

# 급성 백혈병 환자의 생존요인 및 사이토카인 분석

박훈희<sup>1</sup> · 신기수<sup>2</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 성모병원 임상진단검사의학과 연구원, <sup>2</sup>적십자간호대학 조교수

## Survival Factors and Cytokines for Acute Leukemia Patients with Chemotherapy Compared with Bone Marrow Transplantation

Hun Hee Park<sup>1</sup>, Gi Soo Shin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Researcher, Department of Clinical Pathology, Catholic University, Seoul; <sup>2</sup>Assistant Professor, Red Cross College of Nursing, Seoul, Korea

**Purpose:** The purpose of this study was to predict treatment outcome of chemotherapy compared with and bone marrow transplantation in acute leukemia patients. **Methods:** We respectively reviewed the characteristics of subjects, cytokine, complete remission time and survival time of 111 patients with acute leukemia, admitted in St. Mary's hospital, between July 2007 and August 2008. **Results:** The complete remission rate with chemotherapy group was 70.8% and bone marrow transplantation group was 54.3% but without statistically significance. The prognostic factors related with survival is classification of acute leukemia and complete remission time. **Conclusion:** This study suggests a need for nursing research and nursing intervention for acute leukemia patients.

**Key Words :** Acute leukemia; Survival rate; Cytokines

국문주요어 : 급성 백혈병, 생존요인, 사이토카인

### 서 론

#### 1. 연구의 배경 및 필요성

급성 백혈병이란 정상인 경우와 달리 백혈구계 세포가 조혈모 조직인 골수, 림프절 등에서 무제한으로 증식하는 상태를 말하며 과립구가 증가한 경우를 골수성 백혈병, 림프구가 증가한 경우를 림프구성 백혈병이라 부른다. 또한 이는 급성 백혈병과 만성 백혈병으로 구분하는데, 한국의 경우 급성 백혈병은 모든 백혈병의 87%를 차지하고 있다.

급성 백혈병은 1976년에 소개된 이후 1985년에 개정된 FAB

(French-American-British Cooperation group) 분류법으로 흔히 분류하여 왔다. FAB 분류법은 급성 백혈병을 광학현미경상의 형태학적 소견과 세포 화학적 소견에 따라 급성 골수구성 백혈병(Acute myelogenous leukemia)과 급성 림프구성 백혈병(Acute lymphogenous leukemia)로 분류하고, 이를 각각 M0-M7과 L1-L3의 아형으로 세분하였다. 그러나 최근 WHO는 혈액암 세포의 형태학적 특성뿐만 아니라 세포 유전학적 특성과 임상적 특성을 반영하는 새로운 백혈병의 진단과 분류법을 제시하였지만 아직까지는 FAB 분류가 가장 널리 통용되고 있다.

이러한 급성 백혈병의 정확한 원인은 명확하지 않지만 종양을 일으키는 병태생리 기전처럼 바이러스, 방사선, 다른 악성 종양으로 항암 화학요법을 받은 경우 및 유해한 화학물질에 장기간 노출되었을 때 발병빈도가 높은 것으로 보고되고 있으며(Blair & Pamphilon, 2003), 최근의 연구에 의하면 혈구세포의 분화와 증식, 세포자연사 등에 관여하는 유전자의 결함

Corresponding author :

**Gi-soo Shin**, Assistant Professor, Red Cross College of Nursing,  
98 Saemoonan-gil, Jongno-gu, Seoul 110-102, Korea  
Tel: 82-2-3700-3670 Fax: 82-2-3700-3400  
E-mail: gisoo@redcross.ac.kr

투고일 : 2008년 11월 14일

심사의뢰일 : 2008년 11월 15일

게재확정일 : 2008년 12월 6일

으로 백혈병이 유발된다는 사례가 많이 보고되고 있다(Alcalay et al., 2001; Scandura, Boccuni, Cammenga, & Nimer, 2002).

한편, 사이토카인은 면역세포가 분비하는 단백질의 총칭으로 면역세포의 활성화, 성장, 분화 등에 영향을 미칠 수 있는데, 사이토카인은 세포 표면에 존재하는 사이토카인의 수용체에 결합함으로써 다양한 작용을 나타낸다. 사이토카인 중에서 식균 작용이 있는 mononuclear cells에 의해서 만들어지는 것을 monokine이라고 부르며, 림프구가 만들어 다른 림프구의 작용을 조절하는 것을 lymphokine 또는 interleukin (IL)이라 한다.

