

## 소아 백혈병 환자의 동종 조혈모세포이식 전처치로서 전신방사선 조사 포함군과 비포함군의 비교

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 화순전남대학교병원 소아청소년과, 방사선종양학과\*

김상정 · 한동균 · 백희조 · 김동연 · 남택근\* · 황태주 · 국 훈

= Abstract =

### Comparison of total body irradiation-based or non-total body irradiation-based conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in pediatric leukemia patients

Sang Jeong Kim, M.D., Dong Kyun Han, M.D., Hee Jo Baek, M.D., Dong Yeon Kim, M.D.,  
Taek Keun Nam, M.D.\*, Tai Ju Hwang, M.D. and Hoon Kook, M.D.

Departments of Pediatrics & Radiation Oncology\*, Chonnam National University Hwasun Hospital  
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Purpose:** This study aims to compare the outcome of total body irradiation (TBI)- or non-TBI-containing conditioning regimens for leukemia in children.

**Methods:** We retrospectively evaluated 77 children conditioned with TBI (n=40) or non-TBI (n=37) regimens, transplanted at Chonnam National University Hospital between January 1996 and December 2007. The type of transplantation, disease status at the time of transplant, conditioning regimen, engraftment kinetics, development of graft-versus-host disease (GVHD), complications, cause of deaths, overall survival (OS), and event-free survival (EFS) were compared between the 2 groups.

**Results:** Among 34 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 28 (82.4%) were in the TBI group, while 72.7% (24/33) of patients with myeloid leukemia were in the non-TBI group. Although the 5-year EFS of the 2 groups was similar for all patients (62% vs 63%), the TBI group showed a better 5-year EFS than the non-TBI group when only ALL patients were analyzed (65% vs 17%;  $P=0.005$ ). In acute myelogenous leukemia patients, the non-TBI group had better survival tendency (73% vs 38%;  $P=0.089$ ). The incidence of GVHD, engraftment, survival, cause of death, and late complications was not different between the 2 groups.

**Conclusion:** The TBI and non-TBI groups showed comparable results, but the TBI group showed a significantly higher 5-year EFS than the non-TBI group in ALL patients. Further prospective, randomized controlled studies involving larger number of patients are needed to assess the late-onset complications and to compare the socioeconomic quality of life. (Korean J Pediatr 2010;53:538-547)

**Key Words:** Transplantation conditioning, Leukemia, Hematopoietic stem cell, Child

## 서 론

1968년 첫 번째 동종 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)이 성공한 이래<sup>1)</sup> 동종 조혈모세포 이식은 다른 방법으로 완치가 불가능한 많은 혈액암, 골수기능부전질환, 면역결핍질환, 대사질환 등의 중요한 치료방법이 되었다<sup>2)</sup>.

백혈병 환자에서 가장 중요한 치료방법은 항암화학요법으로 소아에서 가장 많은 급성림프구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 경우 항암화학요법 만으로 약 80% 환자에서 장기 생존이 가능하게 되었다<sup>3)</sup>. 하지만 소아 급성골수성백혈

Received : 12 January 2010, Revised : 18 February 2010

Accepted : 2 March 2010

Address for correspondence : Hoon Kook, M.D

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School  
Chonnam National University Hwasun Hospital, 160 Ilsim-Ri, Hwasun,  
Chollanamdo 519-809, Korea

Tel : +82.61-379-7696, Fax : +82.61-379-7697

E-mail : hoonkook@chonnam.ac.kr

This study was supported by a grant (CRI10078-1) Chonnam national university hospital research institute of clinical medicine

병(acute myelogenous leukemia, AML)에서의 항암화학요법의 성적은 이에 미치지 못하여 약 50%의 환자가 생존한다<sup>4)</sup>.

백혈병에서의 동종 조혈모세포이식은 항암치료만으로 생존율이 만족스럽지 못한 고위험군 환자에게 시도되는 중요한 치료 방법으로, 골수를 파괴시키는 고용량의 항암제 혹은 전신방사선조사(total body irradiation, TBI) 전치치(conditioning)를 통해 백혈병 세포를 제거한 후, 조직적합환원이 일치하는 형제 혹은 타인의 조혈모세포를 주입하여 골수를 재건해 주는 방법이다. 소아 백혈병에서 동종 조혈모세포이식의 적응증은 이견이 있을 수 있으나, ALL인 경우는 대개 제 2 완전관해(complete remission, CR2) 때 이식을 추천하나, 고위험군에서는 제1 관해(CR1)에서도 많이 시행한다<sup>5)</sup>. AML 소아에서는 과거 제 1 관해 시 조혈모세포이식을 추천하였으나, 최근 항암치료 성적의 향상과, 백혈병의 발병기전을 이해하게 되고, 세포유전학 조건이 예후 인자로서의 유용성이 밝혀짐으로써 위험군에 따라 치료방침을 달리하는 추세이다<sup>6)</sup>. 하지만 소아 AML에서 조혈모세포 이식의 적용은 현재까지 명확한 지침이 없이 각 연구자의 경험과 판단에 의해 시도되는 실정이다. 또한 소아에서 드문 만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML)나 연소형 골수단구성백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)에서는 조혈모세포이식이 현재까지 최선의 치료방법으로 알려져 있다<sup>7)</sup>.

조혈모세포이식 시 전치치 방법에는 골수파괴형(myeloablative)과 비교적 최근에 골수비파괴형(non-myeloablative) 전치치가 있으나, 동반된 장기이상인 없는 소아에서는 전통적으로 골수파괴형 전치치가 사용되고 있다. 골수파괴형 전치치에 오래전부터 가장 흔히 사용되는 방법은 TBI로 cyclophosphamide (Cy) 혹은 cytosine arabinoside (ara-C) 등과 병합하여 이식을 시행할 때 소아 백혈병 환자의 약 43-50%에서 장기 생존을 가능하게 하였다<sup>8)</sup>. 하지만 장기 생존자의 많게는 2/3에서 후기 합병증으로 성장 및 발달장애, 호르몬 이상, 신경학적 합병증, 불임 및 2차 암 등이 발생하여 삶의 질의 저하를 초래한다<sup>9)</sup>. 따라서 TBI를 포함하지 않는 전치치도 개발되어 대표적인 알킬화제인 busulfan (Bu) 과 다른 항암제를 고용량으로 병합하여 백혈병 환자의 전치치에 많이 사용하고 있다<sup>10, 11)</sup>.

