

# 신경모세포종: 20년 치료 경험의 분석

서울대학교병원 소아외과

문석배 · 이성철 · 박귀원 · 정성은

## 서 론

신경모세포종은 소아에서 뇌종양을 제외 한 가장 흔한 고형 종양으로 약 7000명-10000명당 1명의 발생률을 보인다고 알려져 있다<sup>1</sup>. 이 종양은 종양 자체의 생물학적 특성의 다양성이 가장 큰 특징으로 여겨지고 있다<sup>2</sup>. 한편에서는 전혀 치료를 하지 않았음에도 종양이 저절로 사라지는 경우가 있는 반면<sup>3</sup>, 또 한편으로는 조혈모세포 이식을 통한 고강도 항암치료에도 불구하고 반응을 보이지 않고 환자를 사망케 하는 경우도 있다. 또한 일반적으로 항암치료목적으로 시행되는 화학요법 및 방사선치료와는 별개로 분화 유도제라는 생물학적 조절 물질이 치료에 이용된다는 점도 여타 악성 종양이 가진 일반적 특징과 구별되는 신경모세포종만의 특징이다<sup>4</sup>. 이렇듯 신경모세포종은 악성 종양으로서의 일반적인 특징과 자체만의 생물학적 특징으로 인해 과거로부터 많은

연구가 이루어져 왔으며, 그에 따라 치료법에도 많은 변화가 있어왔다. 본 연구에서는 지난 20년간 치료 경험과 성적을 분석하였다.

## 대상 및 방법

대상: 1986년 1월부터 2005년 12월까지 서울대학교병원 소아외과 및 소아과에서 신경모세포종으로 치료받은 191명 (남자 116명, 여자 75명)의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 진단 당시의 평균 나이는 3.1세 (0.1세-13.5세)였으며, 1세 미만이 47명, 1세 이상이 144명 이었다. 평균 추적 관찰 기간은 57.3개월 (24일-19.1년)이었다.

International Neuroblastoma Staging System (INSS)으로 병기를 나누었을 때 1기 17례, 2기 12례, 3기 43례, 4기가 114례였다. 일차 병변의 위치로는 부신이 114례 (우측 57, 좌측 56, 양측 1)이고, 종격동 38례, 후복막강 30례, 골반강 6례였다(Fig. 1 A, B). 수술은 173례에서 시행되었으며, 항암화학요법 전에 시행된 것이 50례, 4-5회의 수술 전 항암화학요법 후 시행된 것이 123례였다. 첫 수술만으로 국소 절제가 불완전한

본 논문의 요지는 2007년 6월 여수에서 개최된 제 23차 대한소아외과학회 춘계 학술대회에서 구연되었음.  
접수일: 08/10/9 게재승인일: 09/01/28  
교신저자: 이성철, 110-769 서울특별시 종로구 연건동 28번지 서울대학교병원 소아외과  
Tel : 02)2072-2338, Fax : 02)747-5130  
E-mail: leesc@snu.ac.kr

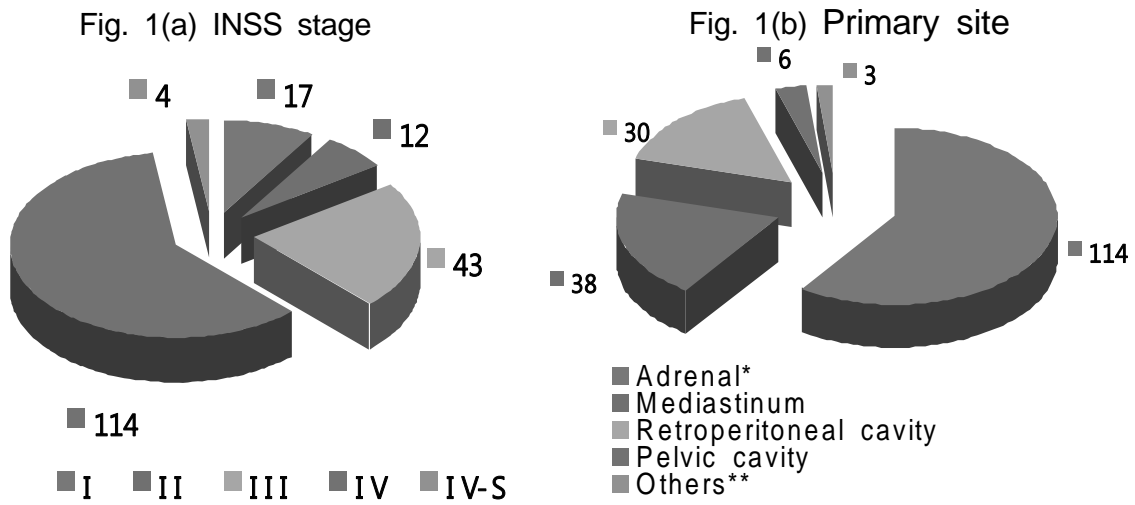


Fig. 1. Distribution of (A) stages according to INSS and (B) primary sites (\*\*; brain in 1, metastasis only in 2)

