

진단 시 1세 이하인 신경모세포종 환자의 치료성적

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, 소아외과*, 흉부외과†, 방사선종양학과‡

서정민 · 이상구 · 유건희 · 성기웅 · 구흥회 · 김주연 · 조은주 · 이석구* · 김진국† · 임도훈‡

= Abstract =

Outcome of patients with neuroblastoma aged less than 1 year at diagnosis

Jung Min Suh, M.D., Sang Goo Lee, M.D., Keon Hee Yoo, M.D., Ki Woong Sung, M.D., Hong Hoe Koo, M.D., Ju Youn Kim, R.N., Eun Joo Cho, R.N., Suk Koo Lee, M.D.*, Jhingook Kim, M.D.† and Do Hoon Lim, M.D.‡

Department of Pediatrics, Pediatric Surgery*, Thoracic Surgery†, Radiation Oncology‡, Samsung Medical Center Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The purpose of this study was to evaluate the clinical characteristics and outcomes of patients with neuroblastoma aged less than 1 year.**Methods :** From January 1997 to December 2007, 41 patients aged less than 1 year were diagnosed with neuroblastoma. Patients were divided into 3 risk groups according to the stage of the disease and *Nmyc* amplification. Low-risk patients underwent surgery with (stage 2) or without (stage 1) short-term chemotherapy. Intermediate-risk patients underwent chemotherapy and surgery with or without local radiation therapy. High-risk patients underwent chemotherapy, surgery, radiation therapy, and high-dose chemotherapy/autologous stem cell rescue (HDCT/ASCR).**Results :** While tumor relapse occurred in only 1 patient, 7 patients died of treatment-related toxicities. Causes of treatment-related death included infection during conventional chemotherapy in 5 patients and acute myocarditis during HDCT/ASCR in 2 patients. The overall 5-year survival (\pm standard error) and 5-year event-free survival (EFS) rates after diagnosis for all 41 patients were $82.8 \pm 5.9\%$ and $80.0 \pm 6.3\%$ respectively, with a median follow-up of 58 (9-137) months. The 5-year EFS rates for low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients were 100%, $68.4 \pm 10.8\%$ and $66.7 \pm 19.3\%$ respectively.**Conclusion :** Increased efforts to reduce infection-associated toxicity deaths during conventional chemotherapy are needed to further improve the survival of patients with neuroblastoma aged less than 1 year. (Korean J Pediatr 2009; 52: 93-98)**Key Words :** Neuroblastoma, Prognosis

서 론

신경모세포종은 소아기에서 가장 흔한 두개 외 고형종양이다¹⁾. 신경모세포종의 예후를 결정하는 요인으로는 진단을 받은 당시의 나이, 전이여부, 종양세포 DNA의 고배수성 여부, *N-myc* 유전자의 증폭 여부, 1번 염색체 단완의 결실 여부 그리고 Shimada 병리 분류 등이 있다²⁻¹¹⁾. 진단 시 나이가 1세 이하인 경우는 1세 이상인 경우에 비해 일반적으로 예후가 좋은 것으로 알려져 있으나^{5, 12-14)} 1세 이하라도 *N-myc* 유전자가 양성, 진행된 병기 등 고위험 요소가 있으면 예후가 상대적으로 불량하므로

여러 위험요소를 고려하여 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 나누어^{5, 13)} 치료 방법을 다르게 한다. 저위험군 환자는 수술만 시행하거나 수술 후 단기간 화학요법을 시행하며, 중간위험군에서는 수술, 화학요법, 필요 시 방사선 치료를 시행하며 고위험군에서는 통상적인 치료 후 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포 이식을 시행하는 것이 표준적인 치료방법이다^{5, 13, 15, 16)}. London 등¹⁷⁾의 보고에 의하면 새로 진단된 신경모세포종 환자 중에서 진단 시 나이가 1세 이하인 경우가 37%로서 국내에는 매년 약 70-100명의 신경모세포종 환자가 발생하므로¹⁸⁾ 이중 1세 이하 환자는 매년 25-35명 정도일 것으로 추정된다. 그러나 지금까지 국내에서 진단 시 1세 이하 신경모세포종 환자들의 임상적인 특징과 치료성적에 대한 보고는 없다. 따라서 본 연구에서는 진단 시 1세 이하인 신경모세포종 환자들의 임상적 특징을 알아보고, 이들의 치료 성적을 보고하고자 하였다.

