

영아 백혈병의 임상적 양상과 장기 예후 추적 관찰

연세대학교 의과대학 소아과학교실

전지현 · 최예나 · 기미나 · 오승환
유철주 · 양창현 · 김길영

Clinical Features and Long-term Outcomes of Infant Leukemias: A Review of Ten-Years' Experiences

Jee Hyun Jeon, M.D., Ye Na Choi, M.D., Mi Na Ki, M.D., Seung Hwan Oh, M.D.
Churl 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

Purpose: Infant leukemia is rare and accounts for 5% of leukemia in children. It differs from childhood leukemia in biologic and clinical features and has a poor prognosis. Research on infant leukemia is difficult due to the scarcity of cases. We studied the clinical progress and prognosis of infant leukemia diagnosed in our hospital, in order to contribute to the treatment and prognosis of infant leukemia. **Methods:** The patients who were diagnosed with leukemia in the first 12 months of life were analysed between January 1991 and December 2000 in Yonsei Medical Center. We analysed the sex, age, clinical features, treatment outcome, prognostic factor, and survival rate. **Results:** Among a total of 41 cases, 19 cases were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 15 cases with acute myelogenous leukemia (AML), 2 cases with chronic myelogenous leukemia (CML), and 5 cases were unclassified. Twenty-two were males and 19 females; age at diagnosis was 4 months in ALL, 8 months in AML, and 4 months in CML. Common clinical features at diagnosis were pale appearance and fever, others were poor oral intake, abdominal distension, and irritability. Hyperleukocytosis with average over $20,000/\text{mm}^3$, anemia, and thrombocytopenia were seen. By immunologic surface marker analysis, 8 of 15 B-lineage ALL were CALLA negative, early pre-B ALL. The remission induction rate was 79% in ALL and 60% in AML. The 5 year-survival rate of 41 patients was 29.2%. Sex, age at diagnosis, white blood cell count $>50 \times 10^9/\text{L}$, hepatomegaly, and CNS involvement were not prognostic factors. **Conclusion:** Infant leukemia differs from childhood leukemia in biological and clinical features and has a poor prognosis. Therefore, further clinical research is needed to improve the outcome of infant leukemia. (*Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2002;9:46~53)

Key Words: Infant leukemia, Clinical feature, Prognostic factor

책임저자 : 양창현, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 연세의대 영동세브란스병원 소아과, 135-720

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

서론

영아 백혈병은 12개월 미만에 백혈병으로 진단 받은 환아들의 질환을 일컫는 말로 단순히 진단된 나이를 특징으로 하기보다는 일반적인 소아 백혈병과 생물학적, 임상적 양상이 다르고, 치료 예후에 있어서 많은 특징적인 차이점을 보인다¹⁾. 또한 유병률도 전체 소아 백혈병의 5%를 차지하는 매우 드문 질환이면서 보호자들의 사회 경제적 문제로 말미암아 쉽게 치료를 포기하고 화학요법에도 잘 반응하지 않아 현재까지 임상 연구가 어려운 상황이다. 이에 본 저자들은 김 등²⁾의 발표에 이어 1991년 이후 10년 동안 연세의료원 소아과에서 영아 백혈병으로 진단받은 환아들을 대상으로 임상적 양상, 백혈병 아형 분류를 통한 비교 분석을 통해 체계적인 자료를 수집하고, 향후 영아 백혈병의 치료와 연구에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1991년 1월부터 2000년 12월까지 연세의대 소아과에서 백혈병으로 진단받은 12개월 미만의 환아 41례를 대상으로 하였다. 백혈병의 진단 및 분류는 골수도말 검사를 토대로 세포화학 검사(Wright-Giemsa, Periodic Acid Schiff, myeloperoxidase, naphthol A.S.D. acetate esterase 염색)와 면역학적 표식자 검사를 이용하였다. 세포화학 검사 결과는 French-American-British (FAB) 판정 기준에 따라 분류하였고, 면역학적 표식자 검사는 단일 클론 항체를 이용하였으며 종류로는 HLA-DR, CD2, CD3, CD5, CD7, CD10, CD13, CD14, CD19, CD20, CD33, CD34, CD41, CD56, TdT, sIg, cytoplasmic μ chain이 포함되어있다. 각 환아에서 내원 당시의 이학적 소견 및 검사실 소견상 급성 림프구성 백혈병(ALL)과 급성 골수구성 백혈병(ANLL) 및 만성골수구성백혈병(CML)의 빈도, 성별, 나이, 간비중대의 정도, 림프절 종대의 여부,