이 중 최근의 연구에서 IL-4와 IL-10이 급성 백혈병 질환의 발현과 증상 발현에 중요한 역할을 담당하고 있음이 밝혀졌으며(Rossi et al., 2002), 급성 백혈병 대상자가 질환의 재발뿐만 아니라 치료 도중에 감염으로 사망한다는 점을 고려하여 사이토카인의 면역 능력이 대상자의 완전 관해율에 영향을 미치고 있음이 제시되었다(Kim, 2008).

그러나 급성 백혈병 질환의 종류와 진행에 따른 사이토카인의 구체적인 영향 및 역할에 대해서 보고되지 않았으며, 대상자의 생존율에 미치는 역할 규명도 이루어지지 않고 있다.

따라서 본 연구는 급성 백혈병으로 진단받은 후 항암요법과 항암요법 및 조혈모세포이식을 받은 대상자를 대상으로 2년의 생존율에 영향을 미치는 인자를 파악하고자 하였으며, 또한 골수 T 세포와 백혈구에서 사이토카인(IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ )을 측정하여 완전관해에 따른 발현차이를 분석함으로써 대상자의 면역력을 돕기 위한 간호중재를 개발하고자 시도되었다. 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

- 1) 대상자의 일반적 특성을 분석한다.
- 2) 항암요법 군과 항암요법 및 조혈모세포 이식을 받은 군의 완전 관해율 및 생존율을 분석한다.
- 3) 항암요법 군과 항암요법 및 조혈모세포 이식을 받은 군에서의 사이토카인 IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ 을 분석한다.
- 4) 대상자의 생존율 예측인자를 분석한다.

## 연구 방법

### 1. 연구 설계

본 연구는 항암요법과 항암요법 및 조혈모세포 이식을 받은 급성 백혈병환자를 대상으로 생존율에 영향을 미치는 요인과 사이토카인을 파악하기 위하여 후향적으로 비교, 분석

한 실험연구이다.

### 2. 연구 대상 및 표집 방법

본 연구는 서울 여의도 지역에 위치한 K병원에서 급성백혈병으로 진단받은 후 골수 검체를 받은 환자들 중 연구의 목적을 설명 후 이에 동의한 111명을 대상으로 2002년 7월부터 2003년 8월까지 실시하였다.

연구 대상 111명 중 급성 백혈병의 진단은 FAB 분류 기준에 의하여 급성 골수성 백혈병(acute myeloblastic leukemia) 49명, 급성 단핵구성 백혈병(acute monocytic leukemia) 14명, 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia) 13명, 급성 이형성 백혈병(acute dyspoietic leukemia) 3명, 급성 이중표현형 백혈병(acute biphenotypic leukemia) 11명, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia) 21명 이었으며, 이 중 항암요법(chemotherapy)을 시행한 65명과 항암요법과 조혈모세포 이식(chemotherapy+bone marrow transplantation, BMT)을 시행한 46명을 분석하였다.

### 3. 실험 방법

사이토카인의 면역 표지자 검사를 위하여 골수 검체를 이용하여 유세포 분석기(flow cytometry)를 사용하였다. 대상자의 골수 검체는 잘 혼합한 후 시험관에 50  $\mu$ L씩 분주한 다음, 세포 표면항원에 대한 단일클론항체(Fluorescein-isothiocyanate, FITC)의 표지자 anti-CD3 (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA)를 넣어 암소에서 20분간 실온에서 보관 및 phycoerythrin (PE) 표지자 IL-4, IL-10, INF- $\gamma$  (Oxford, UK)를 넣은 후 30분간 보관 후 4 $^{\circ}$ C에서 반응시켰다. 염색된 세포들을 유세포 분석기(FACS Calibur, Becton Dickinson)를 이용하여, CellQuest software (Becton Dickinson)를 사용하여 각 항원마다 10,000개의 골수의 림프구(bmT) 세포와 백혈구(leukemic cell)를 분석하였다. 또한 isotype control을 각각 반응시켜 음성으로 설정하였고, 20% 이상의 세포가 반응하는 경우에 양성으로 판정하였으며, 이를 QuantiQuest program로 PE molecule값으로 환산하여 비교분석하였다.