Received : 8 August 2008, Revised : 2 September 2008.

Accepted : 15 September 2008

Address for correspondence : Ki Woong Sung, MD.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-Dong, Gangnam-Gu, Seoul, Korea 135-710

Tel : +82.2-3410-3529, Fax : +82.2-3410-0043

Email : kwsped@skku.edu

대상 및 방법

1. 대상

1997년 1월부터 2007년 12월까지 삼성서울병원 소아청소년과에서 새로 진단된 신경모세포종 환자 중 진단 시 나이가 1세 이하인 환자를 대상으로 하였다. 타원에서 진단을 받고, 치료를 하던 중에 전원된 환자들은 대상에서 제외하였다.

2. 진단 시 평가

종양조직 생검으로 종양 세포를 확인하거나, 골수에 종양 세포가 전이되어 있으면서 소변의 vanillylmandelic acid (VMA)가 증가되어 있으면 신경모세포종으로 진단하였다. 종양의 전이 정도를 파악하기 위해서 전산화단층촬영, technetium-99 뼈 스캔, 양쪽 골반의 골수 천자와 골수 생검, 그리고 iodine-131 혹은 123-metaiodobenzylguanidine scan을 시행하였다. 병기분류는 국제분류법(International Neuroblastoma Staging System, INSS)을 사용하였다. *N-myc* 유전자의 증폭 수는 Southern blot analysis나 정량 역전사 중합효소연쇄반응(quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction)을 통해서 평가하였다. *N-myc* 유전자 copy 수가 3 이상인 경우 증폭된 것으로 간주하였다. 또한 진단 받은 모든 환자의 혈청 lactate dehydrogenase (LDH), ferritin, neuron-specific enolase (NSE) 그리고 24시간 소변의 VMA를 측정하였다.

3. 치료 방법

환자들은 병기와 *N-myc* 유전자의 증폭 여부에 따라서 치료를 다르게 하였다(Table 1). 저위험군 중 1병기 환자들은 수술만

시행하였고, 2병기 환자들은 수술 후 단기간 화학요법을 시행하였다. 중간위험군 환자들은 수술 전 화학요법, 수술, 수술 후 화학요법을 시행하였다. 연구 초기(1997년 1월-2003년 12월에 진단)에는 종양의 완전 절제가 불가능한 경우에만 원발 부위에 방사선 치료를 시행하였으나 연구 후기(2004년 1월 이후에 진단)에 모든 중간위험군 환자들에게 국소 방사선 치료를 시행하였다. 중간위험군 환자들에서 통상적인 화학요법 및 수술을 시행한 후에도 큰 잔존 종양이 남아 있을 경우에는 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식을 시행하였다. 고위험군 환자들은 모두 수술 전 화학요법, 수술, 수술 후 화학요법을 시행한 후 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식을 시행하였다¹⁶⁾. 연구 초기에는 수술 후 잔존 종양이 있는 경우에만 원발 부위에 방사선 치료를 시행하였으나 연구 후기에 모든 고위험군 환자들에게 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식 후에 국소 방사선 치료를 시행하였다. 화학요법이 종결된 후 재발을 줄이기 위해 중간위험군 환자와 고위험군 환자는 분화요법으로 13-*cis*-retinoic acid를 일반 화학요법의 종결 혹은 고용량 화학요법의 종결 후 1년까지 사용하였다. 125 mg/m²의 13-*cis*-retinoic acid를 2주간 사용 후 2주간 휴식하는 방법으로 총 10-12회 사용하였다. 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식을 시행한 경우에는 이식 후 혈소판이 수혈 없이 50×10⁹/L에 이르면 Interleukin-2를 이용한 면역요법을 시작하였다. 2×10⁶ U/m²/day 용량으로 매 4주마다 5일 동안 피하 주사하였다. Interleukin-2와 13-*cis*-retinoic acid를 병용한 경우에는 13-*cis*-retinoic acid의 첫 투여일은 Interleukin-2의 첫 투여일과 같게 하였다¹⁶⁾.

