

소아 뇌종양

- 항암화학요법을 중심으로 -

울산대학교 의과대학 소아과학교실

김 태 형

Childhood Brain Tumors

Thad T. Ghim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ulsan University, Seoul, Korea

서 론

뇌종양은 소아기에서는 백혈병 다음으로 발생빈도가 높으며(10만명당 2-3명) 소아 악성종양의 12-24%, 전체 고형종양의 40-50%를 차지하고¹⁾ 우리나라에서도 매년 200명 정도가 발생하고 있다(Fig. 1). 전체적으로 소아 뇌종양의 5년 생존율은 60-70%이지만 18개월 미만의 영아에서는 실망스럽게도 20-30%에 그치고 있다(Fig. 2, 3). 악성종양이 소아의 사망 원인 중 으뜸이며, 그 중 뇌종양이 20%를 차지한다. 현시점에선 뇌종양을 예방할 수 있는 방법이 없어 조기 진단 및 치료의 개발이 뇌종양에 의한 사망률을 감소시키는 최상의 방법이다.

뇌종양은 다른 종양에 비해 진단 시기가 늦는 경우

가 많다. 뇌종양의 환자는 때론 식욕부진, 체중감소, 기력 쇠퇴 등 다양하고 막연한 주소로 소아과 의사를 찾는 경우가 있어, 뇌종양의 올바른 진단에 차질이 올 수 있다. 뇌종양의 조기진단을 위해 환자를 제일 먼저 접촉하는 소아과 의사들의 각별한 주의가 필요하다 (Table 1).

현재, 뇌종양 치료성적의 향상을 위해 종양의 생물학적 기초에 대한 연구와 다양한 임상시험이 병행되고 있다. 우리나라에서도 신경외과, 치료방사선과, 소아종양학과 등에서의 독자적인 치료 개발과 또 이들 모든 임상과들이 동참하는 다기관 임상치료 protocol의 개발을 서두르고 있다.

항암화학요법의 연혁

뇌종양 항암화학요법은 1970년대부터 시작되어 처

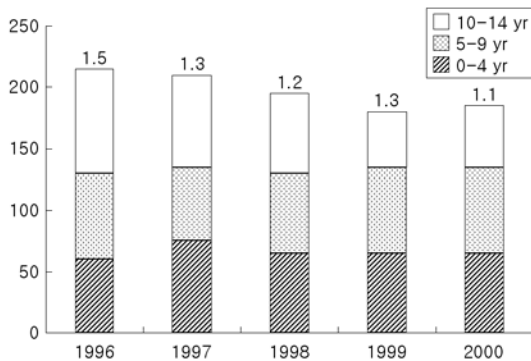


Fig. 1. Incidence and set ratio brain tumor in Korean Children.

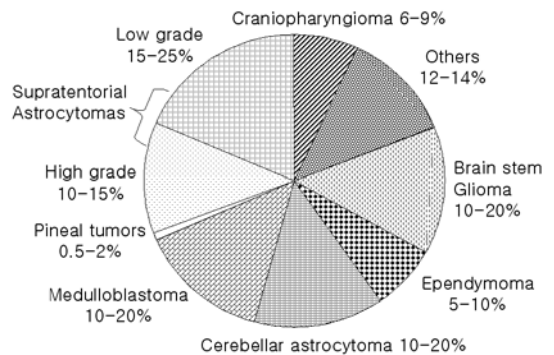


Fig. 2. Incidence of pediatric brain tumors.

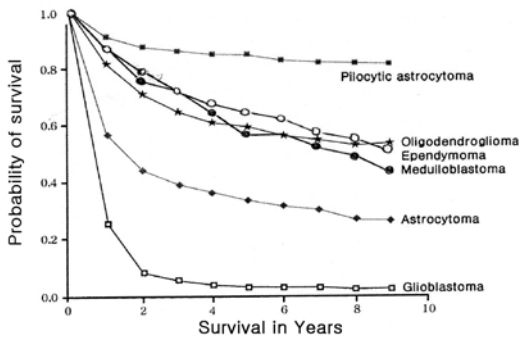


Fig. 3. Probability of overall survival.

