

소아 급성골수성백혈병에서 조혈모세포 근원에 따른 이식 성적 비교

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 화순전남대병원 조혈모세포이식센터

이혜령 · 한동균 · 백희조 · 김영옥 · 김석주 · 송은송 · 국 훈 · 황태주

Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Myelogenous Leukemia: Relevance of the Stem Cell Source to the Transplant Outcome

Hye Ryoung Yi, M.D., Dong Kyun Han, M.D., Hee Jo Baek, M.D., Young Ok Kim, M.D., Seok Joo Kim, M.D., Eun Song Song, M.D., Hoon Kook, M.D. and Tai Ju Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Blood & Marrow Transplantation Center, Chonnam National University Hwasun Hospital, Gwangju, Korea

Background: Postremission therapy is critical for achieving long-term survival in the patients with acute myelogenous leukemia (AML). Allogeneic bone marrow transplantation during the first complete remission (CR) with using a HLA-identical sibling donor may offer the best chance for long-term leukemia-free survival. The patients without matched siblings have several treatment options. The aim of this study was to compare the clinical outcomes after matched sibling transplantation (MST), unrelated stem cell transplantation (non-MST), or autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) as a postremission therapy for children with AML.

Methods: Thirty four hematopoietic stem cell transplantations (SCT) in 32 children with AML were performed between June, 1996 and December, 2004. Two patients who failed at prior APBSCT underwent a 2nd unrelated transplantations. The disease status at the time of transplantation, the conditioning regimen, prophylaxis for graft-versus-host disease (GVHD), the incidence of GVHD, complications, the cause of death, the over-all survival and the event-free survival were retrospectively compared in relation to the stem cell sources.

Results: There were 19 males and 13 females with a median age of 8 yr 10 mo. The median follow-up was 17 mo. Twenty-eight cases were transplanted during CR1. Most (5/6) of patients other than the patients who were in CR1 were allocated in the non-MST group. APBSCT was done in 17 cases, and allo-transplants were done in 17 cases, which included MSTs in 10, matched-unrelated BM transplants in 5, haploidentical CD34+selected peripheral blood transplant in 1, and 1-antigen mismatch unrelated cord blood transplantation in 1. Acute GvHD \geq than Grade 2 was found in 20% of the MST cases vs. 85.7% in the non-MST cases ($P < .01$). The two-year cumulative relapse risks were 46.4% in the APBSCT cases, 20% in the MST cases and 31.5% in the non-MST cases. The Kaplan-Meier 2-year EFS in all cases was 55.7%: 46.3% in the APBMT cases, 80.0% in the MST cases and 68.6% in the non-MST cases, despite the higher proportion of high risk patients in the non-MST group.

접수 : 2005년 11월 3일, 수정 : 2005년 12월 5일
승인 : 2005년 12월 10일
교신저자 : 국 훈, 전라남도 화순군 화순읍 일심리 160번지
☎ 519-809, 전남대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 061-379-7693, Fax: 061-379-7697
E-mail: hoonkook@chonnam.ac.kr

Correspondence to : Hoon Kook, M.D.
Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School
160, Ilsim-ri, Hwasun-eup, Hwasun-gun, Jeonnam 519-809, Korea
Tel: +82-61-379-7693, Fax: +82-61-379-7697
E-mail: hoonkook@chonnam.ac.kr

Conclusion: This study indicated that MST was the best option for pediatric AML. For patients without matched siblings, the patients with unrelated transplants fared better, had better survival and a lower relapse rate than the APBSCT patients. However, a further prospective, randomized study that incorporates a larger number of patients and a cord blood transplant arm is necessary to definitely determine the best option for pediatric AML. (*Korean J Hematol 2005;40:242-253.*)

Key Words: Acute myelogenous leukemia, Stem cell transplantation, Stem cell source

서 론

소아 백혈병은 소아기 악성 종양 중 가장 흔하며 그 중 급성골수성백혈병은 전체 소아 백혈병의 15~20%를 차지한다. 소아 급성골수성백혈병의 치료 성적은 지난 20년 동안 지속적으로 향상되어서 75~85%가 완전관해되고 항암제 치료로 30~50%가 장기 생존한다.¹⁻³⁾ 소아 급성골수성백혈병의 치료 중 가장 흔한 실패 원인은 재발이므로, 완전관해 후 관해 상태를 유지하는 것이 중요하다. 이를 위하여 anthracycline 계열의 항암제와 cytosine arabinoside (Ara-C) 등을 이용한 수차례의 항암제 공고요법과 경우에 따라서는 항대사 약물로 유지요법을 시행해 보지만 항암제 치료만으로는 50% 미만의 생존율을 보인다.^{4,5)} 항암제나 방사선에 용량의존성으로 반응하는 백혈병에서는 기존 항암제 요법보다 훨씬 많은 고용량의 항암화학제를 투여하고 이에 수반되는 골수기능 소실을 건강한 조혈모세포의 주입으로 회복시키는 조혈모세포 이식이 효과적인 것이 밝혀져 현재 많이 시행되는 실정이다.

하지만 조혈모세포의 근원으로서 골수, 말초혈, 또한 최근에는 제대혈도 이용할 수 있고, 누구로부터 조혈모세포를 채취하는가에 따라 자がい식, 형제 및 혈연이식, 그리고 비혈연 이식 등으로 나눌 수 있다. 현재까지 소아의 급성골수성백혈병에서 가장 치료 성적이 좋다고 알려진 방법은 제1 관해 시 조직적합항원 (HLA)-일치 형제간 동종 조혈모세포이식을 시행하는 방법으로 약 60~70%에서 장기 생존을 가능케 한다고 알려져 있지만,^{6,7)} 실제로 형제간에 HLA가 일치할 확률은 각각 25%로 현재의 형제 수로는 약 30%의 환자에서만 형제간 HLA-일치 동종 조혈모세포 이식이 가능하다.

따라서 HLA가 일치하는 골수기증희망자로부터 비혈연 동종 골수이식을 실시하는 빈도가 최근 증가하고 있는데, 형제간 동종 조혈모세포 이식보다 급성 이식편대숙주반응(GVHD)의 빈도, 생착 실패율, 치료 관련

사망률 등이 높은 것으로 알려져 있다. 최근에는 제대혈에도 충분한 조혈모세포가 있다는 것이 밝혀지고, HLA의 제한을 덜 받는다는 것이 알려진 후 비혈연 제대혈 이식도 증가하고 있는 추세이다. 그러나 타인의 조혈모세포를 이식 받을 때에는 면역학적 장벽을 극복해야 한다는 문제점이 있어 관해 시 자기 자신의 골수 혹은 말초혈 조혈모세포를 채취하여 냉동보관하였다가 고용량 항암요법 후에 해동 후 주입하는 자가 조혈모세포이식도 많이 시행되고 있다. 이 경우 이식 후 생존율이 동종이식과 비슷하다는 연구 결과가 있는 반면에, 자가 이식이 항암제 치료와 생존율의 차이가 없다는 보고들도 있어서,^{6,8-10)} 급성골수성백혈병에서 일차 관해 후 HLA-일치 형제가 없는 경우에 어떤 치료를 선택해야 될지에 대해서는 현재 논란이 많다.

