高神大學校 醫學部 論文集 第9卷 第1號
The Journal of Kosin Medical College
Volume 9, Number 1, March 1993

소아 급성 림프구성 백혈병 치료의 최근 진전 및 전망

고신대학교 의학부 소아과학교실

박재선

Recent Advance and Future Prospects in the Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Jae Sun Park

Department of Pediatrics,

Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea

=Abstract=

During the past two decades, a dramatic progress has been made in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL). The long-term survival of childhood ALL has been improved from around 20% in the beginning of 1970' to as high as 60-70% currently. It is largely due to the improved combination chemotherapy, preclinical treatment of the most sanctuary area, the central nervous system, improved survival of poor-prognosis subgroup by intensive chemotherapy and salvage of relapsed patients with better chemotherapy regimens and with bone marrow transplantation.

To date, the use of other therapeutic approach than multiple combination chemotherapy has been unconceivable. Consequently, review of important outocmes of the recent chemotherapeutic regimens will give us a future direction and help to refine present treatment protocol.

Key Words : Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Treatment.

소아 종양 중 발생빈도에서 수위를 차지하는 것은 백혈병이며 이 중에서 가장 흔한 형태는 급성 림프구성 백혈병(ALL)이다.

현재, 소아 ALL의 5년 장기 생존률은 60~70%에 이르러 환자의 60%는 완쾌되는 것으로 판단되나, 1970년대 이전까지만 해도 생존 예가 많지 않아 이환된 환자의 대부분은 사망하는 것으로 생각되었다. 그런 만큼, 최근 20년사이, 소아 ALL의 눈부신 치료성적의 향상은 현대 임상종양학이 이룩한 커다란 성과로서 타 종양의 치료에도 하나의 모델을 제공해 주고 있다고 생각된다.

저자는 이미 여러 연구자들[1~5] 이 topic으로 자주 언급해 온, '소아 ALL치료의 최근

진전'을 다시 조명해 보고 향후 치료방향을 전망해 보므로서, 이 질환의 치료성적 향상에 도움이 되고자 한다.

1. 소아 급성 림프구성 백혈병의 분류

1) 백혈병 세포의 면역학적 특성에 따른 분류

한 종류의 암이란 어떤 분화단계에 있는 세포가 손상을 받아, 이 단계에서 성장이 멈추어 계속 증식한다고 볼 때, 소아 ALL은 면역학적 검사로 병적 아세포의 종류, 분화정도에 따라 여러 종류로 구분할 수 있는 만큼, 단일 질환이 아니며 치료에 대한 반응도 달라, 각각의 특성을 이해할 필요가 있다.

1970년대 초, 양의 적혈구 및 림프구 표면항체 검색으로 병적 clone인 아세포를 T cell, B cell, Non T Non B cell로 구분할 수 있었고, 1980년대 초, 이들 Non T Non B cell들은 CD 10항체 개발로 CALLA(+) cell, CALLA(−) cell 즉 Null cell로 구분하였으며, 이후 각종 단세포항체 개발로, 이들이 Pre-B cell, Early pre-B cell에 해당됨을 알 수 있게 되었다.

T cell ALL은 남아에 호발하고 흉선종대가 특징이며 치료반응이 비교적 불량하다. B cell ALL은 거의가 염색체전좌를 동반하고 아세포의 증식속도가 빠르며, 치료반응이 가장 불량한데, 다행히, 빈도는 소아 ALL의 1~2%에 불과하다[6]. 미국의 POG에서는 B cell ALL의 치료를 위해 NHL의 치료 protocol을 사용하기도 한다. Pre-B ALL은 세포질내 항체를 가지는 점이 early pre-B ALL과 다르며 Crist[7]의 보고에서 치료반응은 early pre-B ALL보다 떨어진다고 했다.

2) 임상 및 혈액검사 소견에 따른 환아군의 분류

미국의 소아 암연구회(CCSG)는 ALL을 고식적 방법으로 치료한 뒤, 치료성적에 영향을 줄 수 있는 각종 요인들을 분석하였던 바, 진단 당시의 말초혈액 총백혈구수와 나이가 가장 중요한 예후 결정인자임을 확인하였다. 즉 예후는 백혈구수가 낮을수록, 나이가 2~9세 범위내에 있을 때 가장 양호했던 점을 참고로 해서 예후 양호군, 중간군, 불량군, 림프종형 및 영아군으로 구분

Table 1. Clinical & Immunophenotypic Subgroups of ALL at Presentation

Feature	Units	Null (n=21) (%)	CALLA (n=481) (%)	B (n=11) (%)	T (n=91) (%)
WBC ($\times 10^9$/L)	> 50	57	12	0	65
Age (yr)	< 1	29	1	0	62
	−1< 10	29	82	73	62
	> 10	43	17	27	39
Sex (%male)		48	54	91	70
Platelets ($\times 10^9$/L)	< 100	57	74	46	70
Hemoglobin (g/dl)	< 8.0	57	63	18	18
Splenomegaly		57	36	27	69
Hepatomegaly		57	53	18	71
Mediastinal mass (% present)		0	1	0	52
Lymphadenopathy (% present)		33	37	55	74
CNS disease		10	2	46	10

하여 치료전략을 세울 수 있었다. 백혈병 세포의 면역학적 특성과 임상 및 혈액검사 소견의 상관성은 Table 1과 같다.

