

소아 신경아세포종의 병합요법 치료의 효과에 관한 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 치료방사선과학교실¹, 외과학교실²
비뇨기과학교실³, 병리학교실⁴, 흉부외과학교실⁵, 연세 암센터⁶

유철주 · 서창옥¹ · 황의호² · 최승강³

정우희⁴ · 홍승록⁵ · 김병수⁶

= Abstract =

The Results of Multimodality Treatment in Neuroblastoma

Chuhl-Joo Lyu, M.D., Chang Ok Suh, M.D.¹, Eui Ho Hwang, M.D.², Seung Kang Choi, M.D.³

Woo-Hee Jung, M.D.⁴, Sung Nok Hong, M.D.⁵ and Byung Soo Kim, M.D.⁶

Department of Pediatrics, Radiation Oncology¹, General Surgery²
Urology³, Pathology⁴, Cardiothoracic Surgery⁵, Yonsei Cancer Center⁶,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The treatment results for 35 patients with neuroblastoma seen at the Yonsei Cancer Center from 1986 to 1990 were analyzed. Patients were treated with a combination of surgery, radiation therapy and chemotherapy depending on stage and age.

The distribution of patients according to Evans staging system were 3, 2, 12, 17 cases of Stage I, II, III and IV, respectively. Two-year-survival rate of Stage III was 41.3% and Stage IV 19.1%. Stage IV disease, a group for which currently available therapy cures only a small proportion of patients.

We conclude that early diagnosis and better approaches will be necessary to cure more neuroblastoma patients with Stage IV disease.

Key Words: Neuroblastoma, Multimodality treatment

서 론

신경아세포종은 자율신경계에서 발생하는 종양으로 소아에서 중추신경계 종양 다음으로 흔한 고형종양이다. 매우 특징있는 종양으로, 자연적으로 퇴화되어 없어질 수 있으며 어떤 요인에 의해서 분화되어 양성으로 변화되기도 한다. 또한 진단 당시 연령이 병의 예후에 매우 중요하여 많이 퍼져있어도 1세 이전인 경우 예후가 좋다. 지난 수십년간 소아 종양의 치료에는 획기적인 발전이 있어 급성 림프구성 백혈병이나 Wilms 종양은 완치율이 상당히 높아졌으나, 신경아

세포종은 상대적으로 치료성적이 좋지않고 생존율도 아직 낮은 상태이다.

현재 외국에서는 이 종양의 완치율을 높이기 위해 여러 약제의 복합화학요법이 시도되고 있으며 조기발견을 위한 집단검진까지도 시행되고 있는 실정이다. 본원 암센터에서도 수술, 항암화학요법 및 방사선요법을 사용하여 완치율을 향상시키기위해 노력하고 있다. 본 논문은 1986년 1월부터 1990년 12월까지 세브란스병원 암센터 소아과에 내원하여 치료를 받았던 신경아세포종 환아를 대상으로 하여 임상적인 특성을 살펴보고 병합요법 치료의 결과를 분석하여 보았다.

*본 논문은 1990년도 연세대학교 의과대학 연구강사 연구비로 이루어 졌음.

대상 및 방법

대상환아는 1986년 1월부터 1990년 12월까지 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원 연세 암센터 소아과에 내원하여 신경아세포종으로 확진받은 환아 35명을 대상으로 하였다. 35예중 2예는 조직학적 유형상 신경절 신경아세포종 환아였다.

진단방법으로는 이학적 소견과 흉부, 복부 및 골 X-선 촬영, 골수 천자, 소변내 catecholamine 측정, 병리조직학적 검사를 시행하였고 이외에 정맥내 신우 조영 촬영, 골 동위원소 주사도 시행하였다.

치료는 병기와 나이에 따라 수술, 방사선치료 및 항암화학요법 중 단독 혹은 병합요법 치료를 시행하였다. 치료에 사용한 항암제로는 Vincristine, Cyclophosphamide, Adriamycin 혹은 Cisplatin, Etoposide, Nitrogen mustard, DTIC 등이었다.

모든 환아에서 진단 당시 연령 및 성별분포, 병기분포, 종양의 원발부위와 전이부위, 치료방법과 치료효과를 분석하였다. 병기분류는 Evans 분류법¹⁾으로 하였다. 생존율 및 생존곡선은 Kaplan-Meier방법을 사용하여 구하였다. 사망 혹은 추적관찰 종료일은 1991년 2월 28일까지의 기간을 생존기간으로 하였다.