Table 1. Clinical Manifestations of the Brain Tumor

Infant	Child
Irritability	Headache
Apathy	Nausea
Vomiting	Vomiting
Developmental delay	Neuropathy
Hydrocephalus	

음엔 재발된 환아에서 단일 약제사용으로 뇌종양에 대한 항암 효과를 확인하였다. 그 후엔 다약제 병합요법으로 신환에서도 정규적으로 사용하게 되었다. 그리하여 1980년대부터는 외과적 수술, 방사선 치료와 더불어 항암제 사용이 뇌종양 치료에 중요한 한 부분이 되었다. 또한 근래에는 영유아에서 중추신경계 방사선 치료를 연기하기 위해 사용되고 있기도 하다. 그리고 hematopoietic growth factor의 도입으로 자가조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법이 수모세포종, 배세포종 등의 재발환자와 예후가 나쁜 신경외배엽성종양 등의 환자, 그리고 영유아에서 방사선 치료 대신으로 사용되고 있다²⁻⁴⁾. 고용량 항암화학요법은 blood brain barrier(BBB)의 존재로 제약받는 중추신경경로의 항암제의 투과문제를 해결하고 또 항암제에의 저항성을 극복하는 효과를 노리고 있다⁵⁾.

Blood Brain Barrier

BBB의 존재는 많은 항암제의 중추신경조직 침투에 영향을 미친다. 일반적으로 항암제의 원활한 신경계 침투를 위해서는 항암제의 분자량이 작아야 하고 (200 Da 이하), 지방용해성이어야 하며, physiologic pH 에서 비이온화(unionization) 되어야 한다. 하지만,

BBB는 항상 완전히 유지되는 것은 아니고 종양에 의해 부분적으로 변형될 수도 있다. 그러므로 platinum 과 같은 수분용해성 항암제라도 뇌종양 치료에 사용된다. 항암제의 중추신경조직 침투를 감소시키는 약물 중에는 뇌종양 환자들이 많이 사용하는 코티코스테로이드나 항경련제 등의 약물도 포함되어 있다.

분자생물학적 예후인자

종양의 생성, 증폭, 악성화는 다단계의 과정을 거쳐 유전자 변형도 함께 이루어진다. 아직까지는 소아의 백혈병 또는 신경모세포종 등 다른 고형암에서처럼 분자생물학적 연구가 진단 또는 치료에 직접 활용되고 있지는 않지만, 점차 이들 뇌종양의 유전자 변형이 예후인자로 분류되어 임상치료 프로토콜에서도 적용될 전망이다. 한 예로 맥락충유두종에서는 +19p이나 -10q이 좋은 예후군으로 구분된다. 그리고 신경외배엽성종양에선 Trk C 발현과 Low MyC mRNA가 장기생존과 연관이 있는 것으로 보고되었고, 또한 악성교종에선 p53의 변형이 나쁜 예후인자로 지적되고 있다. 뇌실막종에선 +1q도 예후에 나쁘게 작용한다는 보고도 있다. 이렇게 분자생물학의 기초연구의 발전으로 뇌종양의 분류도 조직조건을 뛰어 넘어 생물학적 분류로 바뀌게 되면 임상치료에 큰 도움이 되리라 본다.

소아에 흔한 뇌종양

1. 성상세포종(astrocytoma)

대뇌, 소뇌, 뇌간, 시각로 등 뇌의 어느 부위에서나 발생하며 뇌종양 중 가장 흔한 종양이다. 병리조직학적으로 저등급(grade I, II 양성), 고등급(grade III, IV 악성) 성상 세포종으로 분류한다. 예후는 그 발생 부위에 따라 현저한 차이를 보인다. 특히 천막하부에 발생하는 털 모양(pilocytic astrocytoma) 성상 세포종은 대부분 수술적 치료로 완치가 되지만 뇌간에 생기는 양성 또는 악성교종은 방사선 치료와 항암 화학요법에도 별 반응이 없어 1년내 사망하는 것이 상례이다. 일반적으로 저등급 성상세포종은 천천히 자라지만 위치에 따라 수술적 제거가 불가능할 경우 재발하는 것이 보통이다. 이런 경우 방사선 치료로 효과를 보지만 장기 생존을 기대하기는 힘들다. 근래에는 단

일 약제 또는 다약제 병합요법으로 종양의 진행을 저지하고 있으나 종양의 완치는 거의 불가능하다. 고등급 성상세포종은 완전 제거 후 방사선 치료와 항암제를 사용하지만 예후는 극히 나쁘다. 이에 고용량 항암제 투여 후 조혈모세포이식도 시도되고 있는데 큰 성과는 얻지 못하고 있다. 최근 새로 개발된 경구 약제인 temozolomide가 저등급, 고등급 성상세포종 모두에서 항암효과를 나타내고 있다^{6, 7)}.

