

급성백혈병에서 CD34 세포면역표지자의 임상적 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*

이석·민유홍·이승태·이정운*·권오현*·한지숙·고윤웅

=Abstract=

Clinical Significance of CD34 Antigen Expression in Acute Leukemia

Seok Lee, M.D., Yoo Hong Min, M.D., Seung Tae Lee, M.D., Jung Woon Lee, M.D.*

Oh Heon Kwon, M.D.*, Jee Sook Hahn, M.D. and Yun Woong Ko, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea*

Background: It has been shown by some investigators that the expression of CD34 antigen by leukemic cells of patients with acute myelogenous leukemia was found to be significantly associated with adverse prognosis. But the others could not confirm the previous reports on the prognostic value of CD34. Discussing CD34 expression in acute leukemia within the context of the recent debate on its possible prognostic relevance, we present our own data on its biological and clinical implications in patients with de novo acute leukemia.

Material and Method: We have analyzed the correlation of CD34 expression with the clinicopathological parameters and therapeutic outcomes to the various chemotherapy in 87 patients with acute leukemia retrospectively. Expression of CD34 antigen on the leukemic blasts was analyzed by flow cytometry indirect immunofluorescence method. The leukemic population was considered CD34 positive if at least 10% of bone marrow blast cells reacted with the monoclonal antibody anti-HPCA-1.

Results: In our series, CD34 was positive in 65.5% of cases with acute leukemia. We could not detect any significant differences with respect to sex, age, hemograms including white blood cell count, and FAB subtype distribution between CD34-positive(CD34⁺) and CD34-negative(CD34⁻) cases, although CD34 expression was significantly rare in acute promyelocytic leukemia. CD34 expression had substantial effect on the remission rate: 72.4% in CD34⁺ versus 92.0% in CD34⁻ acute leukemia. But survival analysis after a median follow-up of 232 days revealed no significant influence of CD34 expression on overall survival.

Conclusion: Our results could support the concept of CD34 as a predictor of resistance to remission induction chemotherapy, although the prognostic relevance of CD34 expression is not justified at this time.

Key Words: Acute leukemia, CD34 antigen, CR rate, Survival

서 론

CD34 세포표면항원은 pre-CFU, CFU-blast, CFU-GEMM, CFU-GM 및 BFU-E 등 조혈간세포에 선택적으로 표현되며, 정상 골수세포의 2~4%에서 CD34 양성(CD34⁺) 세포가 관찰된다^{1~5)}. 30~60%의 급성 백혈병 환자에서 백혈병세포내 CD34 항원 표현이 관찰되고 있는 바, 백혈병세포의 클론성 분화정지 개념에 비추어 볼 때 CD34⁺ 급성 백혈병세포는 비교적 미숙한 조혈간세포 단계에서 클론유래한 백혈병세포군으로 생각될 수 있다^{6~9)}. 임상적으로도 CD34⁺ 급성 백혈병 환자군에서 염색체 이상이 흔히 동반되고, 관해유도화학요법에 대한 관해율이 낮으며, 관해유지기간 및 생존기간이 유의하게 짧음이 관찰되어 CD34 세포면역표지자 표현이 불량한 예후인자로 고려되어야 한다는 의견들이 제시되어 왔다^{10~17)}. 그러나 최근에는 백혈병세포에서의 CD34 항원표현과 치료에 대한 반응 및 예후와 상관성이 없다는 연구결과들도 있어^{18~21)} 예후인자로서의 CD34 세포표면항원의 의의에 관해서는 이론이 많은 상태이다. 이에 저자들은 급성 백혈병 환자를 대상으로 CD34⁺ 급성 백혈병의 빈도를 검토하고, CD34 항원 표현상과 완전관해율, 생존기간등 임상상을 비교검토하여 CD34 항원이 급성 백혈병에 있어서 하나의 중요한 예후예측인자로 고려될 수 있는지를 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상환자 : 1992년 3월부터 1993년 12월까지 연세대학교 세브란스병원 혈액종양내과에 입원하여 급성 백혈병으로 진단받은 87례의 환자를 대상으로 백혈병세포에서의 CD34 세포표면항원 표현율을 검토하였으며, 이 중 관해유도화학요법을 시행받은 76례를 대상으로 CD34 항원표현과 임상상 및 치료반응과의 연관성을 분석하였다. 이차성 급성 백혈병 환자는 대상에서 제외하였

다. 화학요법으로는 급성 골수성백혈병의 경우 표준화된 TAD 병용요법(6-thioguanine 100mg/m²/일, 1~7일; cytosine arabinoside 100mg/m²/일, 1~7일; daunorubicin 45mg/m²/일, 1~3일)이 시행되었으며, 급성 림프구성백혈병의 경우에는 VPD 병용요법(vincristine 1.4mg/m²/일, 1, 8, 15, 22일; daunorubicin 45mg/m²/일, 1, 8, 15, 22일; prednisolone 1mg/kg/일, 1~28일)이 사용되었다. 완전관해는 화학요법개시후 21~28일째 골수검사를 시행하여 골수아세포가 골수내 유핵세포의 5%미만이면서 정상적인 조혈기능을 나타내는 경우로 정의하였으며, 이에 합당한 소견이 아닌 경우를 관해유도실패로 정의하였다. 생존기간은 진단시부터 사망일 혹은 최종 추적일까지의 기간으로 하였으며, 추적관찰기간의 중앙치는 232일이었다.

