

## 소아 급성 림프구성 백혈병에서 중추신경계 재발의 예후인자 분석

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 아주대학교 의과대학 소아과\*

김 종 현·김 문 규\*·오 승 환  
유 철 주·양 창 현·김 길 영

=Abstract=

### Prognostic Factors of Isolated CNS Leukemia in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Jong Hyun Kim, M.D., Moon Kyu Kim, M.D.\*, Seung Hwan Oh, M.D.  
Chuhl-Joo Lyu, M.D., Chang Hyun Yang, M.D. and Kir-Young Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea\**  
*Department of Pediatrics, Ajou University, School of Medicine, Suwon, Korea*

**Background:** There was an outstanding improvement of survival in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL) after starting prophylactic therapy for central nervous system (CNS). But about 10% of ALL patients relapse at CNS and still it is the main cause of treatment failure. So, we analyzed the prognostic factors before and after isolated CNS relapse and tried to find the correlation with the prognosis.

**Methods:** The total number of childhood ALL patients who admitted to Department of Pediatrics, Severance Hospital from January, 1985 to July, 1995 were 257(age under 15 years). All the patients underwent BM aspiration and biopsy and classified according to FAB classification, CCG risk group classification and immunophenotype. Other clinical findings were included in the analysis.

**Results:** The patients with CNS leukemia at diagnosis were 3, isolated CNS relapse in 25 patients, relapse combined with CNS in 9 patients, relapse without CNS involvement in 52 patients. Twenty five patients with isolated CNS relapse were analyzed. There were higher relapse rate in intermediate and high risk group by CCG classification. When the initial WBC count was higher than  $50 \times 10^9/L$ , the survival duration was shorter( $p < 0.1$ ). The survival duration was significantly shorter in intermediate and high risk group( $p < 0.1$ ). The relapse before 24 months after diagnosis meant poor prognosis( $p < 0.05$ ), but there were no correlation between prognosis and the methods of CNS prophylaxis.

**Conclusion:** There should be a re-evaluation of the methods of CNS prophylaxis. The patients with poor prognostic factors should be treated with more intensive chemotherapy and

other factors like immunophenotype should be analyzed more to make an accurate decision in treatment.

**Key Words:** CNS leukemia, ALL

## 서 론

소아 급성 림프구성 백혈병(이하 ALL로 약함)의 치료에 있어 잠재적인 중추신경계 백혈병에 대한 예방치료가 시작된 이후 치료 성과가 많이 호전되었다<sup>1,2)</sup>. 그러나 두개 방사선 조사 및 척수강내 화학요법을 함에도 불구하고 약 10%의 환자에서 중추신경계에 재발하여 치료 실패의 요인이 되고있다<sup>3,4)</sup>. 이들의 90% 가량은 관해유도가 되지만 다시 재발하여 생존 기간은 1년 내지 2년에 불과한 실정이다<sup>5)</sup>. 또한 중추신경계와 골수 혹은 고환에서 같이 재발한 경우에는, 더욱 불량한 예후를 보이게 되고, 중추신경계에 국한된 재발일지라도 2차 관해유도 후에 골수나 고환과 같이 다른 장기에서 재발할 수 있다. 진단 당시 나이가 2세 미만이거나 T세포 ALL인 경우, 중추신경계 재발이 많은 것으로 보고되고 있다. 특히 관해유도되어 있는 기간이 1년 미만인 경우, 진단 당시 말초 혈액의 백혈구 수치가  $50 \times 10^9/L$  이상인 경우, 나이가 2세 미만 혹은 10세 이상인 경우, 재발 당시 척수액내 백혈구 수치가  $0.1 \times 10^9/L$  이상인 경우 예후가 안 좋은 것으로 알려져 있다<sup>6,7)</sup>. 여기에 어떠한 방법으로 관해유도 및 중추신경계 예방치료를 받았는지가 예후에 중요하게 관여되나, 그 방법과 시기, 부작용 등을 고려할 때, 어떤 치료 방법이 가장 효과적인지에 대해선 계속 연구 중인 상태이다. 따라서 중추신경계 재발에 대한 예후인자를 분석하여 예후가 나쁜 것으로 예측되는 환아에게는 보다 강한 치료를 동원하고 반대의 경우에는 중추신경계의 부작용을 최소화할 수 있을 것이다.

