



# 소아뇌종양에서의 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포이식

이 수 현 · 성 기 웅\* | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

## High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for pediatric brain tumors

Soo Hyun Lee, MD · Ki Woong Sung, MD\*

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

\*Corresponding author: Ki Woong Sung, E-mail: kwsped@skku.edu

Received March 28, 2012 · Accepted April 11, 2012

The prognosis of brain tumors in children has improved for the last 2-3 decades. However, the prognosis remains dismal in patients with relapsed tumors. The outcome for infants and young children is also poor. For younger children, the ability to use of radiotherapy (RT) is very limited because of the unacceptable long-term adverse effects of RT. The prognosis is also not satisfactory when a large residual tumor remains after surgery or when leptomeningeal seeding is present at diagnosis. In this context, a strategy using high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDCT/autoSCT) has been explored to improve the prognosis of recurrent or high-risk brain tumors. It was found that at least some patients with relapsed tumors can be salvaged with HDCT/autoSCT. For infants and young children, it was possible to avoid or defer RT until 3 years of age while maintaining or improving survival rates. Investigators also have explored the efficacy of HDCT/autoSCT in patients with newly diagnosed embryonal tumors to further improve the survival rate or to reduce the craniospinal RT dose without jeopardizing the survival rate. Preliminary results were encouraging although the numbers of patients was small. Recently, a few investigators have evaluated the efficacy of sequential HDCT/autoSCT to further improve the outcome. This strategy is based on the hypothesis that further dose escalation might result in further improvement in survival rates. At present, the number of studies employing a sequential HDCT/autoSCT strategy is limited. However, preliminary results of these studies suggest that sequential HDCT/autoSCT may further improve outcomes.

**Keywords:** Brain neoplasms; Child; High-dose chemotherapy; Autologous stem cell transplantation

### 서 론

**최** 근 20-30년간 수술, 방사선치료, 화학요법의 발전으로 소아뇌종양의 치료 성적이 과거에 비해 현저히 향상되

었다. 그러나 수술 후 잔존 종양이 크게 남겨나, 뇌척수 전이가 있거나, 진단 시 나이가 어려서 통상적인 방사선치료를 시행하기 어려운 경우에는 아직도 예후가 불량하다[1-6]. 통상적인 치료 후에 종양이 재발한 경우는 더욱 예후가 불

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

량하다[3,7]. 또한 고등급 교종의 경우, 완전 절제, 전이 여부와 상관 없이 아직도 치료성적은 매우 불량하다[8]. 이러한 배경에서 고위험 혹은 재발한 소아뇌종양의 치료성적을 향상시키기 위해 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포이식(high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, HDCT/autoSCT)을 시행하는 다양한 임상시험이 진행되어 왔다.

## 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포이식

화학요법에 반응하지만 통상적인 용량의 화학요법으로는 근치가 어렵거나 예후가 불량한 종양에서 통상적인 용량보다 수배 많은 용량으로 화학요법을 시행하여 치료효과를 극대화하고 이에 필연적으로 동반되는, 저절로 회복되기 어려운, 심한 골수기능의 저하를 미리 채취하여 보관한 자신의 조혈모세포를 이식하여 극복하는 치료법을 HDCT/autoSCT라고 한다. HDCT에 흔히 사용되는 약제로는 용량을 많을수록 약효가 증가하는(linear dose-response relationship) 알킬화제가 주로 사용되는데 뇌종양의 경우 blood-brain barrier를 상대적으로 잘 통과하는 carboplatin, thiopeta, carmustine, etoposide, cyclophosphamide, melphalan, busulfan 등의 약제를 흔히 사용한다. 조혈모세포는 HDCT를 시행하기 전 채집하는데 통상적인 화학요법 후 조혈기능이 회복되는 시기에 조혈모세포가 일시적으로 골수에서 말초혈로 이동하면 말초혈에서 백혈구 분반술을 시행하여 채집한다. 뇌종양의 경우 뇌척수 방사선치료를 통상적인 치료의 하나로 시행하는 경우가 많은데 전체 골수의 50% 이상이 두개골과 척추에 존재하므로 뇌척수 방사선치료 후에는 조혈모세포의 채집량이 현저히 감소할 수 있다. 그러므로 뇌척수 방사선치료가 필요한 환자에서는 가능하면 방사선치료 전에 조혈모세포를 채집하는 것이 권장된다.