성인 백혈병에서 전치치로 전신 방사선 조사를 포함한 경우와 포함하지 않은 비교 연구들은 보고가 있다<sup>12, 13)</sup>. 소아인 경우는 성장하고 있으므로 전치치가 미치는 영향이 훨씬 중대할 것으로 사료되나, 전치치에 따라 조혈모세포 이식 후 백혈병의 치료성과 합병증의 발생 등에 대한 소아의 연구는 미미한 실정이고, 따라서 어떠한 전치치가 가장 이상적인가에 대해서는 아직 결론 내리기 어려운 상황이다. 본 연구에서는 소아백혈병 환자의 조혈모세포이식 전치치로 전신방사선조사(TBI)군과 비전신방사선조사(non-TBI)군을 후향적으로 비교 분석하여 두 군 간의 생존율 차이와 이식관련 합병증 빈도의 차이를 알아봄으로써 조혈모세포이식 전치치의 선택에 도움을 주고자 하였다.

## 대상 및 방법

1996년 1월부터 2007년 12월까지 전남대학교병원과 화순 전남대학교병원에서 백혈병으로 진단받은 19세 이하의 소아 및 청소년 중 동종조혈모세포이식을 받은 77명을 대상으로 하였다. 이 중 조혈모세포이식의 전치치로서 전신방사선조사가 포함된 TBI군은 40명이었고, 전신방사선조사가 포함되지 않은 non-TBI군은 37명이었다. 이 두 군간 이식 유형, 이식 시 질병상태, 전치치 방법, 이식 세포 수, 생착 시기, 이식편대숙주반응(graft-versus-host disease, GVHD)의 발생빈도, 이식 합병증, 사망원인, 전체 생존율(overall survival, OS)과 무사건생존율(event free survival, EFS) 및 후기 합병증을 비교 분석하였다. 측정값은 중앙값과 범위로 명시하였고, 전체 생존기간은 조혈모세포 주입일로부터 사망일 혹은 마지막 추적 관찰일까지로, 무사건생존은 재발, 사망, 생착실패를 사건으로 정의하여 이러한 사건 없이 생존하는 경우로 정의하였다. 백혈구생착일은 이식 후 일반 혈액검사서 G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 투여 없이 절대호중구가 1,000/ $\mu$ L 이상 3일 연속 유지되는 첫 날로 정의하였고, 혈소판생착일은 혈소판 수혈 없이 7일 연속 혈소판 수가 20,000/ $\mu$ L 이상이 되는 날로 정의하였다. 이식 후 주로 100일 이내에 발생하는 급성 GVHD는 Thomas 등<sup>14)</sup>의 기준에 따라서 정의하였고, 피부, 간, 위장관 그리고 다른 장기의 침범 정도에 따라 Grade를 분류하였다. 만성 GVHD는 Shulman 등<sup>15)</sup>의 분류에 따라 제한적(limited) 또는 광범위(extensive)로 나누었다. 이식 관련 사망(transplant-related mortality, TRM)은 원발 질환의 진행이 아닌 감염, GVHD, 생착 부전 등 이식과 관련된 사망으로 정의 하였다.

통계분석에는 두 군간 변수의 비교는 t-test를 이용하였고 생존 곡선은 Kaplan-Meier방법으로 분석하였다. 모든 통계분석은 SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자들의 임상적 특성

총 77명의 환자 중 TBI군은 40명, non-TBI군은 37명이었으며, 조혈모세포이식 당시의 나이의 중앙값은 TBI군은 7.0세(0.4-16), non-TBI군은 8.4세(0.7-18)로 차이가 없었다. 남아:여아의 비율은 TBI군은 27:13명, non-TBI군은 19:18명으로 TBI군에서 남아가 더 많았으나 통계적인 차이는 없었다( $P=0.149$ ). 대상 질환은 ALL 34명, AML 33명, 만성 백혈병 8명, JMML 2명 순이었다. ALL 환자의 82.4% (28/34)는 TBI군인 반면, 나머지 골수계열 백혈병 환자의 72.1% (31/43)는 non-TBI군에 속하였다( $P=0.000$ , Table 1).

**Table 1.** Characteristics of Children Who Underwent Transplantation

	TBI	non-TBI	P value
No. of patients	40	37	
Median age at transplant (yrs) (range)	7.0 (0.4-16)	8.4 (0.7-18)	0.310
Sex (M:F)	27:13	19:18	0.149
Type of leukemia			
ALL (n=34)	28 (82.4%)	6 (17.6%)	0.000
AML (n=33)	9 (27.3%)	24 (72.7%)	
Chronic leukemia (n=8)	2 (25.0%)	6 (75.9%)	
JMML (n=2)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	
GvHD prophylaxis			
CyA+MTX	19	18	0.024
CyA	9	4	
MTX	0	4	
Tacro/MMF	3	0	
Tacro/MTX	8	8	

Abbreviations : TBI, total body irradiation; M, male; F, female; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; GvHD, graft versus host disease; CyA, cyclosporin A; MTX, methotrexate; Tacro, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil

두 번째 골수이식을 시행한 환아는 9명이었으며, 이들은 AML 6명, ALL 2명, 그리고 CML 1명이었다. 이 중 1차 동종이식을 시행하고 재발하여 2차 이식을 시행한 6명의 경우는 1차 이식후 재발을 사건으로 간주하여 censor하고, 1차와 2차 이식의 결과를 TBI 여부에 따라 구분하여 등록하였고, 1차 자가조혈모세포 이식을 시행하고 재발 혹은 2차암의 발생으로 2차 동종이식을 시행한 3명에서는 2차 이식 자료만을 사용하였다. 2차 이식을 시행할 때는 모두 TBI를 사용하지 않았다.

**2. 이식당시의 환자 상태**

ALL 환아 중 제 1완전 관해(CR1)에 이식을 받은 환자들은 총 20명(58.8%)으로 이들은 모두 T-세포형, t (9;22), MLL 유전자 재배열 등 예후 불량인자를 가진 환자들이었고, 한 차례 재발 후 CR2에서 이식을 받은 환자도 10례(29.4%) 있었는데 이 중 반은 1차 관해 후 24개월 이전에 재발한 환자였다(Table 2).

