

공고요법까지 관해상태를 유지한 소아 급성골수성백혈병에서 자가조혈모세포이식의 치료 효과 비교

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스병원 소아암 전문클리닉, ¹중앙대학교 의과대학 소아과학교실

최성열 · 김남균 · 권승연 · 한정우 · 원성철¹ · 유철주

Comparative Results of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood Acute Myeloid Leukemia Patients with Continuous Complete Remission during Consolidation Chemotherapy

Seung Yeol Choi, M.D., Nam Kyun Kim, M.D., Seung Yeon Kwon, M.D.,
Jung Woo Han, M.D., Sung Chul Won, M.D.¹ and Chuhi Joo Lyu, M.D.

Pediatric Hematology Oncology Service, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, ¹Department of Pediatrics, Chung-Ang University Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: In many studies, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) is the most effective treatment of acute myeloid leukemia (AML). Autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HSCT) is another choice of treatment in patients who do not have an HLA matched donor. But overall results comparing Auto-HSCT to Allo-HSCT and chemotherapy only have been inconsistent. We report the results of Auto-HSCT in childhood AML patients. **Methods:** From the retrospectively maintained database at the Pediatric Department of Severance Hospital, we identified patients less than 15 years of age. They achieved remission and continuous complete remission during consolidation chemotherapy. They were treated with Auto-HSCT, Allo-HSCT or chemotherapy only. Event-free-survival (EFS) rates were estimated by the method of Kaplan and Meier, and confidence intervals were calculated using log-rank test. **Results:** 16 children with AML who achieved remission and continuous complete remission during consolidation chemotherapy were selected. They were eligible for allocation to Allo-HSCT (n=7) or to Auto-HSCT (n=5) or chemotherapy only (n=4). EFS of 3 years is as follows: Allo-HSCT, 71.4%±17.1%; Auto-HSCT, 100%; and chemotherapy only, 25%±22%. EFS in Auto-HSCT is significantly superior to chemotherapy only ($P=0.04$). Differences between Auto-HSCT and Allo-HSCT are not significant ($P=0.21$). **Conclusion:** When patients with AML who achieved remission and continuous complete remission during consolidation chemotherapy had no HLA matched donor, Auto-HSCT was a more effective therapy than chemotherapy only and had similar effectiveness with Allo-HSCT. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2007;14:159~166)

Key Words: Acute myeloid leukemia, Autologous stem cell transplantation, Childhood

책임저자 : 유철주, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2050, Fax: 02-393-9118, E-mail: cj@yuhs.ac

서 론

소아 백혈병은 소아기 악성 종양 중 가장 흔하며 15세 이하에서 새로이 진단되는 악성 종양의 30%에 달한다. 전체 소아 백혈병의 15~20%가 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML)이다¹⁾. 최근 소아 AML의 치료율 향상에는 항암요법의 개발, 보조 요법의 발전과 더불어 강한 골수억제 치료 및 동종 조혈모세포이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)이 크게 기여하고 있다^{2,3)}. Allo-HSCT는 현재까지 가장 효과적인 치료 방법으로 생각되고 있으나^{4,5)}, Allo-HSCT에 필요한 적합한 공여자를 찾을 수 없는 경우에는 항암치료로만 유지해야 하며, 이러한 경우 높은 재발률로 인하여 장기간의 생존을 기대하기가 어려운 것이 현실이다. 이에 따라, AML 환자에게 자가말초조혈모세포이식(autologous hematopoietic stem cell transplantation, Auto-HSCT)에 대한 보고가 다수 발표되고 있다^{6~9)}. Zittoun 등에 따르면 Auto-HSCT가 항암치료에 비해 높은 생존률을 보이는 반면, 2001년 Children's Cancer Group에서 발표한 연구결과에 따르면 항암치료와 Auto-HSCT의 치료 성적에 큰 차이가 없다고 발표하였다. 현재까지도, AML에서 Auto-HSCT의 치료효과에 대하여 많은 연구가 필요한 실정이다.

