

## 소아 고형종양 - 위험군에 따른 맞춤 치료 -

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과

구 흥 회

### Solid tumors in childhood: risk-based management

Hong Hoe Koo, M.D.

*Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

Since the introduction of chemotherapy for the treatment of childhood leukemia more than 50 years ago, the results of childhood cancer have improved dramatically. The 5-year survival rate of disease, many of which were uniformly fatal in the prechemotherapy era, reached to more than 75%. This remarkable improvement in survival is a direct result of the incorporation of chemotherapeutics into treatment regimens that previously relied only on surgery or radiotherapy for the primary tumor. The multimodality approach, which integrates surgery and radiotherapy to control local disease with chemotherapy to eradicate systemic or metastatic disease, has become the standard approach to treating most childhood cancers. The overall improvement in outcomes in childhood solid tumors has been related to the development of multidisciplinary cooperative studies that has permitted the development of well-designed tumor treatment protocols characterized by uniform staging criteria, sharing informations in pathologic classification, uniform methods for tumor markers, oncogenes, and other biologic and genetic factors. Important advances in the biologic study of cancer and its genetic basis led to a number of observations that impact directly on the management of childhood solid tumors. Identification of specific genes, oncogenes, tumor markers, and other biologic and pathologic factors plays an important role in both staging and clarifying the risk categorization of individual patients. Treatment of the patient is influenced by the recognition of specific risk factors. This knowledge has resulted in a change in the approach to care based not only on staging criteria, but also on risk-based management. This concept uses various risk factors of outcomes. Risk-based management allows for each patient to maximize survival, minimize long-term morbidity and improve the quality of life, especially for children's growth and development. (Korean J Pediatr 2007;50:606-612)

**Key Words :** Solid tumors, Risk-based, Childhood

### 서 론

지난 50년간 의학 분야에서 인류가 이룩한 업적의 하나는 소아암환자의 완치가 가능하게 된 것이다. 소아백혈병에 대한 관해 유도요법이 도입된 이후 소아암의 치료성적이 놀랄만큼 향상되어, 1950년 이전에는 대부분의 소아암환자가 사망하였으나 현재는 4명 중 3명에서 완치를 기대하는 수준으로 치료성적이 발달

하였다. 이러한 생존율 향상이라는 치료성적의 발전은 원발 부위의 수술적 절제와 방사선조사가 과거 치료의 주류를 이루었으나, 이들의 국소적 역할에 항암제의 투여로 전신적인 전이에 대한 치료가 합쳐짐에 따라 완치가 가능하게 되었다. 따라서 현재에는 수술, 방사선조사와 항암제투여의 복합치료방식이 치료의 표준이 되고 있다. 또한 병기에 대한 일률적 적용, 병리조직학적 분류에 대한 합의, 종양표지자와 암유전자 등 종양의 유전학적, 생물학적 특성에 대한 검사방법의 표준화 등을 기초로 한 대규모 다기관연구를 시행하면서 치료성적이 향상되었다. 한편 각 종양마다 독특한 위험인자가 알려지면서 단순히 병기에 의존해온 치료에서 환자 개개인 종양의 특성에 따라 위험군을 나누고, 이에 따른 맞춤치료를 함으로써 생존율을 극대화하고, 장기간의 치료관

접수 : 2007년 6월 5일, 승인 : 2007년 6월 25일

책임저자 : 구흥회, 성균관대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Hong Hoe Koo, M.D.

Tel : 02)3410-3524 Fax : 02)3410-0043

E-mail : hhhoo@skku.edu

런 후유증을 최소화하여 암을 완치시킬 뿐만 아니라 성장과 발달이 필요한 소아에게 삶의 질을 높여 건강한 성인으로 성장할 수 있게 되었다.

본 종설에서는 여러 형태의 소아 고형종양의 특성에 대하여 간략히 기술하고, 각 종양의 위험군 분류조건과 그에 따른 치료와 예후, 그리고 치료의 최신지견에 대하여 기술하겠다.