2. 소아 ALL에 대한 항암화학요법의 발전 과정

소아 ALL의 치료성적이 40년 전 100% 치명적인 상태에서 현재 과반수 이상이 치유될만큼 발전한 이면에는 대략 다음과 같은 사실을 연대순으로 나열할 수 있다. 즉 효과적인 항암제의 발견, 다수 항암제의 병용요법, 유지요법의 개별화, 강화요법의 도입, 골수이식술 같은 치료전략의 개발을 들 수 있겠다.

1948년 Farber에 의한 엽산길항제 치료를 시작으로 60년대에 들어와서까지 대체로 단기 관해 후 재발해 생존율은 10% 미만을 맴돌았으나, 70년대 초 각종 병용요법 및 중추신경계 예방치료가 도입되므로서 70년대 후반엔 장기생존자는 50% 이상으로 증가되었고, 1980년대 이후 독일의 BFM regimen을 모형으로 한 치료초기의 공고/강화요법을 기점으로 장기생존자는 60%이상으로 급증하게 되었다(Fig. 1)

3. 소아 ALL에 대한 항암요법

소아 ALL은 면역학적, 분자생물학적 연구로 다양한 질환이란 점과 임상적 소견에 따라 재발위험률이 다양하다는 점 때문에 이러한 소견에 따라 치료방법이 결정된다. 그러나 대부분의 치료계획은 관해유도, 공고/강화요법 및 중추신경계 치료와 유지요법의 단계를 가진다고 할 수 있다.

참고로, CCSG에서 나이, 말초혈액 총백혈구수 등의 예후인자로 분류한 다섯 유형은 다음과 같으며 그 치료성적은 별표와 같다(Fig. 2,3)

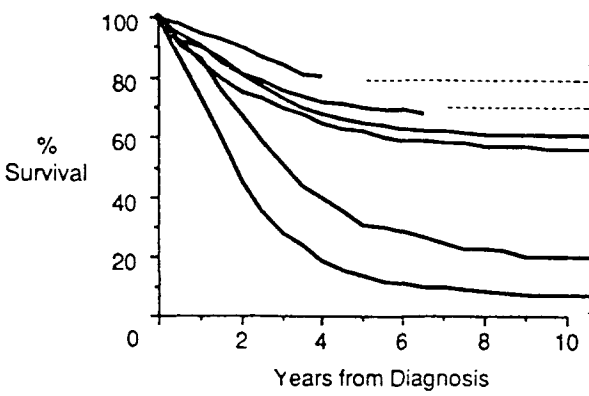
(1) 예후양호군(저위험군 Low Risk Group, LRG) : 말초혈액 백혈구수<10,000/mm³, 연령 2~9세 사이.

(2) 예후중간군(Intermediate Risk Group) : 말초혈액 백혈구수<50,000/mm³, 연령 1~10세 사이.

(3) 예후불량군(High Risk Group) : 말초혈액 백혈구수>50,000/mm³, 연령 10세 또는 그 이상.

(4) 림프종형(Lymphomatous ALL) : 림프종과 유사한 임상증상으로 출현.

(5) 영아형(Infant ALL) : 1세 미만으로서 증가된 말초혈액 백혈구수, 장기비대를 보이며 면역학적 검사상 HLA-DR양성, CALLA 음성으로 B cell의 가장 초기 단계 세포로 생각되는데, 관해도입 치료 반응이 불량하고 CNS 재발이 높은 특징을 가지고 있다.



Years of Accrual	CCSG Study No.	No. Patients
1983-88	#100s	3203
1978-83	#160s	2980
1975-78	#141/141A	1313
1972-75	#101/143	936
1970-72	#903	499
1966-70	#803	423

Fig. 1. Survival of 9,254 children with ALL by different time and protocol of CCSG

