

화학요법 종료 후 재발(Late Relapse)된 소아 급성 림프구성 백혈병 환자에서 복합화학요법(R-11)에 따른 치료결과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, ¹원주의과대학 소아과학교실

김백남 · 이경재 · 유철주 · 양창현 · 김길영 · 김황민¹

The Clinical Outcome of Protocol R-11 Chemotherapy in Patients with Late Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Baek Nam Kim, M.D., Kyung Jae Lee, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D.

Chang Hyun Yang, M.D., Kir-Young Kim, M.D. and Hwang Min Kim, M.D.¹

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

¹Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose: This study is to see chemotherapeutic results followed by Rotational Combination Chemotherapy (R-11 protocol) treatment for the patients with late relapse of childhood ALL six months after the completion of chemotherapy. **Methods:** The subjects of study were the 13 children who had been diagnosed as ALL at the Severance Hospital and the Wonju Christian Hospital and completed the chemotherapy. They, however, diagnosed a late relapse of ALL between December, 1996 and December, 2001. After that, they were given an chemotherapy with R-11 protocol. **Results:** The average age of the 13 patients was 11.8 (± 2.8) years old at relapse. They showed the complete remission (8 patients, 61%), partial remission (4, 31%), and induction failure (1, 8%). The total remission ratio was 92%. Four year Event Free Survival (EFS) after the second remission was 61.5%. They also showed acute toxicity during remission induction with severe than grade III according to the WHO criteria. The leukopenia and thrombocytopenia (hematologic toxicity) were seen at 11 cases (84%) and 9 cases (69%) respectively, and hepatotoxicity (non-hematologic toxicity) was shown at 6 cases (46%). There are also chronic toxicity, one case developed leukomalacia, and 6 cases did various symptoms of infections. **Conclusion:** There is no optimal chemotherapeutic protocol for late relapse of childhood ALL, and the treatment with R-11 protocol is worth a trial. (Korean J Pediatr Hematol Oncol 2001; 8: 197~205)

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, Late relapse, Rotational combination chemotherapy

책임저자: 양창현, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 연세의대 영동세브란스병원 소아과, 135-270

Tel: 02-3497-3355, Fax: 02-3461-9473, E-mail: yangch22@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

백혈병은 성인암중에서 차지하는 비율이 3% 전후에 불과하지만 소아암에서는 1/3 이상을 차지하는 빈도가 높은 혈액종양으로써 그 중 급성 림프구성 백혈병(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)은 약 64%를 차지한다¹⁾. ALL의 치료는 1950년 단일제제의 화학요법으로 처음 시작하여 1960년대의 복합 화학요법, 1970년대의 중추신경 예방요법, 1980년대 이후의 강화요법과 증강요법 등으로 지속적으로 발전하여 현재 65~75%의 환자에서 완치가 가능하다고 보고 있다²⁻⁴⁾. 그러나 현재의 가장 좋은 항암화학요법에도 불구하고 약 1/4은 재발을 하고 있는 실정이다⁵⁾. 재발할 경우에는 재관해율이 약 70% 정도까지 가능하다고 알려져 있지만 예후가 좋지 못하며 장기간 관해를 지속시킬 수 있는 치료 방법은 현재까지 정립되어 있지 않고^{6,7)}, 또 재발시 항암요법의 치료기간에 대해서도 널리 인정되는 기준이 없다⁸⁾.

1975년 Leventhal 등⁹⁾이 ALL 환자에서 항암치료 종결 후 6개월 이후에 재발한 후기 재발(late relapse)군에서 항암치료 종결 후 6개월 이전에 재발한 조기 재발군(early relapse)보다 높은 생존율을 갖는다고 보고하였고 이후 후기 재발된 ALL에 대해 8~76%의 다양한 생존율 보고가 있었으며 후기 재발된 ALL의 경우가 조기 재발된 ALL의 경우보다 예후가 좋다는 데에는 이견이 없다. Rivera 등⁶⁾은 후기 재발된 ALL 환자들의 재관해와 유지요법시 강화된 복합화학요법으로 치료하면 예후가 좋아질 수 있다는 가설하에 강화된 복합화학요법(R-11 protocol)으로 치료하여 5년 무병생존율(event free survival, EFS)이 65%, 5년 총 생존율(overall survival)이 79%로 기존문헌에 비해 좋은 결과를 보고하였다.

