

재발성 및 난치성 소아 고형 종양에서 Topotecan/Cyclophosphamide 구제 요법

아주대학교 의과대학 소아과학교실

김은심 · 정현주 · 박준은

Topotecan/Cyclophosphamide Salvage Chemotherapy in Children with Recurrent or Refractory Solid Tumors

Eun Sim Kim, M.D., Hyun Ju Jung, M.D. and Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: To review the effect of the topotecan/cyclophosphamide (TOPO/CPM) salvage chemotherapy in children who were treated for recurrent or refractory solid tumors in our hospital. **Methods:** We analyzed the medical records of 14 patients diagnosed with recurrent or refractory solid tumors who received TOPO/CPM salvage chemotherapy (topotecan 0.94 mg/m²/day for 4 days, cyclophosphamide 250 mg/m²/day for 5 days; modified POG 9464 protocol) at Ajou University Medical Center from January 2000 to August 2009. **Results:** Among the 14 patients, 9 were boys and 5 were girls. There were 7 cases of neuroblastoma, 2 cases of rhabdomyosarcoma, two medulloblastoma, one ependymoma, one atypical teratoid/rhabdoid tumor, and one hepatoblastoma. The median age at the time of the diagnosis was 5.3 years. The median treatment course was three, ranging from one to six courses. One of the patients achieved a complete response (CR) after 2 courses of the chemotherapy and 3 patients achieved a partial response (PR) after 2~3 courses. In the patients who achieved more than PR (28%), the clinical symptoms associated with tumor relapse such as dyspnea, abdominal pain, voiding difficulty, and bone pain disappeared. One of the patients achieved minor response and 2 have been in the stable disease state. 7 of the patients (50%) showed progression of the disease despite the salvage chemotherapy. Three of the four patients who achieved more than PR died due to tumor recurrence and one patient is alive. There were no life-threatening complications during the salvage chemotherapy. **Conclusion:** We conclude that the state more than PR is achievable with TOPO/CPM salvage chemotherapy in the children with recurrent or refractory solid tumors. But, proof that this new treatment protocol maintains the response state is required. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2009;16:122~129)

Key Words: Topotecan, Cyclophosphamide, Pediatric refractory solid tumor

책임저자 : 박준은, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교병원 소아과, 443-721
Tel: 031-219-5610, Fax: 031-219-5919
E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

서 론

지난 20년간 소아 고형종양 치료 분야에 획기

적인 발전이 있어 왔는데 여러 항암제를 병합한 치료 및 다양한 치료적 접근(multimodal approach)이 이루어지면서 약 78%에 가까운 생존율을 기록하게 되었다^{1,2)}. 그러나 진단 시 이미 진행되어 전이를 보이는 경우엔 여전히 치료 성적이 매우 저조한 상태로, 이를 개선하고자 paclitaxel, fotemustine, busulfan, mitomycin C, ifosfamide, bleomycin 등의 약제들을 이용한 연구들이 있어 왔다^{3,4)}. 이들 약제들 가운데 일부만이 실제 임상 시험에 적용되고 있는데, topoisomerase I에 대한 효소 억제제인 topotecan (TOPO)도 그 중 하나이다⁵⁾.

Pediatric Oncology Group (POG)은 재발성 및 난치성 소아 고형 종양 환자들에게 topotecan과 cyclophosphamide (CPM) 병합요법을 적용한 제 2단계 임상 연구를 진행한 결과 횡문근육종, 신경모세포종, 유잉육종, 골육종 등에서 부분 반응 이상의 치료 효과가 있었다고 보고하였다⁶⁾. 또한 POG는 재발성 및 난치성 소아 뇌종양 환아들을 대상으로 하여 topotecan만을 적용한 제 2단계 임상 연구 결과⁷⁾ 상의세포종을 포함한 일부 종양에서 안정 질환(stable disease)을 보이고 대부분 진행 질환(progressive disease)을 보였다고 보고 하였으나, topotecan과 함께 cyclophosphamide나 cisplatin 등의 병합 요법을 시행한 다른 연구들에서는 고위험성 혹은 재발성 뇌종양 환아들에서 단기 생존율이 향상되었다고 보고하였다^{8,9)}. 이러한 연구 결과들을 근거로 하여 다양한 소아 고형종양 치료에 TOPO/CPM 구제 요법을 적용하였던 본원의 임상 경험을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2009년 8월까지 고형 종양으로 아주대학교 의료원 소아 청소년과에 입원하였던 환아들 중 기존의 항암 치료 후 재발하거나 항암 치료 진행 중 질병이 진행하였던 환아들 가운데 TOPO/CPM 요법(topotecan 0.94 mg/m²/day for 4 days, cyclophosphamide 250 mg/m²/day for 5 days; modified POG 9464 protocol)을 구제 요법으로 시