2) CD34 세포면역표지자검사 : 환자로부터 채취한 골수천자액은 Ficoll-Hypaque에 중충하여 단핵세포를 분리하였으며, 이어 간접면역형광 유세포분석기를 사용하여 CD34 세포항원을 측정하였다. 검사방법을 약술하면, 분리해낸 단핵세포에 anti-HPCA-1(CD34) 단클론항체(Becton Dickinson, CA, U.S.A.) 20uL를 첨가하여 4°C 암실에서 약 30분간 incubation한 후 0.1% sodium azide/PBS(phosphate-buffered saline)로 3회 세척하고, 여기에 FITC-conjugated anti-goat antibody(Becton Dickinson, CA, U.S.A.)를 넣고 30분간 incubation한 다음 0.1% sodium azide/PBS 및 1% paraform-aldehyde로 세척한 후, 이에 488nm, 0.3W로 조정된 argon-ion laser가 장착된 FACStar^{Plus} LYSYS II soft ware(Becton Dickinson, CA, U.S.A.)를 이용하여 유세포분석을 시행하였다. Consort 30 Data Management Program list mode에서 최소한 30,000개의 events를 분석하였으며, 분석한 전체 단핵구 가운데 CD34⁺ 세포의 빈도를 계산했으며, 음성대조군은 nonspecific anti-mouse IgG1-FITC와 CD45-FITC(Becton Dickinson, CA, U.S.A.)로 시행하였고, gated blasts의 10% 이상이 CD34 항원에 양성인 경우 CD34⁺ 백혈병으로 정의

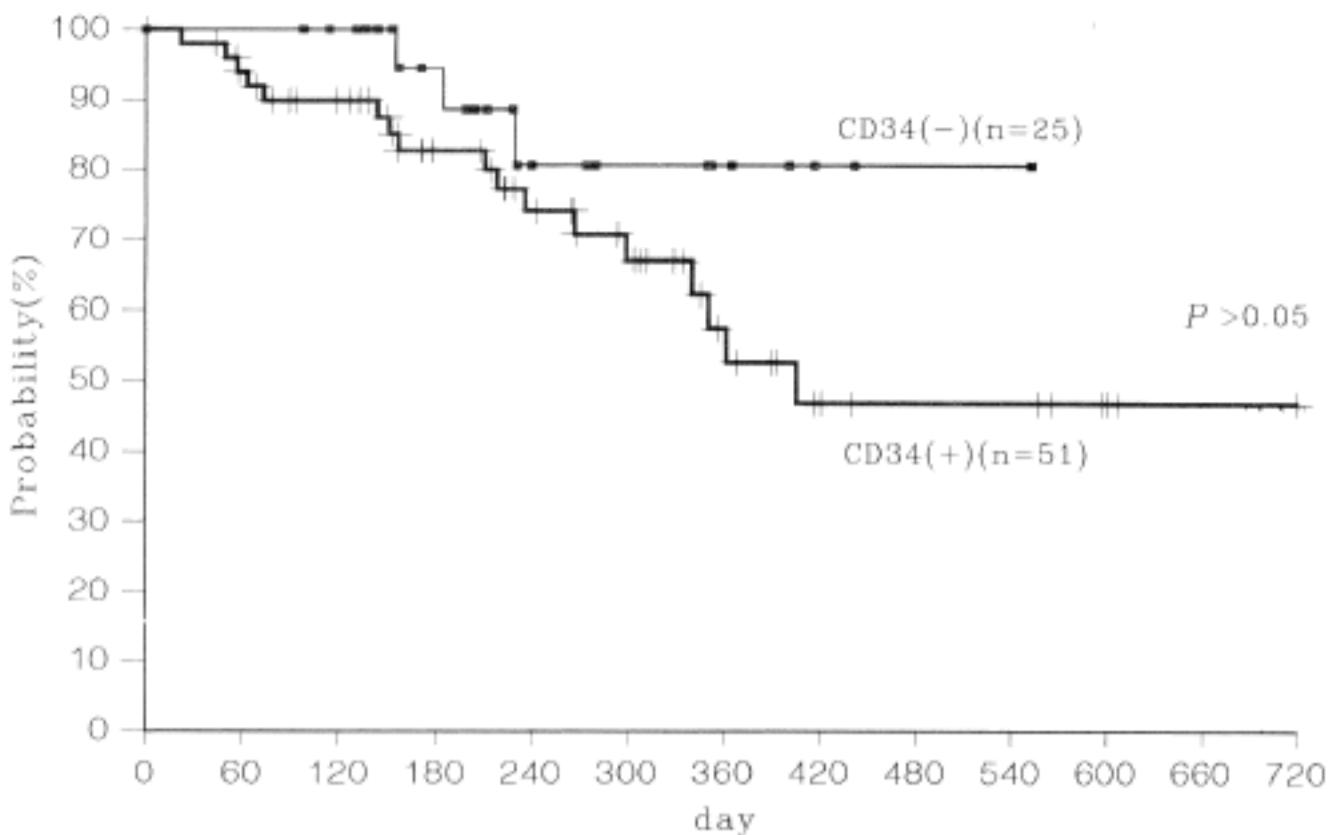


Fig. 1. Probability of survival(plotted by Kaplan-Meier method) according to the expression of CD34 antigen in patients with acute leukemia.

Table 1. Patient Characteristics

No. of patients	87
Age(yr)	35(15-75)
Sex	
Male/Female	45/42
AML	58
ALL	29
Hemogram	
Hb(g/dL)	8.27(2.5-13.9)
WBC(/uL)	20,942(700-440,000)
Platelett(/uL)	45,000(5,000-325,000)
BM Finding	
Cellularity(%)	90(30-100)
Blasts(%)	69.2(30-100)

Values denote median.

하였다. CD34 항원 표현과 각종 인자와의 연관성 검토를 위해서는 chi-square test와 Fisher's exact test가 사용되었으며, 생존기간은 Kaplan & Meier method와 log rank statistics를 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상환자군의 특성 및 CD34 항원 표현상

대상환자 87례의 중앙 연령은 35세(15-75세)이었고 남녀비는 약 1:1이었다. 급성 골수성백혈병이 58례, 급성 림프구성백혈병이 29례이었으며, 대상 환자의 혈구수치 및 골수소견은 Table 1과 같다. 전체환자중 CD34 항원 양성(CD34 $\geq 10\%$)례는 65.5%(57/87)이었으며, CD34 항원표현과 연령, 성별, 진단시 혈구수치, 골수소견 및 합병증별발간에는 유의한 상관관계가 없었으며, 급성 골수성백 혈병과 급성 림프구성백혈병간의 CD34 항원 표현 차이는 관찰되지 않았다(Table 2). FAB 분류에 따른 아형간의 CD34 항원표현차이는 없었으나, AML M3 아형에서는 CD34 항원의 표현율이 다른 아형에 비해 현저하게 낮았다.

