

Pediatric Oncology Group(POG) 9005/9006 프로토콜을 이용한 급성 림프모구 백혈병의 치료 경험*

계명대학교 의과대학 소아과학교실

최희철 · 방인국 · 신현정 · 최병규 · 김흥식

Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with Pediatric Oncology Group 9005/9006 Protocol

Hee Chul Choi, M.D., In Guk Bang, M.D, Hyun Jung Shin, M.D.,
Byung Kyu Choe, M.D., Heung Sik Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract : Recently, about 80% of the long term survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) can be expected due to a drastically advanced medical treatment. In Korea many cases are treated with either the various international or self-modified protocols. Dongsan Medical Center has been using POG 9005 (standard risk) / 9006 (high risk) protocol developed by Pediatric Oncology Group (POG). This study was conducted to analyze the result of the protocol developed by POG as no result of treatment utilizing the protocol was yet reported in Korea. This study was analyzed among the results of 11 children with ALL who were treated with the POG protocol at Dongsan Medical Center during the period from December 1993 to January 2005. The ages of 11 children ranged from 1 to 12 years and 9 boys and 2 girls with 7 in standard risk group and 4 in high risk group. The median WBC count was 27,160/ μ L (1,670–229,000). Three patients died. Five years of survival rate was 72.7%, event free survival rate was 72.7% and overall survival rates for the high risk and medium risk groups were 75% and 71% ($p=0.997$) respectively. For EFS, it showed 75% in protocol 9006 and 71% in protocol 9005 which indicated the result of high risk group favourable but it was not statistically significant. As the analysis was performed on a small number of patients, the result of high risk group might be better than that of standard risk group, however, statistically it was not significant. Further comparison with the multicenter clinical trial will be needed.

Key Words : Acute lymphoblastic leukemia, POG 9005/9006 protocol

* 이 연구는 2008년도 계명대학교 의학유전연구소 연구비로 이루어졌음.

서론

백혈병은 조혈모세포가 이상 증식되고 골수에 정상적인 세포가 억제되어 일어나는 질환으로 빈혈, 감염, 출혈과 여러 장기의 침범 증상이 나타난다. 소아 급성 림프모구 백혈병은 소아암 중 가장 발생 빈도가 높다. 국내에서는 연간 약 1,200명의 소아암 환자 중 20%인 약 250명이 급성 림프모구 백혈병이다[1]. 소아 급성 림프모구 백혈병(Acute lymphoblastic leukemia; ALL)은 항암제치료의 발달로 치료성적이 가장 성공적으로 향상된 질환으로 1950년대에는 거의 모든 환자들이 사망하였으나 최근에는 예후군에 따른 보다 강력한 항암화학요법의 개발 및 지지요법의 발달 등으로 완치률이 80%까지 향상되었다[2]. 국내에서는 최근에 독자적으로 만든 프로토콜을 이용한 다기관임상연구를 진행하고 있으나 아직까지 외국의 프로토콜을 그대로 이용하거나 나름대로 변형한 프로토콜로 치료하는 경우가 많다. 계명대학교 동산의료원에서는 1990년대 초반에 Pediatric Oncology Group (POG)에서 개발된 POG 9005/9006 프로토콜을 최근까지 이용하였다. 국내에서는 이 프로토콜을 이용한 치료성적을 보고한 바가 아직 없기에 계명대학교 동산의료원에서 ALL 환자에서 9005/9006 프로토콜로 치료한 성적과 독성 및 합병증을 분석해 보고자 이 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 대상 환자

1993년 12월부터 2005년 1월까지 본원에 내원한 급성 림프모구 백혈병 환자 중 POG 프로토콜을 이용하여 치료를 시행하였던 총 17명 중 프로토콜이 적절하게 사용되었던 11명의 환자를 대상으로 하여 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