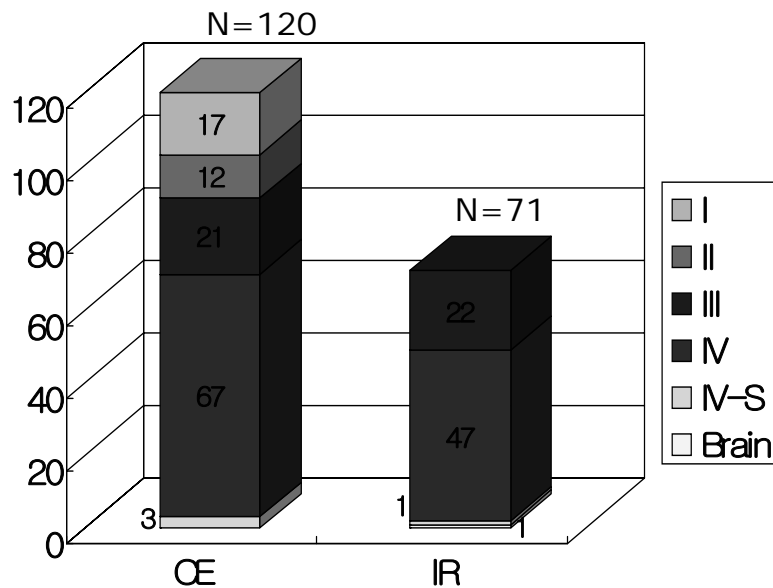


Fig. 2. Completeness of resection according to INSS stages

경우에서는 2차 추시 개복술(2<sup>nd</sup> look operation)이 시행되었다 (N=14). 157명의 진행성 병기(advanced stage; INSS stage III, IV)환자 중 88명에 대해서는 종양의 완전절제(complete excision, CE)가 이루어진 반면, 69명은 불완전 절제(incomplete resection, IR)되었다(Fig. 2). 불완전 절제는

2차 추시 개복술 이후에도 여전히 육안적으로 잔존 종양이 남아있는 경우로 정의하였으며, 완전 절제는 추시 개복술의 횡수에 무관하게 최종적으로 완전 절제가 이루어진 경우로 정의하였다. 생검술만 시행한 예는 불완전 절제로 분류하였다(N=16). 조기 병기(early stage; INSS stage I, II)의 환자는

원발 병소를 모두 완전절제 할 수 있었다. Stage IV-S 환자에서도 원발 병소를 모두 완전절제 하였다. 수술 사망례가 2례 있었으며 완전 절제군과 불완전 절제군에 각각 1례씩이었다.

방법: 전체 생존률(overall survival, OS) 및 무병 생존률(event-free survival, EFS)을 구하였으며, EFS를 병기 별로 나누어 비교하였다. 완전 절제 여부에 따른 EFS도 비교하였다. 조혈모세포 이식술(autologous stem cell transplantation, ASCT)의 도입 시점 및 진단 당시의 나이 1세를 기준으로 환자를 각각 양 군으로 구분하여 EFS를 비교하였다. 절제 정도에 따른 조혈모세포 이식술의 효과를 비교하였다.

총 35명(3 stage III, 32 stage IV)의 환자에서 말초 혈액을 이용한 조혈모세포이식(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)이 시행되었으며, 이 중 7명의 환자에서는 2회에 걸쳐 PBSCT를 시행하였다. 사

용된 conditioning regimen으로는 MEC (melphalan, etoposide, carboplatin, N=20), MEL+VP (melphalan, VP16, N=5), Topo-ThioCarbo (topotecan, thiotepa, carboplatin, N=3), MEC after TopoThioCarbo (N=5), TopoMelCarbo (topotecan, melphalan, carboplatin) after MEC (N=1), MEC after MEC (N=1)을 사용하였다. 조혈모세포이식술이 도입되기 이전에는 수술 후로도 기존의 화학요법(conventional chemotherapy)을 유지하였다.

