

자가조혈모세포이식을 시행받은 제
4기 신경모세포종 환자에서
중추신경계 재발에 영향을 주는
위험 요인 분석

연세대학교 대학원

의 학 과

한 정 우

자가조혈모세포이식을 시행받은 제
4기 신경모세포종 환자에서
중추신경계 재발에 영향을 주는
위험 요인 분석

지도 유 철 주 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

한 정 우

한정우의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2006 년 6 월 일

감사의 글

전환점은 새로운 행동을 이끌어내는 좋은 계기입니다. 대학을 졸업하던 2000년의 전환점, 앨범에 넣을 한마디를 적으라 하기에 고심 끝에 이끌어낸 한마디는 ‘한결같이’였습니다. 뛰어나지 못했던 저를, 6년의 대학생활 동안 이끌어 주었던 덕목은 ‘노력’이었습니다. 졸업 이후 삶의 바탕에 항상 기억하고 있고자 한 가치였습니다.

독창과 창의를 더해나가야 할 학위의 시간에 대학 졸업 후 6년째인 저는, 아직도 노력이란 가치조차 실현하지 못한 채 머물러 있습니다. 고민이 있되 행동하지 않는 어리석음을 범하고 있는 것이지요.

이런 부족한 제가 어느덧, 지난한 학위 준비기간을 거쳐 이렇게 다시 전환점에 서 있습니다. 저 혼자만의 힘으로 이를 수 없는 이 곳에, 여러 교수님들의 따뜻한 배려와 격려가 함께 하셨습니다.

기대에 미치지 못하는 저를 끊임없이 넓은 아량으로 용서하고 담금질 하시며 도약의 발판에 서게 해주신 소아과 유철주 교수님께 감사드립니다. 부족한 준비를 따뜻하게 감싸주시면서 날카로운 지적과 자세한 충고를 해주신 외과 최승훈 교수님께 감사드립니다. 언제나 저를 믿어주시고, 곁에서 응원의 손길을 펼쳐주시는 소아과 박국인 교수님께 감사드립니다. 바쁘시면서도 어려운 부탁에 흔쾌히 응하시어 큰 도움을 주신 서울대학교 진단병리과 박영수 선생님과 이 논문 전체에 곳곳 세심하고 광범위한 자문과 격려를 주신 소아과 원성철 선생님께 특별히 고마운 마음 전합니다. 여러 교수님, 선생님들의 건승을 빌며, 여러분들의 뜻을 받들어 좋은 연구자로 태어나야 하겠다는 의지를 갖게 됩니다.

마지막으로, 조건없는 희생과 사랑으로 제 모든 것을 존재케 하시고, 언제나 온 마음을 다하여 진정으로 격려해주시는 부모님과 동생에게 감사라는 단어로 형언하기 힘든, 뜨거운 마음을 바칩니다.

2006년 6월

한 정 우 드림

<제목 차례>

표 차례	ii
국문요약	iii

I. 서론	1
II. 재료 및 방법	3
A. 대상환자	3
B. 진단 및 검사	3
C. 용어 정의	4
D. 치료	4
E. 통계적 분석	5
III. 결과	6
A. 임상양상	6
(1). 진단 시 중추신경계 전이 환자 임상 소견	6
(2). 중추신경계 재발 환자 임상 소견	6
(3). purging 및 tandem 이식 환자 임상 소견	8
(4). 이식 관련 사망 환자 임상 소견	9
(5). 전신방사선 조사 환자 임상 소견	9
(6). 기타 임상 소견	9
B. 재발환자	9
C. 중추신경계 재발에 대한 위험 인자	10
D. 생존률에 대한 예후 인자	12
IV. 고찰	14
V. 결론	26
참고문헌	27
영문요약	32

<표 차례>

표1 International neuroblastoma staging system	4
표2 INSS stage 4 neuroblastoma patients with autologous peripheral blood stem cell transplantation	7
표3 Prognostic characteristics for CNS Recurrence rate	11
표4 Prognostic characteristics for survival	12
표5 Literature review of incidence of central nervous system metastases in children with high-risk stage 4 neuroblastoma	15

국문요약

자가조혈모세포이식을 시행받은 제 4기 신경모세포종 환자에서 중추신경계 재발에 영향을 주는 위험 요인 분석

배경

중추신경계 전이 및 재발은 신경모세포종 환자에서 드물게 나타나는 소견이다. 최근 강력한 항암 요법에 의해 신경모세포종의 생존률이 향상되는 반면, 전체 재발 환자 중 중추신경계 재발환자의 비율은 증가되는 추세를 보이고 있다. 중추신경계 재발은 뼈, 골수 전이와 다른 경로를 통해 나타나는 것으로 보인다. 본 연구에서는 진행된 신경모세포종 환자에서 완치 목적으로 자가조혈모세포 이식을 시행한 경우, 중추신경계 재발의 위험요인 및 생존률 향상에 기여하는 요소를 분석하고자 한다.

방법

1990년 1월부터 2005년 1월까지 세브란스병원 소아과에 내원하여 신경모세포종을 진단받거나 치료받은 환자 중 자가조혈모세포 이식을 시행한 20례를 대상으로 의무기록을 통한 후향적 분석을 시행하였다. 중추신경계 재발은 뇌실질 및 연수막이 침범된 경우로 정의하였다. 진단 당시의 임상 양상과 시행한 검사 소견을 이용하여 중추신경계 재발률 및 생존률을 Kaplan-Meier 법에 의해 구하고, 각 요인에 대하여 Log-rank test를 이용하여 통계적 유의성을 검정하였다.

결과

총 20례의 환자 모두가 INSS(International Neuroblastoma Stage System) 병기 4기였다. 진단 시 연령은 0.6~16.0세 (중위수 3.6세), 추적 기간은 0.4~8.6년 (중위수 3.0년)이었다. 조혈모세포 이식의 전처치는 CEM(carboplatin, etoposide, melphalan)을 사용하였으며, 전신 방사선 조사는 3례에서 시행되었다. 이식 후 중성구의 생착일은 10~19일(중위수 12일), 혈소판의 생착일은 12~31일(중위수 24일)이었다. tandem 이식은 1례 있었다. 이식관련사망은 3례였다. 전체 환자 중

재발된 레는 12레 있었으며 무병 생존 중인 레는 4레였다. 중추신경계 전이 환자 총 6레 중 진단 당시 침범환자는 2레, 중추신경계 재발은 4레에서 확인되었다. 중추신경계 재발의 추정 위험도는 3년에 26.5%였다. 중추신경계 재발에 대해 통계적 유의성이 있는 인자는 완전관해의 유도 여부($p=0.026$) 및 진단 당시 혈청 NSE(neuron specific enolase) 농도($p=0.018$)였으며, 생존률에 통계적 유의성이 있는 인자는 완전 관해의 유도 여부($p=0.019$)였다. 중추신경계 재발 여부는 생존률을 증가시키는 경향을 보여주었다($p=0.070$). 진단 당시 골수 전이 여부는 중추신경계 재발률을 상승시키는 추세를 보여주었다($p=0.16$). 진단 당시 척추 천자 여부는 중추신경계 재발률과 관련이 없었다($p=0.29$). 중추신경계 재발 환자는 모두 사망하였으며 재발부터 사망까지의 기간은 중위수 0.4~1.4년(중위수 0.85년)이었다.

결론

자가조혈모세포 이식을 시행받은 신경모세포종 환자에서 중추신경계 재발률은 진단 후 3년째 28.4%였다. 중추신경계 재발은 매우 치명적이며 재발부터 사망까지 0.9년이 경과하였다. 중추신경계 재발에 영향을 미치는 요인은 이식 당시 완전관해의 유도 여부 및 진단 당시 혈청 NSE의 농도였다. 진행된 신경모세포종 환자의 생존률을 향상시키는 요인은 이식당시 완전 관해의 유도 여부였으며 중추신경계 재발 여부는 생존률을 저하시키는 경향을 보여주었다. 중추신경계 재발을 막고 신경모세포종의 완치를 유도하기 위하여 자가조혈모세포 이식 전에 완전 관해를 유도하는 것이 중요하며, 관해 유도를 위한 새롭고 다양한 방법을 모색하여야 한다.

핵심되는 말 : 신경모세포종, 중추신경계, 재발, 자가조혈모세포이식, 위험요인

자가조혈모세포이식을 시행받은 제 4기 신경모세포종 환자 중 중추신경계 재발에 영향을 주는 위험 요인 분석

<지도교수 유 철 주>

연세대학교 대학원 의학과

한 정 우

I. 서론

신경모세포종은 원시신경능(neural crest)에서 유래되는 악성 종양으로서 교감신경절을 따라서 또는 부신 수질 내에서 발생한다. 소아기에서 발생하는 복부종양 중 가장 흔하며, 전체 소아암의 약 8%를 차지하고, 매년 100만명당 9.1명(1995년)의 발생 빈도를 보인다. 진단시의 중앙 연령은 2세이며, 전 예의 90%가 5세 미만에서 관찰되고 10세 이후에서는 드문 영유아기의 질환이다. 비교적 진행된 이후에 발견되는 경우가 많아, 진단 당시에 타병소에 전이된 병변을 보이는 경우는 50~70%를 차지한다. 여러 가지 예후인자가 제시되어 있다. INSS(International neuroblastoma staging system) 병기, 연령, Shimada 분류에 따른 조직조건 과 NMYC 유전자 증폭(NMYC gene amplification) 유무, DNA 함량(DNA content, DNA ploidy)을 이용하여 POG(Pediatric Oncology Group) 및 CCG(Children's Cancer Group)에서는 저위험군, 중등도 위험군, 고위험군으로 위험도를 분류하고 있으며, 이에 따라 차별화된 치료를 시도하여 생존율 증가에 기여하고 있다¹.