이에 저자들은 세브란스병원에 내원한 ALL 환아

중 중추신경계 단독재발이 있었던 환아를 대상으로 예후에 영향을 미치는 재발 전과 재발 후의 인자들을 비교 분석하여 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

1985년 1월부터 1995년 7월까지 연세의대 세브란스 병원 소아과에 내원하여 급성 림프구성 백혈병으로 진단받은 환아는 257명이었으며 이들중 남자는 154명, 여자는 103명이었다. 모든 환아를 대상으로 골수천자 및 생검을 시행하였으며, 검사가 가능했던 일부의 환아(n=76)에서는 FACScan(Beckton Dickinson)으로 면역 표현형 검사를 하였다. 면역학적 분류에 사용되는 단일 크론 항체로는 HLA-DR, CD2, CD7, CD10, CD13, CD14, CD19, CD33, CD34, CD41, TdT, surface Ig(sIg), cytoplasmic  $\mu$  chain의 항체를 사용하였고, 이를 이용하여 early pre-B, pre-B, B-ALL, T-ALL, biphenotype 등으로 분류하였다<sup>8)</sup>. 세포화학 검사결과는 French-American-British(FAB) 판정 기준에 따라 L1, L2, L3로 분류하였으며, Children's Cancer Group의 위험인자(risk group) 판정 기준(Table 1)에 따라 표준위험군, 중간위험군, 고위험군으로 구별하였다. 대부분의 표준위험군에서는 vincristine과 prednisolone, L-asparaginase로 관해유도 하였고, 고위험군 환아에서는 cytosine arabinoside(Ara-C)나 adriamycin 또는 daunomycin을 추가하였다. 중추신경계 예방요법은 척수강내 화학요법으로 methotrexate(MTX) 단독이나 혹은 MTX, hydrocortisone, Ara-C를 병용투여하였으며, 관해유도 및 공고요법 동안 6회, 이후 유지요법 동안에는 매 8

**Table 1.** CCG risk group classification in childhood ALL

1. Standard risk
  - a. WBC < 10,000/mm<sup>3</sup>
  - b. Age 2~9 years in all girls irrespective of platelet count and boys with platelet count > 100,000/mm<sup>3</sup>
2. Intermediate risk
  - a. Age 2~9 years with WBC 10,000~50,000/mm<sup>3</sup> or
  - b. Age 2~9 years in boys with WBC < 10,000/mm<sup>3</sup> and platelet count < 100,000/mm<sup>3</sup>
  - c. Age 12~23 months with WBC < 50,000/mm<sup>3</sup>
3. Poor risk
  - a. Age ≥ 10 years with WBC < 50,000/mm<sup>3</sup>
  - b. WBC ≥ 50,000/mm<sup>3</sup>
  - c. CNS disease
  - d. Lymphoma syndrome, with minimum one characteristic from each column
 

(1) WBC ≥ 50,000/mm <sup>3</sup> or	(4) Massive Lymphadenopathy or
(2) HgB ≥ 10 gm/dl or	(5) Massive splenomegaly
(3) T-ALL	(6) Large mediastinal mass
- e. Infants < 1 year at diagnosis

CCG: Childrens cancer group    CNS: Central nervous system  
 ALL: Acute lymphoblastic leukemia    WBC: White blood cell

주내지 12주 간격으로 투여하였고, CALLA 음성환자군 또는 진단당시 백혈구치가 50,000/mm<sup>3</sup> 이상인 고위험군 환자에서는 공고요법 첫 2주간 1800 cGy로 두개 방사선 조사하였다. 진단당시 중추신경계 백혈병을 동반한 경우 방사선조사는 2400 cGy를 분할 조사하였다. 유지요법은 진단 후 36개월동안 6-mercaptopurine을 매일 경구투여하고 MTX를 매주 근육주사하며 치료하였고, 전신강화요법으로 4주간격으로 vincristine 1회정주 및 prednisolone을 5일간 경구투여 하였다. 중추신경계 재발에 대한 기준은 척수액 내에 백혈구수가 5/mm<sup>3</sup> 이상이 있으면서, 확실한 아세포(blast)가 있는 경우로 정의하였다<sup>9)</sup>. 통계 처리는 Student's t-test와 Gehan's generalized Wilcoxon test로 하였다.