행 받았던 14명의 환아들을 대상으로 의무기록을 분석하였다.

치료 반응에 대한 평가는 컴퓨터단층촬영(CT; computed tomography), 핵자기공명영상(MRI; magnetic Resonance Imaging), MIBG (iodine-131-meta-iodobenzylguanidine), 골스캔(Bone scan) 등과 같은 영상 검사 및 임상 증상을 기준으로 수행되었으며, 골수 전이가 있는 경우 골수 검사를 포함시켰다. 적어도 4주 이상 종양의 증거가 없으면서 임상 증상이 없는 경우에 완전 반응(complete response: CR)으로 정의하였으며 측정 가능한 종양 크기의 합이 처음보다 50% 이상으로 감소한 상태가 4주 이상 지속되는 경우를 부분 반응(partial response: PR)으로, 측정 가능한 종양 크기의 합이 처음보다 25~50%로 감소한 상태가 4주 이상 지속되는 경우를 미약 반응(minor response: MR)으로, 측정 가능한 종양 크기의 합이 처음보다 25% 미만으로 감소한 경우를 안정 질환(stable disease: SD)으로, 측정 가능한 종양 크기의 합이 처음보다 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 생긴 경우를 진행 질환(progressive disease: PD)으로 정의 하였다⁶⁾.

결 과

대상 환아 중 남아는 9명, 여아는 5명이었으며 처음 진단 시 이들의 평균 나이는 5.3년(범위 1.3~14.6)이었다.

신경모세포종이 7명으로 이들은 모두 진단 시 전이를 동반한 제 4병기였으며 구제 요법 이전에 항암치료, 수술적 절제, 자가 이식, 면역 치료 등¹⁰⁾의 다양한 치료적 접근 방법에 의해 3명이 완전 반응을 보였고, 2명이 부분 반응을 보였으며, 2명은 진행 질환(PD)이었다. 횡문근육종이 2명으로 이들도 제 4병기에 해당하였으며, 구제 요법 이전에 1명은 완전 반응을 보였고 1명은 부분 반응을 보였다. 수모세포종이 2명으로, 이들 중 1명은 진단 시 표준 위험군이었으나 다른 1명은 뇌척수액 내 악성 세포 양성으로 고위험군이었으며, 수술

Table 1. Patients Characteristics of Primary Tumor at Initial Diagnosis

Diagnosis	UPN	Stage at diagnosis	Treatment modalities before salvage chemotherapy & their response	
			Methods	Response
Neuroblastoma	1	IV	C, SR, APBSCT, I	CR
	2	IV	C, SR, APBSCT, I	CR
	3	IV	C, SR, APBSCT, I	CR
	4	IV	C, SR, I	PR
	5	IV	C, SR, I	PD
	6	IV	C	PD
	7	IV	C, RTx, I	PR
Rhabdomyosarcoma	8	IV	C, SR, APBSCT, I	CR
	9	IV	SR, C, RTx	PR
Medulloblastoma	10	Standard risk	SR, C, RTx	CR
	11	High risk	SR, RTx, C, APBSCT	PD
Ependymoma	12	STR, M1	SR, C, RTx	PD
Atypical teratoid/rhabdoid tumor	13	(Primary site relapsed)	SR, C	PD
Hepatoblastoma	14	IV	C, SR, TACE	PD

Abbreviations: UPN, unique patient number; STR, subtotal resection; C, chemotherapy; SR, surgical resection; APBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; I, immune therapy; RTx, radiotherapy; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; CR, complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease

후 추가적인 항암치료 및 방사선 치료를 받았으나 다시 재발한 상태였다. 상의세포종이 1명으로 구제 요법 이전에 원발 병소로 종양이 다시 발생한 상태였다. 비정형 유기형/간상 종양(ATRT)이 1명으로 수술 직후 재발하였으며, 이후 항암 치료를 진행하여도 종양이 지속적으로 커져 2차 수술 시행 받았으나 다시 종양이 생겼으며 점진적으로 크기 증가를 보이는 상태였다. 간모세포종이 1명으로 간 내 전이 병소가 새로 생기는 상태에서 구제 요법을 시행 받았다(Table 1).

