

다운증후군과 동반된 백혈병 환자의 예후 및 임상분석

연세대학교 의과대학 소아과학교실

최예나 · 전지현 · 오승환 · 유철주 · 양창현 · 김길영*

The Clinical Features and Prognosis of Leukemia in Down Syndrome

Ye Na Choi, M.D., Jee Hyun Chun, M.D., Seung Hwan Oh, M.D.
Chuhl 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: There are several reports that the risk of development of leukemias is much higher in Down syndrome (DS) children than in non DS children. But there are a few reports about the clinical features of leukemia in Down syndrome and the prognosis in Korea. The object of this study is to evaluate clinical features, treatment results and the prognosis of leukemia of Down syndrome patients. **Methods:** We conducted retrospective reviews in 10 children with leukemia of Down syndrome who were admitted to the Department of Pediatrics in Yonsei University Hospital between March 1986 and December 2000. We analyzed the clinical features, laboratory findings and survival rates. **Results:** A male to female ratio was 1 : 1.25. Median age at diagnosis was 2 years 8 months. Initial symptoms were hepatosplenomegaly, petechiae, fever and upper respiratory infection symptoms. The number of patients by the type was as followed: acute myeloid leukemia (AML) 7 (70%), acute lymphocytic leukemia 2 (20%), acute mixed lineage leukemia 1 (10%). There were 4 cases of M7 subtype in AML. The median peripheral blood cell counts were as followed; leukocyte was $41,000/\mu\text{L}$, hemoglobin was 8.7 g/dL, the platelet was $103,000/\mu\text{L}$. The five years event free survival rate after diagnosis was 87.5% (7/8). The one patient relapsed and another one patient died of cardiac anomaly. **Conclusion:** There seemed to be several differences of clinical features between DS leukemia and non DS leukemia, especially prognosis. Multi-centered well organized study should be done to confirm our observation. (**Korean J Pediatr Hematol Oncol 2002;9:186~192**)

Key Words: Chromosome 21, Down syndrome, Acute myeloid leukemia, Acute lymphocytic leukemia, Prognosis

서 론

책임저자 : 오승환, 경기도 용인시 역북동 405번지
용인세브란스병원 소아과, 449-070
Tel: 031-331-8711, Fax: 031-335-5551
E-mail: osh@yumc.yonsei.ac.kr
*현주소: 건양대학교 의과대학 소아과학교실

다운증후군은 21번 염색체의 이상을 가지는 유전적 질환으로 소아암 중 가장 흔한 백혈병의 유전적 소인중 대표적인 질환이다. 다운증후군을 가

진 소아는 정상 소아에 비해 백혈병의 발병 위험이 10~20배 이상 높다고 보고되고 있으며 이러한 발생빈도 증가는 성인에 이르러서까지도 지속된다고 한다¹⁾.

다운증후군에서 발견되는 백혈병은 일과성골수증식증(transient myeloproliferative disorder), 급성골수구성백혈병, 급성림프구성백혈병으로 나눌 수 있다. 다운증후군 환아에서 발생하는 골수증식질환의 예후에 있어 일과성골수증식증은 예후가 양호하나 급성백혈병의 치료 결과는 논란이 있어 왔다. 최근 외국 보고들은 다운증후군 환아에서 발생하는 급성백혈병의 예후가 다운증후군이 없는 환아에 비해 나쁘지 않거나 오히려 좋다는 보고도 있다²⁾. 현대 백혈병 치료의 성공적인 결과는 항암 화학제의 발달과 함께 예후 분석을 통한 치료 방법의 개선에 힘입은 바 크다고 하겠다. 따라서 다운증후군 환아의 급성백혈병 치료 성적 및 임상 양상을 분석하여 치료 방법의 개선을 도모하는 것이 예후 향상에 크게 이바지 할 것으로 보여지는데, 아직 우리나라에서는 다운증후군과 동반된 급성백혈병의 임상양상과 치료 성적에 대한 보고가 미미한 실정이다. 저자들은 단일기관에서 경험한 다운증후군이 동반된 백혈병 환아의 임상 양상과 치료 결과를 연구 보고함은 물론 다운증후군이 없는 급성골수구성백혈병 환아와의 차이를 알아봄으로서 다운증후군 환아의 급성백혈병 치료 방침 결정에 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법

