

## 고위험군 소아 급성림프모구백혈병에서 초기 반응에 따른 치료 변경의 효과

서울대학교 의과대학 <sup>1</sup>소아과학교실, <sup>2</sup>암연구소

윤종형<sup>1</sup> · 김은경<sup>1</sup> · 박정아<sup>1</sup> · 강형진<sup>1,2</sup> · 신희영<sup>1,2</sup> · 안효섭<sup>1,2</sup>

### Effect of Treatment Modification by the Initial Response in Patients with High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Jong Hyung Yoon, M.D.<sup>1</sup>, Eun Kyung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jeong Ah Park, M.D.<sup>1</sup>, Hyoung Jin Kang, M.D.<sup>1,2</sup>,  
Hee Young Shin, M.D.<sup>1,2</sup> and Hyo Seop Ahn, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** The bone marrow (BM) findingd on day 7 of induction chemotherapy is one of major prognostic factors for patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). M3 marrow (blast >25% on BM examination) on day 7 is associated with lower survival rates, compared with the M1 (blast <5%) or M2 (blast 5~25%) marrow. Herein, we analyzed the effect of augmented post-induction chemotherapy in patients who have high-risk ALL with M3 marrow on the day 7 BM examination.

**Methods:** We analyzed the patients who were diagnosed with high-risk ALL and they received modified Children's Cancer Group (CCG)-1882 induction chemotherapy between January 1996 and October 2005 at Seoul National University Children's Hospital. The patients with M1 or M2 marrow on day 7 were treated with modified CCG-1882A/B chemotherapy from consolidation, and the patients with M3 marrow were treated with modified CCG-1882C chemotherapy.

**Results:** A total of 44 patients (29 with modified CCG-1882A/B and 15 with modified CCG-1882C) were analyzed. The overall survival (OS) and 5-year event-free survival (EFS) were 86.2% and 81.9%, respectively. The OS of the patients who were treated with the modified CCG-1882A/B protocol (88.9%) was not different from that of the patients who were treated with the modified CCG-1882C protocol (80.0%) ( $P=0.3256$ ). Also, there was no statistical difference in the 5-year EFS of both groups (85.4% vs 72.7%, respectively,  $P=0.2117$ ).

**Conclusions:** There was no difference of survival between the patients with M1/M2 marrow on the day 7 BM examination and those with M3 marrow after augmented post-induction chemotherapy for the patient with high-risk ALL. We suggest that the poor prognosis of high-risk ALL patients with a poor initial response could be overcome by augmented post-induction chemotherapy. (*Korean J Hematol* 2008;43:238-246.)

**Key Words:** High-risk acute lymphoblastic leukemia, Augmented post-induction chemotherapy, Childhood, Response, Prognosis, Survival rate

접수 : 2008년 5월 18일, 수정 : 2008년 10월 8일

승인 : 2008년 10월 15일

교신저자 : 안효섭, 서울시 종로구 대학로 101번지

☎ 110-769, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

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

E-mail: hsahn@snu.ac.kr

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

Correspondence to : Hyo Seop Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine

101, Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-769, Korea

Tel: +82-2-2072-3625, Fax: +82-2-743-3455

E-mail: hsahn@snu.ac.kr

## 서론

진단 시 말초혈액 백혈구 수가 50,000/uL 이상이거나 연령이 10세 이상인 고위험군 소아 급성림프모구백혈병은 표준위험군에 비해 치료 성적이 불량하다.<sup>1)</sup> 고위험군 백혈병의 경우 강력한 관해 후 항암치료를 통해 재발의 위험을 낮추었지만, 여전히 30% 가량의 환자가 관해 후 항암치료 중에 재발하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 관해도입 항암요법에서 항암치료에 대한 빠른 반응은 과거 많은 연구를 통해서 급성림프모구백혈병 치료의 중요한 예후 인자로 알려져 있다.<sup>2-7)</sup> 국내외 여러 연구를 통해 관해도입 항암요법 7일째의 말초혈액 백혈병 세포의 수가 적을수록 더 좋은 무질병 생존율을 보인다고 알려져 있으며,<sup>3,5)</sup> 또한 관해도입 항암요법 7일째의 골수 검사 소견에서 25% 이하의 모세포(blast) 소견이 보이는 경우에는 그렇지 않은 경우보다 더 좋은 결과를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>6-8)</sup> 이러한 연구 결과들에 따라 관해도입 항암요법에 대한 초기 반응이 불량한 경우 더욱 강화된 관해 후 항암요법(augmented post-induction chemotherapy)을 시행하는 것에 대한 필요성이 제기되었고, Nachman 등<sup>1)</sup>에 의한 Children's Cancer Group (CCG)의 전향적 연구를 통해 불량한 초기 반응을 보이는 경우 강화된 관해 후 항암요법이 효과적이라는 사실을 확인하게 되었다. 그러나 현재 국내에서는 급성림프모구백혈병에서 이와 같은

