

소아의 원발성 흉부 신경아세포종

정 경 영* · 이 현 성*

=Abstract=

Primary Thoracic Neuroblastoma in Children

Kyung Young Chung, M.D.*, Hyun Seong Lee, M.D.*

Background: Neuroblastoma is the third most common malignancy of childhood, and is the most common mediastinal mass in children under the age of 2 years. However, the results of surgical treatment have been seldomly reported in Korea. Therefore, we analyzed the results of surgical treatment in children with neuroblastoma and its influencing factors. **Material and Method:** We studied the clinical characteristics and prognosis of 12 children, 11 males and 1 female, whose primary thoracic neuroblastomas or ganglioneuroblastomas were diagnosed and operated between 1977 and 1997. Mean age at presentation was 29.9 months. **Result:** Respiratory symptoms were the modes of presentation in 9 patients. Complete excision, partial excision, and biopsy only were performed in 9, 2, and 1 patients respectively. Ten patients of thoracic neuroblastomas survived(83.3%) during follow-up period. **Conclusion:** The postoperative 5-year survival of thoracic neuroblastoma was 76.4% and the prognosis was related to the stage of neuroblastoma. We suggest that complete resection should be considered as a preferential method in the treatment of thoracic neuroblastoma in children, especially with early stage.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:240-4)

Key Words : 1. Child
2. Mediastinal neoplasm
3. Nerve neoplasm

서 론

신경아세포종은 소아에서 세 번째로 흔한 종양이며, 연조직 종양 중에서는 가장 흔한 악성 종양으로 알려져 있다^{1,2)}. 종격동 내에서의 일차적 기원은 11%에서 26%의 발현율을 지니며, 2세 미만의 소아에서는 가장 흔한 종격동 종양이다

^{1,3-5)}. 신경아세포종의 흉부 내 발현은 다른 부위 기원의 신경아세포종에 비해 예후가 훨씬 좋은 것으로 알려져 있으나 ^{2,3,6-9)}. 우리 나라에서는 흉부 신경아세포종에 대한 문헌을 찾아보기 힘들다¹⁰⁾. 본 연구의 목적은 신경아세포종의 임상적 양상을 고찰하고 수술 후 생존과 예후에 미치는 인자들을 알아보려고 함에 있다.

*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine

†본 논문은 제31차 추계 흉부외과학회에서 포스터로 게재되었음

논문접수일 : 2000년 1월 7일 심사통과일 : 2000년 3월 13일

책임저자 정경영(120-752) 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 흉부외과. (Tel) 02-361-5595, (Fax) 02-393-6012,

E-mail : kychu@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

Table 1. Pediatric Oncology Group Neuroblastoma Surgicopathologic Staging System

Stage	
A	Complete surgical excision of the primary tumor, histologically negative or positive margins; nonadherent intracavitary lymph nodes histologically negative for tumor; liver negative for tumor in abdominal and pelvic primary tumor
B	Incomplete surgical resection of primary; lymph nodes histologically negative for tumor as in stage A
C	Complete or incomplete surgical resection of primary; nonadherent intracavitary lymph nodes histologically positive for tumor; liver histologically negative for tumor
D	Disseminated disease beyond intracavitary nodes(ie, bone marrow, bone, liver, skin, or lymph nodes beyond the cavity or the primary)
DS	Localized primary tumor with dissemination limited to liver, skin, and/or marrow (no evidence of bone metastasis)

Reference; Adams GA, Shochat SJ, Smith EI, et al. Thoracic neuroblastoma; A pediatric oncology group study. J Pediatr Surg 1993;28:372-8

대상 및 방법

신촌세브란스병원에서 1977년 4월부터 1997년 6월까지 수술 후 조직학적으로 흉부 신경아세포종 또는 신경절 신경아세포종으로 증명된 12명의 소아를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다.

임상검사로는 흉부단순촬영, 흉부단층촬영, 뼈동위원소촬영, 골수세침등을 시행하였으며 24시간 urinary vanillymandelic acid (VMA)와 homovanillic acid(HVA) 수치를 측정하였다.