Auto-HSCT는 Allo-HSCT와 비교하여 이식 후 급성 혹은 만성 이식편대숙주질환(Graft versus host disease, GVHD)이 적고 이식관련사망률이 낮은 장점이 있다⁵⁾. 그러나 Auto-HSCT를 시행할 경우 이식편대백혈병(Graft versus leukemia, GVL) 효과가 적고 자가조혈모세포 수득 시 암세포의 오염이 있을 수 있어 이식 후 재발의 가능성이 높아 질 수 있는 단점이 있다¹⁰⁾. 이에 따라, 본원에서는 자가말초조혈모세포 수득 시 암세포 오염을 최소화하기 위해 완전관해 후 2차례의 공고요법을 시행 받은 후 조혈모세포수득을 하여 Auto-HSCT를 시행 받은 환자들과 Allo-HSCT, 그리고 항암제 단독치료를 시행 받은 환자들을 대상으로 비교연구

를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상환자

2000년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원 소아과에서 AML로 진단받고 치료받은 15세 미만 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 총 대상환자는 30명이었으나 공고요법까지 지속적인 관해를 보이지 않은 14명을 제외한 16명을 대상으로 분석하였다. 대상 환자 중 Auto-HSCT를 시행한 환자가 5명, 항암제 단독치료를 시행한 환자는 4명, Allo-HSCT를 시행한 환자는 7명이었다.

2) 치료방법

대상 환자는 acute myeloid leukemia-Berline-Frankfurt-Münster (AML-BFM)의 치료를 기초한 항암제를 투여 받았다¹¹⁾. 관해유도 항암제 치료 시작 후 완전관해가 되면, 형제가 있을 경우 형제에서 조직 적합항원 검사를 시행하였고, 형제간에 적합한 공여자가 없는 경우 비혈연 공여자 검색을 진행하였다. 그리고 공고요법까지 지속적인 관해 상태를 유지하였으나 조혈모세포 공여자가 없는 경우 Auto-HSCT를 계획하였다. 자가조혈모세포 수득은 관해 요법 후 골수검사 상 관해를 보이고 최소 2번의 공고요법에도 지속적인 완전관해 상태를 유지할 때 시행하였다. 공고요법 시까지 지속적인 관해 상태를 보이나 여러 이유로 Allo-HSCT나 Auto-HSCT를 시행하지 못한 경우 항암제 단독치료를 시행하였다(Fig. 1).

3) 합병증 분석

치료 관련 합병증은 Eastern Cooperative Oncology Group-Common toxicity criteria (ECOG-CTC)에 따라 중증도를 나누었다. 균혈증은 혈액 배양에서 세균이 확인된 경우로 정의하였다. 치료관련 합병증의 이환율을 알아보기 위해 각 환자에서 경험한 발열, 장관독성, 간독성, 피부발진 등의 유

