

항암치료를 받은 수모세포종환아에서 예후인자들이 생존률에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 치료방사선과학교실*, 신경외과학교실†

신경미 · 최성연 · 원성철 · 양창현 · 유철주 · 서창옥* · 최중언† · 김병수

Influence of Prognostic Factors on Survival Rate of Medulloblastoma Patient with Chemotherapy

Kyung Mi Shin, M.D., Sung Yeon Choi, M.D., Sung Chul Won, M.D.
Chang Hyun Yang, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D., Chang Ok Suh, M.D.*
Joong Uhn Choi, M.D.† and Byung Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Radiation Oncology, and Neurosurgery†,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : Brain tumors are the second most common tumor in childhood, and medulloblastomas comprise 15-25% of brain tumors. The well known prognostic factors are age at diagnosis, stage of disease, and extent of surgical excision. In this study, we analysed the prognostic factors in patients who received chemotherapy after excision.

Methods : We reviewed the medical records of 61 patients who received chemotherapy among the 94 patients who were diagnosed and treated between Jan 1985 and Sep 2001 in the Department of Pediatrics and Neurosurgery at Severance Hospital.

Results : Among the total survival rate of patients who underwent chemotherapy, the 3-yr progression-free survival rate was $66.5 \pm 6.3\%$ and the 15-yr progression-free survival rate was $60.3 \pm 6.7\%$. The progression-free survival rate for patients with age at diagnosis over 3 yrs old and under 3 yrs old, was $64.5 \pm 7.7\%$ and $48.2 \pm 12.9\%$ respectively and there was no statistically significant difference. The survival rate of the high vs low risk group by staging was $72.7 \pm 10.5\%$ and $54.6 \pm 8.3\%$ respectively, and there was no significant difference. The survival rate of patients with total removal vs subtotal removal was $65.8 \pm 11.8\%$ and $56.8 \pm 8.2\%$ respectively, showing no statistical difference.

Conclusion : The reason there is no difference in survival rate according to the traditional prognostic factors is that chemotherapy has improved not only the total survival rate but also the survival rate in patients with poor traditional prognostic factors. So, sufficient removal of tumor followed by proper chemotherapy and radiotherapy is an important factor which influences the survival rate of medulloblastoma patients. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:178-182)

Key Words : Medulloblastoma, Chemotherapy, Prognostic factors, Survival rate

서 론

소아에 있어서 중추신경계 종양은 백혈병 다음으로 흔하고 대개 원발성이며 전체 소아 악성 종양의 약 15-20%를 차지한다. 그 중 수모세포종은 소아 뇌종양의 약 15-25%, 전체 천막하부

종양의 40%를 차지하는 종양으로, 방사선과 항암제에 예민한 것으로 알려져 있고 치료방법의 발달로 장기 생존율도 많이 향상되었다^{1, 2)}. 소아 수모세포종에 있어서 항암치료의 효과는 International Society of Pediatric Oncology(SIOP)에서 처음으로 논의된 후 Children's Cancer Group(CCG)와 Pediatric Oncology Group(POG) 등의 다기관 연구에서도 그 중요성이 확인되었다³⁻⁶⁾. 소아의 수모세포종의 생존율에 영향을 미치는 인자로는 진단시의 연령, 병기, 병소의 수술적 적출정도 등이 있다. 특히 진단시 연령이 3세 미만의 환아들에 있어서는 방사선치료에

접수 : 2002년 9월 30일, 승인 : 2002년 10월 30일
책임저자 : 유철주, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)361-5510 Fax : 02)393-9118
E-mail : CJ@yumc.yonsei.ac.kr

따른 후유증 때문에 이용의 제한을 받게 되어 재발 및 질병이 진행할 위험이 3세 이상인 환아들에 비해 높다고 알려져 있다. 또한, 고위험군의 환아들과 수술 후 잔존병소가 1.5 cm² 이상 남은 환아들의 경우에는 수술과 방사선치료 외에 항암치료를 시행하면 생존율을 좀더 향상시킬 수 있다^{1, 2, 4}.

