

재발성/불응성 소아 급성림프모구백혈병 환자의 치료 경향 및 성적에 대한 다기관 후향적 관찰 연구

유건희¹ · 정낙균² · 조 빙² · 강형진³ · 신희영³ · 임호준⁴ · 서종진⁴
임영탁⁵ · 유철주⁶ · 김순기⁷ · 전인상⁸ · 국 훈⁹ · 구홍회¹

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실, ²기톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 소아과학교실,

³서울대학교 의과대학 서울대학교 어린이병원 소아과학교실, ⁴울산대학교 의과대학 서울아산병원 어린이병원 소아과학교실,

⁵부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 소아과학교실, ⁶연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아과학교실,

⁷인하대학교 의과대학 인하대병원 소아과학교실, ⁸가천대학교 의과대학 가천대 길병원 소아과학교실,

⁹전남대학교 의과대학 회순전남대학교병원 소아과학교실

A Multicenter Retrospective Analysis on the Treatment Pattern and Outcome in Relapsed/Refractory Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Keon Hee Yoo, M.D.¹, Nak Gyun Chung, M.D.², Bin Cho, M.D.², Hyoung Jin Kang, M.D.³, Hee Young Shin, M.D.³,
Ho Joon Im, M.D.⁴, Jong Jin Seo, M.D.⁴, Young Tak Lim, M.D.⁵, Chuhl Joo Lyu, M.D.⁶, Soon Ki Kim, M.D.⁷,
In-Sang Jeon, M.D.⁸, Hoon Kook, M.D.⁹ and Hong Hoe Koo, M.D.¹

¹Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ²Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, ³Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, ⁴Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ⁵Department of Pediatrics, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, ⁶Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁷Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine, ⁸Department of Pediatrics, Gachon University Gil Medical Center, College of Medicine, Gachon University, Incheon, ⁹Department of Pediatrics, Chonnam National University Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background: Although the overall survival of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) approaches 85-90%, the prognosis of relapsed or refractory (R/R) ALL is grave. This study aimed to identify the treatment pattern, treatment response, and overall survival of these patients.

Methods: We reviewed data of 64 patients with R/R ALL whose initial diagnosis of ALL had been made between 1 and 21 years of age. Patients who received clofarabine as part of an induction regimen were excluded. Relapsed patients were limited to those who relapsed after ≥ 2 prior induction regimens. Treatment patterns, response rates, and overall survival were analyzed.

Results: Patients' median age was 15.0 years (range, 6.0-25.0) at the diagnosis of R/R ALL. The most frequently used agents other than steroid were vincristine (54.0%), cytarabine (44.6%), and idarubicin (36.5%), while L-asparaginase was used in only one patient. The complete remission (CR) and overall response (OR) rates were 38.1 and 42.9%, respectively. Sixteen patients (25.4%) underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The 5-year overall survival was 6.7%. The survival of patients with HSCT was significantly higher compared with those without HSCT (35.2% vs 0%, $P=0.0097$). Among 14 patients who achieved CR or CR without platelet recovery (CRp) before HSCT, the 3-year survival was 46.9%.

eISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580

<https://doi.org/10.15264/cpho.2017.24.2.101>

Clin Pediatr Hematol Oncol

2017;24:101~106

Received on September 5, 2017

Revised on September 13, 2017

Accepted on September 25, 2017

Corresponding Author: Hong Hoe Koo

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3524

Fax: +82-2-3410-0043

E-mail: hhkoo@skku.edu

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8082-1412

Conclusion: The survival of Korean patients with R/R childhood ALL was dismal despite a reasonable CR rate, whereas that of those who received HSCT after CR or CRp was excellent. More treatment options are needed to improve the overall outcome of R/R childhood ALL.

