Original Article

성인 동종 조혈모세포이식 환자에서 Busulfan 투여 횟수에 따른 효과 및 안전성 비교

이소희[†], 금희영, 안혜림, 권은영
가톨릭대학교 서울성모병원 약제부

Comparison of Therapeutic Effects and Safety of Once-daily versus Four-times-daily Intravenous Busulfan in Allogenic Transplantation

So Hee Lee[†], Hee Young Keum, Hye Lim Ahn, Eyn Young Kwon

*Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea,
222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul, 06591, Republic of Korea*

Background : The conventional four-times-daily intravenous conditioning regimen of busulfan for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has shown limitations, such as low patient compliance, inconvenient preparation and administration, and stability. In this study, we compared the efficacy and safety between four-times-daily regimen of busulfan and once-a-day regimen of busulfan in adult patients undergoing allogeneic HSCT.

Methods : We retrospectively analyzed the electronic medical records until September 2019 of patients who were administered busulfan once a day (ivBU1 group) and four times daily (ivBU4 group) between January 2016 to December 2016. Primary outcomes were 1-year survival, disease-free survival, relapse rate, non-relapse mortality, the incidence of graft-versus-host disease (GVHD), and neutrophil and platelet recovery time. The secondary outcomes were cytomegalovirus (CMV) infection and veno-occlusive disease (VOD) incidence.

Results : Comparison of the ivBU1 group (n=75) and the ivBU4 group (n=59) showed that the 1-year survival rate was 75.1% vs 62.6% (p=0.127) and the 1-year disease free survival rate

투고일자 2021.8.2; 심사완료일자 2021.10.7; 게재확정일자 2021.10.14

[†]교신저자 이소희 Tel:02-2258-2561 E-mail:sh1215@cmcnu.or.kr

was 62.4% vs 56.2% ($p=0.736$), respectively. There was no significant difference in multivariate analysis of the relapse rate adjusted by HLA (human leukocyte antigen) match and the type of transplantation ($p=0.129$). In terms of the non-relapse mortality rate, the ivBU1 group showed a significantly lower rate in the multivariate analysis than the ivBU4 group (13.5% vs 29.8%, $p=0.025$). The incidence of GVHD was also lower in the ivBU1 group regardless of the patient characteristics (Odds Ratio= 0.333, 95%CI 0.130-0.851, $p=0.022$).

There were no significant differences in neutrophil and platelet recovery, CMV infection, and VOD incidence.

Conclusion : There were no significant differences in survival, disease-free survival, and relapse rate according to the number of busulfan administrations, and non-relapse mortality and GVHD incidence were lower in the ivBU1 group. Based on the results of this study, it is expected that the once-daily method can replace the four-times-daily method.

[Key words] Intravenous busulfan, Hematopoietic stem cell transplantation, Once-daily busulfan

악성 혈액질환 완치를 위한 표준 치료요법인 동종 조혈모세포이식(allogenic hematopoietic stem cell transplantation, allogenic HSCT)을 위해서는 공여자 세포에 대한 거부반응을 억제하고 이식된 조혈모세포가 정착할 수 있는 공간을 확보하는 것이 필요하며, 이를 위해 전신 방사선조사와 항암화학요법을 포함한 이식 전처리 요법을 시행하게 된다.¹⁾⁻³⁾

이식 전처리 약제로 사용되는 busulfan은 골수 제거 능력이 탁월한 대표적인 알킬화제로서,⁴⁾ 기존의 경구용 busulfan의 생체 이용률과 독성을 개선시킨 정맥주사 제형이 개발되어 경구용을 대체하여 사용되고 있다. 기존 경구제의 1일 복용 횟수에 근거하여 이식 전 2~3일 동안 1일 4회 정맥 주입하는 방식이 일반적으로 사용되어 왔으나,^{2),5)} 각 2시간씩 1일 4회 투여로 인한 환자의 불편함, 조제와 투여의 번거로움, 희석액 보관 시의 안정성 확보의 어려움 등이 문제점으로 지적되고 있다. 이 단점을 해결하기 위해 약동학적 특징과 이식 후 합병증이 유의하게 다르지 않다고 알려진 1일 1회 투여 요법이 제시되었으며^{6),7)} 현재 가톨릭대학교 서울성모병원(이하 서울성모병원)

에서도 1일 4회 요법과 함께 1일 1회 요법이 활발히 시행되고 있다.