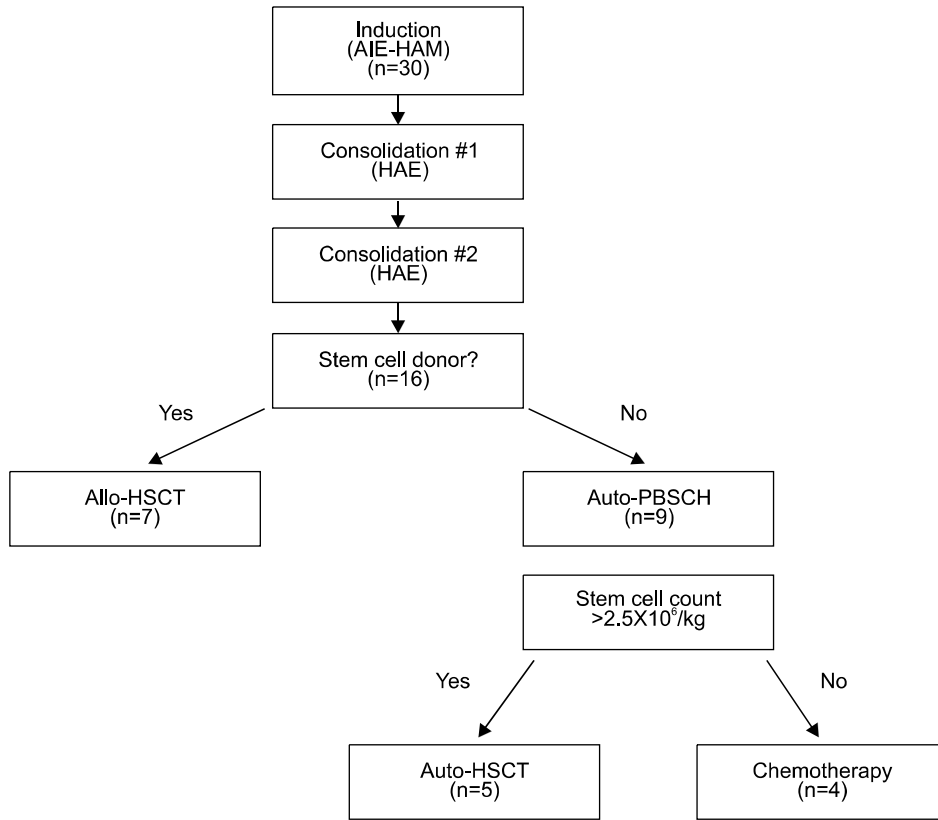


Fig. 1. Treatment diagram of acute myeloid leukemia patients.

Abbreviation: AIE, cytarabine, idarubicin, etoposide; HAM, high-dose cytarabine, mitoxantrone; HAE, high-dose cytarabine, etoposide; Auto-PBSCH, autologous peripheral blood stem cell harvest; Auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

무와 중증도를 조사하였다.

4) 통계분석

분석 환자군은 항암제 단독치료, Auto-HSCT 그리고 Allo-HSCT 세 가지 군으로 나누어 각각의 생존률 차이에 대하여 비교하였다. 생존율 계산에는 카프란-마이어법(Kaplan-Meier method)을 사용하였고 각 군의 생존율 비교에 로그-순위법(Log-rank method)을 이용하였다. 무사건생존율(event free survival, EFS)의 시점은 진단일, 사건은 사망 혹은 재발로 정의 하였다. 이식 후 합병증에 대한 비교는 카이스퀘어법(Chi-Square method)을 이용하였다. 통계는 윈도우용 SPSS[®] 13판을 사용하였다.

결 과

1) 환자 특성

공고요법 이후까지도 관해가 유지 되었던 16명의 환자는 Table 1에 나타내었다. 남자가 11명, 여자가 5명이었고, 진단 당시 환자 나이의 중위 값은 5.5±3.5세이었고, 진단 받은 후 이식을 받기까지 최소 6.6개월에서 10.9개월까지로 중위 값은 9.1개월이었다. Auto-HSCT군, Allo-HSCT군, 항암제 단독치료군 간의 진단 당시 평균 연령이나 총 백혈구수는 차이 없었다. 대상환자 중 French-American-British (FAB) 분류에 따라 M1은 2명, M2 11

Table 1. Patient Characteristics

Patient	Age (year)	Gender	FAB	Treatment (conditioning regimen)	Follow up (months)	Chromosomal translocation
1	5.2	M	M2	Auto (Bu-Cy)	Alive (28)	t(7;12)
2	4.6	M	M2	Auto (BEA)	Alive (64)	t(8;21)
3	6.4	F	M2	Auto (BEA)	Alive (70)	ND
4	2.8	F	M2	Auto (BEA)	Alive (73)	t(8;21)
5	13.3	M	M2	Auto (BEA)	Alive (35)	45XY, del(8)
6	4.4	F	M2	Allo, sibling (Bu-Cy)	Dead after relapse (17)	t(8;21)
7	1.8	M	M7	Allo, unrelated (Bu-topo)	Alive (33)	dupMLL
8	2.7	M	M7	Allo, unrelated (Bu-Cy)	TRM (9)	ND
9	8.4	M	M2	Allo, sibling (Bu-Cy)	Alive (76)	ND
10	0.3	F	M6	Allo, unrelated (Bu-Cy)	Alive (25)	dupMLL
11	0.8	M	M1	Allo, unrelated (Bu-Cy-ATG)	Alive (75)	Normal
12	8.2	M	M1	Allo, unrelated (TBI, Cy)	Alive (64)	Normal
13	6.4	M	M2	Chemotherapy	Alive (40)	ND
14	5.8	M	M2	Chemotherapy	Alive (20)	t(8;21)
15	10.0	M	M2	Chemotherapy	Dead after relapse (23)	t(9;22), dupMLL
16	6.9	F	M2	Chemotherapy	Dead after relapse (27)	t(8;21)

Abbreviation: M, male; F, female; FAB, French-American-British classification; Auto, autologous hematopoietic stem cell transplantation; Allo, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Bu-Cy, busulfan, cyclophosphamide; Bu-topo, busulfan, topotecan; BEA, busulfan, etoposide, cytosine arabinoside; Bu-Cy-ATG, busulfan, cyclophosphamide, antithymoglobulin antibody; TBI-Cy, total body irradiation, cyclophosphamide; TRM, transplantation related mortality; ND, not done

명, M6 1명, M7 2명이었으나, Auto-HSCT군과 항암제 단독치료군은 모두 FAB M2형이었다(Table 1).