이에 저자들은 항암치료 종결 후 6개월 이후에 재발한 후기재발성 ALL 환자들에 있어서 R-11 protocol에 따른 항암치료 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상 환자

연세의료원 소아과와 원주 기독교병원 소아과에서 ALL로 진단받고 항암치료 종결 후 외래추적 관찰을 받던 환자 중 1996년 12월부터 2001년 12월 사이에 6개월 이후의 후기 재발이 확인되었던 환자로 R-11 protocol로 다시 항암치료를 시작한 13례를 대상으로 하였다.

2) 진단 및 치료

골수재발은 골수검사상 25% 이상의 림프아세포(blast)가 보인 경우, 중추신경계 재발은 뇌척수액 검사에서는 림프아세포가 5/mm³ 이상이 보인 경우, 고환재발은 조직생검 진단으로 정의하였다¹⁰⁾. 모든 환자는 처음 진단당시의 위험군, 성별, 재발시의 나이, 혈액검사소견, 골수외의 장기 소견과 무관하게 R-11 protocol에 따라 항암요법을 시작하였고 중추신경계 재발과 고환 재발의 경우에는 방사선 조사가 병행되었다. 단, reinduction 기간에 teniposide대신에 etoposide (200 mg/m²)를 사용하였다(Table 1).

완전관해는 1) 유도요법 6주 후에 시행한 골수검사상 림프아세포가 5% 미만이고, 2) 무증상이고, 3) 장기(간, 비장, 임파선)비대가 없고, 뇌척수액 검사가 정상이며, 4) 혈액검사상 과립구 500/mm³ 이상, 혈소판 75,000/mm³ 이상, 혈색소 10 g/dl 이상, 말초혈액에 아세포가 없는 경우 등 4가지 기준에 맞을 때로 정의하였고¹⁰⁾, 관해 이후에는 protocol에서 정의한 대로 4가지 drug pairs로 120주 동안 항암치료를 유지하였다.

본 연구는 의무기록 확인을 통한 후향적 조사를 통해 이루어졌다.

3) 통계 방법

이차 관해기간(Second remission duration, CR2)은 이차 관해일로부터 마지막 환자 접촉시 또는 자의퇴원하거나 사망할 때까지의 기간으로 정의

Table 1. Treatment Scheme of the R-11 Protocol for Late Relapse of ALL

Reinduction (weeks 1 to 6)			
Vincristine	1.5 mg/m ² IV weekly×6		
Prednisolone	40 mg/m ² orally daily×42		
Asparaginase	10,000 U/m ² IM on days 1, 3 , 5, 15, 17, 19, 29, 31, 33		
Teniposide	200 mg/m ² IV on days 8, 22, 36		
Cytarabine	300 mg/m ² on days 8, 22, 36		
Triple IT therapy	Days 1, 22, 43 (or weekly×6 in patients with combined marrow and CNS relapse)		
	Patient age		
	< 1 yr	1 ~ 3 yr	> 3 yr
Methotrexate (mg)	6	8	12
Hydrocortisone (mg)	12	16	24
Cytarabine (mg)	18	24	36
Continuation therapy (drug pairs 1~4 in sequence every 4 weeks for 120 weeks)			
(1) Etoposide	300 mg/m ² IV		
Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV		
(2) Methotrexate	40 mg/m ² orally		
Mercaptopurine	75 mg/m ² /d orally×7		
(3) Teniposide	150 mg/m ² IV		
Cytarabine	300 mg/m ² IV		
(4) Prednisone	40 mg/m ² /d orally×7		
Vincristine	1.5 mg/m ² IV		
Triple IT therapy every 8 weeks			

하였고 관해 실패인 경우에는 기간을 0으로 보았다. 생존율은 Kaplan-Meier법¹¹⁾에 의하여 계산하였고 관해 실패, 자의 퇴원, 재발, 사망을 event로 간주하였다.

