

소아 급성백혈병에서 CD33 및 CD34의 발현이 갖는 임상적 의의

연세대학교 의과대학 소아과학교실, ¹중앙대학교 의과대학 소아과학교실

김남균 · 최성열 · 원성철¹ · 권승연 · 한정우 · 유철주

Clinical Implication of CD33 or CD34 Expression in Childhood Acute Leukemia

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

Department of Pediatrics, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine,
¹Department of Pediatrics, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose: It has been thought that cluster of differentiation (CD) presented on the surface of leukemic blast associated with the prognosis in childhood acute leukemia. However, the relationship between CD33 or CD34 presentation on leukemic cells and the prognosis in childhood leukemia has not fully established. **Methods:** Seventy-six patients who were diagnosed with acute leukemia in the Department of Pediatrics, Yonsei University Medical Center were enrolled. All patients were analyzed retrospectively. CD33 expression in acute lymphocytic leukemia (ALL) as well as CD34 presentation in ALL and acute myeloid leukemia (AML) were analyzed. 3-year-event-free-survival (EFS) was calculated according to whether those antigens were expressed or not. Kaplan-Meier curve was generated to compare EFS. A *P*-value less than 0.05 were regarded as statistically significant. **Results:** Fifty-eight and eighteen patients were ALL and AML, respectively. EFS for ALL was 81±5.2% and EFS for AML was 61±11.5%. 3-year-EFS of AML with and without CD34 expression was 83.3±15.2% and 46.7±15.4%, respectively (*P*=0.164). In ALL, 3-year-EFS was 80.7±8.9% and 78.8±7.2% in group with CD34 negative and positive (*P*=0.998). 84.8±5.4% and 60±15.5% 3-year-EFS was shown in the ALL patient with CD33 present or absent (*P*=0.079). **Conclusion:** According to data, expression of CD33 revealed relatively low EFS in ALL and CD34 expression of AML in children might contribute to decrease the rate EFS, however these findings were not statistically different. Also, there is no difference in EFS between CD34 expressing and non-expressing ALL. We conclude even though CD33 expression in ALL and CD34 expression in AML have a tendency to influence to poor prognosis, it is necessary to study a larger number of cohort for evaluation of relationship between CD33 present in ALL, CD34 present in AML and prognosis. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2007;14:176~182)

Key Words: Leukemia, CD33 antigen, CD34 antigen, Child, Treatment outcome

책임저자 : 유철주, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세의료원 연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2060, Fax: 02-393-9118, E-mail: cj@yuhs.ac

서 론

세포표면물질(Cluster of Differentiation, CD)은 조혈모세포의 백혈구 분화 과정 중에 특징적으로 세포 표면에 나타나는 고유의 항체 이다^{1,2)}. CD34는 미분화 조혈모세포의 세포막 표면에 발현되는 당단백질로 CD34를 발현하는 조혈모세포는 자가 증식 및 다른 모든 계열의 혈액세포로 분화하는 특성을 가지고 있으며 CD34는 작은 혈관의 내피 세포, 배아섬유모세포(embryonic fibroblast)등의 세포에도 선택적으로 발현하는 것으로 보고되고 있다^{3,4)}.