이에 저자들은 수술 후 항암치료와 방사선 치료를 받은 환아들에서 기존에 생존율에 영향을 미치는 인자로 알려져 있는 진단당시의 연령, 병기 및 수술 범위 등에 대한 성적을 조사하여 항암요법 후 이들 예후인자가 생존율에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1985년 1월부터 2001년 9월까지 신촌세브란스병원 소아과 및 신경외과에서 수모세포종으로 진단 받고 치료받은 94명의 환자 중 항암치료를 시행받은 61명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

모든 환자들은 종양의 제거 뒤 조직학적으로 진단 받았으며, 종양적출의 정도는 수술집도의의 판단에 따랐다. 수술집도의가 완전히 종양을 제거하고 수술 후 시행한 뇌 전산화 단층촬영 혹은 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI) 상 남아있는 종양이 없는 경우는 완전적출로, 그 외의 경우는 아전적출로 정의하였다. 병기를 확인하기 위해 척추 MRI 및 뇌실천자를 통한 뇌척수액검사를 이용해 확인하였다.

Chang 병기에 따른 위험군의 구분은 병기상 T 병기상 T_{3b} 이상이거나, M 병기상 M₁ 이상인 경우 고위험군으로, 그 외의 경우는 저위험군으로 정의하였다.

항암요법은 1996년 12월까지 8 drugs in one day 치료법을 사용하였으며, 1997년 1월 이후에는 vincristine, cisplatin, lomustine 및 prednisone을 사용한 화학요법을 사용하였다.

무진행 생존율과 생존기간은 진단일로부터 진행 확인일 혹은 사망일까지의 기간으로 산출하였으며, 진행은 질병의 진행 및 재발로 정의하였다. 진단당시 나이, 진단당시 병기, 재발여부, 항암제치료 변화 등에 대하여 생존율의 차이를 분석하였고, 생존율은 SPSS for windows version 10.0을 이용하여 Kaplan-Meier법에 따라 산출하였으며 유의성은 Log-Rank test와 Wilcoxon test로 검증하였다.

결 과

본 연구에 포함된 환아는 총 61명으로 남아가 42명, 여아가 19명이었고 진단 당시 나이의 중앙값은 6.3세(0.3-14.7세)로 3세 이상이 41명, 3세 미만은 20명이었다. 원발 부위 종양은 22명에서 완전적출, 39명에서 아전적출(subtotal)되었다. Chang 병기에 따른 고위험군은 41명이었으며, 저위험군은 20명이었다(Table 1).

추적 기간의 중앙값은 3년 9개월(5개월-15년)이었다. 항암제

치료를 받은 환자들의 총 생존율을 보면 3년 무진행 생존율이 66.5±6.3%이고 15년 무진행 생존율이 60.3±6.7%로 나타났다(Fig. 1). 진단 당시 3세 이상 및 미만 환아의 5년 무진행 생존율은 각각 64.5±7.7% 및 48.2±12.9%로 각 구간 생존율의 차이를 보였으나 P값이 0.12로 통계적인 유의성이 없었다(Fig. 2).

Table 1. Patient Characteristics at Diagnosis

Age(year)	0.3-14.7
Median age(year)	6.3
Male/Female	42/19
Extent of excision	
Gross total removal	22
Subtotal removal	39
Risk group	
High risk group	41
Average risk group	20

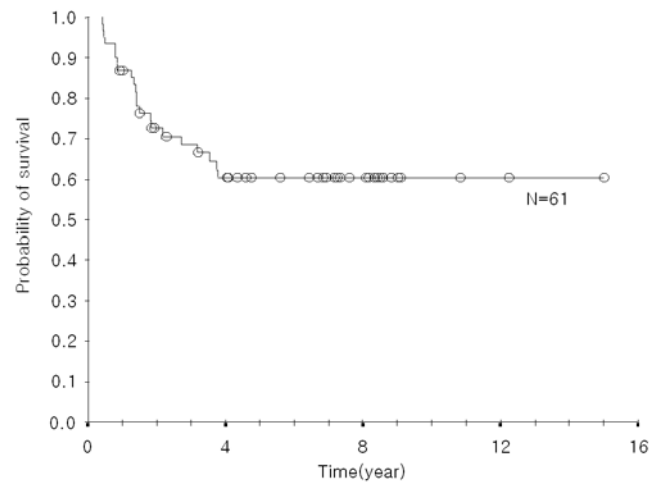


Fig. 1. Progression-free survival of medulloblastoma.