### 4. 자료 분석

SPSS Window 13.0 통계 프로그램을 이용하여, 연구 대상자들의 성별, 연령, 질병분류 등 일반적 특성 Mantel-Hanzel Chi-square test for trend를 이용하여 비교하였으며, 생존

율은 Kaplan Meier 방법으로 구하여 전체 생존율에 대한 단변량분석은 Cox proportional hazard model을 사용하여 검증하였다. 모든 경우에 유의수준은  $p=.05$ 로 하였다.

## 연구 결과

### 1. 일반적인 특성

연구 대상자는 총 111명 중 남자는 66명(59.5%), 여자 45명(40.5%)을 항암요법군과 항암요법 및 조혈모세포 이식군으로 분류하여 분석한 결과, 평균 연령은  $36.9 \pm 4.78$ 세였으며, 항암요법군은 40-49세가 가장 많은 20명(30.8%), 항암요법 및 조혈모세포 이식군은 20-40세까지 동일한 분포였으며, 50세 이상 20세 이하 순으로 나타났다.

질병 분류에서는 항암요법군과 항암요법 및 조혈모세포 이식군 모두 급성 골수성 백혈병이 가장 많은 분포를 보였으며 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

### 2. 완전관해 및 생존율

완전관해(complete remission) 여부에서 항암요법군은 항암제투여 후 완전치료가 46명(70.8%)으로 완치율이 높았으나, 항암요법 후 완전 치료되지 못하고 재발한 경우 10명(15.4%), 재발 후 항암요법을 적용하여 완전 치료된 경우가 6명(9.2%)이었으며, 항암요법 및 조혈모세포 이식군에서도 비슷한 수치를 보여, 항암제 투여가 백혈병 세포를 억제하는 경향

을 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

환자 중 항암제투여 후 완전치료까지 걸리는 기간을 보면 평균  $64 \pm 5.95$ 일이었으며, 항암요법군은 49일 미만 36명(55.4%)으로 가장 높았으며, 55-99일이 20명(30.8%) 순으로 조사되었으나, 항암요법 및 조혈모세포이식군에서는 55-99일이 18명(39.1%), 49일 미만 17명(40.0%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p<.05$ ).

항암제투여 후 생존율 조사 결과는 항암요법군은 10개월 이하는 36명(55.4%)으로 가장 많았으며, 20개월 이상 17명(26.2%) 순으로 조사되었으며, 항암요법 및 조혈모세포 이식군은 10년 이하 26명(56.5%), 10-20년이 13명(28.3%) 순이었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

제시된 Fig. 1, 2의 x축은 생존 기간이며 y축은 누적생존율이다. 두 군의 곡선이 거의 평행하게 층계 모양을 하고 있었으며, 항암요법군과 항암요법 및 조혈모세포 이식군간의 생존율을 비교한 결과, 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다( $p=.12$ ,  $p=.41$ ).

### 3. 사이토카인 분석

완전관해에 도달한 항암요법군과 항암요법 및 조혈모세포 이식군에서의 사이토카인인 IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ 의 수치는 Table 3과 같으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 1. Characteristics of the subjects

Variables	Chemotherapy group (n=65) N (%)	Chemotherapy+BMT group (n=46) N (%)	<i>p</i>
Gender			
Male	37 (56.9)	29 (63.0)	.52
Female	28 (43.1)	17 (37.0)	
Age			
<19	10 (15.4)	4 (8.7)	.55
20-29	9 (13.8)	12 (26.1)	
30-39	14 (21.5)	12 (26.1)	
40-49	20 (30.8)	12 (26.1)	
≥50	12 (18.5)	6 (13.0)	
Disease			
Acute myeloblastic leukemia	26 (40.0)	23 (50.0)	.62
Acute monocytic leukemia	9 (13.8)	5 (10.9)	
Acute promyelocytic leukemia	11 (16.9)	2 (4.3)	
Acute dyspoietic leukemia	1 (1.5)	2 (4.3)	
Acute biphenotypic leukemia	3 (4.6)	8 (17.4)	
Acute lymphoblastic leukemia	15 (23.1)	6 (13.0)	

\* $p<.05$ .