## 소아 뇌종양

소아 뇌종양은 소아 악성종양 중 백혈병 다음으로 흔한 종양이며, 가장 흔한 고형종양으로 소아 악성종양의 약 20%를 차지한다. 호발하는 소아 뇌종양의 조직학적 빈도는 별아교세포 종양(astrocytic tumor)이 35%, 속질모세포종(medulloblastoma)이 15%, 생식세포종양(germ cell tumor)이 14%, 두개인두종(cranio-pharyngioma)이 10%, 뇌실막세포종(ependymoma)이 6%를 차지한다. 병리학적 분류는 종양의 기원세포에 따른 WHO 분류법이 널리 사용되고 있다. 예후는 조직학적 악성도, 발생위치, 나이, 뇌척수전이 여부, 방사선조사나 항암화학요법에 대한 반응도, 종양의 수술적 적출도에 따라 영향을 받는다. 증상은 구토, 두통, 유두부종의 뇌압상승 증상이나 각종 장애가 일어나는 국소 증상과 경련 발작이 주된 증상들이다.

소아 뇌종양은 성인의 뇌종양과 발생율, 조직학적조건, 발생부위, 치료에 대한 반응이 다르며 환자의 나이와 치료에 의한 중추신경계손상을 반드시 고려하여 치료방침을 결정하여야 한다. 뇌종양 중에서 속질모세포종은 수술적 제거 후 방사선치료는 필수적이나, 3세 이하의 소아에서는 항암화학요법을 먼저 실시하여 방사선치료를 지연시키거나 생략한다. 예후 결정인자로 나이, 전이여부, 종양제거정도가 중요한데, 3세 미만과 잔류종양의 크기가 1.5 cm<sup>2</sup> 이상, 그리고 M1 이상의 전이가 있을 때 고위험군으로 분류한다. 이러한 예후인자들은 모두 임상적인 것으로, 종양의 조직학적 분류나 생물학적 특성을 고려하지 않고 위험군을 분류하여 치료방침을 정해왔으나, 최근에 이들의 역할에 대한 전향적 연구가 시작되어 그 결과가 주목받고 있다. 5년 생존율은 저위험군에서는 종양 절제술 후 방사선치료와 항암화학요법으로 80%이나, 고위험군에서는 60%로 조금 낮은 수준이다. 고위험군의 경우 최근에는 말초혈 자가조혈모세포이식술이 시도되어 좋은 성적을 보이고 있는 추세이다. 3세 이하에서는 방사선 조사에 의한 후유증의 문제로 방사선치료를 3세 이후로 연기하여야 하므로 여러 가지 항암화학요법이 시도되었으나 불량한 치료성적을 보였다. 최근에는 고용량 항암화학요법에 이은 말초혈 조혈모세포이식술로 치료성적의 향상이 기대되고 있다. 항암화학요법과 방사선치료의 병합요법으로 인한 후유증으로 뇌하수체 기능부전, 신경심리학적 장애, 성장 장애, 실행력 저하, 단기 기억장애 등이 발생하므로 이들의 추적관찰 및 치료가 중요하다.

1940년대부터 소아백혈병의 치료가 시작되어 30년이 지난 1970년대 부터 장기 생존이 가능해진 점을 고려하면, 1970년대

부터 시작된 소아뇌종양치료도 신경외과적 절제술의 발달, MRI 및 PET 등 진단기술의 발달, 3차원영상을 이용한 방사선치료법의 발달과 조혈모세포이식술 등 항암화학요법의 발달로 2000년대에는 가시적 성과를 기대할 수 있겠다.