모든 환자에서 수술이 치료의 원칙이었으며 모든 경우에서 후측부 개흉술을 시행하였고 수술방법에 따라 완전절제, 부분절제, 그리고 조직검사만 시행한 군으로 나누었다.

수술 후 완전 절제를 시행한 군은 추가 치료 없이 정기적으로 추적조사 하였으며 부분절제 또는 조직검사 만을 시행한 군에서는 항암화학요법을 시행하였고 필요시 방사선치료를 추가하였다.

환자의 병기는 최근 가장 많이 사용되며 National Cancer Institute(NCI)와 National Institutes of Health(NIH)의 지지로 Stanford University Medical Center에서 만들어 사용해 왔고 수술소견과 병리학적 소견에 중점을 두어 판단되어지는 Pediatric Oncology Group(POG)의 surgicopathologic staging system¹¹⁾에 따라 결정하였다(Table 1). 5년 생존율의 산출은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였으며 추적조사 기준일은 1999년 8월 31일이었다.

결 과

원발성 흉부 신경아세포종 환자의 연령분포는 2개월에서

83개월로, 평균연령이 29.9±25.0 개월이었으며 남자 11명, 여자 1명이었다. 발현증상은 대부분의 환자(9명:75.0%)가 경하며 잦은 상부기도감염이었으며 증상의 발현기간은 진단 전 4일에서 3개월이었다. 1명의 환아는 Horner's syndrome으로 병원방문 후 흉부단순촬영에서 진단되었고 2명(16.7%)의 환아는 흉부단순촬영상 우연히 발견되었다. 모든 환자에서 흉부 컴퓨터단층촬영을 시행하였으며 우측 흉강의 침범이 7명(58.3%), 좌측 흉강의 침범이 5명(41.7%)이었다. 모든 환자는 수술 후 조직학적으로 흉부기관의 신경아세포종(7명: 58.3%) 또는 신경절 신경아세포종(5명:41.7%)으로 증명되었다(Table 2).

24시간 urinary vanillymandelic acid(VMA)와 homovanillic acid(HVA) 수치는 각각 5레와 4레에서 측정하였다. 24시간 소변 VMA와 HVA의 평균 수치는 각각 3.93 mg/day, 3.00 mg/day 이었다. 병기 D로 종양의 부분절제술을 시행한 후 호흡부전으로 사망한 1레에서 VMA의 수치가 12.8 mg/day으로 증가되어 있었고 나머지는 모두 VMA와 HVA의 수치가 정상범위에 속해 있었다. 혈청 ferritin양의 측정은 4레에서 시행하였고 평균 165.7 ng/ml(정상범위: 12-300 ng/ml)이었으며 1레에서 306.9 ng/ml로 증가되어 있었다. 1레에서 골수조직검사를 시행하였으나 이상 소견은 없었다.

수술 전 흉부단층촬영상 척수를 침범하는 아령모양의 종양(dumbbell tumor)이 3명에서 있었다. 이 중 1명에서 Horner's syndrome이 있었으나, 2명에서는 흉부 척수(thoracic spinal cord) 압박 등에 의한 신경학적 증상은 없었다.

완전절제술은 9명에서 시행 가능하였고 부분절제술은 2명에서 시행하였으며 조직검사만 시행한 경우가 1명 있었다. 흉부단층촬영상 아령모양의 종양을 지니고 있고 흉부 척수

Table 2. Patient Characteristics

No. of Patients	12
Age(months)	29.9 ± 25.0
Sex	
Male	11 (91.7%)
Female	1 (8.3%)
Presenting Symptoms	
Respiratory	9 (75.0%)
No symptoms	2 (16.7%)
Involving Site	
Right	7 (58.3%)
Left	5 (41.7%)
Pathology	
Neuroblastoma	7 (58.3%)
Ganglioneuroblastoma	5 (41.7%)
Surgicopathologic stage	
A	9 (75.0%)
B	1 (8.3%)
C	0 (0.0%)
D	2 (16.7%)