Key Words: Childhood, Acute lymphoblastic leukemia, Relapsed, Refractory

서 론

급성림프모구백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)은 소아에서는 가장 흔한 악성 질환으로, 국내에서는 연간 진단되는 약 1,500명의 소아암 환자 중 약 300여 명의 ALL 신환이 발생한다[1]. 소아 ALL은 지난 수십 년간 그 치료성적이 눈부시게 향상되어 최근 서구 선진국의 보고에 의하면 전체 환자의 약 90%가 장기 생존한다[2]. 이러한 치료성적의 향상에는 복합화학요법의 발전, 예후인자 및 치료반응에 기반한 섬세한 치료정책, 향상된 지지요법 등이 기여하였다. 그럼에도 불구하고 재발성/불응성 소아 ALL의 치료성적은 매우 제한적이다. 재발성/불응성 소아 ALL의 주 치료 목적은 완전판해를 획득하여 조혈모세포이식으로 이행이 가능하게 하는데 있다. 재발성/불응성 소아 ALL의 치료성적을 향상시키기 위해 흔히 동종조혈모세포이식이 시행되는데, 성공적인 결과를 기대하기 위해서는 이식 전 완전판해에 도달하는 것이 일차적으로 중요하다. 이러한 이유로 재발성/불응성 소아 ALL 환자의 판해 유도를 위해서 다양한 조합의 요법들이 시도되어 왔으나 이들의 완전판해율은 아직 약 8-40% 내외의 수준에 머물고 있다[3-7]. 이러한 배경에서 재발성/불응성 소아 ALL의 완전판해율을 높이고 조혈모세포이식으로 잘 이행될 수 있도록 하는 치료 전략에 대한 연구가 활발히 진행 중인 가운데, 최근 Liu 등은 clofarabine, etoposide, cyclophosphamide의 병합요법을 통해 53% 완전판해율을 얻었음을 보고한 바 있다[8]. 그럼에도 불구하고 현재 국내의 제반 여건 및 의료보험제도 체계 하에서는 신약 또는 새로운 치료법의 사용에 상당한 제한이 있는 것이 현실이다. 다행히도 최근에는 재발성/불응성 소아 ALL을 대상으로 clofarabine 기반의 항암화학요법에 대해 한시적으로 보험급여가 인정되고 있는 동시에 이를 통한 다기관 전향적 임상연구가 진행 중이다. 이러한 현실에서 재발성/불응성 소아 ALL에 대한 과거의 치료 경향과 성적에 대한 국내 자료의 확보가 필요하며, 이는 전향적 연구를 통해

얻은 치료성적과의 비교 자료로서 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

소아 ALL은 성인에 비해 치료성적이 우수하여 재발성/불응성 질환이 상대적으로 드물어 이들의 임상 양상에 대한 분석을 위해서는 다기관 연구가 바람직하다. 본 다기관, 서술적, 비중재적, 후향적 관찰연구는 기존의 2가지 이상 치료법에도 재발하거나 불응하는 한국인 소아 ALL 환자를 대상으로 치료 경향과 성적에 대해 분석해 보고자 하는 목적으로 계획되었다.

대상 및 방법

1) 대상

2007년 1월부터 2013년 11월 사이에 2가지 이상의 항암화학요법에 재발하거나 불응하는 한국인 소아 ALL 환자로서, clofarabine을 사용하지 않은 환자들을 분석 대상으로 하였다. 본 후향적 연구에 대해 각 참여 기관의 기관윤리사무국 승인을 획득하였다.

2) 선정 및 제외 기준

연구 대상은 (1) French-American-British (FAB) 분류에 따라 골수에서 림프모세포가 25% 이상, (2) 초기 진단 시 연령이 만 1-21세, (3) 이전에 2가지 이상의 항암화학요법에 재발성/불응성을 보이는 경우 등 세 가지 조건을 모두 만족하는 경우에 한해 선정하였다. 한편, clofarabine을 국내 혹은 국외 등지에서 투여 받은 병력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

3) 자료 수집 및 검증

자료는 본 연구에 참여의사를 전달한 11개 기관으로부터 서면 자료 수집표를 사용하여 수집하도록 하였다. 주요 수집 자료는 최초 진단 시 특성, 선정 기준에 부합하는 재발성/불응성 ALL 관련 정보, 해당 재발성/불응성 ALL 관련하여 선택한 치료, 치료 반응, 생존 여부 등이다.