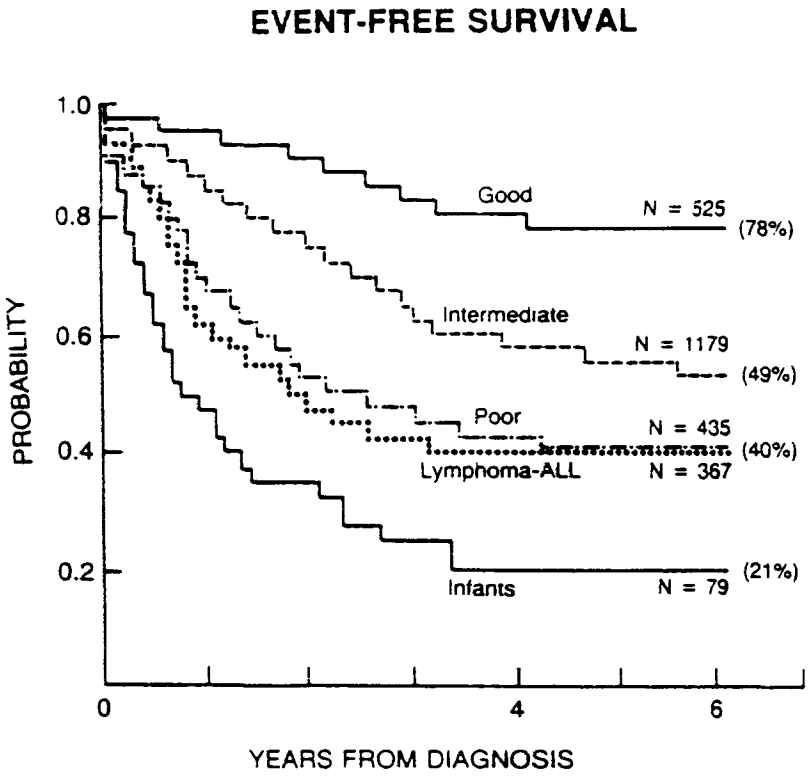


Fig. 2. Surivival of children with ALL by 5 prognostic groups of CCSG

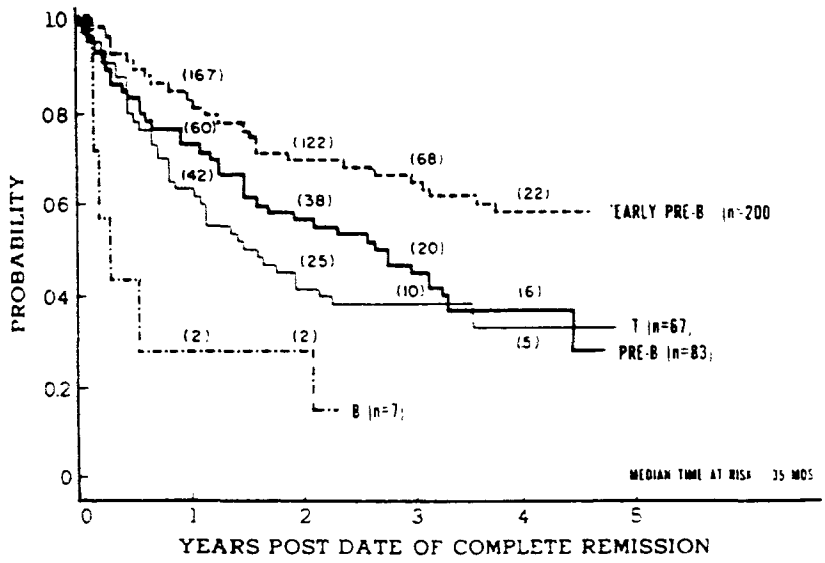


Fig. 3. Surivival of children with ALL by immunophenothpic division

1) 관해도입요법

암세포는 이론적으로 하나의 단일 돌연변이 세포가 분열을 시작해서 30회가 되면 10^9의 수로 늘어나 1㎤ 부피의 종양을 형성한다고 한다. ALL의 증세를 가진 환아의 경우 10^{10}(10 g)에서 10^{12}(1kg)정도의 백혈병 세포를 가지고 내원하며 만약 관해도입 치료로 10^{12}암세포 중 99%만큼 파괴시킬 수 있다면 세포 수가 10^{10}으로 감소해 백혈병의 증상이 소실된 관해상태가 된다. 관해(Remission)란 치료 후 백혈병의 각종 임상증세와 간비장 종대가 소실되고 말초혈액에서 호중구 1500/㎣이상, 혈소판 150,000/㎣이상, Hb 12g이상이며, 아세포(백혈병 세포)를 볼 수 없을 때, 또 골수검사상 유핵세포의 대부분이 골수구, 적혈구 계통이면서 거핵구도 상당수 보이고, 아세포가 5%미만일 때를 말한다. 관해유도 후 암세포의 수가 10^{10}~10^8정도로 떨어졌을 뿐 잔존하고 있음은 물론이다.

초기의 주된 관해도입 항암제로는 vincristine(VCR), prednisone(PD)을 사용했으나, 최근엔 L-asparaginase(L-asp), daunomycin(DNM)/adriamycin(Adria)를 추가하므로서 관해율은 초기의 85%에서 95%수준으로 향상되었고, 특히 장기 생존율에서 뚜렷한 호전을 가져왔다고 한다[8]. 소아 ALL에서 장기 생존자(Long-term survivor)란 진단 후 최소 5년이 경과되고 치료를 끝낸 후 최소 2년을 생존한 환아로서 무병상태일 때 장기생존자로 정의한다[9].

2) 공고/강화요법 및 중추신경계 치료

소아 ALL의 치료에서 공고요법(consolidatin)이란 강력한 관해 유도 후 교차내성의 발생을 감소시키기 위해 항암효과가 있으나 관해 유도시 사용치 않았던 새로운 함암제를 투여하는 전략적 개념이며, 강화요법(intensification)이란 관해도입시 사용한 약제를 재투여하는 방법으로 기술되고 있다[9]. 그러나 이러한 용어의 정의는 일정하지 않은 듯한데, 특히 급성 골수성 백혈병(AML)의 경우, 공고요법이란 관해도입시와 똑같은 약물을 투여하는 것을 지칭하며, 강화용법이란 관해도입시 사용한 약물을 고용량으로 사용하거나, 관해도입시와 다른 새로운 약물로 골수기능을 억제할만큼의 용량으로 사용할 때를 칭하므로서[9] ALL과 다른 뜻으로 사용되고 있어, 개념상의 혼란이 있지만 이것 자체가 중요한 것은 아니라고 생각된다.