1990년대 이후, 고위험군에 대해 종전보다 강력한 관해 요법, 적극적인 수술치료, 고용량함암요법 및 자가조혈모세포이식(highdose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation,

PBSCT)을 실시하는 등 강화된 치료가 행해짐에 따라 전반적인 생존률의 향상을 나타내고 있다². 제 4기 신경모세포종 환자의 무병생존률 향상에도 불구하고, 상당한 비율의 환자들이 치료 후 수개월 내지 수년 내에 재발을 경험한다. 특히 신경모세포종의 중추신경계 재발률은 과거에 비해 오히려 더 흔하게 관찰되고 있어, 생존률을 더욱 향상시키는데 제한점이 되고 있다³. 신경모세포종의 재발은 원발부위, 뼈, 골수, 폐, 간 등에서 주로 발생하는 반면, 중추신경계 재발은 최근에 보고되기 시작하였다⁴.

신경모세포종의 중추신경계 전이율은 기본적으로 낮다. CCG의 발표에 따르면 진단당시에 0.7%, 재발시에 2.2%의 전이율을 보인다⁵. 많은 연구들에서, 중추신경계 재발은 진단 당시보다는 재발 시에 관찰됨을 보고하고 있다. 중추신경계에 재발된 신경모세포종 환자들은 재발 후 생존 중앙 연령이 6개월을 넘지 않는 등 매우 나쁜 예후를 보인다⁶. 따라서, 최근 더 흔하게 관찰되고 있는 중추신경계 재발 환자에 대한 치료 성적 향상은 전체적인 신경모세포종 생존률 증가에 기여할 것이라고 할 수 있다. 본 연구에서는 중추신경계 재발 환자의 임상 양상을 분석하고, 중추신경계 재발에 영향을 미치는 요인을 제시하여, 향후 치료 성적 향상을 위한 연구에 기초가 되고자 한다.

II. 재료 및 방법

A. 대상환자

1990년 1월부터 2005년 1월까지 세브란스병원 소아과에서 신경모세포종으로 진단받고 치료받은 환자 중 제 4기 신경모세포종으로서 고용량항암요법 및 자가조혈모세포 이식을 시행받은 20례의 환자를 대상으로 하였다. 이 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다.

B. 진단 및 검사

진단일을 추적 시작일로 간주하였다. 진단당시 방사선학적 소견, 골수 검사 소견을 토대로 INSS 병기(표1)를 결정하였으며, neuron specific enolase(NSE), lactic dehydrogenase(LDH), 혈청 ferritin, 소변 homovanillic acid(HVA), 소변 vanillylmandelic acid(VMA) 등 진단 및 예후 추정에 관계되는 검사실 소견을 검토하였다. 수술 후 얻은 조직 소견은 재검토하여 Shimada 분류에 합당하도록 분류하였다.

Table 1. International Neuroblastoma Staging System

Stage	Description
I	Localized tumor with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor microscopically (nodes attached to and removed with the primary tumor may be positive).
IIA	Localized tumor with incomplete gross excision; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically.
IIB	Localized tumor with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor. Enlarged contralateral lymph nodes must be negative microscopically.
III	Unresectable unilateral tumor infiltrating across the midline (defined as the vertebral column), with or without regional lymph node involvement; or localized unilateral tumor with contralateral lymph node involvement; or midline tumor with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement.
IV	Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, or other organs (except as defined

for stage IVs).

IVs Localized primary tumor (as defined for stage I, IIA or IIB), with dissemination limited to skin, liver, or bone marrow (<10% of nucleated cells identified as malignant), limited to infants younger than 1 y of age.

C. 용어 정의

추적 관찰 중 처음 재발과 연관된 증상이 나타나거나, 방사선학적 검사에서 재발된 병소가 드러난 첫날을 재발일로 규정하였다. 중추신경계 전이 및 재발은 뇌실질 또는 연수막(leptomeninges)에 전이된 경우로 정의하였으며, 안와와 두개골 전이 ‘기타 머리부위 병변(other cranial disease)’으로 규정하되 중추신경계 전이 및 재발로 보지 않았다. 치료에 대한 반응은 다음과 같이 정의하였다. complete remission(CR, 완전 관해)은 질환의 모든 증상과 징후가 사라지고 모든 측정 가능한 종괴가 관해된 경우, very good partial response(VGPR)은 임상적 검사나 방사선학 검사 결과상 90% 이상의 관해가 이루어진 경우, partial response(PR, 부분관해)는 50% 이상 90% 미만의 관해가 이루어진 경우로 하였다.

D. 치료

사용된 항암 요법은 CCG321P4 치료법(6 in one regimen)에 준하여, vincristine, cisplatin, dacarbazine, cyclophosphamide, epirubicin, etoposide 를 사용하였고, 일부의 환자에서 Memorial Sloan Kettering Cancer center(MSKCC)의 N7 protocol에 준하여 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, cisplatin, etoposide을 사용하였다. N7 protocol을 사용했던 환자에게는 국내에서 적용하기 힘든 ^{131}I -3F8 면역 치료는 제외하였다. 이식 전처치는 carboplatin, etoposide, melpahlan (CEM) 또는 melphalan, etoposide (ME)를 사용하였다. 4례의 환자에서는 12Gy의 전신방사선 조사가 시행되었다. 자가조혈모세포 이식 후 중성구 생착일은 중성구수 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 이상의 수치가 3일 이상 유지되는 첫날로, 이식 후 혈소판 생착일은 수혈없이 혈소판 수 $20 \times 10^9/\text{L}$ 이상 유지되는 첫날로 규정하였다. Granulocyte

- colony stimulating factor(G-CSF)는 이식 후 3일째부터 사용하기 시작하였다. 이식 완료 후 면역 요법으로 IL-2를 처치하였으며, 외래에서는 분화 유도를 위하여 13-*cis*-retinoic acid를 복용시켰다⁷.
purging은 CD34 양성 세포에 대하여 항 CD34 항체로써 수득 산물(harvest product)로부터 양성 선택(postive selection)하는 방법을 사용하였다.

E. 통계적 분석

통계적 분석 시 연령은 예후에 관한 기존의 보고에 따라 1.5세 미만을 1군, 1.5이상부터 5.0세미만 까지를 2군, 5.0세 이상을 3군으로 나누었다. 중추신경계 재발률 및 생존률은 Kaplan-Meier 방법에 의하여 구하였다. 임상적 소견과 생물학적 소견에 따른 중추신경계 재발률 및 생존률의 차이는 Log-rank 법을 사용하여 통계학적 의미의 존재 여부를 검정하였다($p<0.05$). 중추신경계 재발률 분석의 시점(start point)은 진단일로, 사건(event)은 중추신경계 재발로, 종점(end point)은 중추신경계 재발일로 정하였다.. 생존률 분석의 시점(start point)은 진단일, 사건(event)은 사망, 종점(end point)은 최종 추적일이었다. 중추신경계 재발률은 진단 후 12개월, 24개월, 36개월째의 추정재발률을 제시하고, Log-rank test를 통하여 예후인자별 유의성을 검정하였다. 생존률은 3년 및 5년 생존률을 제시하고, 역시 Log-rank 법에 의하여 예후인자별 유의성을 검정하였다.

III. 결과

A. 임상양상(표2)

환자의 진단당시 연령분포는 0.6~16.1세(중위수 4.3세)였다. 남자가 13례, 여자가 7례였다. INSS 병기 상 모두 4기였다. 자가조혈모세포 이식 횟수는 1회가 19례, tandem 이식이 1례 있었다. 자가조혈모세포 이식결과, 중성구의 생착일은 12일(10~19)이었으며 혈소판의 생착일은 21일(12~30)이었다. 이식 관련 독성은 NCI(National Cancer Institute)의 CTC(Common Toxicity Criteria)에 따라 대부분 허용수준 이내(tolerable)였으나, 3례의 이식 관련 사망이 있었다. 모든 환자는 이식 후 잔존 암의 분화를 위하여 1년간 IL-2 과 13-*cis* retinoic acid를 투여받았다.

(1). 진단 시 중추신경계 전이 환자 임상 소견

진단 당시부터 중추신경계 전이 병소가 있던 환자로 중추신경계 재발 환자의 범주에 들지 않은 경우가 2례 있었다.

6번 환자의 경우, 진단 당시 병소는 우측 부신에서 유래된 신경모세포종으로, 전이된 병소가 간, 두개골, 연수막에서 관찰되는 상태였다. 항암화학요법 후 1.4년에 완전 관해된 상태에서 고용량항암요법 및 자가조혈모세포 이식을 시행하였다. 이식 후 1.6년에 간에서 재발 병변이 관찰되었으나, 중추신경계 재발 병소는 발견되지 않았다. 구제요법으로 항암화학요법을 시행하였으나 재발된 지 0.5년 후 사망하였다. 18번 환자는 우측 부신에서 기원한 신경모세포종으로 진단 당시 뇌전두엽, 연수막과 뼈, 두개골, 척추, 골수, 안와에 함께 전이된 병소가 관찰되었다. 항암화학요법 후 5개월째 CR상태로 확인된 후 PBSCT를 시행하였으나 이식 후 합병증으로 인하여 2개월 만에 사망하였다. 이와는 별도로 진단 당시 중추신경계에만 전이 병소를 보인 환자는 없었다.