중추 신경계 침범유무 및 말초혈액 검사상의 백혈구수, 혈색소치, 혈소판수를 비교하였고, 환아들의 생존율도 비교 검토하였다. 또한 모든 환아에서 내원 당시에 뇌척수액 검사를 시행하였고, 뇌척수액 mm³ 당 5개 이상의 백혈병 세포가 있을 때 중추신경계 백혈병으로 진단하였다. 치료는 ALL환아는 POG8493 치료법에 따라 진행하였고, 중추신경계 예방요법은 methotrexate, hydrocortisone, cytosine arabinoside (Ara-C)를 척추강내 주입하였으며 중추 신경계 침범이 된 환아의 경우는 예방요법과 같이 시행한 후 첫 6주 동안에 매주 척추강내 주입을 시행하였다. 항암제 치료 도입, 관해, 유지 요법 각각 12주 주기가 끝난후에 골수도말검사를 토대로 완전 관해와 재발의 결정을 하였고, 통례상 골수도말 소견상 백혈병 세포가 5% 미만이면서 골수외의 백혈병 침윤이 없는 상태를 완전 관해로 진단하였다. AML환아에서는 초기에는 VP-16, Ara-C를 사용하였고, 대부분 AML-BFM치료법에 따라 치료를 진행하였으며, CML환아 2명은 hydroxyurea, busulfan, interferon으로 치료하였다. 완전 관해 유도후에 골수도말 검사와 뇌척수액 검사는 임상적으로 또는 말초혈액 검사 소견상 재발이 의심될 때에 실시하였고 일정한 간격으로 실시하지는 않았다. 통계학적인 방법으로는 generalized Wilcoxon test를 이용하여 통계적 유의성($P < 0.05$)을 평가하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier방법을 이용하였다.

결과

1) 백혈병 병형 및 성별분포

전체 41례 중 ALL 환아가 19례(46.4%), AML 15례(36.6%), CML 2례(4.9%), unclassified 5례(12.1%)였고, 전체 남녀 비율은 남자 22례(53.7%), 여자 19례(46.3%)으로 유의한 차이가 없었다. FAB 분류상 ALL에서 L1이 8례, L2가 10례, L3이 1례이었고, AML은 10례가 M5, 3례가 M0, 그 외 M1, M2가 각각 1례씩이었다(Table 1).

2) 진단시 평균 나이

ALL환아 4개월, AML 8개월, CML 4개월로 ALL 진단이 6개월 미만으로 일찍 발병되었다(Table 2).

3) 임상 증상

전체 영아 백혈병 환아들 중 발열반응이 14례, 창백증 11례순으로 증상을 나타냈고, 그외에 수유 부진, 복부팽만, 출혈자반, 보챔 등의 소견을 보였다(Table 3).

4) 혈액학적 소견

진단 시 평균 백혈구가 ALL환아 25,300/mm³, AML 21,280/mm³, CML 60,450/mm³으로 백혈구증가소견을 보였고, 혈색소수치가 전반적으로 감소된 빈혈과 혈소판 감소증을 보였다(Table 4).

5) 면역학적 분류

ALL 환아 19례 중 B세포 계열이 15례이었고, 이중 CALLA 음성인 경우가 8례로 비분화된 세포기원의 ALL이 많았다(Table 5).

6) 치료결과

완전관해가 ALL에서 15례로 79%, AML에서 9례로 60%가 도달했으며, 관해유도 실패가 ALL 4례(21%), AML 6례(40%)이었다. ALL 환아 중 완전 관해되었던 15례 중 8례가, AML 환아 9례 중 6례가 재발되었으며, 재발 시 모든 환아에서 골수침범되었고, 중추신경계 침범도 ALL에서 2례, AML에서 1례 있었다(Table 6).