독일의 BFM study group은 소아 ALL의 치료초기의 강력한 관해도입, 공고요법 후 재관해도입 및 재공고요법을 시행한 결과, HRG환자를 포함했음에도 약 65~70%의 event-free survival성적을 올렸다고 하였다[10-12]. CCSG에서도 교차내성이 없는 다수 항암제가 주축인 LSA_2-L2 lymphonma regimen을 수정, 응용해 HRG ALL에 사용하므로서 유사한 성적을 얻었다고 했다[13].

항암제가 잘 도달치 않는 중추신경계에서의 재발이 치료의 주된 장애요인임을 알게 된 이후, 두개방사선조사(CRT), 척추방사선조사(SRT), 척수강내 항암제 주입(IT)이 단독 또는 병용으로 이용되고 있다. HRG 환자에서 CRT 2400 cGy와 IT triple(MTX, Ara-C, Hydrocortisone) 5회 주입이 기본적인 예방 치료였으나, 최근 IT치료와 병행할 경우, CRT 1800 cGy도 비슷한 효과가 있다는 연구결과에 따라 낮추어 조사하는 곳도 있다[14].

또 Pediatric Oncology Group[15]에선 verbal IQ와 학습능력이 점차 저하된다[16,17]는 이유로, 치료 초기에 IT triple 5~10회, 후기에 8주 간격으로 12~15회 시행하였던 바, 림프종형과 T cell ALL이 아닐 경우, CRT 2400 cGy와 5회의 IT치료성적과 비슷하였다고 하였다. Roswell Park Memorial Institute에서는 CRT 2400 cGy치료군과 IT triple. MTX 500-1000mg/㎡ IV 6회 치료군을 비교하였던 바, 골수 재발은 CRT군 쪽에서, 중추신경계 재발은 MTX군에서 조금 더 높았다. 그러나 두개 방사선조사는 1세 미만아, 말초혈액 백혈구 수가 높을 때, 초진시 림프종양 증

세를 보일 때, T cell ALL같은 HRG에서 시행하는 것이 일반적인 추세로 정착되고 있다. 단, 1세 미만아는 돌이 지난 후에 시행한다. 진단 초기부터 CNS를 침범한 경우, 두개와 척추를 모두 조사(CSRT)한다.

중추신경계 치료에 있어, 최근의 주목할 만한 관찰들은 관해도입시 dexamethasone치료군이 prednisolone치료군보다 CNS재발의 빈도가 낮다는 것과 투여된 L-asparaginase가 CSF의 asparagine level을 낮춘다는 사실이다. 따라서 이들 약물에 대한 연구가 계속 필요할 것으로 생각된다.

3) 유지요법

MTX의 매주 근주 혹은 경구투여와 6MP의 매일 경구투여가 전통적 유지요법의 주된 약제였다. MTX, 6MP의 경구 투여 후 bioavailability는 일정치 않다고 한다. MTX는 경구투여보다 근주시 relapse-free survival이 의미있게 길었다는 보고[18]도 있으나 차이가 없었다는 보고[19]도 있다.

최근엔 VCR과 PD의 매 4주마다 또는 더 많은 약제의 주기적 병용이 시도되는 바, 이는 저위험군에서의 역할은 의문이나, 고위험군에서는 필요할 것으로 생각된다. Poplack 등[20]은 HRG에서 주기적 재관해도입요법으로 70%의 EFSR을 보았다고 하였다. 그러나 치료종료 직전, 말기 재관해도입으로 치료성적이 더 향상되진 않았다고 했다[21].

4. 치료기간 및 종료

5년[22,23] 또는 6년[24]간의 치료로 3년 치료보다 더 우수한 성적을 얻지 못했다고 한 반면, 좀 더 앞 시대인 1977년, 영국에서의 한 보고는 19개월 치료성적이 3년 치료성적보다 불량했다고 하였다[25]. 또 치료기간을 2년과 3년으로 나누어 비교한 연구에서는 남아에서는 2년보다 3년 치료성적이 나았으나, 여아의 경우 의미있는 차이가 없었다 (Fig. 4)[3].