4. 통계

전체 생존율과 무사건 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였다. 사건은 재발과 사망으로 정의하였다. 생존율은 Log-

Table 1. Treatment Plan

Risk-group	Risk factors	Preoperative chemotherapy	Postoperative chemotherapy	Local radiation	High-dose chemotherapy/ Autologous stem cell rescue
Low	Stage 1 and 2, any <i>N-myc</i>	Not done	Stage 1: None Stage 2: CEDC×5* or CEDC×3+ICE×3†	Not done	Not done
Intermediate	Stage 3, <i>N-myc</i> nonamplified Stage 4, <i>N-myc</i> nonamplified	CEDC×5* or CEDC×3+ICE×3†	CEDC×7* or CEDC×3+ICE×3†	If residual gross tumor after surgery* or regardless of residual tumor†	Only if gross tumor persisted or tumor relapsed
High	Stage 3, <i>N-myc</i> amplified Stage 4, <i>N-myc</i> amplified	CEDC×5* or CEDC×3+ICE×3†	CEDC×1-3* or CEDC×2+ICE×1†	If residual gross tumor after surgery* or regardless of residual tumor†	In all patients

CEDC, cisplatin 60 mg/m²/day on day 0, etoposide 100 mg/m²/day on days 2 and 5, doxorubicin 30 mg/m²/day on day 2 and cyclophosphamide 30 mg/kg/day on days 3 and 4; ICE, ifosfamide 1,200 mg/m²/day on days 0-4, carboplatin 400 mg/m²/day on days 0 and 1 and etoposide 100 mg/m²/day on days 0-4.

*During the early period of study (diagnosis until December 2003), the CEDC regimen was used as the primary treatment

†In the late period (diagnosis from January 2004), alternating CEDC and ICE regimens were used

rank test로 비교하였으며 *P*값이 0.05 미만일 때 의미있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자들은 모두 41명으로 남자가 23명(56.1%), 여자가 18명(43.9%)이었다. 종양의 원발 부위는 복부가 33명(80.5%)으로 가장 많았으며, 흉부와 경부는 각각 6명(14.6%)과 2명(4.9%)이었다. 진단 시 1병기 환자가 8명(19.5%), 2병기 환자가 7명(17.1%), 3병기 환자가 13명(31.7%), 4병기가 12명(29.3%), 그리고 4S병기가 1명(2.4%)이었다. *N-myc* 유전자의 증폭이 있었던 경우가 10명(24.4%), 없었던 경우가 30명(73.2%)였으며, 검사를 하지 못한 경우가 1명(2.4%)이었다. Shimada 병리 분류상 favorable인 경우가 27명(65.9%), unfavorable인 경우가 13명(31.7%)이었고 1명은 조직이 충분하지 않아서 Shimada 병리 분류가 불가능하였다. 병기와 *N-myc* 증폭 여부를 기준으로 위험군을 분류하면 저위험군 15명(36.6%), 중간위험군 20명(48.8%), 고위험군 환자는 6명(14.6%)이었다(Table 2). 대상 환자들의 혈청 LDH, ferritin, NSE 및 24시간 소변 VMA의 중앙값(범위)은 각각 821.5 (424-2,583) IU/mL, 73.5 (9.8-859.5) ng/mL, 24.7 (8.2-709) ng/mL 그리고 3.5 (0.1-48.1) mg/day였다.