## 신경모세포종(Neuoblastoma)

신경모세포종은 원시 신경능 세포(neural crest)에서 유래되는 악성 종양으로 교감신경절을 따라 혹은 부신수질에서 발생한다. 주로 영유아기에 발생하여 중앙 연령은 2세이고, 전 예의 90%를 5세 미만에서 볼 수 있으며, 10세 이후에는 드물다. 신경모세포종은 다양한 임상 증상 및 생물학적 특성을 보이는데, 영아의 국소적 종괴로 거의 전이를 일으키지 않는 경우가 있는 반면, 종괴가 빠르게 커지면서 전신으로 퍼지며 치료에 대한 반응이 거의 없는 경우가 있다. 원발종양의 조직학적 생검으로 진단하지만, 원발종양의 조직학적 검사가 없어도 골수흡인검사서 특징적인 신경모세포종의 골수침범 소견과 소변의 vanillylmandelic acid(VMA)나 homovanillic acid(HVA)의 증가로 진단할 수 있다. 다른 고형종양과 다르게 metaiodobenzylguanidine(MIBG) 스캔을 진단에 이용하기도 한다. 치료방침의 결정은 조직소견과 N-myc 유전자의 증폭, 나이, 병기 등을 고려하여 이들의 조합에 따라 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 나누고 그에 따른 치료방침을 정한다(Table 1). 최근에 위험군 분류의 나이기준을 12개월에서 15-18개월로 변경하여 위험군을 분류하여 치료하는 임상시험이 시작되어 그 결과가 주목된다. 치료성적은 저위험군의 경우 수술적 절제로 93%(병기I), 81%(병기II)의 무질병 생존율을 보인다. 중간위험군의 경우에는 대부분 진단 시 수술로써 완전적출술이 불가능할 정도로 중요한 혈관들을 둘러싸고 있기 때문에 cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide 등의 복합항암화학요법을 수술 전 항암화학요법으로서 시행하여 종괴를 분리시킨 후 완전 절제술을 시행하고 수술 후 상황에 따라 방사선 치료를 하기도 하며, 수술 후 항암화학요법을 시행함으로써 unfavorable biologic feature를 보여도 65%의 4년 무질병생존율을 보인다. 그러나 고위험군에서는 초기부터 강력한 항암화학요법을 시행하고 완전절제술로 종양을 제거한 후 말초혈조혈모세포를 채집하고 고용량항암화학요법과 말초혈조혈모세포를 이식하여 치료성적의 향상을 도모하고 있으나 30-40% 정도의 완치율을 보인다. 한편 1회의 고용량화학요법 및 말초혈조혈모세포이식술로 완전관해를 이루지 못하였거나 혹은 진단 시 예후가 불량한 인자들로 구성된 경우에는 2회의 고용량화학요법 및 말초혈조혈모세포이식술을 연이어 시행하여 좋은 치료성적을 보이고 있어 강화된 치료로 주목받고 있다. 성장인자와 단클론 항체의 이용, 항종양백신 등이 시도되고 있어 그 결과가 기대된다.

**Table 1.** Risk Group and Survival Rate in Neuroblastoma

Risk Group	Survival	INSS Stage	Age	MYCN Status	Shimada Histology	DNA Ploidy
Low	90-100%	1	All	Any	Any	Any
		2	<1 yr	Any	Any	Any
		2	>1 yr	Any	Favorable	
		4S	<1 yr	<10 copies	Favorable	Hyperdiploid
Average	75-98%	3	>1 yr	<10 copies	Favorable	
		3 and 4	<1 yr	<10 copies	Any	Any
		4S	<1 yr	<10 copies	Unfavorable	Any
		4S	<1 yr	<10 copies	Any	Diploid
High	20-60%	2	>1 yr	Any	Unfavorable	
		3	All	>10 copies	Any	Any
		4	<1 yr	>10 copies	Any	
		4	>1 yr	Any	Any	