(2). 중추신경계 재발 환자 임상 소견

중추신경계 재발 환자는 총 4명으로 2, 9, 13, 16번 환자였다. 모든 환자는 진단 당시에 골수와 뼈 전이가 동반되어 있었다. 9번 환자는 두

Table 2. INSS stage 4 neuroblastoma patients with autologous peripheral blood stem cell transplantation

No.	Sex	Age	Primary site	Involved site	Relapsed site	NSE	HVA	VMA	LDH	Ferritin	LP	Shimada	Purging	Status at HSCT	Dx to relapse	Relapse to death
1	F	3.6	L. paraspinal	BM, bone	NA	128	NA	2.33	464	192.3	N	NA	Yes	CR	-	Loss
2	M	5.3	R. Adrenal	BM, bone	Brain	480	34.8	9.15	831	982.4	N	UH	Yes	CR	2.2	0.5
3	M	5.3	R. paraspinal	BM	Mandible	13.08	5.2	3.81	NA	NA	N	NA	Yes	CR	1.7	1.8
4	M	4.3	L. Adrenal	Bone	-	78.83	4.6	3.6	503	NA	N	UH	Yes	CR	-	Survive
5	M	4.1	P. mediastinum	BM, bone	Paralumbarspinal	19.56	8.2	12.2	NA	2076.9	N	FH	No	CR	1.5	0.2
6	M	6.2	R. Adrenal	BM, bone, liver, skull, dura	Liver	NA	7.5	29.6	NA	1415	N	UH	No	CR	2.8	0.5
7	M	16.1	L. Adrenal	BM, bone	BM	97.1	NA	113	NA	894.4	N	UH	Yes	CR	3.4	0.2
8	F	2.3	R. Adrenal	BM, bone	Skull	28.74	7.9	4.01	NA	NA	N	FH	Yes	VGPR	3.0	0.2
9	M	2.2	Adrenal	BM, bone, spine, skull	Brain	NA	NA	NA	230	1175	N	FH	Yes	VGPR	2.1	1.4
10	F	3.4	Adrenal	BM, bone	TRM	500	13.43	4.99	11130	773.8	N	UH	No	VGPR	-	TRM
11	M	0.6	Adrenal	LN	TRM	63.89	11.06	12.61	928	28.7	N	FH	Yes	CR	-	TRM
12	F	3.8	P. mediastinum	Bone	-	137.84	NA	1.99	872	111.9	Y	FH	No	CR	-	Survive
13	F	5.2	R. Adrenal	BM, bone	Brain(frontal), orbit, skull, bone	290.74	109.87	88.75	1224	425.7	Y	UH	No	VGPR	2.1	1.2
14	M	1.8	R. Adrenal	BM, orbit, skull, liver, chest wall, abdominal wall	-	910	5.06	2.06	2004	376	Y	FH	No	CR	-	Survive
15	M	2.8	L. Adrenal	Bone, L. diaphragm	Bone, Abdomen	211.1	195.86	9.29	5620	80.9	Y	UH	No	VGPR	1.5	0.1
16	M	6.5	L. Adrenal	BM, bone, orbit	Brain(posterior), bone	NA	NA	NA	18530	894.1	Y	UH	No	VGPR	0.7	0.4
17	F	6.6	L. Adrenal	Diaphragm	TRM	NA	NA	NA	405	NA	Y	NA	No	CR	-	TRM
18	F	2.6	R. Adrenal	BM, bone, spine, orbit, skull, brain(frontal)	Progressive disease	108.6	45.54	80.53	1297	NA	Y	NA	No	VGPR	-	Progress
19	M	3.6	L. Adrenal	BM, bone, spine	BM, LN, bone	113.28	68.1	14.27	638	74.1	N	FH	No	CR	1.7	Survive
20	M	1.8	L. Adrenal	Bone, spine, skull	Skull, LN	152.72	32.03	32.11	1177	319.7	N	FH	No	CR	2.5	Survive

NSE : neuron specific enolase, HVA: homovanillic acid, VMA: vanillylmandelic acid, LDH: lactic dehydrogenase, LP: lumbar puncture, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, Dx : diagnosis, F: female, M: male, P: posterior, L.: left, R.: right, BM: bone marrow, LN: lymph node, NA: not available, FH: favorable histology, UH: unfavorable histology, CR : complete remission, VGPR: very good partial response, TRM: transplantation related mortality

개골, 척추에, 16번 환자는 안와에 전이되어 있었다. 2, 9, 13번 환자는 재발이 확인될 시점에 중추신경계에서 재발 병소가 발견되었지만, 13번 환자는 최초에는 뼈 전이가 발견되었다가, 최초 재발 병소가 발견된 지 7개월 후에 중추신경계 전이가 발견되었다.

재발 확인 당시의 증상은 다양하였다. 2번 환자는 우측 편마비가 발생하여 진단되었다. 9번 환자는 두통 및 구역, 구토가 있던 상태에서, 수차례 방사선 검사 결과 문제점이 발견되지 않던 중 갑작스런 경련이 발생하였고, 급성 수두증이 발견되어 응급 선택술을 시행하였다. 수술 당시 의심되는 병소에 대한 생검 및 병리소견 상 신경모세포 종의 재발이 확인되었다. 13번 환자는 골주사검사 결과 양성 소견 및 두개골에 만져지는 종괴를 통해, 중추신경계 재발을 의심하여 방사선학적 검사를 시행하여 진단되었다. 16번 환자는 최초 병소가 안와에 있었으며, 골주사검사 및 뇌자기공명영상검사를 시행하여 진단되었다. 이 환자는 재발 확인 이전에는 중추신경계 재발을 의심하게 하는 증상이 없었으나, 중추신경계 재발 진단 이후에 두통, 구토 증상을 나타내었다.

이 환자들에 대하여 구제요법을 시행하였다. 2번 환자는 재발 병소에 대해 수술 후 방사선 요법을 시행하였다. 13번 및 16번 환자는 화학요법 및 방사선 요법을, 9번 환자는 선택 수술을 시행받았다. 이러한 구제요법에도 불구하고 재발 후에 모두 진행성 질환으로 사망하였다.

(3). purging 및 tandem 이식 환자 임상 소견

자가조혈모세포 이식시 purging은 8례에서 시행되었다 (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11 환자). 골수 전이소견이 있었던 환자들이 대부분이었으나, 4번 환자의 경우는 진단 당시 골수 전이 소견이 없었던 환자였다.

tandem 이식은 1례에서 시행되었다(8번 환자). 이 환자는 원발 병소가 우측 부신이었으며, 골수 및 뼈에 전이 병소가 있었다. 이식당시 VGPR에서 이식이 시행되었다. 이식 후 3.0년 만에 편마비가 발생하여 내원하였으며, 뇌 전산화단층촬영 상 두개골 종괴가 두개골 안쪽으로 성장하여, 뇌전두부를 누르는 상태였으나, 뇌 실질은 침범되지 않은 것으로 판단되었다. 재발당시 환자의 상태가 위급하여 뇌 자기공

명영상은 촬영하지 못하였다. 환자는 이후 경련 및 호흡곤란 증상이 발생하였고, 재발 된 지 2개월 만에 사망하였다.

(4). 이식 관련 사망 환자 임상 소견

이식관련 사망은 3례에서 관찰되었다(10, 11, 17번 환자). 3례 모두에서 이식 후 면역저하 상태에서 폐렴 등의 감염 합병증에 이어 패혈증과 범발성혈관내응고병증(disseminated intravascular coagulation, DIC)이 발생하였고, 급성호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 및 다발성장기부전(multiorgan failure, MOF)등의 소견을 보이며 사망하였다.

(5). 전신방사선 조사 환자 임상 소견

전신방사선 조사는 3례(7, 13, 18번 환자)에서 시행되었다. 세 환자는 각각 CR, VGPR, VGPR에서 전신방사선 조사를 포함한 전처치를 시행받았다. 세 환자는 모두 사망하였으며 7, 13번 환자는 각각 진단 후 3.6년, 3.3년에 재발을 거쳐 사망하였으며, 18번 환자는 이식 후에 관해되지 않은 질환에 의하여 사망하였다.

(6). 기타 임상 소견

14번 환자의 경우는 두개골, 안와, 간, 복벽, 흉벽, 골수 등에 광범위한 전이가 관찰되는 4기 상태에서 항암요법을 받았으며, 완전관해가 확인된 후 PBSCT를 시행받았다. 이 환자는 현재까지 무병 생존 중이다.

B. 재발환자(표2)

총 20례 중 12례에서 진단 후 0.8~3.1년(중위수 1.7년)에 재발하였다. 3명은 이식관련사망, 3명은 무병 생존 중이며, 1명은 진행되어 사망하였고, 1명은 추적 불가 상태이다. 재발 12례의 환자 중 10명은 사망하고, 2명은 유병 생존 중이다. 재발 12례 중 2명은 원발 부위에서만 재발하였으며, 10명은 원격 전이를 가지고 있었다.

중추신경계 재발환자는 이식 후 0.2~1.1년(중위수 0.8년)에 재발되었으

며, 중추신경계 이외의 재발 환자는 0.2~1.9년(중위수 1.1년)으로 두 군 간의 재발 시점에는 통계적으로 차이가 없었다($p=0.544$).

중추신경계에 재발된 환자는 총 4명이었다. 중추신경계 재발률은 진단 이후 3년째 28.4%였다. 처음 진단 이후 0.8~2.2년(중위수 1.7년)에 재발하였으며, 이식 시행을 기준으로 중위수 0.8년에 재발하였다. 이식 후 3, 7, 12, 19개월에 중추신경계 재발을 하였다. 24개월 이후에 중추신경계 재발을 보인 환자는 없었다. 총 4명의 환자 중 1명은 중추신경계에만 재발된 병변이 관찰되었고, 2명은 중추신경계 및 뼈에서, 1명은 중추신경계 및 두개골, 안와, 뼈, 골수에서 재발된 병소가 관찰되었다. 중추신경계 재발 환자들은 재발이 확인 될 당시 두통, 오심, 구토 등의 증상과 편마비, 경련 등 신경학적 증상을 나타내었다. 이들은 항암 화학 요법 및 방사선 요법 등의 구제요법을 시행받았다. 4명 모두 진행성 중추신경계 암으로 사망하였다.