이에 본 저자들은 단일 병원에서 소아 급성골수성백혈병으로 조혈모세포이식을 시행 받았던 환자 34예에서 형제간 동종이식, 자가 조혈모세포이식과 비혈연 골수 혹은 제대혈 이식간의 특징과 합병증, 생존율, 사망률의 차이를 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1996년 6월부터 2004년 12월까지 전남대학교병원 소아과에서 급성골수성백혈병으로 진단 받고 조혈모세포이식을 시행한 32명(이 중 2명에서는 자がい식 후 비혈연이식을 시행하였으므로 34예)을 대상으로 성별, 진단 시 나이, 진단 시 백혈구 수, 세포유전학적 검사소견, 조혈모세포이식 전 관해상태, 공여자와의 관계, 전 처치법, GVHD의 예방법, 이식된 조혈모세포 수, 이식 후 조혈기능의 회복속도, GVHD 양상, 조혈모세포 근원에 따른 이식 성적과 재발률 및 치료에 따른 합병증 등을 후향적으로 분석하였다.

2. 항암제 치료와 조혈모세포 근원의 선택

환자가 급성골수성백혈병으로 진단된 경우 관해 유

도 요법으로 N⁴-behenoyl-1-β-D-arabinofuranosyl-cytosine 300mg/m²을 7일간, idarubicin 12mg/m²을 3일간 정주하였고, 6-TG 100mg/m²을 7일간 경구 투여하였고, 관해 후 공고요법은 한국의 다기관연구 방법을 시행하였다.¹¹⁻¹³⁾ 관해가 되면 HLA typing을 실시하여 HLA-일치 형제가 있으면 형제간 동종 골수이식을 시행하였다. HLA-일치 형제가 없는 경우 2000년 이전에는 주로 자가 말초혈 조혈모세포이식을 시행하였는데, 가동화는 2차 공고요법 후 관해 상태가 유지된 경우 3차 그리고 4차 공고요법 후 골수억제 시에 granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)를 5 μg/kg/day를 정주하였고, Fenwall CS 3000 (Baxter Healthcare Co., Deerfield, IL)을 이용하여 백혈구 분반술을 시행하였다.¹⁴⁾ 2000년 이후에는 자가 이식보다 주로 비혈연 이식을 더 시행하였는데, 6/6 HLA-일치 골수기증자가 있는 경우는 2차 공고 요법 후에 HLA-일치 비혈연 골수이식을 시행하였고, 없는 경우는 4/6 이상 HLA-일치 비혈연 제대혈이 있으면 이식을 시행하였다.

3. 이식 전처치(Table 1)

자가 말초혈 조혈모세포이식은 총 17예에서 시행되었는데 이 중 13예에서 BCVAC (BCNU 250mg/m²/day on D-9 and 200mg/m²/day on D-4; Ara-C 2.0g/m²/dose q 12hr on D-8~D-5; VP-16 200 mg/m² q 12hr on D-8~D-5; cyclophosphamide 50mg/kg/day on D-3, D-2)을 투여하였고, 3예에서는 busulfan을 기본으로 한 전처치 (busulfan 1.0mg/kg po q 6hr on D-9~D-6, VP-16 500mg/m²/day on D-5~D-4, Ara-C 100mg/m²/day on D-10~D-3)를, 나머지 1예는 cyclophosphamide 45mg/kg/day on D-6~D-5, Ara-C 100mg/m²/day on D-11~D-4, total body irradiation (TBI) 200 cGy b.i.d. on D-3~D-1를 사용하였다.

동종이식은 17예에서 시행되었는데 이 중 10예에서 BuCy (busulfan 1.0mg po or 0.8mg/kg/dose IV q 6hr on D-7~D-4; cyclophosphamide 60mg/kg/day on D-3, D-2)를, doxorubicin에 의한 확장성심근병증을 가지고 있던 3예는 fludarabine 30 mg/m²/day on D-10~D-5, busulfan 0.8mg/kg on D-6~D-5, antithymocyte globuline (ATG) 10mg/kg/day on D-4~D-1을 사용하였으며 그 중 1예는 비혈연 제대혈 이식을 시행하였다. 나머지 3예에서는 cyclophosphamide 45mg/kg/day on D-5~D-4, Ara-C 3.0g/m² q 12hr on D-6~D-4, TBI 200 cGy b.i.d. on D-3~D-1를, 마지막 1예는 아버지로 부터 CD34+선택적 haploidentical 말초혈 조혈모세포

이식을 시행한 경우로 VP-16 500mg/m²/day on D-9~D-8, cyclophosphamide 45mg/kg/day on D-6~D-5, Ara-C 3.0g/m² q 12hr on D-7~D-5, TBI 200 cGy b.i.d. on D-2~D-0를 사용하였다.

4. GVHD의 예방과 치료

동종 골수이식의 경우 혈연과 비혈연 간에 관계없이 cyclosporine과 단기간 methotrexate (MTX)를 병합하여 사용함을 원칙으로 하였고, 제대혈 이식의 경우는 cyclosporine을 단독으로 사용하였다. Cyclosporine은 이식 1일 전 5mg/kg/day, 이식일부터 1.5mg/kg/dose를 하루 두 번 정맥주사하여 혈중농도가 100~200 μg/mL를 유지하도록 용량을 조절하였다. 경구섭취가 가능해지면 경구용 제제로 바꾸어 주사용량의 3~4배에 해당하는 용량을 1일 2회 분복하도록 하였다. MTX는 이식 1일째 15mg/m²/day, 제3, 6, 11일에 10mg/m²/day를 각각 투여하였으며 MTX 투여 후 folinic acid를 투여하여 점막염 및 불안정한 골수의 파괴를 방지하였다.

