

## 소아 급성 림프모구 백혈병: 과거, 현재, 미래

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 암연구소

강형진 · 신희영 · 안효섭

### Acute lymphoblastic leukemia in children: past, present and future

Hyoung Jin Kang, M.D., Hee Young Shin, M.D. and Hyo Seop Ahn, M.D.

*Department of Pediatrics, Cancer Research Institute  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea*

The cure rate of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children dramatically improved over past 5 decades from zero to about 80%. The main cause of improvement is owing to the development of chemotherapy by multicenter clinical trial of large study groups with the understanding of leukemia biology. Recently, pediatric ALL protocols were applied to the treatment of adolescent and even adult ALL patients. For nearly 30 years, clinical factors have been used to risk-stratify therapy for children with ALL, so that the most intensive therapies are reserved for those patients at the highest risk of relapse. The risk groups of ALL are divided as standard- (low- plus intermediate-), high- and very high-risk group according to the prognostic factors, and treatment results improved by this risk based treatment. The factors used to risk-stratify therapy include age, gender, presenting leukocyte count, immunophenotype, cytogenetic aberrations including ploidy and translocations, and initial response after 1 to 2 weeks of therapy. But treatment efficacy is the most important determinant and can abolish the clinical significance of most, if at all, prognostic factors. Today, in the era of intensive, multiagent regimens, there is increasing evidence that we have reached the limits of prognostic significance of currently applied clinical risk factors in childhood ALL. As the cure rate of ALL is about 80%, introducing new prognostic factors such as new molecular prognostic markers, new methods of assessment about minimal residual disease, and pharmacogenetic study, with the development of stem cell transplantation and molecular targeted therapy are needed to cure residual 20% of childhood ALL patients without short and long term complications. (**Korean J Pediatr 2007;50:601-605**)

**Key Words :** Acute lymphoblastic leukemia, Children, Adolescent, Multicenter clinical trial

### 서 론

백혈병은 조혈모세포에서 암이 생겨 골수에 정상적인 조혈모세포가 억제되어 일어나는 질환으로 빈혈, 감염, 출혈과 여러 장기의 침범 증상이 나타난다. 백혈병(leukemia)은 흰색의 혈액을 뜻하는데 이는 환자의 백혈병 세포가 말초혈액에 현저하게 높은 경우 빈혈과 더불어 혈액이 하얀색으로 보이는데서 유래하였다. 소아 급성 림프모구 백혈병은 소아암 중 가장 높은 빈도로 발생

하는데 국내에서 연간 약 1,200명의 소아암 환자가 발생하고 있으며 이중 20%인 약 250여명의 급성 림프모구 백혈병 환자가 매년 발생하고 있다. 소아 급성 림프모구 백혈병은 항암제치료의 발달로 가장 성공적으로 치료성적이 향상된 질환으로 1950년대에는 환자를 살리는 것이 불가능했던, 즉 생존율이 0%였던 것이 최근 약 80%까지 믿을 수 없을 정도로 성적이 향상되었다<sup>1)</sup>. 이렇게 치료성적이 향상된 이유는 마법의 탄환과도 같은 새로운 치료제가 나와서 된 것이 아니라 백혈병을 생물학적으로 이해하고 체계적인 다기관 임상연구를 통해 예후 인자를 알면서 치료 기법이 개발되며 이루어 졌으며 현재에도 1950-1970년대에 개발된 항암제로 좋은 치료성적을 얻을 수 있게 되었다<sup>2)</sup>. 소아 급성 림프모구 백혈병의 임상연구는 다른 여러 질환 임상연구의 모델이 되었고 과거의 난치성 질환을 극복한 대표적인 사례이기 에 소아 급성 림프모구 백혈병의 과거, 현재를 보며 미래의 발전 방향을 예측해 보고자 한다.

접수: 2007년 6월 20일, 승인: 2007년 7월 5일

본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임 (과제고유번호: 0520290-3)

책임저자: 안효섭, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Hyo Seop Ahn, M.D.