SPSS 12.0을 이용하여 통계 분석을 수행하였다. 생존률은 Kaplan-Meyer법을 이용하여 구하였으며, log-rank test를 통하여 비교하였다. 유의 수준 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

서울대학교 병원기관윤리심의위원회의 허가를 획득하였음(IRB No. H-0701-045-196).

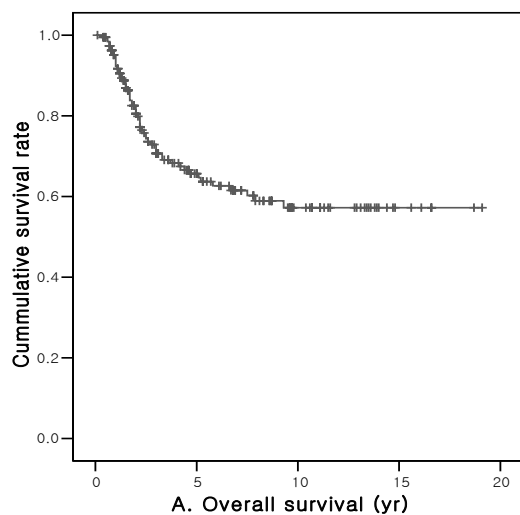


Fig. 3(A)

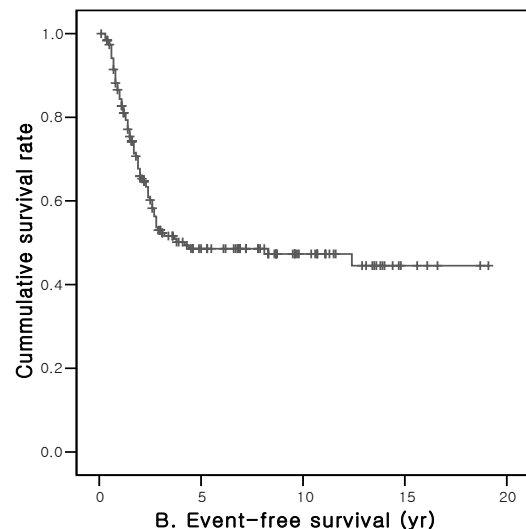


Fig. 3(B)

Fig. 3. (A) Overall survival and (B) event-free survival regardless of stages

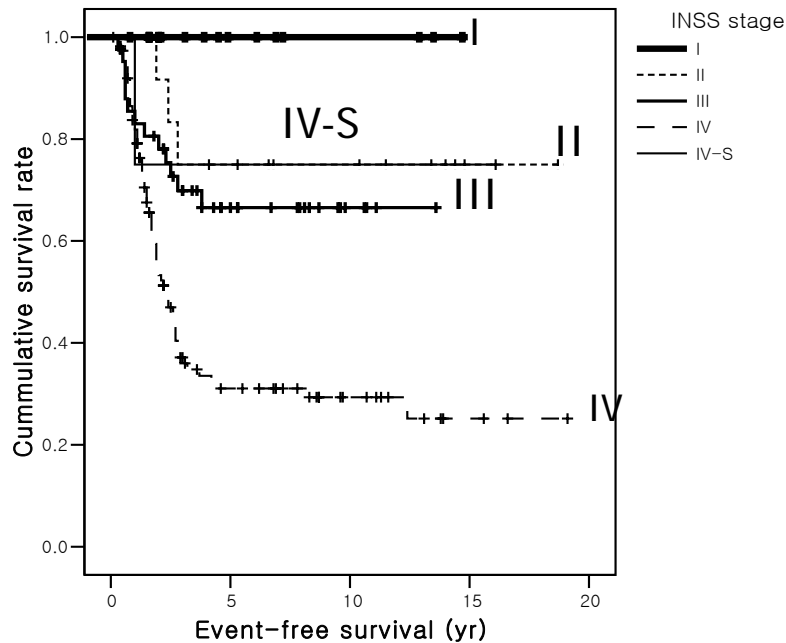


Fig. 4. Event-free survival according to INSS stages

Table 1. EFS according to the Stage and Completeness of Resection

| Stage | Total |      | IR  |      | CE  |      |
|-------|-------|------|-----|------|-----|------|
|       | No.   | EFS  | No. | EFS  | No. | EFS  |
| III   | 43    | 66.8 | 22  | 57.4 | 21  | 77.8 |
| IV    | 114   | 31.3 | 47  | 40.1 | 67  | 25.1 |
| Total | 157   | 41.1 | 69  | 46.0 | 88  | 37.1 |

EFS; %, IR; incomplete resection, CE; complete excision, No.; number of patients

### 결 과

모든 병기를 통합하였을 때 전체 생존률은 65.2%, 무병생존률은 48.6%로 나타났다 (Fig. 3 A, B).

