

## 영아형 급성림프모구백혈병 환자에서 고위험군 분류에 따른 조혈모세포이식에 대한 생존이득

이경아 · 오윤수 · 김범식 · 김효선 · 유철주

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스병원 소아암 전문 클리닉

### Survival Benefit of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia, According to Classification of High Risk Group

Kyoung Ah Lee, M.D., Yoon Su Oh, M.D., Beom Sik Kim, M.D.,  
Hyo Sun Kim, M.D. and Chuhi Joo Lyu, M.D.

*Pediatric Hematology Oncology Service, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** In comparison to older children, acute leukemia in infants has a dismal outcome, despite introduction of intensive multi-agent chemotherapy. Patients with age under 1 year and mixed-lineage leukemia (MLL) gene rearrangements are the most high risk group. In this study, we investigate the outcome of more intensive chemotherapy and the role of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in high risk group of infant leukemia.

**Methods:** This study analyzed on 9 infants with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who were diagnosed and treated between 1998 and 2008 at Severance hospital. We classified high risk group with age at diagnosis is under 6 months or white blood cell at diagnosis are over 50,000 / $\mu$ L or presence of MLL gene rearrangements. Patients in high risk group were treated on a protocol of intensive chemotherapy followed by HSCT.

**Results:** In this study, the 3-years EFS rate for 9 infant ALL patients was  $66.7 \pm 15.7\%$ . Both of 2 patients younger than 6 months of age at diagnosis did not survive. 3yr-EFS rate for the 7 patients categorized in high risk group out of 9 infant ALL patients was  $57.1 \pm 18.7\%$ , and 3 yr EFS of the 6 patients in the high risk group who received HSCT was  $60 \pm 21.9\%$ . We did not experience relapse in 6 patients treated with HSCT.

**Conclusion:** This study showed promising results and lesser risks in high risk group infant ALL treated with intensive chemotherapy and HSCT. We suggest early HSCT with intensive chemotherapy for infant leukemia patients in high risk group.

**Key Words:** Infant acute lymphoblastic leukemia, MLL gene rearrangement, Hematopoietic stem cell transplantation

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580

Clin Pediatr Hematol Oncol  
2011;18:86~91

Received on September 1, 2011

Accepted on October 12, 2011

책임저자: 유 철 주  
서울시 서대문구 신촌동  
연세대학교 의과대학 소아과학교실,  
120-752  
Tel: 02-2228-2060  
Fax: 02-393-9118  
E-mail: cj@yuhs.ac

## 서 론

영아형 급성림프모구백혈병(acute lymphoblastic leuke-

mia, ALL)은 12개월 이전에 발병하는 질환으로 전체 소아 백혈병의 약 2.5-5.0%를 차지한다. 소아 ALL의 치료 성적은 복합적 항암요법으로 지속적인 향상을 보여 현재 약 80%의 5년 무사건 생존률(event free survival, EFS)이 보고되고 있다[1].

그러나 영아형 ALL은 통상적인 항암화학요법에 저항성을 보이고 조기 골수 재발률이 높아 예후가 불량하며[2], 현재까지 보고된 5년 EFS는 약 22-54%이다[3-9]. 나쁜 예후를 시사하는 예후 인자로는 진단 당시 나이가 6개월 미만, 백혈구증가증, 중추신경계 침범, 간비종대를 보이는 경우와 면역표현형 검사상 CD10 음성 및 골수구성 세포표지자의 동시 발현이 있다[10]. 특히 예후가 불량한 것으로 알려져 있는 MLL 유전자 재배열이 영아형 ALL에서 약 70-80% 정도로 높게 발현되며[11], 스테로이드 치료에 불량한 반응, 나이가 6개월 미만, 그리고 진단 당시 백혈구가 50,000/ $\mu$ L 이상인 경우는 고위험군으로 분류된다[12].