Table 2. Treatment outcome overall survival

	Chemotherapy group (n=65) N (%)	Chemotherapy+BMT group (n=46) N (%)	<i>p</i>
Response			
CR	46 (70.8)	25 (54.3)	.20
IR	10 (15.4)	11 (23.9)	
IR-CR	6 (9.2)	8 (17.4)	
PR	2 (3.1)	2 (4.3)	
IR-PR	1 (1.5)	0 (0.0)	
Complete remission time (day)			
>49	36 (55.4)	17 (40.0)	.04*
50-99	20 (30.8)	18 (39.1)	
≥100	9 (13.8)	11 (23.9)	
Survival time (months)			
≤10	36 (55.4)	26 (56.5)	.44
10-20	12 (18.5)	13 (28.3)	
≥20	17 (26.2)	7 (15.2)	

\* $p<.05$ .

CR: complete remission; IR: incomplete remission; PR: partial remission.

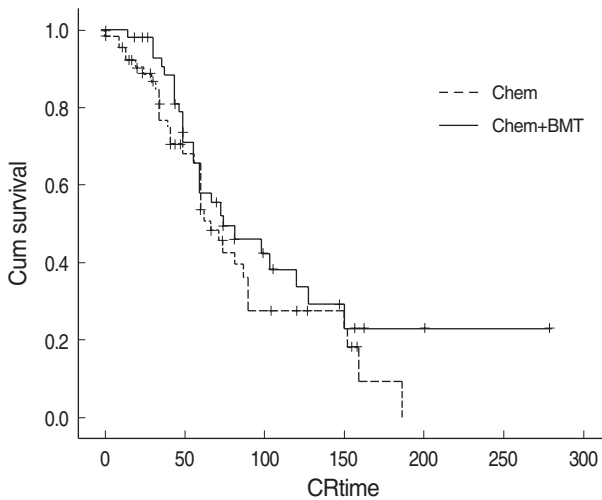


Fig. 1. Comparison of survival function by complete remission time.

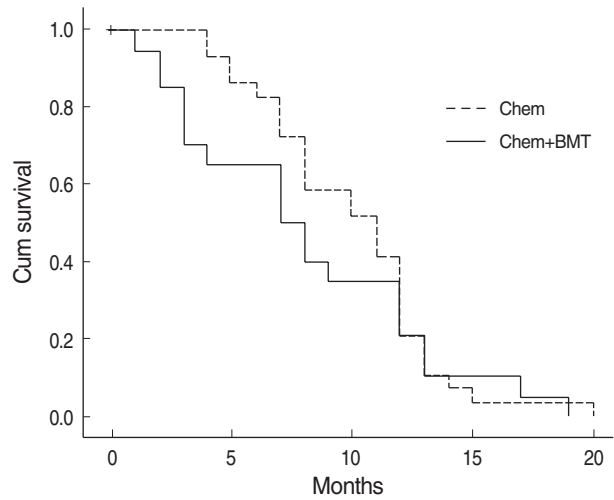


Fig. 2. Comparison of survival function by survival time.

Table 3. Cytokine levels at the time of complete remission over-all survival

Intracellular cytokines	Chemotherapy group (n=65) Mean ± SD	Chemotherapy+ BMT group (n=46) Mean ± SD	p
Leukemic cell cytokines			
IL-4BL	384.2 ± 497.1	470.98 ± 602.57	.40
IL-10BL	1,269.1 ± 708.6	1,169.93 ± 689.17	.46
IFNBL	407.9 ± 245.1	356.11 ± 191.32	.23
Bone marrow lymphocytes			
IL-4LYM	458.5 ± 312.4	522.96 ± 437.77	.36
IL-10LYM	459.0 ± 340.0	505.72 ± 491.44	.55
IFNLYM	118.0 ± 107.2	137.39 ± 107.74	.35

IL-4BL, IL-10BL, & IFNBL: expression levels of IL-4, IL-10, and IFN- $\gamma$  of leukemic cells; IL-4LYM, IL-10LYM, & IFNLYM: expression levels of IL-4, IL-10, and IFN- $\gamma$  of bone marrow T lymphocytes.

4. 생존을 예측인자

Table 4는 항암요법군과 항암요법 및 조혈모세포이식군을 종속변수로 성, 연령, 완전 관해율, 사이토카인인 IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$  등을 독립변수로 하여 Cox proportional hazard model을 사용하여 검증하였다.