4) 통계 분석

기록된 자료에 대해 기술 분석을 수행하여 요약하였고, 기초 통계량은 연속형 변수의 경우 평균, 표준편차, 중앙값, 범위 등을 제시하였으며, 범주형 변수의 경우 빈도와 백분율을 기술하였다. 치료 반응은 완전관해(complete remission, CR: 골수의 모세포<5%), 혈소판 수를 제외한 완전관해(CRp), 부분관해(partial remission, PR: 골수의 모세포 5-25%), 불응(refractory: 골수의 모세포>25%) 등으로 구분하였다. 완전관해율은 CR에 도달한 환자 수를 전체 대상환자 수로 나눈 값의 백분율로, 전체반응율은 CR, CRp, 또는 PR에 도달한 환자 수를 전체 대상환자 수로 나눈 값의 백분율로 기술하였다. 전체 생존 기간은 재발성/불응성 ALL 진단일부터 사망일(원인에 무관)까지의 기간으로 정의하였고, 사망이 확인되지 않은 환자는 생존한 것으로 알려진 마지막 날짜에서 중도 절단되었다.

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	Number of patients (%), total N=64
Age (y)	
Mean±SD	14.3±4.5
Median (range)	15.0 (6.0-25.0)
Sex	
Male	39 (60.9)
Female	25 (39.1)
Height (N=63)	
Mean±SD	143.8±23.2
Median (range)	145.0 (90.4-178.5)
Body weight (N=63)	
Mean±SD	41.1±18.5
Median (range)	39.0 (13.1-105.0)
Initial cytogenetics	
Diploid	5 (7.8)
Hypodiploid	2 (3.1)
Hyerdiploid	6 (9.4)
t(1;19)	2 (3.1)
t(9;22)	3 (4.7)
Others	26 (40.6)
NA	20 (31.3)
Imunophenotype	
B	48 (75.0)
T	11 (17.2)
Mixed	4 (6.3)
NA	1 (1.6)
Disease status	
Refractory	13 (20.3)
Relapsed	51 (79.7)

NA, not available.

(censored). 생존율 계산에는 카플란-마이어 추정값(Kaplan-Meier estimates)을 이용하였고, 생존율의 비교는 로그순위법(log-rank test)으로 검증하였다. 참여의사를 보인 11개 기관 중 9개 병원에서 환자를 등록하였고, 총 70명 환자의 의무기록을 검토하여 선정 및 제외 기준에 부합되는 64명의 환자를 분석하였다. 이 중 1명은 재발 진단 이후 치료 및 추적 자료가 없어 치료, 반응, 생존율 분석에는 63명만이 포함되었다.

결과

1) 환자의 특성(Table 1)

환자의 중앙연령은 15.0세, 평균연령은 14.3 ± 4.5 세였으며 남녀의 비는 1.56:1이었다. 최초 진단 시 다양한 세포유전학적 소견을 보였으며, 면역표현형은 B세포 계열이 전체의 75%를 차지하였다. 재발성 질환으로 등록된 경우가 51례로 전체의 79.7%를 차지하여 불응성 질환(13례, 20.3%)에 비해 4배가 많았다.

2) 치료 경향 및 치료 반응

대상 환자에 대한 치료방법은 기관별로 다양하였고, 재발성/불응성 상태에서 항암화학요법 치료가 시도된 63명에게 첫 주기에 스테로이드를 제외하고 다빈도로 사용된 약제들은 vincristine (54.0%), cytarabine (44.6%), idarubicin (36.5%) 순이었다(Table 2). L-asparaginase는 단 1례에서만 사용되었

Table 2. Chemotherapeutic agents other than steroid used at the 1st cycle for R/R ALL

Agents	Number of patients (%), total N=63
Vincristine	34 (54.0)
Cytarabine	28 (44.6)
Idarubicin	23 (36.5)
Methotrexate	19 (30.2)
Etoposide	5 (7.9)
Cyclophosphamide	4 (6.4)
Daunomycin	2 (3.2)
Fludarabine	2 (3.2)
Nelarabine	2 (3.2)
Dasatinib	2 (3.2)
Doxorubicin	1 (1.6)
Ifosfamide	1 (1.6)
L-asparaginase	1 (1.6)
Mercaptopurine	1 (1.6)
Rituximab	1 (1.6)

R/R ALL, relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.