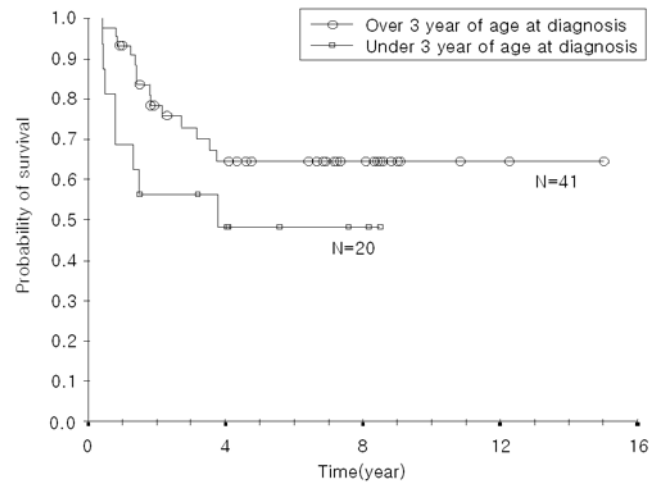


Fig. 2. Probability of progression-free survival of patients with medulloblastoma according to age at diagnosis.

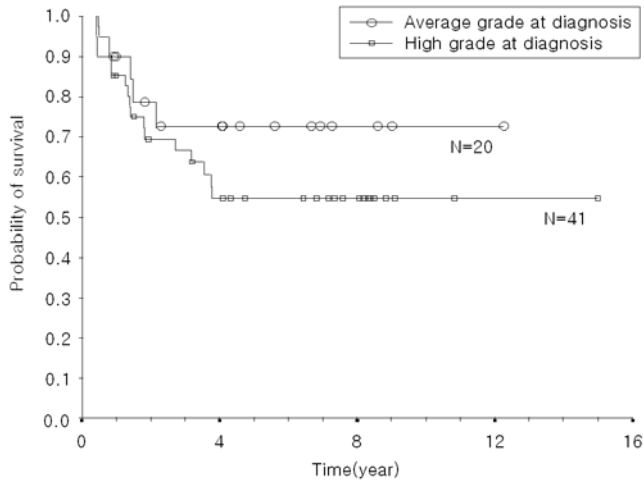


Fig. 3. Probability of progression-free survival of patients with medulloblastoma according to grade at diagnosis.

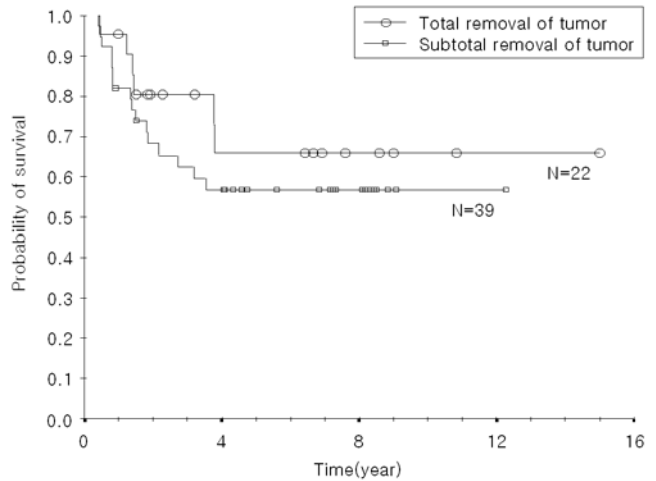


Fig. 5. Probability of progression-free survival of patients with medulloblastoma according to extent of surgery.