AML 중 23명(69.7%)은 CR1이었는데, 이 중 5명은 inv (16), t (15;17), t (8;21) 양성소견으로 최근에는 항암치료 만으로도 예후가 좋다고 알려진 경우이나, 이들은 본 연구의 초창기에 형제간

**Table 2.** Disease Status at the Time of Transplantation

	No. of patient	TBI	Non-TBI	P value
ALL	34 (44.2)	28 (82.4)	6 (17.6)	
CR1	20 (58.8)	17 (85.0)	3 (15.0)	0.185
T-ALL	7			
t(9;22)	5			
MLL rearrangement	3			
Slow remission	3			
L3	2			
CR2	10 (29.4)	9 (90.0)	1 (10.0)	
Early relapse after CR1 (<24 Months)	5			
Late relapse after CR1 (≥24 Months)	5			
≥CR3	4 (11.8)	2 (50.0)	2 (50.0)	
AML	33 (42.9)	9 (27.3)	24 (72.7)	
CR1	23 (69.7)	6 (26.1)	17 (73.9)	0.232
others	17			
inv(16), t(15;17), t(8;21)	5			
Biphenotypic leukemia	1			
Secondary AML	6 (18.2)	3 (50.0)	3 (50.0)	
MDS	4			
Fanconi anemia	1			
NHL	1			
CR≥2	4 (12.1)	0	4 (100)	
Chronic leukemia	8 (10.4)	2 (25.0)	6 (75.0)	
1st chronic phase	6	1 (16.7)	5 (83.3)	0.169
CEL	1		1	
Relapse	1	1		
JMML	2 ( 2.6)	1 (50.0)	1 (50.0)	
NF1 mutation	1			

Expressed by % in the parentheses  
 Abbreviations : ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; CR, complete remission; MLL, mixed lineage leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NF, neurofibromatosis; CEL, chronic eosinophilic leukemia

이식이 시행되었던 경우였다. 이차성 AML은 6명으로 골수형성이 상중후군(myelodysplastic syndrome, MDS)에서 진행된 4례, Fanconi 빈혈이식 후 백혈병으로 진행된 경우, 비호지킨 림프종 자가이식 후 발병한 2차암을 가진 경우였다. 4명은 CR2 이상이었는

데 이 중 2명은 자가이식 후 재발한 경우였다(Table 2).

환자들 중 CR3 이상의 ALL, CR2 이상의 AML, 이차성 AML, 첫 번째 만성기를 벗어난 CML 환자로 정의할 수 있는 고위험군 환자는 15명(21.7%)이었다.

**Table 3.** Stem Cell Source and Donor Type

	Total (%)	TBI	non-TBI	P value
BM (MSD: MUD)	48 (62.3)	26 (12:14)	22 (15:7)	0.153
PBSCs (MSD: MUD)	16 (20.8)	4 (1:3)	12 (3:9)	0.755
UCB, all unrelated	12 (15.6)	9	3	
BM+PB, MSD	1 (1.3)	1	0	

Abbreviations : BM, bone marrow; UCB, umbilical cord blood; PBSC, peripheral blood stem cell; MSD, matched sibling donor; MUD, matched unrelated donor; PB, peripheral blood

**3. 조혈모세포이식의 특징**

조혈모세포의 이식원으로 골수가 48례(62.3%), 말초혈액이 16례(20.8%), 그리고 제대혈이 12례(15.6%)에서 이용되었다. 형제간 이식은 총 32례로 41.6%에서 이루어졌고, 비혈연이식은 45례(58.4%)이었다(Table 3).

골수를 이식원으로 사용한 경우는 TBI군과 non-TBI군 간의 분포에 차이가 없었으나, 말초혈액이식 시는 75% (12/16)가 non-TBI군에 속하였는데, 여기에는 이차 이식을 시행한 6명이 포함되었다(Table 3).

환자에게 시행된 전처치 요법은 Table 4에 기술되었다. TBI군 40명 중 대부분의 환자(97.5%)가 TBI+Cy 혹은 TBI+Cy+ ara-C의 골수과괴형 전처치를 받았고, 한 환자만 4 Gy의 TBI가 포함된 비골수과괴형 전처치를 받았다. Non-TBI 군에서는 28명이 Bu+Cy 혹은 Bu+melphalan±Cy의 골수과괴형 전처치를 받았고, 9명은 fludarabine-based 비골수과괴형 전처치를 받았다.

질환별로 보면 ALL 환자의 82.4% (28/34)는 TBI 전처치를 받은 반면 AML, CML, JMML 등 나머지 골수계열 백혈병 환자의 72.1% (31/43)는 TBI 전처치를 받지 않았다( $P=0.000$ , Table 4).

**Table 4.** Conditioning Regimens

	ALL	AML	Chronic leukemia	JMML	Total
<b>TBI</b>					
TBI/Cy	13	4	1		18
TBI/Cy+Ara-C	14	5	1	1	21
Flu/Bu/ATG/TBI	1				1
	28	9	2	1	40
<b>Non-TBI</b>					
Bu/Cy		17	5		22
Bu/Mel	5				5
Bu/Cy/Mel				1	1
FLAG-Ida	1				1
Flu/Cy/ATG		1			1
Flu/Bu/ATG		6	1		7
	6	24	6	1	37

Abbreviations : ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; Cy, cyclophosphamide; BU, busulfan; Ara-c, cytosine arabinoside; MEL, melphalan; TBI, total body irradiation; ATG: antithymocyte globulin; FLU, fludarabine

**4. 이식된 세포 수 및 생착 조건**

77명 모두에서 생착이 이루어졌다. 골수이식을 시행하였을 때 주입된 단핵구세포 수는 중앙값  $3.8 \times 10^8$ /kg, CD34+세포 수는  $5.3 \times 10^6$ /kg이었고, 제대혈 주입시는 골수이식의 1/10의 세포가 주입되었다. 각각 이식원에 따라 TBI 군과 non-TBI 군 간 주입된 조혈모세포는 차이가 없었다(Table 5).

**Table 5.** Infused Stem Cells and Engraftment Kinetics

	Total	TBI (N=40)	Non-TBI (N=37)	P value
<b>BM</b>				
MNC $\times 10^8$ /kg, median (range)	3.8	2.9 (1.5-8.8)	3.9 (0.9-21.0)	0.276
CD34+ $\times 10^6$ /kg, median (range)	5.3	6.5 (0.3-21.9)	4.1 (0.5-29.2)	0.789
<b>PBSCs</b>				
MNC $\times 10^8$ /kg, median (range)	10.0	7.7 (6.9-9.0)	10.2 (3.9-14.3)	0.405
CD34+ $\times 10^6$ /kg, median (range)	5.5	4.3 (3.4-11.0)	6.6 (1.7-14.3)	0.731
<b>UCB</b>				
MNC $\times 10^8$ /kg, median (range)	3.1	3.4 (1.0-8.0)	3.1 (2.0-14.1)	0.550
CD34+ $\times 10^6$ /kg, median (range)	2.0	2.0 (1.0-7.0)	2.7 (0.7-7.3)	0.723
<b>Engraftment</b>				
ANC $\geq 1,000$ /mL (days), median (range)	17	19 (11-40)	16 (12-33)	0.080
PLT $\geq 20,000/\mu L$ (days), median (range)	24	28 (7-74)	20 (5-74)	0.080