최근 영아형 ALL에서 치료향상을 위해 강화된 항암화학요법 및 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)이 꾸준히 시도되고 있다. 본 연구는 연구 기간 동안 영아형 ALL 환자에서 HSCT를 치료 계획에 포함하는 고위험군의 범위를 진단 당시 나이가 6개월 미만이거나 MLL 유전자 재배열이 있는 경우, 진단 당시 백혈구가 50,000/ $\mu$ L 이상인 경우 중 한 가지라도 해당하는 경우로 범위를 좀 더 확대하여 적용을 하고, 고위험군에서 HSCT가 생존율에 미치는 영향에 대해 조사하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상환자

1998년 1월부터 2008년 1월까지 연세대학교 의과대학 소아청소년과에서 영아형 ALL을 진단받은 환자 9명을 대상으로 하였다.

### 2) 방법

본 연구에 포함된 영아형 ALL 환자들의 경우 POG 9407, Interfant-06 치료법으로 항암화학요법을 시행 받았다. 진단된 영아형 ALL 환자들에게는 전구 치료로서 스테로이드를 60 mg/m<sup>2</sup>/day 사용하였으며, 이후에 복합 항암화학요법을 시행하였다. 본 연구에서는 진단 당시 나이가 6개월 미만이거나, MLL 유전자 재배열이 확인된 경우 또는 진단 당시 백혈구수가 50,000/ $\mu$ L 이상인 경우 중 한 가지라도 해당하는 환자를 고위험군 영아형 ALL로 분류하였고, 고위험군 환자에게는 항암화학요법 후 HSCT를 시행하였다. 이때 MLL 유전자 재배열에서 전좌 이외의 구조적 이상은 대개 좋은 예후를 보이므로 [13] *dup*MLL (11q23)이 확인된 경우 고위험군에 포함시키지 않았다.

HSCT를 위한 전처치 항암요법은 다음과 같이 시행하였다.

이식 7일전부터 이식 4일전까지 busulfan 0.9 mg/kg (체중 12 kg 이하 환자) 또는 1.1 mg/kg (체중 12 kg 초과 환자)을 하루 네 번 투여하였고, 이식 3일전 methotrexate 척수강내 주입과 함께 이틀 동안 cyclophosphamide 60 mg/kg를 투여하였으며, 모든 환자에서 전신방사선(total body irradiation, TBI)은 시행하지 않았다. 이식편대숙주반응을 예방하기 위해 cyclosporine과 단기간 methotrexate 요법을 시행하였다. Cyclosporine의 경우 3.0 mg/kg으로 시작하여 24시간 동안 지속적으로 주입하여 약물농도를 150-300  $\mu$ g/ml을 유지하도록 하였고 경구섭취가 가능해지면 경구약으로 전환하였다. 백혈구 생착은 절대호중구수가 3일 연속으로 500/ $\mu$ L 이상 유지되는 첫째날로 정하였고, 혈소판 생착은 혈소판 수혈 없이 혈소판 수가 20,000/ $\mu$ L 이상 유지되는 첫째날로 정하였다.

모든 환자에 대해서 진단 당시 나이, 성별, 신체검사, 말초혈액 및 골수 검사, 면역표현형 검사, 세포유전학 및 분자유전학적 검사, 임상 양상에 대한 의무 기록을 토대로 후향적으로 조사하였다. 진단은 세포유전학 검사, fluorescent in situ hybridization (FISH), reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), 면역표현형 검사를 통하여 이루어졌다. 본 연구에서 사건(Event)은 재발 또는 사망으로 정의하였다. 2011년 2월 말에 통계분석을 하였고 SPSS 18.0 프로그램을 사용하였으며 EFS는 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하였다.

## 결 과

### 1) 대상 환자의 특성 및 치료

9명의 영아형 ALL 환자들 중에 진단 당시 연령이 6개월 미만은 2명(22.2%), 6개월 이상이 7명(77.8%)으로 정중연령은 8.0개월(범위 5.0-11.0개월)이었고, 남자가 4명(44.4%), 여자가 5명(55.6%)이었다. 진단 당시 백혈구수는 50,000/ $\mu$ L 미만이 5명(55.6%), 50,000/ $\mu$ L 이상이 4명(44.4%)이었으며 간비종대를 보였던 환자는 5명(55.6%), 중추신경계(central nervous system, CNS) 침범이 있는 환자는 없었다. 면역표현형 검사상 CD10 음성이 3명(33.3%), 골수구성 세포표지자의 동시 발현이 있는 환자가 2명(22.2%)이었다. 9명 중 3명(33.3%)의 환자에서 MLL 유전자 재배열이 확인되었다(Table 1). 진단 당시 나이가 6개월 미만이거나, MLL 유전자 재배열이 확인된 경우 또는 진단 당시 백혈구수가 50,000/ $\mu$ L 이상인 경우 중 한 가지라도 해당하는 환자를 고위험군 영아형 ALL로 정의한 바에 따라 고위험군에 포함된 환자의 경우는 총 9명 중 7명(77.8%)이었다.