Tel: 02)2072-3625 Fax: 02)743-3455

E-mail: hsahn@snu.ac.kr

과 거

1. 소아 급성 림프모구 백혈병은 불치의 병

급성 백혈병은 1827년 Velpeau가 흰죽과 같은 혈액을 가진 환자를 기술한 것을 시작으로 1845년 Virchow가 처음으로 백혈병(leukemia)이라는 용어를 사용하였고 조혈을 하는 세포가 증식하는 것으로 기술하였다. 하지만 당시의 다른 연구자인 Bennett은 leucocypenia라는 용어를 사용하였고 백혈병을 화농성 질환의 일종으로 즉, 혈액이 끓는 것으로 생각하였다. 이후 두 연구자 간에 끊임없는 싸움이 지속되었고 20년이 지나서야 Virchow가 옳은 것으로 판명되었다<sup>3)</sup>.

1948년 Farber가 소아 급성 림프모구 백혈병 환자에게 엽산을 투여하면 증상이 악화되는 것을 보고 엽산 억제제인 aminopterin을 투여하여 처음으로 치료에 의해서 임상양상이 호전된 것을 보고하였다<sup>4)</sup>. 하지만 1950년대까지만 해도 소아 급성 림프모구 백혈병은 생존할 수 없는 질환이었고 환자의 죽음이 가족에 미치는 영향과 대증적 치료 등이 주요 연구 주제들이었다<sup>1)</sup>.

2. 항암제와 다기관 임상연구의 태동

1950년대 prednisolone, methotrexate, thiopurine 등 약제가 개발되며 1955년에 미국 국립암연구소(National Cancer Institute)의 지원으로 소아 급성 림프모구 백혈병에서 다기관 임상연구가 처음으로 시작되었다<sup>5)</sup>. 1960년대에는 여러 가지 약제를 혼합해서 사용하는 치료가 시작되었고 이후 1970년대와 1980년대에 중추신경계를 강화하는 요법과 재강화 요법이 도입되면서 생존율이 현저하게 증가하였으며 조혈모세포이식 기법의 발달로 현재 80%에 이르는 생존율을 보이게 되었다. 이런 연구가 가능하게 된 것은 많은 수의 환자를 동시에 치료하며 결과를 과학적으로 분석하여 예후 인자를 규명하고 성적이 좋은 치료의 방향으로 가는 다기관 임상연구가 활성화되었기 때문이다. 소아암의 발생은 인구 10만명 당 약 13명 정도로 전 세계적으로 비슷한 빈도를 보이고 있으며 미국의 경우 한해에 약 6,500여명의 환자가 발생하지만 치료를 하는 기관이 많아 기관별로 환자의 수는 임상연구를 하기에 매우 부족하다. 이에 미국에서는 Children's Cancer Study Group(CCG), Pediatric Oncology Group(POG) 등과 같이 다기관 임상연구를 하기 위한 연구조직이 구성되어 활동을 하였으며 최근에는 이 두 연구조직이 합하여 Children's Oncology Group(COG)이 되어 활동을 하고 있고 새로운 치료 방법의 개발과 치료성적의 관리를 통하여 소아암의 치료성적 향상에 큰 영향을 미치고 있다. 유럽에는 International Society of Pediatric Oncology(SIOP)라는 연구조직이 있으며 일본의 경우 지방에 따라서 Tokyo, Osaka, Kyushu 등에서 다기관 임상연구를 시행하고 있다. 소아 급성 림프모구 백혈병은 다기관 임상

연구를 통해 단시간에 많은 수의 환자에서 새로운 예후 및 치료 관련 지식을 습득하여 치료 성적을 점진적으로 향상시키게 되었고 다른 여러 암 질환 임상연구의 모델 질환이 되었다<sup>6)</sup>.

3. 예후 인자의 발견과 치료 원칙의 정립

소아 급성 림프모구 백혈병의 치료는 진단 시 환자의 몸속에 약 10<sup>12</sup>개인 백혈병 세포를 10<sup>9</sup>개로 줄이며 끝내 백혈병 세포를 5% 미만으로 만드는 관해요법과 백혈병 세포를 10<sup>6</sup>개로 줄이며 중추신경계치료를 강화하는 공고요법 그리고 백혈병 세포를 완전히 없애는 장기간의 유지요법으로 이루어지며, Goldie-Coldman 가설에 따라 약제에 내성을 지니는 클론이 다시 자라는 것을 제거하기 위해서 관해 3개월 후에 지연강화요법을 추가하여 치료하게 된다<sup>7)</sup>.

