

소아신경모세포종에서 세차례의 고용량화학요법 후 자가조혈모세포이식

우명진 · 최새롬 · 김범식 · 김호선 · 원성철 · 유철주

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Triple High Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation for Pediatric Neuroblastoma

Myoung Jin Woo, M.D., Sae Rom Choi, M.D., Bum Sik Kim, M.D.,
Hyo Sun Kim, M.D., Sung Chul Won, M.D. and Chuhi Joo Lyu, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background: High-risk group neuroblastoma (HRNB) is one of the most incurable diseases in pediatric oncology field. This report explores the effectiveness, safety and feasibility of triple high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (HDCT/ASCT) in contrast with single HDCT/ASCT for HRNB.

Methods: From Jan, 2001 to Dec, 2009, 25 patients newly diagnosed as HRNB have been analyzed. This study is a retrospective analysis with the medical records of these 25 HRNB patients.

Results: Eleven (44%) and the other fourteen (56%) patients were treated with single HDCT/ASCT and triple HDCT/ASCT, respectively. The 5-year event-free survival (EFS) of the whole group in HRNB is $37.2 \pm 10.0\%$. The 5-year EFS of single HDCT/ASCT and triple HDCT/ASCT were $27.3 \pm 13.4\%$ and $46.8 \pm 13.8\%$, respectively ($P=0.38$). Between two groups, there were no statistically significant differences including clinical features, outcome, transplantation-related toxicities, and short-term/long-term complications.

Conclusion: Triple HDCT/ASCT group showed similar transplantation-related toxicities and long-term complications when compared to single HDCT/ASCT group. We need more exploration to conclude the triple HDCT/ASCT as an optimal treatment for HRNB patients.

Key Words: Neuroblastoma, Autologous, Stem cell transplantation, Triple

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
Clin Pediatr Hematol Oncol
2011;18:97~102

Received on April 6, 2011

Accepted on October 10, 2011

책임저자: 원 성 철
서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실,
120-752
Tel: 02-2228-2064
Fax: 02-393-9118
E-mail: sungchul.won@gmail.com

서 론

신경모세포종은 소아의 두개강 외에서 발생하는 고형암 중 가장 빈도가 높으며, 과거 고위험군 신경모세포종 환자들의 생존율은 약 10%정도이지만, 1999년 Matthy 등이 고위험군 신

경모세포종 환자에게 1회의 자가조혈모세포이식(autologous stem cell transplantation, ASCT)을 통해 생존율 향상을 보고한 이후[1], Grupp 등은 2000년에 연속된 2회의 ASCT로 3년 무사건생존율(event-free survival, EFS)을 58%로 보고하였으며[2], Sung 등은 단일기관의 연구로 1세 이상 제 4기 신경모세포종 환자에서 62.1%의 5년 EFS를 보고하기도 하였다[3].

고위험군 환자들에 대한 고용량화학요법(high-dose chemotherapy, HDCT)과 ASCT로 이전의 통상적인 화학요법과 비교하여 치료성적이 향상되었으나 치료 관련 합병증과 그로 인한 사망 또한 있어 HDCT 및 ASCT의 횟수와 그 방법에 대한 논의는 계속되고 있다[4,5]. HDCT로 인한 부작용과 독성을 줄이기 위하여 그 용량을 줄여 연속하여 시행하는 방법이 시도되었으며, 본 기관에서는 소아의 고위험군 고형종양에서도 안전하게 시행될 수 있음을 발표한 바 있다[4].

본 연구에서는 고위험군 신경모세포종 환자를 대상으로 두 차례 약화된 강도의 고용량화학요법(reduced high-dose chemotherapy, R-HDCT)을 ASCT와 함께 시행 받은 후 HDCT와 ASCT를 한 차례 더 이식 받아 총 세 차례 이식을 시행 받은 환자들과, 과거에 시행하였던 HDCT 후 ASCT를 한 차례만 시행 받았던 환자들을 비교하여 그 부작용과 독성 및 생존율을 비교하여 안전성 및 효과에 대한 기초자료를 마련하고자 한다.