Table 1. Classification and Sex Distribution of Infant Leukemia

	M	F	Total
ALL*	9	10	19
AML [†]	9	6	15
CML [‡]	1	1	2
Unclassified	3	2	5
Total	22	19	41

*Acute lymphoblastic leukemia, [†]Acute myeloid leukemia, [‡]Chronic myeloid leukemia.

Table 2. Median Age at Diagnosis of Infant Leukemia

	Median (range, month)
ALL	4 (1~11)
AML	8 (1~11)
CML	4 (3~5)
Unclassified	1 (1~9)

Table 3. Clinical Manifestations of Infant Leukemia

	ALL	AML	Total (n=34)
Fever	5	9	14
Pale appearance	8	3	11
Poor oral intake	3	3	6
Abdominal distension	3	2	5
Vomiting/diarrhea	3	2	5
Petechiae	2	2	4
Irritability	2	—	2

Table 4. Peripheral Blood Features at Diagnosis of Infant Leukemia

	ALL	AML	CML
WBC (/mm ³)	25,300 (4,100~640,000)	21,280 (3,950~476,500)	6,0450 (3,900~117,000)
Hemoglobin (g/dL)	6.9 (1.3~17.2)	7.6 (3.7~12.5)	9.8 (9.3~10.3)
Platelet (μL)	24,000 (5,000~567,000)	32,000 (7,000~375,000)	47,250 (8500-86,000)

7) 예후인자

ALL환아와 AML환아에서 예후인자를 비교분석

시 성별, 진단 시 나이, 백혈구 증가, 간비대, 중추 신경침범과는 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 7).

8) 5년 무병 생존율

ALL 19례 가운데 6례(31.5%)이 5년 이상 생존하였고, AML 15례 가운데 4례(26.6%)가 생존하였다(Table 8). 전체 영아 백혈병환자의 5년 무병 생존율은 Kaplan-Meier에 의한 방법으로 알아본 결과 29.2%였다(Fig. 1).

Table 5. Immunophenotypic Classification of Infant ALL

B lineage		15
Early pre-B, CALLA [†] (-)	8	
Early pre-B, CALLA (+)	5	
Pre-B	2	
T lineage		4

[†]common ALL antigen

Table 6. Treatment Outcomes

	ALL	AML
No. of patient	19	15
Complete remission	15 (79%)	9 (60%)
Induction failure	4 (21%)	6 (40%)
Relapse	8	6
Bone marrow	8	6
CNS	2	1

Table 8. Five Year Survival Rate in Infant Leukemia

	5-year survival rate
ALL	6/19 (31.5%)
AML	4/15 (26.6%)
CML	1/2
Unclassified	1/5
Total	12/41 (29.2%)

Table 7. Prognostic Factors in Infant Leukemia

		ALL		AML	
		Case (N=19)	P-value	Case (N=15)	P-value
Sex					
	Male	9	0.218	9	0.126
	Female	10		6	
Age (month)					
	< 6	12	0.173	5	0.591
	≥ 6	7		10	
WBC count			0.612		0.714
	< 50,000/mm ³	14		12	
	≥ 50,000/mm ³	5		3	
Liver size			0.321		0.275
	< 5 cm	13		9	
	≥ 5 cm	6		6	
CNS involvement			0.821		0.581
	Yes	1		4	
	No	18		17	

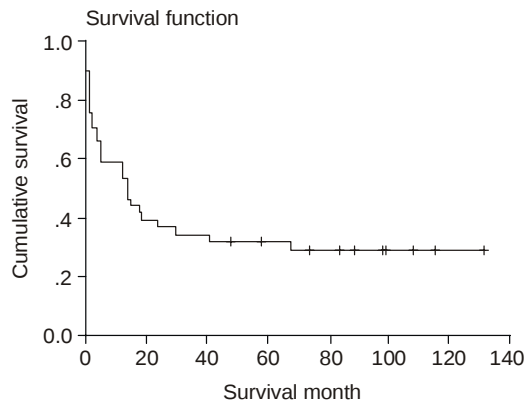


Fig. 1. Five year disease free survival in infant leukemia.