C. 중추신경계 재발에 대한 위험 인자(표3)

성별 및 연령군별 중추신경계 재발률의 차이는 발견되지 않았다($p=0.76$, $p=0.33$). 원발부위, 골수전이여부 등 진단 당시 병소의 위치도 재발률의 차이를 나타내지 않았다($p=0.33$, $p=0.22$). 진단당시 안와 부위 침습 여부와 안와 및 두개골 동시침범 여부(기타 머리부위 병변, other cranial disease)도 중추신경계 재발률과 관련이 없었다($p=0.29$, $p=0.41$). 척추 천자(lumbar puncture)는 중추신경계 재발률을 높이지 않았다($p=0.35$). 각종 혈액 검사 소견 상, LDH, HVA/VMA 비(ratio), 혈청 ferritin 수치, Shimada 조직 소견 등은 중추신경계 재발률의 차이를 나타내지 않았으나($p=0.48$, $p=0.60$, $p=0.26$, $p=0.31$), 혈청 NSE의 경우, 200ng/mL 미만인 군에서 중추신경계 재발이 관찰되지 않은 것에 비하여, 200ng/mL 이상인 군에서 중추신경계 재발률이 더 높은 것으로 확인되었다($p=0.018$). 이식 시 전처치로서의 전신방사선 조사나, 수득산물에 대한 양성 선택의 방법으로 시행한 CD 34 양성 세포 purging 법은 중추신경계 재발률의 감소에 영향을 미치지 않았다($p=0.96$, $p=0.81$). 중추신경계 재발률에 관여하는 인자로서, 이식 당시 완전 관해 여부는 통계적 유의성을 나타내었다($p=0.026$).

Table 3. Prognostic characteristics for CNS Recurrence rate

Characteristics at diagnosis (No. of patients)		CNS recurrence rate			<i>P</i> value ^b
		12Mo	24Mo	36Mo	
Gender					
	Male(7)	0.08	0.17	0.29	0.76
	Female(13)	0.00	0.00	0.25	–
Age					
	<1.5(3)	0.00	0.00	0.00	0.33
	1.5~5.0(9)	0.00	0.00	0.20	–
	>5.0(8)	0.14	0.29	0.46	–
Primary site					
	Abdominal(16)	0.00	0.00	0.00	0.30
	Nonabdominal(4)	0.08	0.15	0.33	–
Other cranial disease					
	No(14)	0.00	0.09	0.22	0.41
	Yes(6)	0.20	0.20	0.40	–
Orbital involvement					
	No(17)	0.00	0.07	0.26	0.29
	Yes(3)	0.50	0.50	0.50	–
Bone marrow involvement					
	No(6)	0.00	0.00	0.00	0.22
	Yes(14)	0.08	0.17	0.38	–
Lumbar puncture ^a					
	No(13)	0.00	0.08	0.20	0.35
	Yes(7)	0.20	0.20	0.47	–
LDH(IU/L)					
	<750(5)	0.00	0.00	0.25	0.48
	>750(10)	0.14	0.29	0.46	–
HVA/VMA					
	<2(9)	0.00	0.00	0.20	0.60
	>2(5)	0.00	0.25	0.25	–
NSE(ng/mL)					
	<200(11)	0.00	0.00	0.00	0.018*
	>200(5)	0.00	0.25	0.63	–
Ferritin(ng/mL)					
	<143(4)	0.00	0.00	0.00	0.26
	>143(11)	0.10	0.20	0.43	–
Pathology(Shimada classification)					
	FH(5)	0.00	0.00	0.00	0.24
	UH(10)	0.11	0.22	0.33	–
Purging					
	No(12)	0.11	0.11	0.26	0.81
	Yes(8)	0.00	0.13	0.31	–
Total body irradiation					
	No(16)	0.08	0.15	0.26	0.96

Complete remission ^a	Yes(4)	0.00	0.00	0.33	-
	No(7)	0.20	0.20	0.73	0.026*
	Yes(13)	0.00	0.08	0.08	-

CNS: central nervous system, LDH: lactic dehydrogenase, HVA/VMA: homovanillic acid/vanillylmandelic acid, NSE: neuron specific enolase, FH: favorable histology, UH: unfavorable histology

* statistically significant(<0.05)

^a at PBSCT

^b Log rank test

D. 생존률에 대한 예후 인자(표4)

성별 및 연령군별 생존률의 차이는 발견되지 않았다($p=0.30$, $p=0.64$). 원발부위의 위치나 기타 머리부위 병변의 여부, 골수전이 여부 등도 생존률의 차이를 보이지 않았다($p=0.49$, $p=0.56$, $p=0.50$). 중추신경계 재발 여부에 대하여, 중추신경계 재발이 없는 환자는 3년 생존률 66%, 5년 생존률 33% 인것에 비하여, 중추신경계 재발이 있는 환자가 3년 생존률 25%, 5년 생존률 0.0%로서 생존률의 차이를 보이는 추세가 확인 되었으나, 5% 유의수준 하에서는 통계적 의미가 없었다($p=0.070$). 각종 혈액 검사 상 LDH, VMA/HVA 비(ratio), 혈청 NSE, 혈청 ferritin 수치 등도 생존률의 차이를 나타내지 않았다($p=0.33$, $p=0.88$, $p=0.39$, $p=0.64$). Shimada 조직 소견도 유의성이 없었다($p=0.38$). 이식 당시 완전 관해 여부에 대하여, 완전 관해가 확인된 경우는 3년 생존률 69%, 5년 생존률 30%로, 완전 관해되지 않은 경우의 3년 생존률 14%, 5년 생존률 0%에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.019$). 이식시 전치치로서의 전신방사선 조사 및 수득 산물에 대한 CD34 양성 세포 purging은 생존률에 미치는 영향이 없었다($p=0.59$, $p=0.81$).

Table 4. Prognostic characteristics for survival

Characteristics at diagnosis (No. of patients)		Survival rate		P value ^b
		3years	5years	
Gender				
	Male(7)	0.62	0.21	0.30
	Female(13)	0.29	0.14	-
Age				
	<1.5(3)	0.67	0.67	0.64

	1.5~5.0(9)	0.44	0.22	–
	>5.0(8)	0.50	0.00	–
Primary site				
	Abdominal(16)	0.46	0.23	0.49
	Nonabdominal(4)	0.75	0.25	–
Other cranial disease				
	No(14)	0.43	0.18	0.56
	Yes(6)	0.67	0.22	–
Bone marrow involvement				
	no(6)	0.50	0.50	0.50
	yes(14)	0.50	0.09	–
CNS recurrence				
	No(16)	0.66	0.33	0.070
	yes(4)	0.25	0.00	–
LDH(IU/L)				
	<750(5)	0.80	0.27	0.33
	>750(10)	0.27	0.27	–
HVA/VMA				
	<2(9)	0.42	0.14	0.88
	>2(5)	0.40	0.40	–
NSE(ng/mL)				
	<200(11)	0.64	0.27	0.39
	>200(5)	0.20	0.20	–
Ferritin(ng/mL)				
	<143(4)	0.50	0.50	0.64
	>143(11)	0.53	0.11	–
Pathology(Shimada classification)				
	FH(5)	0.60	0.60	0.55
	UH(10)	0.50	0.20	–
Total body irradiation containing conditioning regimen				
	No(16)	0.50	0.21	0.59
	Yes(4)	0.50	0.25	–
Purging				
	No(12)	0.40	0.27	0.81
	Yes(8)	0.63	0.13	–
Complete remission ^a				
	No(7)	0.14	0.00	0.019*
	Yes(13)	0.69	0.30	–

CNS: central nervous system, LDH: lactic dehydrogenase, HVA/VMA: homovanillic acid/vanillylmandelic acid, NSE: neuron specific enolase, FH: favorable histology, UH: unfavorable histology

* statistically significant(<0.05)

^a at PBST

^b Log rank test

IV. 고찰

신경모세포종은 소아연령에서 가장 많이 발생하는 악성 복부 종양인 동시에 2년 무병생존률이 INSS 병기 I, II, IVs 인 경우 80~90%에 달하나, III, IV 기의 진행된 암인 경우에는 40~50%에 미치지 않는 예후가 불량한 종양이다⁸. 전반적인 완치율을 볼 때, 1960년에는 약 25%였으나 최근 약 55%로 향상되는 등 위험도에 따라 항암요법의 양과 질을 달리하는 치료가 개발되면서 그 효과를 보고 있다. 고용량 항암요법 및 자가조혈모세포 이식이 치료의 기본으로 자리 잡은 1990년대 이후에 생존률의 더 큰 향상을 기대했으나, 생존률은 향상되면서도 동시에, 과거에는 흔히 관찰되지 않았던 중추신경계 재발 환자들이 더 자주 발견되기 시작하였다²⁻⁴. 중추신경계 재발 환자들은 재발 후 완치율 및 생존률이 매우 낮았기 때문에, 중추신경계 재발을 막고, 생존률을 향상시키기 위하여, 중추신경계 재발의 위험인자가 있는 환자들을 조기 선별하며, 이 환자들을 대상으로 강력한 항암요법을 시행하려는 시도가 이루어지고 있다⁹.

신경모세포종의 중추신경계 전이율은 보고마다 차이가 있다. Institute Gustave Roussy에서 1985년 1월부터 2000년 12월까지 진단받은 434명의 환자들을 대상으로 한 보고에서 조율(crude proportion)로서 5.3%, 3년째 발생 위험률 8.0%라고 하였다. 이 수치는 같은 기관에서 1982년부터 1987년까지의 환자들을 대상으로 실시한 연구에서 보고한 3%보다 소폭 증가한 것이다. 대규모의 Children's Cancer Group(CCG) 연구 결과 제 4기 신경모세포종 환자 중 중추신경계 전이율은 조율로서 2.3%였으며, Pittsburgh의 단일기관 보고에서는 16%인가하면, Spain에서 시행한 소규모 연구에서는 12례중 4례의 전이율을 보여 25%에 달하였다. 보고된 여러 연구들을 단순 종합하면 총 1749례의 제 4기 환자 중 73례의 중추신경계 전이를 보여 4.2%이다(표5)^{5,6,10-16}. 본 연구에서 나타난 진단 후 3년째 28.4%의 재발률은 위의 보고들에 비하여 현저히 높은데, 이는 모집단이 제 4기 신경모세포종 환자 전체가 아니라, 이 중 PB SCT를 시행 받은 환자로 제한되어 있기 때문으로 보인다. 특히 PB SCT를 시행 받은 환자만 선별하여 중추신경계 재발률을 확인한 보고는 현재까지 매우 드물다.