### 결 과

총 대상환자 257명중 진단당시 중추신경계 백혈병이 동반된 경우는 3명이었고, 중추신경계 단독재

**Table 2.** Grouping of the patient with ALL

Group	No. of patients (%)
CNS leukemia at Diagnosis	3 ( 1.2)
Isolated CNS relapse	25 ( 9.7)
Relapse combined with CNS	9 ( 3.5)
Relapse without CNS involvement	52 (20.2)
No Relapse	168 (65.4)
<b>Total</b>	<b>257 (100)</b>

발은 25명, 골수나 고환에 중추신경계와 같이 재발한 경우는 9명, 중추신경계 이외의 재발은 52명이었다(Table 2). FAB 분류에 의해 L1은 149명, L2는 103명, L3는 5명이었으며, CCG 위험인자에 따라 표준위험군은 54명, 중간위험군과 고위험군은 각각 101명, 102명이었다.

중추신경계 단독재발군 25명을 중심으로 재발이 없었던 168명과 비교한 결과 성별, 나이, FAB 분류에 의한 차이는 없었으며, 백혈구수나 혈색소수치

**Table 3.** Comparison of isolated CNS relapse with no relapse in AL-L patients

	Isolated CNS	No relapse	Significance
No. of patients	25	168	
Sex(M/F)	16/9	98/70	
M/F ratio	1.8 : 1	1.4 : 1	
Age(year)	4.8±2.7	6.1±3.9	NS*
FAB classification			
L1	12/149	104/149	
L2	12/103	61/103	
L3	1/5	3/5	
WBC(10 <sup>9</sup> /L)	58.6±89.5	52.7±113	NS
Hb(g/dL)	7.9± 2.1	7.6±2.7	NS
Platelet(10 <sup>9</sup> /L)	52.0±34.0	108±149	p<0.1**
Survival duration(Month)	25.8±18.9	45.9±35.8	p<0.05**

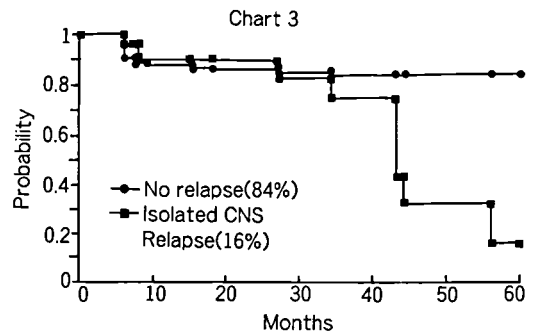
\*NS: not significant

\*\*Student's t-test

에도 차이가 없는 반면, 혈소판수는 중추신경계 단독재발인 경우에서 낮은 경향이 있었으며, 생존 기간도 의의 있게 짧은 경향을 보였다(Table 3). Kaplan-Meier 방법에 의해 5년 무병 생존율을 조사 해본 결과 재발이 없었던 군은 84%인데 비해 중추신경계 단독재발군은 16%로 현격한 차이를 보였다(Fig. 1).

중추신경계 단독재발군(n=25)에서 위험군에 따른 중추신경계 단독재발의 발생빈도의 차이가 있는지 조사하였다. 저위험군 54명 가운데 3명 즉, 5.6%가 중추신경계 단독재발한 반면 중간위험군과 고위험군에서는 각각 13.9%, 7.8%로 저위험군에 비해 재발빈도가 높았다(Table 4).

중추신경계 재발 전의 여러 인자 중 나이, 성별, 진단 당시 백혈구수, 위험군, 두개 방사선 조사 여부, 척수강내 화학요법의 종류에 따른 비교를 하였다. 나이는 2세 이하이거나 성별이 남아일수록 생존기간이 짧은 경향이 있었으나 통계학적 의의는 없었다. 진단 당시 말초혈액 백혈구수가 50×10<sup>9</sup>/L 이상일 때 생존기간이 의의 있게 짧았으며, 중간위험군이나 고위험군에서 생존기간이 의의 있게 짧은