대상 및 방법

2001년 1월부터 2009년 1월까지 세브란스병원 소아청소년과에서 고위험군 신경모세포종으로 진단 및 치료 받은 25명의 환자들을 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

본 연구에 포함된 고위험군 환자들은 1세 이상의 제4병기 병증을 가지고 있던 환자들과 1세 미만의 MYCN유전자 증폭을 가지고 있는 제4병기 환자들이 포함되었다.

진단 및 병기 결정을 위해 이학적 소견, 흉부, 복부 및 골단순 방사선 촬영, 원발부위의 전산화단층촬영 및 자기공명영상, 골수천자, 소변 내 vanilylmandelic acid (VMA) 및 homovanillic acid (HVA) 측정, 골동위원소주사, metaiodobenzylguanidine (MIBG)주사, 병리조직학적검사 등을 시행하였다.

이식을 한번 시행 받은 군(이식 1군)과 이식을 세 차례 시행

받은 군(이식 3군)으로 나누어 비교를 하였으며 각 군의 임상적 특성을 비교하였고, 그에 따른 생존율 및 독성을 비교하였다. 2005년 1월부터 모든 고위험군 환자들에게 3회의 이식을 시행하는 것으로 치료지침의 변경이 있었으며, 본 연구에는 고위험군 중 제4병기 신경모세포종 환자들만이 포함되었다.

이식 3군 환자들에게 사용된 R-HDCT와 HDCT는 저자들이 과거에 발표한 방법과 동일하였으며[4], Bensimhon 등이 발표한 내용을 근간으로 일부 수정하여 사용하였다[6]. 간략하게는, 자가말초조혈모세포를 수득한 후 4주 간격으로 2회 연속 R-HDCT/ASCT를 시행한 후, 통상적인 항암치료를 2-3회 실시하고 마지막으로 HDCT/ASCT를 1회 더 시행하였다(Table 1).

이식 1군 환자들의 치료는 6-7회의 통상적인 항암치료 및 수술, 방사선치료를 시행 받은 후 HDCT 후 ASCT를 시행 받았으며, 이식 후 치료는 두 군에서 동일하게 13-cis-retinoic acid만 6개월간 사용하였다.

이식 후 독성을 평가하기 위해 common toxicity criteria 3.0판을 사용하였고, 이식 후 골수기능의 회복은 중성백혈구 및 혈소판의 생착시기를 기준으로 비교하였다. 이식 후 중성백혈구가 연속하여 3일 이상 $0.5 \times 10^9/L$ 이상 된 경우 그 첫째 날을 중성백혈구 생착일로 정의하였고, 혈소판수가 수혈하지 않고 연속하여 7일 이상 $20 \times 10^9/L$ 이상인 경우 그 첫째 날을 혈소판 생착일로 정의하였다. 병기분류는 International Neuroblastoma Staging System (INSS)을 사용하였다.

통계분석은 윈도우용 SPSS 프로그램을 사용하였으며 생존분석에는 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고, 각 군의 비교에는 로그-순위법을 사용하여 P 값을 산정하였다. 두 군간의 모수적 비교에는 t-test를 사용하였으며 비모수적 비교에는 χ^2 -test 및 Fisher's exact test를 사용하였다. 모든 통계에서 P 값이 0.05 이하일 경우에 통계적 의미가 있는 것으로 판단하였다.

진단 이후 수술 가능한 모든 경우는 초기치료로 수술 전

Table 1. High dose chemotherapy regimens for high-risk group neuroblastoma

R-HDCT			HDCT		
Chemotherapeutic drugs	Dose	Infused day	Chemotherapeutic drugs	Dose	Infused day
Etoposide	200 mg/m ²	D-3, -2, -1	Etoposide	200 mg/m ²	D-8, -7, -6, -5
Cyclophosphamide	2 g/m ²	D-3, -2	Carboplatin	200 mg/m ²	D-8, -7, -6, -5
Carboplatin	300 mg/m ²	D-3, -2	Melphalan	50 mg/m ²	D-8, -7, -6
			TBI	300 cGy	D-3, -2, -1
			or		
			Etoposide	200 mg/m ²	D-7, -6, -5, -4
			Carboplatin	300 mg/m ²	D-7, -6, -5, -4
			Melphalan	180 mg/m ²	D-2

R-HDCT, reduce high dose chemotherapy; HDCT, high dose chemotherapy; TBI, total body irradiation.