1986년 3월부터 2000년 12월까지 연세대학교 세브란스병원에서 백혈병으로 진단된 다운증후군 환아를 대상으로 선정하였다. 이들에 대하여 성별 및 연령, 임상 증상, 검사 소견, 치료 결과에 대해 후향적 연구를 시행하였다.

각 환아들의 임상양상에 대한 자료는 병원기록에 대한 검토와 보호자와의 전화 인터뷰를 시행함과 동시에 현 병력, 과거력, 계통적 문진, 진찰 소견을 포함하였다. 환아에서의 백혈병의 진단은

백혈병 세포의 형태학적 및 면역학적 기준을 근거로 골수 천자 검사를 통해 확진하였다. 환아들의 치료 결과와 재발 여부에 관해서도 조사하였다. 환아들의 평균 관찰 기간은 5년 3개월이었고 범위는 1개월에서 10년 1개월이었다.

다운증후군에 따른 급성골수구성백혈병의 임상 양상의 차이를 알아보기 위하여 세브란스병원 소아과에서 1986년 3월부터 2000년 12월까지 급성골수구성백혈병으로 진단된 153례의 환아에 대해서도 임상 양상 및 혈액학적 검사소견에 대해 조사하였다.

통계방법은 SSPS 10.0을 이용한 Kaplan-Meier 방법으로 생존율을 산출하였다.

결 과

1) 임상양상

대상환자는 총 10례로 남자 4례, 여자 6례이었

Table 1. Clinical Features at Initial Diagnosis of Leukemia in Patients with Down Syndrome

Sex	Male : Female	4 : 6
Age (years)		
Median	2 yrs 8 mo	
Range	10 mo~9 yrs 5 mo	
Initial symptoms/signs		
Petechiae	4	
Fever	3	
URI Sx	2	
Hepatosplenomegaly	2	
Initial peripheral blood findings		
WBC*	median	41,000/ μ L
	range	6,500~185,400/ μ L
Hgb [†]	median	8.7 g/dL
	range	2.7~15.9 g/dL
Plt [‡]	median	103,000/ μ L
	range	7,000~257,000/ μ L

Abbreviation: *WBC, white blood cell counts; [†]Hgb, hemoglobin count; [‡]Plt, platelet counts

으며 환자들이 본 병원을 처음 방문한 때의 연령은 중앙값이 2년 8개월(1개월~8년 2개월)이었다. 임상양상은 간 비장 종대가 6례, 점상 출혈 및 창백 소견이 4례, 발열이 3례, 상기도 감염증상이 2례 나타났다(Table 1).

환아들의 염색체형은 21 trisomy 이외 백혈병과 동반되는 염색체 이상은 발견되지 않았다.

2) 백혈병형 및 검사소견

총 10례의 환아 중 7례의 환아가 급성골수구성 백혈병이었으며 급성림프구성백혈병 환아 2례, acute mixed lineage leukemia가 1례였다. 급성골수구성백혈병중 French American British classification에서 M7이 4례로 가장 빈도가 높았다(Table 2).

말초 혈액학적 소견상 백혈구 수치의 중앙값이

41,000/ μ L (6,500/ μ L~185,400/ μ L)○]었다. 혈색소 수치의 중앙값이 8.7 g/dL (2.7 g/dL~15.9 g/dL)였다. 혈소판 수치의 중앙값은 103,000/ μ L (7,000/ μ L~257,000/ μ L)이었다(Table 1).