**Fig. 1.** Comparison of disease free survival in childhood ALL.

**Table 4.** Risk group classification in isolated CNS relapse in ALL patients

Risk Group	No. of patients(%)	
	Isolated CNS	Total
Standard	3( 5.6)	54(100.0)
Intermediate	14(13.9)	101(100.0)
High	8( 7.8)	102(100.0)
Total	25	257

**Table 5.** Prognostic factors before relapse in patients with isolated CNS relapse

	No. of Patients	Survival duration(mon)	Significance
Age			
<2 year	3	18.3±22.3	NS*
≥2 year	22	26.8±18.8	
Sex			
M	16	22.5±18.9	NS
F	9	31.7±28.6	
Initial WBC(×10 <sup>9</sup> /L)			
<50	18	29.3±18.6	<0.1**
≥50	7	16.7±17.9	
Risk group			
Standard	3	40.0± 5.2	<0.1**
Intermediate	14	28.9±19.2	
High	8	15.0±17.2	
Cranial irradiation			
Done	12	25.2±18.4	NS
Not done	13	26.4±20.2	
Intrathecal therapy			
Methotrxate	13	25.9±19.9	NS
Triple***	12	25.7±18.7	

\*NS: not significant

\*\*Gehan's generalized Wilcoxon test

\*\*\*Triple: methotrexate, hydrocortisone, cytosine arabinoside

**Table 6.** Immunophenotype of ALL Patients with isolated CNS relapse compared with total patients

	No. of patients	
	Isolated CNS relapse	Total*
Early Pre-B	3	33
Pre-B	4	16
B	1	6
T	3	15
Biphenotypic	0	6
Total	11	76

\*Patients with immunophenotype done during the same period

양상을 띠었다. 그러나 중추신경계 예방치료로 시행한 두개 방사선 조사나 척수강내 화학요법의 종류에 따른 차이는 없었다(Table 5).

대상환아중 면역표현형 검사가 가능했던 환아는 76명으로 early pre-B 형이 33명, pre-B형 16명, B cell, T cell이 각각 6명, 15명, biphenotypic이 6명이었다. 이중 중추신경계 단독재발에 있어 두드러진 차이는 없었으나, 면역표현형에 따라 각각 3명, 4명, 1명, 3명이었으며 early pre-B형에서 중추신경계 단독재발이 상대적으로 적은 것을 볼 수 있었다(Table 6).

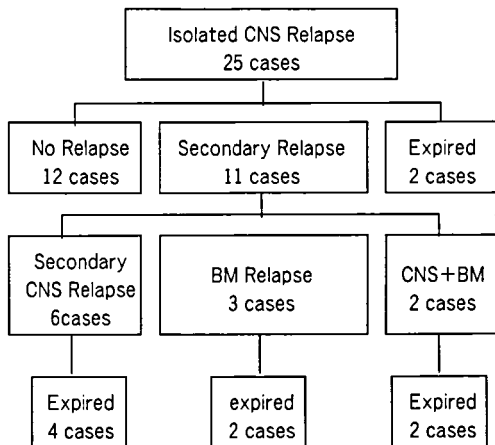
중추신경계 재발 후 생존에 영향을 미치는 인자로 재발 당시 척수액 내의 백혈구수를 100/mm<sup>3</sup> 이하군과 초과군으로 구분하여 조사하였으나 차이가

**Table 7.** Prognostic factors after relapse in patients with isolated CNS relapse

	No. of patients	Survival duration(Mon)	Significance
WBC in CSF(/mm <sup>3</sup> )			
≤ 100	12	25.3±17.2	NS*
>100	13	26.3±21.1	
Protein in CSF(mg/dL)			
≤ 60	20	27.8±19.2	NS
>60	5	18.0±17.4	
Relapse interval from Diagnosis			
≤ 24 months	19	18.9±15.5	<0.05**
>24 months	6	47.5±18.7	

\*NS: not significant

\*\*Gehan's generalized Wilcoxon test



**Fig. 2.** Chronology of events in patients with isolated CNS relapse.

없었고, 척수액내의 단백질수치는 60 mg/dL 초과군에서 생존이 짧은 경향이 있었으나 유의하는 차이는 없었다. 그러나 재발까지 기간이 24개월 이하군과, 24개월 초과군에는 유의 있는 차이(P<0.05)를 나타내었다(Table 7).