HDCT/autoSCT와 관련한 여러 부작용들이 발생할 수 있다. 이식 후 일시적인 조혈기능 부전으로 감염, 출혈, 빈혈이 발생할 수 있는데 충분한 수의 조혈모세포를 이식하면 조혈기능의 회복이 빠르다. HDCT 후에는 골수기능뿐 아니라 전신 여러 장기에도 화학요법의 부작용이 발생할 수 있다.

광범위한 점막 손상에 의한 구내염, 식도염, 장염 등이 흔하며 피부 점막이 손상되는 경우도 있다. 미세혈관 손상에 의한 간정맥 폐쇄성 질환(hepatic veno-occlusive disease), 심근염, 신부전, 전해질 장애 등도 흔한 부작용이다. HDCT에 의한 부작용으로 사망하는 경우도 드물지 않다. 그러므로 HDCT/autoSCT가 성공적이기 위해서는 이에 동반되는 여러 부작용들을 잘 극복하여 치료와 관련된 사망과 이환을 줄이는 것이 매우 중요하다.

## 소아뇌종양에서의 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포이식

### 1. 재발된 뇌종양

#### 1) 수모세포종

뇌척수 방사선치료를 포함한 통상적인 치료 후에 재발된 수모세포종의 예후는 통상적인 치료만으로는 매우 불량하다(장기 생존율 5% 이하)[3,7]. 그 이유는 이미 표준적인 방사선치료를 시행하였기 때문에 재발 후에는 충분한 용량의 방사선치료를 시행하는 것이 어렵고 또한 이전의 방사선치료(특히 뇌척수 방사선치료)로 인한 골수 손상 때문에 효과적으로 화학요법을 시행하기 어렵기 때문이다. 이러한 배경에서 재발된 수모세포종에 대한 구제 치료로서 HDCT/autoSCT를 시행하는 다양한 임상연구가 진행되었다(Table 1)[9-14]. 그러나 지금까지 보고된 연구들의 결과는 여전히 만족스럽지 않으며 일부(20% 이하) 환자만이 장기 생존할 수 있었다. HDCT/autoSCT를 통해 생존이 가능했던 환자들은 주로 처음 치료 시 나이가 어려서 방사선치료를 받지 않아 재발 후에 방사선치료가 가능했던 환자이거나 재발 후 구제치료를 잘 반응하여 HDCT/autoSCT 전에 육안적인 종양이 거의 제거된 환자들이었다[10,11]. 재발 시 뇌척수 전이가 있는 환자들의 예후는 매우 불량하였다. 대한소아뇌종양학회에서 재발된 수모세포종에 대해 연속적인 HDCT/autoSCT를 시행했던 임상시험의 성적도 비슷하다[13]. 따라서 현재로서는 일부 환자에서만 HDCT/autoSCT의 효과가 확인된 상태이며 대부분의 재발된 수모세포종 환자에서는 새로운 치료적 접근이 필요하다. 재발된 원신 신경외배

**Table 1.** HDCT/autoSCT in recurrent brain tumors

Study	Eligibility	No. of patients	Pre-HDCT treatment	HDCT regimen	Outcome	Reference
Dunkel et al. (CCG)	Recurrent MB	23 MBs	Variable	CTE	3-yr EFS 34% 3-yr EFS 25% (preirradiated) 3-yr EFS 43% (not preirradiated)	[9]
Ridola et al.	Recurrent MB (not preirradiated, not metastatic)	27 MBs	Variable	BuT followed by local RT	5-yr EFS 62% 5-yr OS 69%	[10]
Shih et al. (retrospective)	Recurrent BT	27 BTs	Variable	Variable	5-yr PFS 57% (<3 yr) 5-yr PFS 5% (>3 yr)	[11]
Sung et al.	Recurrent MB/PNET	7 MBs 4 PNETs	Surgery if possible RT if possible CT: variable	1st HDCT: CyM or CTE 2nd HDCT: CTE or CyM (optional)	3-yr EFS 29% 3-yr OS 26%	[12]
Park et al. (KSPNO S-053/083)	Recurrent MB	15 MBs	Surgery if possible RT if possible CT: variable	1st HDCT: CTE 2nd HDCT: CyM	3-yr EFS 27% 3-yr OS 33%	[13]
Raghuram et al. (review)	Recurrent PNETs	46 PNETs	Variable	Variable	1-yr OS 67% (<3 yr) 1-yr OS 28% (>3 yr) 1-yr OS 55% (non-pineal) 1-yr OS 20% (pineal)	[14]