3) 치료 및 경과

각례 모두 백혈병형에 따른 치료를 시행하였으며 총 10례 중 생존한 경우가 8례로 80%의 생존율을 보였다. 그 외 1례는 동반기형인 심장 기형의 악화로 사망하였고 acute mixed lineage leukemia 백혈병 1례는 자의로 치료 중단 후 사망하여 치료 효과 분석에는 포함시키지 않았다. 급성골수구성백혈병 1례에서 골수 재발하였으나 재관해되었다(Table 3). 치료를 받은 8명의 환아들의 5년간의 무병 생존율은 87.5%로 나타났다.

4) 다운증후군 유무에 따른 급성골수구성백혈병의 임상 양상의 비교

조사기간동안 급성골수구성백혈병으로 진단된 환아는 총 160례로 이중 다운증후군 환아는 7례로 전체의 4.3%를 차지하였다.

다운증후군이 아닌 153례의 급성골수구성백혈병 환아를 조사한 결과와 7례의 다운증후군 환아의 임상적 특징을 비교해 보면 성별은 다운증후군 환아에서 남아 대 여아의 비율은 1 : 1.25로 다운증후군이 아닌 환아의 1 : 0.7에 비해 여아가 더

Table 2. Type of Leukemia in Patients with Down Syndrome

Type	Number of patients
Acute myeloid leukemia	7
M4*	1
M5*	2
M7*	4
Acute lymphocytic leukemia	2
Acute mixed lineage leukemia	1

*Type by FAB (French American British) classification

Table 3. Treatment Regimens and Outcomes of Leukemia in Patients with Down Syndrome

Case No	Type of leukemia	Induction regimen	Relapse	Cause of death
1	AML(M5)	VP 16*, Daunomycin, Ara-C [†]	—	
2	AML(M7)	Idarubicin, Ara-C	—	
3	AML(M4)	VP 16, Daunomycin, Ara-C	—	
4	AML(M7)	Idarubicin, Ara-C	Bone marrow	
5	AML(M7)	none	—	Cardiac anomaly
6	AML(M7)	Doxorubicin, Ara-C	—	
7	AML(M5)	Doxorubicin, Ara-C	—	
8	Mixed type	none	No F/U	
9	ALL(L1)	VCR, prednisolone	—	
10	ALL(L2)	VCR, prednisolone, L-Asp [‡]	—	

Abbreviation: *VP16, etoposide; [†]Ara-C, Cytosine arabinoside; [‡]L-Asp, L-Asparaginase

Table 4. Comparison of Clinical Features between AML* in Patients with Down Syndrome and AML* in Non-Down Syndrome Patients

	Down syndrome (n=7)	Non-Down syndrome (n=153)
Male : Female ratio	1 : 1.25	1 : 0.7
Age	2.0 yrs	7.2 yrs
Peripheral WBC	40,000/uL	54,540/uL
Hemoglobin	8.6 g/dL	7.8 g/dL
Peripheral platelet	101,000/uL	6,5000/uL

The value of age, WBC counts, hemoglobin, platelet shown above is median.

Abbreviation: *AML, acute myeloid leukemia

많은 경향이었고, 발병 연령은 2세로 다운증후군이 아닌 환아의 7.2세보다 더 낮은 연령에서 발생하는 경향이 있었으나 통계적 의미는 없었다($P > 0.35$). 말초혈액의 혈소판값은 다운증후군이 있는 경우 중앙값이 $101,000/\mu\text{L}$ 로 다운증후군이 아닌 환아의 $65,000/\mu\text{L}$ 에 비해 높은 경향이 있었다. 그러나 백혈구와 혈색소 수치는 두 군별 사이에 유의한 차이가 없었다($P > 0.75$)(Table 4).

1986년부터 1992년까지 급성골수구성백혈병 환아들의 3년 무병생존율은 11%였던데 반해 이중 3례의 다운증후군 환아는 심장질환으로 사망한 1례의 환아를 제외하고 2례 모두 재발하지 않았다. 1993년부터 1996년까지 3년 무병생존율은 27%였으며 다운증후군 환아는 2례 중 1례가 재발하였다. 1997년부터 2000년까지 3년 무병생존율은 57.1%였으나 다운증후군 환아는 2례 모두 재발하지 않았다.

