신경모세포종의 임상적 고찰

연세대학교 의과대학 외과학교실

김태진 · 최승훈 · 황의호

=Abstract=

Clinical Analysis of Neuroblastoma

Tae Jin Kim, M.D., Seung Hoon Choi, M.D., Eui Ho Hwang, M.D.

Division of Pediatric Surgery, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea

Neuroblastoma is a solid tumor derived from neural crest cells of the sympathetic nervous system. It is the most common extracranial solid tumor in children. Although it has the highest rate of spontaneous regression, it has a bad prognosis. Recent reports indicate a much improved outcomes utilizing the multitreatment approaches and early diagnosis as a result of patient screening. We have studied 42 patients managed in the last decade at the Severance and Yongdong Severance Hospitals. The patients were followed until January 1998 and analyzed in terms of age, sex, admission period, stage, diagnostic studies, clinical symptoms, physical findings, operative time, treatment modalities, and survival rate. Twenty eight patients underwent operative procedures, 16 patients had postoperative chemotherapy, and 19 patients had preoperative chemotherapy. Sexual difference was 1.33:1 in favor of males, and 43 % of patients were under one year of age. The patients were initially diagnosed as a result of symptoms and signs. An abdominal mass was the most common clinical finding. Eighty six percent of the patients were in advanced stages (>Stage III of INSS). The 2 year survival rate was 59.2 % and the 5 year survival rate was 29.6 %.

Index Words : *Neuroblastoma, Chemotherapy*

서 론

신경모세포종은 교감신경에서 발생하는 악성 종양으로 부신수질이나 교감신경절에서 발생하며, 소아에서 보는 가장 흔한 악성 종양 중의 하나로서, 백혈병, 중추신경계 종양, 림프종 다음으로 빈도가 높으며 전체 소아암의 8-10 %를 차지한다, 이는 두개강내 종양 이외의 가장 흔한 고형 암이다[1-3]. 발생빈도는 매년 약 100만 명 중 8.7명[2]이며, 10세 이후에는 드물다. 이 종양의 발

Correspondence ; Seung Hoon Choi, M.D., *Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Kangnam-Ku, Seoul 135-270, Korea*

생은 주로 5세 이하(90 %), 특히 1세 미만에서 많고 남녀의 비율의 1.3:1로 보고되고 있다[1]. 발생은 약 70 %가 복강 내이며 그 중 반이 부신 수질에서 기인하며, 그 밖에 흉곽내, 경부, 비부, 두개골 내에서 발생한다. 신경모세포종은 다양한 임상적 특성을 보여주고 있다, 자연퇴화 현상을 나타내는 종양으로서 전체 신경모세포종의 8 %가 자연퇴화하며, 주로 Stage I 이나 IV-S 의 1세 미만의 어린이에 주로 일어난다. 진단시 여러곳에 퍼져있는 경우가 50 % 이상이며[4], 전이의 진행정도가 매우 빠른 경우도 많아, 예후가 가장 나쁜 암 중 하나이다[5].

신경모세포종의 치료는 다른 종양의 경우처럼 수술과 방사선 요법과 화학 요법이 사용되고 있으나 진단시 진행된 경우가 많아 모든 치료법을 동원하여도 장기 생존율이 낮은 질환이다. 국내에서는 한 치료기관에서 경험한 례가 그리 많지 않기 때문에 발표된 것이 많지 않은 실정이다. 이에 저자들은 과거 10년간 치료한 42례의 임상적 분석을 통하여 이 질환의 임상 양상과 치료방법 및 예후에 관하여 고찰하였다.

대상 및 방법

1987년 1월 1일부터 1997년 12월 31일까지 만 11년간 연세대학교 의과대학 세브란스 병원과 영동세브란스 병원에 입원하여 치료를 받은 42명의 환자를 대상으로 연령 분포, 남녀 비, 입원기간, 주증상, 증상 발현 기간, 이학적 소견, 진단적 검사, 최종적인 병기, 수술 시간, 수술전 및 수술후 화학 요법, 생존율 등에 대하여 1998년 1월을 기준으로 분석 하였으며 추적 관찰 기간은 최단 1개월에서 최장 9년 이었다. 수술은 28례에서 시행하였으며 수술 전 화학요법은 19례에서 시행하였고 수술후 화학요법은 16례에서 시행하였다. 생존률의 추적조사는 병력기록을 조사하고 개인별로 전화인터뷰로 시행하였다.