2) 치료방법에 따른 생존율

환자의 추적관찰 기간은 최소 9개월에서 최대 75개월로 중위 값은 34.3개월이었다. 전체환자의 평균생존기간은 63.1 ± 6.8 개월, 3년 EFS는 $73.4 \pm 11.5\%$ 이었다(Fig. 2). 항암제 단독치료를 시행한 환자는 4명으로 3년 EFS는 $33.3 \pm 27.2\%$ 이었다. Allo-HSCT를 받은 환자는 7명이었으며 3년 EFS는 $71.4 \pm 17.1\%$ 이었다. Auto-HSCT를 시행 받은 환자는 5명으로 모두 무병 생존하고 있다. 세 가지 치료군에 따른 EFS는 로그-순위법에 의해 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.24$) (Fig. 3). 그러나 항암제 단독치료군과 Auto-HSCT 치료군의 EFS를 비교한 경우 통계적으로 유의한 차이가 있었으며 ($P=0.04$), Auto-HSCT 치료군과 Allo-HSCT 치료군의 EFS는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았

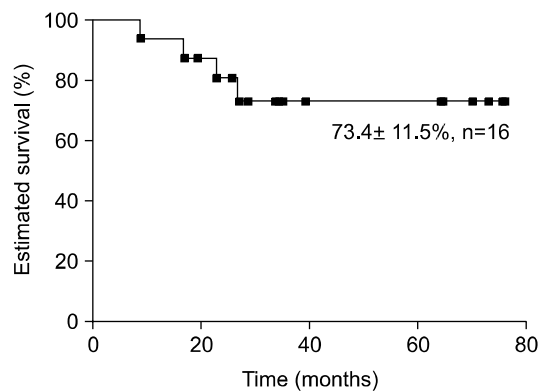


Fig. 2. Event-free survival for 16 patients.

다($P=0.21$).

항암제 단독치료와 Auto-HSCT 치료를 시행한 환자군이 모두 FAB M2형이기 때문에 Allo-HSCT 치료를 시행한 환자 군에서 FAB M2형인 환자들과 EFS를 비교하였다. FAB M2형 환자의 추적관

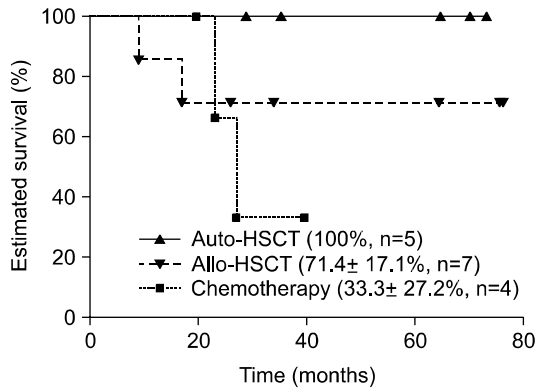


Fig. 3. Event free survival of three group patients. Abbreviation: Auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation; Allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

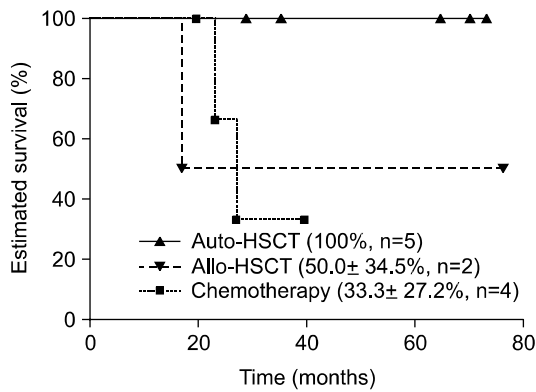


Fig. 4. Event free survival of three group patients in FAB M2 type. Abbreviation: Auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation; Allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

찰 중위값은 35.6개월이었으며, 세 군 간의 EFS는 통계적으로 차이가 없었다($P=0.16$) (Fig. 4). Allo-HSCT 시행 환자 중 FAB M2 형인 환자 2명과 Auto-HSCT를 시행한 환자를 비교한 결과 역시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.11$).