항암치료와 수술적 절제를 하였으며 수술 전 항암치료는 4-5 회기를 시행하였다. 자가말초조혈모세포는 3회기의 통상항암 화학요법을 마친 후 과립구집락성장인자(granulocyte colony stimulating factor)를 투여한 후에 수득하였으며, 채집은 2-3 일간 충분한 양의 조혈모세포가 수득될 때까지 시행하였다. 각각 1회 이식에 필요한 최소 조혈모세포 양은 2.0×10^6 CD 34+ cell/kg 이상을 기준으로 하였으며, 세포수가 기준의 2배 이상일 경우 둘로 나누어 보관하였다. 각각의 환자들마다 3회의 이식에 필요한 조혈모세포와 생착 실패를 대처한 비상용까지 충분한 양을 수득하였다. 말초조혈모세포 채집 당시 골수에 암세포가 없는 것은 조직 병리 검사, tyrosine hydroxylase

reverse transcriptase polymerase chain reaction이 음성반응임을 통하여 확인하였다. 말초조혈모세포 수득과 관련된 합병증은 없었다.

결 과

본 연구에 포함된 두 군의 임상적인 면에서는 뉴런특이 에놀라제(neuron-specific enolase, NSE) 및 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)농도와 이식 전 종양상태 외에는 통계적인 차이를 보이지 않았다(Table 2).

이식된 조혈모세포의 수와 이식 후 골수회복을 각각 비교

Table 2. Clinical characteristics of patients with high risk neuroblastoma

Characteristics	Single ASCT (N=11)	Triple ASCT (N=14)	<i>p</i> ^{a)}
Sex			
Male	6 (54%)	6 (43%)	0.324
Female	5 (46%)	8 (57%)	
Age			
< 12 months	1 (5%)	0 (0%)	0.285
≥ 12 months	10 (95%)	14 (100%)	
Pathology			
Favorable	8 (77%)	7 (50%)	0.119
Unfavorable	3 (28%)	4 (29%)	
Undetermined	0 (0%)	3 (21%)	
Primary site			
Abdomen	8 (77%)	13 (93%)	0.227
Other	3 (28%)	1 (7%)	
Bone metastasis	8 (77%)	10 (71%)	0.943
BM metastasis	6 (54%)	7 (50%)	0.495
NSE (ng/ml)	852	1,273	
(median, range)	(28-2,903)	(10-1,969)	0.001
Ferritin (ng/ml)	745	1,105	
(median, range)	(11.2-2,000)	(34-1,209)	0.605
Lactate dehydrogenase (IU/L)	836	1,189	
(median, range)	(230-26,000)	(256-9,618)	0.002
MYCN gene status			
Amplified	3	2	0.053
Not amplified	6	11	
Undetermined	2	1	
High dose chemotherapy regimens ^{b,c)}			
CEM	5	5	0.729
CEM-TBI	6	8	
Disease status before ASCT			
CR	7	1	0.003
PR (include VGPR)	4 (1)	13 (4)	

^{a)}all statistical analysis was performed by χ^2 -test and/or Fisher's exact test, ^{b)}final conditioning regimen only for triple HDCT/ASCT group, ^{c)}one patient did not received third final HDCT in triple HDCT/ASCT group because of disease progression before third transplantation.

ASCT, autologous stem cell transplantation; CEM, Carboplatin, etoposide, melphalan; TBI, see Table 1; CR, complete remission; PR, partial remission; VGPR, very good partial remission.