다기관 임상연구를 시행하면서 얻은 성과 중의 하나는 위험군에 따라서 치료의 강도를 다르게 해야 한다는 것이다. 소아 급성 림프모구 백혈병은 여러 예후 인자에 따라 표준위험군(저위험군과 중간위험군), 고위험군, 최고위험군으로 나뉘게 되는데 (Fig. 1), 고위험군은 표준위험군보다 강력한 항암치료만으로도 표준위험군에 약간 못 미치는 치료성적을 얻을 수 있고 최고위험군은 조혈모세포이식으로 치료 성적이 향상될 수 있다.

소아 급성 림프모구 백혈병은 진단 당시 출혈과 감염이 있는 등 응급인 경우가 많기에 바로 치료를 시작해야 하는 경우가 많다. 관해요법의 기본 약제는 prednisolone, vincristine과 L-asparaginase인데 진단 시 말초혈액의 백혈구가 50,000/uL 이상인 경우와 나이가 10세 이상인 경우에 상기의 약제로만 치료한 경우는 성적이 나쁘다는 것을 알게 되었고 이런 경우를 고위험군으로 정의하였으며 세 가지 약만으로는 충분한 관해를 얻을 수 없기에 daunorubicin과 같은 anthracycline을 추가하여 만족할만한 성적을 얻을 수 있음을 알게 되었다. 이렇게 진단 시 백혈구수와 나이라는 예후 인자에 따라 표준위험군과 고위험군으로 나누어 치료 강도를 다르게 하면서 표준위험군의 치료는 90%에 이르는 좋은 성적을, 고위험군일 경우에도 현재 75%에 이르는 성적을 얻게 되었다<sup>8)</sup>.

소아 급성 림프모구 백혈병의 예후 인자는 첫째 Philadelphia

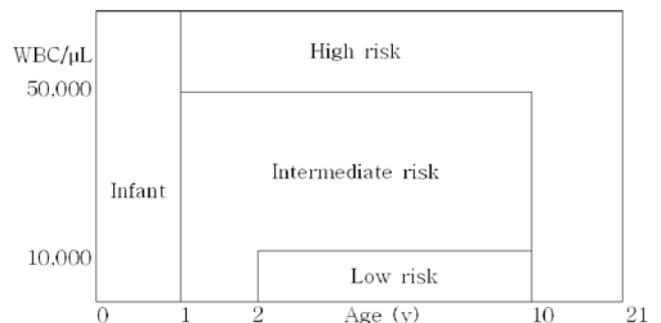


Fig. 1. Risk groups of pediatric acute lymphoblastic leukemia according to initial WBC count and age at diagnosis.

염색체, t(4:11), hypodiploidy, 골수성 항원의 발현 등 백혈병 세포 자체에 관한 것, 둘째 나이, 성별 등 환자에 관한 것 그리고 진단시 백혈구수 등 백혈병 자체의 임상양상에 관한 것으로 나뉘게 된다<sup>9)</sup>. 또한 어떤 치료를 받았는지가 중요한 예후 인자가 되며 치료에 대한 반응과 부작용 등도 예후 인자로 작용하게 된다(Fig. 2).

소아 급성 림프모구 백혈병의 여러 예후 인자 중에서 가장 중요한 것은 치료의 효과이며 좋은 치료가 발전되면 다른 여러 예후 인자의 중요성이 상쇄되게 된다<sup>10)</sup>. 예를 들어 환자에 관련된 예후 인자로 성별을 들 수 있는데 남자는 여자보다 예후가 나쁘기에(고환이 영향을 미치는 것으로 여겨짐) 유지요법 기간을 남자는 3년, 여자는 2년으로 남자에게 1년 더 길게 함으로써 비슷한 치료 성적을 얻을 수 있게 되었다<sup>11)</sup>. 과거 표준위험군을 저위험군과 중간위험군으로 나누었지만 중간위험군에 지연강화요법을 도입하면 오히려 저위험군보다 성적이 좋은 것을 알게 되었고 결국 저위험군과 중간위험군을 합쳐 표준위험군으로 분류하게 되었다<sup>8)</sup>. 치료에 대한 반응 또한 중요한 예후 인자이며 관해치료 후 7-14일 사이의 골수 검사에서 반응이 좋은 경우는 그대로 치료하고 반응이 나쁜 경우에는 강화된 치료를 하여 비슷한 치료 성적을 낼 수 있었다<sup>8)</sup>. 백혈병 세포에 관련된 대표적인 예후 인자로 필라델피아 염색체가 있는 최고위험군의 경우에 조혈모세포이식을 도입함으로써 치료성적을 향상시킬 수 있게 되었다<sup>12)</sup>.