Table 5. Literature review of incidence of central nervous system metastases in children with high-risk stage 4 neuroblastoma*

Reference	Organization	Years	Median follow up(m)	Time to CNS recurrence(m)	No. with CNS recurrence	No. with Stage IV disease	Median survival(m)	Crude % ^a
Kramer et al.	MSKCC	1980-1998	26	5~32	11	251	6.7	4.3
Shaw and Eden	ENGs	1982-1989	NA	13~29	10	NA	5	NA
Dubois et al.	CCG	1991-1996	25	2~15	13	567	NA	2.3
Blatt et al.	Pittsburgh	1978-1993	NA	11~30	7	43	4.5	16.3
Astigarraga et al.	Hospital de Cruces	1987-1990	NA	9~16	3	12	1	25
Bouffet et al.	Centre Leon Bernard	1987-1995	NA	9~17	3	160	NA	1.8
Rohrlich et al.	Gustave-Roussy	1982-1987	NA	8~29	7	122	NA	5.7
Kellie et al.	St.Jude's	1978-1989	NA	2~34	6	160	14.1	3.8
Matthay et al.	Curie and Gustave-Roussy	1985-2000	100	4~30	23	434	NA	5.3

CNS: central nervous system, m: months, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ENGs: European Neuroblastoma Study Group, CCG: Children's Cancer Group, NA: not available

^a crude % : [the number of patients with CNS metastases at first recurrence/number of patients with stage IV disease at the time of diagnosis]X100.

*Adopted and edited from the tables in Matthay's study and Kramer's study^{6,11}

신경모세포종의 전이는 기본적으로 혈류전파를 통한다고 생각되어 왔다⁹. 중추신경계로 전이될 때에는 뇌혈관장벽을 통과하여야 하며, 중추신경계로 일단 진입된 종양 세포들은 동면상태로 존재하다가 어느 시점에서 증식 및 전이 능력을 나타낸다¹¹. 지금까지 나타난 보고들을 바탕으로 하여 중추신경계 재발을 일으키는 기제에 대한 4가지 가설이 세워졌다. 첫째, 신경모세포종이 신경능(neural crest) 기원이며, 신경축(neuraxis)에 걸쳐 암세포가 전이된 경우 이 암세포의 성장과 발전을 도모하는 신경능 기원의 조직들이 토양(soil)으로서 존재한다. 이 토양(soil)으로 신경능 기원인 신경모세포종 세포들이 진입할 때, 암세포들은 씨앗(seed)처럼 토양에 쉽게 정착하여 전이 병소로서 성장 가능하다. 이 가설을 지지하는 증거를 들면, 신경모세포종이 자주 전이되는 병소로 제기되는 곳들인 얼굴뼈(facial bone), 안와를 구성하는 뼈(orbital bone), 두개골(skull)등이 신경능 기원이기 때문에 같은 기원인 신경모세포종의 전이가 쉽다는 것이다(soil seed theory)^{4,12}. 둘째, 항암제를 비롯한 약제들은 혈관-뇌 장벽을 쉽게 극복할 수 없는데, 혈관-뇌 장벽을 뚫기 위한 고강도의 항암제 사용으로 결국 중추신경계의 정상 세포들에서 유전자 변형이 발생하고 암세포로 발전하게 된다는 것이다. 발생한 암세포들을 사멸시키기에는 혈관-뇌 장벽에 의해 항암제 투과가 제한되어 약물 농도가 충분히 유지될 수 없으므로, 일단 발생한 암세포는 항암 약물에 의하여 사멸되지 못하고 살아남게 된다¹². 셋째, 원발 부위의 암세포가 전이될 때, 다른 장기에 비하여, 혈관-뇌 장벽은 암세포의 중추신경계로의 진입을 방해한다. 그러나, 소아연령에서 흔한 백혈병, 림프종 등의 혈액암 세포와 신경모세포종의 세포들이 모두 작은원형세포(small round cell)로서 진단시 상호 혼란을 초래할 수 있으므로, 이 세포에 대한 정확한 진단과 감별을 해내기 위하여, 척추 천자 기술을 하게 된다. 이때 파괴된 혈관-뇌 장벽을 통해 전이암세포가 진입될 경우 신경모세포종의 중추신경계 재발로 발전할 수 있다⁶. 넷째, 혈관으로 전이되던 암세포는 내경동맥을 통해 혈행성으로 중추신경계에 전이될 가능성이 보인다는 것이 그 가설이다¹⁷.

중추신경계 전이 중 가장 흔하게 관찰되는 형태는 연수막 전이로서,

전산화단층촬영보다 자기공명영상을 통해 진단된다. 최근의 보고에서 434례의 제 4기 신경모세포종 환자를 중위수 8년 4개월 동안 추적한 결과 23례의 중추신경계 전이 환자가 발견되었으며, 이중 뇌실질에만 병변이 있었던 경우는 8례, 연수막 전이만이 관찰된 경우는 7례, 뇌실질과 연수막 모두에 전이가 있었던 경우가 7례, 재발이 아닌 진단 당시에 뇌실 내에 병변이 발견된 경우가 1례로서, 연수막 전이가 주로 나타난 과거의 보고들과는 차이가 있었다¹². 그러나, 척추 자기공명영상이 척추 침범 증상이 발견되거나 의심되는 환자에게만 선별적으로 시행되기 때문에, 무증상 환자들을 고려하면 실제의 연수막 전이 환자는 드러나는 것보다 조금 더 많을 것으로 생각된다.

중추신경계 전이와 깊은 연관관계를 보인다고 여겨지는 요인들은 광범위한 전파(widespread dissemination), 긴 생존기간, 머리 부위의 종양(disease in the region of the head) 등이 있다^{13,18,19}. 최근의 보고들을 보면 진단 당시 척추 천자, 진단 당시 연령, NMYC 유전자 증폭 유무, PBSCT의 여부, 높은 혈청 LDH치 등이 중추신경계 재발에 영향을 주는 인자들이라고 한다^{6,12}.

치료 후 생존기간이 길어질수록 중추신경계 재발률은 증가한다. 신경모세포종의 치료 성적이 향상됨에 따라 환자의 생존기간이 증가해왔으며 결국 중추신경계 재발도 자주 관찰되고 있다. 추적기간이 충분하지 않거나 그 기간이 서로 다른 과거의 연구들에서 단순히 조율을 산출하는 것은 생존기간의 연장에 따른 요소를 고려하지 않았기 때문에 직접 비교에 문제점을 가지고 있다¹². 전술한 바와 같이 1990년대 후반까지의 대규모 연구들에서 전체 제 4기 신경모세포종 환자 중 중추신경계 전이 환자의 비율을 1.8% ~ 25.0%까지 보고하고 있으나, 추적 기간이 서로 달랐다. 이러한 문제점을 교정하고자 Kaplan-Meier 법 및 Log-rank 법을 사용하여 추적 기간에 따른 신경모세포종의 중추신경계 재발률을 구하려는 시도가 최근 이루어졌다. 이 보고에 따르면 3년 내에 중추신경계에 재발될 확률은 8.0%였다¹². 본 연구에서는 대상군을 제 4기 신경모세포종으로 진단받고 자가조혈모세포 이식을 시행한 환자로 한정하였으며, 이 경우의 중추신경계 재발의 확률은 진단 후 3년째 28.4%였다. 모집단이 축소되었기 때문에 재발 확률

이 높게 산출된 것으로 생각된다. 여타 연구 결과와 마찬가지로 진단 후 24~36개월 이전에 중추신경계 재발이 관찰되며 36개월 이후에는 중추신경계 재발이 없는 것으로 미루어 중추신경계 재발은 후기사건이라기보다는 초기 사건(early event)로 보인다¹².

기타 머리 부위의 병변은 두개골 및 안와 전이를 포함한 병변을 뜻한다. 혈행성 전파로 전이되며, 두개골 및 안와가 신경능(neural crest) 기원이므로 쉽게 전파되는 부위라 할 수 있다. 과거의 보고들에서 진단 당시에 이 부위의 종양이 관찰된 경우에는 중추신경계 재발률이 증가한다고 하였다. 최근 시행된 대규모 연구에서는 중추신경계 재발을 증가시키는 경향을 보이지만 통계적 유의성을 갖지 않았다($p=0.06$)¹². 안와부위 병변이나 골병변은 관련이 없으나($p=0.54$, $p=0.24$), 경막외 병변은 중추신경계 재발률을 상승시키는 경향을 보인다($p=0.06$)는 보고도 있었다⁶. 본 연구에서는 안와 병변이나 머리부위 병변이 중추신경계 재발률과 관련이 없었다($p=0.29$, $p=0.41$). 따라서 안와병변이나 두개골 병변은 중추신경계 재발률을 상승시키는 경향을 갖는 것으로 보이는 하지만, 통계적으로 유의성을 갖지는 않는 것으로 생각되며 중추신경계 재발이 안와나 두개골 전이와는 다른 방식을 통하여 전이될 것이라는 가능성을 시사한다고 생각된다.

진단 당시 연령은 신경모세포종의 예후에 중요하다. 진단 당시의 연령이 치료 시 또는 예후 판정 시 위험군을 분류하는데 사용되는 것은 물론, 병리 진단에도 이 연령이 중요한 요소로 인식되어 있다^{20,21}. 연령군은 최근 연구에서, 중추신경계 재발에 영향을 미치는 중요한 인자로 나타났다($p=0.045$)¹². 높은 연령은 본 연구에서 중추신경계 재발을 증가시키는 경향은 있으나, 통계적인 유의성은 나타나지 않았다($p=0.33$).