2. CD34 항원과 치료반응과의 연관성

치료반응을 평가할 수 있었던 76례 중 CD34 $^{+}$ 급성 백혈병에서의 완전관해율은 72.4%로 CD34 $^{-}$ 급성 백혈병의 92.0%에 비해 유의하게 낮은 것으로 관찰되었다($P=0.015$). 관해유도실패군의 경우 CD34 $^{+}$ 급성 백혈병에서는 부분관해(6례)와, 무반응(6례)이 대부분을 차지하여(Table 3) 치료실패가 화학요법에 따른 골수저형성기에 병발한 조기 사망보다는 약물내성에 의한 것으로 생각되었다.

Table 2. Correlation of CD34 Expression with Various Parameters

	CD34(%)		Significance
	<10	≥10	
No. of patients(%)	30(35.5%)	57(65.5%)	
Age(yr)	38.5	35.0	NS
Sex(M:F)	14:16	31:26	NS
FAB subtype			
AML	22	36	NS
M0	0	2	
M1	1	2	
M2	5	14	
M3	9	3	<i>P=0.01</i>
M4	3	9	
M5	2	3	
M6	2	1	
M7	0	2	
ALL	8	21	NS
L1	0	1	
L2	8	20	
Hemogram			
Hb(g/dL)	8.4	8.1	NS
WBC(/uL)	18,385	23,500	NS
Platelet(/uL)	34,000	57,000	NS
Blasts(%)	51	58	NS
BM finding			
Cellularity(%)	90	90	NS
Blasts(%)	66.5	74	NS
Complication			
Infection(%)	40.0	33.3	NS
Bleeding(%)	50.0	40.4	NS

Values denote median.

Table 3. Therapeutic Outcomes According to CD34 Expression

	CD34(%)		Significance
	<10(n=25)	≥10(n=51)	
CR rate(%)	23(92.0)	37(72.4)	<i>P=0.015</i>
Remission failure(%)			
Early death	1(50.0)	1(7.1)	
Partial remission	0	6(42.8)	
No response	1(50.0)	6(42.8)	
Prolonged hypoplasia	0	1(7.1)	
Survival(day)	553	402	NS

Values denote median.

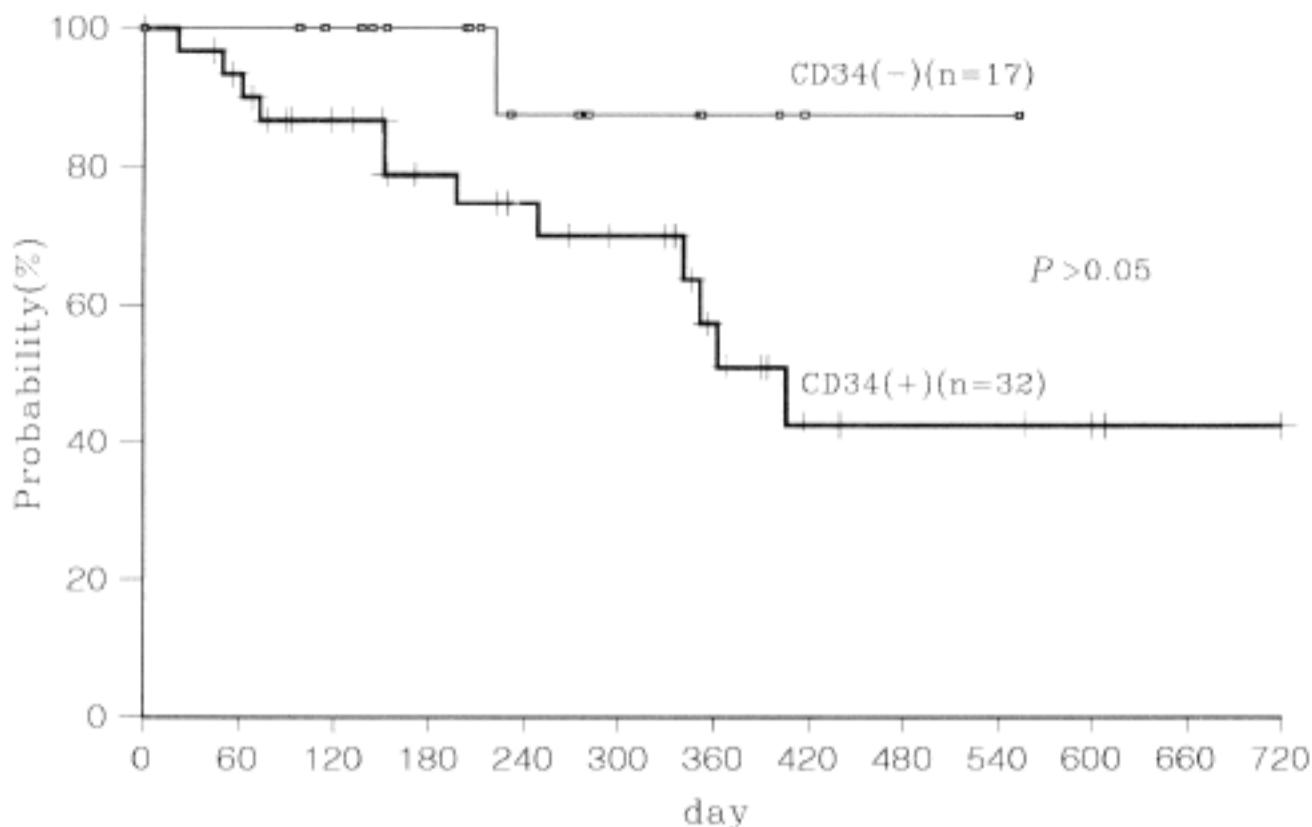


Fig. 2. Probability of survival(plotted by Kaplan-Meier method) according to the expression of CD34 antigen in patients with AML.