2. 항암치료 요법

환자는 POG 프로토콜에 따라 9005 그룹과 9006 그룹으로 분류하였으며 그 분류 기준은 다음과 같다. POG 9005 그룹은 Precursor B ALL로 진단된 환자 중 중추 신경계 침범이 없는 경우에 사용하며, 나이는 1세에서 10.99세 사이이고 백혈구 수 $10,000/\mu\text{L}$ 이하이거나 3세에서 5.99세 사이 백혈구 수 $100,000/\mu\text{L}$ 이하, 그리고 DNA index 1.16 이상인 경우에 적용하였다. POG 9006 그룹은 Precursor B ALL로 진단된 환자 중 중추 신경계 침범이나 고환 침범이 없는 경우에 사용하며 1세에서 2.99세 사이와 6세에서 21세 사이에서 백혈구 수 $10,000/\mu\text{L}$ 이상, 1세에서 21세 사이 백혈구 수 $100,000/\mu\text{L}$ 이상, DNA index 1.16 이하, $t(1;19)$ 혹은 $t(9;22)$ 의 염색체 이상인 경우에 적용하였다. 치료 방침을 결정하게 되는 나이와 초기 백혈구 사이의 관계를 그림으로 나타내었다. (Fig. 1)

POG 9005 프로토콜은 관해도입으로 prednisolone, vincristine, L-asparaginase를 투여하고, 3제 척수강 내 치료를 이용하여 총 28일간 진행한다. 이후 강화요법은 홀수 주에는 methotrexate (MTX)를 $1,000 \text{ mg}/\text{M}^2$ 로, 6-mercaptopurine (6-MP)을 $1,000 \text{ mg}/\text{M}^2$ 로 사용하며 짝수 주에는 MTX를 $20 \text{ mg}/\text{M}^2$, 6-MP를 $50 \text{ mg}/\text{M}^2$ 로 사용하면서 이를 계속 반복하여 총 24주간 시행한다. POG 9005 프로토콜은 지연 강화요법없이 강화요법 후 바로 유지요법으로 이어지며, 원래의 프로토콜에는 성별에 관계없이 치료기간을 25주에 시작하여 130주까지 진행하였으나 본원에서는 남아는 3년, 여아는 2년간 치료하도록 하였다. POG 9006 프로토콜은 고위험군에 사용되는 프로토콜로 daunorubicin이 관해유도 과정에 포함되어 있다. POG 9006의 강화요법은 POG 9005와 유사하나 3제 척수강 내 치료가 한 차례 더 시행된다. 표준군 치료에 비하여 3제 척수강 내 치료를 몇 회 더하는 것으로 원래의 프로토콜에서는 지정하고 있으나 본원에서는 이를 변형하여 12주 마다 하는 것으로 하였으며, 치료 기간도 남아 3년, 여아 2년으로 하였다.

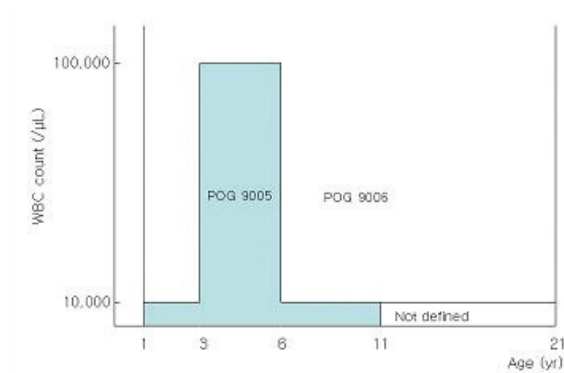


Fig. 1. POG 9005/9006 protocol decision criteria associated with age and initial WBC count

3. 지지요법

진단 당시부터 포도당 생리 식염수액에 중탄산 수소를 첨가하여 3 L/M²/일로 주입하며 allopurinol(10 mg/Kg/일)을 투여하였다. 항암요법 전 1999년 이후 환아에서는 심초음파 검사를 시행하였고 모든 환아에게 *Pneumocystis jiroveci* 폐렴을 예방하기 위해 bactrim(10 mg/kg/일)을 1주일에 3일 투여하였다. 혈색소 7-8 g/dL 이하이거나, 혈소판 20,000/ μ L 이하이면 방사선 조사된 적혈구나 혈소판 분만수혈을 시행하였다. 예방적으