Abbreviation : INSS, international neuroblastoma staging system

### Wilms 종양(Wilms Tumor)

소아의 흔한 악성 신장 종양으로 영아기에는 드물고 주로 1세에서 5세사이가 호발 연령이다. 신경모세포종과 더불어 복강내 발생하는 악성 종양의 대부분을 차지한다. 비노생식계 기형, 반신비대, 무흉채증 등의 선천 기형을 동반하는 경우가 많아, 이런 기형이 발견될 때에는 정기적 검진으로 Wilms 종양의 발현여부를 주의깊게 관찰하여야 한다. 다른 배아세포형(embryonal) 종양처럼 조기에 폐나 간으로 전이를 일으켜 수술만으로는 거의 완치를 기대할 수 없어 수술 후 항암화학요법이 절대로 필요하다. 역사적으로는 소아의 고형종양 중에서 수술 후 항암화학요법으로 생존율을 급격히 증가시킨 첫번째 종양이다. 수술이 치료의 주된 방법이지만 vincristine, actinomycin-D, doxorubicin 등의 복합 항암화학요법으로 국소병변의 경우 90% 이상, 원격전이의 경우라도 80% 이상의 완치율을 보인다. 그러나 조직학적으로 역형성(anaplasia)을 보이는 경우는 예후가 불량한데, 국소적 역형성보다 광범위하게 역형성을 보이는 경우가 특히 예후가 나쁘다. 치료의 가장 기본은 병변이 있는 신장의 수술적 완전 제거이다. 대부분의 경우 폐의 전이여부에 관계없이 시행하는데 수술 시에는 반대편 신장이나 간, 종양 주위의 림프절 침범, 신정맥 침윤 등 복강내 퍼져있는 정도를 세심히 관찰하고, 종양을 터뜨리지 않고 완전히 제거하는 것이 매우 중요하다. 종양을 싸고 있는 막이 터져 종양세포가 복강 내로 퍼지게 되면 병기도 한단계 상향 조정될 뿐만 아니라 치료 후 국소재발이 증가하므로, 종양 자체를 깨끗하고 완전하게 제거해야 한다. 복합항암화학요법에 주로 사용되는 항암제로는 vincristine, actinomycin-D, doxorubicin 등이 있으며, 이들 약물에 반응하지 않거나 재발한 경우에는 cyclophosphamide, ifosphamide, carboplatin, etoposide 등이 사용된다. 세계적으로 다기관연구가 활발히 시행되고 있는데, 미국, 캐나다 등지에서는 National Wilms Tumor Study (NWTs) 그룹이, 유럽 등지에서는 International Society of Pediatric On-

**Table 2.** Risk Group in Wilms Tumor (National Wilms' Tumor Study 5)

Risk Group	Stage	Pathology
Low	I	Favorable histology, focal or diffuse anaplasia
	II	Favorable histology
Intermediate	III, IV	Favorable histology
	II-IV	Focal anaplasia
	IV	Favorable histology + lung metastases
High	II-IV	Diffuse anaplasia
	I-IV	Clear cell renal tumors
	I-IV	Rhabdoid tumors

cology(SIOP)에서 여러 가지 치료법에 대한 전향적 연구를 하고 있다. NWTs의 최근 연구에 의한 치료변화는 anaplasia를 보이는 병기 II, III, IV기에서는 cyclophosphamide를 추가하며, actinomycin-D, doxorubicin은 3-5일에 나누어 투여하던 것을 하루에 총량을 투여하는 pulse-intensive 치료의 도입이다. 조직학적 소견, 병기 등을 바탕으로 위험군을 나누어 치료약제와 치료기간을 달리함으로써 치료효과의 극대화와 치료 부작용의 최소화를 추구하고 있다(Table 2). 한편 유럽에서는 수술 전 항암화학요법으로 완전절제술을 가능하게 하고 수술 후 방사선 치료를 생략할 수 있는 치료법을 시도하고 있는데 논란의 여지가 있다. 즉, 수술 전 항암화학요법으로 종양의 크기를 줄이는 효과는 있지만 수술 전에 있었던 복부 림프절침범을 은폐하기 때문에 수술 후 병기가 낮게 평가되어 치료가 불충분할 가능성이 있기 때문이다. 그러나 종양의 크기가 너무 커서 수술적 제거가 불가능하거나, 양측성으로 발생한 종양이거나, 간정맥 상부까지 종양 침윤이 있거나 하나 뿐인 신장에 종양이 발생한 경우에는 수술 전 항암화학요법을 시행해야 한다. 재발의 경우에도 이전에 사용하지 않은 항암제를 강력히 사용하거나, 고용량항암화학요법과 말초혈 조혈모세포이식술이 시도되고 있다.