고 찰

다운증후군은 21번 염색체의 이상을 특징으로 하는 질환으로 1930년 처음으로 백혈병을 가진 환아가 보고되었으며 1957년 미국에서 전국적으로 실시한 연구에 의하면 정상아에 비해 다운증후군 환아에서 백혈병의 빈도가 높음이 보고되었

다³. 1959년 Lejune 등은 다운증후군이 21번 염색체의 삼염색체성으로 발생함을 보고하였다.

다운증후군 환아는 백혈병 이외에 림프종, 생식세포종, 망막모세포종, 퀘장암, 골격계종양의 발병 빈도가 높은 것으로 보고된다. 이들 종양들은 자연적으로 퇴행하는 경우를 보이는데 이는 각 개체가 질병을 제어하기까지 발생하는 일시적인 현상으로 추측되며 신경모세포종이나 신장모세포종 등을 적은 것으로 보고되었다⁴.

현재 다운증후군 환아는 정상인보다 백혈병의 위험이 10~20배 이상 높은 것으로 알려져 있으므로 다운증후군은 백혈병환아에서 가장 많이 연관되어 관찰된다.

저자들의 연구에서는 총 10례의 환아 중 급성골수구성백혈병이 7례로 많았으나 표본수가 작아 통계적인 유의점은 관찰할 수 없었고, 최근 다운증후군 환아에서 급성림프구성백혈병과 급성골수구성백혈병의 발생 비율은 1:1로 차이가 없음이 보고되고 있다⁵.

본 연구에서 발병 연령의 중앙값이 2년 8개월로 관찰되었는데 다운증후군 환아에서는 급성골수구성백혈병이 다운증후군이 없는 환아들에 비해 더 어린 나이(3세 미만)에서 발생하는 것으로 보고되고 있어, 기존의 발병 연령에 대한 연구 보고와 일치하는 것으로 보인다.

본 연구에서 성별은 다운증후군 환아에서 남아대 여아의 비율은 0.89:1로 다운증후군이 아닌 환아의 1.4:1에 비해 여아가 더 많은 경향이었고 말초혈액의 혈소판 값은 다운증후군이 있는 경우 중앙값이 $101,000/\mu\text{L}$ 로 다운증후군이 아닌 환아의 $65,000/\mu\text{L}$ 에 비해 높은 경향이 있었다. 그러나 백혈구와 혈색소 수치는 두 군별 사이에 유의한 차이가 없었다. Creutzig 등의 보고에 따르면 백혈구와 혈소판은 다운 증후군이 아닌 환아에 비해 낮은 소견을 보였고 혈색소는 현저히 높았다. 성별은 다운증후군 환아에서 남아대 여아의 비율이 1:1.1로 별다른 차이가 없었고 발병연령은 중앙

값이 2세로 다운증후군이 아닌 환아의 7세보다 더 낮은 연령에서 발생하였다⁶⁾.

다운증후군 환아 150명 중 1례 정도에서만 백혈병이 발생하므로 다운증후군에서 백혈병이 많이 관찰된다 하더라도 여분의 21번 염색체가 백혈병의 원인이라기보다 백혈병유발(leukemogenesis)의 한가지 단계일 것으로 여겨진다^{7,8)}.

본 연구에서는 급성골수구성백혈병 환아의 염색체 검사상 7례 모두에서 21번 삼염색체를 보였으며 이는 80년대 발병한 환아들에게 백혈병형 염색체 분석이 이루어지지 못한 것도 하나의 요인으로 생각된다. 급성골수구성백혈병을 가진 환아들의 약 25%가 21번 삼염색체 이외의 염색체 이상을 보이지 않는다고 보고된다.