항암제의 초기 반응에 따라서 관해 후의 치료를 변경한 연구가 이루어진 바가 없기에 저자들은 국내 단일기관에서 치료받은 소아 고위험군 급성림프모구백혈병 환자들에서 관해도입 항암요법 7일째의 골수 소견에 따라 관해 후의 치료를 변경하였을 때의 치료 효과를 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1996년 1월부터 2005년 9월까지 서울대학교 어린이 병원 소아청소년과에서 진단시의 초기 백혈구가 50,000/uL 이상이거나 연령이 10세 이상인 고위험군의 급성림프모구백혈병 환자로 CCG-1882 관해도입 항암요법을 변경한 modified CCG-1882 관해도입 항암요법을 시행받은 환자들을 대상으로 하였다(Table 1).<sup>9)</sup>

필라델피아 염색체 양성인 백혈병, t(4;11) 양성, 염색체 검사에서 백혈병 세포의 염색체 수가 45개 미만, 관해도입 항암요법 28일째에 시행한 골수 검사에서 관해 유도 실패 및 초기 진단시의 백혈구 수가 200,000/uL 이상으로 조혈모세포이식을 필요로 하는 '최고위험군'은 제외하였다.

### 2. 연구 방법

대상 환자들은 관해도입 항암요법 7일째에 시행한 골수 검사의 결과에 따라서 모세포가 25% 이하인 경우

Table 1. Original (A) and modified (B) CCG-1882 induction chemotherapy protocol

(A) <b>Original CCG-1882 induction chemotherapy protocol</b>	
Prednisolone (40mg/m <sup>2</sup> , oral)	Days 0~27, then tapered over 10 days
Vincristine (1.5mg/m <sup>2</sup> , IV) (max. dose: 2mg)	Days 0, 7, 14, 21
L-asparaginase (6,000IU/m <sup>2</sup> , IM)	Three times per week, total 9 doses
Daunomycin (25mg/m <sup>2</sup> , IV)	Days 0, 7, 14, 21
Cytarabine (IT, age-adjusted dose*)	Day 0
Methotrexate (IT, age-adjusted dose <sup>†</sup> )	Day 14, 28
(B) <b>Modified CCG-1882 induction chemotherapy protocol</b>	
Prednisolone (60mg/m <sup>2</sup> , oral)	Days 0~27, then tapered over 14 days
Vincristine (1.5mg/m <sup>2</sup> , IV) (max. dose: 2mg)	Days 0, 7, 14, 21
L-asparaginase (6,000IU/m <sup>2</sup> , IM)	Three times per week, total 9 doses
Daunomycin (25mg/m <sup>2</sup> , IV)	Days 0, 7, 14, 21
(if ANC ≥500/uL and platelet count ≥50,000/uL on day 14 and 21)	
Cytarabine (IT, age-adjusted dose*)	Day 0
Methotrexate (IT, age-adjusted dose <sup>†</sup> )	Day 7, 28

Abbreviations: IV, intravenously; IM, intramuscularly; ANC, absolute neutrophil count; IT, intrathecally.

\*Age-adjusted dose of cytarabine: 30mg, 50mg, and 70mg for ages 1, 2, and 3 years or greater, respectively.

<sup>†</sup>Age-adjusted dose of methotrexate: 8mg, 10mg, and 12mg for ages 1, 2, and 3 years or greater, respectively

(M1 또는 M2 marrow)와 25%를 초과하는 경우(M3 marrow)의 두 군으로 나누어졌으며 관해 후의 치료에서 25% 이하인 군에서는 기존에 사용하던 modified

CCG-1882A 또는 1882B 치료지침을, 25%를 초과하는 군에서는 보다 강화된 치료지침인 modified CCG-1882C 치료지침을 적용하였다. 이들 두 치료 치료지침의 구