결 과

총 35예중 남아가 18예, 여아가 17예 였다. 연령분

포는 2개월부터 13년 4개월까지 였으며 평균 연령은 3년 1개월 $\pm$ 33개월(평균 $\pm$ 표준편차)이었다. 연령 및 성별분포는 Fig. 1과 같다.

진단당시의 병기분포는 제 IV기가 제일 많아 17예로 48.6%나 되었다. 제 III기는 34.3%였고 제 IV-S기도 1예 있었다(Table 1).

종양의 원발부위는 복부가 27예로 77.2%를 차지하였다. 그중 부신에서 생긴 경우가 54.3%로 전체의 반수가 넘었다. 이외에 종격동과 골반강이 각각 11.4%를 차지하였다(Table 2).

총 35예중 전이가 있었던 18예의 전이 부위를 보면 뼈가 72.2%로 가장 많았으며, 골수가 38.9%, 원위 임파절이 16.7% 였으며 이외 간, 안와, 폐, 중추 신경계 등이 있었다(Table 3).

Table 4는 전체 환아중 진단만 받고 모든 치료를 포기하였던 2예를 제외한 총 33예의 치료방법을 표시

Table 1. Stage distribution at diagnosis

Stage	No. of cases	%
I	3	8.6
II	2	5.7
III	12	34.3
IV	17	48.6
IV-S	1	2.8
Total	35	100.0

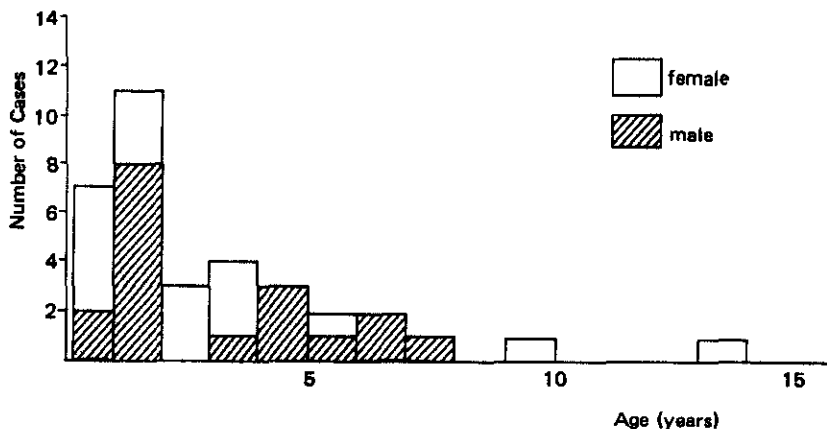


Fig. 1. Number of cases by age.

Table 2. Distribution of primary site at diagnosis

Site	No. of cases (%)
Neck	0
Mediastinum	4 (11.4)
Abdomen	
Adrenal	19 (54.3)
Non-adrenal	8 (22.9)
Pelvic	4 (11.4)
Total	35 (100.0)

Table 3. Sites of metastases of 18 patients with Stage IV and IV-S at diagnosis

Sites	No. of cases (%)
Bone	13 (72.2)
Bone marrow	7 (38.9)
Distant LN	3 (16.7)
Liver	3 (16.7)
Orbit	3 (16.7)
Lung	3 (16.7)
CNS	2 (11.1)
Kidney	1 (5.6)
Subcutaneous tissue	1 (5.6)

하였다. 항암화학요법만을 받은 경우와 항암화학요법과 증상완화 목적을 위한 방사선치료만 받은 경우가 21예나 되는 것은 처음 진단당시 병기가 많이 진행되어 있어 수술이 불가능하였던 경우가 대부분으로 항암화학요법 도중 치료를 포기한 경우도 상당수 포함되어 있으며, 또한 항암화학요법에 반응이 없어 병이 진행되어 더 이상의 수술적 제거나 치료목적의 방사선요법이 불가능한 경우가 포함되어 있다.

생존율은 Fig. 2에서 보는 바와 같이 제 III기의 2년 생존율은 41.3%였고, 제 IV기인 경우는 19.1%였다. 제 I 기, 제 II 기, 제 IV-S기는 환자수가 많지 않아 평가하기 곤란하였다.