Abbreviations : BM, bone marrow; UCB, umbilical cord blood; PBSC, peripheral blood stem cell; ANC, absolute neutrophil count; MNC, mononuclear cell; PLT, platelet

**Table 6.** Transplant-Related Complications

	Total (%)	TBI (n=40)	non-TBI (n=37)	P value
MSD:MUD		14:26	18:19	0.23
Acute GvHD				
Gr I	20 (26.0)	10 (25.0%)	10 (27.0%)	
Gr II-IV	16 (20.8)	11 (27.5%)	5 (13.5%)	0.131
Chronic GvHD				
Limited	7 ( 9.1)	4 (10.0%)	3 ( 8.1%)	
Extensive	11 (14.3)	7 (17.5%)	4 (10.8%)	0.650
Hepatic VOD	9 (11.7)	4 (10.0%)	5 (13.5%)	0.731
CMV disease	2 ( 2.6)	1	1	
Seizure	3 ( 3.9)	2	1	
Nephropathy	2 ( 2.6)	1	1	
Hepatic encephalopathy	2 ( 2.6)	1	1	

Abbreviations : GvHD, Graft versus graft disease; VOD, veno-occlusive disease; CMV, cytomegalovirus; MSD, matched sibling donor; MUD, matched unrelated donor

중성구생착일의 중앙값은 17일이었고, TBI군에서는 19일, non-TBI군에서는 16일이었다( $P=0.080$ ). 혈소판생착일의 중앙값은 24일이었고, TBI군에서는 28일, non-TBI군에서는 20일이었다( $P=0.080$ , Table 5).

**5. 이식관련 합병증과 사망원인**

Grade II 이상의 급성 GVHD는 20.8% (16/77)에서, 만성 GVHD는 23.4% (18/77)에서 발생하였다. 두 군 간 Grade II 이상의 급성 GVHD 발생률(27.5% vs. 13.5%;  $P=0.131$ )과 만성 GVHD 발생률은(28% vs. 19%;  $P=0.650$ ) TBI군에서 많았으나, 통계학적으로 의의는 없었다. 간정맥폐쇄질환(hepatic veno-occlusive disease, hepatic VOD)은 9명(11.7%)명에서 발생하였으나 빈도는 양군에서 비슷하였다(Table 6).

사망은 총 27명(35.1%)에서 발생하였는데 두 군간 사망률에는 차이가 없었다. 14명의 TBI군 사망자 중 이식관련 사망이 9명(22.5%), 재발이 5명(12.5%)인데 비하여, 13명의 non-TBI군 사망자 중 재발이 9명(24.3%), 이식관련 사망이 4명(10.8%)으로 차이를 보였으나 통계적인 유의성은 없었다( $P=0.219$ ). 이식 관련 사망의 원인은 GVHD, 급성 호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 간정맥폐쇄질환, 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염, 출혈, 그리고 침습성 아스페르길루스증 등이었다(Table 7).

**6. 생존율**

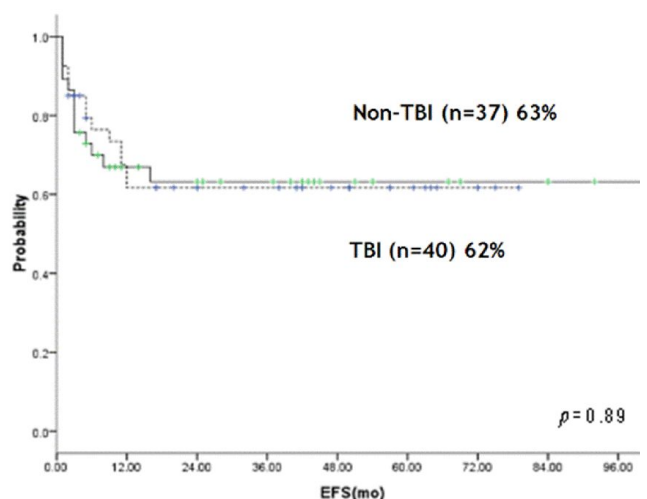
전체 환자의 5년 Kaplan-Meier EFS는 63%와 62%로 TBI군과 non-TBI군에서 거의 일치하였다(Fig. 1). 형제간 이식(n=32)시 비혈연 이식(n=45) 보다 5년 EFS이 양호하였으며(74% vs. 52%;  $P=0.06$ , Fig. 2A), 전체 환자를 위험군에 따라 분류하였을 때 고위험군과 표준위험군 환자의 5년 EFS는 72%와 22%로 유의한 차이를 보였다( $P=0.000$ , Fig. 2B).

각 질환 별로 5년 EFS를 보면 ALL에서 56%, AML에서 63

**Table 7.** Causes of Death

Causes of death	Total (%)	TBI (n=40)	Non-TBI (n=37)	P value
Relapse related	14 (18.2)	5 (12.5%)	9 (24.3%)	0.219
Non-relapse related	13 (16.9)	9 (22.5%)	4 (10.8%)	
Acute GvHD	4	3	1	
Chronic GvHD	1	1		
ARDS	3	3		
Hepatic VOD	2	1	1	
CMV disease	1	1		
Bleeding	1		1	
Invasive aspergillosis	1		1	
	27	14	13	

Abbreviations : GvHD, Graft versus graft disease; VOD, veno-occlusive disease; CMV, cytomegalovirus; ARDS, acute respiratory distress syndrome



**Fig. 1.** Five-year Kaplan-Meier event-free survival of 77 children transplanted for leukemia. The survival curves of the total body irradiation (TBI) and non-TBI groups are almost identical.

