

1차 관해된 급성 골수성 백혈병에서 자가 조혈모세포 이식을 위한 Cytarabine, Melphalan, 전신 방사선치료의 효과

경상대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 경상대학교 건강과학연구원*
가톨릭대학교 의과대학 방사선종양학교실†, 가톨릭조혈모세포이식센터‡

강기문* · 최병옥† · 채규영* · 강영남† · 장홍석† · 김희제‡ · 민우성† · 김춘추‡ · 최일봉†

목적: 급성 골수성 백혈병에서 자가 조혈모세포 이식은 무병생존율에 도움을 주며 1차 관해된 급성 골수성 백혈병에서 자가 조혈모세포 이식은 점차 늘어나고 있는 추세이다. 본 연구는 1차 관해된 급성 골수성 백혈병에서 자가 조혈모세포 이식을 위한 전처치 요법으로 cytarabine, melphalan과 전신 방사선치료를 시행하여 그 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1995년 1월부터 1999년 12월까지 급성 골수성 백혈병으로 1차 관해 후 자가 조혈모세포 이식을 받은 29명을 대상으로 하였다. 환자의 중앙연령은 33세(16~47세)이었다. 자가 조혈모세포 이식을 위한 전처치 요법은 cytarabine (3.0 gm/m², 3일), melphalan (100 mg/m², 1일)과 전신 방사선치료를 시행하였다. 전신 방사선치료는 6 MV 선형가속기를 이용하여 200 cGy를 1일 2회씩 5회 분할 조사하여 총 조사선량은 1000 cGy이었다.

결과: 추적 관찰기간은 3~58개월이었으며 중앙값은 40개월이었다. 전체 환자의 4년 무병생존율은 69.0%이었으며 중앙생존기간은 41.5개월이었다. 4년 재발률은 27.6%이었다. 무병생존율과 재발률에 영향을 미치는 인자 분석에서는 FAB 분류만이 유의한 예후인자로 분석되었다(M₃군 vs. M₃를 제외한 군; p=0.048, p=0.043). 대상 환자 중 9명에서 사망하였으며 치료와 관련된 사망은 1명이었고 8명은 재발로 사망하였다.

결론: 1차 관해된 급성 골수성 백혈병에서 자가 조혈모세포 이식을 위한 melphalan, cytarabine과 전신 방사선치료는 비교적 효과적인 전처치 요법이었다.

핵심용어: 급성 골수성 백혈병, 자가 조혈모세포 이식, 전신 방사선치료

서 론

급성 골수성 백혈병의 대부분은 성인에서 발생하며 치료를 하지 않을 경우 평균 생존기간이 6개월 이내로 매우 치명적인 질환이다.¹⁾ 전통적인 복합 항암요법으로 60~80%의 높은 관해율을 얻을 수 있지만 재발 역시 매우 높아 복합 항암요법 후 5년 이상 무병생존율이 30% 미만으로 매우 저조한 것으로 알려져 있다.^{2,3)} 급성 골수성 백혈병은 관해 후 보다 효과적이고 높은 무병생존율을 얻기 위해 여

러 치료방법이 시도되고 있으며 그 가운데 1차 관해 후 다양한 방법을 통한 전처치 요법 후 조직 적합성 항원이 일치하는 가족으로부터 동종 조혈모세포 이식을 시행함으로써 40~70% 이상의 장기 생존율을 얻을 수 있는 것으로 보고하고 있다.⁴⁻⁶⁾ 그러나 환자의 연령, 조직 적합성 항원이 일치하는 공여자를 구하는 것이 현실적으로 매우 어려운 실정이며 이를 대처하는 방법으로 많은 환자에서 자가 조혈모세포 이식을 시행하고 있으나 동종 조혈모세포 이식과 비교하여 재발률이 높으며, 장기 무병생존율이 25~60%로 떨어지는 결과를 보이는 것으로 알려져 있다.^{7,8)}

이에 자가 조혈모세포 이식 후 재발률을 낮추고 무병생존율을 증가시키기 위해 지난 20여 년 동안 이식을 위한 전처치 방법의 강화, 이식 후 면역요법의 적용 및 중복 조혈모세포 이식 방법 등의 연구가 되고 있다.^{9,10)} 아직까지 급성 골수성 백혈병의 표준치료에 있어서 여러 치료방법

이 논문은 2003년 5월 21일 접수하여 2003년 8월 25일 채택되었음.