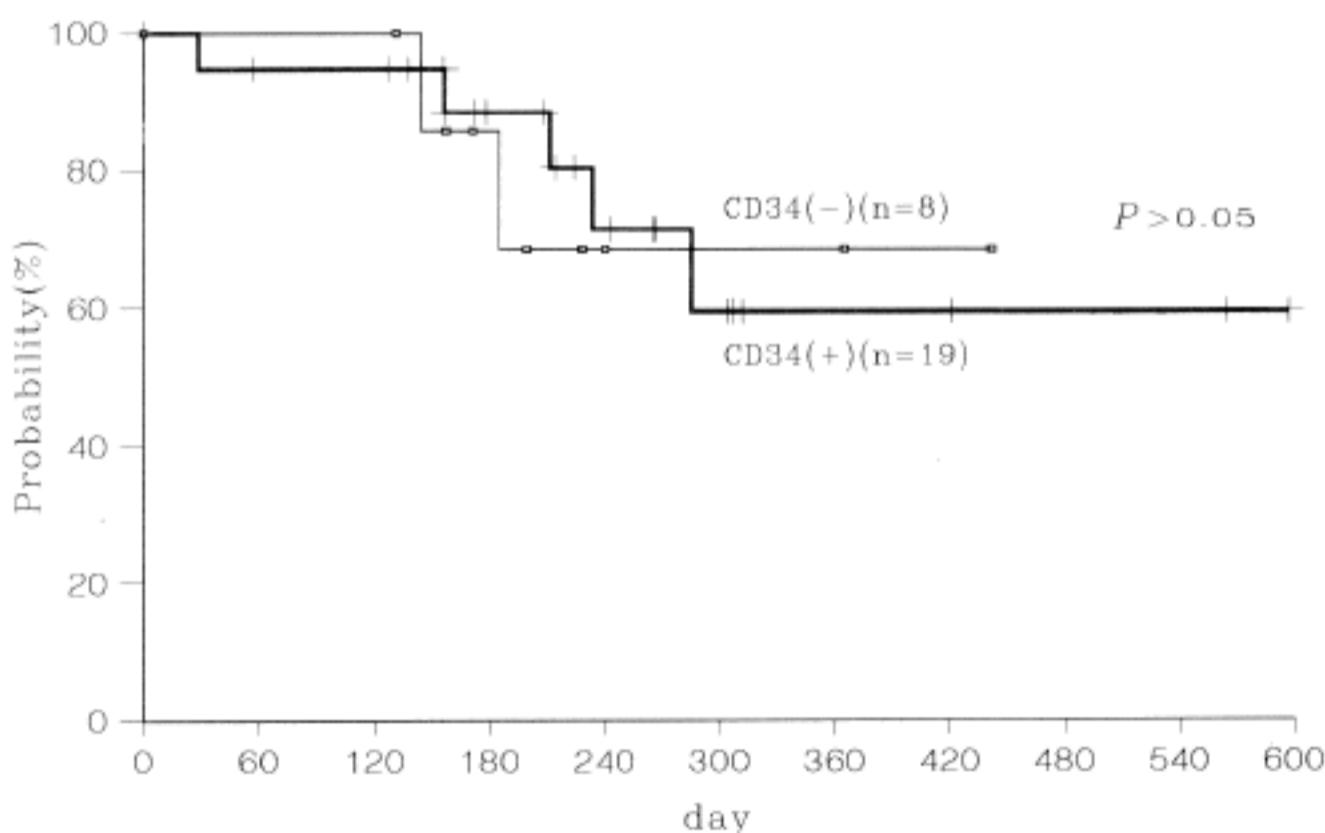


Fig. 3. Probability of survival(plotted by Kaplan-Meier method) according to the expression of CD34 antigen in patients with ALL.

3. 생존율 및 생존기간

CD34⁺ 급성 백혈병에서의 생존기간의 중앙치는 402일로 CD34⁻ 급성 백혈병의 553일과 비교하여 차이가 없었다. CD34⁺ 급성 백혈병에서의 1년 생

존율은 57.39%로 CD34⁻ 급성 백혈병의 80.49%에 비해 보다 낮은 경향을 보였으나 양군간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). 또한 급성 끌수성백혈병 환자만을 대상으로 비교한 결과 CD34⁺환자군의 1년 생존율은 57.25%로 CD34⁻ 환자군의 87.5%에

비해 보다 낮은 경향을 보였으나 역시 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 2). 급성 림프구성백혈병에서도 양군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

고 안

급성 백혈병에서 화학요법의 발달로 완전관해가 70-80% 이상 보고되고 있으며²²⁾, 특히 관해후 적극적인 강화요법 혹은 골수이식등으로 무병생존기간의 연장등 치료성적이 향상되고 있다²³⁻²⁶⁾. 따라서 초진시 치료반응을 예측할 수 있는 예후예측인자를 규명함으로써 이에 따른 치료방침을 정하는 것이 급성 백혈병 치료에 매우 중요하다. CD34 세포표면항원은 pre-CFU, CFU-blast, CFU-GEMM, CFU-GM 및 BFU-E등 조혈간세포에 선택적으로 표현되며, 정상 골수세포의 2-4%에서 CD34⁺ 세포가 관찰된다¹⁻⁵⁾. 급성 백혈병 환자의 40-60%에서 CD34⁺인 백혈병세포가 관찰되는 것으로 보고되어 있으며¹¹⁻²¹⁾, 본 연구에서는 전체 급성 백혈병 환자의 65.5%에서 CD34 항원표현이 관찰되어 Geller, Kuerbitz, Sperling등의 보고와 유사한 비도를 나타내었다^{13, 18, 19)}.

