

급성골수성 백혈병에서 CD34와 P-당단백의 발현

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 임상병리학 교실*

김 성 배 · 이 규 형 · 최 종 수 · 장 대 영 · 이 제 환 · 김 상 위
서 철 원 · 이 정 신 · 지 현 숙* · 김 우 건 · 김 상 희

=Abstract=

CD34 and P-glycoprotein in De Novo Acute Myelogenous Leukemia

Sung Bae Kim, M.D., Kyoo Hyung Lee, M.D., Jong Soo Choi, M.D.,
Dai Young Zang, M.D., Je Hwan Lee, M.D., Sang We Kim, M.D.,
Cheolwon Suh, M.D., Jung Shin Lee, M.D., Hyun Sook Chi*, M.D.,
Woo Kun Kim and Sang-Hee Kim, M.D.

Department of Medicine, Clinical Pathology*, Asan Medical Center,
College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Backgrounds : The expression of the MDR-1 (multidrug resistance) encoded P-170 glycoprotein (p-170) and CD34 have been well known to be associated with drug resistance in AML (acute myelogenous leukemia). P-170 and CD34 expression in AML have been reported as unfavorable prognostic parameters separately.

Methods : P-170 glycoprotein expression was analyzed in correlation with CD34 expression and clinical response in 15 consecutive patients with de novo acute myelogenous leukemia (AML). They were measured with flow cytometry after direct and indirect immunofluorescence staining simultaneously.

Results :

- 1) The positive rate of P-glycoprotein and CD34 were in two of 15 patients (13%), seven of 15 patients (46%), respectively.
- 2) One of two P-170 positive patients as compared with 7 of 13 P-170 negative patients achieved a complete remission (CR), which showed no clinical significant difference.
- 3) There was no significant correlation between P-glycoprotein and CD34 expression ($r=0.29$, $p=0.28$).

* 본 논문은 아산생명과학연구소 연구비로 이루어진 것임.

- 4) In de novo acute myelogenous leukemia, there was no case which expressed both P-170 and CD34 simultaneously.
- 5) P-glycoprotein and CD34 were not expressed in acute promyelocytic leukemia group.
- 6) Cytogenetic abnormalities did not show any significant difference in the rate of P-glycoprotein expression, CD34 expression and complete remission.

Conclusion : CD34 and P-glycoprotein in acute myelogenous leukemia were independent parameter in this study. Further investigations are warranted for clinical implication.

Key words : acute myelogenous leukemia, P-glycoprotein, CD34

I. 서 론

다제약제내성은 급성 백혈병 치료에 중대한 장애 요인으로 알려져 있다. 백혈병 세포가 화학요법에 내성을 갖게 되는 정확한 기전은 규명되지 않았으나 암세포를 이용한 생체 외 연구에서는 MDR-1 (multidrug resistance-1) 유전자에 의한 P-170 당단백의 과표현이 세포내로부터 항암제를 배출하여 다제약제 내성을 일으킨다고 하였다¹⁾. 백혈병 치료에 근간을 이루는 vinca alkaloids, anthracyclin 제제, epipodophyllotoxin은 화학적 구조가 서로 다르지만 MDR-1 유전자가 P-당단백을 과표현하여 다제약제 내성을 획득함으로써 백혈병 치료실패에 주요 요인이 되고 있다²⁾. P-170 당단백 발현은 미성숙 급성 골수성 백혈병의 존재와 연관되어 있고, P-170 당단백과 CD34에 관한 각각의 연구에서는 이들의 발현이 백혈병 예후에 나쁜 영향을 준다는 사실이 알려져 있다³⁾.

정상 골수에서는 P-170 당단백 발현이 CD34, rhodamine dull precursor 세포, T림프구에서 주로 나타나나^{4,5)}, 급성백혈병에서는 P-170 당단백의 발현이 미분화 세포(undifferentiated cell)와 같은 특정세포집단에만 국한되는지⁶⁻¹²⁾, CD 34와 P-170 당단백의 발현이 서로 연관성이 있는지에 관하여는 잘 알려져 있지 않다.