1997년 Nicola Cascavilla 등은 소아 급성림프구성백혈병(Acute Lymphocytic Leukemia, ALL)에서 CD34가 발현하는 경우 비교적 좋은 예후를 보였으며 성인 ALL의 경우 CD34의 발현 유무와 예후는 특별한 상관관계를 보이지 않았다는 보고를 한 바 있다⁵⁾. 성인 급성골수성백혈병(Acute Myeloid Leukemia, AML)의 경우 몇몇 연구에서 CD34의 발현이 나쁜 예후와 관련이 있다는 보고가 있으나 이는 아직까지 소아 AML에서는 충분한 연구가 진행되지 못하고 있는 실정이다^{6,7)}. 골수구성 표지자(myeloid marker)인 CD33이 ALL의 예후에 미치는 영향은, 1987년 성인에서의 연구자료가 발표된 이후⁸⁾, 소아의 ALL에서 어떠한 예후의 차이를 보일지에 대한 연구들이 1990년대부터 진행되어왔으며 Children's Cancer Group (CCG)를 중심으로 예후인자로서 별다른 의미가 없다는 그룹과^{9~11)} Austrian Pediatric Oncology Group (APOG)를 중심으로 한 나쁜 예후인자로서 작용한다는 연구 결과를 발표하고^{12,13)} 있는 그룹으로 나뉘어 아직까지 논란의 여지가 남아있는 실정이다¹⁴⁾. 따라서 본 연구에서는 소아의 급성백혈병에 있어서 CD34의 발현이 예후에 미치는 영향 및 소아 ALL에서 CD33의 발현에 따른 예후의 차이에 대해 후향적 분석을 시행해 보았다.

대상 및 방법

1) 대상

본 연구는 연세대학교 세브란스병원 단일기관에서 진행되었으며 2002년부터 2005년까지 입원하여 급성백혈병으로 진단받고 치료받은 76명의 소아 환자를 대상으로 시행 하였다. 전체 환자 중 ALL 환자가 58명, AML 환자가 18명이었다.

2) 방법

모든 대상 환자들을 후향적으로 면밀히 분석했으며 자료 분석은 2004년 7월 이전의 환자의 경우 서면으로 이루어진 의무기록을 통해 환자의 정보를 얻어 시행하였고 2004년 7월 이후의 환자는 전자차트 기록이 있는 데이터베이스를 참고하여 환자 정보를 얻어 시행하였다.

ALL 및 AML 환자에서 CD34의 발현 여부를 조사하였고 CD34 발현 여부에 따른 환자간의 무사건생존율(event-free-survival, EFS)의 차이를 비교하였다. ALL 환자에서는 CD33의 발현 여부를 추가로 조사하여 발현 여부에 따른 EFS의 차이를 분석하였다. 백혈병 세포에 발현되는 CD항원은 Fluorescence Activated Cell Sorter를 사용하여 분석하였으며 기기는 Beckman Coulter® (Fullerton, CA, USA)를 이용하여 검사하였고 생존율은 EFS를 구하였으며 사건은 사망이나 재발로 정의하였다. 카플란-마이어 법을 사용하여 생존율을 구하였으며 CD항원의 유무에 따른 환자군간 EFS의 차이를 비교하기 위하여 로그순위법을 통한 단일변수 분석을 시행하였다. P값이 0.05이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1) 대상 환자군의 특성

연구 기간 동안 연세대학교 세브란스병원에서 급성백혈병으로 진단받고 치료받은 소아 환자는

모두 76명으로 이 중 남아가 44명, 여아가 32명이었다. ALL으로 진단받은 환자는 모두 58명으로 남자 환아와 여자 환아는 각각 33명과 25명이었다. AML을 진단받은 18명은 각각 11명과 7명의 남녀 비를 보였다. AML 환자에서는 CD34 양성을 보이는 환자가 12명으로 전체 AML 환자의 66.6% 정도를 차지하고 있었고 ALL 환자에서 CD34 양성을 보인 환자는 35명으로 전체의 60.3%였으며 CD33 양성인 환자는 20명으로 전체 ALL 환자의 34.5%를 차지하고 있었다(Table 1).

추적관찰 기간의 중간 평균값(median follow up period)은 2.2년 이였고 치료 이후 최단 0.1년에서 최장 4.5년까지 추적관찰을 하였다. 본 연구에 대상으로 선정된 모든 소아 ALL 환자들의 EFS는 81±5.2%였고 모든 AML 환자들의 EFS는 61±11.5%였다(Fig. 1).