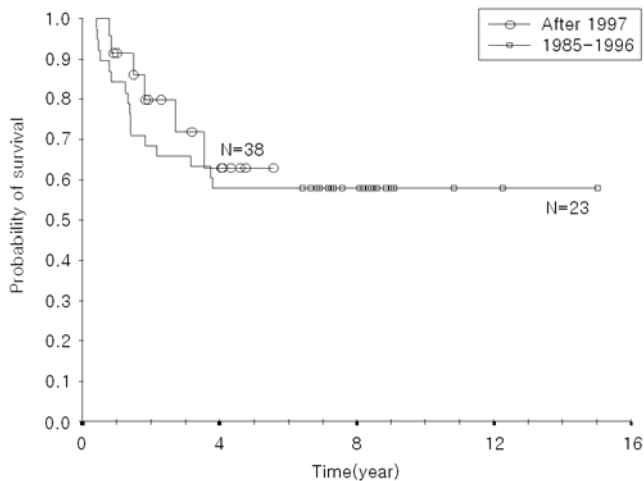


Fig. 4. Probability of progression-free survival of patients with medulloblastoma according to year at diagnosis.

진단 당시 Chang 분류에 의한 저위험군 및 고위험군의 5년 무진행 생존율은 각각 $72.7 \pm 10.5\%$ 및 $54.6 \pm 8.3\%$ 로 차이를 보였으나 P 값이 0.29로 통계적인 유의성이 없었다(Fig. 3).

치료방법의 차이에 의한 생존율의 차이도 보았는데 1985-1996년까지 8 drugs in one day 치료법을 사용한 군과 1997년 이후 vincristine, cisplatin, lomustine 및 prednisone을 사용한 군은 각각 38명과 23명으로 $57.9 \pm 8.0\%$ 와 $62.8 \pm 12.9\%$ 의 생존율을 보였으며, 각 구간 생존율의 차이는 P 값이 0.48로 통계적인 유의성이 없었다(Fig. 4).

수술적 적출에 의한 생존율의 차이도 완전적출은 $65.8 \pm 11.8\%$, 아전적출은 $56.8 \pm 8.2\%$ 로 두 구간 생존율의 차이는 P 값이 0.36으로 통계적인 유의성이 없었다(Fig. 5).

고 찰

수모세포종은 천막하에서 발생하는 대표적인 악성종양으로 1950년대 전 만해도 5년 생존율이 10% 미만으로 매우 예후가 좋지 않은 종양이었으며, 중요한 나쁜 예후인자로 전이(M₁-M₃), 연령(3세 미만), 소녀 외의 원발 병소, 적출 후 남은 종양의 정도(>1.5 cm²) 등을 들고 있다¹⁾. 그러나 최근 수술기법 및 방사선치료법의 발달, 항암화학요법의 개발로 차츰 생존율이 증가되고 있으며, 특히 Evans 등³⁾, Tait 등⁴⁾이 수모세포종의 고위험군을 대상으로 방사선 치료만을 한 경우보다 항암화학요법을 추가하여 시행한 경우 생존율이 더 높음을 보고한 후에는 항암 화학요법이 고위험군의 기본치료에 포함되고 있는 실정이다.

전체적인 생존율의 변화를 보면 1977년 Farewell 등⁷⁾은 117명의 수모세포종 환자를 분석하여 1년 생존율 70%, 2년 생존율 29%, 5년 생존율 18%로 보고하였고, 1986년 Duffner 등⁸⁾은 5년 생존율이 39%라고 보고한 반면, 1990년대 초에는 여러 보고자들에 의해 5년 생존율이 53-77%까지 보고 되었다³⁻⁶⁾. 국내에서는 Wang 등⁹⁾의 보고에 의하면 1972년 이후에 치료받은 환자의 3년 생존율이 49.3%인데 비해 1982년 이후에 치료받은 환자의 생존율은 77%라고 보고하였다. 또한 이 등¹⁰⁾의 보고에 의하면 1989년 이후에 치료받은 환자들도 3년 무진행 생존율이 78%로 보고하고 있다. 본 연구에서도 전체 환자들의 3년 및 15년 무진행 생존율은 각각 66.5%와 60.3%이지만(Fig. 1), 1997년 이후 환자들의 3년 무진행 생존율은 $71.8 \pm 11.2\%$ 를 보이고 있어(Fig. 4) 이전의 연구들과 비슷한 생존율을 보이고 있는 것으로 사료된다.