따라서 저자들은 급성 골수성 백혈병의 치료 예후 인자 중 약제내성과 관련된 것으로 보고된 P-당단백과 CD34의 진단시 발현정도 및 이들의 상관관계를 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

1994년 3월부터 1994년 8월까지 서울중앙병원에서 급성 골수성 백혈병으로 처음 진단받은 15명을 대상으로 하였으며, 이들은 관해 화학요법으로 Ara-C 200mg/m²(제 1일-제7일) 및 Daunorubicin 45mg/m²(제1일-제3일)를 정맥으로 투여 받았다

2. 방법

환자의 골수에서 혈액을 heparin으로 처리된 주사기에 채취한 후 2시간내에 RPMI 1640 세포배양 배지에 혈액과 배지를 1:1비율로 혼합한 후 Ficoll-Hypaque(density, 1.077g/ml; Pharmacia, Sweden)에 의한 원심침전법으로 단핵세포만 분리하여 세포수를 확인하고, 10% dimethylsulfoxide(DMSO, Sigma, USA)에 용해시켜 -80°C에 냉동보관한 후 flow cytometry 분석시에 사용하였다.

Immunofluorescence staining(면역 형광염색)은 냉동보관하였던 sample을 37°C 증탕에서 빨리 녹이고, PBS로 2회 세척한 후 1×10⁶ cell씩 flow cytometry tube에 넣었다. 간접 면역 형광법에 의한 P-당단백(MRK-16)측정은 10ug MRK-16 MoAb를 1×10⁶ cell과 4°C 암실에서 30분간 반응시킨 후 세척하였다가 10ug PE-conjugated goat anti mouse IgG2a(Fab')₂를 넣고 4°C에서 30분간 반응시킨 후 세척하였다. 그 후 다시 10uL mouse IgG2a를 넣고 4°C에서 30분간 반응시켰으며, 이 때는 세척과정을 생략하였고 직접 면역형광법을 동시에 시행했다.

직접 면역 형광법에 의한 CD34측정은 20uL anti

CD34-FITC를 넣고 4°C 암실에서 30분간 반응시킨 후 세척하였다. 음성대조군으로 mouse IgG2a, IgG1-FITC를 사용하였으며, 1% paraformaldehyde로 고정한 후 flow cytometry로 분석하였다 (Fig.1).

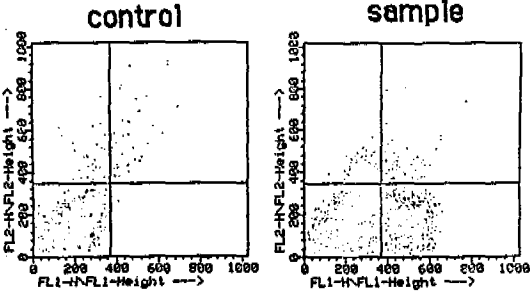


Fig. 1. Distribution of mononuclear cell in light scatter plot.

P-당단백은 대조군보다 20%이상, CD34는 10% 이상 염색될 때 양성으로 판정하였다. CD34, P-당단백 양성 유무에 따른 관해율의 비교는 Mann Whitney U test로 비모수적 검정을 하였고, 상관관계는 카이 제곱 검정을 하였다.

III. 결 과

1. 대상환자의 연령 및 분포

대상환자는 남자 5명, 여자 10명으로, 이들의 연령분포는 16세-67세(중앙치 44세)였다. FAB분류에 따른 분포는 M1 1명, M2 1명, M3 4명, M4 4명, M5 2명, M6 3명이 었다(Table 1,5).