2) AML 환자에서 CD34 발현에 따른 EFS의 차이

18명의 AML 환자 중 CD34의 발현을 보이지 않은 환자는 83.3±15.2%의 3년 EFS를 보였고 반면 CD34의 발현을 보인 환자의 3년 EFS는 46.7±15.4%로 CD34를 발현하지 않은 환자들에 비해

상대적으로 낮은 3년 EFS를 나타내는 경향을 보였다. 그러나 이는 P값이 0.164로 통계적으로 의미 있는 결과는 아니었다(Fig. 2).

3) ALL 환자에서 CD34 발현에 따른 EFS의 차이

ALL 환자에 있어서 CD34의 발현여부에 따른 EFS는 Fig. 3에 정리되어 있듯이 두 군 간에 별다른 차이를 보이지 않았다. CD34 양성을 보인 ALL 환자들의 3년 EFS는 78.8±7.2%였으며 CD34 음성을 보인 ALL 환자들의 3년 EFS는 80.7±8.9%로

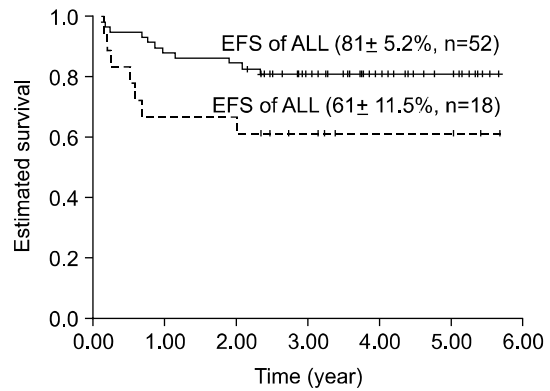


Fig. 1. Event-free survival for acute lymphocytic and acute myeloid leukemia patients. ALL: acute lymphocytic leukemia. Abbreviation: AML, acute myeloid leukemia; EFS, event-free survival.

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

Parameter	Number (%)
Total	76
Male/female	44/32
ALL*	33/25
AML†	11/7
AML patients total	18
CD34 positive	12 (66.6)
CD34 negative	6 (33.4)
ALL patients total	58
CD34 positive	35 (60.3)
CD34 negative	23 (39.7)
CD33 positive	20 (34.5)
CD33 negative	38 (65.5)

*ALL, acute lymphocytic leukemia;

†AML, acute myeloid leukemia

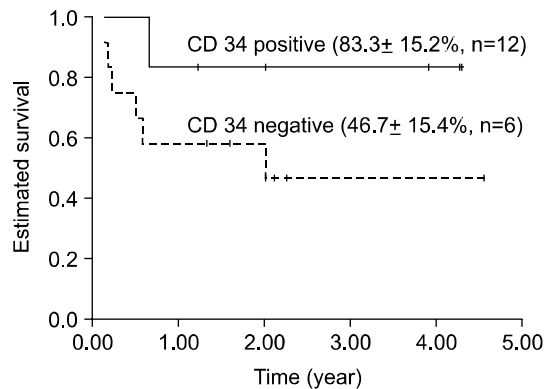


Fig. 2. Event-free survival for acute myeloid leukemia according to CD34 presentation (P=0.164).

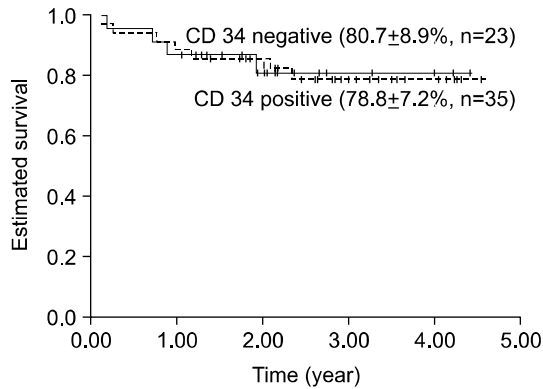


Fig. 3. Event-free survival for acute lymphocytic leukemia according to CD34 presentation ($P=0.957$).