**Table 1.** Characteristics of patients

Patient no.	Sex	Age	WBC (/mL)	CNS	Hepato splenomegaly	Myeloid Ag co expression	CD 10	MLL gene rearrangement	Protocol	Event
1	M	6M	33,900	-	+	-	+	t(4;11)(q21;q23)	POG 9407	Relapse
2	F	6M	43,500	-	-	-	+	-	POG 9407	-
3	F	10M	11,410	-	+	-	-	dupMLL(11q23)	POG 9407	-
4	F	5M	1,180	-	-	-	+	dupMLL(11q23)	POG 9407	Death
5	F	11M	84,950	-	+	-	+	dupMLL(11q23)	POG 9407	-
6	F	5M	123,800	-	+	-	-	dupMLL(11q23)	Interfant-06	Death
7	M	8M	139,800	-	-	-	+	-	Interfant-06	-
8	M	11M	35,670	-	+	+	-	t(11;19)(q23;q13)	Interfant-06	-
9	M	9M	91,600	-	-	+	+	t(4;11)(q21;q23)	Interfant-06	-

WBC, white blood cell; CNS, central nervous system; MLL, mixed lineage leukemia; POG, pediatric oncology group.

**Table 2.** Characteristics and result of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation

Patient no.	Induction response	Age at HSCT	Donor/Source	Conditioning	Engraft day		GVHD grade	Outcome after HSCT
					ANC>1,000	PLT>20,000		
4	CR	18M	UBM	BuCy	D+12	D+30	Chronic	Death (9 months)
5	CR	17M	UCB	BuCy	D+15	D+66	Acute, 1	Alive (3 years)
			(2 locus mismatch)					
6	CR	10M	UCB	BuCy	D+23	D+29	Acute, 2	Death (7 months)
			(1 locus mismatch)					
7	CR	13M	SBM	BuCy	D+11	D+24	-	Alive (3 years)
8	CR	16M	UPB	BuCy	D+12	D+18	Acute, 2	Alive (3 years)
9	CR	16M	UPB	BuCy	D+10	D+10	-	Alive (3 years)

CR, complete remission; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; BuCy, busulfan,cyclophosphamide; U, unrelated; S, sibling; BM, bone marrow; CB, cord blood; PB, peripheral blood; GVHD, graft-versus-host disease; ANC, absolute neutrophil count; PLT, platelet.

**2) 임상경과 및 치료결과**

5명은 POG 9407 치료법으로 4명은 Interfant-06 치료법으로 항암화학요법을 시행하였다. 1명에서 공고항암화학요법을 시행하던 중 골수재발을 하였으며, 항암화학요법 중 사망한 예는 없었다. 고위험군에 해당된 환자는 7명이었으며, 그 중 6명(66.7%)이 HSCT를 시행 받았다(Table 2). 나머지 1명은 경제적 이유로 HSCT를 시행하지 못하였으나 항암화학요법 시행 후 현재까지 생존하고 있다. HSCT를 받은 6명의 환자 중에서 조직적합항원(human leukocyte antigen, HLA) 일치 형제에게서 골수이식을 받은 경우가 1명, HLA-일치 비혈연 공여자에게 이식 받은 경우가 5명(골수 1, 말초혈 2), 그리고 HLA-불일치 제대혈이식을 받은 경우가 2명이었다. HLA-불일치 제대혈이식을 받은 2예는 각각 1 locus, 2 locus molecular mismatch였다. 환자들의 이식 당시 나이의 정중값은 14개월(범위: 10.0-18.0개월)로, 진단 후 이식까지의 기간은 13.8개

월(범위: 9.6-18.0개월)이었다. 이식을 받은 6명의 환자 모두 성공적으로 생착 되었고, 백혈구 생착의 정중값은 16.5일이었으며 혈소판 생착의 정중값은 38일이었다. 이식관련 사망은 2명으로, 1명은 HSCT 후 6개월에 거대세포바이러스감염, 급성호흡곤란증후군으로 사망하였고, 다른 1명은 HSCT 후 9개월에 만성이식편대숙주반응으로 사망하였다. 이식 받은 환자 중 이식편대숙주반응이 나타난 경우는 4명(66.6%)으로, 급성이식편대숙주반응이 3명(Grade 1, 1명; Grade 2, 2명)이었고, 만성이식편대숙주반응은 1명이었다. HSCT 시행 후 재발한 예는 없었다(Table 1).