3) 이식 후 합병증

자가 및 동종 조혈모세포이식을 시행 받은 환

Table 2. Morbidity of Complications in Auto-HSCT and Allo-HSCT

	Auto-HSCT	Allo-HSCT	<i>P</i> -value
	(n=5)	(n=7)	
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	
Bacteremia	1 (20)	1 (14.3)	0.79
Fever	0 (0)	2 (28.6)	0.19
Skin lesion	0 (0)	3 (42.9)	0.09
GI toxicity	2 (40)	5 (71.4)	0.28
Liver toxicity	2 (40)	3 (42.9)	0.92

Abbreviation: Auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation; Allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

자의 합병증 이환율을 Table 2에 나타내었다. 발열이나 피부발진의 경우 ECOG-CTC 3단계 이상인 환자가 Auto-HSCT군에서 없었으나, Allo-HSCT군에서는 7명 중 발열이 2명(28.6%), 피부발진이 3명(42.9%)에서 나타났고, 장관독성과 간독성의 이환율 역시 Allo-HSCT 치료군에서 Auto-HSCT 치료군 보다 높게 나타났다. 그러나 카이스퀘어범을 이용하여 분석한 결과는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2). 급성 GVHD에 대한 Glucksberg 임상등급 역시 Auto-HSCT군에서는 모두 0등급이었으나 Allo-HSCT 군에서는 4명이 3등급으로 높게 나타났다. 균혈증은 각 군에 1명씩 있었고 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 (Table 2), Auto-HSCT 후 균혈증이 있던 환자는 호전되어 생존해 있으나, Allo-HSCT 후 균혈증을 보인 환자는 사망하였다. 조혈모세포이식 후 보이는 합병증 이환율은 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나 Allo-HSCT 환자에서 전반적으로 높게 나타났다.

고 찰

Auto-HSCT는 AML의 관해 이후 치료를 향상시키는 방법 중에 하나로 보고되고 있으며^{9,12}. Allo-HSCT에 비해 치료관련 부작용이나 사망률을 낮

출 수 있는 장점이 있다. 이에 Auto-HSCT와 Allo-HSCT 그리고 항암제 단독치료를 시행한 AML 환자에 대한 치료성적에 대하여 많은 연구가 발표되었다. 보고자에 따라 Allo-HSCT와 Auto-HSCT의 장기생존율에 차이가 없으며 항암제 단독치료 보다는 유의하게 높은 장기생존율을 보고하기도 하였고^{8,13,14}, Auto-HSCT의 높은 재발률로 항암제 단독치료와 비슷한 치료효과를 나타내는 것을 보고하기도 하였다⁵. 그리고 최근 많은 연구에서 위험군에 따른 Auto-HSCT나 Allo-HSCT의 치료효과에 대하여 보고하고 있으며, 이에 대한 고려가 필요한 것으로 알려져 있다^{6,12,15}.

여러 연구결과에서 Auto-HSCT를 시행한 경우 장기생존율을 40~70%보고하고 있으며, 이식관련 사망률을 5~15%까지 보고하고 있다¹². 그러나 본 연구에서는 Auto-HSCT를 시행한 5명 모두 재발없이 무병생존하고 있다. 이에 대한 원인 중 하나로 Auto-HSCT와 항암제 단독치료를 받은 환자가 모두 예후가 좋다고 알려져 있는 FAB M2형이라는 것이다^{15~17}. 반면에 Allo-HSCT를 시행 받은 환자군에는 FAB M2형 2명 이외에 FAB M1이 2명, M6형이 1명, M7형이 2명이었다. Auto-HSCT 치료군에는 예후가 좋은 조직형 환자만 있고 Allo-HSCT치료군에 예후가 좋지 않은 환자가 포함되어 본 연구와 같은 결과가 나왔을 수 있다고 사료된다.