결 과

1. 연령 분포 및 남녀 비

연령별 분포로는 1개월 미만이 1례, 3개월 미만이 2례, 6개월 미만이 5례, 1세 미만이 10례, 3세 미만이 8례, 5세 미만이 9례, 10세 미만이 5례 였고, 10세 이상이 2례 였다. 즉 6개월 미만이 19 %, 이중 남자는 24명 이었고 여자는 18명으로 남녀의 비는 1.33:1 이었다.

2. 주증상

내원 당시 주된 임상 증상으로는 복부 종괴 10례, 복부 동통 10례, 설사가 3례, 경부종괴 가 3례였고, 복부 팽만, 발열, 상기도 감염증, 안부 종괴가 각각 2례 씩이었고, 안구 돌출증, 졸음, 발목 통증, 두통, 서혜부 통증, 발작, 종격동 종괴, 변비, 전신허약이 각각 1례 씩이었다.

3. 이학적소견

이학적 검사 소견상 복부 종괴가 18례로 가장 많았으며, 복벽 압통이 3례, 경부 종괴가 2례가 있었으며 이외에도 발열, 설사, 안면창백, 구토, 하지통, 안구돌출, 피하결절, 간종대, 비장종대, 전신쇠약이 1례씩이었으며 이학적 검사상 특이 소견이 없는 경우도 9례가 있었다.

4. 증세 발현 기간

증상 발현 후 치료 받기 까지의 기간은 1주 이하가 13례, 1개월 이하가 14례, 3개월 이하가 6례, 6개월 이하가 3례, 1년 이하가 3례, 3년 이하가 1례 있었으며, 기간을 알수 없는 경우가 2례 있었다. 증상 발현 후 64 %의 경우에 있어서는 1개월 이내에 치료를 받았다.

5. 진단적 검사

진단학적 검사로서는, X-ray 검사, 복부 초음파 검사, CT 또는 MRI, MIBG Bone Scan, 골수천자검사, 조직검사가 시행되었다. 본예에서는 방사선학적 검사로는 컴퓨터 단층 촬영이 39례, 초음파 검사가 19례, 대장 조영술이 2례가 있어 대부분 진단은 컴퓨터 단층 촬영에 의존함을 알 수 있었다. 입원시 임상 병리 검사로는 VMA가 29례 중 7례 증가, HVA가 15례 중 4례 증가, ferritin은 검사한 3에 모두 증가되었다. AFP은 3례 중 1례 증가, NSE는 1례 검사하였으며 정상이었다.

Table 1. Single or Combination Chemotherapy of Preoperative Period

Regimen	Number of cases
VP 16	3
VP 16, ADR	3
VP16, ADR, CDDP	3
ADR, CDDP	2
VP16, CTX, DEXA	1
VCR, CTX, EPI, CDDP	1
VCR, ADR, CTX	1
VP16, EPI, CDDP	1
VCR, CTX	1
VP16, EPI, CDDP	1
CTX, ADR, CDDP	1

ADR : adriamycin, CDDP: cis-platinum, CTX: cytoxan, DEXA: dexamethasone
EPI : epirubicin, VCR: vincristine

6. 병기

국제분류법(INSS)에 따른 병기는 stage I이 2례, stage III이 9례, stage IV가 27례 였고 stage II와 stage IV-S는 없었다. stage IV에서 전이부위는 bone 이 17례로 가장 많았고, lung 8례, brain 2례 등이 있었다.

7. 치료방법

수술전 화학요법은 19례에서 사용하였고 VP16 단독 또는 복합으로 사용한 경우가 가장 많았으며(표 1), 수술 후 화학요법은 16례에서 사용하였으며 역시 VP16과 다른 약물을 복합으로 사용한 경우가 가장 많았다(표 2). 수술시간은 적출술을 시행한 경우에는 3.35±1.7 시간이었고 조직검사만 시행한 경우는 1±0.41 시간이었다. 평균 입원기간은 수술을 시행받은 환자는 21.9±9일, 약물요법을 받은 환자는 21.3±14.7 일로 두 군 간에 차이가 없었다.