하여 보았을 때, 중성백혈구 생착일은 모든 군에서 중위값 12일이었고 혈소판 생착일은 15일에서 20일 사이로 나타났으며, 이식된 조혈모세포의 수는 이식1군이 $4.2 \times 10^6/\text{kg}$ 으로 이식 3군에서 각각의 이식당 $2.95 \times 10^6/\text{kg}$, $3.03 \times 10^6/\text{kg}$, 그리고 $3.70 \times 10^6/\text{kg}$ 보다 많았으나 각 군별로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

전체 대상환자 25명의 생존율은 $40.4 \pm 10.9\%$, EFS는 $37.2 \pm 10.0\%$ 였다(Fig. 1). 이식 1군과 이식 3군의 5년 EFS는 각각 $27.3 \pm 13.4\%$ 와 $46.8 \pm 13.8\%$ 로 나타나 이식 3군에서 높은 생존율을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 2, $P=0.38$).

이식관련급성독성의 경우 이식 전 고용량항암요법의 차이로 인해 이식 3군에서 3번째 이식에서의 경우만 비교하였으며, 두 군에서 통계학적인 차이를 보이지 않았다. 가장 많은 이식 관련급성독성은 이식 1군의 경우 38.5°C 이상의 고열로 9명(81.8%)이었으며, 이식 3군의 경우 부위에 상관없이 균이 동정된 감염이 8명(61.5%)로 가장 높은 비율을 차지하였다. 이식 관련사망의 경우 이식 1군이 2명(18.2%), 이식 3군이 1명

(7.7%)로 총 3건의 사망은 모두 감염으로 인한 것이었다(Table 4).

이식 후 생존자 중에 확인 가능한 후기합병증을 비교하였다. 이식1군에서는 총 3명의 환자가 확인 가능하였으며, 이식 3군에서는 총 9명의 환자가 확인 가능 하였다. 이식 1군과 이식 3군의 전체 후기합병증 발생율은 이식 1군에서 1명(33.3%), 이식 3군에서 3명(33.3%)으로 동일하였고, 이식 1군에서는 1명의 환자가 이독성, 성기능장애 및 성장장애를 나타냈으며, 이식3군에서의 경우에 1명의 환자는 이독성만, 다른 1명은 이독성과 성장호르몬장애, 그리고 총 3명 중 다른 1명은 확장성심근증을 보이는 심독성이 관찰되었다(Table 5).

고찰

신경모세포종은 소아의 두개강 외에서 발생하는 고형종양 중 가장 많은 빈도를 차지하는 종양으로 고위험군의 경우 그 치료가 쉽지 않다[1,7]. 항암요법의 발전과 함께 소아 고형 종양의 생존율은 획기적으로 향상되었으나 고위험군 신경모세

Table 3. Comparison of infused stem cell count, engraftment days of neutrophil and platelet between single and triple ASCT groups

	Single ASCT (range)	Triple ASCT			<i>P</i> ^{a)}
		R-HDCT 1 (range)	R-HDCT 2 (range)	HDCT (range)	
Infused stem cell count ($\times 10^6/\text{kg}$, median)	4.20 (2.60-4.80)	2.95 (2.10-6.40)	3.03 (1.20-5.27)	3.70 (2.20-5.00)	0.897
Neutrophil engraftment day (median)	12 (9-48)	12 (10-16)	12 (10-15)	12 (10-39)	0.994
Platelet engraftment day (median)	16 (12-44)	15 (9-30)	16 (10-38)	20 (10-50)	0.739

^{a)}statistical analysis was performed by Fisher's exact test. ASCT, see Table 2; R-HDCT and HDCT, see Table 1.

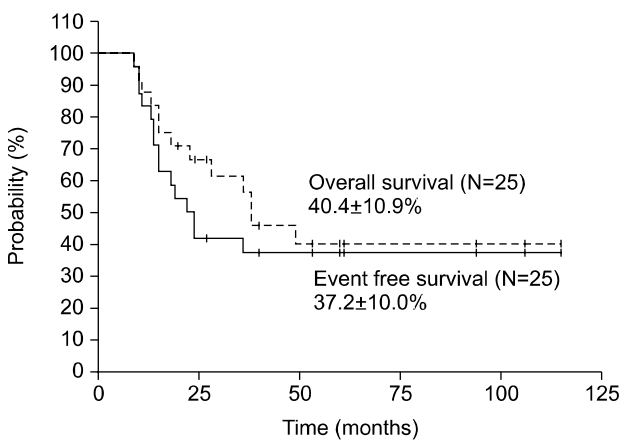


Fig. 1. Survival results of total neuroblastoma patients. The overall survival and event-free survival rates were $40.4 \pm 10.9\%$ and $37.2 \pm 10.0\%$, respectively.