최근 조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 국외 연구에서는 1일 1회 요법과 1일 4회 요법 간의 이식 결과와 이식 후 재발률에 유의미한 차이가 없으며 이식 후 발생하는 합병증 중 하나인 간정맥폐쇄병(hepatic veno-occlusive disease, VOD)의 경우 1일 4회 요법군에서 더 많았고 그 외 합병증은 두 군간 차이가 없다는 결과를 도출하였다.³⁾ 국내의 소수 환자를 대상으로 한 연구에서도 두 요법 간 약동학적 특성과 합병증에 유의한 차이가 없다는 결과가 보고되었다.⁷⁾

이와 같이 busulfan의 투여 횟수에 따른 유효성 및 안전성을 비교한 국내-외 임상시험 결과는 있으나 그 연구의 수가 부족하고 실제 임상 현장에서 busulfan의 투여 횟수에 따른 이식 결과와 부작용을 직접 비교한 국내 연구는 더욱 부족한 실정이다. 이에 본원 동종 조혈모세포이식 환자를 대상으로 busulfan 투여 횟수에 따른 이식 후 결과와 부작용을 비교 분석하여 1일 1회 투여하는 방법의 효과와 안전성을 확인함으로써 기존 1일 4회 투여방법의 1일 1회 투여로의 대체 가능성을 확인하고자 하였다.

연구방법

1. 연구 대상 및 관찰 기간

2016년 1월부터 12월까지 1년의 기간 중 조혈모세포이식 전처치 요법으로 busulfan을 투여받은 18세 이상 성인 환자를 대상으로 busulfan을 1일 1회 투여 받은 군(3.2 mg/kg x 1회/일, ivBU1군)과 1일 4회 투여 받은 군(0.8 mg/kg x 4회/일, ivBU4군)으로 분류하였고, 추적 기한은 2019년 9월로 설정하였다. 자가(autologous) 조혈모세포이식을 받은 환자와 외국인인 제외하였다.

2. 연구 항목

대상 환자의 전자의무기록(electronic medical records, EMR)을 통해, 기본 특성인 연령, 성별, 진단명을 조사하였고 이식 결과에 영향을 미칠 수 있는 인자인 human leukocyte antigen (HLA) match 여부, 공여자 유형, 공여자와의 성별 차, 이식 과거력, busulfan을 제외한 이식 전처치 약제의 종류, anti-thymocyte globulin (ATG) 투여 및 전신 방사선조사(total body irradiation, TBI) 여부를 조사하였다.

결과 항목으로 이식 후 효과를 나타내는 지표인 생존율(overall survival, OS), 무병 생존율(disease free survival, DFS), 재발률(relapse rate, RR), 비재발 사망률(nonrelapse mortality, NRM), 절대 호중구수(absolute neutrophil count, ANC), 혈소판의 회복 기간 및 이식편대숙주반응(graft-versus-host disease, GVHD) 발병 여부를 조사하였다. 생존기간에 대한 조사방법은 이식 받은 일자와 마지막 추적 일자(사망 시는 사망 일자)를 기준으로 생존기간을 계산하였으며 재발 여부는 임상치의 반응 평가 또는 골수 검사 수치($\text{blast} \geq 5\%$)⁸⁾를 기준으로 판단하였다. 절대 호중구수와 혈소판 회복의 기준은 이식 후 생착 기준으로 사용되는 $\text{ANC} > 500 / \mu\text{L}$, $\text{platelet} > 20,000 / \mu\text{L}$ ⁸⁾으로 설정하였으며 환자의무기록에 포함된 일반 화학검사 및 일반혈액검사를 기준으로 조사하였다. GVHD의 경우 이식 후 100일을 기준으로 급성, 만

성으로 구분하여 평가하였으며 이를 위해 의무기록에 기록된 GVHD 평가 sheet를 사용하였다. 안전성 측면에서 이식 후 100일 이내 cytomegalovirus (CMV) 감염과 VOD 발생률을 조사하였으며 이는 foscarnet, defibrotide 등과 같은 치료제 사용 유무 및 임상적 평가를 기준으로 하였다.

본 연구는 환자의 EMR 조회를 통한 후향적 관찰연구로서 서울성모병원 임상시험심사위원회의 승인 하에 시행되었다(과제번호: KC19RESI0527).