종속변수에 영향을 주는 변수로 단변량(univariate)분석에서 성, 연령, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ 는 통계적으로 유의하게 차이를 보이지 않았다.

논 의

급성 백혈병과 악성 림프종 대상자의 골수 T 세포의 증식과 T 세포에서 분비되는 IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ 의 사이토카인

Table 4. Analysis of factors influencing overall survival

	B	SE	df	p	Odds ratio	95.0% CI* for Exp (B)	
						lower	Upper
Gender	-.317	.329	1	.335	.728	.382	1.388
Age	-.305	.321	1	.343	.737	.393	1.383
Complete remission	-.246	.351	1	.484	.782	.393	1.557
IL-4BL	.150	.399	1	.707	1.161	.532	2.537
IL-10BL	.125	.460	1	.786	1.133	.460	2.793
IFNBL	-.467	.469	1	.319	.627	.250	1.572

\*CI indicates confidence interval.

IL-4BL, IL-10BL, & INFBL: expression levels of IL-4, IL-10, and IFN- $\gamma$  of leukemic cells.

과의 상관관계는 종양을 예측하는 인자로 보고되고 있으며 (Bruserud & Ulvestad, 2003; Gergely et al., 2004; Luczyński et al., 2004; Panoskaltzis, Reid, & Knight, 2003) 대상자의 면역에 있어 사이토카인이 중요한 역할을 하는 것으로 제시되고 있다.

뿐만 아니라 20세기 후반부터 암환자를 대상으로 생물요법 (biological therapy)과 표적치료(targeted therapy)가 발전하게 되면서, 종양 전문 간호사, 종양 임상전문가(oncology clinical specialist), 화학요법 및 생물 전문가(chemotherapy and biological therapy provider), 임상시험 간호사(clinical research coordinator) 등 종양과 관련된 전문 간호 분야도 급속하게 발전을 하게 되었다. 이에 암환자를 대상으로 하는 간호연구도 활발하게 이루어지고 있으나 암환자의 신체적 증상에 근간한 간호중재(Choi, 2005; Lee, 2004; Ro, Han, Yong, Song, & Hong, 2002)가 대부분을 차지하고 있어 생



물요법과 표적치료의 원리가 되는 사이토카인을 활용한 간호 중재 개발 연구가 필요하다.

급성 백혈병 대상자에서의 사이토카인을 측정한 Park 등 (2006)의 연구 결과에서는, IL-4의 사이토카인 수치가 급성 단구성 백혈병에서 가장 높게 나타났으며, INF- $\gamma$ 의 사이토카인 수치는 급성 전골수성 백혈병에서 높게 나타나 각 진단별 그룹에서 유의한 차이를 보여주고 있으며 이는 급성 백혈병 대상자의 예후를 진단하는 기준으로 제시하고 있는 반면, 본 연구 결과에서는 각 진단별 그룹 간의 IL-4, IL-10, INF- $\gamma$  모두 유의한 차이를 제시하지 못하였다.

이는 충분한 대상자 수의 부족에 따라 정확한 판단이 어려운 점과 급성백혈병과의 IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ 과의 상관관계를 규명한 선행연구 대부분이 시험관에서의 실험 연구라는 제한점을 갖고 있어, 실제 임상에서의 지속적인 연구에 따른 검증이 필요한 것으로 판단된다.

한편, 최근에 세포유전학 기법의 발달로 여러 암유전자 표식자를 찾아내고 있으며 이에 염색체 이상을 비롯한 연령이 급성 골수성 치료에 영향을 미치는 인자들로 제시(Shin et al., 2006)되고 있는 반면, Vey 등(2004)의 연구에서는 75세 이상 및 60세 이상의 고령군을 대상으로 항암요법에 대한 치료를 적용한 결과 나이에 따른 항암제 민감성이 차이가 없음을 밝혔으며 오히려 치료에 미달하는 항암제 투여가 치료 실패의 원인임을 제시하였다. 본 연구 결과에서 또한 급성 백혈병의 생존율에 미치는 인자로 연령은 유의한 의미가 없음을 제시되었다( $p=.55$ ).