5. 보존적 치료

환자들은 골수 이식 전 5~10일에 공기여과시설이 갖추어진 병실에 입원하는 것을 원칙으로 하였으며, 감염예방 목적으로 엄격하게 격리되었고, 경구용 fluconazole 또는 itraconazole을 예방적으로 사용하였다. 과립구 감소 기간 중 38°C 이상의 고열이 발생하면 Gram 양성균과 음성균 모두를 제어할 수 있는 광범위 항생제를 사용하였으며 지속적인 발열이 있는 경우 amphotericin B를 추가로 주사하였다. 동종 이식의 경우 면역 글로불린을 3개월 동안 격주로 주입하였다. 골수 기능의 신속한 회복을 위하여 G-CSF를 5 μg/kg/day 용량으로 이식 일부터 투여하여 절대중성구수가 3일 연속 1,000/μL 이상이 되면 투여를 중지하였다.

간정맥 폐쇄질환을 예방하기 위해 ursodeoxycholic acid를 복용하였고 비혈연간 골수이식의 경우 liposomal PGE1 (1 μg/kg/day)를 전처치 시작부터 이식 후 21일까지 투여하였다. 영양섭취를 위해 이식 다음날부터 경구 영양이 가능할 때까지 총정맥영양을 시행하였다.

6. 정의

이식 당시 관해 상태에 따라 제1 완전관해(complete remission, CR) 상태가 아닌 경우, 즉 CR2 이상 혹은 부분관해 상태를 고위험군으로 정의하였다.

생착실패(engraft failure)는 이식 후 최소 28일까지

Table 1. Summary of patient's characteristics and stem cell transplantation

	No. of patients	
Male : Female	20: 14	
Age in years at diagnosis, median (range)	8.8 (1.3~16.9)	
Age in years at transplantation (range)	9.3 (1.5~14.5)	
Autologous SCT (PB/BM)	16/1	
Allogeneic SCT		
MST	10	
Non-MST	7	
Umbilical cord blood (5/6 match)	1	
HLA-matched unrelated BM	5	
Haploidentical CD34+selected PB	1	
Cytogenetics	APBSCT (n=17)	Allo-SCT (n=17)
Normal karyotype	0	2
t(8 : 21)	3	0
t(15 : 17)	2	1
t(11 : 17)	1	0
t(3 : 3)	1	0
Trisomy 8	0	1
Trisomy 22	0	1
+8del (12) p (13)	0	1
Inv (16)	0	1
MLL gene rearrangement	0	1
CBF/MYH1	0	1
Add (9)	1	0
No growth	9	8
Conditioning regimen		
Autologous stem cell transplantation		
BCNU, Cytosan, VP-16, Ara-C	13	
Busulfan, VP-16, Ara-C	3	
Cytosan, VP-16, Ara-C	1	
Allogeneic stem cell transplantation		
Busulfan, Cytosan	10	
TBI, Cytosan, Ara-C	3	
Fludarabine, Busulfan, ATG	3	
TBI, Cytosan, VP-16, Ara-C	1	

Abbreviations: MST, matched sibling transplantation; VP-16, etoposide; Ara-C, cytosine arabinoside; TBI, total body irradiation; Cytosan, cyclophosphamide; SCT, stem cell transplantation; BM, bone marrow; PB, peripheral blood.

중성구가 $200/\mu\text{L}$ 에 다다르지 못할 때로 정의하였다.¹⁵⁾ 재발은 골수검사서 모세포가 5% 이상이거나, 골수의 재발의 소견이 있는 경우, 또는 FISH (fluorescent in situ hybridization)나 세포유전학 검사에서 진단 시 보였던 비정상적인 소견이 5% 이상 나타날 경우로 정의하였다.

급성 GVHD는 Glucksberg 등¹⁶⁾의 정의에 따라, 만성 GVHD는 Shulman 등¹⁷⁾의 정의에 따라 진단하고 등급을 나누었다.

7. 통계 분석

통계분석은 SPSS 12.0 프로그램을 사용하였고, 두 군 간의 차이점에 대해서는 Fisher's exact test와 Chi-square test, 세 군 간의 차이점에 대해서는 ANOVA test를 시행하였다. 조혈모세포 근원별 전체생존율, 무병생존율, 재발률의 비교는 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하였다. 분석의 시점은 2005년 4월 말로 정하였다. 각 이식군 사이의 차이는 Log-rank법을 이용하여 검정

하였고, 통계적 검정의 유의 수준은 $P < .05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 이식 전 상태

남아가 19명, 여아가 13명이었고, 진단 시 중앙연령은 8세 10개월(1.3~16.9년)이었고, 이식 시 중앙 연령은 9세 4개월(1.5~14.5년)이었다. 중앙 추적관찰기간은 17개월(0.2~8.9년)이었다(Table 1). FAB 분류상 M2가 15예(44.0%)로 가장 많았고, M4가 9예(26.4%)로 그 다음을 차지하였다. M3는 3명(9.1%)이었는데 이들은 모두 2000년 이전에 이식을 시행한 경우였다(Table 2).

이식시 환자의 상태를 보면 자가 말초혈 조혈모세포 이식군에서는 제2 완전관해였던 1예를 제외하고 모두 CR1이었고, HLA-일치 형제간 이식군에서는 모두 CR1 상태였다. 하지만, 비혈연 혹은 HLA-불일치 혈연 공여자 군에서는(n=7) CR1은 2예뿐이었고, CR2가 2예, CR3가 1예, 부분관해상태가 2예로 71.4% (5/7)가 고위험군이었다(Table 3). 2차 이식을 받았던 2예는 각각 CR2, CR3 상태에서 비혈연이식을 받았다.

이식시 부분관해상태였던 2예 중 1예는 관해 유도요법에 부분 반응을 보인 경우로 아버지로부터 CD34+선택적 haploidentical 말초혈 조혈모세포이식을 받았으나, 생착에 실패하였고, HLA-불일치(3/6) 혈연간 제대혈을 추가 주입하였으나 81일째 급성 GVHD와 재발로 사망하였다. 나머지 1예는 1차 관해 후 재발한 경우로 확장성 심근염으로 비골수 파괴형 전처치 후 비혈연 골수 이식을 시행한 후 현재 32개월째 무병생존 중이다.

2. 이식시 공여원의 종류

조혈모세포의 제공자에 따라 분류해 보면 총 34예 중 자가 말초혈 조혈모세포이식은 17예, 동종 조혈모세포이식은 17예에서 시행되었다. 이 중 HLA-일치 형제간 이식이 10예, HLA-일치 비혈연이식이 5예, HLA-불일치 혈연 공여자인 경우가 1예(아버지로부터 CD34+선택적 haploidentical 말초혈 조혈모세포이식), 그리고 HLA-불일치 비혈연 제대혈이식이 1예였다. 2차 이식을 시행한 경우는 2예였고, 모두 자가 말초혈 조혈모세포이식 후 재발한 경우로 1예는 HLA-불일치 제대혈이식을, 1예는 HLA-일치 비혈연이식을 받았다.