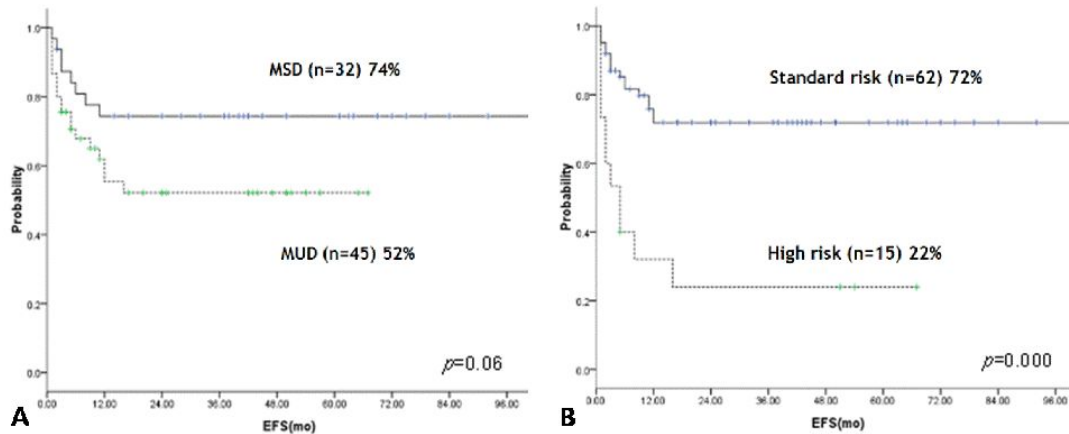


Fig. 2. Five-year Kaplan-Meier event-free survival by (A) donor types (matched related donor vs matched unrelated donor) and (B) risk groups (high-risk patients are acute lymphoblastic leukemia  $\geq$ complete remission [CR] 3; acute myelogenous leukemia [AML]  $\geq$ CR2; secondary AML; chronic myelogenous leukemia  $>$ first chronic phase).

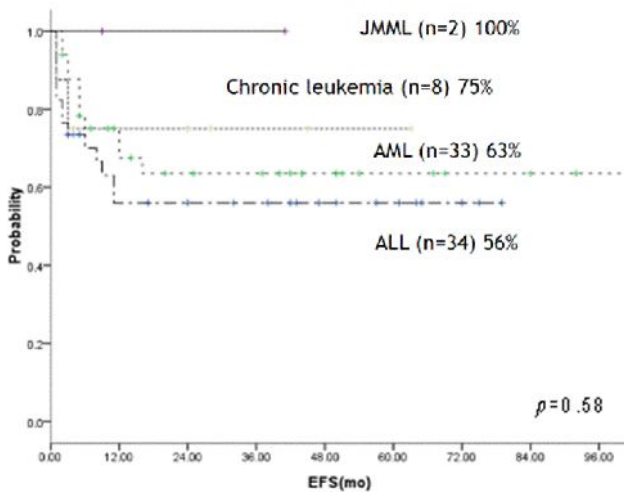


Fig. 3. Five-year Kaplan-Meier event-free survival by disease category. ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia.

%, 만성 백혈병에서 75%이었고, 2명의 JMML 환자는 모두 생존하였다( $P=0.58$ , Fig. 3). ALL 환자에서는 TBI군이 non-TBI군에 비해 통계적으로 유의하게 우수한 5년 EFS을 보였다(65% vs. 17%;  $P=0.005$ , Fig. 4A). AML 환자에서는 non-TBI군이 TBI군보다 더 높은 5년 EFS을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(73% vs. 38%;  $P=0.089$ , Fig. 4B).

### 7. 후기 만성 합병증

후기 합병증으로 저신장, 폐 합병증, 경련, 사춘기 지연 등이 각각 TBI군 15례(37.5%), non-TBI군 11례(29.7%) 발생하였으나 두 군간 차이는 없었다(Table 8).

조혈모세포 이식 후 장기 생존자의 후기 만성 합병증 중 가장 많은 비율을 차지하는 질환은 저신장으로 이는 최종 추적관찰시

신장이 한국 소아의 표준 발육표<sup>16)</sup>에 의하여 3 백분위수 미만일 경우로 정의하였고, 평가가 가능하였던 생존 환자 50명 중 12명(24%)이 해당하였다. 이 중 진단 시에 이미 신장이 3 백분위수 미만인 경우는 없었다. 저신장은 장기간 관찰가능 하였던 TBI군 26명 중 7명 즉 26.9%에서 발생하였고, non-TBI군 24명 환자 중에서는 5명(20.8%)이 발생하여 두 군간 차이가 없었다. 이 중 성장 호르몬 치료를 받은 환자는 3명이었고 TBI군은 2명, non-TBI군은 1명이었다.

다음으로 흔한 합병증은 지발성 비감염성 호흡기합병증(late onset non-infectious pulmonary complication)으로<sup>17)</sup> 전체 대상 환자 중 8명이 발생하였으며, BOOP (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia)이 4명, BO (bronchiolitis obliterans)가 3명, IPS (idiopathic pneumonia syndrome)이 1명이었다. 이 중 TBI군이 4명, non-TBI군이 4명이었고, 호흡부전으로 2명이 사망하였다.

신경계 만성 합병증의 대표적인 임상 양상인 간질은 2명에서 나타났으며, 내분비계 합병증 중 사춘기 지연은 3명에서 발생하였다(Table 8).

## 고찰

소아에서의 조혈모세포이식은 백혈병이나 재생불량빈혈 등 성인에서 많이 적용되는 질환 이외에도 선천성 골수부전질환, 선천성 면역결핍질환, 대사성 질환, 그리고 진행된 고형 종양 중 많은 레에서 가장 유효한 치료 방법으로서 혹은 유일한 완치 방법으로 사용되고 있다<sup>18)</sup>.

최근 30년간 화학 요법의 발달과 함께 소아 ALL의 치료 성적은 꾸준히 향상되었으나 치료 실패의 가장 흔한 요인인 재발이 여전히 20-30%의 환자에서 발생하므로, 진단 시 재발의 위험인자에 따라 위험군을 분류하여 항암화학요법의 강도를 달리하여

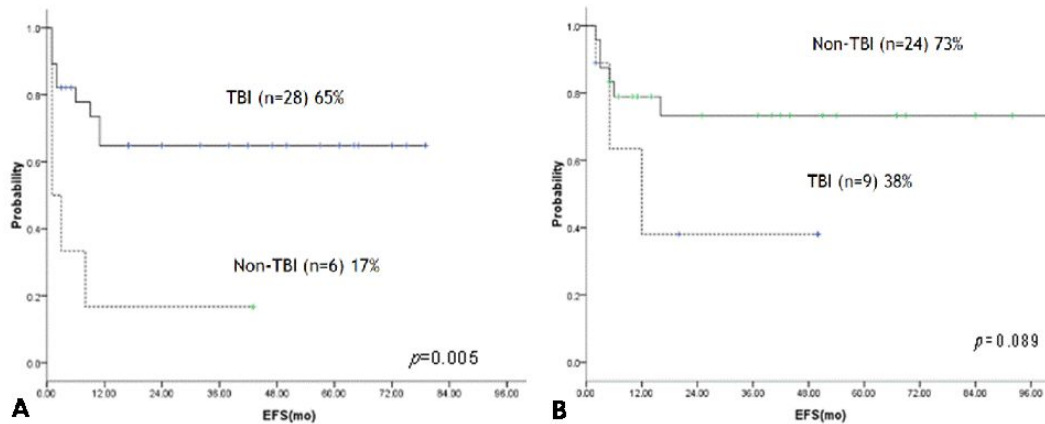


Fig. 4. Five-year Kaplan-Meier event-free survival by total body irradiation (TBI) or non-TBI conditioning in (A) acute lymphoblastic leukemia (ALL) and (B) acute myelogenous leukemia (AML).