책임저자: 강기문, 경상대학교병원 치료방사선과
Tel: 055)750-8221 Fax: 055)750-8217
E-mail: jsk92@nongae.gsnu.ac.kr

들 간의 성적에 대한 논란이 많은 실정이지만 최근 전신 방사선치료를 포함한 전처치 요법을 이용한 자가 조혈모세포 이식의 성적과 관련하여 동종 조혈모세포 이식과 비교하여 무병생존율과 재발률에서 큰 차이가 없음이 발표되었으며, 일부 보고에서는 1차 관해 후 성공적인 이식을 위한 전신 방사선치료와 항암제를 이용한 전처치 요법 후 자가 조혈모세포 이식 성적이 동종 조혈모세포 이식의 성적과 견줄만한 좋은 결과를 보고하기도 하였다.¹¹⁻¹⁴⁾

이에 저자들은 급성 골수성 백혈병으로 1차 관해 후 자가 조혈모세포 이식을 위한 전처치 방법으로 cytarabine, melphalan의 항암요법과 전신 방사선치료를 시행한 성적을 후향적으로 분석하여 향후 치료과정의 지표로 삼고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1995년 1월부터 1999년 12월까지 급성 골수성 백혈병으로 진단받고 1차 관해 후 자가 조혈모세포 이식을 받은 29명의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 연령분포는 16세에서 47세이었고 중앙값은 33세이었다. 성비는 남자가 17명(58.4%), 여자는 12명(41.4%)이었다. FAB의 분류는 M₁ 5명(17.2%), M₂ 9명(31.0%), M₃ 9명(31.0%), M₄ 2명(6.9%), M₅ 3명(10.3%), M₆ 1명(3.4%)의 분포를 보였다. 그 외 다른 환자 특성은 Table 1에 기술하였다.

2. 방법

1) 자가 조혈모세포 채취 및 보관

급성 골수성 백혈병으로 진단된 후 가톨릭 조혈모세포 이식센터의 표준 관해 유도요법(Idarubicin + BHAC)을 시행한 후 1차 관해가 확인되면 형제간 조직 적합성 항원 검사를 시행하였으며 적합자가 없는 경우에는 2회의 공고 화학요법을 시행하고 매번 공고 화학요법 투여 후 7일째부터 G-CSF를 5 µg/kg씩 피하주사 하였다.¹⁵⁾ 이후 말초혈액 백혈구 수치를 관찰하여 말초혈액 백혈구 수치가 1,000/mm³에 이르면, 말초혈액 CD 34+ 세포를 FACSscan (FACS Calibur®, Becton Dickinson, 미국)을 이용 계측하여 0.3% 이상 되는 시점부터 COBE® Spectra Apheresis System (Version 7.0, Gambro, 미국)으로 5시간에 걸쳐 말초혈액 단핵구 분반술을 시행하고 7.5% DMSO와 인알부민 10%에 세포 처리하여 -196°C에서 냉동보관 하였다. 2회의 말초혈액 조혈모세포 채취가 끝나면 다시 예비용 골수 조혈모세포를 전신마취 하에 채취하여 단핵구만 분리후 위와 같은 방

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	Number of patients
Age (years) (median)	16~47 33
Sex	
Male	17 (58.6%)
Female	12 (41.4%)
FAB classification	
M ₁	5 (17.2%)
M ₂	9 (31.0%)
M ₃	9 (31.0%)
M ₄	2 (6.9%)
M ₅	3 (10.3%)
M ₆	1 (3.4%)
Immunophenotype	
CD34 (+)	5 (17.2%)
CD34 (-)	12 (41.4%)
Unknown	12 (41.4%)
WBC at diagnosis	
Median (range)	15000/mm ³ (1200~115000/mm ³)
Platelet at diagnosis	
Median (range)	14000/mm ³ (8000~42000/mm ³)
Chromosome group	
Good	10 (34.5%)
Intermediate	9 (31.0%)
Unknown	10 (34.5%)

법으로 냉동 보관하였다.