본 연구에 포함된 총 9명 영아형 ALL 환자의 3년 EFS은 66.7±15.7%였으며, 고위험군에 속한 7명 환자의 경우 57.1±18.7%이었다. 진단 당시 환자의 나이에 따라 6개월 미만인 2명의 환아는 모두 사망하였고, 진단시 나이가 6개월 이상이었던 7명 중 6명이 무병생존하여 3년 EFS은 85.7±13.2%이었다(P=0.021). 본 연구에서 MLL 유전자 재배열과 백혈구증가증의

여부에 따른 차이는 보이지 않았다. 고위험군에서 HSCT를 시행 받은 6명의 3년 EFS는  $60 \pm 21.9\%$ 이며, 이 중 2명이 사망하였는데 모두 6개월 미만의 환자였다. 생존하는 7명의 환자의 경우 후기영향으로 감상선기능저하증(3명), 저신장(2명), 만성 이식편대숙주반응(1명), 폐쇄성 세기관지염(1명)이 확인되었다.

## 고 찰

영아형 ALL의 생존율은 강도 높은 항암화학요법 및 HSCT의 시행으로 꾸준히 증가하고 있으나 1세 이상의 환자에 비해서 치료 예후는 여전히 불량하다. 지금까지의 연구에서 영아형 ALL의 EFS는 22-54%로 알려져 있고, 국내 단일기관의 발표에 따르면 2002년 41명의 환아를 대상으로 한 연구와 2009년 13명이 포함된 연구에서 EFS는 각각 29.2%, 23.0%를 보였다[14,15].

영아형 ALL은 1세 이상의 ALL과 임상적 차이가 있다. 진단 당시 백혈구증가증, 중추신경계 침범 및 간비종대가 흔하고, 골수구성 세포표지자의 동시발현 및 CD10 음성 표현율이 높다. 이러한 특징들은 영아형 ALL이 불량한 예후를 보이는 것과 연관이 있다[14]. Interfant-99 연구에서는 MLL 유전자 재배열과 진단 당시 6개월 미만의 나이가 가장 나쁜 예후인자이며, 백혈구증가증과 스테로이드 치료에 불량한 반응이 그 다음 중요한 예후인자라고 하였다[2]. 본 연구에서도 진단 당시 나이가 6개월 미만인 환자 2명은 모두 사망하였다. 6개월 이상 환자의 경우 MLL 유전자 재배열이 확인되지 않은 4명은 모두 무병생존해 있으며, MLL 유전자 재배열이 있는 3명중 1명은 공고요법 중 재발하였다. 연구에 포함된 환자의 수가 적어 통계적인 유의성을 확인하기 어려웠지만, 진단 당시 나이와 MLL 유전자 재배열이 의미 있는 불량한 예후 인자인 것을 확인 할 수 있었다.

영아형 ALL은 일반적으로 항암화학요법에 저항성이 높다고 알려져 있다. Pieters 등은 영아형 ALL의 경우 1세 이상의 백혈병 환자들보다 L-asparaginase와 prednisolone에 더 저항성을 보인다고 보고한 바 있다[16]. 영아형 ALL의 치료 실패의 주원인은 치료관련 독성 보다는 진단 1년 이내의 조기 재발에 의한 것으로[2,11], 치료관련독성에 의한 사망은 약 4%에 불과한 것으로 알려져 있다[10]. Interfant-99 연구에서도 치료관련 독성으로 인한 사망은 5%에 불과하며 치료 중 재발로 인한 사망이 더 문제가 된다고 지적하였다[2]. 재발된 경우 관해 유도요법으로 90-95%가 완전 관해가 되지만 30-50%는 매우 빨리 재발한다. 내성을 얻는 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 재발 또는 불응성을 보이는 경우 더 높은 정도의 내성을 보이는 백