고 찰

12개월 미만에서 진단되는 영아 백혈병은 림프구계와 골수구계가 비슷한 분포를 보이며 전체 급성림프구성백혈병(ALL)의 2.5~5%, 급성골수성백혈병(AML)의 6~14%를 차지하는 매우 드문 질환인 동시에 1세 이후 발생하는 소아 백혈병과는 다른 생물학적 특성을 보인다^{3,4)}. 발병 원인으로는 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 유전적인 소인과 발암 물질에의 노출이 복합적으로 작용할 것으로 보고 있다^{5,6)}. 염색체 11q23 부위에 ALL/MLL/HRX 재배열이 영아 백혈병의 병인으로 최근들어 밝혀지고 있으며 실제적으로 환아들의 60~70%에서 ALL/MLL/HRX 재배열이 확인되고 있다^{7,8)}. 영아 백혈병은 또한 화학요법에 반응을 잘하지 않고 치료 예후가 좋지 않은 질환으로^{1,8)}, 이는 영아 백혈병 모세포가 태아(in uterus)에서 근원된 것으로 약물 저항성이 크기 때문이다. 특히 영아 백혈병은 백혈병 발생과정을 연구하는데 독특한 연구모델로 관심을 끌고 있다. 실제로 MLL전좌(translocation)는 출생 전에 일어난다. t(4;11)이 발생할 뿐만 아니라 전좌와 함께 세포의 증식이 일어나서 출생 시에는 재배열이 감지될 정도의 수준까지 이르게 된다¹⁾. 이외에도 화학요법에 잘 반응하지 않는 것은 영아일수록 전체 체표면당 수분함

량이 소아들에 비해 많고⁹⁾, 화학 약물들이 영아에서 단백질과 결합력이 떨어지기 때문이며¹⁰⁾, P-450효소의 활성도가 낮아서 항암제의 독성을 감소시키지 못하고^{11,12)}, 신장 배설기능이 정상 소아 수준에 미치지 못하여 약물의 독성이 전반적 장기에 장애를 끼치기에 예후가 좋지않다^{13,14)}.

일반적으로 소아 백혈병에선 ALL이 AML보다 5배 발생빈도가 높고 남자에서 약간 더 발생하나 영아 백혈병은 발생빈도가 비슷하며 약 1.5 : 1의 비로 여자에서 흔하다. 본 연구에서는 ALL 19례, AML 15례로 발생빈도는 거의 같았지만, 남녀의 비율이 1.1 : 1로 유의한 차이가 없었다. FAB 분류상에 서 ALL의 경우 L1이 많은 것으로 알려져 있으나, 본 연구에서는 L1이 8례, L2가 10례, L3가 1례로 L2가 우세했고, AML은 10례가 M5, 3례가 M0, 그 외 M1, M2가 각각 1례씩으로 연장아에 비해 M5가 가장 많은 다른 보고들과 비슷했다(Table 1). 산모가 임신 중 DNA topoisomerase II inhibitor함유음식의 섭취가 많을수록 영아 AML이 발병할 위험성이 증가하는 것으로 보고되었다¹⁾.

백혈병 진단 시 평균나이를 보면, ALL의 경우 중앙값 4개월, AML의 경우 8개월로 ALL이 평균 진단나이가 6개월 미만으로 낮았다(Table 2). ALL의 경우 진단시 나이가 예후와 밀접한 관계가 있으며, 6개월 미만인 경우(10~20%의 무병생존율)가 6개월 이상 12개월사이(40~45%의 무병생존율)^{15~18)}에 진단된 환아들에 비해서 더 나쁜 예후를 보인다. 대개 환아들은 처음에 창백함과 열증상으로 병원에 내원하는 경우가 가장 많았고, 그 외에 식욕 부진, 복부 팽창, 보챌, 출혈반점, 구토, 설사 등의 비특이적인 증상을 주소로 내원하는 경우가 많았다(Table 3). 내원시 말초 혈액검사에서 50,000/mm³ 이상의 백혈구증다증은 ALL 26%, AML 20% 정도였으며, 10 g/dL 이하의 빈혈증을 보이고, 혈소판 50,000/ μ L 미만의 혈소판감소증의 소견을 보였다(Table 4). 이 가운데 특히 진단 당시의 백혈구수가 중요한 예후 요인으로 50,000/mm³ 이상일 때에 과중한 백혈병 세포의 침윤, mixed lineage 양상의 면역학적 표현형, 염색

체 전위 등이 연관되어 있기 때문인 것으로 생각되고 있다.