2) 이식 전처치 및 자가 조혈모세포 이식

전신 방사선치료는 6MV 선형가속기를 이용하여 측면 전신 방사선조사 방법을 사용하였다. 조사된 방사선 선량은 분당 10 cGy로 하였으며 1회당 200 cGy씩, 1일 2회, 3일 동안 5회를 분할 조사하였으며 총 방사선량은 1000 cGy이었다. 전신 방사선치료에 따른 측정과 차폐 등은 가톨릭 조혈모세포 이식센터의 표준 방침을 따랐다.¹⁵⁾ 자가 조혈모세포 이식을 위한 전처치 방법으로 사용한 전신 방사선조사와 항암제인 cytarabine, melphalan의 치료 간격은 최소 24시간 이상의 치료간격을 두었다. cytarabine은 3.0 gm/m², 3일간, melphalan은 100 mg/m², 1일간 정주하였다. 전처치 요법이 완료된 후 냉동 보관하였던 자가 조혈모세포를 환자 침상에서 즉시 녹여 중심 정맥용 도관을 이용하여 주입하였다.

3) 기타 지지요법

환자들은 이식을 위해 입원 시 laminar airflow 및 HEPA filter가 가동된 무균병동에 격리되었다. 구강 점막염의 발생시에는 증상의 경중에 따라 경구 투여가 가능한 경우에는 prostaglandin-E 제제와 항진균 현탁액, chlorhexidine 등의 경구 점막 가글액을 4회/일 이상 사용토록 하였으며 심

한 인후통과 연하곤란을 호소할 때는 2% lidocaine (1 : 50 희석)을 추가 가글하였고, 필요시에는 마약성 진통제를 본 센터 표준지시 치료계획에 따라 정주 투여하였다.¹⁵⁾ 장 점막염으로 설사와 복통을 호소하는 환자에게는 설사의 정도에 따라 경구용 loperamide, 진경제, 마약성 진통제를 투여하였다. 선택적 장내 무균화 작업을 위한 경구용 항생제를 이식 전 14일부터 투여하였으며 이식과정에서 중증 점

막염이 발생 시에는 투약을 중지하였다.

3. 자료의 분석

무병생존기간은 자가 조혈모세포 이식을 위한 전처치 요법 시작일로부터 재발하거나 기타 여러 원인으로 사망한 날까지 하였으며 재발기간은 전처치 요법 시작일로부터 재발이 확인된 날까지 하였다. Kaplan-Meier 방법에 의하여 무병생존율과 재발률을 구하였으며 Log-rank 방법의 단변량분석으로 무병생존율, 재발률과 관련된 예후인자를 비교 분석하였다.¹⁶⁾ 유의수준은 0.05를 기준으로 하였다.

결 과

추적 관찰기간은 중앙값 40개월(3~58개월)이었다. 대상 환자 중 자가 조혈모세포 이식 후 생존한 환자는 20명이었다. 자가 조혈모세포 이식을 위한 전처치 요법 후 4년 무병생존율은 69.0%이었고 중앙생존기간은 41.5개월이었다(Fig. 1). 재발은 9명에서 발생하였으며 4년 재발률은 27.6%이었다.