EFS를 병기에 따라 구분해 보았을 때 stage I 100%, stage II 75%, stage III 66.8%, stage IV 31.3%, stage IV-S 75%를 보였다(Fig. 4).

Stage III에서는 완전절제군에서 EFS의 향상이 있었으나 stage IV에서는 오히려 완전 절제군에서 EFS가 더 낮았다( $p=ns$ , Table 1).

조혈모세포이식술의 도입 이후로 생존률의 유의한 향상이 있었으며( $p=.031$ ), 이러한 효과는 종양을 불완전 절제한 군에서 더 두드러지게 나타났다(Fig. 5 A, B, C).

진단 당시의 나이가 1세 미만인 환자군에

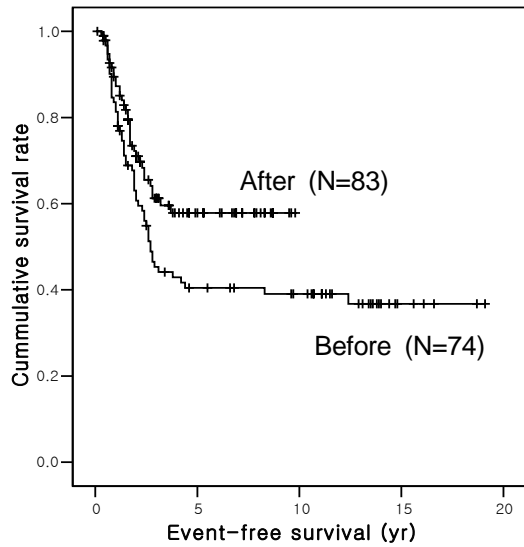


Fig. 5(A)

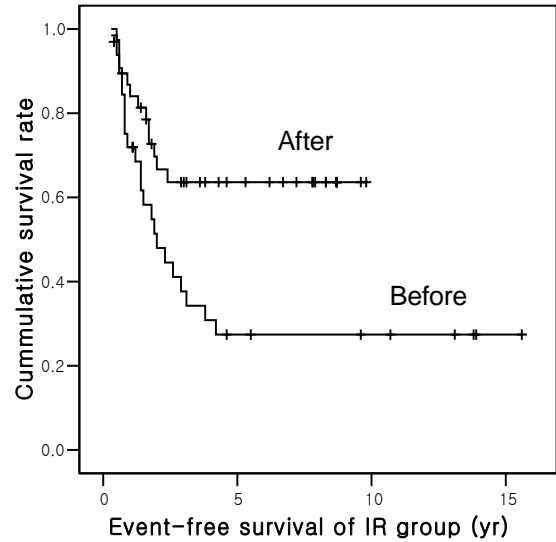


Fig. 5(B)

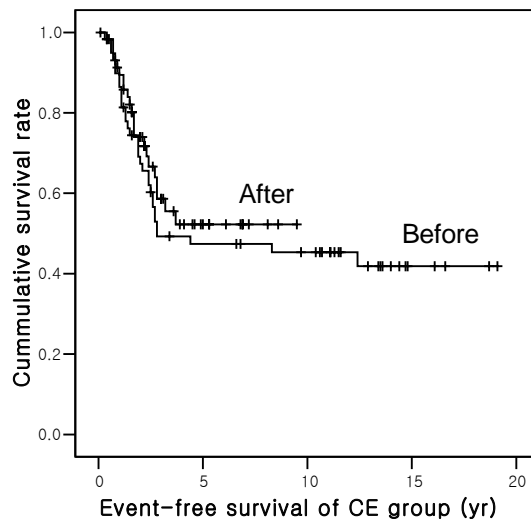


Fig. 5(C)

Fig. 5. (A) Event free survival before and after the introduction of autologous stem cell transplantation ( $p=.031$ ) and (B) survival gain is more prominent in IR group ( $p=.016$ ) than (C) CE group ( $p=ns$ )

서 EFS은 75.5%로 유의하게 높았다(Fig. 6).