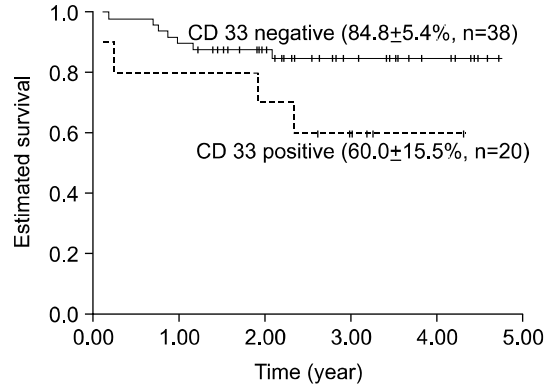


Fig. 4. Event-free survival for acute lymphocytic leukemia according to CD33 presentation ($P=0.079$).

CD34 양성 환자군과 별다른 차이를 보이지 않았다($P=0.957$).

4) ALL에서 CD33 발현에 따른 EFS의 차이

CD33 발현에 따른 ALL 환자의 3년 EFS는 CD33 양성인 환자들과 음성인 환자들에서 각각 $60 \pm 15.5\%$ 와 $84.8 \pm 5.4\%$ 를 보여 CD33 음성인 ALL 환자의 EFS가 다소 높은 양상을 보이는 경향이 있어 보이나 통계적인 유의한 차이는 없었다($P=0.079$, Fig. 4).

5. CD33 및 CD34의 발현과 예후인자와의 상관관계

ALL 환자에서 CD33 및 CD34의 발현에 따른 진단 당시의 일반혈액검사의 백혈구 수치를 조사해 본 결과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. AML 환자에서도 CD34의 발현여부가 진단 당시 백혈구 수치와 서로 상관관계를 보이지 않았다. ALL 환자를 진단 당시의 나이와 백혈구 수치로 고위험군과 저위험군으로 분류하였을 때 ALL 환자에서 CD34의 발현 여부와 고위험군과의 상관관계는 없었다.

고 찰

성인 AML에서 백혈병 세포 표면에 CD34가 발현될 경우 강력한 항암 치료에도 반응을 하지 않으며 완전관해에 도달하지 않는다는 보고가 있었다¹⁵⁾. 또한 anthracyclin과 cytarbine을 근간으로 하는 복합 항암요법을 시행하여도 CD34 양성인 AML의 경우 완전관해 이후 재발하는 경우가 많으며 이는 CD34 양성 AML에서 보다 많은 미세잔존암(minimal residual disease)을 보이기 때문으로 알려져 있다¹⁶⁾. CD34는 조혈모세포의 표면에 발현되는 특이 항체로, CD34 양성을 보이는 AML의 경우 조혈모세포에서 다른 정상 세포로 분화되는 과정에서 백혈병 세포로 잘못 분화되는 과정(leukemia-initiating event) 겪는 조혈모세포의 특성을 지닌 백혈병 세포가 존재할 가능성을 시사한다. 이는 CD34 양성 AML이 CD34 음성 AML에 비해 좀 더 원시세포(primitive cell)의 특성을 보이며 그에 따라 항암제에 대한 불응성이 높을 수 있음을 의미한다¹⁷⁾. 본 연구에서는 CD34를 발현하는 AML 환자에서 비교적 낮은 생존율을 보였으나(Fig. 2, $83.3 \pm 15.2\%$ VS $46.7 \pm 15.4\%$) 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했다($P=0.164$). 이는 18명이라는 적은 환자군을 대상으로 조사하

여 충분한 통계적 유의성을 얻지 못한 것으로 여겨진다. 물론 성인의 경우에도 CD34의 발현과 AML의 예후에 상관관계가 없다는 보고도 있어¹⁸⁾ 아직 논란의 여지가 남아있는 상태며 소아에서 역시 아직 충분한 연구가 이루어진 것이 아니므로 향후 추가적인 대규모의 연구가 진행되어야 할 것으로 여겨진다.