8. 치료 결과와 예후

치료후 추적은 27례에서 가능하였으며 13례가 생존하였고 14례가 사망하였다. 3년 이상 생존한 환자는 11례였으며 5년 이상 생존한 경우는 8례로서 5년 생존율은 29.6 %였고 2년 생존율은 59.2 %였으며 평균 생존기간은 3.3년이었다. 마지막으로 조사된 경우에 질환에 대한 검사를 모두

Table 2. Combination Chemotherapy of Postoperative Period

Regimen	Number of cases
VP 16, ADR, CDDP	3
VP 16, ADR	3
VP16, CTX, CDDP	3
VP16, CTX, ADR, CDDP	2
VP16, EPI, CDDP	1
VCR, CTX, ADR	1
VCR, CTX, EPI, DTIC, CDDP	1
VCR, CTX, DCB	1
ACR, CTX, VCR, CDDP	1

ADR : adriamycin, CDDP : cis-platinum, CTX : cytoxan, DEXA : dexamethasone
EPI : epirubicin, VCR : vincristine, DCB : dacarbazine

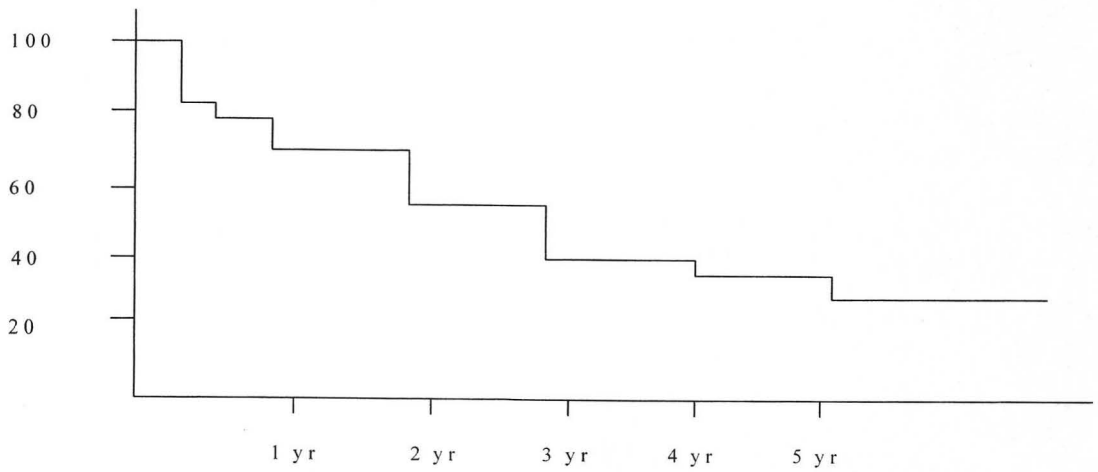

Fig. 1. Actual survival of patients with neuroblastoma after surgery.

시행하지 못하여 이들은 disease free survival 이 아닌 단순 생존기간이었다(그림 1).