3. 통계 방법

연속형 자료는 Independent t-test를 사용하되, 정규분포를 따르지 않는 경우 Mann-Whitney's U test를 시행하였고 범주형 자료간 비교는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 치료 효과 항목 중 생존율(OS), 무병 생존율(DFS)의 경우 Kaplan-Meier survival analysis를 시행하였고 재발률(RR), 비재발 사망률(NRM)의 경우 competing risk를 고려하여 Gray's method로 시행하였다. 안전성 항목은 univariate 및 multivariate binary logistic regression으로 분석하였다. 위험도 비교는 Log-rank test, Cox proportional hazard regression 및 Fine and Gray's proportional hazard model for the sub-distributions를 적용하였으며 모든 분석에는 SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC)를 사용하였고, 유의 수준은 p-value 0.05 미만으로 설정하였다.

연구결과

1. 대상 환자의 특성

2016년 1월부터 12월까지 서울성모병원에서 이식 전처치 요법으로 busulfan을 투여 받은 환자 중 포함 기준을 충족하는 총 134명의 환자를 대상으로 연구를 실시하였다. 대상 환자의 기본정보는 Table 1과 같다. 환자 특성을 비교했을 때 나이, 성별, 이식 과거력 및 공여자와의 성별 차이는 두 군 간 유의한 차

Table 1 Patient's characteristics (n=134)

Characteristics	ivBU1 group (n=75)	ivBU4 group (n=59)	P-value
Age (yr), mean±SD	49.16±12.58	48.98±13.33	0.955
Gender, n (%)			
Male	45 (60.0)	35 (59.3)	0.937
Female	30 (40.0)	24 (40.7)	
Disease status, n (%)			
Newly diagnosed	64 (85.3)	50 (84.7)	0.925
Recurrent	11 (14.7)	9 (15.3)	
Diagnosis, n (%)			
AML*	12 (16.0)	51 (86.4)	<0.001
ALL†	19 (25.3)	2 (3.4)	
MDS‡	40 (53.3)	0 (0)	
Lymphoma	0 (0)	3 (5.1)	
Others	4 (5.3)	3 (5.1)	
Donor Type, n (%)			
Sibling	26 (34.7)	14 (23.7)	<0.001
Unrelated	32 (42.7)	10 (17.0)	
Family	17 (22.7)	35 (59.3)	
Donor-recipient gender differences, n (%)			
Same	43 (57.3)	30 (50.9)	0.588
Male to female	17 (22.7)	18 (30.5)	
Female to male	15 (20.0)	11 (18.6)	
Donor HLA typing, n (%)			
None	12 (16.0)	23 (39.0)	0.001
1 match	5 (6.7)	10 (16.9)	
2 match	1 (1.3)	1 (1.7)	
3 match	7 (9.3)	1 (1.7)	
Full match	50 (66.7)	24 (40.7)	
Conditioning drug, n (%)			
Fludarabine	75 (100)	53 (89.8)	0.006
Cyclophosphamide	0 (0)	6 (10.2)	
Duration of busulfan administration, n (%)			
2days	56 (74.67)	51 (86.44)	<0.001
3days	19 (25.33)	2 (3.39)	
4days	0 (0)	6 (10.17)	
Administration of ATG, n (%)			
Yes	69 (92.0)	48 (81.4)	0.066
No	6 (8.0)	11 (18.6)	
Administration of TBI, n (%)			
Yes	19 (25.3)	51 (86.4)	<0.001
No	56 (74.7)	8 (13.6)	

AML*: acute myeloid leukemia, ALL†: acute lymphocytic leukemia, MDS‡: myelodysplastic syndrome

Fig. 1 Transplantation outcomes

(A) Overall survival (OS), (B) Disease free survival (DFS)

Fig. 2 Transplantation outcomes

(A) Relapse rate (RR), (B) Adjusted RR, (C) Non-relapse mortality (NRM), (D) Adjusted NRM

이를 보이지 않았다. 진단명의 경우 ivBU1군은 골수형성이상증후군이 40명, ivBU4군은 급성골수성백혈병이 51명으로 가장 많았으며 이에 따라 busul-

fan 투여 기간, 이식 전처치 약제, TBI 시행 여부 또한 각 군에서 유의한 차이를 보였다. 이식 결과에 영향을 미칠 수 있는 인자인 공여자 유형 및 공여자와의

Fig. 3 Transplantation outcomes

(A) Time to Neutrophil engraftment (B) Time to Platelet engraftment

Fig. 4 Incidence of GVHD

HLA 일치 여부도 두 군간 유의한 차이를 보였다(각 $p < 0.001$, $p = 0.001$).