성인 ALL에서 백혈병 세포에 CD34가 발현된 경우 그렇지 않은 경우에 비해 생존율의 유의한 차이가 없었으며 소아 ALL에서는 AML과는 상반되게 CD34의 발현이 좋은 예후와 관련이 있음이 발표된 적이 있다⁵⁾. 이와는 달리 면역표현형상 전-B 세포(Pre-B cell) ALL에서 CD34를 표면항체로 보이는 경우가 많으며 이 표면항체의 발현은 예후와 상관이 없음이 보고된 바도 있다.¹⁹⁾ 결과에서 언급된 바와 같이 본 연구에서 소아 ALL 환자에서는 CD34 발현에 따른 EFS가 CD34 양성군에서 78.8±7.2%, CD34 음성군에서 80.78.9%로 차이가 없음을 알 수 있었으며($P=0.957$) 임상적으로 중요한 의미를 갖지 않을 것으로 생각되었다.

ALL에서 골수구성 표지자인 CD33의 발현과 예후와의 관계는 아직도 논란의 여지가 남아있다^{9~13)}. 성인의 경우 ALL에서 CD33의 발현이 나쁜 예후 인자로 인식되고 있으나 소아에서는 특별한 차이를 찾지 못했다는 보고가 있었으며²⁰⁾, 1999년 Den Boer 등은 CD33의 발현이 소아 ALL의 나쁜 예후와 관련이 있다는 연구 보고를 하였고 그 원인을 생체 외(in vitro) 실험을 통하여 CD33양성 군에서 여러 항암제에 대한 저항성이 있음을 밝혀 증명한 바 있다.²¹⁾ 그러나 그 저항성의 정도가 이미 현재 시행하고 있는 강력한 항암 치료로 쉽게 극복될 수 있는 정도일 뿐 아니라 CD33양성을 보이는 ALL의 경우 최근 들어 CD33 단클론항체(gemtuzumab ozogamicin)를 통한 치료 방법들이 활발하게 연구 중이다²²⁾. 이는 주로 치료도중 재발한 환자 및 골수 이식 이후에 재발한 환자군에서 연구중이며²³⁾ 재발 후 CD33 단클론항체 단독 요법으로도 관해를 유도한 사례가 발표된 바 있다²⁴⁾. 뿐만 아니라 급성전골수성백혈병

환자에서 자가 말초 조혈모세포 수득 시 CD33 단클론항체를 이용하여 생체 내 암세포 제거(in vivo purging)를 시행하여 성공적으로 자가 조혈모세포 수득 및 이식을 시행하는²⁵⁾ 등 다양한 분야에서 CD33 단클론항체의 사용이 연구되고 임상에서 사용되고 있다. 따라서 본 연구에서는 ALL에서 CD33 양성인 환자군과 CD33 음성인 환자군간에 EFS는 각각 60±15.5%와 84.8±5.4%로 상대적으로 CD33 양성인 환자군에서 좋지 않은 예후를 보이는 경향을 보였으며 이 연구 이외에도 다른 여러 연구에서 언급되었던 골수구성 표지자를 발현하는 ALL이 상대적으로 나쁜 예후를 보인다는 보고는 점차 단클론항체 치료를 통하여 그 차이를 줄여갈 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 단일기관에서 4년간 진단하고 치료한 환자들을 대상으로 후향적 분석을 시행하여 백혈병 세포의 표면에 발현되는 표면항체 중 CD34 및 CD33의 유무에 따른 3년 EFS의 차이를 분석하였다. 전체 76명의 환자를 분석하였으며 기존에 ALL의 예후 인자로 잘 알려져 있는 진단 당시의 연령 및 일반혈액검사에서의 백혈구 수치는 ALL에서 CD33 및 CD34의 발현과 상관관계를 보이지 않았으며 AML에서도 CD34의 발현과 진단 당시의 백혈구 수치는 서로 상관관계를 보이지 않았다. 그러나 AML에서 CD34의 발현이 나쁜 예후인자로 작용하는 경향이 있음을 확인하였고 ALL의 경우 CD34의 발현과 예후가 서로 상관관계가 없음을 확인하였다. 또한 ALL의 경우 CD33의 발현이 상대적으로 나쁜 예후와 관련이 있는 경향을 보임을 확인하였다. AML에서 CD34의 발현 및 ALL에서 CD33의 발현은 아직 논란의 여지가 있으나 충분한 연구가 진행된다면 하나의 예후 예측 인자로서 임상에서 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각된다. 이를 위해서는 향후 여러 기관에서 전향적으로 많은 환자들을 포함한 연구를 시행하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적: 백혈병 세포 표면에 발현되는 세포표면물질(Cluster of Differentiation, CD)은 소아 급성백혈병에서 예후인자로서 의미를 가질 것이라는 여러 연구가 진행되어 왔다. 그러나 아직 CD33이나 CD34 등의 세포표면물질이 소아 급성백혈병에서 예후인자로서 어떠한 의미를 갖는지에 대해서 정확하게 확립되어 있지는 않는 상태이다.

