

신경모세포종 환자의 재발에 관한 고찰

연세대학교 의과대학 소아과학교실, ¹한림대학교 의과대학 소아과학교실

원성철 · 유철주 · 조현상¹ · 양창현 · 김병수

Patterns of Relapse and Survival for Neuroblastoma

Sung Chul Won, M.D., Chuhi Joo Lyu, M.D., Hyun Sang Cho, M.D.¹
Chang Hyun Yang, M.D. and Byung Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University,

¹Department of Pediatrics, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Nowadays, survival of neuroblastoma patients has improved by high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). But, many of these patients experienced treatment failure, and relapse was the most important factor of treatment failure. The aim of this study was to investigate the relation between pattern of relapse and survival of neuroblastoma for 10 years. **Methods:** Fifty nine neuroblastoma patients were enrolled in the study. Retrospective investigation of medical records was performed. **Results:** Twenty two patients experienced relapse among total 59 patients. Two patients had relapse two times, and another two patients had two or more relapse sites. Median time from diagnosis to relapse is 16.8 months (2~40 months). According to International Neuroblastoma Staging System (INSS), stage of patients with relapse at diagnosis is as follows; Stage II-2 patients, Stage III-4 patients, and Stage IV-16 patients. 11 patients received high dose chemotherapy followed by autologous PBSCT, and 7 patients (63.6%) of them experienced relapse. 48 patients received only chemotherapy, and 17 patients (35.4%) of them experienced relapse. Sites of relapse are as follows; central nervous system (CNS) 6 patients (22.2%), primary site 4 patients (14.8%), bone 4 patients (14.8%), bone marrow 4 patients (14.8%), distant lymph node 2 patients (7.4%), liver 2 patients (7.4%), and others 5 patients (18.5%). **Conclusion:** In this study, relapses were observed in about 37% of cases. And, the more relapse, the lesser survivals are observed. Although this single institution result had limitation to generalize, CNS was the most common site of relapse. However, multi-center study for relapse sites of neuroblastoma should be evaluated further. (*Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 8: 250~255)

Key Words: Neuroblastoma, Relapse, Central nervous system relapse, Relapse sites

책임저자: 유철주, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세의료원 소아과학교실, 120-701

Tel: 02-361-5528, Fax: 02-393-9118

서론

신경모세포종은 소아의 두개강 외에서 발생하는 고형암 중 가장 빈도가 높으며, 이 중 약 60%의 환자들이 진단 당시 뼈 및 골수로의 전이를 동반하는 진행된 병기의 질병을 가지고 있다¹⁾.

신경모세포종 환자 중 사망하는 경우는 대개 진단 후 2년 이내이지만, 그 이후까지 생존하였던 환자가 사망하는 경우는 대부분 재발에 의한 것으로 보고되고 있다^{2,3)}. 외국에서의 보고에 따르면 재발부위는 주로 골수, 뼈, 간장 등이며 중추신경계(central nervous system, CNS)는 드물게 보고되고 있으며⁴⁾, 현재까지 국내에서는 신경모세포종에서 재발부위나 재발률에 대한 보고가 전무하였다.

이에 저자들은 본원에서 진단받은 신경모세포종 환자들을 대상으로 10년간 후향적 조사를 통해 재발률, 재발부위 및 생존율과의 관계에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1990년 1월에서 2001년 1월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 소아과에 내원하여 신경모세포종으로 진단받고 치료받은 환자 59명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

진단 및 병기 결정방법으로는 이학적 소견과, 흉부, 복부 및 골 단순 방사선 촬영, 원발부위의 전산화 단층촬영 및 자기공명 영상, 골수 천자, 소변내 vanillylmandelic acid (VMA) 및 homovanillic acid (HVA) 측정, 골 동위원소 주사, meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 주사, 병리조직학적 검사 등을 시행하였다.

모든 환자들의 진단 당시 연령 및 병기, 종양의 원발부위와 전이부위, 재발부위, 진단으로부터 재발까지의 기간 등을 분석하였다. 병기분류는 International Neuroblastoma Staging System (INSS)을 사용하였다. 치료는 Children's Cancer Group (CCG)-

321P4 치료지침을 사용하였다. 사망 혹은 추적관찰 종료일은 2001년 7월 28일까지 하였다.

통계분석은 윈도우용 SPSS[®] 프로그램을 사용하였으며, 생존분석에는 Kaplan-Meier법을 사용하였고, 각 군의 비교에는 log-rank법을 사용하여 *P* 값을 산정하였다.