수술을 시행하지 않은 18례의 경우, 수술 전 항암치료에도 불구하고 종양이 진행하여

사망한 경우가 7례, 항암치료의 합병증으로 사망한 경우가 6례, 항암치료만으로 병변이 소실된 례가 5례 있었다.

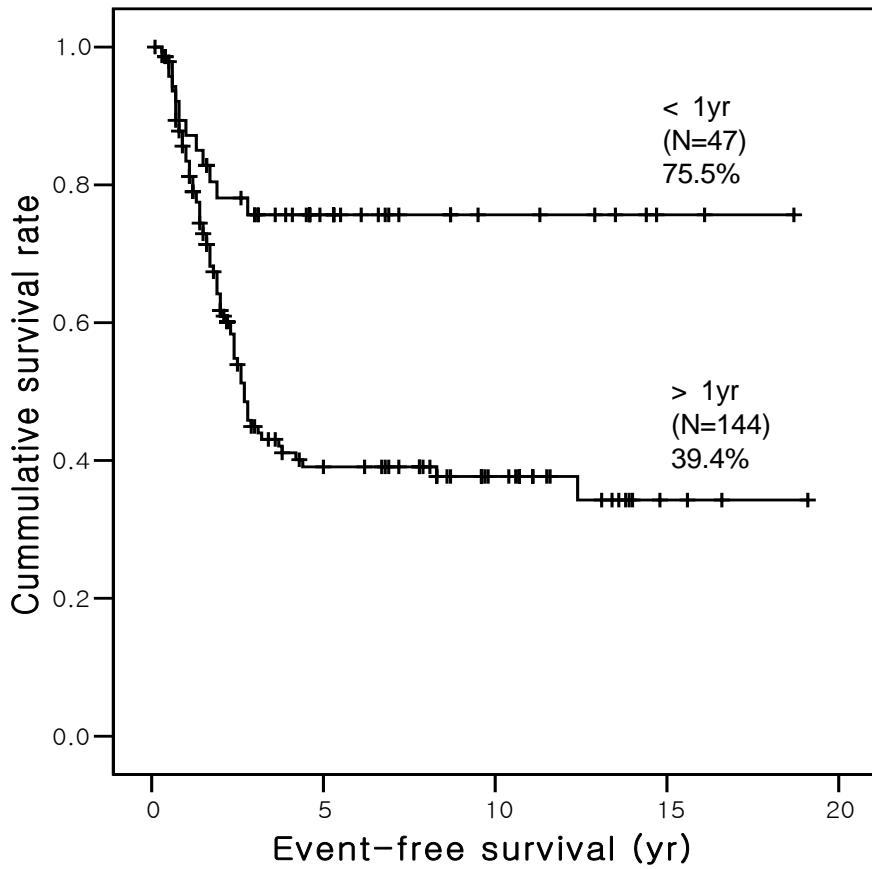


Fig. 6. Event-free survival according to the age at diagnosis ( $p=.0004$ )

### 고찰

신경모세포종은 종양의 생물학적 특성의 다양성 및 이에 따른 임상 양상의 다양성으로 인해 지금까지 많은 연구가 이루어져 왔다. 그러나 지난 수 십년 간 윌름씨 종양, 횡문근육종, 호지킨씨 또는 비-호지킨씨 임파종 등의 예후는 수술, 화학요법, 방사선 치료 등의 적극적인 병합요법으로 비약적인 향상이 있어 온 것에 반해 신경모세포종 환자의 예후는 여전히 큰 변화 없이 남아 있다는 사실은 이러한 신경모세포종의 특성을 잘 반영한다고 할 수 있다<sup>5</sup>. Brodeur<sup>6</sup> (2003)은 3년 OS 50%, 고위험군의 생존률 25-50

%로 보고하였는데, 이번 연구결과도 이 보고와 크게 다르지 않음을 알 수 있다.