무병생존율과 재발률을 성별, 연령, FAB 분류, immunophenotype, 진단 시 백혈구수에 따라 관련된 예후인자를 살펴보았다(Table 2). FAB 분류에 따른 4년 무병생존율은 M₃

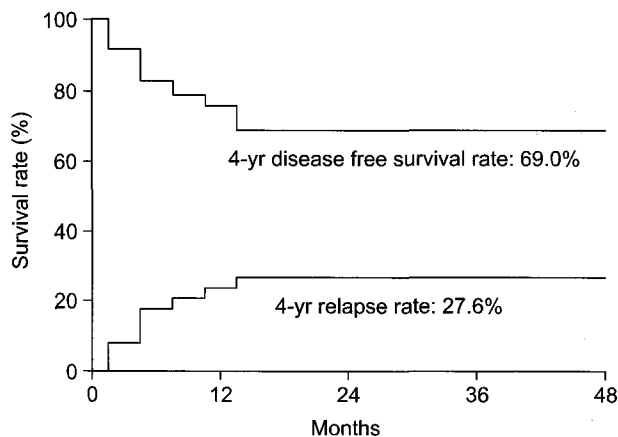


Fig. 1. Disease free survival and relapse rate of patients with AML.

Table 2. Univariate Analyses of Prognostic Factors Influencing on Disease Free Survival and Relapse Rate

Variables	4-year DFS* (%)	p-value	4-year RR [†] (%)	p-value
Age				
< 33	64.3		30.8	
≥ 33	69.8	0.893	21.2	0.714
Sex				
Male	56.0		41.2	
Female	63.3	0.065	36.7	0.062
FAB classification				
M ₃	79.4		20.6	
Others	62.4	0.048	36.6	0.043
Immunophenotype				
CD34 (+)	59.4		31.5	
CD34 (-)	66.1	0.874	33.9	0.943
WBC at diagnosis				
< 20000/mm ³	68.7		33.3	
≥ 20000/mm ³	56.5	0.868	43.5	0.732
Platelet at diagnosis				
< 14000/mm ³	66.7		27.8	
≥ 14000/mm ³	72.2	0.927	33.3	0.783
Chromosome risk group				
Good	75.0		34.0	
Other	65.0	0.874	41.7	0.906

*Disease free survival, [†]Relapse rate

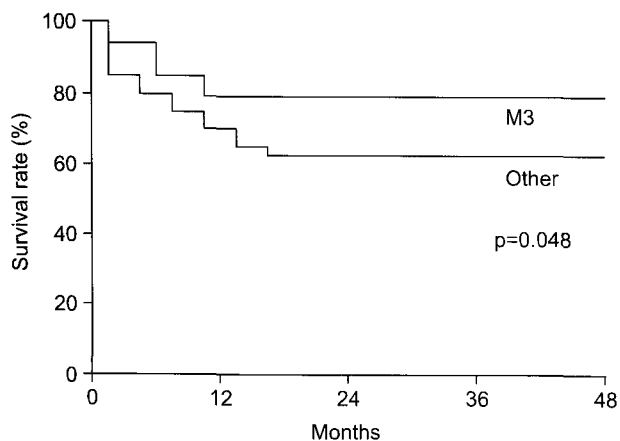


Fig. 2. Disease free survival according to FAB classification of patients with AML in first remission.

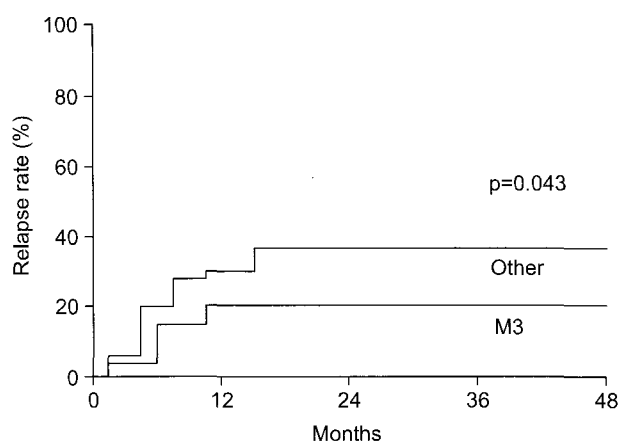


Fig. 3. Relapse rate according to FAB classification of patients with AML in first remission.

군은 79.4%로 M₃를 제외한 군의 62.4%보다 무병생존율이 높았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.048, Fig. 2). 재발률에 있어서도 FAB 분류에서 M₃군은 4년 재발률이 20.6%로 M₃를 제외한 군의 36.6%보다 낮은 재발률을 보였으며 통계학적으로도 유의한 차이를 보였다(p=0.043, Fig. 3).