고 찰

신경모세포종은 비교적 일찍 발생하는 질환으로 2세 이내에 60 %가 발병하고 10세 이내에는 97 %가 발병한다고 하며[6], 저자의 경우에는 1세 미만이 43 %, 10세 미만이 95 %로 이와 비슷한 분포를 보였다. 병의 단계를 나누는 분류법에는 (staging system) 다음과 같은 세가지가 있다. Children's cancer study group에서 쓰고 있는 Evans 분류법 (CCS Stage)과 St. Jude children's research hospital 과 pediatric oncology group에서 쓰는 분류법 (POG Stage)와 TNM 분류가 있다. 최근에는 이들을 통합한 국제 분류법(INSS)[1,7]을 대부분 쓰고 있다. 사우디 아라비아에서는 Stage II 30 %, Stage III 30 %, Stage IV 35 %, Stage IV-S 5 %라고 보고하여 저자들의 경우와 같이 Stage III와 Stage IV의 환자가 많았으나 스크리닝이 보편화되어 있는 일본 등에서는 Stage III, IV의 환자가 적고 Stage I, II, IV-S 환자의 비율이 높다[8]. 본 조사에서 남녀 구성비는 1.33:1 이었으며, 주 증상과 이학적 소견은 복부 종괴가 압도적으로 많았다. 주된 임상증상으로 복부종괴가 가장 흔하고 원발 부위에 따라서 다양한 증상이 나타나며, 또한 전이에 의한 증상도 진단당시에 60-80 %에 이르는 것으로 기록되고 있으며 이중 골수 전이에 의한 골, 관절통 이 가장 흔한 것으로 기록되고 있다[1,3,4,9]. 소변의 VMA (vanillylmandelic acid) 및 HVA(homovanillic acid)가 90 %에서 상승되어 있으며, 혈청 ferritin, neuron-specific enolase, LDH 등은 병의 진행정도, 예후를 아는데 참고가 되고 있다[1,9]. 진단적 검사로는 복부 컴퓨터 단층 촬영과, 요중 VMA, HVA 검사가 가장 유용하였던 것을 볼 수 있다. N-*myc* 유전자의 검사가 적었던 것은 아직까지 이에 대한 검사가 쉽지 않았음에 기인하는데 N-*myc* 유전자의 증폭이 예후에 밀접하게 관여하는 것과 이를 이용한 치료도 달라지므로 앞으로는 모든 환자에서 시행하여야 할 필요가 있다. 복부 단층촬영은 진단뿐아니라 병기의 분류에도 유용하여 치료방법의 결정에 많은 도움이 되었다. 생존율에 밀접한 영향을 미치는 것으로는 병기, 진단시 환자의 나이뿐아니라 ploidy, Shimada 병기, N-*myc* 유전자증폭, 혈청 ferritin 등이 있는데 이중에서도 병기, 나이, N-*myc* 증폭이 가장 중요한 역할을 한다[10]. Stage IV-S인 환자의 생존율도 diploid, N-*myc* 유전자, Unfavorable histology 등에 따라서 다르며 2개월 이상과 이하인 경우에도 생존율이 달랐다[11].

신경모세포종은 1970년대까지만 하더라도 2년 생존율이 미국에서는 32 %, 일본에서는 29 %라고 보고된 예후가 매우 나쁜 종양이었으나, 최근의 다양한 치료방법의 발달로 예후가 좋아지고 있다[12]. 치료의 방법도 환자의 나이와 N-*myc* 유전자의 증폭, Shimada 의 병리분화, 혈청 ferritin에 따라서 달리하여 좋은 결과를 얻을수 있는데 위험도가 적은 환자군에서는 CCSG-3881을, 위험도가 높은 환자군에서는 CCSG-3891의 약물치료를 적용하여 위험도가 낮은 환자는 4년간 생존율이 100 %, 1세이하이지만 한가지 이상의 위험인자가 있는 환자는 90 %, 1세이상이며 위험인자가 있는 환자는 54 %였다[10]. 최근에는 Stage IV의 환자에서 골수이식뿐 아니라 말초혈간세포이식술(PBSCT)를 이용하여 좋은 결과를 얻었다고 보고되는데, Eguchi 등은 IV 기의 신경모세포종환자에서 carboplatinum, VP-16, melphalan 등을 투여하고 말초혈간세포이식을 동시에 시행하여 13명중 5명이 완전관해를 7명중 2명이 부분관해를 얻은 것으로 보고하였다[13]. 약물요법에도 많은 진전이 있어 최근에는 DNA-topoisomerase I inhibitor인 irinotecan(CPT-11)이 탁월한 효과를 보임이 동물실험과 임상연구에서 증명되었다[14,15]. 진행된 병기의 신경모세포종에서는 6회에서 8회에 걸친 약물치료후 수술중 방사선요법을 동원하여 원발병소와 임파선을 제거하여 63 %의 좋은 생존율을 얻을 수 있으므로 적극적인 수술치료가 필요하다[16,17]. 수술중 방사선요법은 1000cGY 의 조사를 하는 것이 일반적으로 이것은 외부방사선치료시 3000cGY를 조사하는 것과 같은 효과를 얻을 수 있다고 한다. Stage III 이하의 환자에서는 효과를 보지만 Stage IV 환자에서는 생존율이 30 %로 그다지 좋지 않다[18]. 이외에도 retinoic acid와 angiostatic agent인 TNP-470이 세포