대부분의 영아기 ALL은 B세포 분화 과정의 초기 단계에서 유래하는 것으로 되어 있으며^{19~21)}, 골수구 항원의 발현이 흔하나, CD10, CD34의 발현은 드물다. 또한 CD10 표현형의 여부는 예후와 관계되는 것으로 CD10 발현이 없는 경우가 더 예후가 나쁘다^{9,18,21)}. 본 연구에서는 면역학적 표지자 검사상 B 세포 계열 ALL에서 CALLA-, early pre B ALL이 8례 CALLA+ early pre B ALL이 5례이었으며, T 세포 계열 ALL 4명으로 다른 보고들에 비해 많은 비율을 차지했다(Table 5). 영아 백혈병에서 약 80%에서 11q23에 존재하는 MLL 유전자를 포함하는 유전자 이상이 존재하나 본 연구에서는 ALL의 단 2례에서만 찾아볼 수가 있었다. 이는 과거의 분자생물학적 검사의 기술적인 문제와 관련이 있을 것으로 생각된다.

영아기 백혈병의 치료에 있어서 화학요법의 심한 독성이나 합병증보다는 오히려 조기 재발이 불량한 예후에 대한 더 중요한 요인이며^{5,7)}, 특히 골수 재발이 많은 비율을 차지한다. 본 연구의 ALL의 경우 첫 화학요법에서 완전 관해를 거의 80%나 이루었으나, 이들 중 8례가 다시 재발이 일어났으며, 전원 모두 다 골수 재발이 함께 일어났다. 또한 모든 환아들에게 첫 화학 요법 시작시부터 일정한 간격으로 중추 신경계 예방요법을 실시하였으며, 진단 당시부터 중추 신경계 침범 여부는 치료 실패율과는 특별히 관련이 없는 듯하다²¹⁾. 본 연구에서 ALL 환아들 중 1례가 내원 시부터 중추 신경계 침범이 있었으나, 첫 완전 관해가 이루어졌으며, 재발 시에도 골수 침범외에는 중추 신경계 재발은 보이지 않았다.

영아 AML은 영아기에 비교적 많은 비율을 차지하고 예후에 있어서는 연장아와는 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있으며^{22~26)}, 진단 시 과백혈구증이 있거나 남자인 경우가 AML 영아 백혈병에서 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. AML은 완전 관해가 15례 중 9례으로 60%에 해당했고, 이들 중 6례가 골수 침범을 보이면서 재

발했다. AML은 진단당시부터 골수 외 침범이 많은 경우로 본 연구에서도 4례에서 신장, 피부, 안구침범을 보였다.

영아 백혈병에서 ALL과 AML은 비슷한 빈도로 발생은 하나 각각의 독특한 특성이 있고, ALL의 경우는 진단 시부터 과백혈구증, 간비대증, 중추 신경계 침범이 많으며^{4,15,27)}, 6개월 미만인 경우, 과백혈구증, CD10발현이 없을 때, MLL 재배열이 있을 때 예후가 나쁘다. AML은 진단 시부터 중추 신경계 침범이 많고, 역시 과백혈구증이 많이 관찰되어 과백혈구증과 남자인 경우가 예후와 관련이 있다고 하나, 나이, MLL재배열은 명확히 예후와 관련이 있는지는 밝혀지지 않은 상태이나^{18,28,29)}, 본 연구의 ALL과 AML에서의 성별, 나이, 과백혈구증, 간비대증, 중추 신경계 침범 등과 예후와의 관련성을 비교하였으나, 유의한 의미가 없는 것으로 보였다.