결 과

1) 초진 및 재발시 임상적 특징

전체 13례의 처음 진단당시의 성별 분포는 남자가 11례, 여자가 2례였고, 연령분포는 2.3~12.9세까지로 그 평균치는 6.3세였다. 9례는 골수에서만 발병하였고 나머지 4례는 골수와 중추신경계에서 같이 발병하였다. 위험군 분류는 Children's Cancer Group (CCG)에 준하여 표준위험군 2명(15%), 중간위험군 9명(70%), 고위험군 2명(15%)

으로 각각 CCG-1881, CCG-1891, CCG-1882 protocol로 항암치료를 받았다. 당시 유도 요법에 의하여 완전관해(CR) 10명, 부분관해(PR) 3명의 결과를 보였다. 염색체 검사는 9례에서 시행하였는데 이 중 1례에서 hyperdiploidy (염색체수 47~50) 소견을 보였고 나머지 8례는 모두 정상 소견을 보였다. 이들의 항암치료 종결 후 재발할 때까지의 기간은 6~54개월로 그 평균치는 21.3개월이었다(Table 2). 재발시의 임상적 양상은 연령분포가 7.7~16.9세까지로 그 평균치는 11.8세였다. 8례(62%)에서는 골수 재발만 진단되었고, 골수와 중추신경계 재발을 동반한 경우가 2례(15%), 골수와 고환재발을 동반한 경우가 1례(8%), 고환 재발만 보인 경우가 2례(15%)였다. 이 중 8례에서 염색체 검사가 시행되었는데 6례에서는 정상소견을 보

Table 2. Clinical Characteristic of the Patients with Late Relapse of ALL at Initial Diagnosis

	No (%)
Total	13 (100)
Sex	
Male	11 (85)
Female	2 (15)
Age (years)	
Median (range)	6.3 (2.3~12.9)
Risk group (CCG* criteria)	
Standard	2 (15)
Intermediate	9 (70)
High	2 (15)
Involving site	
Bone marrow only	9 (69)
Bone marrow + CNS [†]	4 (31)
CNS therapy	
TIT [†] only	8 (62)
TIT + Irradiation	5 (38)
Immunophenotype (N=11)	
Early pre-B	8
Pre-B	3
B-cell	0
T-cell	0
Remission after 4 weeks induction	
Complete remission	10 (77)
Partial remission	3 (23)
Chromosome study (N=9)	
Normal	8
Hyperdiploidy (47~50)	1
Duration from the time at off therapy to first relapse (months)	
Median (range)	21.3 (6~54)

*CCG: Children's cancer group, [†]CNS: Central nervous system, [†]TIT: Triple intrathecal therapy(methotrexate, hydrocortisone, Ara-C)

였고 이전에 정상소견을 보였던 2례에서 각각 47XY+19/46XY mosaicism, Philadelphia 염색체 1례씩을 보였다. 5례에서 간비대(5 cm 이상) 증상이 보였는데 이중 4례에서 간 효소치(sGOT/sGPT)의 증가가 함께 관찰되었다(Table 3).

Table 3. Clinical Characteristics of Patients at Late Relapse of ALL

	No (%)
Age (years)	
Median (range)	11.8 (7.7~16.9)
Relapse site	
Bone marrow only	8 (62)
Bone marrow + CNS*	2 (15)
Bone marrow + Testis	1 (8)
Testis only	2 (15)
Immunophenotype (N=9)	
Early pre-B	8
Pre-B	1
B-cell	0
T-cell	0
Chromosome (N=8)	
Normal	6
47XY+19/46XY mosaicism	1
Philadelphia chromosome	1
Hepatomegaly (>5 cm)	5 (38)