2. 치료

저위험군 중에서 1병기 환자 8명은 수술만 시행하였다. 저위험군 중에서 2병기 환자 7명은 수술 후 단기간 화학요법을 시행하였다. 중간위험군 환자에서 수술과 화학요법만 시행한 환자는 11명이었으며 수술, 화학요법 및 방사선 치료를 시행한 경우는 2명이었다. 수술 후 잔존 종양이 있어서 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식을 시행한 경우가 7명이었다. 6명의 고위험군 환자 중 5명의 환자들은 통상적인 화학요법, 수술, 방사선 치료 후에 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식을 시행하였고 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식을 거부한 1명은 중간위험군의 치료를 시행하였다.

3. 치료 결과

총 41명의 환자 중 1명에서 종양이 재발하였으며, 7명이 치료 독성으로 사망하여 현재 총 33명이 무사건 생존하고 있으며 이들의 정중 관찰기간은 진단 후 58개월(9-137개월)이다. 치료 독성으로 사망한 7명 중 5명이 감염으로 사망하였는데 이들 중 3명이 중간위험군에 해당하는 환자였으며 2명이 고위험군에 해당하는 환자였다. 감염 외 다른 원인으로 사망한 2명은 모두 중간위험군 환자로 고용량 화학요법을 시행하던 중 발생한 급성 심근염으로 사망하였다. 감염으로 사망한 5명 중 한 명은 *coagulase negative Streptococcus*에 의한 폐혈증으로 사망하였고,

다른 4명은 호흡기 감염에 의한 급성호흡곤란증후군으로 사망하였는데, *Streptococcus pneumoniae*, adenovirus, cytomegalovirus 감염으로 증명되었으며, 한 명은 임상양상으로 미루어 바이러스에 의한 급성호흡곤란증후군을 추정되었다. 한편 중간위험군 환자 1명에서는 수술 후 화학요법을 시행하던 중 종양이 재발하였으며 재발 후 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식을 시행하고 현재 66개월 동안 재발이 없는 상태로 관찰 중이다. 대상 환자 41명의 진단 후 5년 전체 생존율(±표준오차)은 82.8±5.9%였으며, 독성 사망과 재발을 사건으로 정의하였을 때 진단 후

Table 2. Characteristics of Patients

	No. of patients (%)
Sex	
Female	18 (43.9)
	12 (46.2%)
Male	23 (56.1)
	14 (53.8%)
	0.681
Tumor site	
Abdomen	33 (80.5)
Chest	6 (14.6)
Neck	2 (4.9)
INSS stage	
1	8 (19.5)
2	7 (17.1)
3	13 (31.7)
	17 (65.4%)
4	12 (29.3)
4S	1 (2.4)
<i>N-myc</i>	
Nonamplified (≥3 copies)	30 (73.2)
ccopies	23 (95.8%)
Amplified (<3 copies)	10 (24.4)
	1 (4.2%)
	<0.001
Undetermined	1 (2.4)
	2
Shimada pathology	
Favorable	27 (65.9)
	11 (56.0%)
Unfavorable	13 (31.7)
	10 (44.0%)
	0.279
Undetermined	1 (2.4)
	1
Risk-group	
Low	15 (36.6)
	9 (34.6%)
Intermediate	20 (48.8)
	8 (30.8%)
High	6 (14.6)
	9 (34.6)
	0.026