Table 2. FAB classification

	APBSCT	Allo-SCT	Total	%
M0		1	1	2.9
M1		0	0	0.0
M2	12	3	15	44.0
M3	2	1	3	9.1
M4	1	8	9	26.4
M5		2	2	5.6
M6		1	1	2.9
M7	2	1	3	9.1
Total	17	17	34	100.0

Abbreviations: APBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; Allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation.

Table 3. Disease status at transplant by stem cell source

	APBSCT	MST	Non-MST	Total
CR1	16	10	2	28
CR2	1	0	2	3
CR3	0	0	1	1
Partial remission	0	0	2	2
% of high risk*	5.8	0	71.4	17.5

*Disease status other than CR1.
Abbreviations: CR1, 1st complete remission; CR2, 2nd complete remission; CR3, 3rd complete remission; APBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; MST, matched sibling transplantation.

3. 혈액학적 회복

총 34예 중 32예에서 생착을 확인할 수 있었다. 이식된 단핵세포 수, CD34 양성세포 수, colony forming unit-granulocyte monocyte (CFU-GM)의 중간값은 각각 5.2×10^8 /kg (1.1~ 9.9×10^8 /kg), 5.1×10^6 /kg (0.5~ 16.0×10^6 /kg), 3.0×10^5 /kg (0.9~ 12.9×10^5 /kg)이었다(Table 4). 각각의 근원에 따른 세포 수를 비교해 보면 자가 말초혈 조혈모세포이식군에서 동종이식군에 비해 이식된 단핵세포가 통계적으로 유의하게 높았지만 (6.7 vs 4.0×10^8 /kg; $P < .05$), CD34 양성세포는 적었고, 이식 후 골수기능 회복에 차이는 없었다. 이식된 단핵세포, CD34 양성세포 수는 자가 말초혈 조혈모세포군에서 HLA 일치 형제간 이식군과 비혈연이식군에 비해 통계적으로 의미 있게 높았으나, 이식 후 중성구와 혈소판의 회복은 차이가 없었다(Table 4).

Table 4. Patient characteristics by stem cell sources

	Total	APBSCT	Total	Allo-SCT MST	non- MST	P value
M:F ratio	20 : 14	12 : 5	8 : 9	2 : 8	6 : 1	
Age in years at diagnosis	8.8	9.9	8	8.1	9	.81
Age in years at transplantation	9.3	10.7	8.2	8.2	10.1	.75
Follow-up months	17	17	17	13.5	20	
median (range)	(2~107)	(2~93)	(3~107)	(5~107)	(3~34)	
Days of admission	44	44	46	42	50	.51
median (range)	(32~107)	(32~167)	(36~80)	(36~60)	(36~80)	
Initial WBC ($\times 10^3$)	11.9	11.9	12.0	9.8	30.0	.75
median (range)	(1.32~172.5)	(2.29~172.9)	(1.52~172.9)	(15~104)	(4.6~62.8)	
Transplantation, median						
Total cell count ($\times 10^8$ /kg)	6.6	5.6	6.8	7.2	3.2	.03
Mononuclear cell ($\times 10^8$ /kg)	5.2	6.7	4.5	4.6	2.7	.006
CD34+ cell ($\times 10^6$ /kg)	5.1	4.8	6.0	6.8	5.0	.174
CFU-GM ($\times 10^5$ /kg)	3.0	2.4	5.8	6.4	4.3	.006
Days of engraftment, median						
ANC $\geq 500/\mu\text{L}$	16	15.0	17.5	16.5	17.5	.613
ANC $\geq 1,000/\mu\text{L}$	19	17.5	20.0	20.0	19.5	.407
PLT $\geq 20,000/\mu\text{L}$	29	29	28.0	28.0	28.5	.426
PLT $\geq 50,000/\mu\text{L}$	35	35	31.0	32.5	31.0	.505

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; PLT, platelets; APBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; Allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation; MST, matched sibling transplantation; WBC, white blood cell counts.

절대 중성구가 $500/\mu\text{L}$ 까지 회복되는데 소요되는 시간은 정중값 16일이었고 혈소판 수혈 없이 혈소판이 $20,000/\mu\text{L}$ 이상으로 오르는 데 정중값 29일이 소요되었다. 절대 중성구가 $500/\mu\text{L}$, $1,000/\mu\text{L}$ 까지 회복되는 시간은 자가이식군에서 15.0일과 17.5일로 동종 이식군에서의 17.5일, 20.0일보다 짧았으나 통계학적 의의는 없었다. 혈소판이 $20,000/\mu\text{L}$, $50,000/\mu\text{L}$ 오르는 데 걸리는 시간은 자가 이식군에서 각각 29.0일, 35.0일로 동종이식군의 28.0일, 31.0일보다 길었지만 통계적 의의는 없었다(Table 4).

생착 실패는 2예에서 발생하였는데 1예는 부분 관해에서 이식을 시행하였던 위에서 설명한 경우이고, 나머지 1예는 CR2 상태에서 자가 말초혈 조혈모세포 이식을 시행한 경우로 이식 100일째 절대 중성구가 $500/\mu\text{L}$ 이상 오르는 생착 지연을 보였고, 이식 63개월째 2차 재발하여 CR3 상태로 이차 비혈연 골수이식을 시행하여 현재 광범위 만성 GVHD를 가지고 15개월째 무병 생존 중이다.

4. 이식과 관련된 합병증 및 사망원인

Grade II 이상의 급성 GVHD의 빈도는 비혈연 및

HLA-불일치 조혈모세포이식에서 85.7% (6/7)로 HLA-일치 형제간 이식의 20.0% (2/10)에 비해 현저히 높았으나 ($P < .01$), 두 군 간에 급성 GVHD가 시작되는 시기의 차이는 없었다. 아버지로부터 CD34+선택적 haplo-identical 말초혈 조혈모세포이식을 시행한 1예에서 피부와 위장관을 침범하는 Grade IV GVHD가 발생하였다. 이식일로부터 100일 이후 평가가 가능했던 환자에서 만성 GVHD도 비혈연간이식에서 42.8% (3/7)로 HLA-일치 형제간 이식의 10% (1/10)에 비해 발생빈도가 높았다 ($P < .01$) (Table 5).