결과

환자들의 나이는 1개월에서 31세까지였으며, INSS에 따른 병기분포는 제 I기 6명, 제 II기 4명, 제 III기 17명, 제 IV기 32명이었으며 IV-S기에 해당하는 환자는 없었다.

10년간 신경모세포종의 생존율을 병기별로 보았을 때, 제 I기와 II기 80%, 제 III기 49.3%, 제 IV기 17.6%로 각 군별 생존율에 통계적으로 의미가 있는 차이가 있었다($P=0.043$)(Fig. 1).

제 IV기 신경모세포종에서 고용량 항암제 투여와 자가 말초 조혈모세포이식(high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)을 시행 받은 환자와 항암제 치료만 시행 받은 환자와의 생존율의 차이는 5년 무병생존율이 각각 21.8%와 15.8%로 두 군간의 생존율의 차이가 통계적 의의가 있지는 않았다($P=0.17$)(Fig. 2).

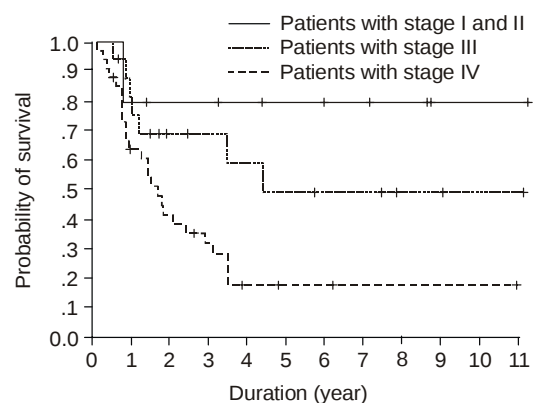


Fig. 1. Event-free survival of neuroblastoma patients by stages.

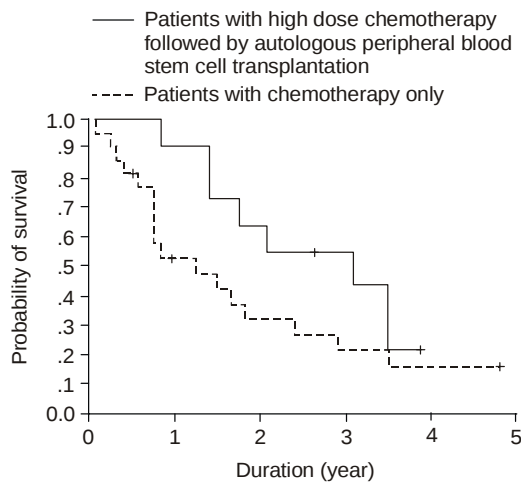


Fig. 2. Event-free survival of stage IV neuroblastoma in the two study groups.

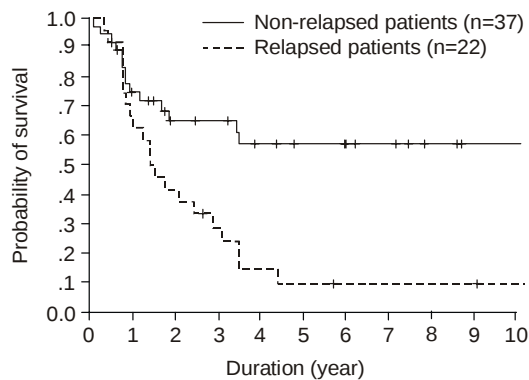


Fig. 3. Event-free survival of relapsed and non-relapsed neuroblastoma patients.

재발군과 비재발군에서 5년 무병생존율의 차이는 각각 9.5%, 56.9%로 비재발군에서 통계학적으로 의미있게 생존율이 높았다($P < 0.05$)(Fig. 3).

제 IV기 신경모세포종 환자들만 대상으로 재발군과 비재발군을 비교하여 보았을 때 5년 무병생존율의 차이가 각각 0%와 37.9%로 비재발군에서 생존율이 높은 것으로 관찰되나 통계적 의미는 없었다($P=0.11$)(Fig. 4).