HDCT, high-dose chemotherapy; autoSCT, autologous stem cell transplantation; CCG, Children's Cancer Group; MB, medulloblastoma; CTE, carboplatin+thiotepa+etoposide; EFS, event-free survival; BuT, busulfan+thiotepa; RT, radiotherapy; OS, overall survival; BT, brain tumor; PFS, progression-free survival; PNET, primitive neuroectodermal tumor; CT, chemotherapy; CyM, cyclophosphamide+methylprednisolone; KSPNO, Korean Society of Pediatric Neuro-Oncology.

엽성 종양(primitive neuroectodermal tumor, PNET)에서 HDCT/autoSCT를 시행한 보고는 그 수가 상대적으로 적지만 그 결과는 수모세포종과 매우 비슷하다. 다만 송과선 PNET보다 비송과선 PNET의 성적이 더 양호하다는 것은 주목할 만 하다[14].

## 2) 생식세포종양

중추신경계에 발생한 생식세포종양 중 배세포종의 치료 성적은 매우 우수하다. 그러나 배세포종을 제외한 다른 생식세포종양의 경우에는 방사선치료 및 화학요법을 시행하여도 다수의 환자에서 종양이 진행하거나 재발한다. 재발 후에는 통상적인 치료방법으로는 예후가 불량하며 최근에는 HDCT/autoSCT를 재발 후 구제요법으로 시행하는 임상연구가 진행되고 있다[15]. 현재 대한소아뇌종양학회에서 재발한 생식세포종양의 구제치료로서 2회 연속으로 HDCT/autoSCT를 시행하는 다기관 임상연구를 시행하고 있다.

## 2. 영유아뇌종양

영유아는 신경계가 계속 발달하는 시기로 이 시기에 방사

선치료, 특히 뇌척수 방사선치료를 시행하면 인지기능의 장애, 신경내분비기능의 장애, 성장 장애 등 심각한 후기 부작용이 불가피하다[16-18]. 따라서 영유아뇌종양의 치료에서 방사선치료는 불가피한 경우가 아니면 어느 정도 나이가 들 때까지(예를 들어 3세 이후) 미룬다. 그러나 뇌종양의 치료에서 매우 중요한 역할을 하는 방사선치료가 지연되면 종양이 진행하거나 재발할 가능성이 크다. 또한 영유아는 장기 기능, 면역기능이 성인이나 연장아에 비해 미숙하기 때문에 화학요법 등 치료에 대한 부작용이 크다. 뿐만 아니라 같은 종양에서도 영유아에서는 종양의 악성도가 높아 진단 시 이미 전이된 경우가 많고 종양의 성장 속도도 빠른 경향이 있다. 이러한 이유들로 인해 영유아뇌종양의 예후는 연장아 뇌종양에 비해 일반적으로 매우 불량하다. 대표적인 영유아 뇌종양인 수모세포종의 경우 통상적인 치료방법으로는 장기 생존율이 25-35%에 불과하다[3-6]. 이러한 배경에서 방사선치료의 부작용을 줄이면서도 생존율을 향상시키기 위한 목적으로 HDCT/autoSCT를 시행하는 임상시험이 진행되어 왔다(Table 2) [12,19-24].