2. P-당단백, CD34와 관해율

급성 골수성 백혈병 진단시 CD34 양성률은 46% (7/15)이고, P-당단백 양성률은 13% (2/15)였으며, CD34의 발현율은 평균 19.6% (1.1-98.8%), P-당단백의 발현율은 평균 10.5% (0.1-64.5%)였다(Table 1).

CD34, P-당단백 양성 유무에 따른 관해율간에는 대상수가 적어 통계적인 차이는 없었다(Table 2).

Table 1. Patients Characteristics

No.	sex/age	FAB	CR	CD34 (%)	P-170 (%)
1	F/22	M1	+	55.7	1.6
2	F/54	M2	+	29.1	1.0
3	F/41	M3	-	9.4	12.2
4	M/16	M3	+	4.1	9.5
5	F/23	M3	+	1.6	3.0
6	F/24	M3	-	9.1	2.9
7	F/70	M4	-	3.4	2.2
8	F/67	M4	-	1.4	26.1
9	F/69	M4	-	22.6	2.7
10	M/40	M4	+	2.5	64.5
11	F/36	M5	-	98.8	0.5
12	M/59	M5	+	1.1	0.5
13	F/37	M6	+	26.5	16.1
14	M/56	M6	-	11.6	3.6
15	M/53	M6	+	14.8	12.5
mean				19.6	10.5

Table 2. Clinical response of patientis according to AML blast cell phenotype

	P-170		CD34	
	Neg	Pos.	Neg	Pos.
CR	7	1	4	4
No CR	6	1	4	3
P value	NS		NS	

NS : non significant, AML : acute myelogenous leukemia

Table 3. Clinical response of patients according to AML blast cell phenotype

	P-170/CD34			
	Neg/Neg	Neg/Pos	Pos/Neg	Pos/Pos.
CR	3	4	1	0
No CR	3	3	1	0

CR : complete remission

3. P-당단백과 CD34와의 상관관계

상대적으로 미성숙 백혈병 세포로 추정되는 CD34

양성인 군에서 P-당단백 양성을 같이 보인 예는 1례도 없었다(Table 3).

Table 3. Clinical response of patients according to AML blast cell phenotype

	P-170/CD34			
	Neg/Neg	Neg/Pos	Pos/Neg	Pos/Pos.
CR	3	4	1	0
No CR	3	3	1	0

CR : complete remission

P-당단백과 CD34 간에 연관성을 찾을 수 없었다($r=0.29, p=0.28$)(Fig.2).

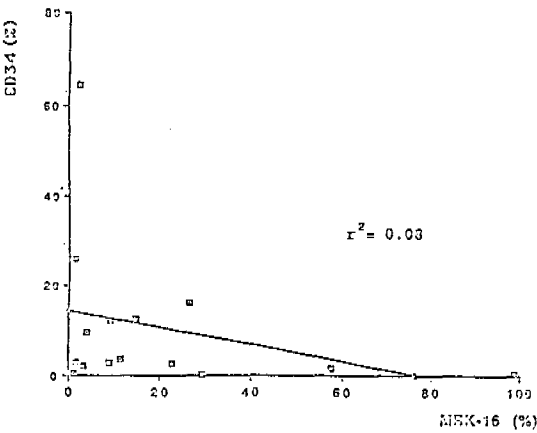


Fig. 2. Correlation between MRK-16 and CD34 expression.

IV. 고 찰

성인에 있어서 급성백혈병의 경우 적극적인 복합 항암요법으로 약 70%의 환자에서 완전 관해유도가 가능하고 완전 관해를 성취한 환자의 약 30% 정도만이 재발없이 완치된다¹³⁾. 따라서 대다수의 환자는 관해에 도달하지 못하거나 관해에 도달하더라도 백혈병의 재발로 사망하게 된다.

백혈병 환자가 완치를 경험하지 못하고 실패하는 직접적인 원인은 백혈병 세포의 억제에 대한 내성이 다.