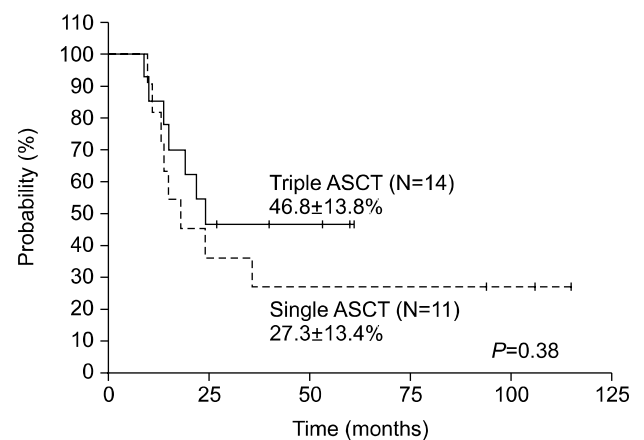


Fig. 2. Five year event-free survival rates of the neuroblastoma patients according to their treatment group.

Table 4. Profiles of acute toxicities (single vs. triple ASCT)

Acute toxicities ^{a)}	Single ASCT	Triple ASCT ^{b)}	P
Hepatotoxicity (Grade≥3)	4 (36.4%)	3 (23.1%)	0.476 ^{c)}
Nephrotoxicity (Grade=2)	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0.902 ^{c)}
Presence of high fever (≥38.5°C)	9 (81.8%)	7 (53.8%)	0.148 ^{c)}
Duration (days) of high fever (median, range)	6 (0-14)	4 (0-12)	0.897 ^{d)}
Nausea/vomiting	4 (36.4%)	4 (30.8%)	0.772 ^{c)}
Stomatitis	5 (45.5%)	5 (38.5%)	0.729 ^{c)}
Diarrhea	4 (36.4%)	2 (15.4%)	0.237 ^{c)}
Veno-occlusive disease	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0.267 ^{c)}
Coagulation disorder	3 (27.3%)	3 (23.1%)	0.813 ^{c)}
Documented infection	8 (72.7%)	8 (61.5%)	0.562 ^{c)}
Documented sepsis	3 (27.3%)	3 (23.1%)	0.813 ^{c)}
Transplantation related mortality	2 (18.2%)	1 (7.7%)	0.439 ^{c)}

^{a)}Severity is graded based on the Common Terminology Criteria of Adverse. Events version 3.0. ^{b)}toxicities were evaluated at the 3rd high-dose chemotherapy period only. ^{c)}performed by χ^2 -test, ^{d)}performed by t-test. ASCT, see Table 2.

Table 5. Long-term complications in evaluable survived patients (single vs. triple ASCT)

System	Single ASCT ^{a)} (N=3)	Triple ASCT ^{b)} (N=9)
Ear	1	2
Heart	0	1
Sexual dysfunction	1	0
Growth hormone deficiency	1	1

^{a)}one patient showed all three system complications; ^{b)}one patient have only one ear system complication; other one patient have ototoxicity and growth hormone deficiency; another one patient have severe cardiotoxicity (grade IV). ASCT, see Table 2.

포종의 경우 통상적인 항암요법만으로는 치료성적이 불량하였다. 이에 항암제 치료 용량이 증가할수록 병기가 진행된 신경모세포종의 생존율을 높일 것이라는 가설하에 1980년대 중반부터 HDCT 후 ASCT가 많은 기관에서 표준적인 치료방법으로 받아들여지고 있으며, 그 이전의 통상적인 항암치료에 비하여 치료 성적은 향상되었다[8]. 그럼에도 불구하고 진행된 신경모세포종에서 단일 HDCT 후 ASCT의 생존율은 아직 만족스럽지 못하고 그 과정중의 독성과 합병증 또한 많다. 진행된 신경모세포종에서 HDCT 후 ASCT를 연속하여 시행하는 치료방법이 최근 연구되고 있으며 단일 HDCT 치료만 하는 경우보다 더 높은 치료성적을 보고 하고 있다[9].