최근 독일의 BFM연구회에서 2년 유지요법으로도 치료성적이 양호한 만큼, 이 reg-

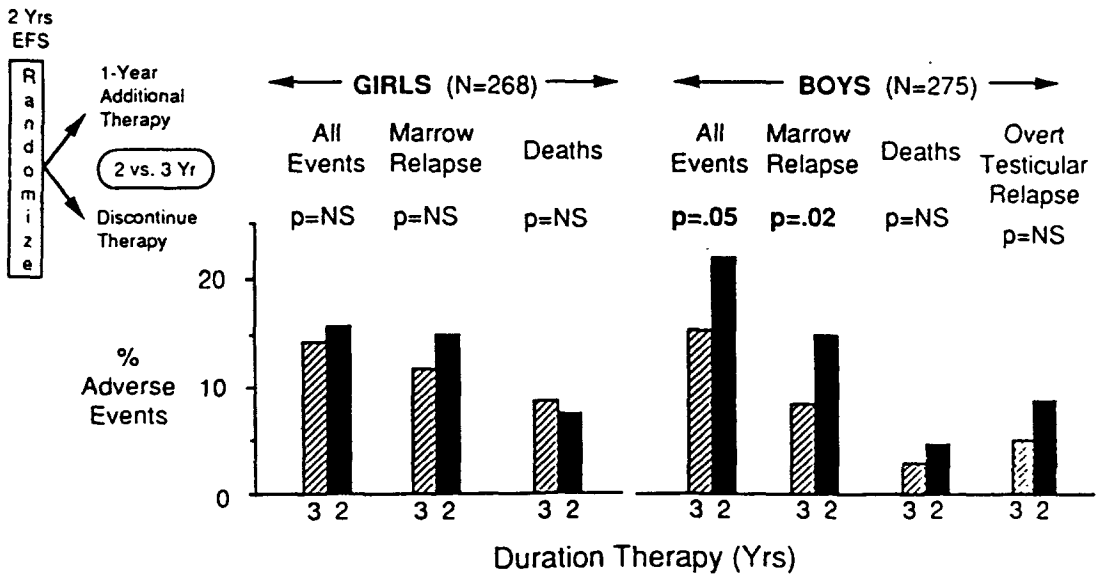


Fig. 4. Comparison of adverse events after randomization to 2 years versus 3 years of maintenance chemotherapy of ALL (CCG-161/162/162A/163M).

imen을 모방 수정해 사용하는 경우, 3년은 긴 것으로 생각된다. 이런 맥락에서 Clavell[26], Riehm 등[27]은 2년간의 치료 후 종료를 권고했다.

1979년 George 등은 재발하는 환자들의 경우, 치료 종결 후 둘째 해에서 넷째 해까지 소수며, 4년 후의 재발은 없었다고 했다[28].

치료종료 후 고환 조직검사는 꼭 필요한 것은 아니라 했다[29,30]. 즉, Nachman[29]은 708명의 남아에서 24~30개월의 치료 종료 후, 양측 고환의 생검상, 73명(10.3%)에서 잠복된 백혈병세포를 발견하고 즉시 치료한 경우, 치료종료 후 생검을 하지 않았다가 후에 고환이 커져 치료한 경우에 비해 생존율에서 차이가 없었다고 한다.

5. 골수 재발

VCR, PD, DNM, L-asp의 투여로 골수에서 재발된 환자의 3/4에서, 나머지 1/3에선 고용량의 Ara-C, VM-26 사용으로 재관해를 유도할 수 있다.

치료도중 재발보다 치료 종료 후, 특히 1년 후의 재발이 재관해가 잘 되며 또 관해도입 및 유지요법을 충분히 받은 경우보다 제대로 받지 못한 경우 재관해가 잘 됨[31]은 물론이다. 또 관해 기간이 18개월 이내인 경우 5%에서, 18개월 이상인 경우 25%에서 재관해가 이루어졌다고 한다[32]. 또 치료종료 후 재발환자의 1/3에서 2년의 장기관해가 가능했다고 한다.

골수재발 환아에 대해서는 강력한 관해도입, 공고/강화요법, 주기적 재관해, 재공고요법을 곁들인 유지요법이 필요하며, 중추신경계치료로 CRST(Craniospinal radiation therapy)가 필요하나, 과거 방사선 조사를 받았던 경우, 척수강내 치료(IT)를 선택할 수 밖에 없다. 저자는 치료 초기에 주2~3회로 총 12회 연속해서 IT를 하고, 이후 8주 또는 더 짧은 간격으로 계속 주입해야 할 것으로 생각된다.

6. 중추신경계 재발

중추신경계(CNS)치료를 하지 않을 경우, CNS에서의 재발은 50%에 이르렀으나, 현재는 각종 형태의 예방치료 후 5~10%로 줄었다. CNS에서 단독으로 재발된 경우, 재치료로 환아의 90%에서 재관해가 오나, 그 기간은 1~2년으로 짧고 다시 CNS, 골수, 고환에 단독 또는 동시 재발이 된다고 한다[33,34]. 따라서 CNS에서 재발이 되거나 또는 초기부터 발증이 있는 경우, IT치료로 척수액의 백혈병 세포가 소실된 후, CRT 2400~3000 cGy와 SRT 1200~1800 cGy범위의 방사선을 조사[34,35]하거나, 뇌실내 약물투여[36], High Dose MTX 정맥투여[37], High dose Ara-C 정맥투여[38]같은 치료방법들이 시도되고 있다. CNS의 단독 재발시 CRT와 maintenance IT보다 Craniospinal Radiation(CRST)의 생존율이 우수하다(Fig. 5)

또 CNS단독 재발 후, 대부분, 골수재발이 따르는데, 이것이 CNS에서 골수로 "reseeding"된 것인지, 아니면 원래 암세포가 전신에 광범위하게 침투되어 있다가 단지 CNS에서 먼저 증세가 출현했을 뿐인지 알 수 없으나, 강력한 전신항암요법이 뒤따라야 할 것은 물론이다.

7. 고환 및 난소 재발

고환재발시의 치료로 1200 cGy로는 불충분하므로 불임, 성발육장애 등의 부작용이 나타날 수 있음에도 2400 cGy를 환측은 물론, 외관상 정상적인 고환까지 조사한다[39]. 고환에 단독으로 재발 후, 역시 여러 곳에서 재발이 따르므로 전신요법이 필요하다.