미생물학적으로 확인된 세균과 진균의 감염은 자가 조혈모세포이식에서 진균감염 6예, HLA-일치 형제간 이식에서 세균감염이 2예 있었다. 진균감염은 침습성 아스페길루스 감염이 2예, Candida (*C. albicans*, *C. parapsilosis*)가 2예, *Hansenula anomala*가 2예였다. 세균은 *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus epidermidis*가 동정되었다. 이식 중 두개 내 출혈은 1예가 있었다. 형제간 이식에서 이식 관련 합병증의 빈도가 낮았지만 통계적 의의는 없었다(Table 5).

사망률은 자가 조혈모세포이식군이 형제간 이식군과 비혈연 이식군에 비해 높았으나 통계적 의의는 없었

Table 5. Complication after stem cell transplantation by stem cell source

	Auto (n=17)	MST (n=10)	Non-MST (n=7)	P value
CMV				.10
CMV culture	1	0	2	
CMV antigenemia	0	0	2	
CMV disease	1	0	2	
Bacterial infection	0	0	3	.40
Fungal infection	6	0	0	.11
Interstitial pneumonitis	0	1	1	.48
VOD	0	0	0	
Hemorrhagic cystitis (No)	2	2	1	.90
GI toxicity (stomatitis, N & V, diarrhea)	4	1	2	.57
Life threatening bleeding	0	0	1*	.60
Acute GVHD (%)		2 (20)	7 (100)	<.01
Onset days (median/range)		16 (2~30)	16 (1~27)	.29
≥Grade II		2 (20.0)	6 (85.7)*	
Chronic GVHD		1 (10%)	3 (42%)	<.01
Onset days (median/range)		NK	197.7 (132~277)	
Limited/Extensive		1/0	1/2	

*1 patient, Grade IV involving skin, gut.

Abbreviations: Auto, autologous peripheral blood stem cell transplantation; MST, matched sibling transplantation; CMV, cytomegalovirus; VOD, venoocclusive disease; N & V, nausea and vomiting; GVHD, graft versus host disease; NK, not known.

Table 6. Comparison of cause of death by stem cell source

	APBSCT (n=17)	MST (n=10)	Non-MST (n=7)	P-value
Number of Patients died	10	2	2	.79
Cause of death				
Recurrence/persistence of primary disease	9 (90%)	2 (100%)	2 (100%)	
ARF, CMV disease	1	0	0	

Abbreviations: APBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; MST, matched sibling transplantation; ARF, acute renal failure; CMV, cytomegalovirus.

다(10/17=58.8% vs 2/10=20% vs 2/7=28.6%, $P=.079$). 또한 비혈연 이식군에서 CR2 이상의 고위험군이 혈연간 이식군보다 많았지만 사망률에는 차이가 없었다 (Table 6). 사망 원인은 자가 조혈모세포이식군에서는 사망한 10예 중 9예(90%)가 원발 질환의 재발이었으며, HLA-일치 형제간 이식군과 비혈연 이식군에서는 사망한 2예씩 모두에서 재발이 사망 원인이었다. 자가 조혈모세포이식에서 사망한 나머지 1예는 이식 후 44일째 급성신부전과 거대세포바이러스 질병(cytomegalovirus disease, CMV)으로 사망하였다.

5. 조혈모세포근원에 따른 이식성적(생존율)

전 환자를 대상으로 한 5년 Kaplan-Meier 전체생존율은 55.7%였고, 2년 무병생존율은 HLA-일치 형제간 이식군이 80.0%로 자가 말초혈 조혈모세포이식군(46.3%), 비혈연 이식군(68.6%)에 비해 높았으나 통계적인 의의는 없었다($P=.216$)(Fig. 1).

2년 누적 재발률은 자가 말초혈 조혈모세포이식군에서 46.4%로 HLA-일치 형제간 이식군(20.0%), 비혈연 이식군(31.5%)에 비해 높았으나 통계적인 의의는 없었다($P=.174$)(Fig. 2).

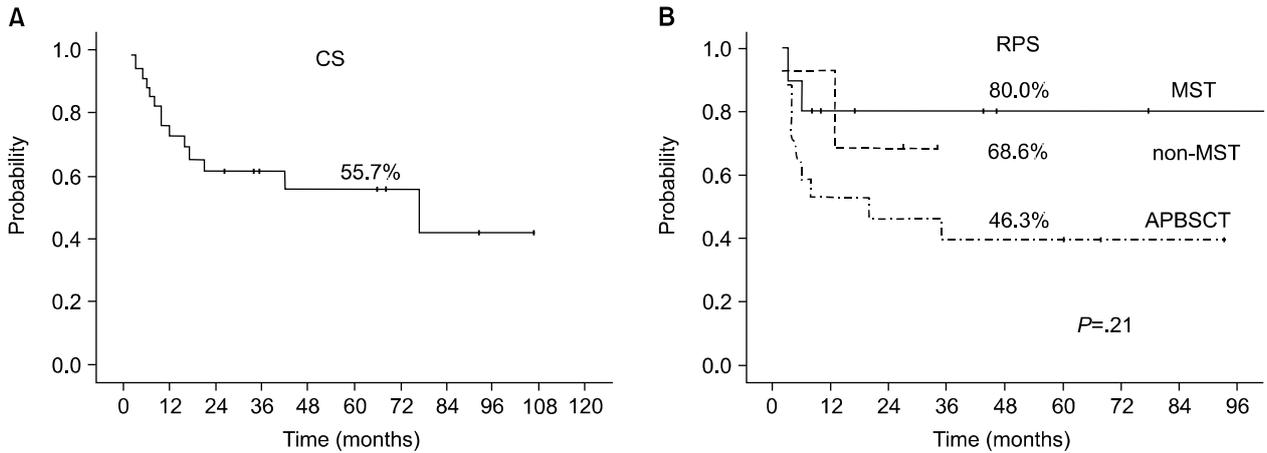


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of (A) Overall survival and (B) Event free survival by stem cell source.

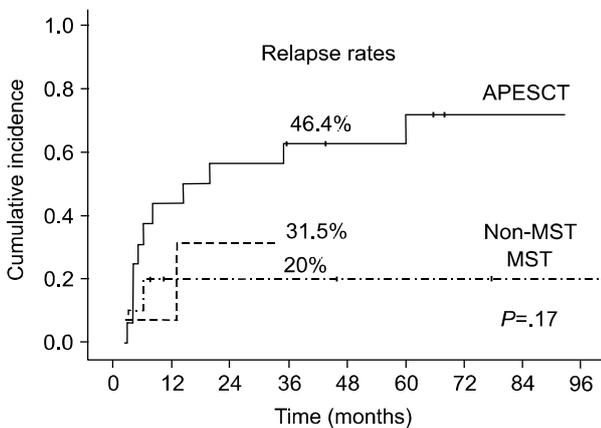


Fig. 2. Cumulative incidence of relapse by stem cell source.