다운증후군이 아닌 환아에서 관찰되는 t(1;22) (p13;q13)의 유전자 전위중 t(1;22)는 다운증후군 환아에서는 보고된 바 없다⁹⁾. 따라서 여분의 21번 염색체가 다른 염색체와 전사요소(transcription factor)나 메틸화(methylation) 등의 상호 작용을 통해 백혈병의 원인이 되는 것으로 추측된다.

본 연구에서도 급성거핵세포성백혈병 환아가 총 10례 중 4례를 차지하여 가장 빈도가 높았으며 다운증후군이 아닌 환아 153례 중에서는 1례 만이 급성거핵세포성백혈병이었으나 두 군 간의 비교는 표본수가 작아 시행할 수 없었다. 다운증후군 환아는 500배 이상 급성거핵세포성백혈병의 위험성을 가지는 것으로 보고된다¹⁰⁾.

본원에서는 1986년부터 1992년까지 doxorubicin 3일, cytosine arabinoside 7일 정주로 관해했으며 유자는 6-thioguanine 주당 5회 경구투여와 cytosine arabinoside 정주하였다. 이때 급성골수구성백혈병 환아들의 3년 무병생존율은 11%였던데 반해 이 중 3례의 다운증후군 환아는 심장질환으로 사망한 1례의 환아를 제외하고 2례 모두 재발하지 않았다.

1993년부터 1996년까지 idarubicin 3일, cytosine arabinoside 7일 정주로 관해했으며 공고요법은 idarubicin 1일 정주, cytosine arabinoside 5일, 6-thioguanine 5회 투여를 3주 간격으로 시행하고,

유지요법으로 공고요법의 약제를 13주 간격으로 3회하였다. 이들의 3년무병생존율은 27%였으며 다운증후군 환아는 2례 중 1례가 재발하였다.

본원에서는 1997년부터 2000년까지 BFM-87요법을 시행하였는데 관해요법으로 cytosine arabinoside 정주, daunomycin 3일 정주, etoposide 3일 정주로 투여하고 공고요법으로 vincristine, doxorubicin, prednisolone, cytosine arabinoside, 6-thioguanine를 Phase 1으로, Phase 2는 cytosine arabinoside와 cytoxan, 6-thioguanine를 투여하였고 이후 강화요법으로 cytosine arabinoside와 etoposide, 유지요법으로 6-thioguanine과 cytosine arabinoside를 투여하였다. 이들의 3년 무병생존율은 57.1%였으나 다운증후군 환아는 2례 모두 재발하지 않았다. 국내에서 장등도 급성골수구성백혈병 환아의 5년 무재발 생존율을 58.8%로 보고하였다¹¹⁾. 그러나 각 항암요법에 따른 치료 성적은 비교할 수 없었다.

다운증후군 환아에 대한 치료로서 조혈모세포이식 공여자를 구할 수 없었을 뿐 아니라 Children's Cancer Group 2891 연구에서 조혈모세포이식이 일반적인 항암요법에 비해 장점이 없다고 보고하여 시행하지 않았다¹²⁾.

1992년 Pediatric Oncology Group에서는 급성골수구성백혈병 환아의 무병 생존율에 있어서 다운증후군이 아닌 환아에 비해 월등히 높은 생존율을 보고하였다²⁾. 이는 고용량 cytosine arabinoside를 투여한 결과였으며 일상적인 용량을 투여한 Children's Cancer Group에서도 효과적이었음을 보고하였다^{13,14)}.

이러한 결과들은 21번 염색체가 급성골수구성백혈병 치료에 있어 골수모세포의 항암제에 대한 감수성을 높이기 때문으로 생각된다¹⁵⁾. 또한 낮은 재발률은 약제에 대한 내성이 생기기 이전에 백혈병 세포가 사멸됨을 시사한다. 일반적으로 다운증후군이 아닌 환아의 경우 급성거핵세포성백혈병은 예후가 불량해 다른 생물학적 특징을 가지는 것으로 사료된다. 시험관내 연구상 다운증후군 환아의 골수모세포는 cytosine arabinoside나 daunomycin에 대해 감수성이 더 예민하였다. Cysta-

thione- β -synthase (CBS)는 염색체의 21q22.3에 위치하며 cytosine arabinoside의 감수성을 높이는데 중요한 역할을 하며 염산의 저장을 감소시키고 S-adenosylmethionine의 메틸화를 감소시키는데 협조하는 것으로 알려져 있다. 다운증후군 환아에서는 골수모세포에서 CBS염색체의 발현이 12배 이상 증가되어 있는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁾.