예후 인자에 따른 치료와 조혈모세포이식의 도입과 더불어 수혈, 항생제치료 및 *Pneumocystis jiroveci*(이전에 *Pneumocystis carinii*로 칭하던 균)의 예방치료 등 여러 보존치료의 발전이 성적 향상에 큰 기여를 하였고 최근 개발된 요산 분해제인 recombinant urate oxidase(rasburicase)는 우리나라 다기관 소아 임상연구의 보고와 같이 백혈병 치료 초기의 가장 중대한 합병증인 중앙 용해 증후군의 치료 및 예방을 향상시켰다<sup>13)</sup>. 또한 cyclophosphamide에 의한 혈뇨를 예방하기 위한 mesna의 사용 등 항암제 합병증을 예방 및 치료하는 여러 가이드라인이 성적 향상에 큰 도움이 되었다.

소아 급성 림프모구 백혈병에서 다기관 임상연구를 통하여 다

수의 환자를 치료하며 다음과 같은 치료 원칙을 정립하게 되었다. 첫째 위험군에 따른 치료, 둘째 초기 치료 반응에 따른 향후 치료 방향 결정, 셋째 항암제의 합병증에 따른 투여 용법의 변경이며 예후와 항암제의 반응에 따라 치료 강도를 다르게 하며 효과와 부작용을 최소화 하려는 노력으로 현재의 성적을 이루게 되었다.

#### 4. 최고위험군과 조혈모세포이식

소아 급성 림프모구 백혈병은 항암제치료로 놀라운 성적이 향상을 보였으나 재발이 치료 실패의 가장 큰 원인이다. 재발의 위험성이 높아 항암치료만으로는 완치가 되지 않는 경우를 최고위험군이라고 하며 조혈모세포이식을 통하여 치료 성적이 향상되었다.

최고위험군은 항암제치료만으로는 5년 무사건생존율이 45% 미만으로 기대되는 경우들로 정의되며 1) Philadelphia 염색체 양성, 2) 염색체 수 45 미만, 3) 관해요법의 실패, 4) 진단 시 과백혈구증가증, 5) t(4:11) 등이 해당되며 이 경우 모두 궁극적으로 조혈모세포이식의 적응이 된다<sup>14, 15)</sup>.

현재 조직적합형이 일치하는 혈연간의 조혈모세포이식은 비교적 합병증이 적어 좋은 성적을 기대할 수 있으나 형제간에 조직적합형이 일치할 확률은 25-30%에 불과하고 우리나라 출산율이 떨어지며 특히 소아에서는 혈연간 공여자를 찾기가 어려워지고 있다. 최근 타인 공여자 이식을 위한 조혈모세포은행과 제대혈은행이 활성화되어 소아 급성 림프모구 백혈병 최고위험군에서 비혈연간 조혈모세포이식이 활발하게 이루어지고 있다.