2. 수모세포종(medulloblastoma)

소아에서 가장 흔한 악성 뇌종양으로 전체 뇌종양의 10-20%를 차지한다. 수술적 제거 후 종양이 거의 남지 않고(1.5 cm 이하) 전이가 없는 경우 average risk group으로 분류하고, 수술 후 잔존하는 종양이 있거나 전이가 있으면 high risk group으로 분류하여 치료를 하고 있다. 방사선 치료 후 항암제로 보조치료를 하는 경우 average risk group에서는 5년 생존율이 80%에 달하나, high risk group에서는 겨우 50-65%를 유지하고 있다. 이들 high risk group의 생존율을 높이기 위해 자가조혈모세포 이식을 이용한 고용량 항암화학요법과 carboplatin을 이용한 radiosensitization 등이 현재 시도되고 있다⁸⁾.

3. 신경외배엽성 종양(PNET)

PNET는 조직학적으로 수모세포종과 같은 형태를 보이는 악성 종양이며 천막상부 또는 spinal cord에서도 발견된다. 그리고 중추 신경계 전체로 전이가 되는 경향이 있다. 치료의 근간은 완전한 수술적 제거이고, 방사선 치료도 전 neuroaxis에 주어지며 항암제는 수모세포종에서와 같은 cyclophosphamide, VP-16, cisplatin 등이 사용된다. 하지만 장기생존율은 수모세포종보다 현저히 떨어진다. 그러므로 특히 high risk group에서는 자가조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법이 시도되고 있다.

4. 뇌실막세포종(ependymoma)

뇌실 막 어디에서나 발생하는 종양으로 천막 상부와 척추에서도 생기는데 성인보다는 소아에 흔하다. 병리적으로 저등급과 anaplastic group으로 분류되나 이런 병리적 소견이 예후에 영향을 주는지는 분명치 않다. 완전제거가 치료에 필수이지만 50%의 환자에서는 수술적 완전제거가 불가능하다. 수술 후 방사선 치료를 받는 것이 일반적이고, 방사선 치료를 받은 환아

의 5년 생존율은 40-80%이지만, 그렇지 않은 경우 5년 생존율은 40% 이하로 떨어진다⁵⁾. 아직까지는 고용량 화학요법을 비롯한 어느 항암제도 항암효과를 나타내지 못하고 있다.

5. 배세포종

배세포종은 서구보다는 한국, 일본 등 동아시아 지역에서 그 발생빈도가 높고(5-15%에 달함), 남녀의 비는 2:1이다. 대부분 송과체 부위와 터어키안 상부에서 발생한다. 예후는 조직학적 소견에 따라(pure germinoma vs nongerminomatous germ cell tumors) 현저한 차이를 보여 치료를 달리한다. 다른 종양과 달리 혈청 또는 척수액의 tumor marker(AFP, Beta-HCG) 측정이 진단 그리고 치료반응을 가늠하는데 도움이 된다. 일반적으로 배세포종은 항암제에 반응이 탁월해 pure germinoma group의 5년 생존율은 90%에 육박해 이 group에선 방사선 치료 용량을 줄여보려는 경향이다. 반면 nongerminomatous germ cell tumor group에선 장기 생존율이 50-60%에 그쳐 ifosfamide, cisplatin, VP-16 등을 이용한 다양한 임상치료 protocol로 치료를 해오고 있다. 또한 재발한 환자에선 고용량 항암 화학요법과 자가조혈모세포이식 시술로 효과를 거두고 있다²⁾.

6. 영유아 뇌종양

뇌종양은 소아의 전 연령에 골고루 분포되어 있고, 최다 연령은 5-9세이다. 또한 소아 뇌종양의 20%는 출생부터 3세까지의 영유아에서 발생되고 다른 연령층에 비해 천막상부에 많이 관찰된다. 영유아의 뇌종양 종류는 다른 연령층에 비해 차이가 있다. 기형종, 성상세포종, 신경외배엽성종양, 수모세포종, 뇌실 막세포종, 맥락층유두종 등이 주류를 이룬다. 특히 비정형기형/황문근모양종양(atypical teratoid/rhabdoid tumor)이 유아에서 흔하게 나타나는 악성종양으로 그 예후가 아주 나쁘다⁹⁾. 일반적으로 영유아의 종양이 나쁜 예후를 보이는 것은 종양자체의 악성조직, 진단의 지연, 종양의 과대 그리고 치료방사선요법의 연기 등으로¹⁰⁾ 적절한 치료가 이뤄지지 않기 때문이다. 한편, 자가조혈모세포이식을 이용한 고용량 화학요법으로 방사선 치료를 대신 하는 치료 protocol도 개발되고 있다.