많은 연구에서 stage I, II, IV-S 환자들의 양호한 예후가 보고되어 왔다<sup>7,8</sup>. 본 연구에서도 이러한 초기 병기의 환자들에 대해서 비교적 우수한 결과를 확인하였다. 그러나 2기, 4-S기 환자들의 무병 생존률이 이상의 보고된 바 보다는 약간 낮게 나왔는데 그 이유를 살펴보면 2기 환자에서 사망이 2례 있었기 때문으로 생각된다. 이 중 1례는 신경모세포종과는 별개로 치료 종료 9개월 후 후복막강에 발생한 미성숙 기형종으로 사망하였다. 나머지 한명은 동측 신절제를 포함하여 종양의 완전절제를 이루었으나 국소

재발을 일으켜 사망한 경우였는데, 환자 나이가 6세였고 당시 검사를 시행하지 않아 정확히 확인할 수는 없지만 아마도 MYCN 증폭이 동반된 고위험군에 속한 2기였을 것으로 추측해 볼 수 있다. 또한 stage IV-S 4명의 환자 중 사망 1례는 수술 후 항암화학요법 중에 사망한 경우였는데, 정확한 사망원인은 확인할 수 없었다.

Stage 4-S 환자의 외과적 치료에 관해서는 아직 의견이 분분하다. Grosfeld 등<sup>9</sup>(1993)은 절제가 가능한 한 절제를 하는 것이 이롭다고 한 반면, Guglielmi 등<sup>10</sup>(1996)은 MYCN 증폭이 동반되어 고위험군에 속한 4-S가 아니라면 일차 병변의 절제가 이득이 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 일단 4-S에서도 수술적 절제를 원칙으로 하였으며, 수술 전 화학요법만으로 병변이 자연 소실된 례가 1례 있었다. 그러나 4-S 환자 모두에서 MYCN 검사가 시행되지 않아 4-S 환자의 위험군 분류를 할 수 없으며 또한 환자수가 4명으로 너무 적어서 이번 연구결과만으로 4-S 환자에서의 외과적 절제의 역할을 평가하기에는 무리가 있을 것으로 생각된다.

3기 신경모세포종에서 일차 병변의 적극적인 완전 절제의 유용성에 대해서는 이견이 없으며, 완전 절제 후에 생존률 향상을 보였다는 연구결과는 많이 있어왔다<sup>11</sup>. 이는 이번의 연구 결과와도 일치하는 부분이다. 그러나 4기 환자에서 일차 병변의 절제 정도와 그 유용성에 대해서는 확립된 바가 없으며, 보고마다 상이한 결과를 보여주고 있다<sup>12,13,14</sup>. 우리의 결과에서 4기 환자들의 예후를 결정지은 것은 국소 재발보다는 원격

재발로 분석되었으며, 따라서 저자들은 4기 환자들에 있어서 절제의 정도는 일차 병변의 광범위한 절제로 인해 예상되는 합병증의 정도를 넘지 말아야 한다고 생각한다. 이는 4기 환자에서의 예후는 절제 정도보다는 원격 재발에 의해 결정된다는 Castel 등<sup>12</sup>(2002)의 보고와 일치하는 부분이다. 또한 4기 환자에서 일차 병변의 적극적인 절제와 더불어 방사선 치료로 국소 재발은 줄일 수 있었지만 원격전이로 인한 재발은 막을 수 없어 결국 완전 절제군과 불완전 절제군 사이의 무병 생존률의 차이를 확인할 수 없었다는 von Allmen 등<sup>15</sup>(2005)의 보고 역시 우리의 관찰과 일치하는 부분이다.

진행성 병기에서 불완전 절제군에서 오히려 생존률의 향상을 보인 이번의 결과는 한편으로는 수술 후 방사선 치료 시행 여부와도 관계 지어 생각할 수 있다. 본 연구기관에서의 신경모세포종에서의 방사선치료의 적응증은 수술 후 육안적 잔존 종양이 있는 경우와 주위 임파절 전이여부이다. 따라서 육안적 완전 절제 후 병리 검사상 임파절 전이가 없다면 방사선 치료의 대상에서 제외되어왔다. 그러나 외과의의 소견에 의한 절제 정도와 수술 후 방사선학적 검사를 통한 절제 정도를 비교해봤을 때 그 정도가 일치하는 경우는 48%에 불과하다는 von Allmen 등<sup>15</sup>(2005)의 보고가 있다. 이는 외과의에 판단에 의해 완전절제를 이루었다고 생각되는 환자의 약 50%에서는 잔존 종양이 있을 수 있다고 것이며, 이러한 환자들에 대해 방사선 치료가 생략되는 것이 이번 결과를 설명할 수 있는 하나의 추론이다. 이와 함께 현재 Children's Oncology Group 은

고위험군 환자에 대해서는 절제 정도에 무관하게 수술 후 방사선 치료를 시행하라고 권고하고 있다<sup>16</sup>. 따라서 향후로는 외과의에 의한 절제 정도의 평가와 무관하게 진행성 병기의 환자에 대해서는 방사선 치료가 시행되어야 하는 것으로 방침이 바뀌어야 할 것으로 생각된다.