다. 치료를 시행 받은 63례 중 골수 검사를 통해 반응을 확인한 경우는 45례로 전체의 71.4%였고, CR, CRp, PR, 불응성이 각각 14례(22.2%), 10례(15.9%), 3례(4.8%), 16례(25.4%)였다. 골수 검사 미시행 사유로는 질병의 지속 12례, 관해유도요법 중 사망 5례(1례는 질병의 지속과 중복 보고됨), 기타 2례 등이었다. 따라서, 전체반응율은 42.9%, 완전관해율은 38.1%로 확인되었다. 치료가 이루어진 63명의 환자 중 조혈모세포이식을 시행 받은 환자는 16명(25.4%)이었다. 이들 16명 중 15명에서 조혈모세포이식 전 골수 검사가 시행되었는데, 1명을 제외한 14명에서 CR 또는 CRp에 도달하였다. 조혈모세포이식을 시행 받지 않은 47명에서 미시행 사유로는 불응성 또는 질병의 진행이 36명(76.6%)으로 대부분을 차지하였다. 기타 사유로는 완전관해의 유지, 낮은 수행평가점수, 공여자 부재, 추적 불가 등이 있었다.

3) 생존율

치료를 시행 받은 63명의 1년, 2년, 3년, 5년 생존율은 각각 53.7%, 26.5%, 13.2%, 6.7%이었다(Fig. 1A). 조혈모세포이식을 시행 받은 환자 16명의 생존율은 미시행 환자 47명에 비해 유의하게 높았다(35.2% vs 0%, $P=0.0097$; Fig. 1B). CR 또는 CRp에 도달한 후 조혈모세포이식을 받은 14명의 경우 이식 후 3년 생존율은 46.9%이었다(Fig. 1C). 조혈모세포이식 후 생존 중인 8명은 모두 이식 전 골수 검사에서 CR 또는 CRp에 도달했던 경우들이었다.

고 찰

재발성/불응성 ALL은 성인과 소아를 불문하고 매우 나쁜

예후를 보이는 것으로 알려져 있다. 특히 소아의 경우 지난 수십 년 간의 노력에 힘입어 새로이 진단받은 ALL의 장기 생존율이 85-90%에 육박하고 있는 점을 감안할 때 재발성/불응성 ALL의 효과적인 치료법의 마련은 중요한 이슈다. 재발성/불응성 ALL에서 재발은 2가지 이상의 항암화학요법에도 불구하고 질병이 조절되지 않은 경우로 국한 되어 정의 되었으며, 본 연구에서도 같은 기준을 사용하였다. 국내에서는 일찍이 1997년에 단일기관의 보고로서 재발성/불응성 소아 ALL 환자에서 ifosfamide와 etoposide를 이용한 재 관해요법의 효과에 대해 보고된 바가 있다[3]. 20명의 재발성/불응성 환자 중 6명(30%)이 완전관해에 도달하였고, 이 중 2례에서 주조직적합성항원(human leukocyte antigen, HLA)이 일치하는 혈연을 통해 동종 골수이식을 시행 받을 수 있었다. 좀 더 최근에 보고된 국내 연구 중에는 재발한 소아 ALL 환자를 대상으로 prednisolone, vincristine, L-asparaginase 등 기본 3제 요법에 idarubicin을 추가하여 완전관해율 57%를 얻을 수 있었다는 보고가 있다[9]. 그러나, 이들 환자 군이 얼마나 자주 재발하였는지에 대한 구체적 언급이 없고, 논문의 문맥 상 1차 재발 환자들이 대부분을 차지하는 것으로 보여, 2차 이상의 재발 군을 대상으로 한 본 연구 및 다른 연구 결과들과의 직접 비교는 어려울 것으로 보인다.