생체의 연구에서는 이러한 억제내성이 다제약제내성 유전자(MDR-1 gene)에 의한 P-당단백의 과

표현과 관련되어 있고¹⁾, 이것이 과표현될때 백혈병 치료에 근간을 이루는 anthracyclin 제제, vincaalkaloids, epipodophylotoxin에 대해서 내성을 갖게 된다는 사실이 알려졌다²⁾.

따라서 백혈병 세포에서 P-당단백의 과표현을 줄이는 노력이 백혈병 완치에 큰 도움이 될 것으로 사료되어 이들의 임상적 의의를 살펴보고자 하였다.

Vaughan 등에 의해 CD34발현이 급성 백혈병 치료에 중요한 예후 인자로 알려진 이후로¹⁴⁾, Borowitz 등은 CD34 양성 급성 골수성 백혈병에서 관해율이 낮음을 보고한 바 있고¹⁵⁾, Geller등은 CD34 양성인 급성 골수성 백혈병 환자는 강화 요법(intensive therapy)에 대해 반응율이 낮아 치료 접근을 달리 할 필요가 있다고 하였다¹⁶⁾.

급성 골수성 백혈병 환자의 처음 진단시 P-170 당단백 발현율은 22.7%—71%로 보고되고 있고⁶⁻⁸⁾, 17-18), cytospin 검사시 급성 골수성 백혈병 아세포의 일부분이 염색되는 것으로 보아 P-170 당단백 발현이 급성 골수성 백혈병의 특정한 표현형(미성숙 급성 골수성 백혈병)에서만 발현되는지를 보고자 하였으나⁶⁻⁸⁾, 예 수가 적어서인지 이러한 경향은 보이지 않았다.

분화가 나쁜 세포라 할 수 있는 CD34 양성인 급성 골수성 환자에서 P-당단백의 과발현이 동반되어 나타난다고 보고되고 있어^{6,8,17,19)}, 급성 골수성 백혈병 진단시에 CD34와 P-당단백이 동시에 발현될 경우 관해율이 낮고 치료에 불응할 가능성이 높으리라 예측할 수 있는 데, 이는 아마도 CD34 양성 세포가 급성 골수성 백혈병의 세포 군락을 형성하는 세포(clonogenic cells)를 포함하기 때문으로 생각하며, CD34와 P-170 당단백 이중 면역 형광 염색(double immunofluorescence)으로 쉽게 확인 할 수 있다. 저자들의 경우는 대상 수가 적어서 인지 미성숙 세포집단이라 할 수 있는 CD34양성인 세포군에서 P-당단백이 동시에 발현된 예는 1예도 없었다(Table 3).

P-당단백 측정을 위해 흔히 사용 되는 단세포 항체로는 C219, JSB1, MRK 16가 있고 이들은 P-당단백의 다른 epitope에 작용하는 것으로 알려져 있다. 이 중에서 MRK 16은 P-당단백에 비교적 더 특이적인 것으로 알려져 있어 저자들은 이를 사

Table 4. Distribution of cytogenetic abnormality in relation with clinical response, CD34, and P-170 expression.

Cytogenetic Abnormality	Total	CD34	P-170	CR
None	10	5	2	5
t(15;17)	2	0	0	1
others	3	3	0	2

Table 5. Expression of P-glycoprotein, CD34 and clinical response according to FAB classification.

No of patient	M1	M2	M3	M4	M5	M6
CR	1	1	4	4	2	3
No CR	1	1	2	1	1	2
No CR	0	0	2	3	1	1
P-gp ⁺	0	0	0	2	0	0
P-gp ⁻	1	1	4	2	2	3
CD34 ⁺	1	1	0	1	1	3
CD34 ⁻	0	0	4	3	1	0

P-gp : P-glycoprotein, + : positive, - : negative

용하였다.