분화를 유발하거나 종양으로의 혈관을 줄여서 치료에 효과가 있다는 보고가 있다[19,20]. 131I-Metaiodobenzyulguanidine(131I-MIBG)를 이용하여 신경모세포종에 고용량의 방사선조사를 유도하면 진행된 병기를 가진 환자에서는 50 % 정도의 치료효과를 볼수 있다[21]. 신경모세포종의 치료는 최근에는 N-*myc* oncogene amplification, Chromosome 1p 등의 Chromosome structural abnormality, Ha-ras p21 protein의 증가된 표현과, Shimada classification 의 unfavorable histology type 등의 나쁜 예후인자와 낮은연령, 조기병기 (I, II, IV-S), Favorable DNA ploidy 등의 좋은 예후인자 와 ferritin, NSE, LDH 등의 종양 표 인자의 증가 정도에 따라 치료방법이 결정되는 경향이다[1,2,12,22]. 저위험군에서는 수술과 보조요법 만 시행하는 경향이 있으며, 고위험군에서는 이외의 화학요법과 방사선요법이 추가된다. 진단 당시 침범범위가 넓으면 우선 화학요법 후 수술이 시행되고 있으며, 수술후 제거되지 못한 종양은 방사선 치료를 시행하거나 골수 이식 후 tumor specific antibody 나 retinoic acid 가 사용되기도 한다.

본 연구에서는 증상발현 후 진단이 된 경우로 2년 생존율이 59.2 %, 5년 생존율이 29.6 % 로 예후가 저조하였고, 이는 1세 이후 진단된 경우가 57 %로 많았기 때문이고 또한 진단 당시의 Stage III 이상이 95 % 이상이었기 때문이라고 생각 될수 있다. 1세 이상에서의 높은 병기의 예후는 매우 나뻐 20 %정도라고 보고되고 있다[1,23]. Bessho[4]의 보고와 Woods[24] 등의 보고에서 보다시피 최근에는 일본, 북미에서 VMA spot test와, VMA, HVA의 High performance liquid chromatography 등으로, 생후 6개월 된 영아에 대하여 스크리닝을 시행하여 조기에 발견해서 치료함으로서 95 %이상의 높은 치료율과 조기 병기 진단율과 높은 진단율(1/7000-1/15000)을 얻고 있다[2]. 이와 같은 적극적인 조기진단과 스크리닝을 통하여 일찍 치료를 시작함으로써 더욱 좋은 예후를 얻을수 있을 것이다.

결 론

저자들은 지난 11년간 경험한 42명의 신경모세포종에 관하여 연령, 성별분포, 병기, 진단 및 치료, 생존율에 대하여 보고하였다. 병기분포에서는 선진국에서 보고된 것에 비하여 Stage III와 Stage IV의 비율이 높고 이에 따라서 생존율도 저조하였다. 따라서 조기진단과 조기치료를 기하여 생존율을 높히는데 주력하여야 하며, N-*myc* 유전자의 증폭 등을 검사하여 예후의 판정과 치료의 구별화를 기하는 것도 필요하다. 약물요법 이외에도 여러 가지 치료법이 시도되고 있는 현 시점에서 국내에서라도 약물요법의 통일과 치료방침을 정하는 것이 필요한 때가되어, 여러 대학간의 통일된 방침에 따라 환자를 분류하고 치료하는 것이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. 홍창희: 홍창희 소아과(ed 6). 1997, Pp 913- 916
2. Katzenstein HM, Cohn SL: Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. Curr Opin Oncol 10(1):43-51, 1998
3. Marina NM: Diagnosis and treatment of the most common solid tumors in childhood. Cancer Diag Treat 19(4), 871-889, 1992
4. Bessho F: Colloquy on neuroblastoma screening. Med Pediatr Oncol 31(2):106-110, 1998
5. Matthay KK: Neuroblastoma, biology and therapy. Oncology 11(12):1857-66, 1997
6. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, Black CT, Gerbing R, Hasse GM, Stram DO, swift P, Lukens JN: Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging; a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 16(4):1256-64,1998
7. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg Fl: Revision of the International Criteria for Neuroblastoma. J Clin Oncol 11(8):1466-1477,1993
8. al-Mulhim I: Neuroblastoma in children a 10-year experience in Saudi Arabia. J Trop Pediatr 44(2):77-80, 1998