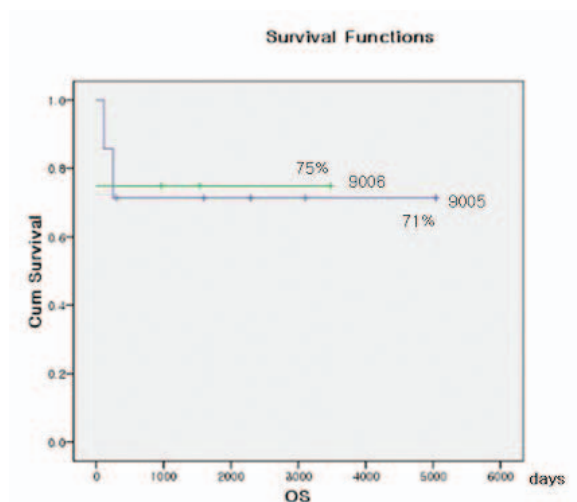
granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)를 사용하지는 않았으나 절대 호중구수가 1,000/ μ L 이하인 경우 빠른 골수 회복을 위하여 150 μ g/M²/일을 사용하였다. 호중구 감소 상태에서 발열이 동반될 때 광범위 항균제를 사용하였고 발열이 일주일 이상 지속시에는 항균제를 변경하거나 항진균제를 추가 사용하였다. 심한 구강내 병변으로 경구 식이가 불가능한 경우 총정맥 영양을 시행하였다.

4. 반응기준

관해 지속 상태는 진단 당시의 백혈병 세포가 골수 검사에서 5% 이하인 상태로 정하였다.

5. 통계적 방법

통계 처리는 계명대학교 의과대학 예방의학 교실에 의뢰하여 분석 처리 하였다. 관해 유도를 위해 처음 치료를 개시한 날로부터 재발이나 진행, 또는 사망 등의 사건 발생 시점까지의 무사건 생존율 및 진단 시로부터 마지막까지 추적된 기간까지의 생존율을 Kaplan-Meier 생존율 분석을 실시하여 Log-rank test에서 p 값이 0.05미만인 경우에 유



로 Fig. 2. Overall survival (OS) according to POG 9005/9006 protocol

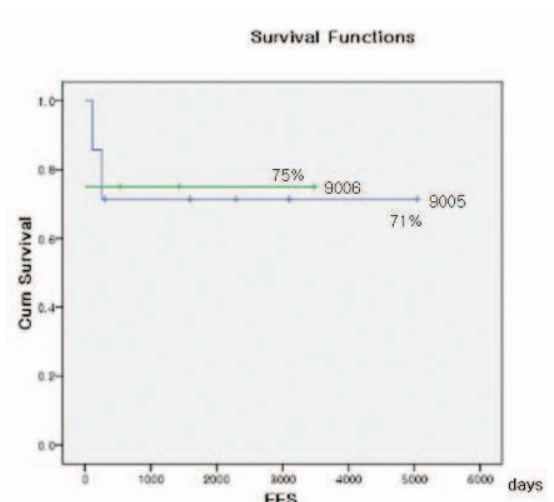


Fig. 3. Event-free survival (EFS) according to POG 9005/9006 protocol

Table 1. Characteristics and Treatment of the Patients

Case No.	Sex	Age at Dx. (Yr)	Initial WBC count ($/\mu\text{L}$)	Protocol	Outcome	Event
1	F	6	2,460	9005	dead	Therapy toxicity
2	M	7	1,670	9005	live	none
3	M	4	49,000	9005	dead	unknown
4	M	4	64,390	9005	live	none
5	M	4	24,940	9005	live	none
6	M	4	15,800	9005	live	none
7	M	8	6,490	9005	follow up loss	BM relapse
8	M	1	27,160	9006	live	CNS relapse
9	M	12	229,000	9006	live	none
10	F	3	120,100	9006	live	Lymphoproliferative disorder
11	M	7	54,500	9006	dead	SVC syndrome

Abbreviation: No, number; Dx, diagnosis; Yr, year; CNS, central nervous system; Tx, treatment; SVC, superior vena cava; BM, bone marrow

의함을 인정하였다.