*CNS: Central nervous system

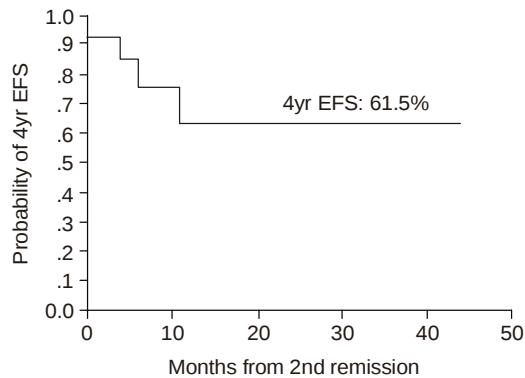
2) 치료 결과

6주간의 항암치료 후 시행한 골수 검사와 뇌척수액 검사에서 완전관해를 보인 경우는 8례(62%)였고, 4례(31%)에서는 말초혈액 및 골수소견상 정상소견을 보였으나 간비대가 지속되어 부분관해로 판정하였으며, 관해 실패인 경우가 1례(8%)로 총 관해율은 92%였다. 13례 중 7례에서 현재까지 외래 추적관찰이 가능하고 이 중 3례(23%)는 R-11 protocol로 치료 종결하여 현재 무병인 상태이고 4례(31%)는 유지화학 치료 중이다. 자의 퇴원하여 외래 추적관찰이 불가능한 경우는 3례(23%)로, 이중 2례는 2차 재발되어 항암치료 중 자의 퇴원하였고 1례는 관해 실패 후 자의 퇴원하였다. 사망한 경우도 3례(23%)가 있었는데 1례는 2차 재발 후 항암치료하며 골수이식을 기다리던 중 진균성 폐렴, 패혈증으로 사망하였으며, 1례는 부분관해 후 유지화학 치료 중 감염되어 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군으로 사망하였고, 나머지 1례는

Table 4. The Therapeutic Results of R-11 Protocol Chemotherapy (N=13)

	No (%)
Remission	
Complete remission	8 (61)
Partial remission	4 (31)
Induction failure	1 (8)
Duration of follow-up (months)*	
Median (range)	14.4 (0~48)
Results	
Expire	3 (23)
DAMA [†]	3 (23)
Alive	7 (54)

*Duration from the second remission to last visit, DAMA, or death, [†]DAMA: Discharge against medical advice

**Fig. 1.** Kaplan-Meier analysis of 4 year event free survival (EFS) of late relapsed ALL patients treated with R-11 protocol.

부분관해 후 동종골수이식 시행 중에 패혈증과 범발성 혈관내 응고증으로 사망하였다. 관해를 보인 12례 중 3례(25%)는 다시 골수 재발을 보였다. 이들의 추적기간(2차관해 후 마지막 환자 접촉시 또는 자의퇴원하거나 사망할 때까지의 기간)은 0~48개월로 평균치가 14.4개월이었다(Table 4). Kaplan-Meier법에 의한 2차 관해 후 4년 무병생존율은 61.5% (± 6.0)으로 나타났다(Fig. 1).

3) 부작용

재발 후 관해 기간동안에 보인 부작용을 WHO 기준에 따라 분류하였다(Table 5). 혈액학적 부작

Table 5. Toxicity and Complications (WHO grade) during Second Reinduction Chemotherapy of Patients with Late Relapse of ALL (N=13)

	O/WNL (%)	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Leukopenia	1 (8)	1 (8)	0 (0)	2 (15)	9 (69)
Thrombocytopenia	3 (23)	0 (0)	1 (8)	3 (23)	6 (46)
Hepatotoxicity	1 (8)	1 (8)	5 (38)	5 (38)	1 (8)
Nephrotoxicity	13 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

WNL: within normal limit

용은 백혈구 감소 12례(92%), 혈소판 감소는 10례(77%)에서 발생하였는데 grade III 이상은 각각 11례(84%), 9례(69%)였다. 비혈액학적 부작용으로는 간독성이 12례(92%)에서 발생하였는데 grade III 이상은 6례(46%)였으며, 신독성은 13례 모두에서 나타나지 않았다.

항암치료에 의한 만성적인 독성으로 1례에서 leukomalacia 소견을 보였고 6례에서 다양한 감염 증상(진균감염 3례, 세균감염 3례)을 보였다. 내분비 기능부전 증상은 나타나지 않았다.