### 현 재

#### 1. 우리나라의 다기관 임상연구

소아 급성 림프모구 백혈병의 완치율이 현저하게 높아지면서 현재 남아 있는 문제는 다음과 같다. 첫째, 고위험군의 치료 성적이 아직 표준위험군과 같이 높지 않으며 특히 외국에서 개발된 치료를 국내 환자에게 그대로 시행할 경우 치료 부작용이 높다. 둘째, 최고위험군의 환자는 아직 치료성적이 나쁘며 조혈모세포이식이 필요하지만 정립된 좋은 치료법이 없다. 셋째, 소아 급성 림프모구 백혈병의 치료 실패는 대부분 재발이며 이 경우 장기 생존율이 20%에 불과하지만 현재까지 정립된 치료가 없다. 이들 문제점을 극복하고 치료성적 향상을 객관적으로 분석하기 위해서는 많은 수의 환자가 필요하기에 단일기관의 노력만으로는 이루어지기 어렵고 외국과 같은 다기관 임상연구가 활성화되어 빠른 시일 내에 치료의 효과를 분석하여 새로운 치료법을 연구하며 특히 우리나라 소아 환자들에게 맞는 프로토콜을 개발하는 것이 필요하였다. 이에 2005년부터 국가암정보추진연구개발사업의 지원으로 국내 연구진의 30년간의 치료 경험을 바탕으로 서울대학교병원, 삼성서울병원, 서울아산병원, 화순전남대학교

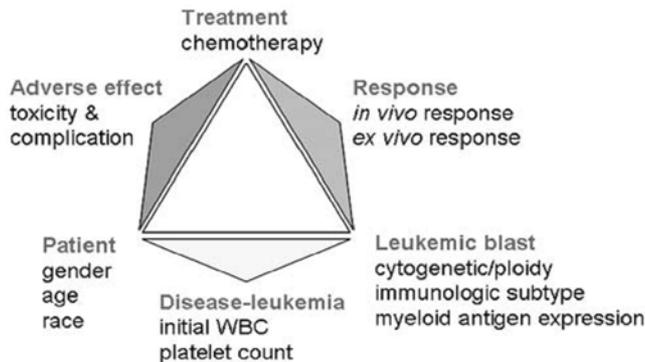


Fig. 2. Prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia.

병원, 원자력병원, 이대목동병원, 강북삼성병원, 국립암센터, 울산대학교병원, 아주대학교병원, 인하대학교병원, 경상대학교병원, 단국대학교병원, 한양대학교병원, 충북대학교병원, 계명대 동산의료원, 부산대학교병원, 전북대학교병원, 분당차병원, 한라병원, 원주의대병원, 대구가톨릭병원 등 여러 기관에서 소아 급성 림프모구 백혈병에서 국내 최초로 다기관 임상연구를 시작하였다.

국내 소아 급성 림프모구 백혈병 다기관 임상연구는 세 개의 연구로 되어 있는데 첫째 새로 진단된 고위험군 소아 급성 림프모구 백혈병의 다기관 임상연구(Fig. 3), 둘째 최고위험군 소아 급성 림프모구 백혈병의 최적의 치료법 확립을 위한 다기관 임상연구(Fig. 4), 셋째 재발된 소아 급성 림프모구 백혈병의 최적의 관해치료 정립에 대한 연구(Fig. 5)로 이루어져 있다.

향후 국내 소아 급성 림프모구 백혈병 다기관 임상연구를 통해서 표준 진료 지침을 마련하며, 의료기관 간의 올바른 의료진 달체계를 구축하여 의료자원을 능률적으로 활용하고, 새로운 약품의 국내 임상시험을 가능하게 하며, 보다 효과적인 치료법을 개발하여 우리나라의 의학 수준을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

## 2. 청소년 급성 림프모구 백혈병

국내 소아 급성 림프모구 백혈병 다기관 임상연구는 소아 뿐 아니라 15세에서 21세 사이의 청소년 환자도 대상으로 하고 있다. 외국에서는 청소년 환자를 소아 또는 성인 프로토콜로 치료하였는데 미국 및 유럽의 치료 결과 분석에서 소아 프로토콜로 치료한 환자가 현저하게 좋은 성적을 보였기에 최근에는 청소년 연령의 환자는 소아 프로토콜로 치료해야 한다고 의견이 모아졌다<sup>16)</sup>. 청소년에서 소아 프로토콜로 치료하는 것이 성적이 좋은 이유는 성인 프로토콜에 비해 위험군과 치료반응 그리고 부작용에 따라 섬세하게 환자를 치료하기 때문인 것으로 여겨지며 소아청소년과 의사들에게 고무적인 일이라고 할 수 있겠다.