고찰

지난 20여 년간 급성골수성백혈병의 병태생리와 생물학적 특성에 대한 연구에 의해 이 질환이 매우 이질적인 질환군임이 밝혀지면서 치료도 일률적이 아닌 맞춤형으로 발전해 가고 있다. 백혈병의 아형에 따라서는 완치를 위해서 조혈모세포이식이 반드시 필요할지, 필요하다면 언제 시행해야 되는지, 이식의 방법, 혹은 공여자의 선택 등에 대해서는 아직 많은 논의가 필요하다.

환자의 특징을 고려하여 위험군을 나누려는 연구들이 많이 시도되고 있는데, Berlin-Frankfurt-Munster (AML-BFM83) 연구에서는 형태학적 특징과 초기 항암치료에 대한 반응으로 위험군을 나누었는데 저위험군의 환아에서는 항암 치료 단독으로 5년 무질병 생존

율이 68%였지만, 고위험군의 환아에서는 33%의 낮은 무병생존율을 보였다.¹⁸⁾ 이어서 시행한 AML-BFM93 연구에서 고위험군의 환아에서 mitoxantrone과 고용량의 Ara-C로 두 번의 공고요법을 시행하였을 때 이전의 33%에서 44%까지 무병생존율을 향상시킬 수 있었다.¹⁹⁾ 영국의 Medical Research Council's 10th AML Trial (MRC-AML-10)에서 세포유전학검사와 초기항암치료에 대한 반응으로 위험도를 나누었을 때 2번의 유도요법, 2번의 공고요법 후에 고위험군에서 32%, 저위험군에서는 59%의 무병생존율을 보여서 관해 후 항암치료가 고위험군보다는 저위험군에서 비교적 효과적임을 알 수 있었다.^{6,20)}

관해 후 치료로 자가 말초혈 조혈모세포 이식을 하는 경우에 센터마다 결과에 차이가 있었지만 소아와 성인에서 재발을 방지하는데 항암 치료 단독보다는 더 효과적임이 보고되었으며,^{6,21-23)} 특히 소아에서는 이식에 의한 사망률이 5% 미만으로 낮은 것으로 알려져 있다.^{3,9,10)} 이탈리아의 연구에서는 일차관해 후 53명의 환아에서 전신 방사선과 melphalan으로 전처치 후 자가 말초혈 조혈모세포이식을 시행하고, 5년 무병 생존율을 68%, 재발률은 26%로 보고하였다. MRC-AML-10연구^{6,20)}의 경우 50명의 소아 급성골수성백혈병에서 자가 조혈모세포이식군의 7년 무병생존율은 68%로 치료를 안한 군에 비해 높았고, 재발률과 사망률은 낮았다. 하지만 Pediatric Oncology Group (POG)와 Children's Cancer Group (CCG)연구에서는 자가 조혈모세포이식군과 추가 항암요법군 사이에 무병생존율에 차이가 없었고, 자가 조혈모세포이식군에서 재발과 사망률이 더 높다고 보고하였다.^{8,9)} 또한, 급성 골수성백혈병에서 자가조혈모세포 이식이 추가항암요법과 생존율에 있

어서 차이가 없다는 연구 결과들이 있어서 소아 급성 골수성백혈병에서 일차관해 후 자가이식을 시행할 것 인지는 논쟁의 여지가 있다.^{10,21,24)}

Ortega 등²⁵⁾은 고위험군의 급성골수성백혈병에서 일차관해 후 2차례의 고용량 Ara-C를 포함한 공고요법을 시행한 후 이식을 했을 때 자가이식군은 74.5%, 동종이식군은 74.2%로 8년 무병생존율을 보여서 두군 간의 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 하지만 652명의 소아 급성골수성백혈병 환자를 대상으로 한 대단위 무작위 연구⁸⁾에서는 동종이식군, 자가이식군, 항암치료군 각각 60%, 48%, 53%의 생존율을 보였다. 따라서 HLA-일치 혈연공여자가 있을 경우에는 CR1에 혈연간 이식을 시행하는 것이 가장 좋고, 공여자가 없을 경우에는 자가 조혈모세포이식보다는 강력한 항암치료를 선택하라고 권유하고 있다.

본 연구에서 자가 말초혈 조혈모세포이식의 경우 2년 누적 재발률 46.4%, 2년 무병생존율 45.8%로 타 연구^{6,20,27,23)}에 비해서 비교적 낮은 생존율을 보였다. 사망률은 자가 조혈모세포이식군에서 형제간 이식군과 비혈연 이식군에 비해 높았으나 통계적 의의는 없었는데, 이는 대상 환자가 많지 않아서인 것으로 생각되었다. 또한 자가이식군의 사망원인의 대부분이 재발인 것은 이식편대 숙주반응과 수반되는 이식편대 백혈병 반응의 결여가 중요한 역할을 할 것으로 생각되었다.

본 연구에서 2년 재발률을 비교해 보았을 때에도 자가이식군 55.7%, 형제간 이식군 20.0%, 비혈연 동종이식군이 31.5%로 형제간 이식군에서 가장 낮았으며, 비혈연 이식군이 자가이식군에 비해서 재발률이 낮았다. 비혈연 동종이식군에서 형제간 이식군보다 재발률이 높았는데, 이는 비혈연 동종이식의 경우 이식 후 재발하였거나 부분관해 혹은 이차 관해 상태였던 고위험군에 시행하였기 때문으로 생각된다. Nemecek 등²⁸⁾은 CR2, 치료 불응성, 치료 하지 않은 1차 초기재발과 같은 진행된 소아 급성골수성백혈병에서도 혈연 혹은 비혈연 동종 조혈모세포이식으로 5년 무병생존율 58%를 보고하여, 재발한 경우에도 조기에 동종 조혈모세포이식을 시행하는 것이 좋다고 하였다. 본 연구에서도 비혈연 동종이식의 경우 고위험군 환자가 많음에도 불구하고 비록 추적관찰기간이 1년 8개월로 짧기는 하지만 68.6%가 무병생존하는 고무적인 예비결과를 보였다.