면역 형광 화학 염색의 양성기준을 얼마로 할 것인가는 임의적인 면이 있다. P-당단백은 일반적 기준인 20%이상으로 하였고, CD34는 정상 골수에 1-2%로 발현 되고^{5,20)} 급성 골수성 백혈병 상당수의 환자에서는 CD34가 발현 되지 않거나 최소한으로 발현됨으로 본 연구에서는 10%를 기준으로 하였다¹⁶⁾.

CD34단세포 항체(monoclonal antibody)는 계통특이적(lineage specific)이기보다는 단계 특이적(stage specific)이어서²¹⁾ unipotent, pluripotent progenitor, 정상 조혈 모세포(hematopoietic stem cell)에 나타나는 하나²²⁻²⁶⁾ 대부분은 미성숙 B 림프구에 나타나며²¹⁾, 성숙함에 따라 점차 감소한다²⁷⁾. CD 34의 발현은 선행화학 요법 후, 염색체 7번 이상(mono-somy⁷⁾과 관련되어 나타나고, Vaughan등에 따르면 특히 CD34가 70%이상 발현되는 경우는 급성 골수성 백혈병 M1 또는 M5a형에 많다고 알려져 있으나

¹⁴⁾ 본 연구에서는 대상 수가 적어 이와 일치된 소견을 보이지는 않았다.

CD34 발현으로 인한 약제 내성기전은 잘 알려져 있지 않으나, 일부는 P-당단백 과발현과 관련이 있고, 대부분은 stem cell자체의 특성과 연관된 것으로 추측하고 있다.

유전학적 세포학 검사에서 7번 염색체가 없거나 비정상 또는 trisomy 8인 경우는 예후가 좋지 않고, t(8;21)(q22;q22), inv16(p13q22), t(15;17)(q22:q12-q36)경우는 예후가 좋은 것으로 되어 있고, 유전학 검사 상 예후가 나쁜 군이 예후가 좋은 군보다 P-당단백의 발현율이 높고, CD34는 유의한 차이가 없다고 보고 된바 있는데^{16,28,29)}, 본 연구에서는 대상 수가 적어서 인지 통계적 유의한 차이를 보이지는 않았다. 본 연구에서 한 가지 재미있는 사실은 급성 전골수성 백혈병 4예중 P-당단백, CD34가 1예도 발현되지 않았는데, 급성 전골수성 백혈병의 예후가 다른 골수성 백혈병 보다 예후가 좋은 이유가 P-당단백, CD34의 발현이 낮기 때문에 항암 화학요법에 반응이 좋은 것으로 설명 할 수 있겠다³⁰⁾. 결론적으로 본 연구에서는 CD34와 P-당단백 발현은 서로 독립적인 관계를 보였으며, CD34와 P-당단백 발현 유무정도가 백혈병 예후 지표로서 임상적 의의를 지니려면 추후보다 많은 예를 대상으로하는 연구가 요구된다.

V. 결 론

다제 약제 내성은 급성 백혈병 치료에 중대한 장애요인으로 알려져 있고,생체의 실험에서는 MDR-1 유전자에 의한 P-170 당단백과표현이 세포내로 부터 항암제를 배출하여 다제 약제내성을 일으키는 것으로 되어있다. 급성 골수성 백혈병의 치료 예후 인자 중 약제내성과 관련된 것으로 보고된 P-당단백과 CD34 두 표지자의 진단시 발현정도, 이들의 상관관계를 알아보고자 하여, 1994년 3월 부터 1994년 8월까지 서울중앙병원에서 급성 골수성 백혈병으로 처음 진단 받은 15명을 대상으로 골수검사후 단핵 세포를 분리하였다가 직접 및 간접 면역 형광염색을 동시에 시행한 후 유식세포 분석기로 CD34와 P-당단백을 측정 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 급성 골수성 백혈병 진단시 CD34양성율은 46% (7/15), P-당단백 양성은 13%(2/15)이고, CD34발현율은 평균 19.6%(1.1-98.8%), P-당단백의 발현율은 평균10.5%(0.1-64.5%)였다.
- 2) CD34, P-당단백 양성유무에 따른 관해율 간에는 대상수가 적어 통계적인 차이는 없었다.
- 3) 대상수가 적어서 P-당단백과 CD34간에 연관성을 찾을 수 없었다($r=0.29, p=0.28$).
- 4) 상대적으로 미성숙 백혈병 세포로 추정되는 CD34양성세포 군에서 P-당단백 양성을 동시에 보인 예는 1예도 없었다.
- 5) 분화된 백혈병 세포인 급성 전골수성 백혈병에서는 P-당단백, CD34가 1예도 발현되지 않았다.
- 6) 유전학적 검사상 이상소견을 보인 예가 5예이었으며, 검사 이상 유무에 따른 P-당단백, CD34 발현율, 관해율간에 통계적 차이는 없었다.