대상 환자 29명 중 9명에서 사망하였으며 1명만이 이식과 관련된 독성으로 사망하였으며 나머지 8명은 재발로 인하여 사망하였다.

고안 및 결론

혈액종양 치료에 있어서 고용량 항암요법에 이어 조혈모세포 이식은 다양하게 적용되고 있다. 보다 많은 암세포를 골수 및 원발 기관에서 제거하기 위해서는 고용량 항암요법이 필요하게 되며 이를 위한 적극적인 지지치료와 황폐화된 골수를 재생시키기 위한 조혈모세포 이식이 필수적임은 주지의 사실이고 이를 위해 고식적인 동종 조혈모세포 이식, 자가 조혈모세포 이식, 제대혈 조혈모세포 이식 등 현재까지 다양한 조혈모세포 채취 및 응용법이 개발되어 임상치료에 이용되고 있다.^{15,17)} 1990년 이후 급성 골수성 백혈병의 생존율이나 생존기간이 현저히 개선된 것은 보존 항암요법의 발전과 관해 항암요법의 적절한 개발 및 조혈모세포 이식의 발전에 기인한 바가 매우 크다. 특히 관해 후 신속한 조혈모세포 이식이 치료의 결과에 지대한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

급성 골수성 백혈병은 강화 항암요법 후에 일관성 쌍생아 혹은 조직 적합성 항원이 일치하면 공여자를 통한 동종

조혈모세포 이식을 시행하게 되며 전처치 요법으로 단독의 고용량 항암요법 또는 전신 방사선치료와 항암요법을 함께 병용 투여함으로써 조혈모세포가 극도로 억제된 상태의 환자에게 정상 조혈모세포 공여자로부터 얻은 조혈모세포를 이식하여 구제하기 때문에 매우 효과적인 치료수단이 된다. 이러한 동종 조혈모세포 이식은 면역기전에 의한 이식편대 백혈병 효과를 기대할 수 있다.^{4,17)} 그러나 대상 환자의 70~80%에서 동종 조혈모세포 이식을 하지 못하는 경우가 많아 불가피하게 자가 조혈모세포 이식을 시행하게 된다. 자가 조혈모세포 이식은 조직 적합성 항원 일치 공여자가 필요하지 않으며 이식편대 숙주반응이 발생하지 않는다는 장점 때문에 많은 환자들에게 이용되나 단점으로는 오염된 조혈모세포를 이용하기 때문에 재발률의 가능성이 높게 된다. 자가 조혈모세포 이식은 관해상태에서 조혈모세포를 수집하여 냉동 보관하였다가 강력한 전처치 방법을 시행한 후 냉동 보관된 조혈모세포를 해동한 후 환자에게 재주입하여 이식을 시행하게 된다. 관해된 조혈모세포는 소수의 잔여 백혈병세포들을 포함할 수 있기 때문에 자가 조혈모세포 이식을 시행하는 본 센터를 포함한 다수의 센터에서는 수집된 조혈모세포의 잔여 백혈병 세포들을 정화할 목적으로 냉동 보관 전에 항암요법 또는 항백혈병 단클론성 항체 등을 이용하고 있다.^{10,15)} 조혈모세포 이식 후 생존율을 높이고 재발률을 줄이기 위해 자가 조혈모세포 이식에서 새로운 조혈모세포 정화법의 발전과 보다 강력한 전처치 요법 후 조혈 성장인자의 활용에 대한 연구가 진행되고 있으며 이는 급성 골수성 백혈병의 치료를 극대화할 수 있으리라 생각된다. 이에 급성 골수성 백

혈병에서 관해 후 조혈모세포 이식 시 보다 강력한 전처치 요법이 필요로 하며 고식적인 항암요법으로 제거하지 못하는 잔유 백혈병세포를 없애고 조혈모세포 정화처리를 하는 것이 무병생존율을 높이고 이식 후 재발의 가능성을 줄이는 방법으로 알려져 있다. 이를 토대로 본 센터에서는 조혈모세포의 정화처리와 전신 방사선치료를 포함한 강력한 전처치 요법을 시행한 후 자가 조혈모세포 이식을 하게 되었다.