Abbreviation : INSS, international neuroblastoma staging system

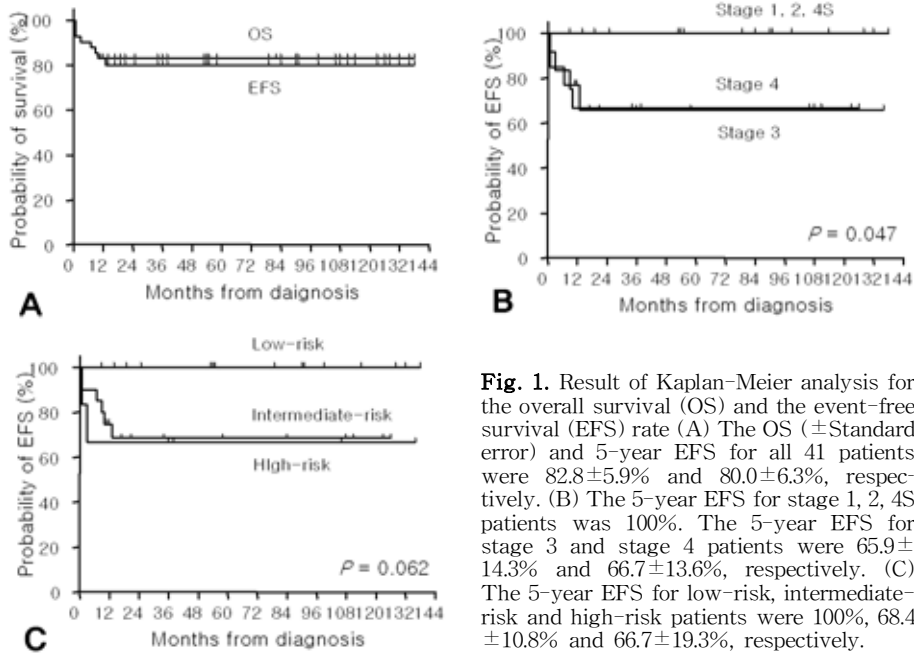


Fig. 1. Result of Kaplan-Meier analysis for the overall survival (OS) and the event-free survival (EFS) rate (A) The OS (\pm Standard error) and 5-year EFS for all 41 patients were $82.8 \pm 5.9\%$ and $80.0 \pm 6.3\%$, respectively. (B) The 5-year EFS for stage 1, 2, 4S patients was 100%. The 5-year EFS for stage 3 and stage 4 patients were $65.9 \pm 14.3\%$ and $66.7 \pm 13.6\%$, respectively. (C) The 5-year EFS for low-risk, intermediate-risk and high-risk patients were 100%, $68.4 \pm 10.8\%$ and $66.7 \pm 19.3\%$, respectively.

5년 무사건 생존율은 $80.0 \pm 6.3\%$ 였다(Fig. 1A). 생존율을 병기별로 비교하였을 때 1, 2, 4S병기의 5년 무사건 생존율은 100%였으며 3병기와 4병기의 5년 무사건 생존율은 각각 $65.9 \pm 14.3\%$, $66.7 \pm 13.6\%$ 이었다(P -value=0.047, Fig. 1B). 생존율을 위험군별로 비교하였을 때 저위험군, 중간위험군, 고위험군의 5년 무사건 생존율은 각각 100%, $68.4 \pm 10.8\%$, $66.7 \pm 19.3\%$ 이었다(P -value=0.062, Fig. 1C).

고찰

신경모세포종은 1세 이하에서 진단된 경우에 예후가 비교적 양호한 것으로 알려져 있지만^{5, 12-14}, *N-myc* 유전자가 양성이거나 혹은 진행된 병기 등의 고위험군 요소가 있으면 1세 이하라도 예후가 불량하다. 그러므로 위험군에 따라서 치료방법을 다르게 하여 치료 성적을 향상시키려는 노력이 지속되고 있다. 국내에서도 이러한 배경으로 신경모세포종의 치료가 시행되고 있지만, 지금까지 1세 이하 신경모세포종의 임상적 특징 및 치료 성적에 대한 국내 보고가 없었다. 그래서 본 연구에서는 1세 이하에서 진단된 신경모세포종 환자들의 임상적 특징 및 치료 성적을 보고하고자 하였다.

London 등¹⁷은 신경모세포종의 진단 당시의 나이가 1세 이하인 경우 무사건 생존율을 83%로 보고하였는데 본 연구의 결과인 80.0%와 큰 차이를 보이지 않는다. 또한 Perez 등¹⁹과 Matthay 등²⁰의 보고에 의하면 1세 이하의 신경모세포종 환자 중 1, 2병기 환자들의 무사건 생존율은 98% 이상으로 본 연구의 결과인 100%와 큰 차이를 보이지 않는다. 본 연구의 4병기 환자의 무사건 생존율도 Schmidt 등¹³의 1세 이하의 무사건 생존율 보고 결

과인 63%와 큰 차이가 없으며, 1세 이상의 4병기 환자들에 비해 치료 성적이 양호하다¹⁶.