CD34⁺ 급성 백혈병의 생물학적 혹은 임상적 특징을 규명하는 연구가 최근 활발해지고 있다. 백혈병세포의 클론성 분화정지 개념에 비추어 볼 때 CD34⁺ 급성 백혈병세포는 보다 미숙한 조혈간세포 단계에서 유래한 백혈병세포군으로 생각될 수 있으며⁶⁻⁹⁾, 따라서 CD34⁻ 백혈병세포군에 비해 "growth advantage"가 존재할 것으로 생각될 수 있다. 일부 연구자등에 의하면 급성 미분화 백혈병(AUL), M0, 혹은 M1 아형에서 CD34 항원이 흔히 관찰되는 반면^{12, 21)}, M3 아형에서는 매우 드물게 관찰되며^{13, 18, 21)}, CD34⁺ 백혈병세포에서의 분화지표항원인 CD33 표현이 드물고¹⁴⁾, CD34 항원표현과 myeloperoxidase와의 역상관관계를 볼 때¹⁵⁾, CD34⁺ 백혈병세포가 형태학적 혹은 생물학적 측면에서 미숙한 백혈병세포이며, 미성숙 조혈간세포 단계에서 클론유래된 백혈병세포일 것이라는 의견이 제시되고 있다. 본 연구에서는 M3 아형에서의 CD34 항원 표현은 다른 FAB 아형에 비해 유의하게 적은 것이 관찰되었으나, 최근의 다른 연구보고와 마찬가지로¹⁸⁾ M3 아형을 제외한 다른 아형간의 CD34 항원 표현 차이는 관찰되지 않았다. CD34

항원은 골수구계 미숙세포에만 표현되는 lineage specific한 항원은 아니며, 분화과정에 따라 표현되는 stage specific한 항원이다^{7, 31)}. 면역표지자검사상 미숙 B-세포 전구세포(CD19⁺, CD20⁺, Tdt⁺)에도 CD34 항원이 표현되는 것을 관찰할 수 있기 때문에^{20, 21, 27-46)}, 본 연구에서는 급성 림프구성백혈병 환자를 대상으로도 CD34 항원표현을 검토하였는 바, 72.4%에서 CD34 항원이 표현되어 정상적인 미숙 B-세포 전구세포에 비해 표현율이 증가한 "aberrant expression" 양상을 관찰할 수 있었다.

일반적으로 CD34⁺ 급성 백혈병과 CD34⁻ 급성 백혈병간의 진단시 연령, 성별, 감염증 병발등 임상상의 차이는 없는 것으로 되어 있으며, 혈색소, 백혈구 및 혈소판등 혈구수치의 차이도 관찰되고 있지 않다^{12, 14, 15, 18, 19)}. 본 연구에서도 양자간의 진단시 임상상 및 혈구수치의 차이는 전혀 관찰할 수 없었다. 그러나 CD34⁺ 급성 백혈병에서는 클론성 혈액질환이 선행되었던 경우가 많으며¹⁴⁾, 5번 혹은 7번 염색체이상을 보다 흔히 동반하는 것으로 보고되어 있다^{10, 13, 14, 18)}.

CD34⁺ 급성 백혈병이 치료성적면에서 CD34⁻ 급성 백혈병과 구별되는 독특한 백혈병이며 따라서 CD34 항원이 예후예측인자로 사용될 수 있는가에 대해서는 현재까지도 이견이 많은 상태이다. 초기 보고를 위시한 일부 연구보고에 의해 CD34⁺ 급성 백혈병에서 CD34⁻ 급성 백혈병에 비해 완전관해율이 유의하게 낮고¹⁰⁻¹⁵⁾, 생존기간도 짧기 때문에¹⁴⁻¹⁷⁾, CD34 항원이 매우 의미있는 예후인자로 사용될 수 있으며, 이러한 CD34⁺ 급성 백혈병 환자의 치료방침은 CD34⁻ 급성 백혈병과는 달라야 한다는 의견이 제시된 반면, 최근의 몇몇 보고에서는 완전관해율 및 생존기간에 있어서 양자간의 의미있는 차이점을 확인하지 못하였다¹⁸⁻²¹⁾. CD34 항원의 예후인자로서의 유의성에 관한 서로 상이한 연구결과의 이유는 현재로서는 확실히 분석하기 어려우나, 적은 대상환자수, 동일한 화학요법 시행 여부, 대상군내 이차성 급성 백혈병환자의 포함여부, 염색체이상등 다른 예후인자의 통계적 처리방법등이 언급될 수 있다. 또한 "CD34양성" 급성 백혈병의 기준이 보고자에 따라 전체 백혈병세포중 CD34 항원이 양성인 백혈병세포의 비율이 10%, 15%, 혹은 20% 이상 등 서로 상이하였던 이유가 생각될 수 있으나, 동일한 환자를 대상으로 10% 이상과 20% 이상으로 구분하여 양자간의 성적을