진단 당시 연령에 따른 생존율의 차이를 보면 Evans 등³⁾에 의하면 3세 이하 환자의 5년 무사건 생존율 32%에 비해 3세 이상에서는 연령대별로 53-64%의 의미 있는 차이를 보였고, 장

등¹¹⁾의 보고에서도 3세 이상 3년 무사건 생존율 85.7%와 3세 미만 1년 무사건 생존율 16.7%로 의미 있는 차이를 보였으나, 본 연구에서는 연령에 따른 생존율에 유의한 차이를 보이지 않았다. 즉, 항암제 치료를 받은 환자 중 진단 당시 3세 이상 환자의 5년 무진행 생존율이 64.5±7.7%, 3세 미만의 경우 48.2±12.9%로 3세미만 환자의 경우에서 생존율이 낮았으나, *P*값이 0.12로 통계적 유의성은 없었다.

Chang 병기에 따른 생존율의 차이를 살펴보면, Tait 등⁴⁾의 International Society of Pediatric Oncology(SIOP) 연구에서 T병기가 T₁ 내지 T₂인 종양과 T₃ 내지 T₄인 종양의 생존율의 차이가 각각 64.6%와 38%로 유의한 차이가 있는 것으로 보았다. 본 연구에서는 저위험군 및 고위험군의 무진행 생존율이 각각 72.7±10.5% 및 54.6±8.3%로 차이가 낮으나 *P*값이 0.29로 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 3). 수술적 적출에 의한 생존율의 차이도 완전적출의 경우 65.8±11.8%, 아전적출은 56.8±8.2%로 두 군간 생존율의 차이에 통계적인 유의성이 없었다(*P*=0.36)(Fig. 5).

Fig. 2와 Fig. 3에서 나타나듯이 진단 당시 연령이나 Chang 병기에 따른 생존율에 차이는 있으나 통계적인 의의가 없었던 이유는 통계방법의 문제나 대상 환자수가 적어서라기 보다는 수모세포종으로 수술 및 방사선 치료후 항암치료까지 받은 환자만을 대상으로 하였기 때문이라 사료된다.

본 연구에서는 이전의 연구들에서 유의한 생존율의 차이를 보이며 수모세포종의 예후인자로 여겨져 왔던 진단 당시 연령, Chang 병기에 따른 위험군, 종양의 적출정도 등에 따른 생존율을 살펴보았으나 유의한 생존율의 차이를 보이지 않았다. 이와 같이 이전에 중요하다고 생각되던 예후인자들에 따른 생존율의 차이가 나타나지 않는 이유는 항암제 치료가 전체적인 수모세포종의 생존율을 향상시키지만, 특히 불량예후인자들을 가지고 있는 환자들에게서 더욱 생존율의 향상을 가지고 왔기 때문인 것으로 보인다. 또한, 대부분의 환자에서 수술, 방사선 치료 그리고 항암제 치료가 이루어지고 있는 현실을 볼 때, 예후를 판정하는데 있어 중요하게 여겨졌던 연령, Chang 병기에 따른 위험군, 종양의 적출정도 등은 오히려 치료방법의 강도를 조절하는데 필요한 인자라 여겨지며, 충분한 종양의 적출과 그 이후 적절한 항암제 및 방사선 치료의 여부가 수모세포종의 생존율에 영향을 미치는 중요한 인자인 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 소아에 있어서 중추신경계 종양은 백혈병 다음으로 흔하며 그 중 수모세포종은 소아 뇌종양의 약 15-25%를 차지하는 종양으로, 방사선과 항암제에 예민한 것으로 알려져 있고 치료방법의 발달로 장기 생존율도 많이 향상되었다. 소아의 수모세포종의 생존율에 영향을 미치는 인자로는 진단시의 연령, 병기, 병소의 수술적 적출정도 등이 있다. 이번 연구는 수술 후 항암

치료와 방사선 치료를 받은 환자들에서 기존에 생존율에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는 인자들에 대한 성적을 조사하여 항암요법 후 이들 예후인자들이 생존율에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다.