1세 미만의 환자에서는 제 I기 3명, 제 II기 4명, 제 III기 4명, 그리고 제 IV기 7명으로 총 18명이었으며, 재발은 제 II기에서 1명, 제 IV기에서 2명

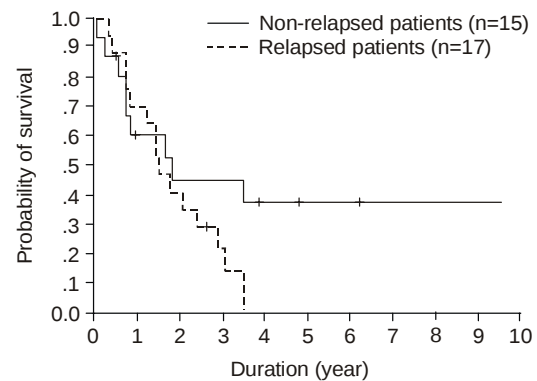


Fig. 4. Event-free survival of relapsed and non-relapsed stage IV neuroblastoma patients.

Table 1. Number of Patients with Relapsed Neuroblastoma

Stage	Age		Total (%)
	< 1 year (%)	≥ 1 year (%)	
I	0/3 (0)	0/3 (0)	0/6 (0)
II	1/4 (25)	0/0 (0)	1/4 (25)
III	0/4 (0)	4/13 (30.7)	4/17 (23.5)
IV	2/7 (28.6)	15/25 (60)	17/32 (53.1)
Total	3/18 (16.7)	19/41 (46.3)	22/59 (37.3)

으로 총 3명만이 재발하였다. 1세 이상에서는 제 I기 3명, 제 III기 13명, 제 IV기 25명으로 총 41명이었으며, 제 III기에서 4명, 제 IV기에서 15명이 재발하였다(Table 1).

59명의 환자 중 총 22명(37.3%)이 재발하였으며, 총 재발 부위는 27부위였다. 진단에서 재발까지의 정중 기간은 16.8 (2~40)개월이었다. 2명의 환자가 2차례의 재발하였으며, 한 명은 처음 재발시 3부위에서 동시에 재발하였으며, 2번째 재발시에는 1부위에서 재발하였고, 6개월 간격으로 재발하였다. 다른 한 명의 환자는 1부위씩 2번 재발하였으며, 재발 부위는 각각 상이했고, 2개월 간격으로 재발하였다. 한 명의 환자는 2부위에서 재발하였으며, 재발부위는 진단당시의 전이 부위였다.

Table 2. Sites of Relapse in Patients with Neuroblastoma

Site	Number (%)
Central nervous system	6 (22.2)
Primary site	4 (14.8)
Bone	4 (14.8)
Bone marrow	4 (14.8)
Liver	2 (7.4)
Lymph node	2 (7.4)
Other	5 (18.5)
Total	27 (100)

PBSCT를 시행 받은 환자와 항암제 치료만을 시행 받은 환자들을 비교하였을 때, 재발까지의 정중 기간이 각각 17개월과 9개월로 8개월의 차이가 있었으나, 통계적 의의는 없었다($P=0.5$).

재발 부위는 CNS 6 (22.2%), 원발부위 4 (14.8%), 뼈 4 (14.8%), 골수 4 (14.8%), 원위림프절 2 (7.4%), 간장 2 (7.4%), 기타 5 (18.5%) 부위로 CNS 재발이 가장 많은 부분을 차지했다(Table 2).

전체 환자 중 PBSCT를 시행 받은 환자는 11명으로 이중 7명(63.6%)에서 재발을 하였고, PBSCT를 시행받지 않고 항암제로만 치료를 받은 환자는 총 48명으로 이중 17명(35.4%)에서 재발을 하여 PBSCT를 시행 받은 환자군에서 좀더 높은 재발률을 보였다. 하지만, 제 4기 신경모세포종 환자 중 PBSCT를 시행 받지 않은 환자들의 재발률은 45.5%로 PBSCT를 시행 받은 환자군과 비교하여 보았을 때 그 차이의 통계적 의의는 없었다($P=0.38$).

고 찰

신경모세포종은 소아의 두개강 외에서 발생하는 고형종양 중 가장 많은 빈도를 차지하는 종양으로, 진행된 경우에 그 치료가 쉽지 않다¹⁾. 최근 제 III기 및 IV기 신경모세포종 등 병기가 진행된 환자의 경우 PBSCT의 시행으로 3년간 약 40% 정도의 무병생존율을 보이고 있다⁵⁾. 하지만, 3년 이

상 장기생존하는 환자의 경우라도 재발의 경우가 많으며, 재발로 인해 장기적인 생존율의 차이를 가져오지 못하고 있다⁶⁾.