전체 대상아 41례 중에 5년 이상 생존한 경우가 12례로 29.2%에 해당했고, ALL은 31.5% AML 26.6%으로 다른 연구에서 보고되는 30%와 비슷한 생존율을 보였다. 환아 41례 중 사망한 경우의 반 이상이 보호자가 장기적인 치료에 따른 경제적인 이유로 치료포기하고 자진 퇴원한 경우가 많았다. 그러므로 영아 백혈병의 생존율을 높이기 위해선 사회 경제적인 기반과 함께 앞으로의 더 많은 연구가 행해져야 할 것이다.

요 약

목 적: 영아 백혈병은 전체 소아의 5%를 차지하는 매우 드문 질환인 동시에 소아 백혈병과는 생물학적으로 임상 양상이 다르고 예후도 나쁘다. 이러한 어려운 상황에서도 임상 환자 수가 많지 않아서 임상적 연구가 어려운 상태로 이에 저자들은 본원에서 진단된 영아 백혈병의 임상적 분석과 예후에 관해 연구하고, 앞으로의 영아 백혈병의 치료와 연구에 많은 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

방 법: 1991년 1월부터 2000년 12월까지 연세의

대 소아과에서 백혈병으로 진단받은 12개월 미만의 환아를 대상으로 영아 백혈병을 각각의 병형으로 나누고, 그 분류에 따른 성별, 진단시 나이, 임상 양상, 치료 및 치료 결과, 예후 인자, 생존율 등을 비교 분석하였다.

결 과: 전체 41례 중 ALL 19례, AML 15례, CML 2례, 미분화 백혈병은 5례이었으며, 전체 남녀 비율은 남자 22명, 여자 19명으로 1.1 : 1의 비율을 보였다. 영아 백혈병 진단 시 평균 나이는 ALL이 4개월, AML이 8개월, CML 4개월이었다. 내원시 주 증상으로는 창백증과 열감이 가장 많았고, 그외에 수유장애, 복부팽창, 출혈자반, 보철 등의 비특이적인 증상들이 보였다. 치료 전의 말초 혈액 소견으로는 평균 백혈구가 $20,000/\text{mm}^3$ 이상의 과백혈구증을 보였고, 빈혈, 혈소판 감소증을 보였다. ALL을 면역학적 분류를 해보면 ALL 19례 중 B 세포 계열이 15례이었고, 이중 CALLA 음성인 경우가 8례로 나쁜 예후를 보였고, POG 8493에 따른 화학요법 후 완전 관해율이 ALL 79%, AML 60%였다. 이들 완전 관해된 환아들 중 재발의 경우가 ALL 8례 AML 6례로 모두 다 골수 침범을 한 상태로 재발되었다. 성별, 진단시 나이, 과백혈구증, 간비대, 중추신경계 침범이 영아 백혈병의 예후에 미치는 관계를 분석해 본 결과 유의한 의의는 없었다($P < 0.05$). 전체 환자 41명을 대상으로 5년 생존율을 알아본 결과 전체적으로는 29.2%, ALL 31.5%, AML 26.6%의 생존율을 보였다.