방법 : 1985년부터 2001년 9월까지 신촌세브란스병원 소아과 및 신경외과에서 수모세포종으로 진단 받고 치료받은 94명의 환자 중 항암치료를 시행 받은 61명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과 : 항암제 치료를 받은 환자들의 총 생존율을 보면 3년 무진행 생존율이 66.5±6.3%이고 15년 무진행 생존율이 60.3±6.7%로 나타났다. 진단 당시 3세 이상 및 미만 환자의 무진행 생존율은 각각 64.5±7.7% 및 48.2±12.9%로 각 군간 생존율의 차이는 통계적인 유의성이 없었다. 진단당시 분류에 의한 저위험군 및 고위험군의 무진행 생존율은 각각 72.7±10.5% 및 54.6±8.3%로 각 군간 생존율의 차이는 통계적인 유의성이 없었다. 수술적 적출에 의한 생존율의 차이도 완전적출은 65.8±11.8%, 아전적출은 56.8±8.2%로 두 군간 생존율의 차이는 통계적인 유의성이 없었다.

결론 : 이전에 중요하다고 생각되던 예후인자에 따른 생존율의 차이가 나타나지 않는 이유는 항암제 치료가 전체적인 수모세포종의 생존율을 향상시켰지만, 특히 과거 불량예후인자를 가지고 있던 환자들에서 더욱 생존율의 향상을 가지고 왔기 때문인 것으로 보인다. 또한, 현재 대부분의 환자에서 수술, 방사선 치료 그리고 항암제 치료가 이루어지고 있는 현실을 볼 때, 과거 예후를 판정하는데 있어 중요하게 여겨졌던 연령, 병기에 따른 위험군, 종양의 적출정도 등은 오히려 치료방법의 강도를 조절하는데 필요한 인자라 여겨지며, 충분한 종양의 적출과 그 이후 적절한 항암제 및 방사선 치료를 받는 것이 생존율에 영향을 미치는 중요한 인자인 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Strother DR, Pollack IF, Fisher PG, Hunter JV, Woo SY, Pomeroy SL, et al. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors, Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:751-824.
- 2) 유철주. 뇌종양, 김길영 저. 소아 종양학 1판. 서울: 군자출판사, 1999:361-78.
- 3) Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, et al. The treatment of Medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. J Neurosurg 1990;72:572-82.
- 4) Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology(SIOP I). Eur J Cancer 1990;26:464-9.

- 5) Krischer JP, Ragab AH, Kun L, Kim TH, Laurent JP, Boyett JM, et al. Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group study. *J Neurosurg* 1991;74:905-9.
- 6) Bloom HJ, Glees J, Bell J, Ashley SE, Gorman C. The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950-1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:723-45.
- 7) Farewell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT. Central Nervous System tumors in children. *Cancer* 1977;40:3123-32.
- 8) Duffner PK, Cohen ME, Myers MH, Heise HW. Survival of children with brain tumors: SEER Program, 1973-1980. *Neurology* 1986;36:597-601.
- 9) Wang KC, Lee JI, Cho BK, Kim IH, Kim JY, Shin HY, et al. Treatment outcome and prognostic factors of medulloblastoma. *J Korean Med Sci* 1994;9:64-73.
- 10) 이승아, 서종진, 문형남. 소아 원발성 뇌종양에 대한 단일병원의 6년 치료결과분석. *대한소아혈액종양학회지* 1996;3:129-36.
- 11) 장필상, 유선희, 이동순, 김종재, 신희영, 왕규창 등. 소아 수모세포종과 선막상부 원시 신경외배엽 종양의 치료성적과 예후인자. *대한소아혈액종양학회지* 2000;7:249-55.