Table 8. Late Chronic Complications

Complications	TBI (n=40)	Non-TBI (n=37)
Short stature	7	5
Pulmonary complications	5	4
Seizure	1	1
Delayed puberty	2	1
Total	15	11

치료한다<sup>19)</sup>. 그러나 화학요법만으로 높은 완치율을 기대하기 힘든 일부 소아 ALL 환자는 진단 후 CR1이 도입되는 대로 동종 조혈모세포이식을 시행하는 것이 추천되나 이러한 방침의 적응증에 대하여는 아직 논란이 있다. 하지만 Philadelphia 염색체 양성, MLL 유전자 재배열, 4주간의 관해유도요법에 관해실패의 경우 등은 CR1에서 동종 조혈모세포이식을 시행하는 것이 일반적이다<sup>5, 19)</sup>.

최근의 병태생리 및 생물학적 특성에 대한 연구에 의해 AML이 매우 이질적인 질환군임이 밝혀지면서 치료도 일률적이 아닌 맞춤형으로 발전해 가고 있다<sup>6)</sup>. 소아에서도 환자의 특징을 고려하여 위험군을 나누려는 연구들이 시도되었다. AML-BFM83 연구에서는 형태학적 특징과 초기 항암치료에 대한 반응으로 위험군을 나누어 저위험군에서 68%, 고위험군에서 33%의 5년 EFS를 보고하였다<sup>20)</sup>. 이후의 AML-BFM93 연구, MRC-AML10 연구 등에서 관해유도 후 anthracycline과 고용량 ara-C를 포함한 공고요법을 실시하여 EFS를 58%까지 보고하였다<sup>21-23)</sup>.

소아 AML에서 조혈모세포이식의 성적을 보면 Ortega 등<sup>24)</sup>은 고위험군 AML에서 관해 유도 후 공고요법을 시행하고 이식을 했을 때 소수에서이지만 자가이식군 74.5%, 동종이식군 74.2%의 매우 우수한 8년 EFS를 보고하였다. 하지만 652명의 소아 AML 환자를 대상으로 한 Children's Cancer Group 대단위 무작위 연구에서는 형제간 동종이식군, 자가이식군, 항암치료군이 각각 60%, 48%, 53%의 8년 생존율을 보여, HLA-일치 혈연공여자가

가 있을 경우에는 CR1에 혈연간 이식을 시행하는 것을 추천하였고, 공여자가 없을 경우에는 자가이식군과 항암치료 군 사이에 차이가 없으므로 강력한 항암치료를 선택하라고 권유하였다<sup>25)</sup>.

소아에서는 CML이 드물어 소아 백혈병의 1-3%를 차지하는데, 성인에서는 주로 imatinib mesylate로 치료하는 것과 달리, EBMTG의 Chronic Leukemia Working Party에서는 소아 CML 환자에게 HLA-일치 형제 혹은 비혈연 공여자가 있는 경우 1년 이상의 imatinib mesylate 치료보다 진단 후 1년 이내에 반드시 이식을 시행할 것을 추천하였다<sup>26)</sup>.

조혈모세포이식 전처치는 1970년대 고용량의 Cy와 TBI를 골수성백혈병의 이식 전처치에 사용한 이후 TBI와 항암제를 병합하여 사용하거나, TBI치료를 대신해서 Cy, Bu, etoposide (VP-16), ara-C, carmustine (BCNU), melphalan (MEL)과 같은 고용량 항암제 병합요법만으로 시행하기도 한다<sup>27, 28)</sup>. 전처치 과정의 목적은 클론성 악성 세포를 완전하게 제거하면서 동시에 새로 이식된 골수를 정착시키기 위하여 완전히 면역을 억제시키는 것이다.

TBI 전처치는 항암제에 비해 투여 자체가 어렵지 않으며, 경제적이고, 다른 항암제와의 교차 내성이 없으며, 혈류량과 관계없이 전신에 균일하게 조사할 수 있어 항암제처럼 침투가 어려운 조직이나 기관이 없다는 장점이 있다. 조혈모세포이식시 TBI 치료의 표적세포는 항암제 사용 후에도 잔존해 있는 백혈병 세포, 정상 조혈세포 및 림프계 세포들로써, 이들 세포들은 다른 정상조직 세포들과 달리 방사선에 매우 민감하다. 따라서 백혈병 세포는 고형암세포에 비해 낮은 양의 방사선에서도 감수성이 높다<sup>28)</sup>.

그러나 TBI 치료는 합병증을 잘 동반하는데, 특히 뇌에 방사선 조사로 인하여 초기에는 사고력 감소, 학습능력, 이해력 및 기억력 등 인지 장애를 초래하고, 후기 합병증으로 성장장애, 내분비 발달장애, 백내장, 불임, 이차암의 발생 등을 초래할 수 있다<sup>29)</sup>. 특히 소아에서는 발달 중인 뇌에 방사선 조사를 하게됨으로 인하여 더욱 심각한 합병증을 초래할 수 있다.

따라서 항암제만을 이용한 전치치를 사용하게 되었는데, 1990년대 초에 시행된 대단위 비교 연구에서 BuCy 전치치군과 Cy+TBI 전치치군 사이에 무질병 생존율에 의미 있는 차이가 없었다<sup>12, 13)</sup>. 하지만 TBI군에서는 백내장, 이차암, 지능저하 등 후기 합병증이 더 많이 발생하였는데 비해, BuCy군에서는 급성 부작용으로 간정맥폐쇄질환과 출혈성 방광염이 많고, 탈모나 만성 GVHD가 더 빈번하게 발생하였다. 따라서 후기 합병증이 더욱 걱정되는 영아나 유소아에서는 조혈모세포의 전치치로 TBI 대신 고용량 BuCy가 많이 사용된다<sup>27, 29)</sup>.