고 찰

백혈병은 소아암에서 가장 많은 빈도를 차지하는 난치병으로 이 중 ALL이 약 64%를 차지한다¹⁾. ALL에 대한 항암치료가 지난 50년 동안 괄목할 만한 향상을 보여 최근에는 약 75%에서 완전 관해를 갖는다고 알려져 있다^{12,13)}. 이러한 생존율의 향상과 함께 재발 빈도도 증가하여, 항암치료 종료 후 5년 내에 10~25% 정도 재발하는 것으로 보고 있는데^{14,15)}, 재발한 ALL 환자의 경우 항암치료 종료 후 6개월 이후에 재발한 후기 재발(late relapse)군과 그 이전에 재발한 조기 재발(early relapse)군은 그 예후가 다르다고 알려져 있다. Leventhal 등⁹⁾은 후기 재발군이 조기 재발군보다 높은 생존율을 갖는다고 보고하였는데 이후 보편적으로 조기 재발군은 다시 재발할 빈도가 높고 항암치료만으로는 치료효과가 좋지 못하며 refractory leukemia로 진행할 확률이 높은 것으로 알려

저 있고¹⁶⁻¹⁸⁾ 반면 후기 재발군은 상대적으로 예후가 좋다는 데에 이견이 없다¹¹⁾. 치료법으로는 크게 항암치료와 골수 이식을 들 수가 있다. Sadowitz 등¹⁹⁾은 조기 재발과 후기 재발을 나누지 않고 재발한 ALL에서는 골수이식이 가장 적극적인 치료법이라고 하였고, Barret 등²⁰⁾도 나이, 백혈구 수, 성별, 면역학적 표현형, 1차 관해 기간을 비교분석한 결과 5년 무병생존율이 골수이식을 시행한 군 40%, 항암요법을 시행한 군 17%로 골수이식한 군에서 높다고 하였으나 1차 관해 기간이 긴 환자들만의 비교시에는 큰 차이가 없었다고 하였다. 후기 재발된 ALL의 치료에 대해서 Butturini 등²¹⁾과 Niethammer 등²²⁾은 골수이식을 시행한 군이 항암치료만 시행한 군과 비교시 생존율이 높지는 않다고 하였고, 1991년 Dopfer 등²³⁾도 BFM group에서 비교한 결과 후기 재발된 ALL 환자에서 동종 골수이식한 군이 항암치료군보다 나은 결과를 보이지 않았다고 하였다. 또 재발의 경우에 1차 관해기간이 짧았던 환자의 재발에는 골수이식이 항암요법보다 더 나은 예후를 보이나 30개월 이상 긴 관해기간을 가진 환자에서는 골수이식과 항암요법의 차이점을 증명할 수 없었다는 보고²⁴⁾ 등으로, 현재는 처음 관해 기간이 짧은 조기 재발인 경우에는 맞는 공여자만 있다면 골수이식을 하는 게 예후에 좋으나, 처음 관해 기간이 길었던 후기 재발인 경우에는 아직 널리 인정되는 치료 기간이 정해진 것이 없지만 두 번째 재발하지 않는 한 골수이식을 미루는 쪽으로 의견이 모아지고 있다.

후기 재발된 ALL 환자들의 항암치료에 의한 이차 관해율은 치료자들에 따른 큰 차이가 없어 대개 90~100%로 보고되었는데^{8,19,25-28)} 본 연구에서도 관해율이 92%로 이들과 비슷한 결과를 보였다. Rivera 등⁶⁾은 5년 EFS가 65%, 5년 총 생존율이 79%로 후기 재발된 ALL 환자들에서 R-11 protocol이 좋은 항암치료요법이라고 하였다. 본 연구에서는 이차 관해 후 4년 무병생존율 61.5% ($\pm 6.0\%$)을 보여 다른 항암요법에 의한 결과들 즉, Pui 등²⁶⁾이 발표한 이차관해 후 5년 무병생존

율 31%나, 1993년 Sadowitz 등¹⁹⁾이 POG 8304 regimen으로 발표한 4년 무병생존율 37%, 그 외 다른 보고들보다^{8,25,27,28)} 높은 생존율을 보여주고 있다.