본 연구는 재발성/불응성 소아 ALL을 대상으로 다기관 후향적 연구로서 국내에서 최초로 이루어진 연구라는 점에서 그 의미가 크다고 하겠다. 본 연구에서 완전관해율은 38.1%로 기존에 해외에서 보고되어 온 결과들과 유사하였다. 특히 눈여겨 볼 점은 대상 환자들 중 조혈모세포이식을 시행 받지 않은 경우 생존율이 0%이었던 것에 비해 시행 군의 경우 35.2%의 장기 생존율을 보여 그 차이가 명확하였다(Fig. 1B).

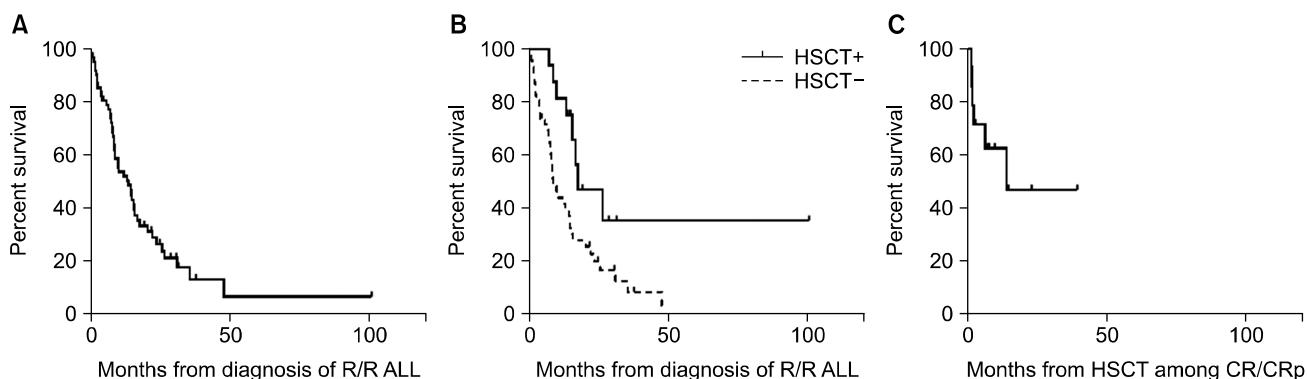


Fig. 1. The Kaplan-Meier estimates of overall survival rate (OS). (A) The 5-y OS of all 63 patients with relapsed/refractory (R/R) childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) was 6.7%. (B) The OS was higher in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) compared with those who did not (35.2% vs 0%, $P=0.0097$). (C) The 3-y OS reached 46.9% among patients who achieved complete remission (CR) or CR without platelet recovery (CRp).

조혈모세포이식을 시행하지 못한 이유로 대부분(76.6%)에서 항암화학요법에 의한 반응이 불충분하였기 때문이었던 점, 반대로 조혈모세포이식 후 생존한 환자의 경우 모두 항암화학요법을 통해 CR 또는 CRp에 도달했던 점을 감안할 때, 재발성/불응성 소아 ALL에서 효과적인 항암화학요법의 적용 및 적극적 동종조혈모세포이식 시행이 이들의 생존율 향상에 가장 중요한 현실적 전략임을 알 수 있다. 본 연구에서 관찰한 것처럼 전체 환자의 5년 이상 생존율은 6.7%로 극히 저조하여 향후 재발성/불응성 소아 ALL의 치료 성적을 향상시키기 위한 치료 전략의 모색이 필요하다. 본 연구는 국내 현실을 재고하고 향후 치료 전략을 수립하는데 참고하기 위한 중요한 자료로 활용 가능할 것으로 사료된다.