그러나 급성 백혈병에 대해서 관해율을 높이기 위한 여러 방법들이 시도되었고 완전 관해율에 따른 생존율이 증가됨을 제시(Shin et al., 2006)하였는데, 이는 완전관해에 도달하는 시간이 생존율에 영향을 미치는 예측인자( $p=.04$ )로 제시된 본 연구 결과와 일치한다. 그러나 젊은 연령에서의 급성 골수성 백혈병 진단 및 양호한 사이토카인의 분포가 생존기간에 긍정적인 영향을 미치는 결과와는 일치하지 않았다.

또한 중증 재생 불량성 빈혈과 급성 백혈병은 골수기능의 부전으로 분류되는 질환으로 조혈모세포 이식이 완치를 기대할 수 있는 긍정적인 방법으로 제시되고 있다. 그러나 중증 재생 불량성 빈혈 대상자를 연구한 최근까지 연구 결과 조혈모세포 이식 후 35%에서 90%의 다양한 생존율이 보고되고 있는데, 여러 연구(Horowitz, 2000; Kim, 2007; Margolis & Casper, 2000)에서 나타난 생존율의 차이는 질환의 형태, 합병증 유무, 조혈모 세포 이식 전 처치요법과 이식편대 수주질

환 예방법, 대상자 및 골수 공여자의 다양성 등이 원인일 것으로 제시되고 있어, 급성 백혈병 대상자의 경우도 마찬가지로 조혈모세포이식이 생존율에 영향을 미치기 위하여서는 여러 가지 면이 고려되어야 할 것으로 판단된다.

## 결론 및 제언

본 연구는 급성 백혈병으로 진단받은 후 항암요법군과 항암요법 및 조혈모세포이식을 받은 환자군을 대상으로 2년의 생존율에 영향을 미치는 인자를 파악하고자 하였으며, 또한 골수 T 세포와 백혈구에서 사이토카인(IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ )을 측정하여 완전관해에 따른 발현차이를 분석함으로 대상자의 면역력을 돕기 위한 간호중재를 개발하고자 시도되었다. 연구 결과는 다음과 같다.

1) 항암요법군의 성별로는 남성 37명(56.9%), 40세에서 49세 이하가 20명(30.8%)으로 가장 많았으며, 항암요법과 조혈모세포 이식군의 성별로는 남성 29명(63.0%), 연령별 분포는 50세 이하가 각각 12명(26.1%)이었다.

2) 환자 중 항암제투여 후 완전치료까지 걸리는 기간을 보면 평균  $64 \pm 5.95$ 일이었으며, 항암요법군은 49일 미만 36명(55.4%)이, 항암요법 및 조혈모세포 이식군에서는 49일 미만 17명(40.0%)이 가장 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p<.05$ ).

3) 생존한 항암요법군과 항암요법 및 조혈모세포 이식군에서의 사이토카인인 IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ 의 수치는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

4) 항암요법군과 항암요법 및 조혈모세포 이식군에서의 생존율에 영향을 미치는 요인으로 성, 연령, IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ 는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론적으로 본 연구를 통해 항암 증식을 억제하는 작용과 면역을 조절하는 사이토카인이 급성 백혈병환자의 생존율에 영향을 미칠 수 있는 역할은 규명할 수 없었지만, 완전관해에 도달하는 시간이 생존율에 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다. 따라서 대상자의 면역증강을 위한 요인으로 시간을 고려한 간호중재가 필요하며 사이토카인을 활용한 간호연구가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

본 연구의 결과를 토대로 후후 연구를 위하여 다음과 같은 제언을 하고자 한다.

1) 급성 백혈병 환자의 처치 전 상태를 매개로 하는 간호연구가 필요하며 이에 따른 면역력 증강을 돕기 위한 간호중재

개발이 요구되어진다.

2) 면역력 증강과 사이토카인의 상관관계에 영향을 미칠 수 있는 과학적 근거 중심의 지속적인 간호연구가 필요하다.