성 적

1. 환자의 특성 및 치료

환자의 특성 및 치료 방법에 대해서는 표 1에 제시하였다. 전체 11명중 남자는 9명, 여자는 2명이었으며, 진단 당시의 나이는 중간값은 4세(범위 1세~12세)였다. 초기 백혈구 수의 중간값은 $27,160/\mu\text{L}$ (범위 $1,670\sim 229,000/\mu\text{L}$)였다. POG 9005 프로토콜로 치료를 한 경우가 7례였고, POG 9006 프로토콜로 치료를 한 경우가 4례였다. 조기 사망을 하였던 1례를 제외한 나머지 10례에서 모두 관해 유도가 되었으며, 사망은 3례에서 확인되었는데, 1번 환자의 경우 패혈증이 합병되어 사망하였고, 90년대 중반에 치료받았던 3번 환자는 사

망 원인을 알 수 없었던 예이다. 7번 환자는 골수 재발 후 추적소실 되었다. 8번 환자는 중추신경계 재발 후 타병원으로 전원되어 치료 받았다. 10번 환자는 유지요법 중 척수를 압박하는 림프세포 증식 질환이 생겨 수술과 함께 항 CD20 항체로 치료하여 현재까지 관찰 중이며, 11번 환자는 치료를 시작한지 하루만에 상대정맥 증후군으로 인하여 사망하였다.

2. 치료 독성 및 수혈

치료 중 시행한 수혈과 주요 독성을 표 2에 제시하였다. 적혈구 및 혈소판 수혈이 필요했던 경우는 각각 91%였고 9005 프로토콜 군에서 적혈구 수혈은 평균 9회, 혈소판 수혈은 평균 1.6회, 9006 프로토콜 군에서 적혈구 수혈은 평균 6회, 혈소판 수혈은 평균 6회 시행하였다. 대표적인 치료 독성인

Table 2. Blood Transfusion and Main Toxicities during Induction and Consolidation Therapy

	9005	9006
Number	7	4
RBC transfusion (%/times)	7(100%/9 times)	3(75%/6 times)
Plt. transfusion (%/times)	7(100%/1.6 times)	3(75%/ 6 times)
Febrile neutropenia	5(71%)	2(50%)
Febrile neutropenia period	0.8 days	4.25 days
Neutropenia period	2.49 days	4.86 days
Thrombocytopenia period	3.13 days	6.78 days
Severe infection	4(57%)	2(50%)
Severe infection period	1.33 days	0.33 days
Stomatitis	5(71%)	1(25%)
Toxicity related death	1(14%)	0(0%)

골수 억제로 인하여 관해 유도 중 모든 환자에서 호중구 감소증이 동반되었다. 호중구 $1,000/\mu\text{L}$ 이하, 혈소판 $75,000/\mu\text{L}$ 이하로 떨어진 기간은 POG 9005 프로토콜에서 각각 평균 2.49일(범위 1.14~4.75일), 3.13일(범위 2.0~4.67일), POG 9006 프로토콜에서 각각 평균 4.86일(범위 2.33~9.44일), 6.78일(2~16.8일)이었다. 호중구 감소와 동반된 발열은 전체 항암치료 중 64%에서 있었고 POG 9005 프로토콜 치료에서는 71%, 평균 0.8일(범위 0~1일), POG 9006 프로토콜 치료에서는 50%, 평균 4.25일(3~12일)에서 있었다. 이 중 여러 차례 항균제를 바꾸거나 항진균제가 필요했던 심한 감염은 55%에서 있었고 POG 9005 프로토콜 치료에서는 57%, 평균 1.33일(1~2일), POG 9006 프로토콜 치료에서는 50%, 평균 0.33일(0~1일)에서 있었다. POG 독성 기준 grade III 이상의 구내염이 55%에서 관찰되었으며 두 프로토콜 모두 평균 1.25회로 비슷한 발생률을 보였다. 1999년 이후 심초음파 검사는 총 5례에서 시행하였는데 POG 9005 프로토콜 군의 3례에서는 시행하여 특이사항이 없었으나 POG 9006 프로토콜 군

의 2례 중 1례(9번 환자)에서 경도의 심막 삼출이 발생하였고 치료 후 추적 검사에서 정상으로 회복되었다.

3. 생존

추적 기간은 1일에서 5040일로 중간값은 1534일이었다. 추적기간이 1일이었던 레는 치료를 시작한 다음날 상대정맥 중후군으로 사망하였던 레였다. 생존 분석상 5년 전체 생존율이 72.7%, 무사건 생존율은 72.7%이었으며 고위험군과 표준위험군의 전체 생존율은 POG 9006 프로토콜에서 75%, POG 9005 프로토콜에서 71% ($p=0.997$), 무사건 생존율은 POG 9006 프로토콜에서 75%와 POG 9005 프로토콜에서 71%로 ($p=0.997$) 고위험군의 치료 성적이 더 좋았으나 통계학적 유의성은 없었다.