대상자들은 총 47회, 약 3차(1~6차)의 TOPO/CPM 구제 요법을 시행 받았다. 1명이 2차 치료 후 완전 반응(7%)을 보였으며 2명이 3차 치료 후에, 1명이 4차 치료 후에 부분 반응(21%)을 보였다. 그러므로 부분반응 이상의 반응을 보인 경우는 4명(28%)으로 종양의 재발과 동반되어 나타난 흉수로 인한 호흡곤란 및 복수로 인한 복통, 뼈

통증, 배뇨 곤란도 함께 소실되었다. 1명이 3차 구제 요법 후에 미약 반응(MR)을 보였고, 2명이 2차 치료 후에 안정 질환 상태를 보였다. 7명의 환자(50%)은 아무런 치료 효과를 보이지 않았다(Table 2).

부분 반응(PR) 이상을 보였던 4명의 환자들 중 완전 반응을 보였던 횡문근육종 환아 1명은 TOPO/CPM 구제 요법 2회 시행 후 원발 부위 완전 절제 수술 및 추가적인 항암 치료 받았으나 구제 요법 종료 후 6개월 만에 재발하였고 구제 요법 시작 일로부터 24개월 만에 사망하였으며, 부분 반응을 보인 신경모세포종 환아 3명 중 1명은 3차 시행 후 부분 반응 확인되었고 최종 6차까지 시행 받는 동안 부분 반응 유지 되었으나 TOPO/CPM 구제 요법 종료 2개월 후 다시 재발하였고 구제 요법 시작일로부터 12개월 만에 사망하였으며, 1명은 TOPO/CPM 구제 요법 3회 시행 후 부분 반응

확인 되었으나 6차 시행 직후 MIBG상 다발성 골전이 보여 다른 항암 요법으로 치료 받았으나 반

Table 2. Response of Recurrent or Refractory Solid Tumor to TOPO/CPM Salvage Chemotherapy

UPN	No of courses received & response		Event after SC
	No.	Response	
1	3, 6	PR, PR	PD
2	3, 6	PR, PD	PD
3	4	PR	PR (<CR)
4	2	SD	SD
5	4	PD	PD
6	3	PD	PD
7	4	PD	PD
8	2	CR	Recurrence
9	5	PD	PD
10	3, 5	MR, PD	CR→Recurrence
11	1	PD	PD
12	2	SD	SD
13	1	PD	PD
14	2	PD	PD

Abbreviations: Topo, topotecan; CPM, cyclophosphamide; UPN, unique patient number; No, number; SC, salvage chemotherapy; CR, complete remission; PR, partial remission; MR, minor response; SD, stable disease; PD, progressive disease

응 보이지 않아 TOPO/CPM 구제 요법 시작일로부터 26개월 만에 사망하였으며, 1명은 구제 요법 이후 부분 반응이 지속되는 상태로 현재 완치를 위한 고용량 항암 치료 위해 동종 조혈모세포 이식을 앞두고 있다(Table 3). 중간 평가 상 일시적으로 미약 반응을 보였던 환자도 고용량 항암 치료 후 자가 골수 이식 치료 받았으나 전이 병변이 커지면서 전신 상태 악화되어 사망하였다. 안정 질환을 보인 환자들 중 1명은 타 병원으로 전원된 상태로 현재 생존이 확인되었으며, 다른 1명은 정위적 방사선 치료 및 감마 나이프 수술 등을 추가로 시행 받은 후 현재까지도 안정 질환 상태로 생존해 있다(Table 3).