## 새로운 연구 방향과 미래

소아 급성 림프모구 백혈병에서 높은 치료 성적을 보이고 있으나 현재의 임상 예후 인자만으로는 더욱 발전하기 어려울 것이기에 새로운 분자생물학적 예후 인자의 발견이 절실하게 요구되고 있다<sup>17)</sup>. DNA chip을 이용한 대량분석으로 예후 인자를 찾으려는 노력이 시도되고 있으며<sup>18)</sup>, 국내에서도 분자생물학적 예후 인자를 찾으려는 노력이 지속되며 최근 세포사멸에 관련하는 Livin 유전자의 발현이 예후에 중요한 역할을 함을 보고하였다<sup>19)</sup>.

치료 반응에 대한 평가를 보다 정확하게 하기 위해서 미세잔존 종양을 분자생물학적 방법으로 측정하여 평가하려는 노력이 시도되고 있으며<sup>20)</sup>, 치료 효과를 높이고 부작용을 줄이기 위

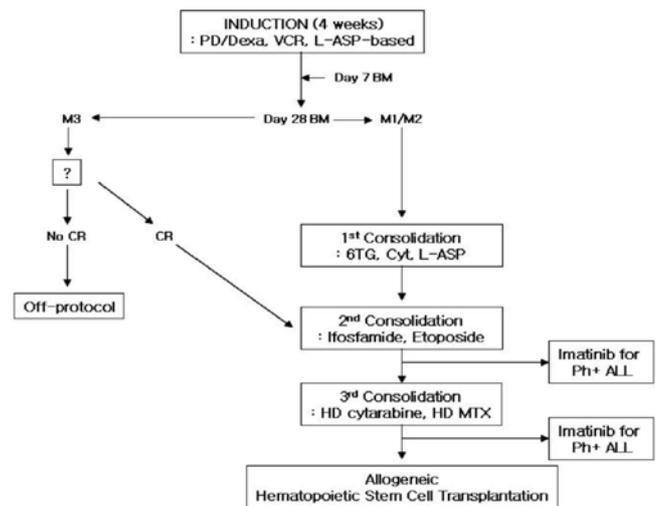


Fig. 4. Treatment scheme of Korean multicenter clinical study of very high risk pediatric acute lymphoblastic leukemia.

## Treatment scheme of HR ALL

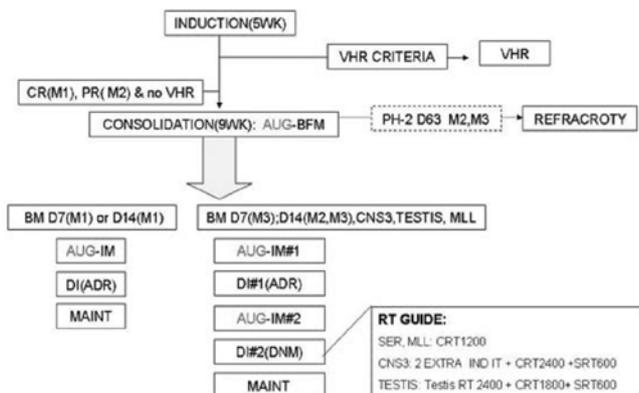
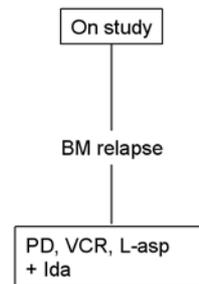


Fig. 3. Treatment scheme of Korean multicenter clinical study of high risk pediatric acute lymphoblastic leukemia.



PD: 60 mg/m<sup>2</sup>/d #3 P.O. (d.0-28), then taper over 2 wks  
 VCR: 1.5 mg/m<sup>2</sup>/wk (max 2 mg) I.V. (d.0,7,14,21)  
 L-ASP: 6,000 U/m<sup>2</sup> I.M (AST) x 3/wk (from day3 total #9)  
**IDA: 10 mg/m<sup>2</sup>/wk I.V. (d.0,7,14,21)**  
 (give if ANC ≥ 500, PLT ≥ 50K at day14, day21)  
 IT Ara-C and IT HCS: (d.0,7,28)  
 (give at d.0,7,14,21,28 if CNS positive)

Fig. 5. Treatment scheme of Korean multicenter clinical study of relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia.