고 찰

백혈병은 미국에서 15세 이하 소아암 중 가장 흔한 종양으로, 이중 ALL이 70~85%로 가장 많다[3]. 소아 ALL의 발생률은 미국에서 15세 이하 소아 10만 명 당 2.7~3.3명이며, 여아에서 보다는 남아에 호발하고 호발 연령은 2세에서 5세 사이이다[4]. 인종적으로는 흑인보다는 백인에 더욱 흔히 발생하며, 동양인은 이들의 중간 정도 발생하고 있는 것으로 생각된다. 우리나라에서는 보건복지부 발표에 의하면 ALL이 64%로 소아암 중 가장 높은 발생 빈도를 보였고[5], 국내에서 연간 약 1,200명의 소아암 환자가 발생하고 있으며 이중 20%인 약 250명의 ALL환자가 매년 발생하고 있다[6]. ALL의 발생 연령은 미국에서와 같이 우리나라에서도 이 등[6]은 0~4세에서 48.8%, 안 등도[7] 3~5세 군이 가장 높다고 하였고 본 조사에서도 3~5세 군이 45%를 차지하고 있었다. 백혈병의 남녀 성비는 남아가 약간 많은 것으로 알려져 있으며 강 등은 [6] 1.4:1로 남아가 높았다고 보고하였으나 본 조사에서는 남아가 9명으로 82%를 차지하였는데 이는 연구 환자 수 자체가 작아 일어난 오류로 보인다. 소아 ALL은 항암제치료의 발달로 가장 성공적으로 치료성적이 향상된 질환으로 최근 예후 군에 따른 병합 화학요법 및 중추신경계 예방요법의 발달뿐만 아니라, 항균제의 개발, 영양상태의 개선 및 혈액 성분 수혈 방법 등의 발전에 의해 완치률이 크게 향상되어 5년 생존율이 약 80%까지 보이고 있다[2]. 국내에서도 최근에는 독자적으로 만든 프로토콜을 이용한 다기관 임상연구를 진행하고 있으나 아직까지 외국의 프로토콜을 그대로 이용하거나 나름대로 변형한 프로토콜을 이용하여 치료에 이용하는 경우가 많다. 이 등은 [9] 환자의 69.1%에서 Children's Cancer Group (CCG) 프로토콜, 2%에서 POG 프로토콜을 사용하고 그 외에 각 병원별로 만든 치료법을 사용하는 경우가 28.9%라고 보고했다. 중추 신경계에 침범된 경우는 T세포형에서 주로 볼 수 있고 ALL의 진단시에는 5% 미만에서 나타난다고 한다[10]. 중추 신경계 예방을 위해 St. Jude 소아 병원에서 1960년 중반부터 1970년대