혈세포클론에서 기원한 것으로 생각할 수 있고 결국 치료에 불량한 경과를 보이는 것으로 추정된다[17]. 따라서 관해 유도요법 이후 조기재발을 줄이는 것이 중요하며 영아형 ALL에서 높은 감수성을 보이는 cytarabine을 관해 유도요법 후 강화요법에 쓰게 된다면 일반적인 항암화학요법에 저항성을 보이는 백혈세포에 대해 치료효과를 보여 조기 재발을 줄이고 궁극적인 치료성적 상승에 기여할 수 있을 것으로 사료된다[2,12].

최근 영아형 ALL에서 강화된 항암화학요법으로 조기 재발을 줄이고 고위험군 환자에서 빠른 시기에 HSCT를 시행하는 치료를 시도하고 있다. 그러나 여전히 영아형 ALL에서 HSCT의 역할은 불분명하고 논란의 여지가 있다. 현재까지는 HSCT와 항암화학요법을 비교한 대규모 대단위의 무작위 연구는 없는 상태로 단일기관의 소규모 연구들이 몇 개 발표된 상태이다. 482명이 포함된 Interfant-99 연구는 스테로이드에 불량한 반응을 보이는 37명의 환자에게 동종 HSCT를 시행하였고, 항암화학요법만 시행한 군과 항암화학요법 후 HSCT를 시행한 군 사이에 의미 있는 생존이득은 없다고 보고하였다(37.4%, 50.2%,  $P=0.19$ ). 그러나 Interfant-06 연구에서는 MLL 유전자 재배열이 있는 6개월 미만 환자 중 스테로이드 치료에 불량한 반응을 보이거나 진단 당시 백혈구수가 30,000  $\mu\text{L}$  이상인 경우를 고위험군으로 정의하여 Interfant-99 치료법을 적용하면서 고위험군 환자에게 동종 HSCT를 시행하였고 의미 있는 생존이득이 있음을 보고 하였다[12]. 일본에서 영아 ALL을 대상으로 한 MLL96, MLL98 연구는 MLL 유전자 재배열 유무에 따라 MLL 유전자 재배열이 확인된 경우에 HSCT를 시행하였고 5년 EFS이 50.9%로 높은 수준을 보였다[11]. 본 연구에서는 고위험군의 범주를 진단 당시 연령이 6개월 미만이거나, 진단 당시 백혈구수가 50,000  $\mu\text{L}$  이상인 경우, 또는 MLL 유전자 재배열이 확인된 경우로 범위를 확대하였고 고위험군 환자에게는 항암화학요법과 함께 HSCT를 시행하였으며, 그 결과 3년 EFS는  $66.7 \pm 15.7\%$ 로 상대적으로 좋은 예후를 보였다. 이는 고위험군의 범위를 확대적용하고 보다 적극적인 치료를 시행한데서 기인한 것으로 생각된다. 다만 영아형 ALL의 발생 빈도 낮고 단일 기관의 연구로 대상군의 수가 적고 추적 관찰 기간이 충분치 않다는 것이 본 연구의 제한점이다. 또한 대상군이 많지 않아 MLL 유전자 재배열, 진단 당시 6개월 미만의 연령, 진단 당시 백혈구증가증 및 HSCT 시행 여부에 따른 독립적인 결과를 확인하지 못한 것 역시 아쉬운 점이다.

영아형 ALL에서 MLL 유전자 재배열을 포함한 고위험군에서는 재발이 흔하고 그 중에도 진단 후 1년 이내의 조기 재발이 가장 문제라는 것은 잘 알려져 있다. Kosaka 등은 MLL 유전자 재배열이 있는 환자 38명에게 HSCT를 시행하였으며

첫 번째 관해 후 HSCT를 시행한 29명의 3년 EFS (64.4%)이 그 이상의 관해 후 HSCT를 시행한 9명의 3년 EFS (22.2%)에 비해 의미 있게 높다고 보고하였다( $P=0.004$ ) [18]. 즉, 진단 후 1년 이내의 조기 재발이 흔하다는 사실을 고려했을 때, 진단 후 6개월 이내에 HSCT를 시행하는 것이 바람직하다 하겠다. 그러나 나이가 어린 환아에게 고용량 항암제를 투여하는 만큼 주의 깊은 관찰과 세심한 대증적 치료가 수반되어야만 한다.