해서 항암제 치료 용량을 몸무게나 체표면적에 따르지 않고 환자의 대사 유전자에 따라 정하려는 pharmacogenomics에 기반을 둔 맞춤치료 연구도 활발히 진행되고 있다<sup>21)</sup>.

또한 개발한 불응성 백혈병에 대해서는 여러 가지 다양한 약제들이 시도되고 있으며 보다 효과적이며 부작용이 적은 약제를 찾으려는 노력이 지속되고 있다<sup>22)</sup>.

향후 소아 급성 림프모구 백혈병은 새로운 분자생물학적 예후 인자와 치료 반응 평가 기법의 도입으로 치료 효과를 올리고 부작용을 줄일 수 있을 것이며 환자에 따른 맞춤치료를 하는 방향으로 진행할 것으로 예상된다.

## 결론

소아 급성 림프모구 백혈병은 과거에 개발된 항암제로 다기관 임상연구를 통해 예후 인자와 반응에 따른 치료를 하여 괄목할 만한 발전을 보였으며 현재 청소년에게 소아 프로토콜로 치료하는 것이 좋다고 의견이 모아졌다. 분자생물학적 예후 인자와 약물유전체에 기반을 둔 맞춤치료의 도입과 새로운 약제의 개발로 보다 성적이 향상될 것으로 기대되며 기존의 성적 향상으로 80%에 가까운 환자가 장기 생존하게 되었기에 삶의 질 향상을 같이 추구하는 연구를 통해 환자의 질환을 완치시키는 것 뿐만 아니라 육체적, 정신적으로 건강한 사회인으로 성장할 수 있게 하려는 노력이 필요할 것이다.

## References

- 1) Simone JV. Childhood leukemia—successes and challenges for survivors. *N Engl J Med* 2003;349:627-8.
- 2) Kersey JH. Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. *Blood* 1997;90:4243-51.
- 3) Beutler E. The treatment of acute leukemia: past, present, and future. *Leukemia* 2001;15:658-61.
- 4) Farber S, Diamond LK, Mercer RD. Temporary remissions in acute leukemia produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 238:787.
- 5) Singh TP. Clinical trials of newly developed anti-cancer agents in children with acute leukemia. *Contemp Clin Trials* 2006;27:493.
- 6) Frei E 3rd. Acute leukemia in children. Model for the development of scientific methodology for clinical therapeutic research in cancer. *Cancer* 1984;53:2013-25.
- 7) Woodhouse JR, Ferry DR. The genetic basis of resistance to cancer chemotherapy. *Ann Med* 1995;27:157-67.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004;:118-45.
- 11) Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12,000 randomised children. *Lancet* 1996;347:1783-8.
- 12) Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006.
- 13) Shin HY, Kang HJ, Park ES, Choi HS, Ahn HS, Kim SY, et al. Recombinant urate oxidase (Rasburicase) for the treatment of hyperuricemia in pediatric patients with hematologic malignancies: Results of a compassionate prospective multicenter study in Korea. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:439-45.
- 14) Uckun FM, Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Kraft P, Steinherz PG, et al. Clinical significance of Philadelphia chromosome positive pediatric acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary intensive therapies: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998;83:2030-9.
- 15) Hilden JM, Kersey JH. The MLL (11q23) and AF-4 (4q21) genes disrupted in t(4;11) acute leukemia: molecular and clinical studies. *Leuk Lymphoma* 1994;14:189-95.
- 16) Deangelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005;:123-30.
- 17) Silverman LB, Sallan SE. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. *Curr Opin Hematol* 2003;10:290-6.
- 18) Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002;1:133-43.
- 19) Choi J, Hwang YK, Sung KW, Lee SH, Yoo KH, Jung HL, et al. Expression of Livin, an antiapoptotic protein, is an independent favorable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:471-7.
- 20) Marshall GM, Haber M, Kwan E, Zhu L, Ferrara D, Xue C, et al. Importance of minimal residual disease testing during the second year of therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:704-9.
- 21) Pui CH, Relling MV, Evans WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15: 741-56.
- 22) Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:149-65.