**Table 2.** HDCT/autoSCT in young children with malignant brain tumors

Study	Eligibility	No. of patients	Pre-HDCT chemotherapy	HDCT regimen	RT	Outcome	Reference
Mason et al. (Head Start I)	<6 yr	62 BTs	CT, 5 cycles	CTE	R+ at HDCT (2/62) or relapse/progression (17/62)	3-yr EFS 25% 3-yr OS 40%	[19]
Chi et al. (Head Start II)	<10 yr	21 MBs	CT including HD-MTX, 5 cycles	CTE	CSI (23.4 Gy) with focal boost For R+ at HDCT or patients > 6 yr of age	3-yr EFS 49% 3-yr OS 60%	[20]
Fangusaro et al. (Head Start I & II)	I: <6 yr II: <10 yr	43 PNETs	CT, 5 cycles with or without HD-MTX	CTE	CSI (23.4 Gy) with focal boost For R+ at HDCT or patients > 6 yr of age	5-yr EFS 39% 5-yr OS 49%	[21]
Thorarinsdottir et al.	<4 yr	15 BTs	CT, 3 cycles	CaT	R+ or M+ at diagnosis R+ at HDCT	2-yr PFS 52% 2-yr OS 72%	[22]
Sung et al.	<3 yr	7 MBs 1 PNET	CT, 2-6 cycles	1st HDCT: CyM/ CTE 2nd HDCT: CTE/ CyM/BuM (optional)	R0 M0: no RT R+: local RT 30.4 Gy M+: CSI 23.4 Gy	3-yr EFS 63% 3-yr OS 75%	[12]
Sung et al. (KSPNO S-052/082)	<3 yr	5 AEs	CT, 6 cycles	1st HDCT: CTE 2nd HDCT: CyM	R0 M0: no RT R+: local RT 30.4 Gy after 3 yr of age M+: CSI 23.4 Gy after 3 yr of age	3-yr EFS 80% 3-yr OS 100%	[23]
Park et al. (KSPNO S-052/082)	< 3 yr	9 ATRTs	CT, 6 cycles	1st HDCT: CTE 2nd HDCT: CyM	R0 M0: no RT R+: local RT 30.4 Gy after 3 yr of age M+: CSI 23.4 Gy after 3 yr of age	3-yr EFS 0% 3-yr OS 53%	[24]

HDCT, high-dose chemotherapy; autoSCT, autologous stem cell transplantation; RT, radiotherapy; BT, brain tumor; CT, chemotherapy; CTE, carboplatin+thiotepa+etoposide; R+, residual tumor; EFS, event-free survival; OS, overall survival; MB, medulloblastoma; HD-MTX, high-dose methotrexate; CSI, craniospinal irradiation; CaT, carboplatin+thiotepa; M+, leptomeningeal seeding; PFS, progression-free survival; PNET, primitive neuroectodermal tumor; CyM, cyclophosphamide+methylphenidate; R0, no residual tumor; M0, no leptomeningeal seeding; BuM, busulfan+methylphenidate; KSPNO, Korean Society of Pediatric Neuro-Oncology; AE, anaplastic ependymoma; ATRT, atypical teratoid/rhabdoid tumor.

영유아 뇌종양에서 HDCT/autoSCT를 시행한 임상연구로는 'Head Start I' 연구와 'Head Start II' 연구가 대표적이다[19-21]. Head Start I 연구에서는 5회의 관해유도 화학요법 후 1회의 HDCT/autoSCT를 시행하였고 방사선치료는 관해유도 화학요법 후에도 잔존 종양이 남아 있거나 HDCT/autoSCT 후 재발/진행하는 경우에만 시행하였는데 수모세포종의 경우 일부 환자에서만 방사선치료를 시행하였음에도 불구하고 2년 무사건 생존율이 38%로서 이전보다 향상되었다[19]. Head Start II 연구에서는 관해유도 화학요법 시 고용량의 methotrexate를 추가하였는데 수모세포종의 경우 3년 무사건 생존율이 49%로서 이전보다 한층 더 향상되었다. Head Start II 연구에서는 생존자의 2/3에서 뇌척수 방사선치료를 생략할 수 있었다[20].

최근에는 2회 이상 연속적으로 HDCT/autoSCT를 시행

하여 생존율을 더욱 향상시키려는 임상연구도 진행 중이다. Sung 등[12]은 3세 이하의 수모세포종/PNET 환자 8명을 대상으로 2회 연속으로 HDCT/autoSCT를 시행하고 방사선치료는 진단 시 수술 후 잔존종양이 있거나 뇌척수 전이가 있는 경우에만 시행하는 예비연구의 결과를 보고하였는데 8명의 환자 중 3명에서만 뇌척수 방사선치료를 시행하고도 3년 무사건 생존율이 63%에 이르렀음을 보고하였다. 이 연구를 바탕으로 현재 대한소아뇌종양학회 주관으로 영유아 뇌종양에서 수술 후 6회의 관해유도 화학요법을 시행하고 2회 연속으로 HDCT/autoSCT를 시행한 후 방사선치료는 3세 이후에 수술 후 잔존종양이 있거나 뇌척수 전이가 있었던 경우에만 시행하는 다기관 임상연구가 진행되고 있다. 최근 이 연구에 등록된 악성 상의세포종(anaplastic ependymoma) 및 atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT)