검토한 결과 차이가 없었다는 연구결과로 볼 때 면역표지자검사 양성기준에 따른 차이점은 없어 보인다. 본 연구에서는 치료반응을 평가할 수 있었던 76례 중 CD34⁺ 급성 백혈병에서의 완전관해율은 72.4%로 CD34⁻ 급성 백혈병의 92.0%에 비해 유의하게 낮았으며($P=0.015$), 특히 관해유도실패군의 경우 CD34⁺ 급성 백혈병에서는 골수저형성기에 병발한 조기사망보다는 부분관해와 무반응이 대부분을 차지한 것으로 관찰되어, CD34⁺ 급성 백혈병이 CD34⁻ 급성 백혈병에 비해 관해유도 화학요법에 대한 내성이 큰 것으로 생각되었다. 그러나 생존기간을 볼 때 CD34⁺ 급성 백혈병에서의 1년 생존율은 57.39%로 CD34⁻ 급성 백혈병의 80.49%에 비해 보다 낮은 경향을 보였으나 양군간의 유의한 차이는 관찰되지 않아 장기적인 예후예측인자로서의 CD34 항원의 의의에 관해서는 확인할 수가 없었으며 이러한 결과는 급성 골수성백혈병, 급성 림프구성백혈병으로 구분하여 분석하여도 마찬가지였다. CD34⁺ 급성 백혈병에서 관해율은 유의하게 낮으나 생존기간에 있어서는 차이가 없었다는 본 연구 결과는 Geller 등^[13]의 보고와 매우 유사한 것인데, 추적관찰기간이 짧고, 연구기간중 강화요법등 관해후 화학요법이 환자에 따라 상이하게 적용되어 전체적인 생존기간에 영향을 미치는 예후인자로 분석하기에는 다소 무리가 있는 것으로 사료되었다. 그러나 적지 않은 환자군을 대상으로 동일한 관해유도요법을 시행하여 CD34⁺ 급성 백혈병 환자에서 통계적으로 유의하게 낮은 완전관해율을 관찰한 본 연구의 의미는 크다고 생각되며, CD34⁻ 급성 백혈병 환자군에서 재발시 CD34⁺ 백혈병세포군의 출현을 관찰하였던 연구결과^[13, 20, 30-36] 및 관해후 효과적인 강화요법 및 골수이식등으로 무병생존율을 높이는 현재의 급성 백혈병 치료방침으로 볼 때, CD34⁺ 급성 백혈병에서는 현재의 표준화된 관해유도요법보다는 고용량 cytosine arabinoside가 포함된 화학요법 혹은 새로운 항암제를 포함한 병용요법이 적극적으로 검토되어야 할 것으로 생각되었다.

요 약

배경 : 30~60%의 급성 백혈병 환자에서 백혈병세포내 CD34 항원 표현이 관찰되고 있는 바, 백혈병세포의 클론성 분화정지 개념에 비추어 볼 때

CD34⁺ 급성 백혈병세포는 보다 미숙한 조혈간세포 단계에서 클론유래한 백혈병세포군으로 생각될 수 있다. 그러나 관해율등 치료성적면에 있어서 CD34 항원표현이 예후인자로 사용될 수 있는지에 대해서는 이견이 있는 상태이다. 이에 저자들은 급성 백혈병환자를 대상으로 CD34⁺ 급성 백혈병의 빈도를 검토하고, CD34 항원 표현상과 완전관해율, 생존기간등 임상상을 비교검토하여 CD34 항원이 급성 백혈병에 있어서 하나의 중요한 예후예측인자로 고려될 수 있는지를 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

연구방법 : 1992년 3월부터 1993년 12월까지 연세대학교 세브란스병원 혈액종양내과에 입원하여 급성 백혈병으로 진단받은 87례의 환자를 대상으로 백혈병세포에서의 CD34 세포표면항원 표현율을 검토하였으며, 이 중 관해유도화학요법을 시행받은 76례를 대상으로 CD34 항원표현과 임상상 및 치료반응과의 연관성을 분석하였다. CD34 세포면역표지자검사는 anti-HPCA-1 단일클론항체를 이용한 간접면역형광 유세포분석기를 사용하여 시행하였다.

결 과 :

1) 전체환자중 CD34 항원 양성(CD34 $\geq 10\%$)례는 65.5%(57/87)이었으며, CD34 항원표현과 연령, 성별, 진단시 혈구수치, 골수소견 및 합병증 별간에는 유의한 상관관계가 없었으며, 급성 골수성백혈병과 급성 림프구성백혈병간의 CD34 항원표현차이는 관찰되지 않았다. FAB 분류에 따른 아형간의 CD34 항원표현차이는 없었으나, AML M3 아형에서는 CD34 항원의 표현율이 다른 아형에 비해 현저하게 낮았다.

2) 치료반응을 평가할 수 있었던 76례 중 CD34⁺ 급성 백혈병에서의 완전관해율은 72.4%로 CD34⁻ 급성 백혈병의 92.0%에 비해 유의하게 낮은 것으로 관찰되었다($P=0.015$). 관해유도실패군의 경우 CD34⁺ 급성 백혈병에서는 부분관해(6례)와, 무반응(6례)이 대부분을 차지하였다.

3) CD34⁺ 급성 백혈병에서의 생존기간의 중앙치는 402일로 CD34⁻ 급성 백혈병의 553일과 비교하여 차이가 없었다. CD34⁺ 급성 백혈병에서의 1년 생존율은 57.39%로 CD34⁻ 급성 백혈병의 80.49%에 비해 보다 낮은 경향을 보였으나 양군간의 유의한 차이는 없었다. 또한 급성 골수성백혈병 환자만을 대상으로 비교한 결과 CD34⁺ 환자군의 1

년 생존율은 57.25%로 CD34⁺ 환자군의 87.5%에 비해 보다 낮은 경향을 보였으나 역시 통계적인 유의성은 없었다.