본 연구에서는 급성림프구성백혈병의 경우 평균 발병 연령은 6.5세였고 급성골수구성백혈병은 평균 2세에 발병했으나 표본수가 작아 통계적으로 의미는 없었다.

급성림프구성백혈병의 경우 다운증후군인 환아와 다운증후군이 아닌 환아 사이의 성별이나 발병 연령에 있어서 차이는 없었다고 한다. 다운증후군인 환아의 급성림프구성백혈병의 경우 전종격동 종괴나 중추신경계백혈병의 빈도는 적으며 Pre-B형의 표현형이 다수를 차지하였다¹⁷⁾.

본 연구에서는 급성림프구성백혈병 환아의 수가 적어 다운증후군이 아닌 환아와의 혈액학적 비교는 할 수 없었으나 다운증후군 환아는 혈소판의 중앙값이 다소 낮음이 보고되고 있다¹⁸⁾.

다운증후군 환아에서 급성림프구성백혈병이 발병한 경우 약 반수의 환아가 정상 핵형을 보였고 그 외 21번과 8번 염색체의 삼염색체성이 보고되었다. 과배수성의 경우 47에서 51개까지로 예후가 양호하다고 알려진 51에서 58개의 과배수성의 경우는 적은 것으로 보고된다¹⁹⁾. 또한 일반적으로 나쁜 예후를 보이는 t(9;22)나 t(4;11)은 관찰되지 않았다.

최근 항암 요법의 개선과 지지 요법의 발달로 인해 다운증후군이 아닌 환아와 다운증후군 환아의 급성림프구성백혈병의 완전 관해율 사이에는 별다른 차이가 없음이 보고되었다²⁰⁾. 과거의 불량한 예후는 골수 억제나 감염과 같은 치료에 따른 부작용의 결과로 발생한 것으로 보인다.

본 연구에서 총 10례 중 1례에서만 재발하였으며 이후 재관해 되었고 치료를 받은 8례의 환아가 모두 생존하고 있어 다운증후군이 없는 백혈병에 비해 예후가 좋을 것으로 사료된다.

요약

목적: 다운 증후군은 21번 염색체의 이상을 가지는 유전질환으로 정상인보다 백혈병의 위험이 10배 이상 높다. 또한 다운증후군은 백혈병 환아에서 가장 많이 연관된 유전질환으로 보고되고 있으나 국내보고는 미미하다. 향후 다운증후군과 동반된 백혈병 환아들의 진단 및 치료 방침 결정에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1986년 3월부터 2000년 12월까지 연세대학교 세브란스병원에서 백혈병으로 진단된 다운증후군 환아를 대상으로 성별 및, 연령, 임상증상, 검사소견, 치료 결과에 대해 후향적 연구를 시행하였다.

결과: 본 병원을 처음 방문한 때의 연령은 평균 2년 8개월(1개월~8년 2개월)이었다. 대상 환자는 총 10례로 남자 4례 여자 6례였다. 임상특징은 간비장 종대가 6례, 점상출혈 및 창백 소견이 4례, 발열이 3례, 상기도 감염 증상이 2례 관찰되었다. 7례의 환아가 급성골수구성백혈병이었으며 급성림프구성백혈병 환아 2례, acute mixed lineage leukemia이 1례였다. 급성골수구성백혈병 중 M7이 4례로 가장 빈도가 높았다. 말초혈액학적 소견상 백혈구는 중앙값이 41,000/ μ L이었고 범위는 6,500~185,400/ μ L이었다. 혈색소는 중앙값 8.7 g/dL, 범위는 2.7~15.9 g/dL이었다. 혈소판은 중앙값은 103,000/ μ L이었고 범위는 7,000~257,000/ μ L이었다. 예후에 있어서 생존한 경우가 8례로 80%의 생존율을 보였으며 급성 골수구성백혈병 1례에서 골수 재발하였으나 재관해 되었다. 치료를 받은 백혈병 환아 8례의 5년 무병 생존율은 87.5%였다.