**Table 3.** HDCT/autoSCT in newly diagnosed high-risk embryonal tumors

Study	Eligibility	No. of patients	Pre-HDCT chemotherapy	RT	HDCT regimen	Outcome	Reference
Gajjar et al.	MB	AR: 86 HR: 48	None	CSI 23.4 Gy (AR) or 36-39.6 Gy (HR) Tumor bed upto 55.8 Gy	Sequential (x4): CDDP+Cy+VCR	5-yr EFS 83% (AR) 5-yr OS 85% (AR) 5-yr EFS 70% (HR) 5-yr OS 70% (HR)	[26]
Chintagumpala et al.	PNET	AR: 8 HR: 8	None	CSI 23.4 Gy (AR) or 36-39.6 Gy (HR) Tumor bed upto 55.8 Gy	Sequential (x4): CDDP+Cy+VCR	5-yr EFS 75% (AR) 5-yr OS 88% (AR) 5-yr EFS 60% (HR) 5-yr OS 58% (HR)	[27]
Sung et al.	HR MB/ PNET	4 MBs 2 PNETs	Variable	CSI 30.6-36 Gy Tumor bed upto 55.8 Gy	1st HDCT: CyM/CTE 2nd HDCT: CTE/CyM	3-yr EFS 83% 3-yr OS 83%	[12]

HDCT, high-dose chemotherapy; autoSCT, autologous stem cell transplantation; RT, radiotherapy; MB, medulloblastoma; AR, average-risk; HR, high-risk; CSI, craniospinal irradiation; CDDP, cisplatin; Cy, cyclophosphamide; VCR, vincristine; EFS, event-free survival; OS, overall survival; PNET, primitive neuroectodermal tumor; CyM, Cy+melphalan; CTE, carboplatin+thiotepa+etoposide.

**Table 4.** HDCT/autoSCT in high-grade glioma

Study	Eligibility	No. of patients	Pre-HDCT chemotherapy	HDCT regimen	RT	Outcome	Reference
Finlay et al.	Recurrent	27 (17 GMs, 10 AAs)	Variable	TE (n=11) BTE (n=5) CTE (n=11)	Variable	3-yr EFS 40% (AA) 3-yr EFS 12% (GM) 3-yr EFS 46% (non-bulky) 3-yr EFS 6% (bulky)	[28]
Grovas et al. (CCG-9922)	Newly diagnosed	11 localized GMs	None	BTE	Local RT 54 Gy from post-HDCT day 42	2-yr PFS 46%	[29]
Massimino et al.	Newly diagnosed	21 (10 GMs, 9 AAs, 2 AOs)	CT, 4 cycles	Sequential (x 2) T - T	Local RT 60 Gy from post-HDCT week 5	4-yr PFS 46% (all patients) 4-yr PFS 58% (non-GM) 4-yr PFS 20% (GM)	[30]

HDCT, high-dose chemotherapy; autoSCT, autologous stem cell transplantation; RT, radiotherapy; GM, glioblastoma multiforme; TE, thiotepa+etoposide; BTE, BCNU (carmustine)+TE; CTE, carboplatin+TE; EFS, event-free survival; AA, anaplastic astrocytoma; CCG, Children's Cancer Group; PFS, progression-free survival; AO, anaplastic oligodendroglioma; CT, chemotherapy; T, thiotepa.

환자에 대한 초기 성적이 보고되었는데 악성 상의세포종의 경우 5명의 환자 중 3명에서 뇌척수 방사선치료를 시행하지 않고도 3년 무사건 생존율이 80%였고 인지기능도 양호하였다[23]. 그러나 ATRT의 경우 대부분 관해유도 화학요법 초기에 종양이 진행하였다(3년 무사건 생존율 0%). 그러나 종양의 진행 후 방사선치료, HDCT/autoSCT를 시행하면 상당 수 환자는 구제되어 3년 생존율은 53%였다[24]. 이 결과를 바탕으로 현재 대한소아뇌종양학회에서는 ATRT 환자는 3세 이하에서도 초기에 국소 방사선치료를 시행하는 새로운 임상시험을 진행하고 있다.