소아 백혈병에서 TBI 전치치와 항암 전치치를 비교한 연구로 44명의 환아를 대상으로 하여 single fraction TBI (sfTBI)군과 BuCy군을 비교하였더니 5년 OS는 sfTBI군에서 43.3%, BuCy군에서 33%로 유의한 차이는 없었으나 고위험군과 ALL환아에서는 sfTBI군의 성적이 더 좋은 것을 보고하였다<sup>30)</sup>. 혈연간 조혈모세포 이식을 받은 소아 ALL 환자만을 대상으로 한 대단위 비교 연구에서는 Cy+TBI 전치치를 받은 군(n=451)에서 BuCy 전치치를 받은 군(n=176) 보다 3년 OS가 높았다(55% vs. 40%;  $P=0.005$ ). 재발률은 두 군이 비슷하였으나, 치료관련 사망률이 BuCy군에서 더 높아 TBI를 포함한 이식 전치치가 더 좋은 것으로 발표하였다<sup>31)</sup>. 본 연구에서도 ALL환자에서는 TBI군이 non-TBI군에 비하여 유의하게 우수한 5년 EFS를 보였으며(65% vs. 17%;  $P=0.005$ ), 따라서 더 많은 ALL 환자 들이 TBI군에 포함되었다(82.4%).

소아에서 골수성백혈병 만을 대상으로 전치치의 효과를 비교한 논문은 거의 찾아 볼 수가 없는데, 소아에서는 골수성백혈병이 훨씬 드물기 때문이다. AML, CML 등 골수성백혈병을 가진 488 명의 성인을 대상으로 전치치로서 TBI+Cy군과 BuCy군을 비교한 Socie 등<sup>32)</sup>의 장기간 대규모 연구에서는 CML 환자에서는 두 군간 장기 생존율에 유의한 차이가 없었지만, AML 환자에서는 10년 OS이 TBI+Cy군이 63%, BuCy군이 51%이었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 두 군간 후기 합병증의 발생도 비슷하였으나 TBI+Cy군에서는 백내장이, BuCy군에서는 탈모증이 많이 발생하였다. Kröger 등<sup>33)</sup>은 비혈연 이식을 받은 50 명의 성인 및 소아 CML 환자에서 3년 EFS이 TBI군에서 58%, non-TBI군에서 72%를 보고하였으나 통계적 의의는 없었고, 만성 GVHD가 유의하게 non-TBI군에서 높았다(65% vs. 30%;  $P=0.002$ ).

본 연구에서도 AML에서는 non-TBI군이 TBI군에 비하여 더 높은 5년 EFS를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(73% vs. 38%;  $P=0.089$ ). 그러므로 더 많은 골수계 백혈병 환자들이 non-TBI군에 포함되었고(72.7%), 대부분이 BuCy 병합 전치치를 사용하였다.

본 연구에서 ALL과 AML 사이의 이식 후 성적에는 유의한 차이가 없었다. 고위험군 환자의 예후는 불량하였고, 특히 ALL CR3군과 이차성 AML 환아에서는 더욱 불량하였다. 고위험군 환자에서도 원인 유전자의 발견에 따른 표적치료의 발달과, 면역

치료 및 분화치료 등의 개발, 새로운 항암제 및 전치치 방법의 개선, 그리고 지지요법의 개선 등으로 인하여 점차 치료 성적의 호전을 가져올 것으로 판단된다<sup>6, 24)</sup>.

동중 조혈모세포이식이 시행된 지 40년이 지났으므로, 최근에는 후기 만성 합병증과 이식 후 전반적인 삶의 질 평가 등에 대하여 많은 관심과 연구가 이루어지고 있다. 조혈모세포이식을 받은 환자들의 최종신장이 부모 키로부터 예측할 수 있는 키에 비하여 작은 경우가 많으며, 특히 TBI가 연관된다는 보고들이 있다<sup>34)</sup>. Park 등<sup>35)</sup>의 본원 연구에서도 이식을 받은 환아 중 최종 신장 표준편차 점수가 음의 값을 보이는 경우가 많아 전반적인 성장저해의 소견을 확인할 수 있었다. 본 연구에서도 생존자의 후기 만성 합병증 중 저신장이 가장 흔하였고 이는 성장 호르몬 보충요법을 통하여 치료가 가능하므로 치료시기를 놓치지 않도록 주의 깊은 추적관찰이 필요하겠다.

폐를 침범하는 지발성 비감염호흡기합병증으로 BOOP, BO, IPS 등이 있는데 한 소아의 보고에서는 이식 후 중앙값 187일 후에 97명중 10%에서 발병하여 중요한 사망 원인이 되었다<sup>36)</sup>. 599명의 성인을 대상으로 한 연구에서는 9.1%의 발병율과 34%의 5년 OS를 보고하였으며, 비혈연이식과 광범위 만성 GVHD 발생 여부와의 관련이 제기되었다<sup>37)</sup>. 본 연구에서는 77명 중 9명에서 발병하여 8.5%의 발병률을 보였고 이 중 3명이 사망하였다. 지발성 비감염호흡기감염증은 심한 운동제한을 초래하고, 치료에 잘 반응하지 않아 사망을 야기할 수 있으므로 정기적으로 폐기능을 측정하고, 예방과 조기 치료에 힘써야 하겠다.

불임과 성선기능저하증 또한 조혈모세포이식의 잘 알려져 있는 후기 합병증인데, 한 연구에 따르면 이식 후 10년 간 관찰한 결과 성선기능저하증이 60.1%에서 발견되었다<sup>29)</sup>. 본 연구에서는 사춘기 지발이 3명에서 관찰되었고 2명이 호르몬 보충 요법을 받고 있다. 성선기능저하증은 호르몬 보충으로 치료가 가능하고, 적절한 시기에 치료를 시작하는 것이 중요하므로 주의 깊은 관찰을 요한다.

본 연구에서는 TBI군과 non-TBI군 간에 만성 합병증 발생의 차이에 대하여 통계학적으로 유의한 결과는 얻을 수 없었으나, 더 많은 환자를 대상으로 전향적 프로토콜에 따라 철저하게 추적하면 정확한 평가가 가능하리라 판단된다.

소아 백혈병에서 전치치 방법에 따른 조혈모세포 이식 후 치료 성적과 합병증의 발생 등에 대한 연구는 미미한 실정이다. 본 연구에서는 소아백혈병 환자에서 이식의 전치치로서 TBI군과 non-TBI군을 비교하였는데, 두 군간 생착속도, GVHD, 생존율, 사망 원인 및 합병증의 빈도에 차이가 없었다. 하지만 백혈병이 매우 이질적인 질환이고, 이식 시 전치치 뿐만 아니라, 각 질환의 병기에 따른 차이, 기존의 고식적 항암치료법의 선택, 보조요법의 수준 등도 치료 성적 및 합병증에 영향을 미칠 수 있었기 때문에 정확한 판단은 어려웠다.