NMYC 유전자 증폭은 처음 소개된 이래로 논쟁의 여지가 없이 생존률에 영향을 미치는 매우 중요한 예후 인자이다^{22,23}. 또한 NMYC 유전자 증폭과 INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification)를 연관지을 경우 강력한 예측인자로 사용될 수 있음이 보고되었다²⁴. 여러 가지 세포유전학적 방법들은 새로운 치료법을 위한 예후 예측인자로 제시되고 있는데, DNA 함량, 핵형과 유전 물질

의 획득(MYC 유전자 증폭, 17q gain), 유전물질의 손실(1p loss, 11q loss, 기타 부위의 소실), 유전자 표현의 변화(TRK 유전자, RAS 유전자, MRP1, telomerase 등) 등이 신경모세포종의 예후와 관련이 있다고 제시되어 왔다²⁵. 이 인자들을 위험군 분류에 실제로 이용하기 위해서는 아직 대규모의 임상 시험이 요구되는 상태이다⁸. 그러나 예비 결과로서 또는 실험적인 단계에서, 신경모세포종의 연구가 진행됨에 따라 다양한 임상적 경과를 갖는 신경모세포종의 아군(subgroup)들이 분류되고 있으며, 이를 세포유전학적 검사방법을 통해 분류함으로써 각 아군마다 새로운 치료법을 사용, 생존률의 향상을 꾀할 근거가 마련되었다. 축적된 연구결과를 바탕으로 앞에 기술된 많은 유전적 이상 중 염색체 1p 이상, NMYC 유전자 증폭, DNA 함량(DNA content), TrkA 와 TrkB의 표현 등을 이용, 신경모세포종 세포를 3가지 유전적 형태로 분류되었으며, 이를 후속 연구에 적극 활용하고 있다⁸. 검증된 바에 따르면 현재까지 많은 분자유전학적 검사 결과 중에서는 NMYC 유전자 증폭과 DNA 함량이 INSS에서 위험군 분류에 사용되도록 받아들여지고 있다^{8,21,26}.

중요한 인자들이 많음에도 불구하고 본 연구에서는 동결 보관된 조직을 활용할 수 없어 NMYC 유전자 증폭을 위시한 세포유전학적 검사법을 사용하지 못하였다. 본 연구의 연구 대상인, 이식술을 시행받은 제4기 신경모세포종 환자들은 진단 당시에 특히 광범위한 전이를 보인 경우가 대부분이므로, 진단 단계에서 생검을 시행하지 않고, 방사선 검사 소견 및 생화학적 검사를 토대로 진단하게 되었다. 진단 후 항암 화학 요법으로 종양세포 부담(tumor burden)을 줄이고, 수술이 가능한 시기에서 종양을 적출하였다. 따라서, 적출된 조직은 항암제에 의해 괴사되거나 변형 또는 분화된 상태로 얻어지며, 이러한 이유로 진단 당시의 조직이 아니기 때문에 변형된 조직을 이용하여 세포유전학적 검사를 시행하는 것이 어려운 것은 물론, INPC 병리 진단을 하는데에도 무리가 있었다.

세포유전학적 검사법은 물론, Shimada 분류에 의한 병리 진단을 하는데도 문제가 있었다. Shimada 분류법은 신경모세포종의 예후를 예측하는데 매우 중요하다. Shimada 법에 근거한 INPC 병리 분류가

신경모세포종 생존률에 중요한 예후인자임에도 불구하고, 본 연구에서 중요도가 나타나지 않은 것은, 항암제에 의해 변형된 조직을 대상으로 연구했기 때문일 수 있다. 외국의 다른 연구에서는 위험군 판정을 보다 정확히 시행하고 위험도에 따른 치료를 세분화하여 실시하기 위해서, 진단 당시에 생검을 통하여 조직을 얻고 동결보관하며 세포유전학적 검사를 시행하기 때문에 조직 소견 및 검사 결과에 신빙성이 있으나, 우리나라는 소아에 있어서 침습적이라 할 수 있는 생검이 보편화되어있지 않아 연구에 제한점이 있다. Kramer 등의 보고에 따르면 조직 소견은 중추신경계 재발에는 예후인자로서 의미를 갖지 않았는데, INPC 병리 분류가 전체 생존률에는 영향을 미치지만, 재발 부위와는 상관이 없을 수 있음을 나타낸다⁶. 본 연구에서도 중추신경계 재발과는 연관성이 없었다. 하지만 결과 해석에는 조직에 대한 제한점을 고려하여야겠다.

반면 Shimada 분류법이 예후에 영향을 준다는 사실에 근거하여 신경모세포종의 발전과 새로운 치료법 개발에 관한 연구가 활발하다. 풍부한 Schwannian 기질을 가지고 있는 종양세포인 경우에는 보다 예후가 좋다고 생각되는데, 이러한 세포는 분화가 잘 되어 있고, 혈관분포(vascularity)가 적다. 이를 토대로 기질과 종양세포 간에 상호 연락(crosstalk)이 있을 것이란 가설을 세우고 실험한 결과 Schwann 세포 주위의 신경모세포종 성장이 억제되고 혈관신생이 방해되었으며 미분화세포가 분화함이 관찰되었다²⁷. 상호연락에는 다양한 유전적 물질들이 관여하는 것으로 생각되며 이때 제시되는 것이 neurotrophin 과 그 수용체의 일종인 Trk이다. 향후 생존률 향상을 위한 새로운 치료법 개발에 사용될 수 있을 것이다.

고용량항암요법 및 자가조혈모세포 이식술은 신경모세포종을 비롯한 각종 악성 종양의 치료 성적을 높이기 위하여 시도되어 왔다^{28,29}. Matthay KK등의 보고에 따르면 이식술을 시행한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 중추신경계 재발률이 현저히 낮았다($p=0.035$)¹². 하지만, 이 연구는 추적 시작 당시부터 이식술을 시행할 군과 그렇지 않은 군으로 분류하지 않았다. 이식술을 시행하지 않은 군에는 질환이 진행되어서 또는 전신상태가 좋지 않아서 이식술을 시행하지 못한 환자들

이 다수 포함되었다. 따라서 이식술을 시행한 군은 상대적으로 이식술에 좋은 반응을 보여 완치될 것으로 예상되는 환자들이 치료자에 의하여 선택되었을 가능성이 있다. Choi HS등의 보고를 참고하면, INSS 병기 제 4기의 15례의 환자를 대상으로 이식술을 시행한 결과 7례에서 무병생존 하였으며, 8례에서 재발되었고, 이중 4례의 중추신경계 재발을 경험하여 조율로 26.7%의 중추신경계 재발률을 보였다. 모든 환자는 이식 시행후 4~7개월째에 재발을 보여 중추신경계 재발이 조기사건임을 보여주었다². 본 연구의 진단 후 3년째 중추신경계 재발률 28.4%와 근사한 수치이다. 또한, 전체 재발 환자 중 중추신경계 재발환자의 비율이 8.0%에 불과했던 CCG의 결과에 비교할 때, Choi HS등의 연구에서는 50.0%, 본 연구에서는 33.3%(4/12)를 차지하여 전체 재발 환자 중 중추신경계 재발 환자의 비율이 증가하였다². 이식술을 시행한 후, 과거에는 드물게 관찰되던 중추신경계 재발 환자가 더 흔하게 관찰되는 것은 최근에 증례 보고들의 숫자가 증가되는 것으로도 확인된다. 따라서 자가조혈모세포 이식술은 생존률을 증가시키고, 중추신경계 재발을 전반적으로 감소시킬수 있으나, 기타부위 재발률을 더욱 현저히 감소시켜 재발환자 중 중추신경계 재발 환자 비율이 과거에 비해 증가된 것처럼 보인다고 생각할 수 있다.

진단 당시 척추 천자법은 진단을 위해 반드시 필요한 방법은 아니므로, 진단 당시에 모든 환자들에서 시행되는 검사가 아니므로 여러 연구의 해석에 주의를 요한다. 즉, 증상, 징후로 볼때 중추신경계 전이가 우려되거나, 환자의 상태가 중한 경우에 척추 천자를 시행하기 때문에, 예후가 좋지 않거나 중추신경계 재발이 더 많을 것으로 생각되는 척추 천자 시행군에서 더 높은 중추신경계 전이율을 보일수 있다는 것이다. 따라서 척추 천자법과 중추신경계 전이율과의 통계학적 연관성이 있다고 해도 원인-결과 관계로 보기 힘든 문제가 있다⁶. 본 연구에서 척추 천자를 시행한 군과 그렇지 않은 군의 중추신경계 재발률은 차이가 없었다. 조혈모세포이식 후 생존률을 높이기 위하여 중추신경계 전이 여부를 간단히 확인하고, 미세 잔존 암세포를 사멸시킬 목적으로 topotecan을 척추 공간으로 주입하였다. 진단 당시에는 척추 천자를 시행하지 않았으며, 이식술을 시행하기 전 중앙부담을 최소화

한 상태에서 중추신경계 전이 예방 목적으로 시행하였다. 따라서 진단 당시 척추천자 검사를 하여 혈관-뇌 장벽이 파괴됨으로써 종양세포가 중추신경계로 진입될 위험은 낮았지만 다른 보고와 달리 이식술 직전에 검사를 시행하였기 때문에 여타 보고의 결과들과 직접 비교하기가 어렵다.

혈청 검사는 예후를 예측하고 질환의 활동도를 가늠하기 위하여 제안되어 왔다. 혈청 ferritin 은 진행된 병기의 종양을 가진 환자에서 증가되지만 증가된 수치가 종양의 성장 속도나 종양 부담을 직접적으로 반영하지는 못하여 사용에 제한된다³⁰. 혈청 LDH 는 비특이적인 종양 표지자로서 종양의 예후와 관련하여 이용되어져 왔고, 급속한 세포 교체(rapid cell turnover)나 큰 종양 부담과 관련된다고 생각되었다^{31,32}. NSE는 세포질 단백질로서 신경세포와 관련된 물질이며 진행된 질환을 가진 환자에서 이 수치가 높을 경우 생존률이 낮아진다는 것이 알려져 있다³³. 따라서 이 단백질을 이용하여 진단을 확인하는데 도움을 받고, 질환의 경중을 예측할 수 있다. NSE 수치와 신경모세포종의 중추신경계 전이여부와의 관계를 검증한 연구들은 혼치 않은데, 본 연구에서 살펴본 바에 따르면 NSE와 전체 생존률 간에는 연관성이 낮았으나($p=0.39$), NSE와 중추신경계 재발 간에는 상당한 통계적 유의성을 가지는 연관성을 보였다($p=0.018$). 혈청 ferritin 또는 혈청 LDH 등 다른 비특이적 혈청 검사 소견들은 생존률 및 중추신경계 재발 위험도에 영향을 미치지 않았다. NSE가 신경세포에 더 특이한 검사 소견임을 생각할 때, 중추신경계 재발의 위험도와 관련이 있다는 것은 특기할 만 하다. Disialoganglioside GD_2 는 대부분의 신경모세포종 세포의 표면에서 발견되며 신경모세포종 환자의 혈장에서 측정된다. 종양이 급속하게 진행될 경우 세포로부터 유출되어 나온다. 이 수치도 혈청 NSE와 마찬가지로 신경모세포종에 보다 더 특이적이기 때문에 신경모세포종 환자의 생존률이나 중추신경계 전이와 연관성이 있을 수 있지만, 본 연구의 대상자들에서는 검사가 시행되지 않아 검증이 불가능하였다. 혈청 검사들은 쉽게 측정이 가능한 반면 신경모세포종에 대한 특이도가 떨어져서 현재는 위험군을 나누고, 예후를 정확히 예측한다기보다는 참고하는 정도로 쓰이고 있다⁸.