2. 효과 평가

1) 생존율, 무병 생존율

1년 생존율(OS)은 ivBU1군에서 75.1%, ivBU4군 62.6%로서 ivBU1군이 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 아니었다($p = 0.127$)(Fig. 1A). 1년 무병 생존율(DFS)도 ivBU1군 62.4%, ivBU4군 56.2%로서 두 군간 유의한 차이가 없었다($p = 0.736$)(Fig. 1B).

2) 재발률, 비재발 사망률

1년 재발률(RR)의 경우, 단변량 분석 결과에서는 ivBU1군이 24.1%로 ivBU4군의 14.0%보다 유의

하게 높았으나($p = 0.008$)(Fig. 2A), HLA match 여부, 공여자 유형을 고려하여 다변량 분석을 실시한 결과 유의한 차이가 없었다($p = 0.129$)(Fig. 2B). 비재발 사망률(NRM)의 경우는 ivBU4군이 유의하게 높았으며(13.5 % vs 29.8 %, $p = 0.013$)(Fig. 2C), 이는 다변량 분석 시에도 유의한 차이를 나타내었다($p = 0.025$)(Fig. 2D).

3) 호중구 및 혈소판 수치 회복 기간, GVHD 발생률
호중구 회복 기간(11일 vs 12일, $p = 0.097$)(Fig. 3A), 혈소판 회복 기간(14일 vs 14일, $p = 0.347$)(Fig. 3B) 모두 두 군간 유의한 차이가 없었으며, GVHD 발생률의 경우는 ivBU1군이 69.3%로 ivBU4군의 88.1%에 비해 유의하게 낮았다($OR = 0.333$; 95%CI 0.130-0.851; $p = 0.022$)(Fig. 4).

Fig. 5 Incidence of CMV

3. 안전성 평가

1) CMV 감염 및 VOD 발생

CMV 감염의 경우 ivBU1군이 21.3%, ivBU4군이 27.1%로 두 군간 유의한 차이가 없었으며 (OR=0.729; 95%CI 0.329-1.617; $p=0.436$) (Fig. 5), VOD의 경우 전체 발생 건수가 ivBU1군에서 0건, ivBU4군에서 3건으로 적어 통계 분석이 불가능하였다.

고찰

Busulfan은 과거 경구로 복용하던 약물로, 심한 오심, 구토 부작용으로 인해 흡수 정도와 분포용적 예측이 어렵고 생체 이용률 변화가 크며⁹⁾ 약제 흡수와 제거율 또한 가변성이 심해 적절한 용량, 투여 간격 결정에 어려움이 있었다.¹⁰⁾ 이와 같은 불안정한 약동학 및 약력학적 문제를 개선하기 위하여 정맥주사 제제가 개발되었고, 기존 경구제와 비교 시 안정된 효과와 개선된 내약성을 보여 그 사용이 증가되고 있다.^{11)~13)}

비교적 좁은 치료 범위를 가지고 있는 busulfan은 적절한 혈중 농도의 유지가 생착 실패율, 재발률과 같은 이식 후 결과에 중요한 요소로 작용한다고 알려져 있고¹⁴⁾ 통상적으로 사용되는 1일 4회 투여와 새롭게 도입된 1일 1회 투여에 대한 약동학적 비교 연구가 수행되고 있다. MD Anderson cancer center에서 수행한 연구에서는 1일 1회와 1일 4회 투여군간의 area under the curve (AUC)가 유사하며 1일 1

회 투여 군에서 보인 높은 혈중농도가 VOD와 같은 독성의 증가로 이어지지 않음을 보고하였다.⁶⁾ 성인 60명을 대상으로 국내에서 시행된 연구에서도 두 군간의 약동학적 결과가 다르지 않고 더 나아가 VOD, GVHD와 같은 독성 측면과 이식 후 결과인 생존율, 비재발 사망률에서도 차이가 없음을 보고하였다.⁷⁾ 또한 1일 1회 투여의 다양한 이점을 제시하고 있는데 투여 횟수 감소로 인한 환자, 의료진의 편의성을 높이는 임상적인 측면 뿐만 아니라 Glutathione-S-reductase, Glutathione-S-transferase와 같은 효소들의 회복 시간이 길어짐에 따라 VOD 발생률이 낮아질 수 있다는 이론적인 이점과의 연관성을 제시하기도 하였다.⁷⁾ 2018년 발표된 Shinichi Kako의 논문에서도 앞선 연구 결과와 유사하게 전체 생존율과 무병 생존율, 재발률, 비재발 사망률에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, 독성 면에서는 오히려 1일 1회 투여군에서 VOD 발생률이 낮았고(2.6% vs 17.4%, $p=0.04$) 다른 독성은 차이가 없었다고 보고하였다.³⁾