Table 4. Methods of treatment on 33 patients

Treatment	No. of cases
Op only	3
Op + ChemoTx	2
Op + RT (curative)	3
ChemoTx	17
ChemoTx + RT (curative)	1
ChemoTx + RT (palliative)	4
Op + ChemoTx + RT	3
Total	33

* Op : Operation ChemoTx : Chemotherapy
RT : Radiation therapy

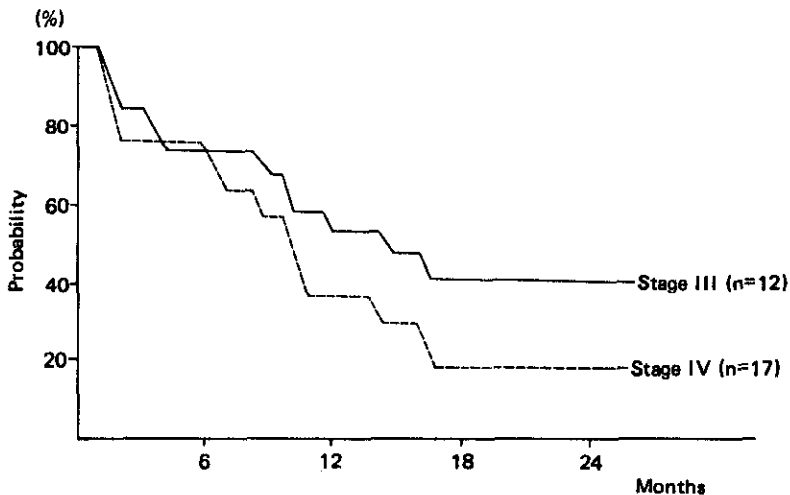


Fig. 2. Survival of the patients of stage III and IV.

고 안

신경아세포종은 신경통의 원시세포에서 기원하는 종양으로, 소아에서는 중추신경계를 제외한 고형종양 중 가장 많은 빈도를 차지하고 있으며, 1세 미만의 영아에서는 다른 종양과 비교하여 월등히 높은 빈도를 보여 전체 종양의 약 50%를 차지한다¹⁾. 미국에서 발생 빈도는 백인 소아 100만명당 9.6명, 흑인 소아 100만명당 7.6명으로 보고 되고 있다²⁾. 우리나라에서는 발생 빈도에 대한 조사는 없으나, 1987년 1년동안 36개 수련병원 소아과에 입원한 종양 환자중 6.2%를 차지하였다³⁾.

그러나 실제 발생 빈도는 이보다 훨씬 높아서, 다른 원인으로 사망하는 영아를 부검한 결과 우연히 발견되어지는 신경아세포종이 실제로 진행되어지는 발생률보다 약 40배 정도 많다⁴⁾. 즉 실제로 진행되어지는 신경아세포종 보다 월등히 많은 수가 자연적으로 분화되거나 퇴화되어 없어지는 것을 알 수 있다. 또한 최근의 보고에 의하면 재태기 37주 이전의 미숙아에서는 신경아세포종의 발생빈도가 비교적 적고, 만삭 저체중아에서는 발생빈도가 높은 것을 보고, 재태기 마지막 4주동안의 자궁내에서 태아발육과 종양 발생 요인 간에 어떤 관계가 있으리란 추측도 있다^{5,6)}.

Kinnier-Wilson 등⁷⁾에 의하면 평균 진단 연령이 만 2세로 되어 있으나, 본 연구결과는 만 3년 1개월로, 이 질환의 가장 중요한 예후인자인 진단당시 연령이 우리나라에서 높은 것을 보아 치료에 큰 난점이 있는 것을 미루어 짐작할 수 있고, 같은 치료를 하여도 치료성적이 좋지 않을 것을 예측할 수 있다. 우리나라에서도 특히 이 질환의 조기 발견이 강조되어야 할 것으로 생각된다.

신경아세포종은 교감신경절이 존재하는 어느곳에나 발생할 수 있다. 원발부위중 가장 흔한 곳은 부신으로 40%, 부신 이외의 복부에서 생긴 경우가 25%이며, 이외 흉부 15%, 경부 5%, 골반강이 5%라고 한다⁸⁾. 본 연구결과도 비슷한 빈도를 보였으며 부신이 54.3%로 조금 많았고 골반강도 11.4%로 조금 많았으며 경부에서 생긴 경우는 없었다. 1세 미만의 영아에서는 원발부위가 상기 빈도와 차이가 있어 부신에서 생기는 경우와 흉부에서 생기는 경우가 각각

36.7%, 33%로 거의 비슷한 결과를 보인다고 한다⁸⁾. 그러나 본 연구에서는 1세 미만 환아가 7예 밖에 되지 않아 평가하기 곤란하였으며, 특별히 1세 이후 환아와 비교하여 차이를 보이지 않았다.