까지 2,400 cGy의 방사선 조사와 MTX의 척수강 내 주사를 시행하였지만, 그 후 CCG에서는 중추 신경계의 부작용을 우려하여 두개 방사선 조사의 용량을 1,800 cGy로 내렸고 중추 신경계 재발 위험이 높은 환자에게만 시행하였다. 척수강에 MTX를 주사 할 경우도 연령에 따라 용량을 조절하였다 [11,12]. POG에서는 MTX, hydrocortisone, cytarabine 3가지를 동시에 척수강 내에 투여하는 방법을 사용하여 비슷한 효과를 얻었다[13]. 강력한 항암 화학요법으로 주목할 만한 생존율의 향상을 이루었으나 치료와 관련된 초기 사망과 심한 합병증이 해결해야 될 문제점으로 부각되었다. 관해 유도 치료 기간 중에는 전해질 불균형과 혈중 요산의 증가에 의한 신질환의 가능성이 있다. 본 연구에서는 이로 인한 합병증을 줄이기 위해 혈중 전해질과 신기능에 대한 지속적인 모니터링 및 포도당이 포함된 식염수의 충분한 주입과 소변의 알칼리화, 요산 분해 약물을 사용하였으며 대상 환자 전례에서 혈액 투석이 필요할 정도로 심각한 대사 이상은 일어나지 않았다. ALL 환자는 면역 기능이 저하되어 있으므로 감염에 매우 취약하다. 바이러스, 세균, 진균 등 모두 감염을 흔히 일으킬 수 있으며, 환자의 백혈구 수와 체내 도관의 장착여부 및 수혈 여부에 따라 감염균을 예측할 수 있다. 백혈병 치료 중 심한 골수 억제가 장기간 지속되면서 발열을 동반한 호중구 감소증이 초래되고 심한 감염으로 사망하는 경우가 발생한다. 이 때 감염의 원인으로는 85~90%의 대부분을 세균이 차지한다[14]. 특히 호기성 그람 음성균에 의한 감염시 전격성 감염에 의한 높은 사망률을 나타낸다고 하는데 본 연구에서도 강화 요법 중 호중구 감소성 발열로 인해 그람 음성균 패혈증으로 사망한 1례가 있었다. 또 치료의 강도가 더 강한 POG 9006프로토콜에서 골수 억제 기간이 더 길어 호중구 감소증과 혈소판 감소증의 기간이 더 길었으나 발열을 동반한 호중구 감소증의 기간은 짧아 예후에 영향을 미친 것으로 보인다. 고용량의 MTX의 사용으로 심한 구내염이 흔히 발생하는데 이는 감염의 원인이 될 뿐 아니라 경구 식이를 어렵게 하므로 환자의 전신 상태에도 큰 영향을 미친다고 할 수 있다. 본 연구에서는 프로토

콜에 따른 구내염 발생 빈도의 차이는 없었는데 이는 비슷한 용량의 MTX를 사용한 것과 연관이 있을 것으로 생각된다. 백혈병 치료 중 출혈도 흔한 합병증 중의 하나로 혈소판 감소증과 응고 인자들의 장애 등이 출혈의 원인이 되는데 혈장 fibrinogen과 응고 인자 V, VIII, IX, XI 등이 감소 또는 상승되는 것이 주요한 응고 장애의 원인이 될 수 있다[15, 16]. 치료 초기에 생명을 위협하는 심한 부작용의 발생 빈도가 높기 때문에 적절한 지지 요법이 치료 성패를 좌우하는 중요한 요소가 된다. 심독성은 치료 중간 및 종료 후에 나타날 수 있으므로 anthracycline 약제의 축적량 및 흉부 단순 촬영과 심초음파 검사를 주기적으로 시행하여 심기능을 평가해야 한다. 본 연구에서는 1999년 이후 심초음파 검사를 총 5례에서 시행하여 POG 9006 프로토콜 치료 중 1례에서 경도의 심막 삼출이 발생하였으나 치료 후 추적 검사에서 정상으로 회복되었다. 치료 종료 후 이차 종양의 위험이 있고 특히 사춘기 연령에 항암 치료를 한 경우 무생식중의 발생을 고려하여 주기적인 환자의 추적 검사가 필요하다. 림프세포 증식 질환은 주로 이식 후 발생할 수 있는데 [17], 본 연구에서는 유지요법 도중 척수를 압박하는 림프세포 증식 질환이 생겨 수술과 함께 항 CD20 항체로 치료한 환자가 있었으며 현재 지속적인 추적 관찰 중이다.

MTX는 림프모구에 의해 long-chain methotrexate polyglutamates로 대사되고 methotrexate polyglutamates의 총 축적량은 T-ALL이나 acute nonlymphocytic leukemia (ANLL)보다 B-precursor ALL에서 더 높아 MTX가 B-precursor ALL의 치료에 매우 효과적이라고 보고되고 있다. POG에서는 이에 근거하여 고농도의 MTX를 사용한 9005/9006 프로토콜을 제시하였고 계명대학교 동산의료원도 이러한 내용에 기반하여 POG 9005/9006 프로토콜을 사용하였다. 90년대 후반 POG에서는 저위험군 환자에서 완전 관해 후 강화 요법으로 intermittent intermediate dose MTX 정맥 투여가 저용량의 MTX를 경구로 반복해서 투여하는 경우보다 4년 무질병 생존율이 우수한 것(80.3% vs 75.9%)으로 보고하였으나