**Table 2.** Modified CCG-1882A/B and CCG-1882C post-induction chemotherapy protocol

Modified CCG-1882A*/B			Modified CCG-1882C		
Phase	Treatment	Dose	Phase	Treatment	Dose
Consolidation	Prednisolone	tapering	Consolidation	Cyclophosphamide	1,000mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 28
	Cytarabine	75mg/m <sup>2</sup> SC on day 1-4, 8-11, 15-18, 22-25		Cytarabine	75mg/m <sup>2</sup> SC on day 1-4, 8-11, 29-32, 36-39
	6-Mercaptopurine	50mg/m <sup>2</sup> PO on day 0-27		6-Mercaptopurine	50mg/m <sup>2</sup> PO on day 0-13, 28-41
	Cyclophosphamide	1,000mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 14		Vincristine	1.5mg/m <sup>2</sup> IV on day 14, 21, 42, 49
	Methotrexate (A)	IT on day 1, 8, 15, 22		L-asparaginase	6,000IU/m <sup>2</sup> IM on day 14, 16, 18, 21, 23, 25, 42, 44, 46, 49, 51, 53
Interim maintenance I	Triple therapy (B)	IT on day 1, 8, 15, 22	Interim maintenance I	Methotrexate	IT on day 1, 8, 15, 22
	Methotrexate	15mg/m <sup>2</sup> PO on day 0, 7, 14, 21, 28, 35		Methotrexate	IV 100mg/m <sup>2</sup> on day 0, 10, 20, 30, 40 escalate by 50mg/m <sup>2</sup> /dose to toxicity
	6-Mercaptopurine	50mg/m <sup>2</sup> PO on day 0-41		Vincristine	1.5mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 10, 20, 30, 40
	Prednisolone	40mg/m <sup>2</sup> PO on day 0-4, 28-32		L-asparaginase	15,000IU/m <sup>2</sup> IM on day 1, 11, 21, 31, 41
	Vincristine	1.5mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 28			
Delayed Intensification I	Triple therapy (B)	IT on day 7, 14, 21, 35	Delayed Intensification I		
Reinduction	Dexamethasone	10mg/m <sup>2</sup> /day PO on day 0-6, 14-20	Reinduction	Dexamethasone	10mg/m <sup>2</sup> /day PO on day 0-6, 14-20
	Vincristine	1.5mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 7, 14		Vincristine	1.5mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 7, 14
	Adriamycin	25mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 7, 14 (day 14, if ANC>500/uL)		Adriamycin	25mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 7, 14
	L-asparaginase	6,000IU/m <sup>2</sup> IM ×6 on day 3-14		L-asparaginase	6,000IU/m <sup>2</sup> IM ×6 on day 3-14
Reconsolidation	Cyclophosphamide	1,000mg/m <sup>2</sup> IV on day 28	Reconsolidation	Vincristine	1.5mg/m <sup>2</sup> IV on day 42, 49
	6-Thioguanine	50mg/m <sup>2</sup> PO on day 28-41		Cyclophosphamide	1,000mg/m <sup>2</sup> IV on day 28
	Cytarabine	75mg/m <sup>2</sup> SC on day 29-32, 36-39		6-Thioguanine	50mg/m <sup>2</sup> PO on day 28-41
	Methotrexate (A)	IT on day 29, 36		Cytarabine	75mg/m <sup>2</sup> SC on day 29-32, 36-39
	Triple therapy (B)	IT on day 29, 36		Methotrexate	IT on day 29
Interim maintenance II			Interim maintenance II	L-asparaginase	6,000IU/m <sup>2</sup> IM on day 42, 44, 46, 49, 51, 53
		Same as IM I			Same as IM I except IT methotrexate on day 0, 20, 40

Table 2. Continued

Modified CCG-1882A*/B			Modified CCG-1882C		
Delayed Intensification II		Same as DI I except daunomycin 25mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 7, 14	Delayed Intensification II		Same as DI I except daunomycin 25mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 7, 14
Maintenance	Vincristine	1.5mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 28, 56	Maintenance	Vincristine	1.5mg/m <sup>2</sup> IV on day 0, 28, 56
	Prednisolone	40mg/m <sup>2</sup> PO on day 0-4, 28-32, 56-60		Prednisolone	40mg/m <sup>2</sup> PO on day 0-4, 28-32, 56-60
	6-Mercaptopurine	50mg/m <sup>2</sup> PO on day 0-83		6-Mercaptopurine	50mg/m <sup>2</sup> PO on day 0-83
	Methotrexate	20mg/m <sup>2</sup> PO weekly on day 7-77		Methotrexate	20mg/m <sup>2</sup> PO weekly on day 7-77
	Methotrexate (A)	IT on day 0		Methotrexate	IT on day 0
	Triple therapy (B)	IT on day 0, 28 (cycle 1-4) IT on day 0 (cycle 5 and after)			

Abbreviations: CCG, Children's Cancer Group; IV, intravenously; SC, subcutaneously; IM, intramuscularly; IT, intrathecally; PO, orally; Triple therapy, cytarabine+hydrocortisone+methotrexate; ANC, absolute neutrophil count.

\*Cranial (1,800cGy) or craniospinal (2,400+600)cGy radiotherapy was done in the consolidation stage.

체적인 내용은 Table 2와 같다. Modified CCG-1882A와 modified CCG-1882B는 기본적인 항암요법은 동일하지만 1882A는 척수강 내 methotrexate 투여와 함께 공고요법 시기에 중추신경계 방사선 조사를 시행하지만 1882B는 척수강 내 cytarabine, corticosteroid, methotrexate 투여를 시행한다는 차이가 있다.