**연부조직육종(Soft Tissue Sarcoma)**

연부조직육종은 성인에서 더 흔한 종양으로 소아에서는 소아 종양의 약 3%를 차지한다. 횡문근육종이 가장 흔해 전체의 50%를 차지한다. 그 외에 평활근육종(leiomyosarcoma), 지방육종(liposarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 윤활막육종(synovial sarcoma) 등이 있다. 이들 연부조직육종들은 경계가 불분명하고 출혈과 괴사를 일으키며 주변 조직으로 침윤한다. 본 종설에서는 가장 흔한 횡문근육종에 대하여 기술한다.

**횡문근육종(Rhabdomyosarcoma)**

횡문근육종은 소아의 가장 흔한 연부 조직 육종으로 횡문근육으로 분화될 태아조직에서 유래한다. 그러나 횡문근육이 있는 부위는 물론 횡문근이 없는 방광이나 총담관 같은 곳에서도 발생하며, 근육량과도 일치하지 않아 안와나 비뇨생식계 등에 비교적 흔히 발생한다. 조직학적으로 배아세포형(embryonal), 포상형(alveolar), 포도상형(botryoid), 다형태형(pleomorphic), 미분화형(undifferentiated) 등이 있다. 조직병리학적 분류와 호발연령, 호발부위는 Table 3과 같다. 일반적으로 배아세포형의 예후가 좋고, 포상형은 나쁘다. 전이는 폐, 골수, 뼈에 잘 전이된다. 다른 연부조직육종과 달리 방사선치료 뿐만 아니라 항암화학요법

에도 매우 예민하다. 수술로 얼마나 완전한 제거가 이루어 졌는지와 종양이 생긴 부위가 강력한 예후 추정 인자이다. 그러나 조직학적 아형과 호발부위가 연계되어 있으므로 반드시 완전제거가 필요하지는 않다. 예를들어 안와에 생긴 배아세포형은 형태와 기능의 손상을 초래하는 완전절제술을 시도할 필요는 없다. 종양의 크기, 위치, 전이 여부 등을 고려한 병기와 완전절제의 정도에 따라 치료방침을 정한다. 항암제로는 vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide 등의 3가지 복합요법(VAC)과 방사선치료로 치료성적이 향상됨에 따라 수술, 방사선치료, 그리고 항암제투여를 복합적으로 적용하는 multimodality 치료의 효용성이 입증되었다. 이를 바탕으로 International Rhabdomyosarcoma Study(IRS)로 다기관연구를 시작하여 횡문근육종의 연구 및 치료에 큰 발전이 있어 왔다. 진단 시 완전 제거가 예후에 가장 좋지만 부위에 따라 완전 절제가 필요 없는 경우도 있다. 완전 절제가 불가능한 경우에는 항암제투여와 국소 방사선조사로 종양의 크기를 줄인 후 남아 있는 잔존 종양을 제거하는 second-look operation을 20주째에 시행한다. 방사선치료는 3회의 유도항암요법 후 9주째 부터 시작하는데 항암제투여와 병행한다. 종양의 병기와 임상적 분류(clinical group), 발생부위, 조직학적 소견 등을 조합하여 저위험군, 중간 위험군, 고위험군으로 나누어 치료한다. 각각의 분류와 치료성적은 Table 4와 같다. 재발한 경우에는 ifosphamide, etoposide, topotecan, irinotecan 등의 항암제를 사용한다.

**Table 3.** Pathologic Classification of Rhabdomyosarcoma

Pathologic type	Frequency (%)	Common Site	Age (year)
Embryonal	57	Head & Neck, Orbit, Genitourinary	3-12 yr
Alveolar	19	Extremity, Trunk, Perineal/Perianal	6-21 yr
Botryoid	6	Bladder, Vagina, Nasopharynx	0-3 yr, 4-8 yr
Pleomorphic	1	Extremity, Trunk	30-50 yr
Undifferentiated	10	Extremity, Trunk	1 yr
Other*	7	Extremity, Trunk	6-21yr

\*extraosseous Ewing sarcoma, peripheral primitive neuroectodermal tumor (PNET)