이와 같이 치료성적을 보면 1, 2병기 및 4병기의 치료 성적은 비교적 만족스럽지만 3병기 치료 성적이 4병기와 차이가 없으며 이와 같은 맥락에서 저위험군과 고위험군의 치료 성적은 비교적 만족스럽지만 중간위험군의 치료 성적이 고위험군과 차이가 없다. 이러한 현상은 3병기 혹은 중간위험군 환자에서 5명이 치료 중 독성으로 사망하였기 때문으로 생긴 것으로 판단된다. 이것은 같은 기간 삼성서울병원에서 진단된 1세 이상 신경모세포종 환자 중 중간위험군에 속하는 13명의 치료 결과에서 통상적인 화학요법 중 독성사망은 단 한 명도 없었던 것에 비해 매우 높은 비율이다. 이러한 결과를 볼 때, 진단 시 1세 이하인 신경모세포종 환자의 치료 성적을 향상시키기 위해서 독성 사망의 빈도를 줄여야 함을 알 수 있다. 독성 사망의 주 원인은 치료 중 감염으로 인한 사망이었으며, 감염으로 인하여 사망한 환자 5명 중 3명이 3개월 이하의 환자였다. 그러므로 독성 사망을 줄이기 위해서 1세 이하의 환자, 특히 3개월 이하의 환자들에서 감염에 대한 관리를 철저히 해야 함을 알 수 있다. 영아들은 면역력이 약하여 감염에 쉽게 노출되며, 기도 내경이 작아 호흡기 감염 시에 폐쇄성 호흡질환을 유발하기 쉽고, 호흡부전이 쉽게 올 수 있다²¹. 본 연구에서도 감염으로 인한 사망 5명 중 4명의 사망 원인이 급성 호흡곤란증후군이었다. 그러므로 진단 시 1세 이하 신경모세포종의 치료에 있어서 호흡기 감염의 예방을 위해 세심한 주의를 기울여야 하며, 호흡기 증상이 있을 경우에 좀 더 적극적인 치료가 필요하다.

통상적으로 치료의 강도는 치료로 인해 발생하는 독성과 치료로 인해 기대되는 생존율의 향상이 균형을 이루었을 때 적절하다

고 판단한다. 이러한 측면에서 본 연구에서 전체 환자 중 재발이 1명 밖에 없으면서 독성으로 인한 사망이 7명인 것으로 보아 본 연구에서 사용된 치료 방법이 필요 이상으로 강한 치료 방법이었을 개연성이 있다. 즉 필요 이상으로 강한 치료로 인해서 감염이나 심근염 등의 독성 사망의 빈도가 높아졌을 가능성이 있으며 특히 중간위험군의 치료에서 독성 사망이 많았던 것을 고려할 때 중간위험군의 치료 방법을 좀 더 개선해야 할 필요가 있을 것으로 사료된다. 치료 독성을 줄이기 위해서는 항암제의 용량을 기존보다 줄이는 방법이 있으며 화학요법의 기간을 줄여서 독성을 줄이는 방법도 고려할 수 있다. 항암제 용량 감량하거나 치료기간을 줄이는 등 재발이 증가하지 않는 범위 내에서 독성을 최소화하는 새로운 치료법의 개발이 필요하며 이에 대해서는 앞으로 추가적인 연구와 노력이 있어야 할 것이다.

진단 시 1세 이하인 신경모세포종 환자들의 치료 성적을 더욱 향상시키기 위해서는 감염에 대한 철저한 관리와 예방이 필요하며, 독성 사망을 감소시키기 위한 새로운 치료법의 개발이 필요하다고 사료된다.

요 약

목적 : 진단 시 1세 이하인 신경모세포종 환자들의 임상적 특징을 알아보고, 이들의 치료 성적을 보고하고자 하였다.