본 연구에서는 본원의 동종 조혈모세포이식 환자 134명을 대상으로 busulfan의 투여 횟수에 따른 이식 결과와 안전성을 분석하였다. 이식 결과 중 유의한 차이를 보이는 항목은 비재발 사망률(NRM)로 ivBU4군의 사망률이 유의하게 높았으며 주된 사망 요인은 감염이었다. 비재발 사망에 속하는 대부분의 환자들이 이식 후 1년 이내 사망한 점을 미루어 보아 ivBU4군의 높은 GVHD의 발생이 영향을 줬을 것으로 추정되며($p=0.022$), 사망 환자 중 3명을 제외한 환자에서 GVHD가 발생하였으며 감염 다음으로

주된 사망 요인은 GVHD였다. 재발률(RR)의 경우 단변량 분석에서는 ivBU1군이 24.1%로 ivBU4군 14.0%에 비해 유의하게 높았는데, ivBU1군의 생존율이 ivBU4군에 비해 높은 경향을 보여 생존한 환자가 많은 ivBU1군에서 상대적으로 재발이 많아 보이는 효과가 있었을 것으로 생각된다. 이를 뒷받침하는 결과로, 이식에 영향을 미치는 주요 인자^{15),16)}를 통제한 다변량 분석에서는 두 군간 재발률에 유의한 차이를 보이지 않았다. 해당 결과는 fludarabine 혹은 cyclophosphamide를 포함한 이식 전처치 요법을 busulfan의 투여 횟수에 따라 총 4가지 군으로 분류하여 비교한 연구 결과와 유사한 것으로 투여 횟수와 약제 조합과 무관하게 사망률, 무병 생존률, 재발률에서 유의한 차이를 보이지 않았으며 본 연구 결과보다 더 다양한 변수를 고려하여 시행한 다변량 분석 역시 본 연구 결과와 유사하였다.¹⁷⁾

조혈모세포이식 후 가장 중요한 합병증으로 여겨지는 GVHD¹⁵⁾의 발생은 앞서서 언급한 것과 같이 ivBU1군에서 낮은 빈도를 보였으며(OR=0.333; 95%CI 0.130-0.851; p=0.022) 두 군의 특성이 GVHD의 발생에 영향을 미치는지 항목별로 확인하였으나 모든 항목에서 유의한 값이 없었다. VOD는 전체 환자 중 3명에서 발생하였는데, 조혈모세포 이식 시 heparin, alprostadil과 같은 VOD 예방 약물 사용으로 인해 실제 발생률이 예상보다 낮았던 것으로 사료된다.

본 연구는 국내 조혈모세포이식 환자를 대상으로 busulfan의 투여 횟수에 따른 이식 결과와 안전성을 3년간의 장기간 추적을 통해 확인함으로써 busulfan의 투여 횟수의 단일화를 도모하는 기초 자료로서의 의의를 가진다. 또한 단일기관 소규모 국내 연구⁷⁾를 통하여 1일 1회 투여의 효과 및 안전성을 확인한 바 있으나 본 연구는 생존률(OS), 비재발 사망률(NRM) 분석에서 그치지 않고 장기간의 추적을 통한 재발율(RR), 무병 생존률(DFS)을 비교하여 1일 1회 투여의 임상적 이점을 확인한 것에 의의가 있다.

연구의 한계점으로는 후향적 조사 방법으로 진행되었기 때문에 결과에 영향을 미칠 수 있는 모든 인자를 통제할 수 없었고, 공여자 세포 채취 방법, 공여 조혈모세포 수와 같이 이식 진행에 관련된 인자들은 기록으로 파악할 수 없었다는 점을 들 수 있다. 특히, 환