**Table 4.** Risk-based Therapy in Rhabdomyosarcoma

Risk Group	Stage	Group	Site	Histology	5 yr OS
Low	1 or 2	I or II	favorable or unfavorable	EMB	90%
		III	orbit only	EMB	
	3	III	favorable	EMB	
		I or II	unfavorable	EMB	
Intermediate	2 or 3	III	unfavorable	EMB	55-70%
		I-III	favorable or unfavorable	ALV	
High	1-3	IV	favorable or unfavorable	EMB	<50%
		IV	favorable or unfavorable	ALV	

Definitions : Favorable=orbit/eyelid, head and neck (excluding parameningeal), genitourinary (not bladder or prostate); Unfavorable=bladder, prostate, extremity, parameningeal, other (trunk, retroperitoneal, etc.)  
 Abbreviation : EMB, embryonal, botryoid, or spindle variants or ectomesenchymomas with embryonal features; ALV, alveolar or undifferentiated sarcomas, or ectomesenchymomas with alveolar features; OS, overall survival

### 악성 골종양(Malignant Tumor of Bone)

소아의 원발성 악성 골종양은 여러 종류가 있으나 골육종이 가장 흔하고, Ewing 육종이 그 다음이며, 드물게 연골육종(chondrosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma) 등이 있다. 소아와 청소년기에는 골육종이 가장 흔한 원발성 골종양이지만, 10세 이전에는 Ewing 육종이 골육종 보다 흔하다. 골육종의 발생 빈도는 인종 간에 차이가 없으나, Ewing 육종의 빈도는 흑인, 아시아인에서 매우 높다. 악성 골종양 치료는 최근에 많이 발전되었다. 과거의 치료는 주로 외과적인 절단이었으나, 최근에는 항암제의 병용요법과 사지 구제술(limb salvage surgery)의 발달로 치료 성적이 많이 향상되었을 뿐만 아니라 불구를 방지하게 되었다.

### 골육종(Osteosarcoma)

골육종은 소아와 청소년기에 발생하는 골종양 중 가장 흔한 종류로, 골 형성 조직에서 발생하므로 종양 내에 골조직을 형성하는 것이 특징이다. 골종양의 단순 방사선 검사 소견은 대부분의 골종양이 긴 뼈의 골간단에서 발생하면서 골막파괴 없이 골막하의 종양과 연부 조직이 커진 소견(Codman's triangle)이나 골종양 조직에서 새로운 골 형성의 소견인 햇살 모양(sunburst appearance)으로 보이는 경우가 많다. 확진을 위해서는 조직 검사가 꼭 필요한데, 이는 모든 영상 진단이 끝난 다음, 수술할 사람이 조심해서 시행해야 한다. 부적절한 조직 검사로 암세포가 오염되어 사지를 절단하는 경우가 있으므로 절개하는 조직 검사(open biopsy)보다는 세침 흡입(needle aspiration) 조직 검사를 권장하고 있다.

골종양은 방사선 치료에 반응하지 않으므로 수술과 항암제로 치료한다. 수술로 치료한 경우 약 20%의 환자만이 완치되는데, 이는 진단 시 80%의 환자에서 미세 전이(micrometastasis)가 되어 있어 재발하기 때문이다. 그러므로 골육종을 전신적인 암으로 생각하고, 전신적인 항암요법을 실시해야 하고 원발 종양에 대해서는 수술로 제거해야 한다. 수술은 종양이 발생한 사지의 절단과 사지 구제술로 크게 나뉘며 종양의 위치, 크기, 골수의 침범 범위, 병적 골절 유무, 전이의 유무, 환자의 나이, 근골격계 발달 등을 고려하여 치료 방침을 결정한다.

골육종에 효과적인 항암제는 고용량 methotrexate, adriamycin, cisplatin 및 ifosfamide 등인데, 이들 항암제를 사용할 경우도 단일 약제로 치료하기보다는 서로 교차하지 않는 항암제를 병용해서 투약하는 병합 요법이 효과적이며, 다제병합 화학요법으로 전이가 동반되지 않은 골육종에서 장기 생존율이 60-70%로 향상되었다.