관해된 급성 골수성 백혈병에서 조혈모세포 이식을 위한 대표적인 전처치 방법으로 복합항암요법, 항암요법과 전신 방사선치료의 병용치료가 주로 이용되고 있다.^{7,12)} 그 중 전신 방사선치료는 1970년대에 들어 조혈모세포 이식이 급성 백혈병의 완치치료방법으로 등장하면서 전처치 과정으로 이용되기 시작하였다. 그 중 전신 방사선치료가 조혈모세포 이식의 전처치 방법으로 이용되는 목적으로는 항암요법 후 잔존해 있는 백혈병세포의 살상과 적절한 면역억제 기능에 있다. 또한 항암요법과는 달리 비교적 편리하게 치료할 수가 있으며 경제적인 측면에서도 도움이 되는 것으로 알려져 있다.^{17~19)} 그리고 기존 복합 항암요법과 비교 시 전신 방사선치료는 항암요법과의 교차내성이 없으며 환자의 혈류량과 관계없이 전신에 균일하게 방사선을 조사함으로써 항암요법처럼 침투가 어려운 조직이나 기관이 없다는 장점이 있다. 조혈모세포 이식 시 전처치로 전신 방사선치료는 잔존해 있는 백혈병 세포와 임파선 세포들을 살상하게 되며 이러한 세포들이 조혈모세포 이식 전 완전히 제거되어야만 성공적인 이식의 결과를 얻을 수 있다. 방사선 생물학적으로 이러한 세포들은 다른 정상세포들과는 달리 방사선에 매우 민감성을 가지는 것으로 알려져 있다. 또한 실험상 백혈병 세포는 방사선 생존 곡선상 고형암 세포보다 어깨(shoulder)가 매우 작기 때문에 저선량의 분할 방사선치료를 시행할 때에도 방사선에 대한 민감도가 떨어지지 않는다. 이러한 이유로 백혈병세포는 고형암세포와는 달리 적은 양의 방사선에도 감수성이 높은 것으로 알려져 있다.^{19~21)} 이를 근거로 본 센터에서는 전신 방사선치료를 전처치 요법으로 시행하게 되었다.

급성 골수성 백혈병은 1차 관해후 자가 조혈모세포 이식 후 성적이 이식 전 전처치 치료에 따라 복합 항암요법, 전신 방사선치료와 항암제의 병용치료 간에 차이가 없는 것으로 알려져 있다.^{11~14)} 전신 방사선치료를 포함한 자가 조혈모세포 이식 전처치 치료의 성적을 살펴보면 Tomas 등의 보고¹¹⁾에 의하면 41명의 1차 관해후 이식 전 치료로 전신 방사선치료를 포함하여 시행한 결과 5년 무병생존율이 40%이었다고 하였다. Bonetti 등¹³⁾은 53명을 1차 관해 후

자가 조혈모세포 이식 전 치료로 melphalan과 전신 방사선 치료를 시행하여 5년 무병생존율이 68%로, 전신 방사선치료를 포함한 이식 전 치료가 비교적 효과적이었다고 주장하였다. Matsuyama 등²²⁾은 1차 관해된 21명을 대상으로 busulfan, melphalan과 전신 방사선치료를 이식 전 치료로 시행하여 5년 무병 생존율이 83%로 효과적인 이식 전 치료이었음을 강조하였다. 또한 Dusenbery 등¹⁴⁾의 연구에 따르면 이식 전 치료를 비교하기 위해 1차 관해된 44명을 대상으로 이식 전 치료로 cyclophosphamide와 전신 방사선치료군과 cyclophosphamide와 busulfan군을 비교하였다. 2년 무병생존율이 각각 69%, 55%로 전신 방사선치료 포함 군에서 도움이 되었음을 확인하였다. 본 연구에서도 추적 기간의 차이는 있었지만 기존의 보고와 비교 시 4년 무병생존율이 69%로 유사한 결과를 나타냈다.