난소도 고환의 경우보다 빈도에서 떨어지나 재발의 장소로 가끔 보고되고 있다[40,41]. ALL로 사망한 사람들의 부검시 고환에 백혈병 세포의 침윤 빈도는 29~92%인데 반해, 난소는 10~50%[42]로 낮고, 복강내에 위치하므로 고환보다 온도가 높아 항암제의 효과가 커서 재발이 적을 것으로 짐작된다

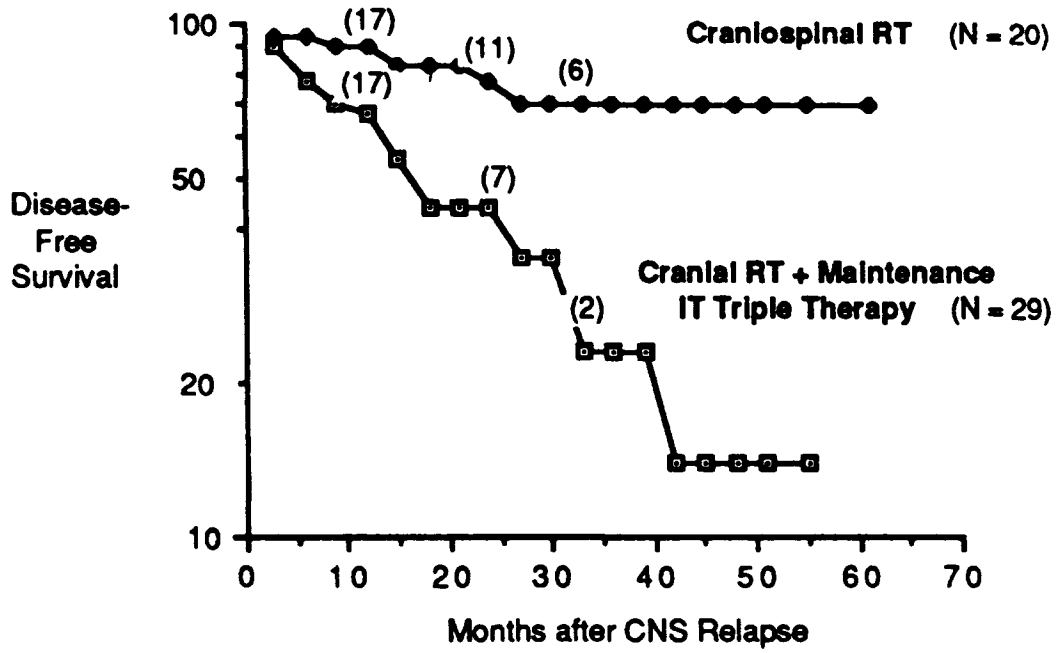


Fig. 5. Comparison of DFS after Isolated CNS relapse between CSRT and CRT with IT triple therapy

[43]. 그러나 난소에서의 단독 재발도 가능하므로, 관해상태의 여성환아는 규칙적 골반진찰 및 골반의 영상촬영이 필요하다고 생각된다.

8. 골수이식

ALL치료 중 특히 18개월 이내의 짧은 관해 후 재발시, 현재의 항암요법으로 완쾌는 거의 불가능하므로, 골수이식(BMT)이 필요하다. 그러나 장기간의 관해 후 재발된 경우엔 강력한 화학요법으로 완쾌되기도 하므로[44] BMT는 필수적이라기 보다 선택가능한 치료법의 하나라고 볼 수 있다.

BMT의 전처치는 항암제 cyclophosphamide(CPM)와 전신방사선조사(TBI)로 시행하는데, 특히 분할조사(fractionated radiation)와 CPM 병용시[45] 60%의 장기생존율을 올렸다고 하였다.

공혈자가 없는 경우, 동종골수이식 대신 시행하는 자가골수이식은 암세포 제거(purging)의 어려움으로 성공율이 낮을 것으로 예상된다. 그러나 CALLA 양성 ALL의 경우 자가골수이식 성적이 동종골수이식의 성적과 비슷하다는 보고도 있다[46].

9. 소아 ALL치료에 있어서의 향후 전망

70년대 발전된 복합 항암화학요법 및 중추신경계의 예방치료, 80년대에 들어와 보편화된 강력한 관해도입요법 및 유지요법기간 중의 주기적 강화요법은 90년대에도 그 병용방법, 중추신경, 고환같은 성역에 대한 예방치료법이 개선되는 차원에서 계속 발전될 것이다.

치료성적의 눈부신 발전에도 불구하고 영아나 사춘기 소아의 사망율은 아직도 높으며, 치료 후의 가장 큰 문제는 역시 재발인 만큼[5] 화학요법은 더욱 더 강력해질 수밖에 없다고 생각된다. 저위험군의 현재 완쾌율

80% 수준도 100% 가까이 끌어 올려야 될 것이다. 특히, 치료 초기 약물의 교차 내성 세포의 발생을 억제하기 위해서도 다수 약물의 고용량 투여가 필요하며, 백혈병 세포의 완전한 제거가 치료의 목적이라면 유지요법은 덜 강력해도 된다는 개념은 바꾸어져야 될 것이다. G-CSF, GM-CSF는 강력한 화학요법을 가능하게 해 주는 아주 주요한 보조수단으로 보편적 사용이 곧 이뤄질 전망이다.