결 론 : CD34⁺ 급성 백혈병 환자에서 통계적으로 유의하게 낮은 완전관해율을 관찰한 본 연구 결과 및 관해후 강화요법 및 골수이식의 중요성으로 볼 때 CD34⁺ 급성 백혈병에서는 현재의 표준화된 관해유도요법보다는 고용량 cytosine arabinoside가 포함된 화학요법 혹은 새로운 항암제를 포함한 면용요법이 적극적으로 검토되어야 할 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Hanson CA, Ross CW, Schnitzer B : *Anti-CD34 immunoperoxidase staining in paraffin sections of acute leukemia*. Human Pathol 23 : 26-32, 1992
- 2) Strauss LC, Roeley SD, Russa VF, Sharkis SJ, Stuart RK, Civin CI : *Antigenic analysis of hematopoiesis. V. Characterization of MY-10 antigen expression by normal lymphohematopoietic progenitor cells*. Exp Hematol 14 : 878-886, 1986
- 3) Civin CI, Banquerigo ML, Strauss LC, Loken MR : *Antigenic analysis of hematopoiesis. VI. Flow cytometry characterization of MY-10-positive progenitor cells in normal human bone marrow*. Exp Hematol 15 : 10-17, 1987
- 4) Watt SM, Karhi K, Gatter K, Fueley AJW, Katz FE, Healy LE, Atass LJ, Bradley HJ, Syrtherland DR, Levinsky R, Greaves MF : *Distribution and epitope analysis of the cell membrane glycoprotein(HPCA-1) associated with human hemopoietic progenitor cells*. Leukemia 1 : 417-426, 1987
- 5) Brandt J, Baird N, Lu L, Srour E, Hoffman R : *Characterization of a human hematopoietic progenitor cells capable of forming blast cells containing colonies in vitro*. J Clin Invest 82 : 1017-1027, 1988
- 6) Bender JG, Unverzagt KL, Walker DE, Lee W, Van Epps DE, Smith DH : *Identification and comparison of CD34 positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolor flow cytometry*. Blood 77 : 2591-2596, 1991
- 7) Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH : *Antigenic analysis of hematopoiesis: III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells*. J Immunol 133 : 157-165, 1984
- 8) Andrews RG, Singer JW, Bernstein ID : *Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors*. Blood 67 : 842-845, 1986
- 9) Berenson RJ, Andrews RG, Bensinger WI, Kalamasz D, Knitter G, Buckner CD, Bernstein ID : *Antigen CD34-positive marrow cells engraft lethally irradiated baboons*. J Clin Invest 81 : 951-955, 1988
- 10) Vaughan WP, Karp JE, Burke PJ : *Two-cycle timed-sequential chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia*. Blood 64 : 975-980, 1984
- 11) Lorenzo JL, Sanz MA, Martin G, Rafecas FJ, Martinez JA, Sanz G, Gomis F : *Factores pronosticos y modelos predictivos de las distintas causas de fracaso en la enduccion en la leucemia aguda no linfoblástica*. Medicina Clinica 90 : 151-155, 1988
- 12) Campos J, Guyotat D, Archimbaud E, Devaux Y, Treille D, Larese A, Maupas J, Gentilhomme O, Ehret A, Fiere D : *Surface marker expression in adult acute myeloid leukaemia, correlations with initial characteristics, morphology and response to therapy*. Br J Haematol 72 : 161-166, 1989
- 13) Geller R, Zahurak M, Hurwitz CA, Burke PJ, Karp JE, Piantadosi S, Civin CI : *Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukemia: the significance of the stem-cell glycoprotein CD34(MY 10)*. Br J Haematol 76 : 340-347, 1990
- 14) Borowitz MJ, Gockerman JP, Moore JO, Civin CI, Page SO, Robertson J, Bigner SH : *Clinicopathologic and cytogenetic features of CD34*

- (*MY 10*)-positive acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 91 : 265-270, 1989
- 15) Guinot M, Sanz GF, Sempere A, Arilla MJ, Jarque I, Gomis F, Sanz MA : Prognostic value of CD34 expression in de novo acute myeloblastic leukaemia. *Br J Haematol* 79 : 533-534, 1991
- 16) Lee EJ, Yang J, Leavitt RD, Testa JR, Civin CI, Forrest A, Schiffer CA : The significance of CD34 and Tdt determinations in patients with untreated de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 6 : 1203-1209, 1992
- 17) Solary E, Casanovas RO, Campos L, Bene MC, Faure G, Maignon P, Falkenrodt H, Lenormand B, Genetet N : Surface markers in acute myeloblastic leukemia: correlation of CD19+, CD34+ and CD14+/DR- phenotypes with shorter survival. *Leukemia* 6 : 393-399, 1992
- 18) Sperling C, Buchner T, Sauerland C, Fonatsch C, Thiel E, Ludwig WD : CD34 expression in de novo acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 85 : 635-636, 1993
- 19) Kuerbitz SJ, Civin CI, Krischer JP, Ravindranath Y, Steuber CP, Weinstein HJ, Winick N, Ragab AH, Gresik MV, Crist WM : Expression of myeloid-associated and lymphoid-associated cell surface antigens in acute myeloid leukemia of childhood: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10 : 1419-1429, 1992
- 20) Smith FO, Lampkin B, Versteeg C, Flowers D, Dinndorf P, Buckley J, Woods W, Hammond D, Bernstein ID : Expression of lymphoid-associated cell surface antigens by childhood acute myeloid leukemia cells lack prognostic significance. *Blood* 79 : 2415-2422, 1992
- 21) Selleri C, Notaro R, Catalano L, Fontana R, Del Vecchio L, Rotoli B : Prognostic irrelevance of CD34 in acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 82 : 479-481, 1992
- 22) Mayer RJ : Current chemotherapeutic treatment approaches to the management of previously untreated adults with de novo acute myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 14 : 384-396, 1987
- 23) Cassileth PA, Begg CB, Silber R, Spiers A, Burkart PJ, Scharfman W, Knopse WH, Ben-nett JM, Mazza JJ, Oken MM, Keller AM, O' Connell MJ : Prolonged unmaintained remission after intensive consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rep* 71 : 137-140, 1987
- 24) Geller R, Burke PJ, Karp JE, Humphrey RL, Braine HG, Tucker RW, Fox MG, Zahurak M, Morrell L, Hall KL, Piantadosi S : A two step timed sequential treatment for acute myelocytic leukemia. *Blood* 74 : 1499-1506, 1989
- 25) Geller R, Saral R, Piantadosi S, Zahurak M, Vogelsang GB, Wingard JR, Ambinder RF, Beschorner WB, Braine HG, Burns WH, Hess AD, Jones RJ, May WS, Rowley S, Wagner JE, Yeager AM, Santos GW : Allogenic bone marrow transplantation following high-dose busulfan and cyclophosphamide in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 73 : 2209-2218, 1989
- 26) McGlave PB, Haake RJ, Bostrum BC, Brunning R, Hurd DD, Kim TH, Nesbit ME, Vercellotti GM, Weisdorf D, Woods WG, Ramsey NKC, Kersey JH : Allogenic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 72 : 1512-1517, 1988
- 27) Christopher L, Elihu H, Yang O, David F, Gisella S, Leon WMM, Melissa C, Senen B, Albert B : Expression of unusual immunophenotype combinations in acute myelogenous leukemia. *Blood* 81 : 3083-3090, 1993
- 28) Greaves MF, Chan LC, Furley AJW, Watt SM, Molgaard HV : Lineage promiscuity in hematopoietic differentiation and leukemia. *Blood* 67 : 1-7, 1986
- 29) Terstappen LWMM, Safford M, Konemann S, Loken MR, Zurlutter K, Buchner TH, Hiddemann W, Wormann B : Flow cytometric characterization of acute myeloid leukemia. II. Phenotypic heterogeneity at diagnosis. *Leukemia* 5 : 757-763, 1991
- 30) Wormann B, Safford M, Konemann S, Loken MR, Zurlutter K, Buchner TH, Schreiber K, Piechotka K, Hidemann W, Terstappen LW