동종이식에서는 자가이식에 비해 골수기능 회복이 자가이식에 비해서 늦고, 면역학적 장벽을 넘기 위한 면역억제제 사용으로 감염이나 출혈로 인한 이식관련 사망률이 더 높다고 알려져 있다. 하지만, 본 연구에서

는 동종이식 군에서 이식관련 합병증으로 사망한 경우는 없었고, 자가 말초혈 조혈모세포이식 군에서 1명 (5.8%)만이 급성신부전과 거대세포바이러스 질병으로 이식 44일째 사망하였다. 또한 Grade IV의 급성 GVHD는 아버지로부터 CD34+선택적 haploidentical 말초혈 조혈모세포이식을 시행한 한 명의 환자에서만 발생하였다.

성인 급성골수성백혈병에서 동종골수이식을 시행할 때 이식편대 백혈병효과가 치료에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. CCG연구에서는 소아에서 CR1에서 HLA-일치 형제간 이식을 시행하고, GVHD 예방을 methotrexate 단독으로 하였을 때 Grade III 이상의 급성 GVHD가 9%에서 발생하였고, 6년 무병생존율을 67%까지 보고하여 소아에서도 이식편대 백혈병 효과가 있음을 시사하였다.²⁹⁾

본 연구에서 형제간 이식군과 비혈연 이식군을 비교해보면 Grade II 이상 급성 GVHD가 20% vs. 85.7%로 그리고 만성 GVHD도 42% vs. 10%로 비혈연 이식군에서 발생률이 높았다. 그러나 재발률에 있어서는 비혈연 이식군에 고위험군이 많았음에도 형제간 이식군과 별다른 차이를 보이지 않았는데(28% vs. 20%), 이도 이식편대 백혈병 효과를 시사하는 소견이다.

급성골수성백혈병이 자가 이식 후 재발한 경우에 이식편대 백혈병 효과를 노리기 위하여 2차 동종이식을 시행할 수 있는데,³⁰⁾ 본 연구에서도 자가 말초혈 조혈모세포이식 후 재발한 두 명의 환자에서 각각 비혈연 골수이식과 제대혈 이식을 시행하였고, 현재 15개월, 17개월째 무병 생존하고 있다. 자가 이식 후 동종이식을 시행하는 경우 전처치에 의한 독성이 증가하고, 급성 GVHD에 의한 사망률이 증가한다는 보고가 있다.^{10,30)} 본 연구에서 1예에서는 자가 말초혈 조혈모세포이식 후 확장성심근염이 있던 환자로 2차이식시 fludarabine, busulfan, ATG의 비골수파괴형 전처치를 사용하였고, Grade I의 급성 GVHD 외에 다른 전처치에 관련된 독성은 보이지 않았다. 두 번째 증례는 CR3에서 이식을 시행한 경우로 현재 광범위 만성 GVHD가 있으며 재발 없이 무병생존하고 있다.

HLA-일치 형제가 없는 경우 비혈연 이식이 필요할 수 있는데 비혈연 골수이식과 비혈연 제대혈 이식이 가능하다. 비혈연 골수이식은 많은 경험이 축적되어 있고, 혹시 재발하였을 경우에 공여자로부터 추가 세포를 얻을 수 있다는 장점이 있으나, 실제 이식까지 3~6개월의 시간이 필요하므로 급성 골수성 백혈병에서는 제한점이 될 수 있다. 제대혈 이식은 원하면 제대

혈을 빨리 이용할 수가 있고, 조직적합항원이 5/6 혹은 4/6만 일치하더라도 큰 문제없이 이식이 가능하고, GVHD의 위험이 적다는 이점이 있을 수 있다.^{31,32)} 또한 제대혈 이식 시 비혈연 골수이식과 재발률에서 차이가 없어 이식편대 백혈병 효과는 유지하는 것으로 알려져 있다.^{32,33)}

본 연구에서도 자가 말초혈 조혈모세포이식 후 6개월만에 재발한 1예에서 HLA-일치 비혈연공여자가 없어 5/6 일치 비골수과괴형 비혈연 제대혈이식을 시행하였는데, 이식 후 17개월째 재발없이 무병 생존하여 이식편대 백혈병 효과를 간접적으로 시사하고 있다.

급성전골수성백혈병(AML M3)의 경우 all-trans retinoic acid와 arsenic trioxide 등의 분화요법 약제의 사용으로 생존율이 매우 높아졌기 때문에 조혈모세포이식은 매우 제한된 경우에서만 필요할 수 있다.^{34,35)} 본 연구에서는 3명의 전골수성백혈병 환자에서 자가이식 2예와 동종이식 1예가 시행되었는데 3명 모두 무병생존하고 있으나, 2000년 이후에 진단된 환자에게는 더 이상 조혈모세포 이식을 시행하지 않고 있다.

결론적으로 소아 급성골수성백혈병에서 HLA가 일치하는 형제가 있으면 HLA-일치 형제간 이식이 가장 좋은 치료법이나 일치하는 형제가 없는 경우 강력한 항암요법을 시행하거나 자가 혹은 비혈연 조혈모세포 이식을 시행하여야 하는데, 어떠한 환자에서 이식이 필요할지를 예견할 수 있는 예후 인자들에 대한 연구가 수반되어야 할 것이다. 본 연구에서는 이식이 필요한 경우 자가 조혈모세포이식보다 비혈연이식을 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각되나 여기에는 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것이며, 비혈연이식의 근원으로서 골수 혹은 제대혈을 이용할 것인 지에 대한 경험도 더 필요할 것으로 생각되었다.

요 약

배경: 소아 급성골수성백혈병의 완치를 위해서는 완전 관해 후 재발없이 관해상태를 유지하는 것이 중요하다. 제1관해 시 조직적합항원(HLA)-일치 형제가 있을 경우에는 형제간 동종이식이 우선적으로 고려되지만, 없는 경우에는 항암치료를 지속하거나, 자가 조혈모세포이식, 비혈연 골수이식 혹은 비혈연 제대혈 이식 등을 시행할 수 있으나, 이 중 어느 방법을 선택해야 하는 지는 아직 논란이 많다. 따라서 본 연구에서는 조혈모세포 이식을 시행 받은 소아 급성골수성백혈병 환자에서 조혈모세포 근원에 따른 치료 성적과 재발률

및 치료에 따른 합병증 등을 비교해 보고자 하였다.

방법: 1996년 6월부터 2004년 12월까지 전남대학교 병원 소아과에서 급성골수성백혈병으로 조혈모세포이식을 받은 32명(이 중 2명에서는 자가이식 후 비혈연 이식을 시행하였으므로 34예)을 대상으로 하였다. 조혈모세포 근원의 종류에 따른 이식 당시의 상태, 전처치, 이식편대 숙주반응(GVHD)의 예방방법 및 발생 빈도, 치료에 따른 합병증 및 사망원인과 무병생존율 등을 후향적으로 분석하였다.