를 침범한 3명의 경우는 모두 흉부 수술 후 2차로 척추궁절제술(laminectomy)를 시행하였다. 이들은 모두 완전 절제가 가능하였고 1례에서 수술 후 발생한 6번째 흉부 척수의 완전 손상으로 계속 재발 치료중이며 16년 동안 추적관찰 결과 생존하였다. 2개월된 남자 환자 1명에서 복부침범이 있고 대정맥주위, 대동맥주위 후복부 림프절에 전이가 있어 부분절제술만 가능하였고 수술 시행 후 발생한 호흡부전으로 수술 후 59일째 사망하여 수술사망율은 8.3%이었고 수술 합병증으로는 Horner's syndrome이 수술 후 1일째 1명(8.3%)에서 있었다. 수술시 완전절제술을 시행하였지만 병리조직학 소견상 변연 경계가 양성으로 나온 경우가 2례에서 있었으나 종양의 피막이 잘 형성된 경우였으며 이들은 완전절제술의 군으로 간주하여(병기 A) 항암치료를 시행하지 않고 흉부단순촬영과 흉부단층촬영으로 추적관찰하였다. 이들은 평균 43개월 추적관찰결과 재발이 없었다. 병기 B로 흉부 척수 침범이 있고 부분절제술을 시행했던 1례는 Etoposide(Lastet[®]) 40 mg와 Adriamycin 20 mg을 3일 동안 9차례 시행한 후 cisplatin 40 mg와 dexamethazone 5 mg을 추가하여 3차례 시행하고 항암치료를 종료하였다. 6년 흉부단순촬영 추적관찰 결과 재발이 없었다(Table 3). 1례는 3년 11개월 된 남자 환자로 우측에 발현된 신경아세포종이 심낭막, 상대정맥, 그리고 척추주위 조직 침범으로 조직검사만 시행한 후 adriamycin, vincristine, cytosine arabinoside 5차례와 방사선치료를 병행하였으나 수

Table 3. Type of Treatment related to survival

Type of Treatment	No. of cases	% Surviving
Complete Excision	9	9(100%)
Surgery alone	9	
Partial Excision	2	1(50%)
Surgery	1	0
Surgery+Chemotherapy	1	1
Biopsy alone	1	0(0%)
Surgery+Chemotherapy+RTx	1	0
Total	12	10(83.3%)

RTx; radiotherapy

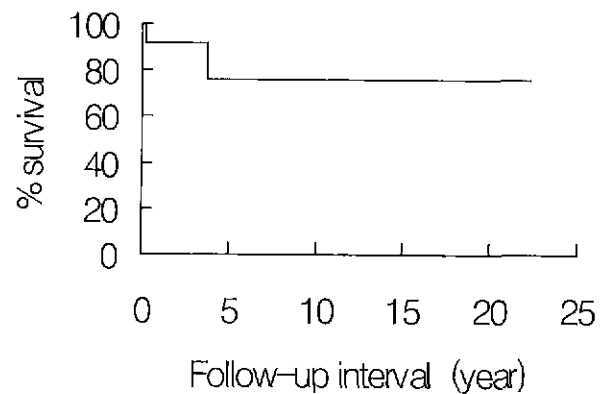


Fig. 1. Survival rate during follow-up period

술 후 19개월에 복부로 침범하는 재발로 인하여 수술 후 20개월에 사망하였다.

원발성 흉부 신경아세포종 12명중 10명이 생존하였고(83.3%) 5년 생존율은 76.4%이었다(Fig. 1). 이들의 추적관찰 기간은 1년에서 16년으로 중앙값은 45개월이었다. 병기 A, B는 모두 생존하였으며 병기 D는 종양과 관련되어 사망하였다.