## 참고문헌

- Alcalay, M., Orleth, A., Sebastiani, C., Meani, N., Chiaradonna, F., Casciari, C., Scirpi, M. T., Gelmetti, V., Riganelli, D., Minucci, S., Fagioli, M., & Pelicci, P. G. (2001). Common themes in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Oncogene*, *20*, 5680-5694.
- Blair, A., & Pamphilon, D. H. (2003). Leukemia stem cell. *Transfus Med*, *13*, 363-375.
- Bruserud, O., & Ulvestad, E. (2003). Human acute lymphoblastic leukemia (ALL) blasts as accessory cells during T-cell activation: Differentiations between patients in costimulatory capacity affect proliferative responsiveness and cytokine release by activated T cells. *Cancer Immunol Immunother*, *52*, 215-225.
- Choi, E. U. (2005). Literature review of psychosocial problems, measurement tools and intervention effects in patients with cancer. *J Korean Biol Nurs Sci*, *7*, 31-48.
- Gergely, L., Aleksza, M., Váróczy, L., Ponyi, A., Sipka, S., Illés, A., & Szegei, G. (2004). Intracellular IL-4/INF-gamma producing peripheral T lymphocyte subsets in B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. *Eur J Haematol*, *72*, 336-341.
- Horowitz, M. M. (2000). Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol*, *37*, 30-42.
- Kim, H. I. (2007). *Outcome of severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation*. Unpublished master's thesis, Ajou University, Suwon.
- Kim, J. Y. (2008). *Characterization of leukemia-inducing gene using the retroviral cDNA library*. Unpublished master's thesis, Hanyang University, Seoul.
- Lee, W. H., Lee, M. R., Lee, C. G., & Kim, Y. J. (2004). Pain interventions for patients with terminal cancer using team approach. *Clin Nsg Research*, *10*, 172-183.
- Luczyński, W., Stasiak-Barmuta, A., Krawczuk-Rybak, M., Malinowska, I., Stasiak-Barmuta, A., Krawczuk-Rybak, M., Malinowska, I., Matysiak, M., Mitura-Lesiuk, M., Kowalczyk, J., & Jeromin, A. (2004). Th1/Th2 balance in acute lymphoblastic leukemia in children. *Przegl Lek*, *61*, 919-923.
- Margolis, D. A., & Casper, J. T. (2000). Alternative-donor hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Semin Hematol*, *37*, 43-55.
- Panoskalsis, N., Reid, C. D., & Knight, S. C. (2003). Quantification and cytokine production of circulating lymphoid and myeloid cells in acute myelogenous leukemia. *Leukemia*, *17*, 716-730.
- Park, H. H., Kim, M., Lee, B. H., Lim, J., Kim, Y., Lee, E. J., Min, W. S., Kang, C. S., Kim, W. I., Shim, S. I., & Han, K. (2006). Intracellular IL-4, IL-10, and INF- $\gamma$  levels of leukemia cells and bone marrow T cells in acute leukemia. *Ann Clin Lab Sci*, *36*, 7-15.
- Ro, Y. J., Han, S. S., Yong, J. S., Song, M. S., & Hong, J. U. (2002). A comparison of nursing interventions with terminal cancer patients in a hospice unit and general units. *J Korean Acad Adult Nurs*, *14*, 543-553.
- Rossi, F. M., Dega, M., Mazzocco, F. T., Di, F. R., Aldinucci, D., Poletto, D., Vellenga, E., Pinto, A., & Gattei, V. (2002). Co-expression of CD30 ligand and IL-4 receptors by acute myeloid leukemia blasts is associated with the expansion of IL-4 producing CD30+ normal T cells. *Br J Haematol*, *97*, 752-758.
- Scandura, J. M., Boccuni, P., Cammenga, J., & Nimer, S. D. (2002). Transcription factor fusion in acute leukemia: Variations on a theme. *Oncogene*, *21*, 3422-3444.
- Shin, H. C., Na, I. I., Yun, T., Lee, K. W., Song, E. G., Choi, I. S., Oh, D. Y., Kim, J. H., Lee, J. S., Yoon, S. S., Park, S., Kim, B. K., & Kim, N. K. (2006). Acute myelogenous leukemia in the elderly ( $\geq 60$ ); retrospective study of 115 patients. *Korean J Inter Med*, *70*, 196-206.
- Vey, N., Coso, D., Bardou, V. J., Stoppa, A. M., Braud, A. C., Bouabdallah, R., Sainty, D., Mozziconacci, M. J., Lafage, M., Damaj, G., Blaise, D., Gastaut, J. A., & Maraninchi, D. (2004). The benefit of induction chemotherapy in patients age  $\geq 75$  years. *Cancer*, *101*, 325-331.