### 3. 통계 분석

전체 생존기간은 진단 시부터 환자가 사망 또는 추적 관찰이 중단되거나 마지막 추적 관찰되는 시점까지의 기간 중 하나로 정의하였고, 무사건 생존기간은 진단 시부터 재발하는 시점, 치료 관련 독성으로 사망하는 시점, 또는 추적 관찰이 중단되는 시점 중 가장 빠른 하나에 해당하는 것으로 정의하였다.

두 군에서의 초기 위험인자 차이에 대한 통계적 분석은 Pearson Chi-Square 분석을 이용하였고  $P$ 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 연구 대상 전체 및 각 군의 전체 생존율(overall survival) 및 무사건 생존율(event-free survival)은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였으며, 두 집단 간의 유의한 생존율의 차이가 있는지 여부는 log-rank test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 12.0을 이용하여 처리하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

연구에 포함된 환자는 총 44명으로 이들 중 남아가 23명, 여아가 21명이었다. 7일째에 시행한 골수 검사의 결과에 따라 골수 소견이 M1 또는 M2로 나타나 이후 modified CCG-1882A/B 항암요법을 시행한 환자는 29명(1,882A 4명, 1,882B 25명)이었으며, M3로 나타나 modified CCG-1882C 요법으로 관해후 항암요법을 지속한 환자는 15명이었다. 전체 대상 환자의 정중 연령은 10년 5개월(1년 9개월~15년 9개월)이었으며, modified CCG-1882A/B 항암요법으로 치료한 군의 정중 연령은 10년 6개월(2년 2개월~15년 9개월)이었고 modified CCG-1882C 항암요법으로 치료한 군의 정중 연령은 10년 1개월(1년 9개월~15년 1개월)이었다.

두 군에서 의미 있는 차이를 보이는 예후 인자는 없었다(Table 3).

### 2. 연구 대상 환자의 생존율

전체 환자의 추적 관찰의 중앙치는 3년 6개월(4개월~10년 6개월)로, 추적 관찰 기간 동안 전체 대상 환자 44명의 5년 전체 생존율은 86.2%였으며, 5년 무사건 생존율은 81.9%였다(Fig. 1).

**Table 3.** Characteristics of both treatment groups

	Modified 1882A/B	Modified 1882C	<i>P</i> value
Age (yrs)			
1~9	12	7	0.737
10~15	17	8	
WBC count (/uL)			
<10,000	11	3	0.320
10,000~49,999	5	6	
50,000~99,999	9	5	
≥100,000	4	1	
Sex			
M	15	8	0.919
F	14	7	
Hb (g/dL)			
<10	23	12	0.957
≥10	6	3	
Platelet (/uL)			
<50,000	11	8	0.328
≥50,000	18	7	
CNS involvement			
CNS1	26	14	0.687
CNS2	3	1	
Chromosome number			
45	3	2	0.533
46	21	8	
>46	3	2	
Unknown or poor mitosis	2	3	
Immunophenotype			
B-cell lineage	24	11	0.353
T-cell lineage	5	3	
Unknown or not checked	0	1	

Abbreviations: Hb, hemoglobin; CNS, central nervous system.