이런 결과는 최근에 위험군에 따라 Allo-HSCT나 Auto-HSCT 치료 방법을 선택하는 것이 필요하다는 연구결과와 비슷하다. AML의 위험요인으로 나이, 성별, 진단 당시 총백혈구수, FAB 조직형, 병의 진행 상태, 조혈포세포이식의 종류 그리고 이식 전처치 등으로 보고 하고 있으며, 이중에서도 조직형에 따른 분류나 세포유전학적인 요소가 중요한 것으로 발표되고 있다⁶. 특히 t(15,17), t(8,21) 그리고 inv(16)가 있는 경우 예후가 좋은 군으로 볼 수 있으며, Auto-HSCT로 장기생존율 70~80%까지 보고하였다^{6,12}. 예후가 좋은 군에서는 Allo-HSCT보다 Auto-HSCT를 시행하는 경우에 더 높은 장기생존율을 보고하고 있다¹². 이런 결과는

본 연구에서 Auto-HSCT를 시행 받은 환자들이 모두 생존해 있는 것을 설명할 수 있는 단서가 될 수 있다. t(8,21)은 주로 FAB M2에서 많이 발견되며 전반적으로 FAB M2형이 예후가 좋은 것으로 되어있어, Auto-HSCT가 FAB M2인 대상환자에 효과적이었을 것으로 사료된다.

t(15;17), inv(16), t(8;21) 등의 세포유전학적 이상이 있는 경우 치료에 비교적 잘 반응하며 예후가 좋은 반면 dupMLL이나 BCR/ABL 등 염색체 이상은 AML 치료의 불량한 예후로 알려져 있다^{18,19}. 이에 세포유전학적인 이상에 따른 생존률의 차이를 알아보려고 하였으나, 대상환자에서 t(8;21)을 보이는 환자가 5명, dupMLL은 3명, t(9;22)는 1명, 45XX, del(8)이 1명으로 세포유전학적 이상에 따른 환자 개체수가 적어 치료에 따른 통계적 차이를 알아볼 수 없었다. 대규모의 연구를 통해 각 군의 규모가 많아진다면, 세포유전학적 이상에 따른 보다 정확한 분석이 가능할 것으로 판단된다. 그리고 AML에서 t(9;22)를 보이는 환자는 1% 미만으로 매우 드물다고 알려져 있으며, 본 연구에서 t(9;22)를 보인 환자는 만성골수성백혈병의 모구성 발증(blast crisis)과는 달리 비장비대나 호염기구 증가를 보이지 않았으며 말초혈액검사와 골수조직검사 그리고 항암제치료 후 검사들을 통하여 AML로 진단하였다^{20,21}. 역전사효소핵산중합반응(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)을 통하여 major BCR/ABL을 확인 할 수 있었다.

Auto-HSCT는 Allo-HSCT에 비해 재발률은 높은 반면, GVHD나 이식관련 사망률이 낮은 장점이 있다⁵. 본 연구에서 치료 방법에 따른 합병증 이환율의 차이를 알아보기 위해 균혈증, 발열, 피부 발진, 장관독성, 간독성에 대하여 알아보았다. 본 연구결과는 이전부터 알려진 바와 같이 Auto-HSCT 치료군이 Allo-HSCT 치료군에 비하여 전반적으로 합병증의 이환율이 낮게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 각 치료군의 대상 환자 수가 적기 때문으로 판단된다.

본 연구는 의무기록을 분석한 후향적 연구이며,

무작위 통제 연구(randomized controlled study)가 아니므로, 치료자의 주관적 방침이 개입되어 환자의 치료와 예후에 영향을 줄 수 있다는 제한점을 갖고 있으나, 관해유도와 2번의 공고요법까지 완전관해상태를 유지했던 환자만을 대상으로 분석하여 그 결과에 있어 타당성을 가질 수 있을 것으로 생각한다. 본 연구에서 Auto-HSCT와 Allo-HSCT 두 군 간에 FAB 분류에 따른 유형과 세포유전학적 이상 소견의 고른 분포가 이루어지지 않았다. 이러한 소견들은 각 군의 환자 임상 소견이 균등하게 배정되지 않았다는 가능성을 시사할 수 있다. 그러나 최근 많이 연구되고 있는 위험군에 따른 선택적 치료와 같이, 본 연구에서도 FAB M2형의 조직형을 가진 환자에서 Auto-HSCT가 효과적일 수 있음을 볼 수 있었다. 조혈모세포이식으로 인한 부작용은 대상 환자 수가 적어 유의한 차이를 보이지 않았지만, 전반적으로 Auto-HSCT가 Allo-HSCT 보다 부작용이 적은 것을 알 수 있었다. 그러나 대상 환자가 적어 효과적인 분석을 할 수 없었기 때문에, 향후 연구 대상군을 확충하거나 또는 대규모의 전향적 연구를 기획함으로써 소아AML 환자에 있어 auto-HSCT가 효과적인 대상을 좀더 면밀하게 파악할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목적: 소아 급성골수성백혈병에서는 동종조혈모세포이식이 가장 효과적인 치료로 알려져 있으나, 적합한 조혈모세포 공여자가 없는 경우 자가조혈모세포이식이 고려될 수 있다. 그러나 자가조혈모세포이식의 치료효과에 대하여 연구자마다 상이하게 보고하고 있다. 이에 적합한 공여자가 없는 경우 시행한 자가조혈모세포이식의 치료효과에 대하여 연구하고자 한다.