재발률은 자가 조혈모세포 이식 후 30~70%로 다양한 빈도를 보이는 것으로 알려져 있으며 Bonetti 등¹³⁾에 의하면 5년 재발률은 29%이었으며 본 연구에서는 4년 재발률이 27.6%로 다른 보고와 비슷한 수준이었다.

급성 골수성 백혈병에서 1990년 이후 치료방법의 보완으로 자가 조혈모세포 이식과 관련되는 사망률이 낮아지고 있으며 1차관해시 자가 조혈모세포 이식 중에는 3~7%에서 사망한다고 알려져 있다.^{1,13)} 이식 후 치료와 관련된 사망률은 Tomas 등¹¹⁾의 보고에 의하면 16%, Matsuyama 등²²⁾은 19%에서 관찰되었다고 하였으나 본 연구에서는 조혈모세포 이식 후 치료와 관련하여 단지 1명만이 사망하여 전신 방사선치료를 포함한 이식 전 요법이 문제가 없음을 확인할 수 있었다.

예후인자와 관련하여 염색체 이상, FAB 분류, 연령, 관해유도 상태 등이 관계가 있다고 알려져 있다.^{12,19,23,24)} 본 연구에서는 무병생존율과 재발률 모두 FAB 분류와 관련하여 M₃군과 M₃군을 제외한 군 간에서 유의한 차이를 보였으며 이는 기존 알려져 있는 M₃ 아형이 다른 아형 형태보다도 양호함과 같은 동일한 결과를 보였다.

결론적으로 급성 골수성 백혈병에서 1차 관해 후 자가 조혈모세포 이식은 동종 조혈모세포 이식에 비해 낮은 독성과 면역학적 장벽이 없으므로 인해 최근에는 55세 이상의 고령층까지 시술범위가 확대되고 있는 상황으로 본 연구에서 급성 골수성 백혈병의 자가 조혈모세포 이식 시 전처치 방법으로 cytarabine, melphalan과 전신 방사선치료를 시행한 결과, 부작용이 적고 우수한 생존율을 보였음을 알 수 있었다. 그러나 전신 방사선치료의 효과를 보다 명확하게 평가하기 위해서는 향후 조혈모세포 이식 전처치 방법