골수외에 고환과 중추신경계의 재발도 무병생존율과 의미가 있는 상관관계가 있다. 고환의 경우 재발기전은 아직 명확히 밝혀진 것이 없으나 치료법으로 전신적인 화학요법과 함께 2,000~2,400 cGy의 방사선 조사요법이 추천되고 있다²⁹⁾. 중추신경계의 경우 중추신경계 예방요법은 관해 기간과는 무관하게 필요하며 신경계독성(neurotoxicity)과 같은 합병증 때문에 신중히 고려되어야 하는데 이차 관해 기간동안 주기적인 척수강내 항암요법으로 중추신경계 재발을 효과적으로 막을 수 있다고 하였고³⁰⁾, BFM군에서는 후기 재발된 ALL의 모든 환자에서 1,200~1,800 cGy의 방사선 분할조사와 척수강내 항암요법을 사용하여 비교시 방사선 조사와 척수강내 주입한 군과 방사선 조사만 시행한 군에서 6년 생존율이 각각 46%, 18%로 나타났다고 보고³¹⁾하여, 보편적으로 완치율을 높이기 위해서는 방사선 조사와 척수강내 주입의 병행요법이 추천되고 있다. 본 연구에서도 3례의 고환 재발과 2례의 중추신경계 재발이 있었는데 모두 전신적인 항암요법과 방사선 조사가 병행되었으며 고환 재발 3례는 관해 상태가 잘 유지되고 있고 중추신경계 재발을 보인 1례에서만 관해 실패를 보였다.

R-11 protocol에 의한 관해요법시 심한 골수 억제 및 이에 의한 수혈 횟수의 증가, 세균 감염, 진균 감염, 백혈구 감소에 의한 발열, 혈당 증가 등 급성 부작용이 발생할 수 있다. Rivera 등⁶⁾은 관해 기간 동안 모든 환자에서 골수억제가 관찰되었으나 관해 후에 모두 회복되었고, 기타 감염(세균성 패혈증, 진균성 부비동염), 뇌혈관 질환 등이 관찰되었으나 전반적으로 항암치료에 잘 견딘다(tolerable)고 하였는데, 본 연구에서도 WHO 기준에 의한 급성 부작용의 분석 결과 관해유도 기간동안 grade III 이상의 백혈구 감소가 11례(84%), 혈소판 감소가 9례(69%)로 심한 골수억제가 관찰되었

고, 간독성도 6례(46%)가 관찰되었으나 관해 후에 곧 회복되어 역시 항암치료에 잘 견디는 것으로 나타났다. 또 후기 재발된 ALL 환아들은 생존 기간이 상대적으로 길어 완치에 가까워지고 추적관찰 기간이 길어짐에 따라 치료에 의한 만성적인 독성(chronic toxicity)이 문제가 되고 있다. 만성적 독성³²⁾으로는 1) doxorubicine의 사용으로 인한 심근병증, 2) 5세 이전에 방사선 조사로 중추신경계 종양발생의 빈도가 일반인에 비해 22배 이상 증가³³⁾, 3) 24 Gy 이상의 두 개 방사선 조사를 받거나 척수강내 약물투여를 동시에 한 경우에 올 수 있는 언어, 행동장애 및 지능 장애, 4) 내분비적으로 뇌하수체 기능 이상, 성장호르몬 감소, 조발정, 불임, 비만, 5) 그밖에 epipodophyllotoxin (etoposide, teniposide)에 의한 secondary leukemia, 항암제 사용에 의한 간경화, 수혈로 인한 간염, 스테로이드 사용 후의 뼈의 무혈성 괴사, cyclophosphamide 사용 후의 출혈성 방광염과 방광암, asparaginase 사용 후의 췌장염, 면역저하에 의한 감염 등이 있는데, 본 연구에서는 항암치료에 의한 만성적인 독성으로 leukomalacia 소견을 보인 1례 외에 다른 독성은 보이지 않았다. 이는 추적기간이 짧았던 것과 무관하지 않을 듯 하다.