신경모세포종의 완치를 위하여 사용되는 항암제의 용량을 증가시키는 것이 유용하다는 가설 하에, 관해상태를 유도 또는 유지하기 위하여 골수사멸성(myeloablative) 항암제의 사용이 연구되었다. 자가골수이식을 사용한 경험들에서 전반적인 생존률 향상과 재발까지의 시간 연장이라는 효과가 검증된 이후 자가골수이식(autologous bonmarrow transplantation, ABMT)이 확산되어왔다. ABMT를 연속으로 시행하는 tandem ABMT로써 치료율의 향상을 기대하였으나 독성과 함께, 특히 골수의 회복이 지연되는 경험이 많았다. 문제점을 극복하고자 autologous PBSCT가 도입되었는데 이를 연속적으로 시행하여 생존률의 향상을 얻었다³⁴. 본 연구에서는 1례의 tandem PBSCT의 경험이 있었다. 심각한 독성 없이 생착되었으며 이식 후 관해상태를 유지하였으나, 이식 후 14개월째에 두개골 부위의 재발이 확인되었고 재발후 2개월만에 사망하였다. Choi HS 등의 연구에서는 전체 15례의 환자 중 4례의 tandem PBSCT 사례가 포함되어 있으며, 모두 심각한 독성 없이 생착되었고, 2례의 재발이 있었는데, 그 중 1례에서 뇌실질의 재발이 관찰되었다고 한다².

신경모세포종의 순환종양세포(circulating tumor cell)을 확인하기 위해서 tyrosine hydroxylase(TH) mRNA에 대한 RT-PCR (reverse trascriptase - polymerase chain reaction)을 사용하여 왔다³⁵. 이 검사법의 양성 여부와 신경모세포종의 예후 관계는 확립되지 않은 채 아직도 논쟁 중이다³⁶. TH mRNA에 대한 실시간 정량(realtime quantitative, RQ) RT-PCR을 이용하여 ABMT 시의 재발 여부를 예측하고자 한 논문도 있다³⁷. RQ-PCR을 이용하면 보다 정량적으로 cut-off 수치를 산출함으로써 재발을 포함한 예후 판단에 도움을 받을 수 있을 것으로 본다. 본 연구에서는 자가조혈모세포 채집 시에 수득물에서 표본을 채취하여 TH mRNA에 대한 RT-PCR을 시행하였으나, 자료가 충분치 못하지 않아 해석하지 못하였다.

수득된 조혈모세포 중에 순환종양세포가 존재한다면, 이를 제거하고 환자에게 주입하는 purging 법이 생존률 향상을 기여하리라는 가설이 있어왔다. 이 purging 법은 재발을 낮추게 할 것이라는 기대가 있었으나, 아직까지 효과가 있다는 측과 그렇지 않다는 측이 대립되는 상

태이다³⁸. 오히려 어느 정도의 순환종양세포는 종양면역력을 증가시켜 재발률을 낮추고 생존률을 높이는데 기여 한다는 보고도 있다³⁹. 본 연구에서도 purging 법의 효과를 살펴보았으나, 중추신경계 재발률을 낮추지 못하였으며($p=0.81$), 생존률 향상도 기하지 못하였다($p=0.81$). 적절한 세포고사(apoptosis)의 조절은 세포의 성장 및 발달, 분화에 중요하며, 조절기전이 파괴됨으로써 종양이 발생하거나 생존에 영향을 줄 수 있다. 세포고사억제 단백질(inhibitor of apoptosis protein)의 일종인 survivin은 신경모세포종을 비롯한 종양세포와 태아조직에서 다양하게 발현된다. 이 단백질이 양성으로 표현되는 경우 신경모세포종 환자의 생존률이 유의하게 감소됨이 보고되었다⁴⁰. 향후 연구를 통하여 survivin의 표현 여부와 신경모세포종의 중추신경계 전이 여부 간의 상관관계를 관찰할 필요가 있다.

전신방사선조사법이 중추신경계 재발률 저하와 관련이 있을 것이라는 연구 결과가 있다⁴¹. 항암제의 중추신경계 통과율을 보장할 수 없으므로, 이를 보완하는 측면에서 전신방사선조사법이 사용될 수 있다. 이 방법을 사용하지 않은 Choi HS 등의 연구에서는 전신방사선조사법을 사용함으로써 중추신경계 재발을 낮출 수 있을 것으로 제안한다². 본 연구에서는 전신방사선조사법을 사용한 군과 그렇지 않은 군을 비교한 결과 생존률과 중추신경계 재발률 모두에서 통계적 유의성을 찾을 수 없었다($p=0.59$, $p=0.96$). 전신방사선조사를 사용한 군에 더욱 광범위하게 진행된 종양인 사례들이 포함된 점을 고려하여야 한다.

이식 후 생존률 향상에 관해여부가 중요한 영향을 미친다는 증거는 과거부터 제시되어 왔다. 비단 신경모세포종 뿐 아니라 여타 고형 종양에서 널리 인정되는 바이다⁴². 본 연구에서도 완전관해 여부는 전체 생존률을 향상시키는데 기여하였을 뿐만 아니라, 중추신경계 재발률을 저하시키는 데에도 중요한 인자로 작용하였다. 항암제를 포함한 치료에 반응이 좋은 종양이 예후도 좋을 것이라는 것은 예측 가능하다. 그러나 이 인자는 개별 환자에게 중추신경계 재발이나 생존률이 높아질 것이라는 예후 예측을 가능하게 할 수 있지만, 치료자가 조절할 수 있는 인자가 아니므로 중추신경계 재발 방지를 위해 채택할 수는 없는 요소라 하겠다.

자가조혈모세포 이식 후에도 중추신경계 전이 및 재발이 발생한다는 보고에 근거하여, 이를 낮추고자하는 시도를 하고 있다. 최근에는 topotecan, thiotepa, carboplatin을 사용한 3제 전처치 요법을 시행한 결과 66례의 제 4기 신경모세포종 환자 중 3년 무병 생존률이 54%에 달하여, 전반적인 생존률에 있어서는 과거의 연구들에 비견되었으나, 46례의 첫 번째 CR/VGPR 상태에서 이식이 시행된 경우에 있어서 4례의 중추신경계 재발이, 12례의 VGPR 미만의 환자들 중에는 2례의 중추신경계 재발이 발행하였고, 8례의 두 번째 이상의 CR/VGPR 상태의 환자에서는 중추신경계 재발 없이 7례의 기타부위 재발후 사망이 관찰된 바, 새로운 3제 전처치 요법이 중추신경계 재발을 방지하지 못하는 것으로 생각되었다. 비록, 여러 가지 실패가 있으나, 앞으로도 이식 후 중추신경계 재발을 막기 위한 시도가 계속될 것으로 보인다⁴³.

V. 결론

자가조혈모세포 이식을 시행받은 신경모세포종 환자에서 중추신경계 추정 재발률은 진단 후 3년째 28.4%였다. 중추신경계 재발은 매우 치명적이며 재발부터 사망까지 0.85년이 경과하였다. 중추신경계 재발에 영향을 미치는 요인은 이식 당시 완전관해의 유도 여부 및 진단 당시 혈청 NSE의 농도였다. 진행된 신경모세포종 환자의 생존률을 향상시키는 요인은 이식당시 완전 관해의 유도 여부였으며 중추신경계 재발 여부는 생존률을 저하시키는 경향을 보여주었다. 중추신경계 재발을 낮추고 생존률을 높이는 효과가 기대되던 전신방사선 조사법과 purging 법은 효과가 입증되지 못하였다. 척추 천자법 역시 중추신경계 재발률 및 생존률과 연관성을 갖지 않았다. 향후 신경모세포종의 완치 및 중추신경계 재발률을 낮추기 위하여 완전 관해를 도모할 수 있도록 새롭고 다양한 치료법이 개발되어야 할 것이다. 또한 세포유전학적 자료를 얻고 신경모세포종을 위험도에 따라 재분류하여 환자맞춤 치료를 하기 위하여 치료 전에 적극적인 생검이 필요하겠다. 신경계 질환과 관계된 인자인 혈청 NSE와 중추신경계 재발의 연관성에 대해 더 연구할 필요가 있다. 이를 통하여 신경모세포종의 전이 양상을 탐구하고 중추신경계 재발 방지를 위한 자료 분석에 도움을 받을 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Ebb DH, Green DM, Shamberger RC, Tarbell NJ. Solid tumors of childhood. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins; 2005.
2. Choi HS, Koh SH, Park ES, Shin HY, Ahn HS. CNS recurrence following CD34+peripheral blood stem cell transplantation in stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:68-71
3. Palasis S, Egelhoff JC, Morris JD, Koch BL, Ball WS,Jr. Central nervous system relapse of treated stage IV neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 1998;28:990-994
4. Porto L, Kieslich M, Yan B, Schwabe D, Zanella FE, Lanfermann H. Isolated CNS relapse in neuroblastoma. *Neuropediatrics* 2005;36:112-116
5. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, Atkinson JB, et al. Metastatic sites in stage IV and IVs neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:181-189
6. Kramer K, Kushner B, Heller G, Cheung NV. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and a literature review. *Cancer* 2001;91:1510-1519
7. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nature Rev Cancer* 2003;3:203~216
8. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-1477
9. Blatt J, Fitz C, Mirro J,Jr. Recognition of central nervous system metastases in children with metastatic primary extracranial neuroblastoma. *Pediatr Hemotol Oncol*. 1997;14:233-241