방법: 2002년부터 2005년까지 연세대학교 세브란스병원에 입원하여 급성 백혈병으로 진단받고 치료받은 76명의 환자들을 대상으로 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 급성림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL) 환자에서 골수구성 표지자인 CD33이 발현되는지 여부를 조사하였고 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML) 및 ALL 모두에서 CD34 발현여부를 조사했다. 각각의 CD marker의 발현에 따른 3년 무사건생존율을(event-free-survival rate, EFS) 구하였고 각 환자군의 차이를 살펴보기 위한 통계적 방법으로 카플란-마이어법 및 로그순위법을 통한 단일변수 분석을 사용하였다. *P*-값이 0.05이하인 경우에 통계적 의의가 있는 것으로 생각하였다.

결과: ALL 환자는 모두 58명, AML 환자는 모두 18명으로 전체 환자들에서 ALL 환자들의 EFS가 81±5.2%였고 AML 환자들의 EFS가 61±11.5%였다. AML에서 CD34 발현에 따른 3년 EFS의 차이는 각각 83.3±15.2%와 46.7±15.4%로 차이를 보였으나 *P*-값이 0.164로 통계학적 유의성을 보이지는 못했다. ALL 환자에서 CD34의 발현에 따른 3년 EFS의 차이는 80.7±8.9%와 78.8±7.2%로 차이를 보이지 않았다(*P*=0.998). CD33의 발현 여부에 따른 ALL 환자들의 3년 EFS의 차이는 각각 80.7±8.9%와 60.7±15.5%였다(*P*=0.079).

결론: ALL의 경우 CD33의 발현이 상대적으로 낮은 생존율을 보이며, AML에서 CD 34의 발현이 되는 환자군에서 좀 더 낮은 생존율을 보이는 경향이 보이는 것으로 보인다. 다만, ALL환자에서

CD34의 발현여부는 생존율에 영향을 미치지 못하는 것으로 보인다. 따라서, 소아의 ALL환자에서 CD33의 유무와 AML환자에서 CD34의 발현여부에 대한 대규모 연구를 시행하여 임상적으로 중요한 척도로서의 가능성을 파악하는 것이 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Zola H. Medical applications of leukocyte surface molecules--the CD molecules. *Mol Med* 2006;12: 312-6
2. Civin CI, Gore SD. Antigenic analysis of hematopoiesis: a review. *J hematother* 1993;2:137-44
3. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood* 1996; 87:1-13
4. Guo Y, Lubbert M, Engelhardt M. CD34- hematopoietic stem cells: current concepts and controversies. *Stem Cells* 2003;21:15-20
5. Cascavilla N, Musto P, D'Arena G, Ladogana S, Matera R, Carotenuto M. Adult and childhood acute lymphoblastic leukemia: clinico-biological differences based on CD34 antigen expression. *Haematologica* 1997;82:31-7
6. Chang H, Salma F, Yi QL, Patterson B, Brien B, Minden MD. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2004;28:43-8
7. Repp R, Schaeckel U, Helm G, Thiede C, Soucek S, Pascheberg U, et al. Immunophenotyping is an independent factor for risk stratification in AML. *Cytometry B Clin Cytom* 2003;53:11-9
8. Sobol RE, Mick R, Royston I, Davey FR, Ellison RR, Newman R, et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1987;316:1111-7
9. Pui CH, Behm FG, Singh B, Rivera GK, Schell MJ, Roberts WM, et al. Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy. *Blood* 1990;75:198-202
10. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Trigg ME, Tubergen DG, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1997;90:28-35