고 찰

신경아세포종은 1:39에서 1:259 사이의 빈도로 3세 미만 소아의 부검시 부신에서 발견된다¹²⁾. 이 종양의 대부분은 무증상이며 저절로 퇴화된다. 신경아세포종의 예후는 나이와 발현 당시의 병기에 의해 결정된다. 그러나, 기원부위도 어느 정도 중요한 위험요소로 간주된다^{8,9)}. 원발성 흉부 신경아세포종은 48%에서 85%까지의 생존율로 예후가 좋은 것으로 보고되고 있으며^{1,3,8,13-15)}. 이 보고에서도 76.4%로 높은 생존율을 보였다(Table 4).

Table 4. Thoracic Neuroblastoma: Comparison of survival rate with other reported series

Source	No. of thoracic neuroblastoma	Survival rate %
Gross et al., Boston 1920-57(37 years)	25	48.0
Bodian, London 1925-58(35 years)	14	57.1
de orimieret al., San Francisco 1942-65(20 years)	33	48.5
Priebe, Clatworthy, Ohio 1945-65(20 years)	15	60.0
Filler et al., Boston 1948-70(22 years)	27	85.2
Catalano et al., Ohio 1948-78(30 years)	41	63.4
Koop, Hernandez, Philadelphia 1964(15 years)	17	76.5
Kinnier Wilson, Draper, Britain 1962-67(5 years)	58	32.8
Goon et al., Sydney 1952-81(30 years)	27	48.1
Present report, Seoul 1977-1997(21 years)	12	76.4

원발성 흉부 신경아세포종의 좋은 예후를 설명하는 많은 이론들이 있다. 이전에는 종격동에 발생하는 종양은 증상이 더 일찍 나타나 더 이른 병기에 진단이 가능하므로 좋은 예후를 지닐 것이라 생각되었지만², 이 이론은 다른 보고에서는 증명되지 않았다^{3,16} Adams 등¹¹은 흉부 신경아세포종이 발현되는 나이가 비흉부 신경아세포종의 발현나이에 비해 유의하게 어리다는 것과 흉부 신경아세포종의 대부분은 국소적으로 나타내기 때문에 병기의 분포가 비흉부 신경아세포종과는 매우 다르다고 보고하였다. 그리하여 나이와 병기를 수정하여 통계 처리하면, 신경아세포종의 기원이 흉부인 것이 좋은 예후를 나타내는 독립적인 변수로 작용한다고 보고하였다. 좋은 예후로는 1세 미만이면서 병기가 A, B, C, DS인 경우와 1세 이상이면서 병기가 A, B인 경우이다. 본 연구에서는 1세 미만인 환자 중 병기 A가 3명이었고, 1세 이상 중 병기 A가 6명, 병기 B가 1명이었으며 술후 모두 생존하였다. 변연 경계가 양성인 2명은 모두 1세 미만이었다. 중간정도 예후는 1세 이상이면서 병기가 C인 경우와 1세 미만이면서 병기가 D인 경우이며, 나쁜 예후는 1세 이상이면서 병기가 D인 경우가 해당된다. 저자들의 경우 중간정도 예후

를 가진 환자는 1세 미만이며 병기가 D인 환자 1명이 있었으나 부분절제술 후 59일째에 호흡부전으로 사망하였다. 나쁜 예후로 1세 이상이며 병기가 D인 환자로 저자들의 경우 1명이 있었고 조직검사만 시행 후 항암치료와 방사선치료를 받았지만 술후 20개월 지나 재발로 사망하였다.

흉부 신경아세포종이 좋은 예후를 갖는 또 다른 이유는 그들의 세포형이 교감신경절과는 다른, 예를 들어 후근신경절세포(dorsal root ganglion cell)같은 데서 기원하였기 때문이라고 설명한다³. 이 이론은 신경아세포종에서 비정상적으로 분비되는 catecholamine의 농도가 흉부 신경아세포종에서는 현저히 낮은 빈도로 나타남이 이를 뒷받침해 준다. 본 연구에서도 catecholamine의 분비는 병기 D 1례를 제외하고는 검사를 시행한 모든 예에서 정상이었다.