방법: 2000년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원 소아과에서 진단받은 15세 미만의 급성골수성백혈병 환자를 대상으로 하였다. 각 대상자는 관해유도치료 및 공고요법을 받은 후 관해상태에

서 적합한 공여자가 있는 경우 동종조혈모세포이식을, 적합한 공여자가 없는 경우 자가조혈모세포이식 또는 항암제 단독치료를 시행하였다. 무사건 생존율의 계산은 카프란-마이어 법을 사용하였고, 각 군의 생존율의 비교에 로그-순위 법을 이용하였다.

결과: 관해유도치료 및 공고요법 후에도 관해상태를 유지한 대상 환자는 16명이었다. 환자는 동종조혈모세포이식군(n=7), 자가조혈모세포이식군(n=5) 그리고 항암제 단독치료군(n=4)으로 나누었다. 각 군의 3년 무사건생존율은 다음과 같다: 동종조혈모세포이식군, 71.4±17.1%; 자가조혈모세포이식군, 100%; 항암제 단독치료군, 33.3±27.2%. 자가조혈모세포이식군의 무사건생존율은 항암제 단독치료군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있었다(P=0.04). 자가조혈모세포이식군과 동종조혈모세포이식군은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.21).

결론: 공고요법까지 관해 상태를 유지한 소아 급성골수성백혈병 환자에서 적절한 공여자를 찾기 어려운 경우, 자가조혈모세포이식술이 항암제 단독치료보다 효과적이며, 동종조혈모세포이식과 비교하였을 때 차이를 보이지 않았다.

참 고 문 헌

1. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006;107:2099-107
2. Gale RP, Foon KA. Therapy of acute myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1987;24:40-54
3. Kobayashi T, Miyawaki S, Tanimoto M, Kuriyama K, Murakami H, Yoshida M, et al. Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. The Japan Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:204-13
4. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a

- review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005; 19:2101-16
5. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97:56-62
 6. Martins C, Lacerda JF, Lourenco F, Carmo JA, Lacerda JM. Autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Factors influencing outcome. A 13 year single institution experience. *Acta Med Port* 2005;18:329-37
 7. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1998;101: 130-40
 8. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995;332:217-23
 9. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. *Blood* 1998;92:1073-90
 10. Prentice HG, MacDonald ID, Hamon MD. Understanding the mechanism of cure of acute myeloid leukemia by allogeneic bone marrow transplantation: toward the application of interleukin-2 in autologous bone marrow transplantation. *J Hematother* 1994;3: 47-50
 11. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gadner H, Sawatzki DB, et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. AML-BFM Study Group. *Leukemia* 2001;15:348-54
 12. Linker CA. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:731-8
 13. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JK, Gray RG, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 1998; 351:700-8
 14. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998;339:1649-56
 15. Lowenberg B. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14:65-75
 16. Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, Behm FG, Gresik MV, Steuber CP, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood* 1999;94:3707-16
 17. Chang M, Raimondi SC, Ravindranath Y, Carroll AJ, Camitta B, Gresik MV, et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. *Leukemia* 2000;14:1201-7
 18. Mitterbauer-Hohendanner G, Mannhalter C. The biological and clinical significance of MLL abnormalities in haematological malignancies. *Eur J Clin Invest* 2004;34 Suppl 2:12-24
 19. 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. Pediatric Oncology Group. *N Engl J Med* 1996;334:1428-34
 20. Keung YK, Beaty M, Powell BL, Molnar I, Buss D, Pettenati M. Philadelphia chromosome positive myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia-retrospective study and review of literature. *Leuk Res* 2004;28:579-86
 21. Paietta E, Racevskis J, Bennett JM, Neuberg D, Cassileth PA, Rowe JM, et al. Biologic heterogeneity in Philadelphia chromosome-positive acute leukemia with myeloid morphology: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia* 1998;12:1881-5