방법 : 1997년 1월부터 2007년 12월까지 삼성서울병원 소아청소년과에서 새로 진단된 신경모세포종 환자 중 진단 시 나이가 1세 이하인 환자를 연구대상으로 하였다. 저위험군 중 1명기 환자들은 수술만 하였고, 2명기 환자들은 수술 후 단기간 화학요법을 시행하였다. 중간위험군 환자들은 수술 전 화학요법을 시행한 후 종양제거 수술과 수술 후 화학요법, 그리고 필요시 방사선 치료를 시행하였다. 중간위험군 환자에서는 통상적인 항암치료를 한 후에도 큰 잔존 종양이 있을 경우 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식을 시행하였다. 고위험군 환자들은 통상적인 치료를 시행한 후 고용량 화학요법 및 자가조혈모세포이식, 면역요법과 분화요법 등 강력한 항암치료를 시행하였다.

결과 : 총 41명의 환자 중에서 1명에서 종양이 재발하였으며, 7명이 치료 독성으로 사망하였다. 5명의 환자가 통상적인 화학치료 중 감염으로 사망하였으며 이들 중 4명이 급성호흡곤란증후군으로 사망하였다. 그리고 2명의 환자가 고용량 화학 치료 및 자가조혈모세포이식을 하던 중 급성 심근염으로 사망하였다. 대상환자 41명의 진단 후 5년 전체 생존율(±표준오차)은 82.8±5.9%였고 독성 사망과 재발을 사건으로 정의하였을 때 진단 후 5년 무사건 생존율은 80.0±6.3%였으며 정중 추적관찰 기간은 58개월이다. 생존율을 위험군 별로 비교하였을 때 저위험군, 중간위험군, 고위험군의 5년 무사건 생존율은 각각 100%, 68.4±10.8%, 66.7±19.3%였다.

결론 : 진단 시 1세 이하인 신경모세포종 환자들의 치료 성적을 더욱 향상시키기 위해서는 감염에 대한 철저한 관리와 예방이

필요하며, 독성 사망을 감소시키기 위한 새로운 치료법의 개발이 필요하다고 사료된다.

References

- 1) Miller RW, Young JL, Jr., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75:395-405.
- 2) Shimada H, Chatten J, Newton WA, Jr, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:405-16.
- 3) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364-72.
- 4) Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313:1111-6.
- 5) Matthay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1256-64.
- 6) Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, Douglass EC, Castleberry RP, Bowman LC, et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9:581-91.
- 7) Look AT, Hayes FA, Nitschke R, McWilliams NB, Green AA. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N Engl J Med* 1984;311:231-5.
- 8) Joshi VV, Cantor AB, Brodeur GM, Look AT, Shuster JJ, Altshuler G, et al. Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma. A study of histologic grade, DNA index, N-myc gene copy number, and lactic dehydrogenase in patients in the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1993;71:3173-81.
- 9) Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, Anderson J, Hann HW. Prognostic factor in neuroblastoma. *Cancer* 1987;59:1853-9.
- 10) Coldman AJ, Fryer CJ, Elwood JM, Sonley MJ. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis. *Cancer* 1980;46:1896-901.
- 11) Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 1984;224:1121-4.
- 12) Kretschmar CS, Frantz CN, Rosen EM, Cassidy JR, Levey R, Sallan SE. Improved prognosis for infants with stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1984;2:799-803.
- 13) Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Gerbing RB, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1260-8.
- 14) Nickerson HJ, Nesbit ME, Grosfeld JL, Baehner RL, Sather H, Hammond D. Comparison of stage IV and IV-S neuroblastoma in the first year of life. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:

- 261-8.
- 15) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, 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.
 - 16) Sung KW, Lee SH, Yoo KH, Jung HL, Cho EJ, Koo HH, 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.
 - 17) London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6459-65.
 - 18) Annual Report of the Korea Central Cancer Registry 1998-2002. [cited 2008 Aug 1]. Available from: http://ncc.re.kr/manage/manage03_03.jsp.
 - 19) Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:18-26.
 - 20) Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, Haase GM, Hammond GD. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989;7:236-44.
 - 21) Kliegaman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of pediatrics*. 18 ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:1619-730.