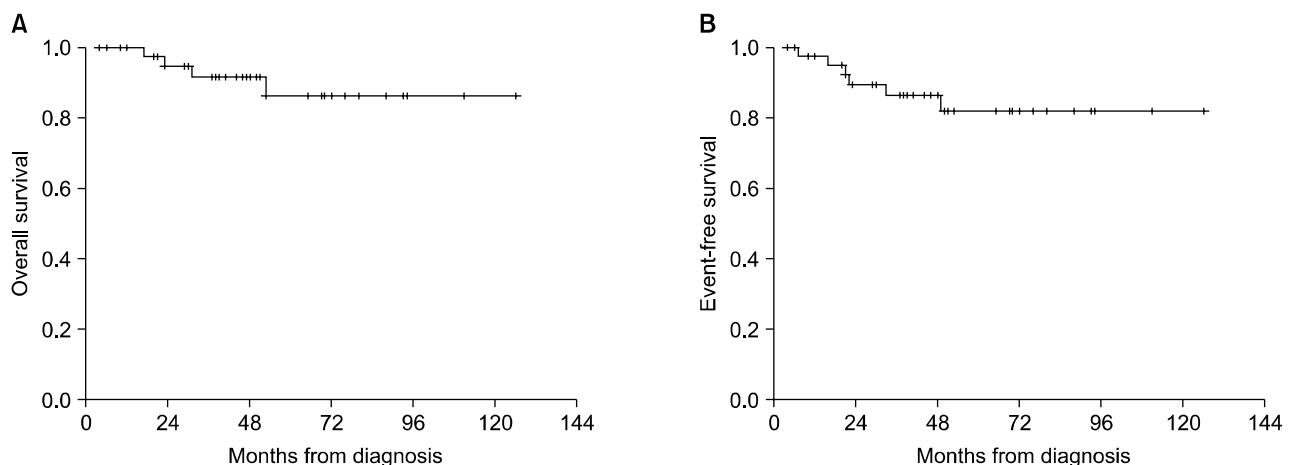
### 3. 경과

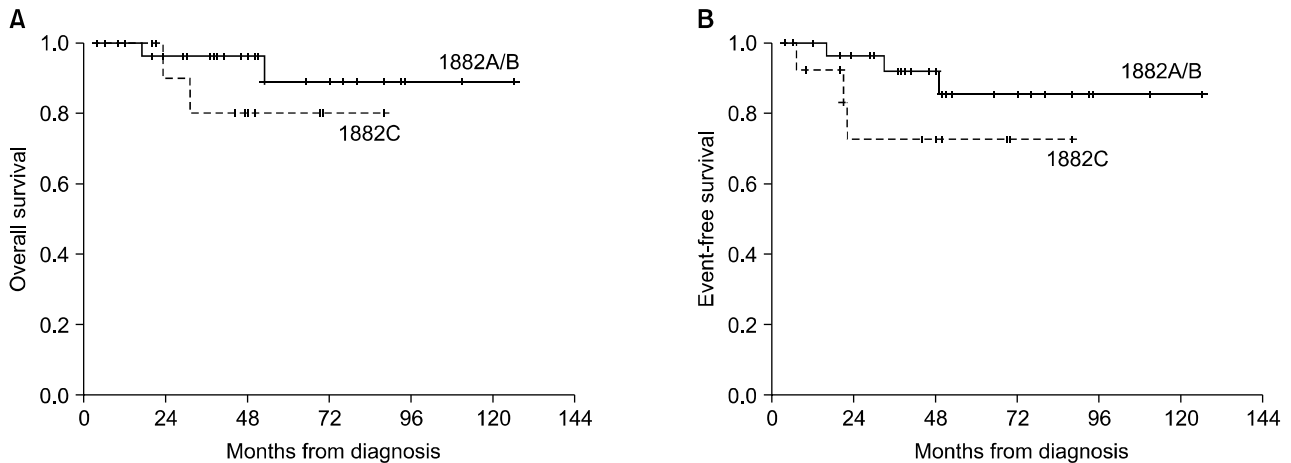
44명의 대상의 환자들 중 6명의 환자가 추적 관찰 중 치료실패를 보였다. 치료에 실패한 6명의 환자들의 실패의 원인은 모두 재발이었으며, 치료 기간 중 치료와 관련된 사망(treatment-related mortality)은 없었다. Modified CCG-1882A/B 항암요법으로 치료한 29명 중 3명(골수 재발 2명, 골수와 고환의 재발 1명)에서, modified CCG-1882C 항암요법으로 치료한 15명 중 3명(골수 재발 3명)에서 각각 재발하였다. Modified CCG-1882A/B 항암요법 후 재발한 3명 중 1명은 유지요법 중에, 2명은 치료 종결 후 재발하였으며, modified 1882C 항암요법 후 재발한 3명 중 1명은 지연강화요법 중에, 2명은 유지요법 중에 재발하였다.

### 4. 7일째 골수 검사 소견에 따른 두 군의 치료 효과

관해도입 치료 후 7일째에 시행한 골수 검사 결과에 따라 치료 방침이 달라진 두 군을 비교하였을 때, 두 집단의 추적 관찰의 중앙치는 각각 modified CCG-1882A/B 항암요법으로 치료한 군에서 4년(4개월~10년 6개월), modified CCG-1882C 항암요법으로 치료한 군에서 1년 10개월(4개월~7년 4개월)이었다.

5년 생존율은 두 군에서 각각 88.9% (modified CCG-1882A/B 군)와 80.0% (modified CCG-1882C 군)로 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.3256$ , Fig. 2). 두 군의 5년 무사건 생존율은 modified CCG-1882A/B 군에서 85.4%, modified CCG-1882C 군에서 72.7%로 역시 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다( $P=0.2117$ , Fig. 2).

**Fig. 1.** Overall survival (A) and event-free survival (B) in all patients.



**Fig. 2.** Overall survival (A) and event-free survival (B) in both groups of post-induction treatment protocols. There was no statistical difference in overall survival ( $P=0.3256$ ) and event-free survival ( $P=0.2117$ ) of both groups.