- MM : Detection of residual leukemic cells in AML patients in complete remission. 33rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Denver, CO, December : 6-10, 1991
- 31) Loken MR, Shah VO, Dattilio KL, Civin CI : Flow cytometric analysis of human bone marrow. II. Normal B lymphocyte development. *Blood* 70 : 1316-1324, 1987
- 32) Griffin JD, Davis R, Nelson DA, Davey FR, Mayer RJ, Schiffer C, McIntyre RO, Bloomfield C : Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia. *Blood* 68 : 1232-1240, 1986
- 33) San Miguel JF, Ojeda E, Gonzalez M, Orfao A, Canizo MC, Sanches J, Lopez-Borrasca A : Prognostic value of immunological markers in acute myeloblastic leukemia. *Leukemia* 3 : 108-112, 1989
- 34) Ferrara F, Finizio O, DeRose C, Mele G, Mettivier V, Rametta V, Spada OA, Del Vecchio L : Acute myeloid leukemia expressing T-cell antigens : Clinico-hematological report on six cases. *Leuk Lymph* 3 : 217-222, 1990
- 35) Tetsuya E, Koichi A, Mine H, Tsunefumi S, Yasushi T, Takanori T, Yoshiyuki N : Biological characteristics of CD7-positive acute myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 82 : 508-514, 1992
- 36) Smith LJ, Curtis JE, Messner HA, Senn JS, Furthmayer H, McCulloch EA : Lineage infidelity in acute leukemia. *Blood* 61 : 1138-1143, 1983
- 37) Cross AH, Goorha RM, Nuss R, Behm FG, Murphy SB, Kalwinsky DK, Raimondi S, Kitchingman GR, Mirro J : Acute myeloid leukemia with T-lymphoid features : A distinct biological and clinical entity. *Blood* 72 : 579-582, 1988
- 38) Ball ED, Davis RB, Griffin JD, Mayer RJ, Davey FR, Arthur DC, Wurster-Hill D, Noll W, Elghetany T, Allen SL, Rai K, Lee EJ, Schiffer CA, Bloomfield CD : Prognostic value of lymphocyte surface markers in acute myeloid leukemia. *Blood* 77 : 2242-2245, 1991
- 39) Pui CH, Raimondi SC, Head DR, Schell MJ, Rivera GK, Mirro J, Crist WM, Behm FG : Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and relapse. *Blood* 78 : 1327-1332, 1991
- 40) Pui CH, Behm FG, Singh B, Rivera GK, Schell MJ, Roberts WM, Crist WM, Mirro J : Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy. *Blood* 75 : 198-205, 1990
- 41) Wiersma SR, Ortega J, Sobel E, Weinberg KI : Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Engl J Med* 324 : 800-806, 1991
- 42) Kenkichi K, Hiroshi M, Kazunori N, Keiki K, Tohru K, Shigeru S, Isao T, Chizuko O, Hiroshi T, Shigeru O, Taiichi K, Hiroo D, Nanao K, Kaori N, Haruto U : Clinical importance of CD7 expression in acute myelocytic leukemia. *Blood* 81 : 2399-2405, 1993
- 43) Schwarzinger I, Valent P, Koller U, Marosi C, Schneider B, Haars O, Knapp W, Lechner K, Bettleheim P : Prognostic significance of surface marker expression on blasts of patients with de novo acute myeloblastic leukemia. *J Clin Oncol* 8 : 423-431, 1990
- 44) Yumura-Yagi K, Hara J, Kurahashi H, Okamura J, Koizumi S, Toyoda Y, Murayama N, Inoue M, Ishihara S, Tawa A, Nishiura T, Kaneyama Y, Okada S, Kawa-Ha K : Clinical significance of CD7-positive stem cell leukemia. *Cancer* 68 : 2273-2282, 1991
- 45) Nishii K, Kita K, Miwa H, Kawakami K, Nakase K, Masuya M, Morita N, Omaya SB, Otsuji N, Fukumoto M, Shirakawa S : c-kit gene expression in CD7-positive acute lymphoblastic leukemia: Close correlation with expression of myeloid associated antigen CD13. *Leukemia* 6 : 662-667, 1992
- 46) Reading CL, Estey EH, Huh YO, Claxton DF, Sanchez G, Terstappen LM, O'Brien MC, Baron S, Deisseroth AB : Expression of unusual immunophenotype combination in acute myelogenous leukemia. *Blood* 81 : 3083-3090, 1991