아직까지 영유아 뇌종양에 대한 가장 효과적인 치료방법

에 대한 분명한 공감대는 형성되어 있지 않다. 그러나 다양한 방법으로 화학요법을 강화하여 방사선치료를 미루거나 생략하는 임상시험이 진행되고 있다. 그러나 종양이 완전히 절제되고 뇌척수 전이가 없는 환자에 대해서는 HDCT/autoSCT를 시행하지 않고 일반 화학요법을 강화하는 치료만으로도 생존율을 향상시킬 수 있다는 보고도 있다[25].

### 3. 고위험 embryonal tumor

수모세포종, PNET, ATRT 등 embryonal tumor의 통상적인 치료는 수술, 방사선치료(뇌척수 방사선치료+국소 방사선치료), 화학요법으로 이루어진다. 수모세포종의 경우



수술로 종양이 완전히 제거되고 뇌척수 전이가 없는 경우에는 통상적인 치료로도 생존율은 우수한 편이다. 그러나 수술 후 큰 잔존 종양이 남아 있는 경우, 뇌척수 전이가 있는 경우, 혹은 조직형이 anaplastic/large cell type의 수모세포종인 경우는 통상적인 치료만으로 예후가 불량하다[1-3]. PNET, ATRT의 경우에는 잔존 종양, 뇌척수 전이가 없어도 수모세포종에 비해 예후가 불량하다. 이러한 고위험군 embryonal tumor의 치료성적을 향상 시키기 위해 최근에는 HDCT/autoSCT를 시행하는 임상 시험이 진행되고 있고 고무적인 초기 성적이 보고되고 있다(Table 3).

Gajjar 등[26]은 새로 진단된 고위험군 수모세포종 환자에서 표준 방사선치료 후 중간용량(intermediate-dose) 화학요법 및 자가 조혈모세포이식을 4회 연속으로 시행하여 70%의 무사건 생존율을 보고한 바 있다. Chintagumpala 등[27]은 같은 치료 방법으로 PNET에서 68%의 5년 무사건 생존율을 보고하였다. 또한 Sung 등[12]은 고위험군 수모세포종/PNET에서 표준 방사선치료와 함께 2회 연속으로 HDCT/autoSCT를 시행하여 83%의 3년 무사건 생존율을 보고한 바 있다. 최근에는 생존율 향상뿐 아니라 뇌척수 방사선치료 용량을 줄여 방사선치료의 후기 부작용을 줄이기 위한 목적으로도 HDCT/autoSCT를 시행하는 연구가 시작되고 있다. 최근 대한소아뇌종양학회에서는 고위험군 embryonal tumor에서 생존율 향상뿐 아니라 뇌척수 방사선 용량을 줄여 후기 부작용을 줄이기 위한 목적으로 2회 연속으로 HDCT/autoSCT를 시행하는 다기관 임상연구를 시행하고 있으며 고무적인 초기 성적을 보고하고 있다.

#### 4. 고등급 교종

고등급 교종의 경우 수술, 방사선치료, 화학요법으로 치료하지만 일반적으로 예후는 매우 불량하다. 이러한 배경에서 고등급 교종에서도 HDCT/autoSCT를 시행하여 생존율을 향상시키고자 하는 다양한 임상시험이 진행되어 왔다(Table 4)[28-30]. 과거에는 주로 재발된 고등급 교종 환자들을 대상으로 하였으나 최근에는 새로 진단된 환자를 대상으로 하고 있다[30]. 그러나 고등급 교종은 기본적으로 항암제 감수성이 낮기 때문에 HDCT/autoSCT가 과연 효과적인

가에 대한 의문이 항상 제기되었으며 그 동안의 임상시험 결과도 대체로 만족스럽지 못한 경우가 많았다. 그러나 일부 연구에서는 수술적으로 잘 제거된 혹은 통상적인 화학요법에 반응하는 고등급 교종에서는 HDCT/autoSCT가 효과가 있다고 보고하고 있다. 최근에는 HDCT에 temozolomide를 추가하면 효과가 있다는 보고도 있다. 그러나 현재로서는 수술 후 잔존 종양이 큰 환자에서도 HDCT/autoSCT가 효과가 있다는 보고는 거의 없다. 수술이 불가능한 뇌간 교종에서도 HDCT/autoSCT가 시도되었지만 효과가 있다는 보고는 없다. 방사선치료 전에 HDCT/autoSCT를 시행하여 종양의 크기를 줄이고 국소 방사선치료를 시행한 후 유지 화학요법을 시행하여 양호한 생존율을 보고한 연구도 있다[30].