시행된 총 47회의 TOPO/CPM 항암 구제 요법 중 중증 중성구 감소증은 총 41회(87%)에서 관찰되었다. 환자들은 항암 종료일로부터 평균 5일에 심한 중성구 감소증(절대 중성구 수 <500/ μ L)을 보였으며, 절대 중성구 수 500/ μ L 이상으로 회복되기까지 평균 5일간 G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)를 몸무게(kilogram) 당 5 microgram으로 투여 받았다(Table 4). 심한 중성구 감소를 보이는 기간 동안 발열이 있었던 경우는 총 5회(10%)였으며, 이 중 3회(6%)는 임상 증상을 동반하지 않은 단순 발열이었으며, 1회는 말초 혈액 배양 검사 상 *S. epidermidis*가 동정된 균혈증을

Table 3. Temporal Response and Outcome of the Patients responding to TOPO/CPM Salvage Chemotherapy

UPN	Max response to CPM/Topo	Response duration (months)	Outcome/Additional Tx
1	PR	12	DOD/Chemo (irinotecan & vincristine)
2	PR	26	DOD/Chemo (HD cisplatin & VP-16)
3	PR	5+	AWD/Conditioning for allo-BMT
4	SD	70+	AWD/unknown
8	CR	24	DOD/SR (primaty site), chemo (ICE)
10	MR	13	DOD/Chemo (HD CPM, topotecan, VCR), auto-PBSCT
12	SD	58+	AWD/SRS, gamma knife surgery

Abbreviations: Topo, topotecan; CPM, cyclophosphamide; CR, complete remission; PR, partial remission; MR, minor response; SD, stable disease; DOD, died of disease; HD, high dose; AWD, alive with disease; BMT, bone marrow transplantation; SR, surgical resection; ICE, ifosfamide, cisplatin, etoposide; VCR, vincristine; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; SRS, stereotaxic radiosurgery

Table 4. Severe Neutropenia (ANC < 500/ μ L) & Mean Days of G-CSF Administration after Topo/CPM Salvage Chemotherapy

UPN	No. of courses resulted in severe neutropenia/ No. of received courses	Mean days (total days) of G-CSF administration
1	3/6	5 (14)
2	6/6	3 (19)
3	4/4	8 (30)
4	2/2	7 (13)
5	4/4	5 (18)
6	3/3	6 (19)
7	3/4	1 (4)
8	2/2	4 (8)
9	3/5	3 (10)
10	5/5	2 (10)
11	1/1	7 (7)
12	2/2	6 (11)
13	1/1	6 (6)
14	2/2	1 (1)
Total	41/47	64/170
Mean	3 (3)	5 (121)

Abbreviations: G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; ANC, absolute neutrophil count

보였고, 1회는 항문 주위 염증이 심해지면서 전신 상태가 악화되어 임상적으로 패혈증이 의심되는 상태였으나 적절한 항생제 치료 및 G-CSF를 투여 받고 회복되었다. 발열 지속 기간은 평균 4일(총 20일)이었다.

고 찰

Camptothecin으로부터 유도된 topotecan은 Topoisomerase I에 대한 효소 억제제이다. Topoisomerase I은 DNA 합성 과정에서 외가닥을 끊어서 초회전 된 DNA를 풀어 DNA 복제가 가능하도록 형태학전 변화를 일으킨다. Topotecan은 topoisomerase I과 공유결합을 형성하여 그 작용을 방해하여¹¹⁾, 복제 분지(replication fork)가 제대로 진행하지 못하여 충돌이 있게 되고 비가역적 DNA

손상이 초래되어 세포사가 일어난다⁵⁾. Cyclophosphamide는 DNA 사슬 간 결합을 형성시키는 알킬화 화합물로 항암 치료에 대한 실험실 및 생체 실험에서 topoisomerase I 효소 억제제와 알킬화 약물(alkylating agent)을 같이 투여하는 경우 상승 효과(synergic effect)가 있었다는 연구 보고들이 있었다^{12,13)}. Coggins 등¹⁴⁾은 쥐를 이용한 실험에서 알킬화 약물을 먼저 투여하고 이어서 topotecan을 투여하는 병행요법에서 topoisomerase I 효소 억제 작용이 더 크게 나타났다고 보고하였다. 그 이전에 대해서는 먼저 투여된 알킬화 약물이 free 3' phosphate group을 많이 형성시키고, 연이어 투여된 topotecan이 효소 및 free 3' phosphate group으로 구성되어 있는 topoisomerase 부착 부위에 결합하는 것으로 설명하고 있다⁵⁾.