결론적으로 후기재발성 급성 림프구성 백혈병의 경우에 널리 인정되는 치료방법과 치료기간이 없는 현재 상태에서 특히 예후가 좋다고 알려진 후기 재발성 ALL 환아들에게 R-11 protocol은 시도해 볼 만한 치료법으로 생각되며, 향후 더 많은 증례를 대상으로 장기간 추적관찰을 하여 후기 재발성 ALL 환아들에 대한 치료법의 정립과 급성 및 만성 부작용의 발생에 대한 그 예방과 치료법에 대해 연구가 필요할 것으로 보인다.

요 약

목 적: 급성 림프구성 백혈병(ALL)은 소아암에서 빈도가 높은 혈액종양으로써 현재 65~75%의 환자에서 완치가 가능하게 되었으나 약 1/4은 재발을 하고 있는 실정이다. 재발할 경우에는 예후

가 좋지 못하며 장기간 관해를 지속시킬 수 있는 치료 방법이 현재까지 정립되어 있지 않고 항암요법의 치료기간에 대해서도 널리 인정되는 기준이 없다. 이에 저자들은 항암치료 종결 후 6개월 이후에 재발한 후기재발성 ALL 환아들에 있어서 R-11 protocol에 따른 항암치료 효과를 알아보고자 하였다.

방 법: 연세의료원 소아과와 원주 기독교병원 소아과에서 ALL로 진단받고 항암치료 종결 후 1996년 12월부터 2001년 12월 사이에 후기재발이 확인되었던 환아 중 R-11 protocol로 다시 항암치료를 시작한 13례를 대상으로 하였다. 처음 진단 당시의 연령, 성별, CCG에 따른 위험군 분류, 재발 당시의 혈액 검사소견과는 무관하게 R-11 protocol에 따라 치료하여 그 결과를 알아보았다.

결 과: 재발시 연령분포는 7.7~16.9세까지로 그 평균치는 11.8 (± 2.8)세였다. 13례 중 완전관해가 8례(61%), 부분관해가 4례(31%), 관해 실패가 1례(8%)로 총 관해율은 92%였다. 추적기간은 평균 14.4개월이었고, 이차 관해 후 4년 무병생존율은 61.5% (± 6.0)이었다. WHO 기준에 따라 관해도입 기간 중 grade III 이상의 부작용은 혈액학적 부작용으로 백혈구 감소는 11례(84%), 혈소판 감소는 9례(69%)였고, 비혈액학적 부작용으로는 간독성이 6례(46%)였다. 신독성은 13례 모두에서 없었다. 항암치료에 의한 만성적인 독성으로 1례에서 leukomalacia 소견을 보였고 6례에서 다양한 감염 증상(진균 감염 3례, 세균 감염 3례)을 보였다.