수술 전 항암화학요법을 통하여 진단 시 대부분 존재하는 미세 전이에 대한 치료를 빨리 시행할 수 있다. 또한 종양의 크기

를 줄이고, 수술 후 떼어낸 종양에서 항암화학요법에 대한 조직학적 반응을 평가할 수 있으며, 특히 수술 전 시행한 항암화학요법에 대한 종양의 조직학적 평가는 예후를 예측하는데 중요한 인자로 수술로 제거한 종괴에서 생존한 조직이 10% 이상인 경우 예후가 나쁘다. 수술 전 시행한 항암화학요법에 반응이 충분하지 않은 경우 수술 후 다른 약제를 선택하여 항암화학요법을 시행하는 개별화된 치료를 시행한다.

### Ewing 육종(Ewing sarcoma)

1921년에 골육종으로부터 분리되어 기술된 종양으로, 1980년대 중반까지는 내피 세포에서 발생한다고 알려졌으나, 근래에는 신경에서 발생하는 것으로 확인되었다.

Ewing 육종은 뼈에서 가장 많이 발생하는 미분화 종양이기는 하지만, 연부조직에서도 발생할 수 있고(extraosseous Ewing sarcoma), 분화된 말초 원시 신경 표피 종양(peripheral primitive neuroectodermal tumor, PNET)으로도 발생하여, 이들을 Ewing육종, 비전형 Ewing 육종, PNET로 나눈다.

골육종과 마찬가지로 통증과 국소 종괴로 나타나지만, Ewing육종은 발열과 압통을 동반한 통증으로 나타나는 수가 더 많다. 종괴 안에 출혈과 괴사가 잘 동반되어 국소적 열감과 부종이 동반된다. 발생한 부위에 따른 증상의 차이가 있다. 흉벽에 발생한 큰 종양은 호흡 곤란을 유발할 수 있으며, 척추 주변에서 발생한 경우에는 척추 신경 압박의 증상을 유발한다. 간혹 고열, 체중 감소 등의 전신 증상이 나타나기도 하여 골수염과 감별이 어려울 수 있으며, 운동 중 손상을 입은 경우에는 진단의 지연을 초래한다. 단순 방사선 사진상 뼈의 diaphysis에 경계가 불분명한 파괴적 병변이 보이며 골피질의 침식과 주변 연부조직으로의 침윤으로 인해 얇은 막이 겹쳐진 듯한 골막 반응(양과껍질 모양) 소견을 볼 수 있다.

외과 의사, 방사선 종양의학 의사와의 긴밀한 협조가 치료 계획 수립에 매우 중요하며 치료의 목표는 환자의 기능을 보존하고 장기 후유증을 최소화 하는 것이다. Ewing 육종은 대부분의 환자가 진단시 이미 미세 전이가 있다고 추정하고 전신 질환이라는 개념으로 치료하여야 한다. 최근에 시행되는 치료 방침은 국소 치료 전에 항암화학요법을 시행함으로써 전이 병변이나 미세 전이를 치료하고 원발 종양의 크기를 줄여 국소치료를 용이하게 한다. 국소 치료는 크게 수술적 제거와 방사선 치료로 나뉘며, Ewing 육종이 방사선 치료에 예민하여 수술적 치료와 방사선 치료 모두 국소 치료로서 효과는 좋으나 두 치료방법을 직접적으로 비교한 무작위 연구는 아직 없는 상태이다. 국소 치료 후 다약제 병합 항암화학요법을 시행하는데, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide의 표준 요법에 ifosfamide와 etoposide를 추가함으로써 생존율이 향상되고 있다.