[18] 2005년 POG에서는 intermittent intermediate dose MTX 정맥 투여와 저용량의 MTX를 경구로 반복해서 투여하는 두 치료법 사이에 유의한 차이점이 없는 것으로 보고하였다[19]. 이는 MTX가 ALL 치료에 중요한 약물이나 고용량이 더 큰 효과가 있다고 보기 어렵다는 사실을 시사한다. 본원에서도 치료를 시작할 당시에는 intermittent intermediate dose MTX를 투여하는 것이 치료 효과가 더 좋을 것이라 예상하고 시행하였다. 엽산 대사에 관여하는 효소의 유전자 다형성과 백혈병의 관련성에 대한 보고가 있고[20-22] 최근의 연구에 의하면 methylenetetra-hydrofolate reductase (MTHFR)의 유전자 변이가 MTX의 치료 반응, 독성, 재발 등과 밀접한 관계가 있는 것으로 밝혀지고 있어[23,24] 치료 당시 이를 이용하여 환자 각각의 MTHFR 유전자 분석을 시행하여 유전자의 특성에 따라 MTX의 치료 농도를 다르게 한다면 좀 더 나은 치료 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 본원에서 시행한 치료 결과만을 본다면 고위험군의 치료 성적이 표준 위험군의 치료 성적보다 좋고 치료 독성이 적은 것으로 보고되는 것도 그 당시 치료한 환자에서 MTX에 민감한 환자가 표준 위험군에 더 많이 포함되어 있었을 가능성도 있다. 또 고위험군의 환자가 2000년 이후에 진단된 경우가 많아 좀 더 발달된 지지요법을 시행할 수 있었던 점도 결과에 영향을 미쳤을 수 있다. 본 연구에서는 증례 수가 얼마 되지 않은 상황에서 생존 분석을 했기 때문에 적은 수의 환자가 생존하느냐 사망하느냐로 인해 결과에 영향을 주었을 것이다. 또 고위험군은 장기 생존율이 75%로 다른 보고와 비슷하므로 9006 프로토콜은 지속적으로 사용하여도 될 것으로 생각된다.

앞으로 현재 국내에서 진행되고 있는 다기관 임상 연구와 비교하여 후기 합병증에 대한 연구 관찰 등 장기간의 추적 관찰이 필요하리라 생각된다.

요약

최근 소아 ALL의 치료성적은 급격히 향상되어

80% 정도의 장기 생존까지 기대할 수 있게 되었다. 국내에서는 아직까지도 외국의 프로토콜을 그대로 이용하거나 나름대로 변형한 프로토콜을 이용하여 치료에 이용하는 경우가 많았으나 최근에는 독자적으로 만든 프로토콜을 이용한 다기관임상연구를 진행하고 있다. 계명대학교 동산의료원에서는 90년대 초반부터 POG에서 개발된 POG 9005/9006 프로토콜을 최근까지 이용하였다. 아직 국내에서 이 프로토콜을 이용한 치료성적을 보고한 바는 없었기에 치료 성적을 분석해 보고자 이 연구를 시행하였다.

1993년 12월부터 2005년 1월까지 본원에 내원한 급성림프모구성 백혈병 환자 중 POG 프로토콜을 이용하여 치료를 시도하였던 총 11명의 환자를 대상으로 하여 후향적으로 의무기록을 분석하였다. POG 9005 프로토콜은 표준 위험군에서, POG 9006 프로토콜은 고 위험군에서 사용하였다. prednisolone, L-asparaginase, vincristine으로 관해 유도를 한 후(고 위험군에는 daunomycin 추가) 강화치료로 간헐적으로 중간 용량의 MTX (1,000 mg/M²)와 6-MP를 사용하며 유지 요법으로 MTX와 6-MP를 사용하였다.

환자들의 나이는 1세에서 12세까지였으며 남아는 9례, 여아는 2례이었다. 표준 위험군은 7례이었고 고위험군은 4례이었다. 초기 백혈구 수는 1,670/ μ L에서 229,000/ μ L까지로 중간값은 27,160/ μ L이었다. 관해유도치료를 마친 총 10례에서 관해유도가 되었다. 사망하였던 경우가 3례 있었고, 사인은 감염과 상대정맥중후군, 원인 미상 등이었다. 생존 분석에서 5년 전체 생존율이 72.7%, 무사건 생존율은 72.7%이었으며 고위험군과 표준위험군의 전체 생존율은 각각 75%와 71%(p=0.997), 무사건 생존율은 각각 75%와 71%(p=0.997)로 고 위험군의 치료 성적이 더 좋았으나 통계적으로는 유의하지 않았다.