중추신경계 단독재발이 있었던 25명 환자의 경과

를 살펴본 결과, 25명중 2명은 재관해유도중 사망하였으며 12명은 재관해유도 반면, 11명은 2차 재발하였다. 이들중 6명은 중추신경계에서 단독재발하여 4명이 사망하였고, 3명은 골수에서 재발하여 2명이 사망하였으며, 중추신경계와 골수가 같이 재발한 2명은 모두 사망하여 전반적으로 불량한 경과를 보였다(Fig. 2).

## 고 찰

소아의 급성 림프구성 백혈병의 치료 경과에 있어서 중추신경계의 재발은 항상 불량한 예후를 의미하였다<sup>10)</sup>. 그러므로 중추신경계에 대한 예방요법이 시작되기 전에는 중추신경계가 소아 ALL에서 가장 흔한 재발 부위였으며, 곧이어 골수 재발이 뒤따랐다. 소아 ALL에서 최초로 완치된 환자는 중추신경계의 방사선 예방 치료가 시도된 이후에 가능한 것이었다<sup>11)</sup>. 현재 소아 ALL의 완치율은 75%로 나타나고 있으나 중추신경계에 대한 예방 치료에도 불구하고 지난 30여년동안 치료에 큰 진전 없이 전체 ALL 환자의 약 10%에서는 중추신경계 재발이 발생하게 되며 곧 이는 재발로 인해 치료실패의 중

요한 원인이 되고 있다. 본 연구에서도 중추신경계 단독재발이 있었던 25명의 환자 중 반이상이 2차 재발이 있었으며, 중추신경계나 골수에서 재발하였고 10명이 사망하였다. Pinkel등<sup>12)</sup>의 보고에 의하면 중추신경계 단독재발 환자중 42%가 골수에서 재발하고 26%가 중추신경계, 기타장기가 15%이며 생존자는 17%를 차지하였다. Kumar등<sup>13)</sup>은 중추신경계 단독 재발이 있었던 환자 18명 중 2차 재발이 있었던 8명이 모두 사망하였다고 보고하였고, Ribeiro등<sup>14)</sup>은 2차 재발이외에도 2차적인 악성종양(secondary malignancy)을 보고하였다. 그의 Gelber등<sup>15)</sup>은 518명의 소아 ALL 환자 중 31명이 중추신경계에 재발을 일으켜 비교적 낮은 발생률(6%)을 보고하였으나 일단 재발을 일으킨 환자 중 4명만이 생존하였다고 보고하였다.

중추신경계에서의 백혈병 재발에는 많은 인자가 영향을 줄 것으로 생각되고 있다. 여기에는 크게 진단 당시의 여러 임상양상 및 검사소견이 있고 중추신경계 재발 당시의 소견이 있다. 지금까지의 연구에서 진단 당시의 연령이 2세 미만이거나 10세 이상, 면역표현형이 T세포형인 경우가 예후가 불량하고 이외에도 진단 당시의 말초 백혈구수가  $50 \times 10^9/L$  이상, 성별이 남아인 경우가 있다<sup>16)</sup>. Ribeiro등<sup>14)</sup>은 재발 전에 이미 중추신경계의 예방요법으로 방사선 치료를 받았음에도 불구하고 중추신경계에 재발을 일으킨 경우 치료가 잘 안되는 것으로 보고하였고 특정한 염색체이상(12p rearrangement)이 중추신경계 재발과 깊은 연관이 있는 것으로도 알려져 있다<sup>17)</sup>. Tubergen등<sup>18)</sup>은 진단 당시와 유지요법 중의 척수액에서 아세포가 없는 군과 척수액 백혈구가  $5/mm^3$  이하이면서 아세포가 있는 군을 5년간 비교하였는데 후자에서 재발이 조기에 일어나는 경향은 있었으나 무병생존율에는 차이가 없었다. Mahoney등<sup>19)</sup>은 B세포 계열의 표준위험군 환자에서 중추신경계에 대한 방사선 치료를 제외하고 척수강내 화학요법이나 전신적인 화학요법으로 치료하였으나 골수 및 중추신경계 재발율이 상대적으로 높은 것으로

나타나 더 강한 치료의 필요성을 시사하였다. 본 연구에서는 연령과 성별에 따른 예후의 차이가 두드러지게 나타나지 않았으며 후향적 계획을 바탕으로 더 장기적인 추후관찰을 통한 분석이 필요할 것으로 사료된다.