치료 후유증

백혈병, 고형암을 통틀어 치료방사선과 항암화학요법 후 장기 생존한 환아들의 정신적, 육체적 그리고 지능의 장애는 적지 않다. 하지만 뇌종양을 극복한 환자들의 장기 후유증은 그보다 훨씬 더 심하다. 우선 뇌종양 자체에 의한 신경장애와 수술에 의한 뇌 부위 손상에 따른 후유증은 물론이고, 방사선치료와 화학약제에 의한 중추신경계 후유증은 연령이 어릴수록 더 심각하다. 운동 및 지각장애 이외에 성장 Hormone 결핍, 갑상선 기능 장애, 범뇌하수체장애 등을 망라한 내분비 장애도 빼놓을 수 없다. 그리고 불임 문제, 2차 암의 발생에 대한 우려 등의 심리적 정신적 고통 등은 심각하다.

요 약

뇌종양 치료성적은 점차 향상되고 있지만 백혈병 등 다른 소아암에 비해 향상 속도가 느리다. 하지만, 근래 MRI, PET scan 등 neuro-imaging 기술의 발달, 뇌종양의 분자유전학적 연구, 외과 수술 방법의 진전, 치료방사선요법의 다양화 등 많은 분야에서 꾸준한 발전을 보이고 있다. 그리고 여러 가지 신약개발에 의한 제 1, 제 2상의 약제시험, antiangiogenesis 약제의 임상시험, gene therapy 등의 연구가 활발하게 진행되고 있으므로, 이에 따른 환자의 치료 성적도 향상될 것으로 기대하고 있다. 외국에서는 여러 대학이 함께 참여하여 작성한 공동의 치료 protocol에 의한 치료가 활발하게 진행되어 생존율을 높이는데 반해, 우리나라에서는 아직까지 각 기관의 협조체제가 구축되지 못한 형편이다. 하지만 금년에 처음으로 여러 대학에서 임상각과가 참석하는 한국소아 뇌종양연구회가 탄생되어 우리나라 뇌종양 환아들의 치료 protocol 개발에 기여할 것을 기대하고 있다.

뇌종양 치료 후 생존하는 아이들을 위한 정밀한 추적관찰이 필수사항인데 여기에 소아과 의사들의 역할은 클 것으로 사료된다. 지능장애, 부적절한 대인관계, 사회 적응의 어려움, 치료 후 발생한 내분비계통의 후유증¹¹⁾ 그리고 2차 암의 발생 등의 정확한 진단 및 치료가 소아과 의사들의 몫으로 남는다. 또한, 이러한 장애가 있는 환아들이 사회에 잘 적응하도록 하기 위

해서는 재활교육에 대한 사회적인 관심과 그에 적절한 지원제도의 확립이 절실히 요구된다. 이 점에 있어서도 소아과 의사들의 관심과 지원이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) 소아과학(완전개정 7판). 대한고과서(주) 홍창의 편 2001, p1053-1060.
- 2) Mahoney D, Strother D, Camitta B, Bowen T, Ghim T, et al. High dose melphalan and cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent/progressive malignant brain tumors in children: A pilot Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1996;14:382-8.
- 3) Strother D, Ashley D, Kellie S, et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem-cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial PNET after craniospinal radiotherapy. J Clin Onc 2001;19:2696-704.
- 4) 성기용, 유건희, 구홍희, 임도훈, 신형진, 김윤정, 안승도, 나영신, 김태형. 소아수모 세포종/원시 신경외배엽 종양에서의 고용량 항암요법 및 자가말초혈 조혈 모세포이식. Korean J Pediatric Hemato-Oncol 2001;8:264-72.
- 5) Prados M. Primary CNS tumors: Advances in knowledge and treatment. CA Cancer J Clin 1998;48:331-60.
- 6) Yung W, Prados M, Yaya-Tur R, et al. Multi-center Phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. J Clin Oncol 1999; 17:2762-71.
- 7) Yung W, Albright R, Olson J, et al. A Phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Brit J Cancer 2000;83:588-93.
- 8) The Childrens Oncology Group(COG); Current reports. p18-22, 2001.
- 9) Packer R, Biegel J, Blaney S, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: Report on workshop. J Pediatr Hematol/Oncol 2002;24:337-42.
- 10) Duffner P, Horowitz M, Krischer J, et al. Post-operative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. N Eng J Med 1993;328: 1725-31.
- 11) Meacham L, Ghim T, Crocker I, et al. Systemic approach for detection of endocrine disorders in children treated for brain tumors. Med Pediatr Oncol 1997;29:86-91.