결 론: 6주간의 항암치료기간 기간동안 심한 부작용(백혈구 감소, 혈색소치 감소, 간독성)을 보였으나 높은 관해율(92%)을 보였고 이는 기존의 보고와 비슷하였다. 추적관찰 기간이 길지가 않아서 통계학적 의미가 있는 무병 생존기간의 비교는 어려우나, 후기 재발된 ALL의 경우에 널리 인정되는 치료방법 및 치료기간이 없는 현재 상태에서 R-11 protocol은 시도해 볼 만한 치료법으로 생각되며 향후 더 많은 증례를 대상으로 장기간 추적관찰을 한 연구가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. 대한민국 보건복지부. 한국중양암등록본부. 한국중양암 등록 사업 연례 보고서(1998. 1. 1~1998. 12. 31). 2000, p.15
2. Pui CH, Crist W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124:491-503
3. Schorin MA, Blatter S, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Dalton V, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Faber cancer institute/children's hospital acute lymphoblastic leukemia consortium protocol 85-1. *J Clin Oncol* 1994;12:740-7
4. Robin LL. Chapter 1. General principles of the epidemiology of childhood cancer. In: Philip A. Pizzo, David G. Poplack's Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd ed. Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publisher, 1997:1-10
5. Chessells JM, Baily CC, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukemia; results of UK Medical Research Council Trial UKALL X. *Lancet* 1995;345:143-8
6. Rivera GK, Hudson MM, Liu Q, Benaim E, Raul C, Pui CH, et al. Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;88:831-7
7. Lawson SE, Harrison G, Richards S, Oakhill A, Stevens R, Eden OB, et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: a report on the Medical Research Council UKALLR1 study. *Br J Haematol* 2000;108:531-43
8. Chessells J, Leiper A, Rogers D. Outcome following late marrow relapse in childhood acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1984;2:1088-91
9. Leventhal BG, Levine AS, Graw RG, Simon R, Freireich EJ, Henderson ES. Long-term second remission in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1975;35:1136-40
10. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3rd ed. Academic Press, 1999:376-7
11. Kaplan E. Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-65
12. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, Behm FG, Pui CH, Abromowitch M, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991;337:61-6
13. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HS, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tabell 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
14. Johansen OJ, Eilertsen ME, Moe PJ. Relapse rate after cessation of therapy in childhood leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:171-4
15. Nygaard R, Moe PJ, Brincker H, Clausen N, Nyman R, Perkkio M, et al. Late relapses after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood: A population-based study from the Nordic Countries. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:45-7
16. Baum E, Nachman J, Ramsay N, Weetman B, Neerhout R, Littman P, et al. Prolonged second remissions on childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1983;11:1-7
17. Rivera GK, Buchanan G, Boyett JM, Camitta B, Ochs J, Kalwinsky D, et al. Intensive retreatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. *N Engl J Med* 1986;315:273-8
18. Buchanan GR. Diagnosis and management of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:971-95
19. Sadowitz P, Smith S, Shuster J, Wharam M, Buchanan G, Rivera G. Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1993;81:602-9
20. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, Zhang MJ, Bortin MM, Buchanan GR, et al. HLA-identical sibling bone marrow transplants versus chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *N Engl J Med* 1994;331:1253-8
21. Butturini A, Bortin M, Rivera G, Gale R. Which treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission? *Lancet* 1987;1:429-31
22. Niethammer D, Dopfer R, Klingebiel T, Riehm H, Schellong G, Henze G. Actual role and perspectives of BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 1989 (suppl 4);4:7-11
23. Dopfer R, Henze G, Bender-Gotze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM and

- CoALL-Protocols: Results of the German Cooperative Study. *Blood* 1991;78:2780-4
24. Uderzo C, Valsecchi M, Bacigalupo A, Meloni G, Messina C, Polchi P, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: Ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995;13:352-8
 25. Rivera G, George S, Bowman W, Kalwinsky D, Ochs J, Dahl G, et al. Second central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia who relapse after elective cessation of therapy. *J Clin Oncol* 1983;1:471-6
 26. Pui C, Bowman W, Ochs J, Dodge R, Rivera G. Cyclic combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia recurring after elective cessation of therapy. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:21-6
 27. Henze G, Fengler R, Hartmann R, Niethammer D, Schellong G, Riehm H. BFM group treatment results in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematol Bluttransfus* 1990;33:619-26
 28. Henze G, Fengler R, Hartmann R, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Niethammer D, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood* 1991;78:1166-72
 29. 박현진, 강형진, 이준아, 한효정, 최형수, 성기웅, 유은선, 신희영, 안효섭. 소아기 급성림프구성백혈병에서의 고환 침윤. *대한소아혈액종양학회지* 1997;4:301-9
 30. Chessells JM, Leiper AD, Richards SM. A second course of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: Long-term follow-up is needed to assess results. *Br J Haematol* 1994;86:48-54
 31. Buhner C, Hartmann R, Fengler R, Schober S, Arlt I, Loewke M, et al. Importance of effective central nervous system therapy in isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994;83:3468-72
 32. 이광철. 소아 급성림프구성백혈병의 치료. *대한소아혈액종양학회지* 1998;5:1-8
 33. Neglia J, Meadows A, Robinson L. Second neoplasm after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;325:1330-6
-