자의 기본 특성 중 진단명에서 두 군 간 유의한 차이가 있었는데, 이는 본원의 경우 처방 의사에 따라 busulfan의 투여 횟수에 대한 선호도 차이가 존재하기 때문이었다. 즉, 처방 의사에 따라 주로 다루는 질환에 차이가 있기 때문에 이로 인해 두 군 간 진단명의 차이가 발생하고, 이러한 차이로 인해 busulfan 투여 기간, 이식 전처치 약제의 조합 및 TBI 시행 여부까지 유의한 차이를 야기하였다. 이러한 기본 특성의 차이가 연구 결과에 미치는 영향을 최소화하고자 다변량 분석을 실시하였고, 다양한 특성 중 이식의 결과에 영향을 미칠 수 있는 가장 중요한 변수^{15),16)}인 HLA match 여부, 공여자 유형으로 보정하였다. 추후 기본 특성에 차이가 없는 환자군을 대상으로 환자의 세포 유전학적 위험도, 이식 전 complete remission (CR) 도달 여부 등 환자의 재발 위험도에 영향을 미칠 수 있는 요소까지 고려하여 추가적인 연구를 진행한다면 더욱 신뢰도 높은 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

결론

성인 동종 조혈모세포이식 전처치 약물인 busulfan의 투여횟수에 따른 치료 효과와 안전성을 평가한 결과, 생존율, 무병 생존율 및 재발률은 1일 1회 투여군과 1일 4회 투여군 간 유의한 차이가 없었으며, 비재발 사망률 및 GVHD 발생률은 1일 1회 투여군에서 더 낮았다. 따라서 치료 효과와 독성 측면에서 이점이 있는 1일 1회 투여법이 기존의 1일 4회 투여법을 효과적으로 대체할 수 있을 것으로 사료되나, 이를 더 명확히 규명하기 위하여 이식 결과에 영향을 미치는 인자를 엄격히 통제한 전향적 연구가 필요하겠

참고문헌

- 1) Chhabra A, Ring AM, Weiskopf K et al. Hematopoietic stem cell transplantation in immunocompetent hosts without radiation or chemotherapy. *Science translational medicine*. 2016;8(351):351ra105.
- 2) Kim SW, Mori Si, Tanosaki R et al.

- Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. Bone marrow transplantation. 2009;43(8):611-7.
- 3) Kako S, Fujiwara S, Sato M et al. Safety and Efficacy of Once-Daily Intravenous Busulfan in Allogeneic Transplantation: A Matched-Pair Analysis. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018;24(10):2139-44.
 - 4) Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. The New England journal of medicine. 1983;309(22):1347-53.
 - 5) Hassan M, Ljungman P, Bolme P et al. Busulfan bioavailability. Blood. 1994;84(7):2144-50.
 - 6) Madden T, de Lima M, Thapar N et al. Pharmacokinetics of once-daily IV busulfan as part of pretransplantation preparative regimens: a comparison with an every 6-hour dosing schedule. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2007;13(1):56-64.
 - 7) Ryu S-G, Lee J-H, Choi S-J et al. Randomized comparison of four-times-daily versus once-daily intravenous busulfan in conditioning therapy for hematopoietic cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2007;13(9):1095-105.
 - 8) Ice, L. Hematopoietic Stem Cell Transplantation In: Jessica A, John B, Courtney C et al. 2021 Oncology Pharmacy Preparatory Review and Recertification Course: Online Book. American Pharmacists Association. 2021:24-25
 - 9) Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2009;15(5):523-36.
 - 10) Esteves I, Santos FPS, Fernandes JF et al. Pharmacokinetics analysis results are similar for oral compared to intravenous busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, except for the earlier onset of mucositis. A controlled clinical study. Bone marrow transplantation. 2019;54(11):1799-804.
 - 11) Schuler US, Ehrsam M, Schneider A et al. Pharmacokinetics of intravenous busulfan and evaluation of the bioavailability of the oral formulation in conditioning for haematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 1998;22(3):241-4.
 - 12) Andersson BS, Kashyap A, Gian V et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2002;8(3):145-54.
 - 13) Lee JH, Choi SJ, Lee JH et al. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults

- conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. *Annals of hematology*. 2005;84(5):321-30.
- 14) McCune JS, Gibbs JP, Slattery JT. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome?. *Clinical pharmacokinetics*. 2000; 39(2):155-65.
 - 15) Arai Y, Kanda J, Nakasone H et al. Risk factors and prognosis of hepatic acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(1):96-102.
 - 16) Szydlo R, Goldman JM, Klein JP et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):1767-77.
 - 17) Pasquini, Marcelo C, Le-Rademacher J, Zhu X et al. Intravenous busulfan-based myeloablative conditioning regimens prior to hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(8):1424-30.