한편, 지금까지 소아 ALL이 heterogenous한 질환임을 확인해 준 면역학적, 세포유전학적 지식, 특히 immunoglobulin, T cell Receptor 유전자 재배열의 실험연구가 더욱 발전된다면 미세잔존세포(minimal residual disease, MRD)의 유무를 알 수 있고, 그렇게 되면 치료의 강도와 기간을 결정하는 것은 어렵지 않을 것이다. 백혈병 세포에 대한 단세포 항체로MRD의 추적시도는 현 단계에선, 특이성과 감수성이 낮아 이용 불가능한 상태이다. 그러나 앞으로 동종이식보다 더 성행할 것으로 예상되는 자가골수이식을 위한 purging시엔 단세포항체를 이용할 수 있으며, 또 암세포가 있는 곳으로 약물을 수송하는 수단(drug delivery system)으로 이용가능하리라 기대된다[5]. 생체내 백혈병 세포의 약물 감수성 또는 내성을 생체 외에서 검사해 그 정보를 이용할 수 있는 신빙성있는 in vitro 항암제 감수성 검사의 개발도 화학요법의 진전에 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. 이순용 : 소아 급성 임파구성 백혈병 치료의 최근 진전, 부산시의사회지 제22권 제6호 : p9~16, 1986.
2. 박종영 : 소아 급성 림프구성 백혈병 치료의 최근 진전, 소아과 제33권 6호 : p735~743, 1990.
3 Bleyer WA : Remaining kProblems in the Staging and Treatment of Childhood Lymphoblastic Leukemia : The American Journal of Pediatric Hematology/ Oncology, 11(4) : p371~379, 1989
4. Bleyer WA : Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Advances and Prospectus, Cancer 65 : p689-695, 1990.
5. Mauer AM : Acute Lymphocytic Leukemia in Children : Recent Progress and Future Prospects, Acta Paediatr Jpn 32 : p479-484, 1990.
6. Nathan and Oski : Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. Philadephia, WB Saunders, 1993, 1251-1253.
7. Crist WM et al. : Prognostic importance of the pre-B cell immunophenotype and othe kpresenting ffeatures in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukemia : A Pediatric Oncology Group study. Blood 74 : 1252, 1990.
8. Hitchcock-Bryan S. et al : The klimpact of induction anthracycline on long term disease-free survival in childhood lymphoblastic leukemia. program for chidhood acute lymphoblastic leukemia, Seminars Oncol. 12 : 122, 1985.
9. Poplack DG : The Pediatric Clinics of North Amercia, vol 35 no 4 Philadelphia : WB Saunders, 198 p754, 815, 919.
10. Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Niethammer D, Schellong G : The five therapy trials ALL-BFM 1970-1986 : A synopsis of results(abstract). Am Soc Clin Oncol, 1987.
11. Henze G, Langermann HJ, Fengler R et al : Therapiestudie BFM 79/81 zur behandlung der akuten lymphoblastichen Leukamie bei Kindern und jugendichen : Intensivierte Reinduktionstherapie fur Patientengruppen mit unterschiedlchem Rezidvrisikio. Klin Padiatr

194 : 195-203, 1982.

12. Riehm H, Gadner H, Henze G et al : Acute lymphoblastic leukemia : Treatment results in three BFM studies(1970-1981) in Murphy SB, Gibert JR(eds) : Leukemia ressarch : Advances in Cell Biology and Treatment, pp251-263. New York, Elsevier Biomedical, 1983.
13. Steinherz PG, Gaynon P, Miller DR, Reaman G, Bleyer A, Finkelstein J, Evans RG, Meyers P, Steinherz U, Sather H, Hammond D : Improved disease-free relapse with the New York regimen-a new intensive therapy protocol : A report from the childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol 4 : 744-752, 1986.
14. Nesbit, M.E.,Jr., Sather, H.N.,et al : Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated untreated childhood acute lymphoblastic leukaemia : comparison of 1800 rad and 2400 rad. Areport for Children's Cancer Study Group. Lancet 1 : 461, 1981.
15. Sullivon MP, Chen T, Dyment PG et al : Equivalenc of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervcus system prophylaxis in chikldren with acute lymphatic leukemia : A Pediatric Oncology Group Study. Blood 60 : 948-958, 1982.
16. BRouwers P, Moss H, Reaman G, McGuire T, Trupin E, Libow J, Tarnowski K, Bleyer W, Feusner J, Ruymann F, Miser J, Hammond D, Poplack D : Central nervous system preventive therapoy with systemic high dose methotrexate : Longitudinal comparison of effects of treatment on academic achievement of children with acute lymphoblastic leukemia. Proc Am Soc Clin Oncol 6 : 176, 1988.
17. Brouwes P, Moss H, Reaman G, McGuire T, Trupin E, Libow J, Tamowski K, Bleyer W, Feusner J, Ruymann F, Miser J, Hammond D, Poplack D : Central nervous system kpreventive therapy with systemic high dose methotrexate versus cranial radiation and intrathecal methotrexate : Longitudinal comparison of effects of treatment on academic achievement of children with acute lymphoblastic leukemia. Proc Am Soc Clin Oncol 6 : 176, 1988.
18. Medical Research Council Leukaemia Trial : UKALL VII : A Report to the Council by the Working Party on Leukaemia in Childhood. Arch Dis Child 60 : 1050-1054, 1985.
19. Chessells JM, Leiper AD, Tiedman K et al : Oral methotrexate is as effective as intramuscular in mainteriance therapy of acute lymphoblasic leukemia. Arch Dis Child 62 : 172-176, 1987.
20. Poplack DG, Reman GH, Bleyer WAet al : Central nervous system preventive therapy with high-dose methotrexate in acute lymphoblastic leukemia : Aprliminary report(abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 3 : 204, 1984.
21. Pui CH, Qur RJA et al : Failure of late intensification therapy to improve a poor result in chidhood lymphoblastic leukemia. Cancer Res. 44 : 3593, 1984.
22. Nesbit Me et al : Randomized study of 3-years versus 5-years of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Onco 1 : 308-316, 1983.
23. MIller D, Leiken S, Albo V, Sather H, Hammond kD : Duration of therapy(DT) in childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL)(abstract). Am Soc Clin Oncol 5 : #609, p156, 1986.