단일기관의 연구로 많지 않은 환아를 대상으로 분석을 한 결과로, 고 위험군의 치료성적이 평균 위험군의 치료 성적보다 좋았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 앞으로 진행되고 있는 다기관 임상연구와 비교가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 강형진, 신희영, 안효섭. 소아 급성 림프모구 백혈병: 과거, 현재, 미래. *소아과* 2007;**50**:601-5.
2. Simone JV. Childhood leukemia-successes and challenges for survivors. *N Engl J Med* 2003;**349**:627-8.
3. Miller RW, Young JL, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;**75**:395-405.
4. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robinson LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex, race and 1-year age specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;**75**:2186-95.
5. 대한민국보건복지부. 한국 중앙 암 등록 본부. 한국 중앙암 등록 사업 연례보고서 (1998.1.1-1998.12.31). 2000, p.15.
6. 이순용, 신중범, 성익호, 박재선, 이영호, 임영탁 등. 부산시 소아 백혈병 환자의 발생빈도에 관한 연구. *대한소아혈액종양학회지* 1998;**5**:81-8.
7. 안효섭, 하일수, 김순기, 이환중, 홍창의. 소아 백혈병의 빈도에 관한 관찰. *소아과* 1988;**31**:841-9.
8. 강경원, 황태주, 김대현. 소아 악성 종양의 발생 추이에 관한 연구. *대한소아혈액종양학회지* 1995;**2**:74-83.
9. 이광철, 강임주, 강신혜, 구홍희, 국훈, 김길영 등. 한국 소아 급성 림프구성 백혈병의 역학 및 임상적 특징. *대한소아혈액종양학회지* 2002;**9**:9-20.
10. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988;**35**:789-814.
11. Mulhern RK, Friedman AG, Stone PA. Neuropsychological status on children with acute lymphoblastic leukemia, treated for central nervous system relapse. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;**11**:106-13.
12. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and importance of systemic therapy: A Childrens Cancer

- Group report. *J Clin Oncol* 1993;**11**:520-6
13. Pullen J, Boyyett J, Shuster J, Crist W, Land V, Frankel L, *et al.* Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia : a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;**11**:839-49.
 14. Pizzo PA, Robichand KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1,001 episodes. *Medicine* 1982;**61**:153-65.
 15. Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;**10**:457-84.
 16. Tornebohm E, Lockner D, Paul C. A retrospective analysis of bleeding complications in 438 patients with acute lymphoblastic leukemia during the years 1972-1991. *Eur J Hematol* 1993;**50**:160-7.
 17. Walker RC, Paya CV, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, *et al.* Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995;**14**:214-21.
 18. Mahoney DH Jr, Shuster J, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, *et al.* a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1998;**16**:246-54.
 19. Whitehead VM, Shuster JJ, Vuchich MJ, Mahoney DH Jr, Lauer SJ, Payment C, *et al.* Accumulation of methotrexate and methotrexate polyglutamates in lymphoblasts and treatment outcome in children with B-progenitor-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study, *Leukemia* 2005;**19**:533-6.
 20. Gemmati D, Ongaro A, Scapoli GL, Della Porta M, Tognazzo S, Serino ML, *et al.* Common gene polymorphisms in the metabolic folate and methylation pathway and the risk of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;**13**:787-94.
 21. Chiusolo P, Reddiconto G, Cimino G, Sica S, Fiorini A, Farina G, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase genotypes do not play a role in acute lymphoblastic leukemia pathogenesis in the Italian population. *Haematologica* 2004;**89**:139-44.
 22. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, *et al.* Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;**96**:12810-5.
 23. Chiusolo P, Reddiconto G, Farinaa G, Mannocib A, Fiorini A, Palladinoa M, *et al.* MTHFR polymorphisms' influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Res* 2007 Dec;**31**:1669-74.
 24. Imanishi H, Okamura N, Yagi M, Noro Y, Moriya Y, Nakamura T, *et al.* Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *J Hum Genet* 2007;**52**:166-71.