전이는 주로 뼈, 임파절, 간, 골수, 피하조직 등에서 볼 수 있으며, 타 종양에 비해 진단당시에 이미 전이되어 있는 수가 많다. 본 연구 결과 뼈에 전이가 제일 많았으며(72.2%), 골수(38.9%) 순이었고, 이외에 원위 임파절, 간, 안와, 폐, 중추신경계 등이 있었다(Table 3).

병기분류로 본 연구에서는 Evans 분류⁹⁾를 사용하였다. 현재 가장 많이 사용되어지는 분류법이기도 하지만 종양이 국소 임파절에 전이가 되어 있느냐에 대한 여부와 종양의 절제가 어느정도 완벽하게 되었는지에 대한 사항이 포함되어 있지 않아 Pediatric Oncology Group (POG)에서는 다른 병기 분류를 사용하고 있다¹⁰⁾. 그러나 그후 Brodeur 등¹¹⁾이 이러한 분류법상의 차이점을 서로 보완하여 공동으로 International Neuroblastoma Staging System을 발표하였으므로 어떤 분류법을 사용하든 종음지에 대해서는 좀 더 연구가 필요하리라 생각되어 진다.

신경아세포종의 치료도 타 종양과 마찬가지로 병합요법을 실시하고 있다. 우선 수술적 제거는 진단과 함께 치료를 하는 목적이 있다. 그러나 수술을 결정하기 전 종양이 국소적인 것인지 혹은 전신에 퍼져 있는 것인지를 확실히 구분하여야 한다. 왜냐하면 전신에 퍼져있는 경우 진단을 목적으로 하는 원발부위의 수술적 제거는 치료에 큰 의미가 없기 때문이다. 수술로는 초기에 수술하는 방법 혹은 항암화학요법이나 방사선 치료후에 수술(이차적 수술)을 하는 방법이 있다. 초기에 수술하는 경우는 완전 절제를 하는 것이 중요하며 완전절제가 불가능한 경우 최대한 많이 제거하여 주어야 한다. 또한 전이가 의심되는 부분과 임파절을 떼어내어 병기분류를 확실히 하도록 하여야 한다. 이차적 수술을 시행하는 것은 치료의 효과 판정을 하거나 혹은 남아있는 부위를 절제하기 위한 목적으로 시행한다.

신경아세포종은 방사선에 민감한 종양중 하나이다. 그러나 진단당시 종양이 몸에 퍼져있는 경우가 많으므로 시행하는데 어려움이 있고 또한 국소적으로 국한된 경우는 수술만 하거나 혹은 수술후 단기간 항암

화학요법으로 완치 가능하므로 방사선치료가 많이 시행되지 않는다. 또한 제 III기인 경우 수술과 항암화학요법 치료에 방사선치료를 추가하면 완치율이 높아지느냐에 대해서는 확실치 않다. 그러나 종양으로 인한 척수압박이나 안와를 침범하여 시력 상실이 존재하는 상황에서는 방사선 치료가 매우 효과적이다. 또한 뼈에 침범한 경우 통증을 완화시키는 목적으로도 사용되어 진다.

항암화학요법은 신경아세포종에서 가장 중요한 치료법이다. 현재까지 여러 약제와 여러 투여 방법이 시행되어 지고 있다^{12,13)}. 종양이 국한되어 있는 경우와 1세 미만 환아에서 전신에 퍼져 있는 경우에는 매우 높은 완치율을 보인다. 그러나 1세 이후의 소아 환아에서 병이 많이 진행된 경우나 절제 불가능한 경우 항암화학요법을 실시하면 많은 환아에서 효과가 있으나 최종적으로 완치를 기대하기는 힘들다¹²⁾. 이와같이 제 IV기 까지 진행된 경우는 완치율이 매우 낮아, 강력한 약제를 사용하는 방법도 시도되어지나 이런 약제 사용으로 인한 독성도 심각하므로 신중히 고려하여야 한다.

본 연구에서 제 III기 환자의 2년 생존율이 41.3%였고, 제 IV기인 경우 19.1%로 외국에 비해 좋은 성적은 못 되나 우리나라의 경제적 여건, 의료 현실, 보호자의 인식부족과 치료 포기 등으로 생존율이 낮아졌을 가능성이 있으며 진단의 지연으로 병이 많이 진행되어 치료에 임하게 되는 것도 큰 요인으로 작용했으리라 생각되어 진다. 그러므로 이 종양의 완치율을 높이기 위해서는 조기진단이 중요하며, 또한 새로운 치료 방침이 필요하다.