본 연구에서의 환자들의 10년 생존율을 보면 제 I기 및 II기가 80%, 제 III기가 49.3%, 그리고 제 IV기가 17.6%로 INSS 병기별로 생존율의 차이를 보이는 것이 관찰되었다. 이러한 결과는 다른 연구결과들과 차이가 없다. 또한, 진단 후 52개월 이후에는 사망하는 경우가 적는데, 이는 재발이 진단 후 2개월에서 40개월까지 발생한 사실과 잘 관련된다.

본 연구에서 전체 환자들 중 재발군과 비재발군의 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내었지만, 제 IV기 신경모세포종에서 PBSCT군과 PBSCT를 시행받지 않은 군에 있어서 5년간의 생존율은 차이가 없게 나타났다. 또한, PBSCT군과 PBSCT를 시행받지 않은 군에서 3년까지는 생존율에 차이를 나타내지만(54.6% vs. 21.2%) 이후 PBSCT군에서 생존율이 격감하여 결과적으로 5년 무병 생존율은 21.8%와 15.8%로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않고 있다. 또한, 제 IV기 신경모세포종의 경우 재발군과 비재발군의 생존율의 차이가 각각 37.9%와 0%인데 통계적 의의를 가지지 못하는 것은 아마도 적은 환자수에서 기인하는 것으로 보이며, 좀 더 많은 수의 환자들을 대상으로 조사하여야 정확한 통계적 가치를 지닐 수 있을 것으로 사료된다.

1세 미만의 환자들은 총 13명 중 3명만으로 23.1%만 재발을 경험하였으며, 1세 이상의 환자들은 41명 중 19명으로 46.3%에서 재발을 경험하였다. 재발을 경험한 환자 22명 중에서 1세 미만의 환자와 1세 이상의 환자들을 보면 각각 13.6%와 86.4%로 차이를 보이며, 이러한 재발률의 차이는 기존에 1세 미만의 환자에서 좋은 예후를 갖는 것과 일치하는 것으로 보인다.

재발을 경험한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 생존율이 낮았으며, 이러한 결과는 모든 환자들에서 비교하였을 때나, 제 IV기 신경모세포종 환자들만 대상으로 비교해 보았을 때에도 모두 비슷

한 결과를 보였다. 이러한 결과는 다른 연구결과들과도 동일하게 나타났다^{2,4)}.

본 연구에서는 총 27부위의 재발 중 가장 많은 부분인 6부위(22.2%)가 CNS재발이며, 그 외의 부위는 원발병소, 뼈, 골수, 림프선 등의 순으로 CNS 재발이 많은 것 외에는 다른 연구결과와 크게 다르지 않았다. Matthey 등⁴⁾은 신경모세포종에서 재발부위에 대하여 뼈, 골수, 그리고 폐 순으로 재발을 잘 하는 것으로 보고하였으며, CNS의 재발에 대해서는 림프선, 간과 함께 가장 적은 것 중의 하나로 보고하였다. 또한 Cotterill 등²⁾은 5년 이후에 재발한 14명의 환자들에 대한 고찰에서 CNS 재발은 없는 것으로 보고하였다.

Palasis 등⁷⁾은 CNS 재발에 대해 병기가 진행된 환자들의 생존율이 증가하면서 CNS의 재발이 증가하는 것으로 보았다. 또한 이러한 환자들에게 있어서 주기적인 뇌와 척수에 대한 자기공명영상 추적관찰이 필요하다고 보았다.

현재까지의 여러 연구결과들은 신경모세포종에서 재발하는 경우 원발부위 및 뼈에서 주로 관찰된다고 하였으나^{2,4,8,9)}, 본 연구결과에 따르면 원발부위에 앞서 CNS 재발이 좀더 많은 것으로 밝혀졌다. 저자들의 경우 CCG-321P4 치료방침을 사용하여 항암 화학요법을 시행하였으며, 아마도 치료방침의 차이로 인해 다른 연구결과들과 달리 많은 CNS 재발이 발생할 수 있는 가능성도 있다.