9. Grazia E, Cimador M, Bernardi B: Recent advances on retroperitoneal neuroblastoma. Arch Ital Urol Androl 69(4): 233-40, 1997
10. Marina NM: Biology and treatment of pediatric malignant solid tumors. Cancer Chemother Biol Res Modif 17:642-671, 1997
11. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, Thorner PS, Joshi W, Smith EI, Look AT, Rowe ST, Nash MB, Holbrook T, Alvarado C, Rao PV, Castleberry RP, Cohn SL: Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience-a pediatric oncology group study. J Clin Oncol 16(6):2007 -2017, 1998
12. Sawada T, Komatsu H, Shirai C, Yamamoto S, Ishiwari K, Ishida H, Ohmizono Y, Matsumura T: Neuroblastoma. Japan J Cancer and Chemother 22(1):28-36, 1995
13. Eguchi H, Takaue Y, Kawano Y, Watanabe A, Watanabe T, Kikuta A, Koizumi S, Matsumura T, Sawada A, Horikoshi Y, Sekine Y, Koyama T, Shimokawa T, Shimizu K, Kawasaki K, Mugishima H, Takayama J, Ohira M, Ogawa M: Peripheral blood stem cell autografts for the treatment of children over 1 year old with stage IV neuroblastoma: a long-term follow-up. Bone Marr Transpl 21(10) :1001-1004, 1998
14. Vassal G, Pondarre C, Cappelli C, Terrier-Lacombe MJ, Boland I, Morizet J, Benard J, Venuat AM, Ardouin P, Hartmann O, Gouyette A: DNA topoisomerase I, a new target for the treatment of neuroblastoma. Europ J Cancer 33(12):2011-2015, 1997
15. Choi SH, Tsuchida Y, Yang HW: Oral versus intraperitoneal administration of irinotecan in the treatment of human neuroblastoma in nude mice. Cancer Let 124:15-21, 1998
16. Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M: Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? J Pediatr Surg 32(11): 1616-1619, 1997
17. Yokoyama J, Ikawa H, Endow M, Fuchimoto Y, Watanabe K, Hosoya R, Nishimura K.: The role of surgery in advanced neuroblastoma. Europ J Pediatr Surg 5(1):23-6, 1995 .
18. Leavey PJ, Odom LF, Poole M, McNeely L, Tyson RW, Haase GM: Intra-operative radiation therapy in pediatric neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 28(6):424-8, 1997
19. Lovat PE, Irving H, Annicchiarico-Petruzzelli M, Bernassola F, Malcolm AJ, Pearson AD, Melino G, Redfern CP: Retinoids in neuroblastoma therapy: distinct biological properties of 9-cis- and all-trans-retinoic acid. Europ J Cancer 33(12):2075-80, 1997
20. Wassberg E, Christofferson R: Angiostatic treatment of neuroblastoma. Europ J Cancer 33 (12):2020-3, 1997
21. Mastrangelo R, Tornesello A, Mastrangelo S: Role of 131I-metaiodo benzylguanidine in the treatment of neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 31(1):22-6, 1998
22. Castel SV, Melero MC, Garcia RP, Navajas GA, Ruiz JI, Navarro FS, Garlin VC, Galbe SM: Neuroblastoma in children under than 1 year of age. Anal Espan Pediatr 47(6): 584-90, 1997
23. Chamberlain RS, Auinones R, Dinndorf P, Movassaghi N, Goodstein M, Newman K: Complete surgical resection combined with aggressive adjuvant chemotherapy and bone marrow transplantation prolongs survival in children with advanced neuroblastoma. Ann Surg Oncol 2(2):93-100,1995
24. Wood WG, Tuchman M, Bobison LL, Bernstein M, Leclerc JM, Brisson LC, Brossard J, Hill G, Shuster J, Luepker R, Byrne T, Weitzman S, Bunin G, Lemieux B: A population based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. Lancet 348(9043): 1682-7,1996