결과: 총 34명 중 남자가 19명, 여자가 14명이었고, 중앙 연령은 8세 10개월, 중앙 추적관찰기간은 17개월이었다. 28예는 제1관해 시, 3예는 제2관해 시, 1예는 제3관해 시 이식을 시행하였고, 이식 시 부분관해상태는 2예였다. 자가 말초혈 조혈모세포이식은 17예, 동종 조혈모세포 이식은 17예에서 시행되었다. 동종 이식 중 10예는 HLA-일치 형제간 이식, 5예는 HLA-일치 비혈연 이식, 1예는 HLA-불일치 혈연이식, 1예는 비혈연 제대혈 이식을 시행하였다. Grade II 이상의 급성 GVHD는 형제간 이식군의 20%에서, 비혈연 이식군의 85.7%에서 발생하였다($P<.01$). 2년 누적 재발률은 자가 말초혈 조혈모세포이식의 경우에 46.4%였고, HLA-일치 형제간 이식 20.0%, 비혈연 이식 31.5%였다. 이식 후 2년 Kaplan-Meier 무병생존율은 전체 55.7%였으며, 형제간 이식에서 80.0%, 비혈연이식에서 68.6%, 자가 말초혈 조혈모세포이식에서는 46.3%를 보였다.

결론: 소아 급성골수성백혈병에서 HLA-일치 형제간 이식이 가장 좋은 성적을 보였다. HLA-일치 형제가 없는 경우 비혈연 이식을 시행한 경우가 자가 조혈모세포이식을 시행한 경우에 비해 재발률이 낮았고, 높은 생존율을 보였다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적, 무작위 비교 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Vormor J, Boos J, Stahnke K, Jurgens H, Ritter J, Creutzig U. Therapy of childhood acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1996;73:11-24.
- 2) Ebb DH, Weinstein HJ. Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:847-62.
- 3) Golub TR, Weinstein HJ, Grier HE. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo A, Poplack DG, eds. principles and practices of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:463.
- 4) Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Schellong G.

- Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the childhood. AML Acute Myelogenous Leukemia study BFM-87. *J Clin Oncol* 1993;11:279-86.
- 5) Behar C, Suci S, Benoit Y, et al. Mitoxantrone-containing regimen for treatment of childhood acute leukemia (AML) and analysis of prognostic factors: results of the EORTIC Children Leukemia Cooperative Study 58872. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:173-9.
 - 6) Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvement in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute myeloid leukemia: result of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukemia Working Party. *Br J Haematol* 1998;101:130-40.
 - 7) Michel G, Leverger G, Leblanc T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs aggressive post-remission chemotherapy for children with acute myeloid leukemia in first complete remission. A prospective study from the French Society of Pediatric Hematology and Immunology (SHIP). *Bone Marrow Transplant* 1996;17:191-6.
 - 8) Woods WG, Neudorf S, Gold S, 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.
 - 9) Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, 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.
 - 10) Tsai T, Goodman S, Saez R, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients who relapse after autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:859-63.
 - 11) Kim DW, Han CH, Kim HK, et al. Induction chemotherapy with BH-AC plus idarubicin in acute myelogenous leukemia. *Korean J BRM* 1994;4:203-8.
 - 12) Park HS, Kim DW, Kim CC, et al. Induction chemotherapy with idarubicin plus N4-behenoyl-1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in acute myelogenous leukemia: a newly designed induction regimen - a prospective, cooperative multicenter study. *Semin Hematol* 1996;33:24-9.
 - 13) Park HJ, Yoon WS, Kim CJ, Oh HA, Kook H, Hwang TJ. Therapeutic results of two regimens for childhood acute myelogenous leukemia. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 1999;6:68-77.
 - 14) Yoon WS, Kook H, Park AN, Ryang DW, Hwang TJ. Peripheral blood stem cell collection and engraftment kinetics in pediatric patients. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 1999;6:330-8.
 - 15) Deeg HJ. Graft failure. In: Burt PK, Deeg HJ, Lothian ST, Santos GW, eds. *On call in: bone marrow transplantation*. New York: Chapman & Hill, 1996:306-16.
 - 16) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
 - 17) Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69:204-17.
 - 18) Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999;104:630-9.
 - 19) Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in high risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Munster 93. *J Clin Oncol* 2001;19:2705-13.
 - 20) Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, 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.
 - 21) Tiedemann K, Waters KD, Tauro GP, Tucker D, Ekert H. Results of intensive therapy in childhood acute myeloid leukemia, incorporating high-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation in first complete remission. *Blood* 1993;82:3730-8.
 - 22) Ortega JJ, Olive T, Diaz de Heredia C, Coll MT, Bastida P, Massuet L. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation in AML in first remission. The Spanish experience. *Bone Marrow Transplant* 1996;18(Suppl 2):53-8.
 - 23) Bonetti F, Zecca M, Pession A, et al. Total-body irradiation and melphalan is a safe and effective conditioning regimen for autologous bone marrow transplantation in children with acute myeloid leukemia in first remission. The Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology-Bone marrow Transplantation Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3729-35.

- 24) Amadori S, Testi AM, Arico M, et al. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia. The Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11:1046-54.
- 25) Ortega JJ, Diaz de Heredia C, Olive T, et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy. *Haematologia* 2003;88:290-9.
- 26) Sierra J, Storer B, Hansen JA, et al. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:397-404.
- 27) Godder K, Eapen M, Laver JH, et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for children with acute myeloid leukemia in first or second complete remission: a prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:3798-804.
- 28) Nemecek ER, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Matthews DC, Sanders JE. Outcome of allogeneic bone marrow transplantation for children with advanced acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:799-806.
- 29) Neudorf S, Sanders J, Kobrinsky N, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukemia in the maintenance of disease-free survival. *Blood* 2004;103:3655-61.
- 30) Hale GA, Tong X, Benaim E, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children failing prior autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:155-62.
- 31) Engelfriet CP, Reesink HW, Wagner JE, et al. International forum. Use of umbilical cord blood progenitor cells as an alternative for bone marrow transplantation. *Vox Sang* 2002;83:172-87.
- 32) Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;101:4233-44.
- 33) Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.
- 34) Lemons RS, Keller S, Gietzen D, et al. Acute promyelocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:198-210.
- 35) Fang J, Chen SJ, Tong JH, Wang ZG, Chen GQ, Chen Z. Treatment of acute promyelocytic leukemia with ATRA and As2O3: a model of molecular target-based cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2002;1:614-20.