POG는 재발성 및 난치성 소아 고형 종양 환아들에게 TOPO/CPM 구제 요법을 적용한 제 2단계 임상 연구를 시행하였는데 cyclophosphamide를 250 mg/m²/dose로 1회 투여한 후에 topotecan을 0.75 mg/m²/dose로 투여하였다. 각각의 약제는 30분씩 정주되었고, 하루 1회씩 5일간 투여되었다⁶⁾. 횡문근육종, 신경모세포종, 유잉육종, 골육종 환아들이 부분 반응 이상을 보였으며, 앞에서 언급한 질환 외에 간모세포종, 인후두암, 연조직육종 등에서 혼합반응 및 안정질환을 보였으며, 완전 반응이 2명(2%), 부분 반응이 23명(28%), 혼합반응 및 안정질환이 23명(28%)이었다고 보고하였다. 또한 topotecan 단독으로 항암 치료를 진행했던 이전의 연구 결과와 비교했을 때, 항암 효과가 월등히 나아졌다고 보고하였는데 topotecan만 투여 받았던 37명의 신경모세포종 환아 중 부분 반응 이상을 보인 환아는 2명(5%)이었으나 TOPO/CPM 병합 투여 시엔 13명의 환아들 중 6명(46%)에서 부분 반응 이상을 보였고 횡문근육종 환아들에게 topotecan만 투여한 경우 아무도 부분 반응 이상을 보이지 않았으나, TOPO/CPM을 투여한 경우엔 15명의 환아들 중 10명(67%)이 부분 반응 이상을 보였다. 유잉육종의 경우는 topotecan만 투여한 경우 29명 중 2명(7%)에서, TOPO/CPM을 투여한 경우

는 17명 중 6명(35%)에서 부분 반응 이상을 보였고, 이중 2명이 완전 반응(12%)을 보였다⁶⁾. 이러한 연구 결과를 바탕으로 Hunold 등⁵⁾이 재발성 및 난치성 유잉육종 환자 54명을 대상으로 동일한 TOPO/CPM 구제 요법을 적용한 결과, 부분 반응 이상이 총 24명(44.4%)이었고 이중 완전 반응이 19명(35%)이었다고 보고하여 POG 연구 결과보다 더 좋은 치료 성적을 보여 주었다.

저자들은 topotecan을 환자에게 적용할 때 드는 비용 및 환자들에게 부과되는 경제적인 상황을 감안하여 투여일 수를 줄이고자 POG에서 사용하였던 방법인 5일간 투여된 총량을 4일로 나누어서 하루에 0.94 mg/m²/dose로 4일간 투여하였고, cyclophosphamide은 그대로 5일간 투여하였으며, cyclophosphamide를 30분간 투여한 후 연이어 topotecan을 30분간 투여하였다. 결과는 부분 반응 이상이 4명(28%)으로, 횡문근육종 환자 1명(7%)에서 완전 반응을 보였고 신경모세포종 환자 3명(21%)에서 부분 반응을 보였다. 앞에서 언급한 POG 연구에서는 유잉육종에서만 완전 반응이 있었고, 횡문근육종에서는 부분반응이 67%나 되었으나 완전 반응까지 이른 경우는 없었다. 그러나 이 연구에서 1명의 횡문근육종 환자에서 완전 반응을 확인할 수 있었다. 그러나 부분 반응 이상을 보였던 환자 4명 중 3명에서 결국은 진행 질환이 되었는데, 이는 TOPO/CPM 용법 이후에 관해 유지를 위한 다른 추가적인 치료법이 필요하다는 것을 시사한다. 본 연구에서 미약 반응은 수모세포종 환자 1명에서 관찰되었고, 질환이 안정된 경우는 신경모세포종 환자 1명과 상의세포종 환자 1명에서 관찰되었다. 질환이 안정되었던 2명의 환자는 현재 살아있으나, TOPO/CPM 요법을 시행 받은 후에도 다른 항암요법을 추가 치료를 받았기 때문에 구제 요법이 이들의 최종 생존에 기여했는지 여부는 정확히 알 수 없다.