재발 당시에 척수액의 백혈구수가  $0.1 \times 10^9/L$  이상인 경우, 재발하기까지의 기간이 짧은 경우에 예후가 불량한 것으로 보고되어 있다<sup>6,7)</sup>. Schroeder등<sup>20)</sup>은 재발하기까지의 기간을 3단계로 구분하여 그 기간이 짧을수록 무병생존율이 낮은 것을 보고하였고, Kumar등<sup>13)</sup>은 2차 관해유도를 예측하는데 가장 중요한 인자로 진단 당시의 말초 백혈구수와 재발까지의 기간을 꼽았다. 본 연구에서도 재발까지의 기간에는 유의있는 결과가 나왔으나 재발 당시의 척수액 백혈구수에는 의의가 없었다. 척수액 단백질 간접적으로 중추신경계에 대한 아세포의 침윤을 반영할 가능성이 있어 예후와의 연관성을 조사하였으나 척수액 단백질치가 높을수록 예후가 나쁜 경향만 있었을 뿐 통계학적인 의의는 없었다. 예후와 잘 연관되는 척수액 내의 지표가 있는지에 대해서는 보다 연구가 필요할 것으로 사료된다.

소아 ALL에서 방사선 치료의 도입은 큰 성과를 얻어냈다. 그러나 모든 환아에게 방사선 치료가 필요한지에 대한 의문점이 제기되어 B세포 계통의 표준위험군 ALL에서는 방사선 치료를 하지 않는 방법이 시도되고 있다<sup>19)</sup>. 방사선 치료로 인한 부작용으로 6주내지 8주 후에 오는 발열, 졸림, 성장장애, 신경 정신과적 장애, 뇌종양 등이 있으며 취학전 아동이나 여아에서 그 현상이 더 심하다<sup>22)</sup>. 따라서 낮은 연령에서 방사선 치료를 받은 환아에게는 체계적인 교육 및 추후관찰이 필수적인 것으로 인식되고 있다<sup>21)</sup>. Kreuger등<sup>10)</sup>은 고위험군에서 중추신경계 예방요법으로 방사선 치료가 효과를 보지 못하였다고 보고하였고, 특히 Cherlow등<sup>22)</sup>은 고위험군에서 진단 당시 말초혈액의 백혈구수가  $50 \times 10^9/L$  이하인 경우 방사선 치료의 예방 효과가 없다고 하였다. 관해유도한지 52주가 될 때까지 방사선 치료

를 보류하는 경우도<sup>13)</sup> 있었는데 주로 고위험군에서 중추신경계 재발을 보였으며 이때에는 24cGy를 조사하였다. Ribeiro 등<sup>14)</sup>은 중추신경계 단독재발이 있었던 환자 20명을 대상으로 예후를 분석한 결과, 과거에 방사선 치료를 받았던 환자에서 예후가 불량한 것을 관찰하였으나 저자 등의 결과에서는 큰 차이를 나타내지 않았다. 방사선 치료로 인한 부작용과 유익한 면을 고려할 때 방사선 치료의 적응증에 대해서는 학자간에 아직 논란이 많으므로 위험군에 따른 체계적인 조사가 계속 진행되어야 할 것으로 사료된다.