장기 생존하는 신경모세포종 환자들에서 원발부위 외에도 CNS 재발에 대한 면밀한 관찰이 요구되어지며, 초기 항암 화학요법 시행시에도 CNS에 대한 예방요법에 대해서도 충분히 고려되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 단일 기관 연구로서, 향후 좀더 많은 환자들을 대상으로 CNS 재발에 대한 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

therapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) 후 생존율이 향상되었지만 치료실패를 하는 대부분의 경우에서 재발이 문제가 된다. 이에 저자들은 10년간 신경모세포종 환자들을 후향적으로 검토하여 재발률, 재발부위 및 생존율과의 관계를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법: 1990년 1월에서 2001년 1월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 소아과에 내원하여 신경모세포종으로 진단받은 59명의 환자를 대상으로 시행하였으며, 후향적으로 의무기록 검토를 시행하였다.

결 과: 총 59명의 환자 중 재발한 환자는 22명이었으며, 2명의 환자는 2번 재발을 하였다. 또한 2명의 환자에서는 2부위 이상에서 재발을 하였다. 진단부터 재발까지의 정중기간은 16.8 (2~40)개월이었다. 재발환자들의 진단당시 병기는 International Neuroblastoma Staging System (INSS) 병기에 따라 II기 2명, III기 4명, IV기 16명이었다. 모든 환자 중 PBSCT를 시행받은 환자는 총 11명이었으며, 이 중 7명(63.6%)에서 재발을 경험하였고, 항암제로만 치료를 받은 환자는 총 48명으로 이 중 17명(35.4%)에서 재발을 경험하였다. 재발 부위는 CNS 6 (22.2%), 원발부위 4 (14.8%), 뼈 4 (14.8%), 골수 4 (14.8%), 원위임파절 2 (7.4%), 간장 2 (7.4%), 기타 5 (18.5%)부위였다.

결 론: 본 연구에서 재발은 약 37%에서 관찰되었으며, 재발이 많은 군에서 장기생존율이 감소하는 것이 관찰되었다. 다른 연구에서와는 달리 CNS 재발이 많이 관찰되고 있으며, 이는 단일 연구기관에서만 자료로서 한계성이 있다고 생각된다. 따라서, 향후 신경모세포종에서 CNS 재발을 포함하는 재발부위에 대한 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 신경모세포종은 최근 고용량 항암제 투여 및 자가 말초조혈모세포이식(high dose chemo-

참 고 문 헌

1. 김황민, 강신혜, 강임주, 강진무, 구홍희, 김길영, 김문규, 김병수, 김순겸, 김순기, 김학기, 김홍식, 문경래, 문

- 형남, 박경덕, 박경배, 박유인, 박재선, 서종진, 성 호, 안돈희, 안효섭, 이광철, 이진수, 이순용, 이영호, 임영탁, 유철주, 정대철, 정철주, 조현상, 조 빈, 최상욱, 최용묵, 하적옥, 홍영미, 황평한. 한국에서의 신경아세포종의 임상적 경험. 대한소아혈액종양학회지 1997;4:38-47
2. Cotterill SJ, Pearson ADJ, Pritchard J, Kohler JA, Foot ABM. Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: A report from the European Neuroblastoma Study Group "Survey". Med Pediatr Oncol 2001;36:235-8
 3. Coldman AJ, Fryer CJH, Elwood JM. Neuroblastoma: Influence of age at diagnosis, stage, tumour site on prognosis. Cancer 1976;38:1847-52
 4. Matthay KK, Atkinson JB, Stram DO, Selch M, Reynolds CP, Seeger RC. Pattern of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: A Childrens Cancer Group Pilot Study. J Clin Oncol 1993;11:2226-33
 5. Kamani NR. Autotransplants for neuroblastoma. Bone Marrow Transplant 1996;17:301-4
 6. 유경하, 구홍희, 국 훈, 김길영, 김문규, 김병수, 성기웅, 신희영, 안효섭, 유은선, 유철주, 이 항, 임호준, 최형수, 하정옥, 황태주. 신경모세포종의 자가 조혈모세포 이식의 국내경험. 대한조혈모세포이식학회지 1999;4:135-45
 7. Palsis S, Morris J, Egelhoff JC. Central nervous system relapse following bone marrow transplantation in stage IV neuroblastoma. Pediatr Hematol Oncol 1999;16:443-52
 8. Carvera A, Kingston JE, Malpas JS. Late recurrence of neuroblastoma: A report of five cases and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol 1990;7:311-22
 9. Hayes FA, Green AA. Second complete remission (CR) in children with metastatic neuroblastoma (NB). Proc Am Soc Clin Oncol 1985;4:C-921,237
-