최근에는 동종조혈모세포이식 기법이 눈부시게 발전하여 HLA가 일치하는 혈연이 없더라도 HLA 일치 비혈연, 제대혈, HLA 불일치 혈연 등 다양한 공여자 활용이 가능하고, 이러한 대체 공여자를 통한 이식이 HLA 일치 혈연 이식과 비교해도 대등한 수준의 치료 성적이 보고되고 있다[10,11]. 국내에서도 최근 조혈모세포이식에 대한 의료보험급여 범위가 확대되고 있는 추세이기 때문에 과거에 비해 공여자 확보의 문제점이 치료의 방해 요소가 될 가능성성이 그만큼 낮아진 셈이다. 이러한 현실을 감안할 때, 재발성/불응성 ALL에 대한 항암화학요법이 갖는 의미는 더욱 크다고 할 수 있겠다. Inagaki 등의 연구에 의하면 재발한 소아 ALL에서 조혈모세포이식 전 CR 획득의 실패는 이식 후 높은 재발을 예측하는 유일한 위험인자로 작용하였다[12]. 따라서, 이식 전 효율적인 항암화학요법을 통해 질병의 짐(leukemic load)을 최소화 하는 것이 동종조혈모세포이식 후 생존율 향상에 가장 중요한 요소로 작용한다고 볼 수 있다. 기존의 세포독성치료제(cytotoxic agents) 외에, 아주 최근에는 CD19 양성 B세포를 타겟으로 bispecific T세포 engager 항체인 blinatumomab을 이용하여 재발성/불응성 소아 ALL을 대상으로 한 최초의 1/2상 임상시험 결과가 발표되었다[13]. 주목할 부분은 완전관해율은 39%로 기존의 보고와 비슷하지만 CR을 획득한 환자 중 52%가 미세잔존암(minimal residual disease, MRD)이 음성이었다는 점이다. 이렇게 암세포의 잔존 수준을 최소화한 후 조혈모세포이식을 시행하는 전략이 향후 환자들의 생존율 향상으로 이어질지 주목해야 할 필요가 있다. 그러나, 국내의 여건을 감안할 때 국내 소아 환자를 대상으로 blinatumomab 치료를 적용하기까지는 상당한 시간이 소요될 수도 있다. 이는 현재 국내에서 재발성/불응성 소아 ALL에 대해 한시적 보험급여인정을 받고 있는 clofarabine을 주목할 필요가 있는 이유이기도 하다.

Clofarabine은 2세대 purine nucleoside analog로서 이의

삼인산 대사체(triphosphate metabolite)의 세포 내 축적에 의해 세포독성을 발휘한다[14]. 림프구는 deoxycytidine kinase는 풍부하면서 5'-deoxynucleosidase는 부족하므로 clofarabine에 특히 약한 것으로 알려져 있다. 이미 2004년에 미국 FDA에서는 2가지 요법에 실패한 재발성/불응성 소아 ALL에서 clofarabine의 사용을 승인한 바 있다. Clofarabine을 근간으로 하는 요법은 현재 재발성/불응성 소아 ALL에서 가장 많이 사용되는 방법이기도 하며, 완전관해율은 대체로 30-50% 내외로 보고되고 있다[4,6,7,15-17]. 최근 캐나다의 한 그룹에서는 고위험 재발성/불응성 소아 ALL 치료에 nelarabine이나 clofarabine 근간의 항암화학요법을 도입한 후 조혈모세포이식을 진행하는 전략으로 이들의 5년 생존율을 56%까지 끌어올렸음을 보고하였다[18].

