hospitalization as a measure of cost on Children's Cancer Group acute lymphoblastic leukemia studies. *J Clin Oncol* 2001;19:1916-25.
  - 22) Messinger Y, Unkun FM. A critical risk-benefit assessment argues against the use of anthracyclines in induction regimens for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1999;34:415-32.
  - 23) Lo Nigro L, Di Cataldo A, Schiliro G. Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia(B-ALL) treated with intermediate risk protocols. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:449-55.
  - 24) 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.
  - 25) Pui CH, Crist W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124:491-503.
  - 26) Look A, Roberson PK, Williams DL, Rivera G, Bowman WP, Pui CH, et al. Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985;65:1079-86.
  - 27) Trueworthy R, Shuster J, Look T, Crist W, Borowitz M, Carroll A, et al. Ploidy of lymphoblasts is strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol* 1992;10:606-13.
  - 28) Fletcher J, Lynch EA, Kimball V, Kimball V, Donnelly M, Tantravahi R. Translocation(9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991;77:435-9.
  - 29) 최상림, 조 빈, 김선영, 장필상, 정낙균, 정대철 등. 필라델피아-염색체 양성 소아 급성림프구성백혈병 치료 후 실시간 정량적 역전사 중합효소연쇄반응을 이용한 미세잔류백혈병 세포의 검출. *대한소아혈액종양학회지* 2002;9:177-85.
  - 30) Carroll AJ, Crist WM, Parmley RT, Roper M, Cooper MD, Finley WH. Pre-B cell leukemia associated with chromosome translocation 1;19. *Blood* 1984;63:721-4.
  - 31) Hunger SP, Galili N, Carroll AJ, Crist WM, Link MP, Cleary ML. The t(1;19)(q23;p13) results in consistent fusion of E2A and PBX1 coding sequences in acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 1991;77:687-93.
  - 32) Miller D, Coccia PF, Bleyer WA, Lukens JN, Siegel SE, Sather HN, et al. Early response to induction therapy as a predictor of disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1807-15.
  - 33) 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.