흉부 신경아세포종의 발견은 종종 다른 이유 때문에 시행한 흉부단순촬영에서 우연히 발견된다. 본 연구에서는 16.7%에서 우연히 발견되었으며 이는 Filler 등³과 Castleberry 등¹⁶이 보고한 22%와 31%보다는 낮았다. 이들은 모두 병기 A였으며 수술로 완치되었다. 그러나, 증상이 없이 발견됨이 좋은 예후를 나타내는 예후인자가 될 수는 없다고 한다.

Pediatric Oncology Group(POG)¹¹은 나이와 병기를 관련지어 신경아세포종의 치료방침을 정하였다. 병기 A에서는 나이가 1세 미만 또는 1세 이상에 관계없이 수술이 원칙이며 재발 시에는 7일 동안 cyclophosphamide 150 mg/m² 경구와 8일째 adriamycin 35 mg/m² 투여를 추천하였다. 본 연구에서는 모든 환자에서 완전절제술을 시행하였으며 재발은 없었다. 병기 B에서는 나이에 상관없이 수술 후 7일 동안 cyclophosphamide 150 mg/m² 경구와 8일째 adriamycin 35 mg/m² 투여를 5차례 시행하며 유지요법은 필요하지 않고, 재발시에는 1일째 cisplatin 90 mg/m² 와 3일째 VM26 100 mg/m² 투여를 권유하였다. 본 연구에서는 병기 B 1례에서 Etoposide 40 mg와 Adriamycin 20 mg을 3일 동안 9차례 투여한 후 cisplatin 40 mg와 dexamethazone 5 mg을 추가하여 3차례 시행하고 항암치료를 종료하였으며 6년간 추적관찰결과 재발이 없었다. 1세 이하인 병기 C와 D는 병기 B와 치료방침이 같다. 그러나 1세가 넘는 병기 C는 수술 후 7일 동안 cyclophosphamide 150 mg/m² 경구와 8일째 adriamycin 35 mg/m² 정주를 5차례 시행하며 방사선 치료를 할 수도 있다. 이후 유지요법으로 7일 동안 cyclophosphamide 150 mg/m² 경구와 8일째 adriamycin 35 mg/m² 정주를 2차례 더 시행하거나 1일째 cisplatin 90 mg/m² 정주와 3일째 VM26 100 mg/m² 정주를 2차례 시행함이 필요하다. 1세가 넘는 병기 D는 항암치료가 주를 이루며 그 치료방침이 매우 다양하다. 흉부에 발생하는 신경아세포종은 부분절제술이나 조직검사만 시행한 경우일지라도 항암치료에 대한 좋은 반응을 보이기 때문

에 근치적 절제술이 적응증은 되지 않고, 근치적 절제술은 오히려 주위 주요장기와 관련된 합병증의 발생을 증가시킬 것이므로 완전절제술이 가능하면 시행하되, 환자의 안전을 위해서는 정상 해부학구조의 최대한의 보존을 고려해야 한다고 하였다. POG 에서는 1984년 이후는 CECA regimen으로 1일째 cisplatin 90 mg/m² 정주, 3일째 VM26 100 mg/m² 정주, 7~13일까지 cyclophosphamide 150 mg/m² 경구투여, 그리고 14일째 adriamycin 35 mg/m² 정주를 5차례 시행하고 유지요법으로 CECA를 3차례 더 시행하였다. 본 연구는 병기 D 1레에서 조직검사만 시행한 후 adriamycin, vincristine, cytosine arabinoside 5차례와 방사선치료를 병행하였으나 술후 19개월에 복부 쪽으로 침범하는 재발로 인하여 1개월 후 사망하였다.

결론

원발성 흉부 신경아세포종의 예후는 병기와 밀접한 관련이 있으며 수술후 5년 생존율이 76.4%이었고 병기 A인 경우에는 100%의 생존율을 보였다. 따라서 소아의 흉부 신경아세포종의 치료에 있어 특히 초기 병기의 환자인 경우에는 가능한 완전절제술이 우선적으로 고려되어야 한다고 사료된다.