수술 후 고강도 항암화학요법에 이은 조혈모세포 이식술은 현재 고위험군 환자에 대해서 표준 치료로 자리잡았<sup>17,18</sup>, 이전에 시행된 무작위 대조 연구에서 조혈모세포 이식술의 효과가 이미 확립되었다<sup>19</sup>. 이번 연구에서도 조혈모세포 이식술이 도입된 시점 이후의 생존률이 향상되었음을 알 수 있는데, 특이할 만한 점은 이러한 향상은 종양을 불완전 절제한 경우에서 더 두드러지게 나타났다는 점이다. 이는 잔류 종양에 대한 항암 효과가 기존의 항암제를 이용한 경우보다 고강도 요법이 훨씬 효과적이라는 것으로 설명할 수 있을 것이다. 다만 김 등<sup>20</sup> (2007)은 채집된 조혈모세포로의 종양 세포 오염과 이로 인한 이식 후 재발이 문제가 되어 좀 더 정제된 조혈모세포 채집의 중요성을 강조하였는데, 이는 앞으로 더 연구가 필요한 부분으로 생각된다.

이번 연구의 가장 큰 취약점으로는 MYCN 증폭 여부에 대한 분석이 빠졌다는 점과 오래 전에 수술을 받은 환자의 병리학적 검사 소견에서 International Neuroblastoma Pathology Classification(INPC)을 확인할 수 없다는 점이다. 과거에는 MYCN 증폭 여부를 매우 선택적으로만 시행했고, 모든 신경모세포종 환자에 대해 시행하기 시작한 것은 최근 들어서이기 때문에 결과

가 확보된 인원은 43명에 불과하였기 때문에 이번 분석에서는 제외하였다. 따라서 이 두 가지 정보의 결여로 많은 수의 환자에서 신경모세포종 위험군 분류가 불가능했으며 좀 더 다양한 분석을 시도 못한 점이 큰 단점으로 남아 있다. 현재는 모든 환자에 대해 INPC에 따른 조직학적 분류를 시도하고 있으며 MYCN 증폭여부도 검사하고 있으므로 향후에 정보를 더 확보한 후에 다시 분석을 해 볼 필요가 있는 부분이다.

## 결 론

본 연구 결과 신경모세포종 환자의 예후는 INSS stage 와 진단 당시의 나이과 관계가 있었다. Stage III에서는 종양의 완전 절제가 생존률 향상에 도움이 되었지만, stage IV에서는 종양의 절제 정도와 생존률 향상과는 무관하였다. 조혈모세포 이식술로 예후가 향상되었으며, 이러한 효과는 종양을 불완전 절제한 경우에 더 두드러지게 나타났다.

## 참 고 문 헌

1. Grosfeld JL: *Neuroblastoma: A 1990 overview*. *Pediatr Surg Int* 6:9-13, 1991
2. Grosfeld JL: *Neuroblastoma*, in Grosfeld JL, O'Neill JA, Jr., Fonkalsrud EW, Coran AG(eds): *Pediatric Surgery*(ed 6), chap 28. Philadelphia, PA, Mosby, 2006, Pp 467-494
3. Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, Nishihira H, Sasaki Y: *Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening*. *Lancet* 338:447-448, 1991



4. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP: *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 341:1165-1173, 1999
5. Haase GM, LaQuaglia MP: Neuroblastoma, in Ziegler M, Azizkhan RG, Weber TR(eds): *Operative Pediatric Surgery*, chap 100. New York, McGraw-Hill, 2003, Pp 1181-1191
6. Brodeur GM: Neuroblastoma: *Biological insights into a clinical enigma.* Nat Rev Cancer 3:203-216, 2003
7. Koop CE, Schnauffer L: *The management of abdominal neuroblastoma.* Cancer 35: 905-9, 1975
8. Seeler RA, Israel JN, Royal JE, Kaye CI, Rao S, Abulaban M: *Ganglioneuroblastoma and fetal hydantoin-alcohol syndrome.* Pediatrics 64:524-527, 1979
9. Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW, Goldman J: *Neuroblastoma in the first year of life: Clinical and biologic factors influencing outcome.* Semin Pdiatr Surg 2:37-46, 1993
10. Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A, Federici S, Boglino C, Siracusa F, Leggio A, Cozzi F, Cecchetto G, Musi L, Bardini T, Fagnani AM, Bartoli GC, Pampaloni A, Rogers D, Conte M, Milanaccio C, Bruzzi P: *Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: does it affect the clinical course?* J Clin Oncol 14:1537-44, 1996
11. Haase GM, Wong KY, deLorimier AA, Sather HN, Hammond GD: *Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma.* J Pediatr Surg 24:194-200, 1989
12. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, Ruiz-Jimenez JI, Perez-Hernández R, Cañete A: *The role of surgery in stage IV neuroblastoma.* J Pediatr Surg 37:1574-1578, 2002
13. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, Rosen N, Wolden S, Cheung NK: *The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastom.* J Pediatr Surg 39:412-417, 2004
14. Kim DY, Kim SC, Kim IK: *Neuroblastoma: Experience in One Center.* J Korean Assoc Pediatr Surg 11:99-106, 2005
15. von Allmen D, Grupp S, Diller L, Marcus K, Ecklund K, Meyer J, Shamberger RC: *Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant.* J Pediatr Surg 40:936-941, 2005
16. Wolden SL, Haas-Kogan DA: *Radiation therapy*, in Cheung NV, Cohn SL(eds): *Neuroblastoma*, chap11. Berlin, Springer-Verlag, 2005, Pp164-173
17. Ladenstein R, Philip T, Gardner H: *Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children.* Curr Opin Pediatr 9:55-69, 1997
18. Kang HJ, Ryu KH, Shin HY, Ahn HS: *Neuroblastoma.* J Korean Assoc Pediatr Surg 14:75-82, 2008
19. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP: *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 341:1165-1173, 1999
20. Kim EK, Kang HJ, Park JA, Choi HS,

Shin HY, Ahn HS: *Retrospective Analysis of Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for the Treatment of High-Risk*

*Neuroblastoma.* J Korean Med Sci 22(Suppl):S66-S72, 2007

## Neuroblastoma: Review of 20-year Experiences

Suk-Bae Moon, M.D., Seong-Cheol Lee, M.D.,  
Kwi-Won Park, M.D., Sung-Eun Jung, M.D.

*Department of Pediatric Surgery, Seoul National University Children's Hospital,  
Seoul, Korea*

Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in children. We retrospectively analyzed the results of neuroblastoma treatment of 191 patients (116 males and 75 females) treated between January 1986 and December 2005 at the Department of Pediatric Surgery and the Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital. The mean age at diagnosis was 3.1 years (0.1 yrs-13.5 yrs). Forty-seven patients were under 1 year of age. The mean follow-up period was 57.3 months (24 days-19.1 yrs). Patients were classified into two groups according to the completeness of resection of the primary tumor; (1) gross total resection (GTR) and (2) incomplete resection (IR).

The number of patients in stages I, II, III, IV, IV-S were 17 (8.9%), 12 (6.3%), 43 (22.5%), 114 (59.7%), 4 (2.1%), respectively. GTR was achieved in 120 patients and IR in 71 (22 stage III, 47 stage IV, 1 stage IV-S, 1 brain). Overall survival (OS) was 65.2% and event-free survival (EFS) was 48.6%. EFS were 100%, 75%, 66.8%, 31.3%, 75% at stage I, II, III, IV, IV-S, respectively. There was no significant difference in EFS according to the completeness of resection. EFS was improved in GTR group ( $p=ns$ ) of stage III, but by contrast, stage IV patients showed worse EFS in GTR group. EFS was improved significantly after the introduction of autologous stem cell transplantation (ASCT) (58.1% vs. 40.6%,  $p=.029$ ). The EFS improved significantly after the introduction of ASCT in IR group ( $p=.009$ ) rather than GTR group ( $p=ns$ ). The EFS of the patients under 1 year of age ( $N=47$ ) was better than the patients over 1 year of age ( $N=144$ ) significantly (75.5% vs. 39.4%,  $p=.0034$ ). The prognosis of neuroblastoma was related to the INSS stage and age at diagnosis. The survival of IR group significantly improved after ASCT.

**(J Kor Assoc Pediatr Surg 15(1):27~37), 2009.**

**Index Words** : Neuroblastoma, Age, Stem cell transplantation, Prognosis

---

**Correspondence** : Seong-Cheol Lee, M.D., Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine,  
28 Yeongeon-Dong, Jongro-Gu, Seoul 110-769, Korea

Tel : 02)2072-2338, Fax : 02)747-5130

E-mail: leesc@snu.ac.kr