## 고 찰

지난 50여년간 소아 급성림프모구백혈병의 생존율은 0%에서 80% 이상으로 지속적인 향상을 보였다.<sup>10)</sup> 이러한 치료 성적의 향상에는 여러 가지 이유가 있을 수 있지만, 가장 중요한 요인 중 하나는 임상적, 분자생물학적으로 환자의 예후와 질병의 위험도를 추정하고 이에 따라 강화된 치료의 이익과 부작용을 고려하여 항암화학요법의 치료 강도를 결정하는, 소위 ‘risk-adapted therapy’의 적용일 것이다.<sup>11)</sup>

1973년 Jacquillat 등<sup>12)</sup>의 연구에서 급성림프모구백혈병의 항암화학치료에서 관해도입 항암요법 14일째 이전에 관해가 온 경우에는 그 이후에 관해가 온 경우에 비해 높은 무질병 생존율을 보인다는 것을 확인한 이래, 소아 급성림프모구백혈병의 치료에서 관해도입 항암요법에 대한 빠른 반응(rapid response)의 여부가 질병의 예후와 깊은 관련이 있음을 잘 알려진 사실이다.<sup>1-7)</sup> 이러한 빠른 반응의 척도로서 관해도입 항암요법 7일째의 말초혈액 모세포 소견, 7일째의 골수 검사에서 모세포의 분율, 7일째의 골수 검사에서 세포 밀집도(cellularity)와 모세포 분율을 이용한 API index 등이 연구되어 왔다.<sup>1,3,5-7)</sup> 또한 초기 관해도입 항암요법에 반응이 느린 소위 느린 반응군(slow responder)에서는 보다 강화된 치료를 통해 치료 성적을 향상시키려는 노력이 지속되어 왔다.<sup>1,12)</sup> 외국에서는 느린 반응군에서 강화된 관해도입 후 항암요법이 치료 성적의 향상에 기여한다는 사실을 입증하는 연구들이 있고,<sup>8,13,14)</sup> Nachman 등<sup>1)</sup>은 311명의 환자를 포함시킨 CCG의 전향적

연구를 통해 고위험군의 소아 급성림프모구백혈병에서 관해도입 항암요법 7일째에 시행한 골수 검사 결과에 따라 초기 반응이 불량한 군에서 보다 강화된 치료를 시행한 경우 일반적인 관해도입 후 항암요법을 시행한 경우에 비해 더욱 높은 생존율(5년 무사건 생존율  $75.0 \pm 3.8\%$  vs  $55.0 \pm 4.5\%$ ,  $P < 0.001$ )을 보인다고 보고하였다. 그러나 현재까지 국내에서는 이러한 느린 반응군에서 강화된 관해도입 후 항암요법의 효과에 대한 보고나 연구는 없었다. 본 연구의 목적은 고위험군의 소아 급성림프모구백혈병에서 관해도입 항암요법 후 7일째의 골수 검사 소견에 따라 느린 치료 반응을 보이는 군에서 보다 강화된 관해도입 후 항암요법을 시행하였을 때 표준강도의 관해도입 후 항암요법을 시행한 빠른 반응군과 생존율 및 치료 효과를 비교하기 위함이다.

본 연구에서는 초기 반응의 척도로서 이전의 CCG 연구와 마찬가지로 관해도입 항암요법 7일째에 시행한 골수 검사에서 모세포의 백분율을 이용하였으며 CCG-1882 관해도입 항암요법의 방침대로 M1 소견(골수 검사상 모세포 5% 미만) 또는 M2 소견(모세포가 5% 이상 25% 이하)인 경우와 M3 소견(모세포가 25%를 초과)인 경우로 나누어 M1 또는 M2인 경우에는 표준 강도의 강화된 관해 후 항암요법을, M3인 경우에는 보다 강화된 관해도입 후 항암요법을 사용하였고 그 결과 일반적으로 예후가 나쁘다고 알려진 느린 반응군(관해도입 항암요법 7일째에 M3 골수 소견을 보인 경우)에서도 빠른 반응군에 비해 떨어지지 않은 치료 성적을 보일 수 있음을 확인할 수 있었다. 본 결과에서 보여준 느린 반응군에서의 5년 무질병 생존율

72.7%는 Gaynon 등<sup>6)</sup>이 1980년에 보고한 느린 반응군에서의 25% 생존율에 비교하여 월등히 높으며, Nachman 등<sup>1)</sup>의 연구에서 느린 반응군에 빠른 반응군과 동일한 관해도입 후 항암요법을 적용하였을 때의 55%에 비해서도 더욱 높은 수치로, 본 연구에서 강화된 항암요법의 결과를 직접 비교할 수는 없었지만 기존의 연구 결과와 비교할 때 보다 강화된 항암요법이 생존율의 향상이 기여할 수 있음을 확인할 수 있었다.