## 결론

고위험 혹은 재발성 소아뇌종양에서 HDCT/autoSCT를 시행하여 생존율을 향상시키거나 방사선치료를 경감하여 후기 부작용을 감소시키려는 임상시도가 다양한 종양에서, 다양한 방법으로 진행되어 왔다. 영유아 뇌종양의 경우 비교적 분명한 효과가 증명되어 이제는 표준적인 치료의 하나가 되었지만 재발된 뇌종양, 고등급 교종에서는 이식 전 치료에 잘 반응한 환자에서 부분적으로만 효과가 입증되었다. 새로 진단된 고위험 뇌종양에서는 고무적인 초기 성적이 보고되고 있으나 아직은 실험적인 임상시험의 단계여서 표준적인 치료로 전환될 수 있을지는 좀 더 지켜보아야 한다. HDCT/autoSCT는 생존율의 향상이란 측면에서 대체로 효과가 있다고 할 수 있으나 한 가지 주목해야 할 점은 HDCT/autoSCT 역시 장단기적 부작용을 초래할 수 있다는 점이다. 그러므로 어떤 뇌종양에서, 어떤 방식의 HDCT/autoSCT가 얼마나 효과가 있을지에 대해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 연구와 좀 더 긴 추적기간이 필요하다.

## Acknowledgement

This study was supported by a grant from the National R&D Program for Cancer Control, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (no. 0520300).

**핵심용어:** 뇌종양; 소아; 고용량 화학요법;  
자가 조혈모세포이식

## REFERENCES

- Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, Weston CL, Walker DA, Ellison D, Ironside J, Pizer BL, Lashford LS. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:727-734.
- Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, Richter E, Willich N, Flentje M, Berthold F, Slavic I, Wolff J, Meisner C, Wiestler O, Sorensen N, Warmuth-Metz M, Bamberg M. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in Pediatric: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:269-279.
- Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbins JA, Shurin SB, Packer RJ. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17:832-845.
- Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR, Seidel FG, Kun LE. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725-1731.
- Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P, Albright AL, Wisoff JH, Milstein JM, Allen JC, Finlay JL. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1607-1615.
- Grill J, Sainte-Rose C, Jouvot A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D, Doz F, Rialland X, Pichon F, Bertozzi AI, Chastagner P, Couanet D, Habrand JL, Raquin MA, Le Deley MC, Kalifa C, French Society of Paediatric Oncology. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005;6:573-580.
- Bouffet E, Doz F, Demaille MC, Tron P, Roche H, Plantaz D, Thyss A, Stephan JL, Lejars O, Sariban E, Buclon M, Zucker JM, Brunat-Mentigny M, Bernard JL, Gentet JC. Improving survival in recurrent medulloblastoma: earlier detection, better treatment or still an impasse? *Br J Cancer* 1998;77:1321-1326.
- Massimino M, Cohen KJ, Finlay JL. Is there a role for myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue in the management of Pediatric high-grade astrocytomas? *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:641-643.
- Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, Rosenblum M, Garvin JH Jr, Bostrom BC, Goldman S, Sender LS, Gardner SL, Li H, Allen JC, Finlay JL. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:222-228.
- Ridola V, Grill J, Doz F, Gentet JC, Frappaz D, Raquin MA, Habrand JL, Sainte-Rose C, Valteau-Couanet D, Kalifa C. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer* 2007;110:156-163.
- Shih CS, Hale GA, Gronewold L, Tong X, Laningham FH, Gilger EA, Srivastava DK, Kun LE, Gajjar A, Fouladi M. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with recurrent malignant brain tumors. *Cancer* 2008;112:1345-1353.
- Sung KW, Yoo KH, Cho EJ, Koo HH, Lim do H, Shin HJ, Ahn SD, Ra YS, Choi ES, Ghim TT. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:408-415.
- Park JE, Kang J, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Lim DH, Shin HJ, Kang HJ, Park KD, Shin HY, Kim IH, Cho BK, Im HJ, Seo JJ, Park HJ, Park BK, Ahn HS. Efficacy of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed medulloblastoma: a report on The Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology (KSPNO)-S-053 Study. *J Korean Med Sci* 2010;25:1160-1166.
- Raghuram CP, Moreno L, Zacharoulis S. Is there a role for high dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in patients with relapsed supratentorial PNET? *J Neurooncol* 2012;106:441-447.
- Bouffet E. The role of myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue in central nervous system germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:644-646.
- Fouladi M, Gilger E, Kocak M, Wallace D, Buchanan G, Reeves C, Robbins N, Merchant T, Kun LE, Khan R, Gajjar A, Mulhern R. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:7152-7160.
- Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, Yasui Y, Mertens AC, Sklar CA, Nicholson HS, Zeltzer LK, Neglia JP, Robison LL. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a Pediatric brain tumor: Pediatric cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21:3255-3261.
- Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, MacGillivray MH,