Topotecan의 주된 약물 부작용은 골수억제, 오심, 구토, 점막염 등으로 cyclophosphamide과 병용 투여 시 이들 부작용이 보다 심화될 가능성이 있다¹⁵⁾. 본원에서 시행한 47회의 구제 요법 중, 심한

오심이 1회에서 관찰되었으나 대체로 아무런 문제없이 항암 치료가 진행되었다. 다만, 항암 종료 일로부터 평균 5일에 절대호중구수가 500/ μ L 미만인 심한 중증 중성구 감소증이 있었고, 총 47회의 구제 요법 중 41회(87%)에 걸쳐 관찰되었다. 이 결과는, POG 제 2단계 임상 연구에서 총 307회의 항암 요법 중 106회(53%)에서 중증 중성구 감소증이 있었다는 보고와는 큰 차이를 보인다. 이는 POG 연구에서는 중성구 수와 상관없이 항암제 투여 종료 후 1일째부터 절대 중성구 수가 1,500/ μ L가 되는 날까지 G-CSF를 투여하였기 때문인 것으로 생각된다. Simon 등¹⁵⁾은 재발성 신경모세포종 환자 40명을 세 그룹으로 나누어 topotecan (schedule A; 1.0 mg/m²/day for 5 days, 30-minute-infusion, schedule B; 0.7 mg/m²/day for 7 days, continuous infusion, schedule C; 1.0 mg/m²/day for 7 days, continuous infusion)의 투여 방법 및 용량만 달리한 topotecan/etoposide 구제 요법을 적용한 결과, 반응을 평가할 수 있는 39명의 환자 중 부분 반응 이상이 17명(47%)이었다고 보고하여, topotecan이 포함된 다른 병합 요법도 구제 요법으로 효과가 있음을 보여 주었다. 이 연구에서 세 그룹 간에 중성구 감소가 나타났던 빈도수의 차이는 보이지 않았으나 중성구 감소 지속 기간 및 중성구 감소에 의한 발열 빈도수는 schedule C 투여 군에서 의미 있게 높았다고 보고하였다. 이는 1일 투여량이나 투여 방법보다는 1회 항암 요법 기간 동안 투여된 topotecan 총량이 중성구 감소 지속 기간 및 중성구 감소에 의한 발열 빈도수와 관계된다는 것을 보여 준다. 이 결과에 의하여 저자들은 topotecan을 0.94 mg/m²/dose로 4일간 투여하였을 때의 중성구 감소와 관련한 빈도수, 지속 기간, 발열 회수 결과는 0.75 mg/m²/dose로 5일간 투여했을 경우에도 거의 동일한 결과를 얻었을 것이라고 생각하여서 topotecan을 4일간 투여하는 방법을 사용하였다.

결론적으로, 본원에서 치료했던 14명의 환자들의 의무기록을 분석해 본 결과 소아의 다양한 재발성 및 난치성 고형 종양에서 치료 관련 사망 없

이 TOPO/CPM 구제 요법을 시행할 수 있었고, 부분 반응 이상의 반응을 유도할 수 있다는 것을 확인하였다. 그러나 대부분 치료 효과가 유지되지 않으므로 TOPO/CPM 병합 요법 이후에 관해를 유지시켜 줄 수 있는 새로운 요법에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목적: 소아 고형 종양의 치료 시 재발하거나 치료에 반응하지 않고 진행되는 종양의 치료로 Camptothecin 일종의 약제인 topotecan에 대한 임상 시험들이 시도되고 있다. 이에 본원에서 TOPO/CPM 구제 요법으로 시행 받았던 환아들의 치료 경험을 살펴보고자 하였다.

방법: 2000년 1월부터 2009년 8월까지 고형종양으로 아주대학교 의료원 소아청소년과에 입원했던 환아들 중, 기존의 항암치료 중 재발하거나 질병이 진행되는 환아들을 TOPO/CPM 요법(topotecan 0.94 mg/m²/day for 4 days, Cyclophosphamide 250 mg/m²/day for 5 days; modified POG 9464 protocol)을 구제요법으로 시행 받았던 14명의 환아들을 대상으로 의무 기록을 분석하였다.