이 질환의 예후에 관계되는 요소로는 가장 중요한 것이 진단 당시의 연령과 병기이며, 이외에 병리조직학적 소견, neuron specific enolase (NSE) 치, 혈중 ferritin 치, 소변 VMA/HVA의 비 등이 관계되며 최근에는 N-myc 유전자 증폭수와 종양세포내 DNA 양이 예후에 관계된다고 보고되고 있다¹⁴⁾.

결 론

1986년 1월부터 1990년 12월까지 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원 연세 암센터 소아과에서 진단 및 치료한 신경아세포종 환자 35명을 대상으로 다음

과 같은 결과를 얻었다.

1) 진단당시 나이는 2개월부터 13년 4개월까지로 평균 연령은 3년 1개월±33개월 (평균±표준편차)이었다.

2) 대상환아의 병기는 Evans 분류로 제 I기가 3명, 제 II기가 2명, 제 III기가 12명(34.3%), 제 IV기가 17명(48.6%)이었으며 제 IV-S기는 1명 이었다.

3) 진단 당시 종양의 원발부위는 부신에서 생긴 경우가 19예로 54.3%, 부신을 제외한 복부가 8예(22.9%)였으며, 이외 종격동과 골반강이 각각 4예로 11.4%를 차지하였다.

4) 총 35예중 전이가 있었던 18예의 전이 부위를 보면, 뼈가 72.2%로 가장 많았으며, 골수가 38.9%, 원위 임파절이 16.7%였으며 이외 간, 안와, 폐, 중추신경계 등이 있었다.

5) 제 III기 환자의 2년 생존율은 41.3%였고, 제 IV기인 경우는 19.1%였다.

REFERENCES

- 1) Gale G, D'Angio G, Uri A, Chatten J, Koop CE: *Cancer in neonates: The experience at Children's Hospital of Philadelphia. Pediatrics* 70:409-413, 1982
- 2) *tumors in U.S. Children. J Pediatr* 86:254-258, 1975
- 3) 대한소아과학회 통계위원회: 소아과 입원환자 질병에 관한 통계적 관찰 (1987). 소아과 32:885-896, 1989
- 4) Beckwith JB, Perrin EV: *In situ neuroblastoma; a contribution to the natural history of neural crest tumors. Am J Pathol* 43:1089-1104, 1963
- 5) Johnson CC, Spitz MR: *Neuroblastoma: Case control analysis of birth characteristics. JNCI* 74:789-792, 1985
- 6) Johnson CC, Spitz MR: *Prematurity and risk of childhood cancer (letter). JNCI* 76:2, 1986
- 7) Kinnier-Wilson LM, Draper GJ: *Neuroblastoma, its natural history and prognosis: A study of 487 cases. Br Med J* 3:301-307, 1974
- 8) Pizzo PA, Poplack DG: *Principles and practice of pediatric oncology. 2:607-622, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1989*
- 9) Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J: *A proposed staging for children with neuroblastoma. Cancer* 27:

- 374-378, 1971
- 10) Hayes FA, Green A, Hustu HO, Kumar M: *Surgicopathologic staging of neuroblastoma: Prognostic significance of regional lymph node metastases. J Pediatr* **102**:59-62, 1983
- 11) Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, Bernardi BD, Evans AE, Favrot M, Freeman AI, Haase G, Hartmann O, Hayes FA, Helson L, Kemshead J, Lampert F, Ninane J, Ohkawa H, Philip T, Pinkerton CR, Pritchard J, Sawada T, Siegel S, Smith EI, Tsuchida Y, Voute PA: *International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. J Clin Oncol* **6**:1874-1881, 1988
- 12) Rosen EM, Cassady JR, Frantz CN, Kretschmar C, Levey R, Sallan SE: *Neuroblastoma: The Joint Center for Radiation Therapy/ Dana-Farber Cancer Institute/ Children's Hospital experience. J Clin Oncol* **2**:719-732, 1984
- 13) Kushner BH, Helson L: *Coordinated use of sequentially escalated cyclophosphamide and cell-cycle-specific chemotherapy (N4SE Protocol) for advanced neuroblastoma: Experience with 100 patients. J Clin Oncol* **5**:1746-1751, 1987
- 14) Taylor SR, Locker J: *A comparative analysis of nuclear DNA content and N-myc gene amplification in neuroblastoma. Cancer* **65**:1360-1366, 1990