- Brecher ML, Panahon A, Gilani BB. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors: a prospective study. *Cancer* 1985;56:2189-2193.
19. Mason WP, Grovas A, Halpern S, Dunkel IJ, Garvin J, Heller G, Rosenblum M, Gardner S, Lyden D, Sands S, Puccetti D, Lindsley K, Merchant TE, O'Malley B, Bayer L, Petriccione MM, Allen J, Finlay JL. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998;16:210-221.
  20. Chi SN, Gardner SL, Levy AS, Knopp EA, Miller DC, Wisoff JH, Weiner HL, Finlay JL. Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22:4881-4887.
  21. Fangusaro J, Finlay J, Spoto R, Ji L, Saly M, Zacharoulis S, Asgharzadeh S, Abromowitch M, Olshefski R, Halpern S, Dubowy R, Comito M, Diez B, Kellie S, Hukin J, Rosenblum M, Dunkel I, Miller DC, Allen J, Gardner S. Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs): report of the Head Start I and II experience. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:312-318.
  22. Thorarinsdottir HK, Rood B, Kamani N, Lafond D, Perez-Albuern E, Loecheit B, Packer RJ, MacDonald TJ. Outcome for children <4 years of age with malignant central nervous system tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:278-284.
  23. Sung KW, Lim do H, Lee SH, Yoo KH, Koo HH, Kim JH, Suh YL, Joong YS, Shin HJ. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for anaplastic ependymoma in children younger than 3 years of age. *J Neurooncol* 2012;107:335-342.
  24. Park ES, Sung KW, Baek HJ, Park KD, Park HJ, Won SC, Lim DH, Kim HS. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *J Korean Med Sci* 2012;27:135-140.
  25. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JE, Kortmann RD, Kuehl J. Treatment of early Pediatric medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-986.
  26. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006;7:813-820.
  27. Chintagumpala M, Hassall T, Palmer S, Ashley D, Wallace D, Kasow K, Merchant TE, Krasin MJ, Dauser R, Boop F, Krance R, Woo S, Cheuk R, Lau C, Gilbertson R, Gajjar A. A pilot study of risk-adapted radiotherapy and chemotherapy in patients with supratentorial PNET. *Neuro Oncol* 2009;11:33-40.
  28. Finlay JL, Dhall G, Boyett JM, Dunkel IJ, Gardner SL, Goldman S, Yates AJ, Rosenblum MK, Stanley P, Zimmerman RA, Wallace D, Pollack IF, Packer RJ; Children's Cancer Group. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children and adolescents with recurrent malignant astrocytoma: outcome compared with conventional chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:806-811.
  29. Grovas AC, Boyett JM, Lindsley K, Rosenblum M, Yates AJ, Finlay JL. Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiopeta, and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:83-87.
  30. Massimino M, Gandola L, Luksch R, Spreafico F, Riva D, Solero C, Giangaspero F, Locatelli F, Podda M, Bozzi F, Pignoli E, Collini P, Cefalo G, Zecca M, Casanova M, Ferrari A, Terenziani M, Meazza C, Polastri D, Scaramuzza D, Ravagnani F, Fossati-Bellani F. Sequential chemotherapy, high-dose thiopeta, circulating progenitor cell rescue, and radiotherapy for Pediatric high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2005;7:41-48.



### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 재발된 뇌종양, 영유아 뇌종양, 고위험 embryonal tumor, 고등급 교종과 같이 통상적인 치료에 대한 반응이 비교적 불량한 환자군에서 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포이식 치료법의 적용에 대한 최근 연구 결과를 소개하고 있다. 각각의 질환에 따라 자가 조혈모세포이식의 효과와 한계, 그리고 향후 방향까지 잘 정리한 논문으로 일선 현장에서 이들 질환 치료에 종사하는 임상 의사들에게 매우 유용한 정보를 제공하고 있다고 생각한다.

[정리: 편집위원회]