본 연구에서는 두 차례의 R-HDCT를 ASCT와 함께 시행한 후 2-3회의 통상적인 항암치료에 이어서 한 차례의 HDCT 및 ASCT를 시행하는, 총 세 차례의 이식을 시행하였으며, 전체적인 EFS를 보았을 때 통계적인 의미는 없었으나 40% 이상의

생존율을 보여주고 있었으며(Fig. 2), HDCT 이전 두 차례의 R-HDCT를 시행 받았음에도 불구하고 마지막 이식시의 급성 독성도 이식 1군에 비하여 증가하지 않은 것으로 관찰된다(Table 4). 또한, 이식 후 후기합병증 비교에서도 이식 3군에서 이식1군에 비하여 더 높지 않은 후기합병증 발생빈도를 보여준다(Table 5), 3회의 이식 시 R-HDCT가 후기합병증을 더 증가시키는 것은 아니라고 판단된다. 이식 후기합병증과 독성이 이식 1군에 비하여 이식 3군이 더 높지 않다는 것은 의미가 있다고 볼 수 있겠다. 이식 후 혈소판과 중성백혈구 생착일을 비교한 값에서도 이식 1군과 이식 3군의 차이는 없었다(Table 3).

이식관련급성독성의 경우 Kletzel 등[5]의 연구에 따르면 초기치료 시에 3회의 연속된 HDCT/ASCT의 경우에도 이식관련 사망이 높아지지 않는다고 보고한 바 있으며, 본 연구에서도 이식 1군 및 이식 3군의 HDCT시를 비교하였을 때 이식관련 급성독성이 통계학적으로 차이를 보이지 않았고, 이식관련사망도 두 군에서 차이를 보이지 않았다(Table 4). 이는 이식관련급성독성이 두 군의 HDCT시의 용량 및 전신방사선치료의 비율에서 차이가 없는 것이(Table 2) 이러한 결과를 가지고 왔다고 생각되며, 이식 시 각각의 HDCT의 용량 및 방법이 급성독성에 좀 더 영향을 미친다고 판단할 수 있다.

이식 1군과 이식 3군의 치료가 같은 시기에 이루어지지 않았다는 것, 후향적 자료라는 것과 대상 환자수가 적어 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않은 것이 이 연구의 제한점이라 할 수 있겠다. 따라서 향후 고위험군 신경모세포종 환자에서 3차례 이식이 선택 가능한 치료방법인지에 대해서는 좀 더 많은 환자들을 대상으로 전향적인 비교연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999;341:1165-73.
2. Grupp SA, Stern JW, Bunin N, et al. Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2567-75.
3. Sung KW, Lee SH, Yoo KH, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients over 1 year of age with stage 4 neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:37-45.
4. Kwon SY, Won SC, Han JW, Shin YJ, Lyu CJ. Feasibility of sequential high-dose chemotherapy in advanced pediatric solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:1-12.
5. Kletzel M, Katzenstein HM, Haut PR, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. *J Clin Oncol* 2002;20:2284-92.
6. Bensimhon P, Villablanca JG, Sender LS, et al. Peripheral blood stem cell support for multiple cycles of dose intensive induction therapy is feasible with little risk of tumor contamination in advanced stage neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:596-602.
7. Frappaz D, Michon J, Coze C, et al. LMCE3 treatment strategy: results in 99 consecutively diagnosed stage 4 neuroblastomas in children older than 1 year at diagnosis. *J Clin Oncol* 2000;18:468-76.
8. Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:649-58.
9. Sung KW, Ahn HS, Cho B, et al. Efficacy of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients over 1 year of age with stage 4 neuroblastoma: the Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology experience over 6 years (2000-2005). *J Korean Med Sci* 2010;25:691-7.