중의 하나인 복합 항암요법과의 전향적 비교 연구가 필요하리라고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. *Blood* 1998;92:1073-1090
2. Meloni G, De Fabritiis P, Papa G, et al. Cryopreserved autologous bone marrow infusion following high dose chemotherapy in patients with acute myeloblastic leukemia in first relapse. *Leuk Res* 1985;9:407-412
3. Ball ED. In vitro purging of bone marrow for autologous marrow transplantation in acute myelogenous leukemia using myeloid-specific monoclonal antibodies. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:387-392
4. Chung SM, Choi IB, Kim IA, et al. Results of total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation for acute non-lymphocytic leukemia. *J Korean Soc Ther Radiol* 1992;10:247-253
5. Kang KM, Choi IB, Kim IA, et al. Total body irradiation for allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Kor J Hematopoietic Stem Cell Transplant* 2000;5:223-230
6. Rohatiner AZ, Bassan R, Raimondi R, et al. High-dose treatment with autologous bone marrow support as consolidation of first remission in younger patients with acute myelogenous leukaemia. *Ann Oncol* 2000;11:1007-1015
7. Dusenbery KE, Daniels KA, McClure JS, et al. Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:119-128
8. Meloni G, De Fabritiis P, Carella AM, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with AML in first complete remission. Results of two different conditioning regimens after the same induction and consolidation therapy. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:29-32
9. Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case control study. *Blood* 2003;101:2015-2023
10. Ball ED, Wilson J, Phelps V, Neudorf S. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in remission or first relapse using monoclonal antibody-purged marrow: results of phase II studies with long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:823-829
11. Tomas JF, Gomez-Garcia de Soria V, Pinilla I, et al. Bone marrow autotransplantation in acute myeloblastic leukemia in its first complete remission. The clinical results in 41 patients. *Med Clin Barc* 1997;108:201-206
12. Ringden O, Labopin M, Tura S, et al. A comparison of busulphan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 1996;93:637-645
13. 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;17:3729-3735
14. Dusenbery KE, Steinbuch M, McGlave PB, et al. Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia: the University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;369:335-343
15. Min WS, Cho SG, Chung IJ, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission; purging with hyperthermia and ether lipid in vitro. *J Korean Cancer Association* 1996;28:670-677
16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481
17. Kang KM, Choi IB, Choi BO, et al. Fractionated total body irradiation for allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. *Kor J Hematopoietic Stem Cell Transplant* 1999;4:269-277
18. Thomas ED. Total body irradiation regimens for marrow grafting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1285-1288
19. Donato V, Iacari V, Zurlo A, et al. Fractionated total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation in leukemia patients: analysis of prognostic factors and results in 136 patients. *Radiother Oncol* 1998;48:267-276
20. Down JD, Tarbell NJ, Thames HD. Syngeneic and allogeneic bone marrow engraftment after total body irradiation: Dependence on total dose, dose rate, and fractionation. *Blood* 1991;77:661-669
21. Glasgow GP, Beetham KL, Mill WB. Dose rate effects on the survival of normal hematopoietic stem cells of BALB/c mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:557-563
22. Matsuyama T, Horibe K, Kato K, Kojima SS. Bone marrow transplantation for children with acute myelogenous leukaemia in the first complete remission. *Eur J Cancer* 2000;36:368-375
23. Sierra J, Granena A, Garcia J, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia: results and prognostic factors in 90 consecutive patients. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:517-523
24. Reiffers J, Labopin M, Sanz M, et al. Autologous blood cell vs marrow transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: an EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1115-1119

— **Abstract** —

Effect of Cytarabine, Melphalan, and Total Body Irradiation as Conditioning for Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with AML in First Remission

Ki Mun Kang, M.D.*, Byung Ock Choi, M.D.[†], Gyu Young Chai, M.D.*,
Young Nam Kang, M.S.[‡], Hong Sek Jang, M.D.[†], Hee Jae Kim, M.D.[‡],
Wo Sung Min, M.D.[‡], Chun Choo Kim, M.D.[†] and Ihl Bohng Choi, M.D.[†]

*Department of Therapeutic Radiology, Gyeongsang National University,
†Gyeongsang Institute of Health Sciences, Jinju, Korea, ‡Department of Radiation Oncology,
The Catholic University of Korea, †The Catholic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Seoul, Korea

Purpose: Current results of autologous stem cell transplantation (SCT) suggest that this procedure may prolong disease free survival in patients with acute myeloid leukemia (AML). Autologous SCT is increasingly used as treatment for AML in first remission. The aim of this study was to evaluate the outcome of autologous SCT for patients with AML in first remission treated by autologous SCT using cytarabine, melphalan and total body irradiation (TBI) as the conditioning regimen.

Materials and Methods: Between January 1995 and December 1999, 29 patients with AML in first remission underwent autologous SCT. The median age of patients was 33 years (range, 16 to 47). The conditioning regimen consisted of cytarabine (3.0 gm/m² for 3 days), melphalan (100 mg/m² for 1 day) and TBI (total 1000 cGy in five fractions over 3 days).

Results: The median follow up was 40 months with a range of 3 to 58 months. The 4-year cumulative probability of disease free survival was 69.0%, and median survival was 41.5 months. The 4-year relapse rate was 27.6%. The factor influencing disease free survival and relapse rate was the French-American-British (FAB) classification (M₃ group vs. other groups; p=0.048, p=0.043). One patient died from treatment-related toxicity.

Conclusion: Although the small number of patients does not allow us to draw any firm conclusion, our results were encouraging and suggest that the association of cytarabine, melphalan and TBI as a conditioning regimen for autologous SCT for AML in first remission appears to be safe and effective.

Key Words: AML, Autologous stem cell transplantation, Total body irradiation