영아형 ALL에서 HSCT의 관련 독성 및 후기합병증에 대해서는 최근까지 알려진 바가 거의 없다. 이는 영아형 ALL의 발생 빈도 및 생존율이 낮은 것이 큰 이유이다. MLL 96, MLL 98 연구에서는 이식 전처치 항암화학요법 대신 전신방사선조사를 받은 환자들에게서 저신장증이 58.9% (23/39)로 보고되었다 [11]. 이 밖에도 HSCT를 받은 환자에게 만성이식편대숙주반응, 갑상선기능저하증, 성장장애, 인지장애 및 심폐 합병증 등의 후기합병증이 높게 보고되고 있다. 항암화학요법 및 HSCT에 따라 치료성적이 향상되어 생존하는 영아들이 증가할수록 삶의 질과 관련된 후기합병증을 줄이기 위한 노력이 중요하다. Interfant-99 연구에서 제안한 것과 같이 급성영아백혈병 치료에서 anthracycline, alkylating agent와 epipodophylotoxin 등의 독성이 있는 약물의 축적용량을 낮추고, 신경인지장애를 남길 수 있는 두경부 방사선조사 및 전신방사선조사는 시행하지 않는 치료방법을 찾는 것도 중요한 과제이다.

최근 본 연구와 같이 기대할 만한 소규모, 단일기관의 결과들이 지속적으로 보고되고 있으므로, 영아형 ALL의 치료방침을 확립하기 위해서는 향후 구체적인 계획 및 협력을 통한 대단위, 다기관, 전향적인 연구가 필요하며, 장기적인 추적 관찰을 통해 후기합병증에 대한 연구가 지속적으로 요구된다.

결론적으로 영아형 ALL의 경우 일반적인 항암화학요법에 저항성을 보이며 조기 재발로 인해 예후가 불량하므로, HSCT를 포함한 강화된 항암화학요법이 필요하다. 영아형 ALL에서 HSCT에 대해서는 논란의 여지가 있으나, MLL 유전자 재배열이 있는 경우, 진단 당시 나이가 6개월 미만인 경우, 진단 당시 백혈구증가증이 있는 경우를 각각 독립적인 불량한 예후인자로 고려하여, 고위험군 영아형 ALL 환자에서 조기에 HSCT를 시행하는 것이 치료성적 향상에 기여할 것으로 사료된다. 또한 HSCT에 따른 후기합병증에 대해서도 지속적인 연구가 필요하겠다.

## 참 고 문 헌

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia.

N Engl J Med 2006;354:166-78.

2. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370:240-50.

3. Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94:1209-17.

4. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17:445-55.

5. Ferster A, Benoit Y, Francotte N, et al. Treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Children Leukemia Cooperative Group-EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood* 2000;95:2729-31.

6. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108:441-51.

7. Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, Vora AJ, Richards SM. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999. *Br J Haematol* 2002;117:306-14.

8. Frankel LS, Ochs J, Shuster JJ, et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:35-42.

9. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997;80:2285-95.

10. Stam RW, den Boer ML, Pieters R. Towards targeted therapy for infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2006;132:539-51.

11. Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007;21:2258-63.

12. Pieters R. Infant acute lymphoblastic leukemia: Lessons learned and future directions. *Curr Hematol Malig Rep* 2009;4:167-74.

13. Chowdhury T, Brady HJ. Insights from clinical studies into the role of the MLL gene in infant and childhood leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:192-9.

14. Jeon JH, Choi YN, Ki MN, et al. Clinical features and long-term outcomes of infant leukemias: a review of ten-years' experiences. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2002;9:46-53.

15. Cho HJ, Han DK, Baek HJ, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of infantile acute lymphoblastic leukemia.

- Clin Pediatr Hematol Oncol 2009;16:9-20.
16. Pieters R, den Boer ML, Durian M, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia-implications for treatment of infants. *Leukemia* 1998;12:1344-8.
  17. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:808-13.
  18. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104:3527-34.