11. Putti MC, Rondelli R, Cocito MG, Arico M, Sainati L, Conter V, et al. Expression of myeloid markers lacks prognostic impact in children treated for acute lymphoblastic leukemia: Italian experience in AIEOP-ALL 88-91 studies. *Blood* 1998;92:795-801
12. Wiersma SR, Ortega J, Sobel E, Weinberg KI. Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Engl J Med* 1991;324:800-8
13. Fink FM, Koller U, Mayer H, Haas OA, Grumaver-Panzer ER, Urban C, et al. Prognostic significance of myeloid-associated antigen expression on blast cells in children with acute lymphoblastic leukemia. The Austrian Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:340-6
14. Sobol RE, Bloomfield CD, Royston I. Immunophenotyping in the diagnosis and classification of acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med* 1988; 8:151-62
15. Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, Burke PJ, Karp JE, Piantadosi S, et al. Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia: the significance of the stem-cell glycoprotein CD34 (My10). *Br J Haematol* 1990; 76:340-7
16. van Rhenen A, Feller N, Kelder A, Westra AH, Zweegman S, van der Pol MA, et al. High stem cell frequency in acute myeloid leukemia at diagnosis predicts high minimal residual disease and poor survival. *Clin Cancer Res* 2005;11:6520-7
17. Warner JK, Wang JC, Hope KJ, Jin L, Dick JE. Concepts of human leukemic development. *Oncogene* 2004;23:7164-77
18. Ciolli S, Leoni F, Caporale R, Pascarella A, Salti F, Rossi-Ferrini P. CD34 expression fails to predict the outcome in adult acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1993;78:151-5
19. Mi Y, Bian S, Chen G. Study on the expression of myeloid markers and CD34 antigen in adult acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 1999;20:76-8
20. Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD. Review of the incidence and clinical relevance of myeloid antigen-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1991;5:637-45
21. Den Boer ML, Kapaun P, Pieters R, Kazemier KM, Janka-Schaub GE, Veerman AJ. Myeloid antigen co-expression in childhood acute lymphoblastic leukaemia: relationship with in vitro drug resistance. *Br J Haematol* 1999;105:876-82
22. Zwaan CM, Reinhardt D, Jurgens H, Huisman DR, Hahlen K, Smith OP, et al. Gemtuzumab ozogamicin in pediatric CD33-positive acute lymphoblastic leukemia: first clinical experiences and relation with cellular sensitivity to single agent calicheamicin. *Leukemia* 2003;17:468-70
23. Cotter M, Rooney S, O'Marcaigh A, Smith OP. Successful use of gemtuzumab ozogamicin in a child with relapsed CD33-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;122:687-8
24. Swords R, Hayden PJ, Molloy K, Lawlor M, Browne PV, Murphy PT. Successful induction of molecular remission with single-agent anti-CD33 antibody (gemtuzumab ozogamicin) in chemotherapy-refractory relapse of acute myeloid leukaemia post-BMT. *Eur J Haematol* 2004;73:450-1
25. Muta T, Kato K, Oku S, Nawata R, Takase K, Henzan H, et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells in an acute promyelocytic leukemia patient after gemtuzumab ozogamicin. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:287-8