참고 문헌

- Catalano PW, Newton WA, Williams TE, et al. Reasonable surgery for thoracic neuroblastoma in infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76:459-64.
- Faffe N. Neuroblastoma: Review of the literature and an examination of factors contributing to its enigmatic

character. Cancer Treat Rev 1976;3:61-82.

- Filler RM, Traggis DG, Jaffe N, et al. Favourable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. J Pediatr Surg 1972;7:136-43.
- Kajanti M. Neuroblastoma in 88 children: Clinical features, prognostic factors, results and late effects of therapy. Ann Clin Res 1983;15(suppl 39):1-68.
- Peilton JJ, Ratner IA. Neuroblastoma of the thoracic inlet. J Pediatr Surg 1990;25:547-9.
- Koop CE. The role of surgery in resectable, nonresectable and metastatic neuroblastoma. JAMA 1968;205:157-8
- de Lorimier AA, Bragg KU, Linden G. Neuroblastoma in childhood. Am J Dis Child 1969;118:144-450.
- Sandstedt B, Jereb B, Eklund G. Prognostic factors in neuroblastoma. Acta Patho Microbiol Immunol Scand 1983;91:365-71.
- Swank RL, Fetterman GH, Sieber WK, et al. Prognostic factors in neuroblastoma. Ann Surg 1971;174:428-35.
- 최영호, 류영진, 신재승, 조성준, 손영상, 김학재. 종격동에 빈발하는 신경종에 대한 고찰. 대흉외지 1994;27: 938-41.
- Adams GA, Shochat SJ, Smith EI, et al. Thoracic neuroblastoma: A pediatric oncology group study. J Pediatr Surg 1993;28:372-8.
- Beckwith JB, Perrin EU. In situ neuroblastoma: A contribution to the natural history of neural chest tumors. Am J Pathol 1963;43:1089-96.
- Grosfeld JL, Baehner RL. Neuroblastoma: An analysis of 160 cases. World J Surg 1980;4:29-38
- Carachi R, Campbell PE, Kent M. Thoracic neural crest tumors: A clinical review. Cancer 1983;51:949-54.
- Goon HK, Cohen DH, Harvey JG. Review of thoracic neuroblastoma. Aust Paediatr J 1984;20:17-21.
- Castleberry RP, Crist WM, Cain WS, et al. Management of localized thoracic neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 1979;7:153-61.

=국문초록=

배경: 신경아세포종은 소아에서 세 번째로 흔한 악성 종양이며 2살 이하 소아에서 가장 흔한 종격동 종양이다. 그러나 국내에서는 신경아세포종의 수술치료 결과에 대하여 보고된 바가 없으며 저자들은 소아에서의 신경아세포종 수술치료 결과와 이에 미치는 인자들을 분석하고자 하였다. **대상 및 방법:** 1977년 4월부터 1997년 6월까지 신경아세포종으로 진단되어 수술을 시행한 12명의 소아들을 대상으로 하였다. 평균연령이 29.9±25.0 개월이며 남자 11명, 여자 1명이었다. **결과:** 발현증상은 대부분의 환자(9명)가 경하며 잦은 상부기도감염이었다. 완전절제술은 9례에서 시행하였고 부분절제술은 2례에서 시행하였으며 조직검사만 시행한 경우가 1례가 있었다. 추적조사기간 중 원발성 흉부 신경아세포종 12명 중 10명이 생존하였다(83.3%). **결론:** 신경아세포종의 수술 후 5년 생존율은 76.4%이었고 예후는 병기와 관련이 있었다. 소아의 흉부 신경아세포종의 치료에 있어 특히 초기 병기의 환자인 경우에는 완전절제술이 우선적으로 고려되어야 한다고 사료된다.

중심단어: 1. 소아
2. 종격동종양
3. 신경아세포종