본 연구 결과를 통해 주의 깊게 고찰하여야 할 점은 완전관해율은 38.1%로 기존의 보고와 큰 차이가 없는 반면, 5년 생존율은 6.7%로 기존에 재발성/불응성 소아 ALL의 생존율로 평균적으로 보고되고 있는 20-40%에 비해 현저하게 낮다는 점이다[6,7,12,16,17,19]. 한편, CR 또는 CRp에 도달 후 이식을 받은 환자의 경우 46.9%의 생존율을 보인 점은 매우 고무적인 결과라고 하겠다. 재발성/불응성 소아 ALL에서 가능한 모든 방법을 동원하여 CR을 유도하여 시의 적절하게 조혈모세포이식으로 이어지도록 하는 전략이 매우 중요한 이유이다. 이식 전 더욱 낮은 미세잔존암 수준까지 치료 반응을 유도할 수 있다면 더욱 치료 성적이 향상될 수 있을 것이다. 치료 후 암의 수준이 예후와 매우 밀접한 상관관계가 있다는 것은 명확히 알려진 사실이다. 국내에서는 아직 미세잔존암 측정방법의 표준화가 이루어지지 못하고 있으나, 최근 여러 전문가들을 중심으로 활발한 논의가 이루어지고 있어 머지 않아 국내 소아 ALL을 대상으로 미세잔존암 측정 결과를 바탕으로 한 세부 치료 전략 구축이 가능해질 것으로 기대한다. 또한, 국내에서 재발성/불응성 소아 ALL 환자를 대상으로 한 clofarabine 근간의 항암화학요법의 효과에 대한 다기관 전향적 연구의 결과가 발표될 예정이어서, 국내 환자들을 대상으로 최신 요법을 지속적으로 활용할 수 있는 기회가 주어질 지 주목된다.

본 연구를 통해 국내 최초로 재발성/불응성 소아 ALL의 치료 경향과 성적을 분석해 보았다. 수집표를 이용한 후향적 연구라는 한계로 결론을 내리기는 어렵지만, 국내 치료 결과가 선진국의 수준에 미치지 못하고 있음을 확인할 수 있었다. 소아암 중 가장 흔한 소아 ALL의 전반적 치료 성적을 향상시키기 위한 다기관 연구의 활성화 및 이에 대한 국가적 배려와 지원이 절실한 현실이다.

감사의 글

This study was funded by Sanofi.

References

1. Kim H. Recent advances in the treatment of pediatric acute leukemia. *J Korean Med Assoc* 2016;59:690-7.
2. Pui CH. Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc* 2010;109:777-87.
3. Kim SS, Cho B, Jeong DC, Kim HK. Ifosfamide and etoposide in relapsed refractory childhood acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 1997;4:90-7.
4. Bernstein ML, Abshire TC, Pollock BH, et al. Idarubicin and cytosine arabinoside reinduction therapy for children with multiple recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:68-72.
5. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1917-23.
6. Angiolillo AL, Yu AL, Reaman G, Ingle AM, Secola R, Adamson PC. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:978-83.
7. Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28:648-54.
8. Liu AP, Lee V, Li CK, Ha SY, Chiang AK. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide. *Ann Hematol* 2016;95:501-7.
9. Yoon JH, Park JA, Kim EK, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS. Improvement of induction remission rate by modifying the dose of idarubicin for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Korean Med Sci* 2009;24:281-8.
10. Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, et al. Comparison of donor sources in hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: A Nationwide Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2226-34.
11. Atta EH, de Oliveira DC, Bouzas LF, Nucci M, Abdelhay E. Less graft-versus-host disease after rabbit antithymocyte globulin conditioning in unrelated bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia: comparison with matched related bone marrow transplantation. *PLoS One* 2014;9:e107155.
12. Inagaki J, Fukano R, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Okamura J. Hematopoietic stem cell transplantation following unsuccessful salvage treatment for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:674-9.
13. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34:4381-9.
14. Hijiya N, Barry E, Arceci RJ. Clofarabine in pediatric acute leukemia: current findings and issues. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:417-22.
15. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:6043-9.
16. Trioche P, Nelken B, Michel G, et al. French "real life" experience of clofarabine in children with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Exp Hematol Oncol* 2012;1:39.
17. Lu A, Fang Y, Du X, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of clofarabine in Chinese pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a phase II, multi-center study. *Blood Cancer J* 2016;6:e400.
18. Ceppi F, Duval M, Leclerc JM, et al. Improvement of the outcome of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in children using a risk-based treatment strategy. *PLoS One* 2016;11:e0160310.
19. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005;23:7942-50.