10. Kellie SJ, Hayes FA, Bowman L, Kovnar EH, Langston J, Jenkins JJ 3rd, et al. Primary extracranial neuroblastoma with central nervous system metastases characterization by clinicopathologic findings and neuroimaging. *Cancer* 1991;68:1999–2006
11. Matthay KK, Birsse H, Couanet D, Couturier J, Benard J, Mosseri V, et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma: Radiologic, clinical and biologic features in 23 patients. *Cancer* 2003;98:155–165
12. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Wang HS, Tseng CK, Hsueh C, et al. Brain metastases in children with neuroblastoma: A single institutin experience. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:570–571
13. Da La Monte M, Moore G, Hutchins G. Nonrandom distribution of metastases in neuroblastic tumors. *Cancer* 1983;52:915–925
14. Shaw PJ, Eden T. Neuroblastoma with intracranial involvement: An ENSG study. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:149–155
15. Feldges A, Stanisic M, Morger R, Waidelich E. Neuroblastoma with meningeal involvement causing increased intracranial pressure and coma in two children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:355–357
16. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi W, Roald B, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the international neuroblastoma pathology committee. *Cancer* 1999;86:349–363
17. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi W, Roald B et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification : The Shimada system. *Cancer* 1999;86:364–372
18. Schwab M, Alitalo K, Klempnauer KH, et al. Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature* 1983;305:245–248

19. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313:1111-1116
20. Goto S, Umehara S, Gerbing R, Stram D, Brodeur G, Seeger R, et al. Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: A report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001;92:2699-2708
21. Mora J, Gerald WL, Cheung NV. Evolving significance of prognostic markers associated with new treatment strategies in neuroblastoma. *Cancer Lett* 2003;197:119-124
22. Joshi VV, Cantor AB, Brodeur GM, et al. Correlations between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma: A study of histologic grade, DNA index, N-myc gene copy number, and lactic dehydrogenase in patients in the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1993;71:3173
23. Liu S, Tian Y, Chlenski A, Yang Q, Salwen HR, Cohn SL. 'Cross-talk' between Schwannian stroma and neuroblasts promotes neuroblastoma tumor differentiation and inhibits angiogenesis. *Cancer Lett* 2005;228:125-131
24. Blatt J, Fitz C, Mirro J, Jr. Recognition of central nervous system metastasis in children with metastatic primary extracranial neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:233-241
25. Sangthawan D, DesRosiers PM, Randall ME, Robertson K, Goebel S, Fallon R, et al. Relapse in the skull after myeloablative therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:23-30
26. Palasis S, Morris J, Egelhoff JC. Central nervous system relapse following bone marrow transplantation in stage IV neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:443-452

27. Hann HW, Evans AE, Siegel SE, Wong KY, Sather H, Dalton A, et al. Prognostic importance of serum ferritin in patients with stages III and IV neuroblastoma: the Children's Cancer Study Group experience. *Cancer Res* 1985;45:2843-2848
28. Quinn JJ, Altman AJ, Frantz CN. Serum lactic dehydrogenase, an indicator of tumor activity in neuroblastoma. *J Pediatr* 1980;97:89-91
29. Shuster JJ, McWilliams NB, Sastleberry R, Nitschke R, Smith EI, Altshuler G, et al. serum lactate dehydrogenase in childhood neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group recursive partitioning study. *Am J Clin Oncol* 1992;15:295-303
30. Zelter PM, Marangos PH, Evans AE, Schneider SL. Serum neuron-specific enolase in children with neuroblastoma: Relationship to stage and disease course. *Cancer* 1986;1230-1234
31. Grupp SA, Stern JW, Bunin N, Nancarrow C, Ross AA, Mogul M, et al. Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2567-2575
32. Burchill SA, Bradbury FM, Smith B, Lewis IJ, Selby P. Neuroblastoma cell detection by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for tyrosine hydroxylase mRNA. *Int J Cancer* 1994;57: 671-675
33. Kuroda T, Honna T, Morikawa N, Kitano Y, Fuchimoto Y, Terawaki K, et al. Tumor cell dynamics and metastasis in advanced neuroblastoma *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 859-863
34. Rill DR, Santana VM, Roberts WM, Nilson T, Bowman LC, Krance RA, et al. Direct demonstration that autologous bone marrow transplant for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood* 1994;84:380-383
35. Ahn SM, Oh JT, Han SJ, Hwang EJ, Choi SH. Anti-apoptosis gene, Survivin expression and prognosis of neuroblastoma. *J Korean Surg Soc* 2005;58:56-60

36. Antigarraga I, Lejarreta R, Navajas A, Fernandez-Teijeiro A, Imaz I, Bezanilla JL. Secondary central nervous system metastases in children with neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:529-533
37. Bouffet E, Doumi N, Thiesse P, Mottolese C, Jouvét A, Lacroze M, Carrie C, et al. Brain metastases in children with solid tumors. *Cancer* 1997;79:403-410
38. Rohrlich P, Hartmann O, Couanet D, Caillaud JM, Valteau D, Brugieres L, et al. Secondary metastatic neuromeningeal localization of neuroblastoma in children. *Arch Fr Pediatr* 1989;46:5-10
39. Kushner BH, Kramer K, Modak S, Kernan NA, Reich LM, Danis K, et al. Topotecan, thiotepa, and carboplatin for neuroblastoma : faillure to prevent relapse in the central nervous system. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:271-276
40. Ohnuma N, Takahashi H, Kaneko M, Uchino J, Takeda T, Iwafuchi M, et al. Treatment combined with bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma : An analysis of patients who were pretreated intensively with the protocol of the Study Group of Japan. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:181-187
41. Ladenstein R, Philip T, Lasset C, Hartmann O, Garaventa A, Pinkerton R, et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem cell transplantation: A report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol* 1998;16:953-965
42. Jandgretinger R, Leung W, Ihm K, Lang P, Klingebiel T, Niethammer D. Tumour cell contamination of autologous stem cells grafts in high-risk neuroblastoma: the good news? *Br J Cancer* 2003;88(12):1874-1877
43. Reynolds CP, Matthay KK, Villablanca JG, Maurer BJ. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma. *Cancer Lett* 2003;197:185-192

Abstract

Analysis of risk factors associated with central nervous system relapse in stage IV neuroblastoma patients who received autologous peripheral blood stem cell transplantation

Jung-woo Han

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Chuhl-Joo Lyu)

Background

Central nervous system(CNS) metastasis and relapses rarely occur in patients with neuroblastoma. Although the overall survival rate of neuroblastoma is increasing due to implementation of more intensive chemoretherapeutic regimens, recent reports hint at increasing rate of CNS metastasis and relapse. CNS metastasis seems to occur through different mechanisms than metastasis to other organs. We analyzed the possible risk factors associated with CNS metastasis and relapse, as well as possible factors contributing to increased overall survival rate through review of the medical records of patients with INSS stage IV neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation(autologous PBSCT).

Method

A retrospective review of 20 patients who were diagnosed as neuroblastoma and received autologous PBSCT at Severance Hospital between 1st January 1990 to 1st January 2005 was performed. We defined CNS relapse as cases of relapsed

neuroblastic tumor involving the brain parenchyme and the leptomeningeal membrane. The CNS recurrence rate and overall survival rate were estimated through the use of Kaplan-Meier method and were compared according to their clinical and biologic characteristics, employing the Log-rank test.

Result

There were 20 stage IV neuroblastoma patients. The mean age at diagnosis was 3.6 years, and the mean follow up period was 3.0 years. The conditioning regimen for autologous PBSCT utilized carboplatin, etoposide, and melphalan(CEM regimen). Total body irradiation(TBI) was performed in 3 cases. Ranges of neutrophil count at engraftment day were 10~19(median 12) and ranges of platelet count at engraftment day were 12~31(median 24). There was a single case of tandem PBSCT. There were 3 transplantation-related mortalities and 12 cases of relapse. 4 patients are currently surviving without any relapses. Among the 6 patients with CNS metastasis, 2 cases showed CNS involvement upon diagnosis, and the rest experienced CNS relapses after treatment. Estimated rate of CNS recurrence was 28.4% after 3 years. Statistically significant factors for CNS recurrence included achievement of complete remission at transplantation($p=0.026$) and the serum NSE level upon diagnosis($p=0.018$). Statistically significant factors for overall survival was achievement of complete remission at transplantation($p=0.019$). Presence of CNS recurrence constituted statistically significant relationship with the overall survival rate($p=0.070$), and the presence of bone marrow metastasis upon diagnosis was statistically related with increased CNS recurrence. Performance of lumbar puncture was not a significant factor for CNS recurrence. All the CNS recurred patients expired. The median duration from the time of relapse to death was 0.9

years(0.4~1.4).

Conclusion

The CNS recurrence rate of neuroblastoma patients who received autologous PBSCT was 28.4% at 3 years after diagnosis. CNS recurrence appeared to be the utmost sign of future morbidity, with only 0.9 years of time passing between the event and death. Factors affecting the rate of CNS recurrence were the achievement of complete remission at transplantation and the serum NSE level at diagnosis. Factor responsible for increased overall survival rate in patients with advanced neuroblastoma was the achievement of complete remission at the time of transplantation. Presence of CNS recurrence directly correlated with decreased overall survival rate. In order to prevent central nervous system recurrence and achieve total cure, achievement of complete remission is paramount. Further research into ways to achieve complete remission is highly warranted.

Key Words : neuroblastoma, central nervous system, recurrence, autologous peripheral blood stem cell transplantation, risk factor