방사선 치료와 함께 척수강내 화학요법은 소아 ALL의 치료에 중요한 위치를 차지하고 있다. 위험군에 따라서 방사선 치료 없이 척수강내 화학요법만으로 중추신경계 예방치료를 하는 경우도 있으며 Cortes 등<sup>23)</sup>은 고위험군에서 고용량의 전신적 화학요법과 더불어 척수강내 화학요법을 시행하여 효과를 입증하였다. Pullen 등<sup>24)</sup>은 일부의 ALL 환자에서 유지요법 중 3가지 약물을 이용한 척수강내 화학요법이 methotrexate 1g/m<sup>2</sup>를 8주 간격으로 주사하는 것보다 우월하다고 보고하였다. 반면 Tubergen 등<sup>19)</sup>은 중간위험군에서 전신적인 화학요법을 보다 강화하여 methotrexate 단독으로 척수강내 화학요법을 시행하여 방사선 치료를 받은 것과 같은 효과를 보았다고 보고하였다. 최근의 보고에 의하면 척수강내 화학요법으로 methotrexate 단독투여하는 것보다 3가지 약물을 같이 투여하는 것이 좋은 것으로 알려져 있으나<sup>12)</sup>, 저자 등의 연구에서는 양군간에 차이를 발견하지 못하였다. 이것은 대상환자간에 전신적인 화학요법에 있어 동일하지 못했기 때문인 것으로 추측하나 이문제에 대해선 보다 연구가 필요할 것으로 사료된다. 중추신경계 재발 환자의 치료에 있어 Omayya reservoir의 사용으로 무병 생존율을 높였다는 보고가 있으며<sup>25)</sup>, 이보다 간단한 방법으로 척수강내 약물주입 후 ventral Trendelenburg position을 취함으로써 약물이 두개강 내로 확산되는 것을 촉진할 수 있을 것으로 사료된다<sup>26)</sup>.

지금까지 많은 연구에도 불구하고 중추신경계의 재발빈도가 크게 변하지 않았으므로 보다 효과적인 예방치료법의 개발이 필요할 것으로 사료된다. 즉 재발할 가능성이 높은 환자를 보다 정확하게 색출하여 더 강한 치료법을 도입하고 반대의 경우에는 치료로 인한 부작용을 최소화하는 것이다. 저자 등은 면역표현형을 크게 5가지로 구분하여 중추신경계 재발빈도를 조사하여 early pre-B형에서 재발빈도가 적은 경향이 있었으나 대상 환자의 수를 더 확대하여 결과를 분석해야 할 것으로 사료된다. 분자생물학적 진단기법의 발달로 미세잔존암의 조기 진단이 용이해지고 있으므로<sup>27,28)</sup>, 중추신경계 재발의 진단과 치료 향상에 도움이 될 것으로 사료된다.

## 결 론

1985년 1월부터 1995년 7월까지 연세의대 세브란스병원 소아과에 입원하여 급성 림프구성 백혈병으로 치료받은환자 257명에 대하여 중추신경계 재발의 예후인자 분석을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 총 대상환자 257명중 중추신경계 단독재발은 25명으로 9.7%였다.

2) 이들의 5년 무병 생존율은 16%로 재발 없었던 군의 84%에 비해 매우 불량하였다. 중추신경계 단독재발군에서 진단 당시 말초혈액의 백혈구수가 높을수록 그리고, 중간위험군과 고위험군에서 예후가 나쁜 경향을 보였고 두개 방사선 조사 유무에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

3) 척수강내 화학요법의 종류에 따른 예후 차이는 없었다.

4) 재발 당시 척수액의 백혈구수나 단백질수치에 따른 예후 차이는 관찰되지 않았으나 진단후 재발하기까지의 기간이 짧을수록 예후가 불량하였다.