Nachman 등<sup>1)</sup>은 이러한 강화된 관해도입 후 항암요법이 고위험군의 소아 급성림프모구백혈병 중에서도 어떤 임상적 아군(subgroup)에서 뚜렷한 생존율 상승을 가져오는가를 연구하였으며, 특히 초기 말초혈액 백혈구 수가 50,000/uL 이상이면서 진단 시 연령이 10세 미만인 경우에 초기 말초혈액 백혈구 수가 50,000/uL 이상이면서 진단 시 연령이 10세 이상인 경우보다 느린 반응군에서의 더욱 강화된 관해도입 후 항암요법에 의한 생존율의 상승이 더욱 두드러진 것으로 보고하였다. 본 연구는 Nachman 등의 연구와는 달리, 느린 반응군에서 이미 치료를 강화시킨 상태에서 시행한 후향적 연구로 동일한 초기 임상적 아군에서의 비교가 불가능하여 이에 대한 결과를 확인하지는 못하였다.

최근 Children's Oncology Group (COG)에서는 기존의 CCG-1882 치료 지침에 비하여 빠른 반응군에서의 관해 후 항암요법을 더욱 강화한 COG-1961 치료 지침의 효과에 대한 연구 결과를 발표하였다.<sup>15)</sup> 이 연구에서는 빠른 반응군의 경우 관해도입 후 항암요법에서 지연강화(delayed intensification)요법의 회수에 관계없이 표준 강도의 지연강화요법에 비해 보다 강화된 지연강화요법을 사용한 경우 더욱 우수한 생존율(무질병 생존율 81%, 전체 생존율 89%)을 보여 지연강화요법의 회수보다 강도가 예후에 더 중요한 영향을 준다고 보고하였다.

본 연구에서는 초기 예후인자로 알려진 각종 인자들에 대해서 '빠른 반응군'과 '느린 반응군'간에 의미있는 차이를 보이는 예후 인자를 발견하지는 못하였다. 비록 그 대상 환자의 수가 적어서 명확한 결론을 내리기는 어려우나, 이것은 우리가 흔히 알고 있는 예후 인자들로서는 치료 반응을 조기에 예측하기 어렵다는 것을 의미하며, 항암제에 대한 반응을 결정하는 추가적인 어떤 요인(이를테면 항암제에 대한 약물유전학적 차이나 백혈병 세포의 분자생물학적 성상 등)이 초기 관해도입 치료에 대한 반응을 결정할 가능성이 있음을 의미한다. 이러한 초기 항암 치료에 대한 반응을 결정하는 요인에 대해서는 알려진 것이 없기에 추후 추가

적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적 연구로서, 단일 기관 연구라는 점과 고위험군의 소아 급성림프모구백혈병 환자 중 느린 반응군에서 표준 치료와 강화된 치료를 시행하여 비교한 '무작위 대조 연구'가 아니라는 한계를 가지지만 이미 예후가 더 불량하다고 알려진 느린 반응군에서 보다 강화된 관해도입 후 항암화학요법을 시행한 경우 상대적으로 빠른 반응군에서 표준 관해도입 후 항암화학요법을 시행한 것과 대등한 수준의 치료 성적을 보였으며 이를 통해 강화된 항암화학요법이 생존율 향상에 기여함을 확인하였다. 본 연구 결과를 바탕으로 현재 고위험군의 소아 급성림프모구백혈병의 치료 성적 향상을 위해 서울대학교병원, 삼성서울병원, 서울아산병원, 화순 전남대학교병원, 원자력병원, 이대목동병원, 강북삼성병원, 국립암센터, 울산대학교병원, 아주대학교병원, 인하대학교병원, 경상대학교병원, 단국대학교병원, 한양대학교병원, 계명대의 동산의료원, 충북대학교병원, 부산대학교병원, 전북대학교병원, 분당차병원, 한라병원, 연세대학교 원주의대병원, 대구가톨릭병원 등 국내 여러 기관에서 전향적 다기관 임상연구를 시행 중이다.<sup>16)</sup>

아울러 본 연구 기관의 80년대의 환자를 대상으로 한 이전 연구의 치료 성적과 비교하였을 때, 비록 환자 선정 등의 차이로 인해 직접적인 비교는 불가능하지만, 본 연구에서 86.2%의 전체 생존율과 81.9%의 5년 무사건 생존율은 이전 연구에서 보여준 고위험군의 급성림프모구백혈병의 5년 무질병 생존율 58%는 물론 표준위험군의 65%보다도 높은 수준으로,<sup>17)</sup> 지난 10여년간 국내 소아 급성림프모구백혈병의 치료 성적은 향상되었음을 알 수 있었다.