본 연구는 단일 기관, 후향적 연구로서 대상 환자 수가 많지 않고, 추적 관찰 기간이 짧았다는 단점이 있다. 따라서 각 질환



및 병기에 따른 가장 이상적 전치치를 선택하기 위하여는 많은 환자를 대상으로 장기간 전향적 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

**목적:** 본 연구의 목적은 소아백혈병 환자에서 이식 전치치로서 전신방사선조사(total body irradiation, TBI)군과 비방사선조사(non-TBI)군과의 이식 성적 및 예후를 비교하고자 하였다.

**방법:** 1996년 1월에서 2007년 12월까지 전남대학교병원에서 조절모세포이식을 시행 받은 소아백혈병 환자 77명을 TBI군(n=40)과 non-TBI군(n=37)으로 나누어 각 군 간의 이식 유형, 이식 시 질병상태, 전치치 방법, 이식 세포 수, 생착 속도, 이식편대숙주반응(graft-versus-host disease, GVHD)의 발생 빈도, 이식 합병증, 사망원인, 전체생존율(overall survival, OS)과 무사건생존율(event free survival, EFS) 및 후기 합병증을 비교 분석하였다.

**결과:** 급성림프구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 환자의 82.4% (28/34)는 TBI를 받았고, 골수계열 백혈병 환자의 72.7% (24/33)는 non-TBI 군이었다. 전체 환자를 대상으로 TBI 여부에 따른 5년 EFS은 두 군간 차이는 없었으나(62% vs. 63%), ALL 환자에서는 TBI군이 non-TBI군에 비해 통계적으로 유의하게 우수한 5년 EFS을 보였다(65% vs. 17%;  $P=0.005$ ). AML (acute myelogenous leukemia) 환자에서는 non-TBI군이 TBI군보다 더 높은 5년 EFS을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(73% vs. 38%;  $P=0.089$ ). GVHD 발생률, 생착, 사망원인과 후기 합병증은 두 군간 차이는 없었다.

**결론:** 전치치로서 TBI군과 non-TBI군은 비슷한 결과를 보였으나, ALL환자에서는 TBI군이 non-TBI군에 비하여 유의하게 우수한 5년 EFS을 보였다. 두 군간 후기 합병증의 발생 및 사회경제적 삶의 질을 비교하기 위하여는 많은 환자를 대상으로한 전향적 무작위 연구가 필요하리라 사료된다.

References

- 1) Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, BortinMM. Bone-marrow transplantation in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-6.
- 2) Santos GW. Bone marrow transplantation in hematologic malignancies: current status. *Cancer* 1990;65:786-91.
- 3) Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease, acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med* 2004;350:1535-48.
- 4) Ebb DH, Weinstein HJ. Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:847-62.
- 5) Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:831-46.
- 6) Grimwade D, Walker H, Oliver H, Wheatley K, Harrison C,

- Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998;92:2322-33.
- 7) Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001;98:2039-42.
- 8) Granados E, Camara R, Madero L. Hematopoietic cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia: better long term event-free survival with conditioning regimens containing total body irradiation. *Haematologica* 2000;85:1060-7.
- 9) Chou RH, Wong GB, Kramer JH, Wara DW, Matthay KK, Crittenden MR, et al. Toxicities of total-body irradiation for pediatric bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:843-51.
- 10) Lu C, Braine HG, Kaizer H, Saral R, Tutschka PJ, Santos GW. Preliminary results of high-dose busulfan and cyclophosphamide with syngeneic or autologous bone marrow rescue. *Cancer Treat Rep* 198;468:711-7.
- 11) Davies SM, Ramsay NK, Klein JP. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:340-7.
- 12) Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bensinger WI, Bowden R, Bryant E, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide. *Blood* 1994;82:2036-43.
- 13) Hartman AR, Williams S, Dillon JJ. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:439-43.
- 14) Thomas E, Storb R, Clift RA. Bone marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:832-43.
- 15) Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69:204-17.
- 16) The Korean Pediatric Society. Tables for age structure and growth pattern of Korean children and adolescence in 1998. Seoul: Kwangmoon Co, 1999:52-3.
- 17) Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:425-34.
- 18) Hwang TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: overview for general pediatrition. *Korean J Pediatr* 2007;50:613-21.
- 19) Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia: 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993;329:1289-95
- 20) Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999; 104:630-9.
- 21) Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M. 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.
- 22) 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.
- 23) Park HS, Kim DW, Kim CC, Kim HK, Kim JS, Hwang TJ, et al. Induction chemotherapy with idarubicin plus N4-behenoyl-1-beta-Darabinofuranosylcytosine in acute myelogenous leukemia: a newly designed induction regimen - a prospective, cooperative multicenter study. *Semin Hematol* 1996;33:24-9
  - 24) Ortega JJ, Diaz de Heredia C, Olive T. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy. *Haematologica* 2003;88:290-9.
  - 25) 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.
  - 26) Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: Transplant activity, long term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513-21.
  - 27) Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987;70:1382-8.
  - 28) Heinzlmann F, Ottinger H, Muller CH, Allgaier S, Faul C, Bamberg M, et al. Total-body irradiation: role and indications results from the German registry for stem cell transplantation (DRST). *Strahlenther Onkol* 2006;182:222-30.
  - 29) Ricardi U, Filippi AR, Biasin E, Ciammella P, Botticella A, Franco P, et al. Late toxicity in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation with TBI-containing conditioning regimens for hematological malignancies. *Strahlenther Onkol* 2009;185:17-20.
  - 30) Päivi M, Lähteenmäki, Chakrabarti S, Jacqueline M, Oakhill AH. Outcome of single fraction total body irradiation-conditioned stem cell transplantation in younger children with malignant disease. *Acta Oncologica* 2004;43:196-203.
  - 31) Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, Muehlenbein C, Devidas M, Abshire T, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* 2006;107:4961-7.
  - 32) Socié G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001;98:3569-74.
  - 33) Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Kabisch H, et al. Comparison of total body irradiation vs busulfan in combination with cyclophosphamide as conditioning for unrelated stem cell transplantation in CML patients. *Bone Marrow Transplantation* 2001;27:349-54.
  - 34) Cohen A, Rovelli A, Bakker B. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood* 1999;93:4109-15.
  - 35) Park EY, Baek HJ, Han DK, Lee SJ, Cho YK, Kim YO, et al. Final height of children after stem cell transplantation. *Korean J Hematol* 2007;42:382-91.
  - 36) Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Tanaka M, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:303-8.
  - 37) Patriarca F, Poletti V, Costabel U, Battista ML, Sperotto A, Medeot, et al. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009;4:161-7.