이상의 결과로 미루어 볼 때 중추신경계 예방요법의 효과에 대해서 재평가가 필요할 것으로 사료되며, 중간위험군을 포함하여 중추신경계 단독재발



에 대해 불량한 예후를 가진 환자에서 보다 강한 약물의 시도가 조기에 필요할 것으로 사료되고, 보다 정확한 예후 판정을 위해 면역표현형에 대한 조사가 더 광범위하게 진행되어 치료에 반영되어야 할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Kim TH, Nesbit ME, D'Angio GJ, et al: *The role of central nervous system irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia. Radiology 104: 635-641, 1972*
- 2) Mauer AM: *Therapy of acute lymphoblastic leukemia in children. Blood 56: 1-10, 1980*
- 3) Nesbit ME, D'Angio GJ, Sather HN, et al: *Effect of isolated central nervous system leukemia on bone marrow remission and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report for Children's cancer study group. Lancet 1: 1386-1389, 1981*
- 4) Steinherz PG: *Radiotherapy versus intrathecal chemotherapy for central nervous system prophylaxis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Oncology 3: 47-55, 1989*
- 5) Miller DR, Baehner RL: *Blood diseases of infancy and childhood. 7th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc, 1995, p674-712*
- 6) Arthur DC, Bloomfield CD, Lindquist LL, et al: *Translocation 4:11 in acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and prognostic significance. Blood 59: 96, 1982*
- 7) Ortega JA, Nesbit ME, Sather HN, et al: *Long-term evaluation of a CNS prophylaxis trial-treatment comparisons and outcome after CNS relapse in childhood ALL. J Clin Oncol 5: 1646, 1987*
- 8) Crist WM, Grossi CE, Pullen DJ, et al: *Immunologic markers in childhood acute lymphocytic leukemia. Semin Oncol 12: 105-121, 1985*
- 9) Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, et al: *Report and recommendations of the Rome Workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children. Med Pediatr Oncol 14: 191, 1986*
- 10) Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R: *The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. Cancer 26: 404-409, 1970*
- 11) Pinkel D, Simone J, Hustu O, Aur RJA: *Nine years experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatrics 50: 246-260, 1972*
- 12) Pinkel D, Woo S: *Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. Blood 84: 355-366, 1994*
- 13) Kumar P, Kun LE, Hustu HO, et al: *Survival outcome following isolated central nervous system relapse treated with additional chemotherapy and craniospinal irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia. I. J. Radiation Oncology Biol Phys 31: 477-483, 1995*
- 14) Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, et al: *An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 13: 333-338, 1995*
- 15) Gelber RD, Sallan SE, Cohen HJ, et al: *Central nervous system treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term follow-up of patients diagnosed between 1973 and 1985. Cancer 72: 261-270, 1993*
- 16) Kreuger A, Garwicz S, Hertz H, et al: *Central nervous system disease in childhood acute lymphoblastic leukemia: Prognostic Factors and Results of Treatment. Pediatr Hematol Oncol 8: 291-299, 1991*
- 17) van der Plas DC, Dekker I, Hagemeyer A, et al: *12p chromosomal aberrations in precursor B childhood acute lymphoblastic leukemia predict an increased risk of relapse in the central nervous system and are associated with typical blast cell morphology. Leukemia 8: 2041-2046, 1994*
- 18) Tubergen DG, Cullen JW, Boyett JM, et al: *Blasts in CSF with a normal cell count do*

- not justify alteration of therapy for acute lymphoblastic leukemia in remission: a Childrens Cancer Group study. J Clin Oncol 12: 273-278, 1994*
- 19) Mahoney DH Jr, Camitta BM, Leventhal BG, et al: *Repetitive low dose oral methotrexate and intravenous mercaptopurine treatment for patients with lower risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group pilot study. Cancer 75: 2623-2631, 1995*
- 20) Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, et al: *Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Med Pediatr Oncol 25: 372-378, 1995*
- 21) Kumar P, Mulhern RK, Regine WF, et al: *A prospective neurocognitive evaluation of children treated with additional chemotherapy and craniospinal irradiation following isolated central nervous system relapse in acute lymphoblastic leukemia. I. J. Radiation Oncology Biol Phys 31: 561-566, 1995*
- 22) Cherlow JM, Steinherz PG, Sather HN, et al: *The role of radiation therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia with lymphomatous presentation: a report from the Childrens Cancer Group. I. J. Radiation Oncology Biol Phys 27: 1001-1009, 1993*
- 23) Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, et al: *The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. Blood 86: 2091-2097, 1995*
- 24) Pullen J, Boyett J, Shuster J, et al: *Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 11: 839-849, 1993*
- 25) Iacoangeli M, Roselli R, Pagano L, et al: *Intrathecal chemotherapy for treatment of overt meningeal leukemia: comparison between intraventricular and traditional intralumbar route. Ann Oncol 6: 377-382, 1995*
- 26) Echelberger CK, Riccardi R, Bleyer WA, et al: *Influence of body position on ventricular cerebrospinal fluid(CSF) methotrexate(MTX) concentration following intralumbar(IL) administration. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 365, 1981(abstr)*
- 27) Neale GA, Pui CH, Mahmoud HH, et al: *Molecular evidence for minimal residual bone marrow disease in children with 'isolated' extra-medullary relapse of T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 8: 768-775, 1994*
- 28) Wasserman R, Felix CA, McKenzie SE, et al: *Identification of an altered immunoglobulin heavy-chain gene rearrangement in the central nervous system in B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 7: 1294-1299, 1993*