이상의 결과로 급성 골수성 백혈병의 치료 예측인자로서의 CD34와 P-당단백의 발현은 독립적으로 작용하며, 이들의 임상적 의의를 규명하기 위해서는 보다 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요하겠

참 고 문 헌

1. Bradley G, Jurunka PF, Ling V : Mechanisms of multidrug-resistance. *Biochem Biophys Acta* 1988;948:87-128.
2. Fojo A, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I : Expression of a multidrug resistance gene in human tumor and tissues. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:265-269.
3. List AF, Spier CM, Cline A, Doll DC, Garewal H, Morgan R, Sandberg AA : Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in myelodysplasia is associated with a stem cell phenotype. *Br J Haematol* 1991;78:28-34.
4. Chaudhary PM, Roninson IB : Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* 1991;66:85-94

5. Drach D, Zhao S, Drach J, Mahadevia R, Gatringer C, Huber H, Andreeff M : Subpopulations of normal peripheral blood and bone marrow cells express a functional multidrug resistant phenotype. *Blood* 1992;80:2729-2234.
6. Solary E, Bidan JM, Calvo F, Chauffert B, Caillot D, Mugneret F, Gauville C, Tsuruo T, Carli P, Guy H : P-glycoprotein expression and in vivo reversion of doxorubicin resistance by verapamil in clinical specimens from acute leukemia and myeloma. *Leukemia* 1991;5:592-597.
7. Sato H, Gottesman MM, Gldstein LJ, Pastan I, Block AM, Sandberg AA, Preisler HD : Expression of multidrug resistance gene in myeloid leukemias. *Leuk Res* 1990;14:11-21.
8. Pirker R, Wallner J, Geissler K, Linkesch W, Hass OA, Bettelheim P, Hopfner M, Scherrer R, Valent P, Havelec L, Ludwig H, Lechner K : MDR-1 gene expression and treatment outcome in acute myeloid leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83:708-712.
9. Campos L, Guyotat D, Archimbaud E, Calmard-Oriol P, Tsuruo T, Trincy J, Treille D, Fiere D : Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute non-lymphoblastic leukemia cells at diagnosis. *Blood* 1992;79:473-476.
10. Herweyer H, Sonneveld P, Bass F, Nooter K : Expression of MDR-1 and MDR-3 multidrug resistance genes in human acute and chronic leukemias and association with stimulation of drug accumulation by cyclosporin. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1133-1140.
11. Kuwazuru Y, Yoshimura A, Hanada S, Utsunomiya A, Makino T, Ishibashi K, Kodoma M, Iwahashi M, Arima T, Akiyama S : Expression of the multidrug transporter P-glycoprotein in acute leukemia cells and correlation to clinical drug resistance. *Cancer* 1990;66:868-873.
12. Marie JP, Zittoun R, Sikic BI : Multidrug