결론적으로, 본 연구에서는 관해도입 항암요법 후 7일째에 시행한 골수 검사 소견에서 느린 반응(M3 소견)을 보이는 경우에 강화된 관해도입 후 항암요법을 시행하여 빠른 반응(M1/M2 소견)을 보이는 군에서 표준 강도의 관해도입 후 항암요법을 시행한 것과 대등한 수준의 치료 성적을 보였으며, 이를 통해서 강화된 관해도입 후 항암요법이 느린 반응을 보이는 군에서 생존율을 향상시킴을 알 수 있었다. 고위험군 급성림프모구백혈병의 관해도입치료에서 초기 반응이 불량한 경우 강화된 관해도입 후 항암요법을 통해 불량한 예후를 극복할 수 있을 것으로 생각된다.

## 요약

**배경:** 관해도입 항암요법 7일째의 골수 검사 소견은 고위험군 급성림프모구백혈병의 예후에 매우 중요한 인자 중 하나이며, M3(골수내 모세포 25%를 초과)인 경우 M1(5%미만)이나 M2(5% 이상 25% 이하)에 비해 항암치료의 반응이 불량하며 생존율이 낮다. 이에 7일 골수 검사에서 M3인 경우 보다 강화된 관해도입후 치료를 하였을 때의 생존율을 향상시킬 수 있는지 분석하였다.

**방법:** 1996년 1월부터 2005년 10월까지 서울대학교 어린이병원 소아청소년과에서 고위험군 급성림프모구백혈병으로 진단받고 modified CCG-1882 관해도입 항암요법을 받은 환자들을 대상으로 하였다. 환자들 중 7일째에 시행한 골수검사 소견에서 M3로 나타나 공고요법부터 modified-1882C 항암요법으로 치료한 군과 M1/M2로 나타나 modified-1882A 또는 B 항암요법으로 치료를 시행한 군을 나누어 비교하였다.

**결과:** 대상 환자는 44명(modified-1882A/B군; 29명, modified-1882C군; 15명)이었다. 전체 환자의 생존율은 86.2%였고 무사건 생존율은 81.9%였다. 7일째 골수 검사 소견에 따라 치료를 다르게 한 두 군에서 5년 생존율은 88.9% (modified CCG-1882A/B)와 80.0% (modified CCG-1882C)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.3256$ ). 두 군의 5년 무사건 생존율도 유의한 차이를 보이지 않았다(85.4% vs 72.7%,  $P=0.2117$ ).

**결론:** 관해도입치료 후 7일째에 시행한 골수검사 소견에서 M3 소견을 보였을 때 강화된 관해도입후 항암요법을 시행한 경우 M1/M2 소견을 보였을 때에 비해 떨어지지 않는 생존율을 보였다. 관해도입치료에서 초기 반응이 불량한 경우 보다 강화된 관해도입후 항암요법을 통해 불량한 예후를 극복할 수 있을 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *New Eng J Med* 1998; 388:1663-71.
- 2) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, 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.
- 3) Gajjar A, Ribeiro R, Hancock ML, et al. Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86:1292-5.
- 4) Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Cyto-reduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia-the importance of early marrow response: report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:389-98.
- 5) Park DY, Yang CH, Park SH, Lyu CJ, Kim KY. Prognostic significance of circulating blasts after 7 day of multiagent chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 1999;6:293-7.
- 6) Gaynon PS, Bleyer WA, Steinherz PG, et al. Day 7 marrow response and outcome for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:273-9.
- 7) Schultz KR, Massing B, Spinelli JJ, Gaynon PS, Wadsworth L. Importance of the day 7 bone marrow biopsy as a prognostic measure of the outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1997;29: 16-22.
- 8) Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000; 14:2223-33.
- 9) Nachman J, Sather HN, Cherlow JM, et al. Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:920-30.
- 10) Simone JV. Childhood leukemia-successes and challenges for survivors. *N Engl J Med* 2003;349: 627-8.
- 11) Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926-35.
- 12) Jacquillat C, Weil M, Gemon MF, et al. Combination therapy in 130 patients with acute lymphoblastic leukemia (Protocol 06 LA 66-Paris). *Cancer Res* 1973;33: 3278-84.
- 13) Tubergen D, Gilchrist GS, O'Brien RT, 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.



- 14) Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, Lukens JN, Wolff L, Trigg ME. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2222-30.
  - 15) Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Lukens JN, Wolff L, Trigg ME. Early post-induction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111:2548-55.
  - 16) Kang HJ, Shin HY, Ahn HS. Acute lymphoblastic leukemia in children: past, present and future. *Korean J Pediatr* 2007;50:601-5.
  - 17) Na SO, Shin HY, Ahn HS, Park SK. Study on the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Korean Cancer Assoc* 1992;24:390-400.
-