24. Land VJ, Berry DH, Herson J et al : Long term survival in childhood actute leukemia : "Late"relapses. Med Pediatr Oncol 7 : 19L24, 1979.
25. Working Party on Leukaemia in Childhood : Treatment of acute lymphoblastic leukaemia : Effect of variation in length of treatment on duration of remission. Br Med J 2 : 495-297, 1977.
26. Clavell, kL. A., Gelber, R.D., et al. : For-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med. 315-657, 1986.
27. Riehm. H., Gadner, H., et al. : Results and significance of sis randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. In Haematology and Blood Transfusion 33, Acute Leukemias . Buchner, T., Schellong, G., et al.(eds.), Berlin, Springer-Verlag, 1990, pp.429-450.
28. George Sl, Aur SRJA, Mauer AM, Simone JV : A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. N Engl J Med 3?? : 269-273, 1979.
29. Nachman, J., Palmer, N.F., et al. : Open-wedge testicular biopsy in childgood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy : Diagnostic accuracy nd influence onf outcome-a report from Children's Cancer Study Group. Blood 75 : 1051-1055, 1990.
30. Pui, C.-H., Dahl, G.V.,et al. : Elective testicular biopsy during chemotherapy for childhood leukaemia is of no clinical value. Lancet 2 : 410, 1985.
31. Rivera G, Pratt CB, Aur RJA, Verzosa M, Husto HO : Recurrent childhood lymphocytic leukemia following cessation of therap. Treatment and response. Cancer 37 : 1679-1688, 1976.
32. Sallan SE, Hitchcock-Bryan S : Relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia after elective cessation of initial treatment : Failure of subsequent treatment with cyclophosphamide, cytosine arabinoside, vincrstine and prednisone(COAP). Med Pediatr Oncol 9 : 455-462, 1981.
33. Willoughby MLN : Treatment of overt CNS leukemia. Prevention and Treatment. Boston 113-122, 1983.
34. Kun LE et al : Treatment of meningeal relapse in chidhood acute lympholastic leukemia : Result of craniospinal irradiation. J Clin Oncol 2 : 359-364, 1984.
35. Land VJ, Thomas PRM, Boyett JM, Hlicksman AS, Culbert S, Castleberry RP, Berry DH, Vats T, Humphrey GB : Comparsion of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lympholasticleukemia. A Pediatric Oncology Group study. Cancer 56 : 81-87, 1985.
36. Green DM, West Cr, Brecher ML et al : The use of subcutaneous cerbrospinal fluid reservirs for the prevention and treatment of meningeal relapse of acute lympholasticleukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 4 : 147-154, 1982.
37. Balis F, Savitch J, Bleyer WA et al : Remission induction of meningeal-leukemia with high-does intravenous methotrexate(abstract). Proc Am Soc Clin
38. Amadori S, Papa G, Avvisati G, Petti MC, Motta M, Salvagnini M, Meloni G, Martelli M, Monarca B, Mandelli F : Swequential combination of systemic high-dose Ara-C and asparaginase for the treatment of central nervous system leukemia and lymphoma. J Clin Oncol 2

: 98-101, 1984.
39. Hustu HO, Aur RJA : Extramedullary leukemia. Clin Haematol 7 : 313-337, 1978.
40. Chu JY et al : Ovarian Tumor as Manifestation of Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer, 48 : 377, 1981.
41. Zarrouk SO, Kim TH et al : Leukemia involvement of the Ovaries in Childhood acute Lympholastic Leukemia. J Pediatr 100 : 422, 1982.
42. Sullivan, M.P., Hrgovcic, M. : Extramedullary Leukemia. In : Sutow, W.W,. Vietti, T.J., Fernbach, D.J., eds. : Clinical Pediatric Oncology ed 2. St.Louis. CV.Mosby 371-376, 1977.
43. van Eys, J., Sullivan, M.P : Testicular Leukemia and Temperature. Lancet, 2 : 256, 1976.
44. Butturirini A et al : Which treatmemt for childhood acute lympholastic leukemia in second remition? Lancet 1 : 4, 1987.
45. Brochstein JA et al : Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. N Engl J Med. 317 : 1618, 1987.
46. Sallan JE, Niemeyer CM et al : Autolgous bone marrow transplantation for acute lympholastic leukemia. J Clin Oncol 7 : 1594, 1989.