결론: 본 연구에서 치료를 받은 8례의 환아가 모두 생존하고 있어 고식적인 백혈병에 비해 예후가 좋은 것으로 나타났으며 본 연구 결과는 향후 다기관 공동 연구로 보완되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 현

1. Fong CT, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;28:55-76
2. Ravindranath Y, Abella E, Krischer JP, Wiley J, Inoue S, Harris M, et al. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: Experience on Pediatric Oncology Group AML study 8498. *Blood* 1992;80:2210-4
3. Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hosp Clin Lects Reps* 1866;3: 259-62
4. Satge D, Sommelet D, Geneix A. A tumor profile in Down Syndrome. *Am J Med Genet* 1988;78:207-16
5. Lange B, Kobrinsky N, Bernard D, Arthur D, Buckley J, Smith E. Distinctive demography, biology and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome. *Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. Blood* 1998;91:608-15
6. Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I, et al. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's Syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM Study Group. *Leukemia*. 1997;11:1594-5
7. Rowley JD. Down syndrome and acute leukaemia: increased risk may be due to trisomy 21. *Lancet* 1981;2:1020-2
8. Scholl T, Stein Z, Hansen H. Leukemia and other cancers, anomalies and infections as causes of death in Down's syndrome in the United States during 1976. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:817-29
9. Sunami S, Sato T, Fuse A. The c-sis gene expression in cells from a patient with acute megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome. *Blood* 1987;70: 368-71
10. Creutzig U, Vormoor J, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I, Stollmann-Gibbles B, et al. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's Syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM Study Group. *Leukemia*. 1996;10:1677-86
11. 장필상, 유건희, 홍정연, 신희영, 안효섭. 소아의 급성골 수성백혈병에서 N⁴-behenoyl-1-β-D-arabinofuranosyl-cytosine, Idarubicin, 6-Thioguanine을 이용한 관해유도요법의 치료성적과 장기 생존에 관한 연구. *대한소아 혈액종양학회지* 2000;7:72-81
12. Bernard D, Woods WG, Arthur D, Bckley J, Dobrinsky N, Lange B. Acute megakaryocytic leukemia (AMKL, FAB M7) in children with and without Down syndrome treated on Children's Cancer Group protocol CCG-2891 (Meeting abstract). *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology* 1997;16:A1853
13. Kojima S, Kato K, Matsuyama T, Yoshikawa T, Horibe K. Favorable treatment outcome in children with acute myeloid leukemia and Down syndrome. *Blood* 1993;81:3164
14. Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, Steuber CP, Krischer J, Graham-Pole J, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1428-34
15. Taub JW, Stout ML, Buck SA, Huang X, Vega RA, Becton DL. Myeloblasts from Down syndrome children with acute myeloid leukemia have increased in vitro sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin. *Leukemia* 1997;11:1594-5
16. Robison LL, Nesbit ME Jr, Sather HN, Level C, Shahidi N, Kennedy A, et al. Down syndrome and acute leukemia in children: A 10-year retrospective survey from Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr* 1984;105:235-42
17. Ragab AH, Abdel-Mageed A, Shuster JJ. Clinical characteristics and treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia and Down's syndrome: A POG study. *Cancer* 1991;67:1057-63
18. Robison LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992;6(S1):5-7
19. Loiseau HA, Mechinaud F. Clonal Hematologic disorders in Down Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:19-24
20. Lange B. The Management of Neoplastic Disorders of Haematopoiesis in Children with Down's Syndrome. *Br J Haematol* 2000;110:512-24