결과: 대상 환아 중 남아는 9명이고 여아는 5명이었으며, 처음 진단 시 이들의 평균 나이는 5.3년이였다. 신경모세포종이 7명, 횡문근육종이 2명, 수모세포종이 2명, 상의세포종이 1명, 간아세포종이 1명, 거대 비정형 기형/횡문양종이 1명이였다. 이들은 평균적으로 3차의 TOPO/CPM 구제 요법을 시행 받았다. 1명이 구제요법 2차 후 완전 반응을 보였으며, 3명이 2~3차 구제 요법 후 부분 반응을 보여서 부분 반응 이상 보인 경우는 4명으로 28%였다. 1명이 미약 반응을 보였고, 2명이 안정 질환 상태를 보였다. 7명의 환아는 아무런 치료 효과가 없었다(50%). 부분 반응 이상을 보였던 4명의 환아 중 3명은 결국 원발 종양이 재발하여 사망하였으며, 1명은 부분 반응이 지속되는 상태로 완치를 위한 고용량 항암치료 위해 골수 이식을 앞두고 있다. TOPO/CPM 구제 요법의

로 인한 합병증으로 사망한 경우는 없었다.

결론: 소아의 다양한 재발성 및 난치성 고형종양에서 치료 관련 사망 없이 TOPO/CPM 구제 요법을 시행할 수 있었고, 부분 반응 이상의 치료 효과를 기대할 수 있다는 것을 확인하였다. 그러나 대부분 관해가 유지되지 않으므로 TOPO/CPM 구제 요법 이후에 관해를 유지시킬 수 있는 추가적인 항암 요법에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Vasudevan V, Cheung MC, Yang R, Zhuge Y, Fischer AC, Koniaris LG, et al. Pediatric solid tumors and second malignancies: characteristics and survival Outcomes. *J Surg Res* 2009;154:1-6
2. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Swift P, 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
3. Choi SH, Tsuchida Y, Kamii Y, Yang HW, Komuro H, Makino S. Effects of paclitaxel, fotemustine, irinotecan, mitomycin C, ifosfamide and bleomycin on a highly malignant xeno-transplanted neuroblastoma. *Cancer J* 1996;9:323-8
4. Ikeda H, Tsuchida Y, Wu J, Suzuki N, Kuroiwa M, Choi SH, et al. Antitumor effects of fotemustine and busulfan against a human neuroblastoma xenograft. *Oncol Rep* 2000;7:1265-8
5. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:795-800
6. Saylor RL 3rd, Stine KC, Sullivan J, Kepner JL, Wall DA, Bernstein ML, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463-9
7. Kadota RP, Stewart CF, Horn M, Kuttesch JF, Burger PC, Kepner JL, et al. Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors- a pediatric oncology group phase II study. *J Neurooncol* 1999;43:43-7

8. Strother D, Ashley D, Kellie SJ, Patel A, Jones-Wallace D, Thompson S, et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem-cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 2001;19:2696-704
9. Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, Fouladi M, Broniscer A, Merchant TE, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1491-9
10. Bowen KA, Chung DH. Recent advances in neuroblastoma. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:350-6
11. Tsuchida Y, Shitara T. Topotecan and irinotecan in the treatment of pediatric solid tumors. *Curr Ped Rev* 2005;1:55-61
12. Kauffmann SH, Preereboom D, Buckwalter CA, Svingen PA, Grochow LB, Donehower RC, et al. Cytotoxic effects of topotecan combined with various anticancer agents in human cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:734-41
13. Miller AA, Hargis JB, Lilenbaum RC, Fields SZ, Rosner GL, Schilsky RL. Phase I study of topotecan and cisplatin in patients with advanced solid tumors: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 1994;12:2743-50
14. Coggins CA, Elion GB, Houghton PJ, Hare CB, Keir S, Colvin OM, et al. Enhancement of irinotecan (CPT-11) activity against central nervous system tumor xenografts by alkylating agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;41:485-490
15. Simon T, Längler A, Harnischmacher U, Frühwald MC, Jorch N, Claviez A, et al. Topotecan and etoposide in the treatment of relapsed high-risk neuroblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:653-61