결 론: 1991년 이후 10년 동안 본원에서 진단된 영아 백혈병은 41명으로 매우 드문 질환이며, 소아 백혈병과는 생물학적, 임상적 양상이 다르고, 치료 결과도 나쁘다. 이에 더 많은 영아 백혈병에 관한 의학적 연구 및 사회 경제적인 기반이 필요하며 이로 말미암아 앞으로 치료 성과가 더 나아질 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33
- 김군택, 김재광, 오승환, 유철주, 양창현, 김길영. 영아기 백혈병의 임상적 고찰. *대한소아혈액학회지* 1994;1: 219-26
- Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemia. *Leukemia* 1995;9:762-9
- Greaves MF. Infant leukemia biology, aetiology and treatment. *Leukemia* 1996;10:372-7
- Chessex JM. Leukemia in the young child. *Br J Cancer* 1992;66:54-7
- Reaman G, Zeltzer P, Bleyer WA, Amendola B, Level C, Sather H, et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: A cumulative experience of the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3:1513-21
- Crist W, Pulten J, Boyett J, Van Eys J, Vietti T. Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infant: A pediatric oncology group study. *Med Pediatr Oncol* 1986;14: 135-9
- Chessex JM, O'Callaghan U, Hardisty RM. Acute myeloid leukemia in childhood: Clinical features and prognosis. *Br J Haematol* 1986;63:555-64
- Friis-Hansen B. Body deposition during growth: in vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. *Pediatrics* 1971 (suppl 2);47:264
- Stewart CF, Hampton EM. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin Pharm* 1987;6:548-64
- Pelkonen O, Kalliala EM, Larmi TKI, Karki N. Comparison of activities of drug-metabolizing enzymes in human fetal and adult livers. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:840-6
- Aranda JV, MacLeod SM, Renton KE, Eade NR. Hepatic microsomal drug oxidation and electron transport in newborn infants. *J Pediatr* 1974;85:534-42
- Siegel SE, Moran RG. Problems in the chemotherapy of cancer in the neonate. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981;3:287-96
- Milsap RL, Jusko WJ. Pharmacokinetics in the infant. *Environ Health Perspect* 1994;102:107-10
- Cheessells JM, Eden OB, Bailey CC, Lilleyman JS, Richards SM. Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience in MRC UKALL trials report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Leukemia* 1994;8:1275-9
- Ferster A, Bertrand Y, Benoit Y, Biolletot A, Behar

- C, Margueritte G, et al. Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia in infancy: the experience of EORTC-Childhood Leukaemia Cooperative Group. *Br J Haematol* 1994;86:284-90
17. Heerema NA, Arthur DC, Sather H, Albo V, Fensner J, Lange BJ, et al. Cytogenetic features of infants less than 12 months of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: Impact of the 11q23 breakpoint on outcome: a report of the Childrens Cancer Group. *Blood* 1994;83:2274-84
18. Pui CH, Ribeiro RC, Campana D, Raimondi SC, Hancock MC, Behm FG, et al. Prognostic factors in the acute lymphoid and myeloid leukemias of infants. *Leukemia* 1996;10:952-6
19. Dinndorf PA, Reaman GH. Acute lymphoblastic leukemia in infants: Evidence for B cell origin of disease by use of monoclonal antibody phenotyping. *Blood* 1998;68:975-8
20. Basso G, Putti MC, Cantu-Rajnoldi A, Saitta M, Santostasi T, Santoro N, et al. The immunophenotype in infant acute lymphoblastic leukaemia: Correlation with clinical outcome. an Italian multicentre study (AIEOP). *Br J Haematol* 1992;81:184-91
21. Frankel LS, Ochs J, Shuster JJ, Dubowy R, Bowwan WP, Hockenberry-Eaton M, et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: The Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:35-42
22. Lie SO, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Gustafsson G, et al. A population-based study of 272 children with acute myeloid leukaemia treated on two consecutive protocols with different intensity: Best outcome in girls, infants, and children with Down's syndrome. *Nordic Society Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Br J Haematol* 1996;94:82-8
23. Grier HE, Gelber RD, Camitta BM, Delorey MJ, Link MP, Price KM, et al. Prognostic factors in childhood acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:1026-32
24. Buckley JD, Chard RL, Baehner RL, Nesbit ME, Lampkin BC, Woods WG, et al. Improvement in outcome for children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer* 1989;63:1457-65
25. Woods WG, Kobrinsky N, Buckley JD, Lee JW, Sanders J, Nendorf S, et al. Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1996;87:4979-89
26. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukaemia: Results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. *Br J Haematol* 1998;101:130-40
27. Reaman G, Zeltzer P, Bleyer A, Amemola B. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: A cumulative experience of the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3:1513-21
28. Vormor J, Ritter J, Creutzig U, Boos J, Heyen P, Ludwig WD, et al. Acute myelogenous leukaemia in children under 2 years: experiences of the West German AML studies BFM-78, -83 and -87. AML-BFM Study Group. *Br J Cancer (Suppl)* 1992;S63-7
29. Satake N, Maeski N, Nishiyama M, Kobayashi H, Sakurai M, Inaba M, et al. Chromosome abnormalities and MLL rearrangement in acute myeloid leukemia of infants. *Leukemia* 1999;13:1013-7