- resistance(MDR-1) gene expression in adult acute leukemia : Correlations with treatment outcome and in vitro drug sensitivity. *Blood* 1991;78:586-592.
13. Mayer RJ : Concurrent chemotherapeutic treatment approaches to the management of previously untreated adults with de novo acute myelogenous leukemia. *Seminars in Oncology* 1987;14:384-396.
 14. Vaughan WP, Karp JE, Burke PJ : Two-cycle timed sequential chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1984; 64:975-980.
 15. Borowitz MJ, Gockerman JP, Moore JO, Civin CI, Page SO, Robertson J, Bigner SH : Clinicopathologic and cytogenetic features of CD34 (My 10)-positive acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1989;91:265-270.
 16. Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, Burke PJ, Karp JE, Piantadosi S, Civin CI : Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukemia : the significance of the stem-cell glycoprotein CD34(My10). *Br J Haematol* 1990;76:340-347.
 17. Harber DA : Multidrug resistance(MDR-1) in leukemia : Is it time to test? *Blood* 1992;79: 295-298.
 18. Peter AW, Leeuw K, Schoester M, Wittebol S, Nooter K, Hagmemeijer A, Lowenberg B, Sonneveld P : Predominance of functional multidrug resistance (MDR-1) phenotype in CD34 acute myeloid leukemia cells. *Blood* 1993;82:3157-3162.
 19. Zhou DC, Marie JP:Suberville AM, Zittoun R: Relevance of MDR-1 gene expression in acute myeloid leukemia and comparison of different diagnostic methods. *Leukemia* 1992;6: 879-885.
 20. Chaudhary PM, Mechetner EB, Roninson IB : Expression and activity of the multidrug resistance P-glycoprotein in human peripheral blood lymphocytes. *Blood* 1992;80:2735-2739.
 21. Loken MR, Shah VO, Dattilio KI, Civin CI : Flow cytometric analysis of human bone marrow. II. Normal B lymphocyte development. *Blood* 1987;70:1316-1324.
 22. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Facker JF, Schwartz JF, Shaper JH : Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-Ia cells. *Journal of Immunology* 1984;133:157-165.
 23. Katz FE, Tindle R, Sutherlands DR, Greavs MF : Identification of a membrane glycoprotein associated with hematopoietic progenitor cells. *Leukemia Research* 1985;9:191-198.
 24. Andrews RG, Singer JW, Bernstein ID : Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. *Blood* 1986,67:842-845.
 25. Strauss LC, Rowley SD, LaRuss VF, Sharkis SJ, Stuart RK, Civin CI : Antigenic analysis of hematopoiesis. V.Characterization of My-10 antigen expression by normal lymphohematopoietic progenitor cells. *Experimental Hematology* 1986,14:878-886.
 26. Berenson RJ, Andrews RG, Bensinger WI, Kalamasz D, Knitter G, Bckner CD, Bernstein ID : Antigen CD34-positive marrow cells engraft lethally irradiated baboons. *Journal of Clinical Investigation* 1988;81:951-955.
 27. Civin CI, Trischmann TM, Fackler MJ, Bernstein ID, Buehring HJ, Campos L, Greaves MF, Kamoun M, Katz DR, Lansdorp PM, Look AT, Seed B,Sutherland DR, Tindle RW, Uchanska-Ziegler B : Summary of CD34 cluster workshop section. In : *Leukocyte Typing. Vol.IV*(ed.by W.Knapp). Oxford University Press,1989
 28. Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, Cork A,

- Walters R, Trujillo JM, McCredie KB, Gehan EA, Freireich EJ : Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia : A major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 1988;2:403-412.
29. Schiffer CA, Lee EJ, Tomiyasu T, Wiernik PH, Testa JR : Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989; 73:263-270.
30. Paietta E, Ansdersen J, Racevskis J, Gallagher R, Bennett J, Yunis J, Cassileth, Wiernik PH : Significantly lower P-glycoprotein expression in acute promyelocytic leukemia than in other types of acute myeloid leukemia : immunological, molecular and functional analyses. *Leukemia* 1994;8:968-973.