**망막모세포종(Retinoblastoma)**

망막모세포종은 망막의 배아신경세포에서 발생하는 악성 종양으로 어린 소아에 많다. 본 종양은 안구주위 조직을 침윤하거나 원격전이를 하기 전에 안구 내부로 자라 들어가는 경향이 있다. 본 종양은 Knudson의 ‘two-hit’ 가설대로 Rb1 암억제 유전자가 변이된 시기에 따라 1세 이전의 유전성 다발성 종양이나, 1세 이후의 비유전성 일측성 단발성 종양의 형태로 발생한다. 가장 흔한 증상은 빛을 비추었을 때 동공이 하얗게 빛나는 백색동공(leukocoria)이다. 그 다음 흔한 것이 사시인데, 종양의 황반 침윤으로 시력이 저하되어 발생한다.

치료의 목적은 첫째, 시력을 보존하며 종양을 완치하는 것이고, 둘째, 치료로 인한 후기 합병증을 감소시키는 것이다. 과거에는 종양의 완치만을 목적으로 안구 적출술을 시행하였고, 개발도상국에서는 이 방법을 아직도 사용하고 있다. 그러나 최근에는 안구 내 종양을 효과적으로 치료할 수 있는 새로운 국소 치료법과 효과적인 전신적 항암화학요법이 개발되어 안구 적출술을 시행하는 환자를 줄이고 가능하면 완치와 시력 보존 모두를 추구하는 경향이 있다. 안구 내 종양의 분류는 1963년 Reese-Ellsworth 분류가 개발된 이후 사용되어 왔으나, 생존율을 고려하지 않은 점과 유리체나 망막전이의 치료가 힘든 시대에 이를 고려하지 않은 점 등으로 현재는 International Intraocular Retinoblastoma Classification (ABC Classification)이 예후추정인자로서

의 역할과 함께 위험군의 분류에 이용되고 있다(Table 5).

일측성 안구 내 종양에서 안구 적출술을 실시한 경우에는 90% 이상에서 완치되며 국소 치료법으로 종양을 제거한 경우에는 항암화학요법 유무에 관계없이 생존율이 높고, 시력이 잘 보존된다. 양측 종양의 경우 생존율과 시력보존율 모두에서 일측성보다 예후가 나쁘다. 중추 신경계로 전이된 경우 예후가 가장 불량하다. 최근에 양측성의 경우 더 많이 침범된 안구를 적출하고, 다른 안구에 국소치료를 병행하며 고용량 항암화학요법과 말초혈조혈모세포이식술이 시도되어 주목되고 있다.

**간종양(Neoplasm of the liver)**

소아에서 간종양은 드물다. 간의 1차 종양은 소아기 악성 종양의 약 1-2%를 차지하며, 소아 간종양이 약 50-60%가 악성 종양이고, 이들 악성 종양의 약 65%가 간모세포종(hepatoblastoma)이다. 그 다음으로 간세포암종(hepatocellular carcinoma)이 많고, 드물게 맥관육종(angiosarcoma), 악성 생식세포종양(malignant germ cell tumor), 횡문근육종, 미분화 육종 등도 발생한다. 간모세포종은 대부분 생후 18개월 이내의 환자에서 무증상의 복부 덩어리로 발견된다. 진찰 소견상 복부 과잉팽창과 간비대를 보이고, 종양이 진행하면 체중 감소, 식욕 부진, 구토, 복통이 나타날 수 있다. 주로 국소 림프절과 폐로 원격 전이된다.

이에 비하여 간세포암종은 주로 연장아에서 발생하며 진단 시

**Table 5.** International Intraocular Retinoblastoma Classification (ABC classification)

<b>Group A - very low risk</b> Eyes with small discrete tumors away from critical structures	Tumors 3 mm or smaller Confined to the retina > 3 mm from the foveola > 1.5 mm from the optic nerve No vitreous or subretinal seeding
<b>Group B - low risk</b> Eyes with no vitreous or subretinal seeding and discrete retinal tumor of any size or location	Tumors not in group A No vitreous or subretinal seeding Subretinal fluid >5 mm from the base of the tumor
<b>Group C - moderate risk</b> Eyes with only focal Vitreous or subretinal seeding and discrete retinal tumors of any size and location	Seeding local, fine and limited Treatable with a radioactive plaque Tumors discrete and of any size and location Up to one quadrant of subretinal fluid
<b>Group D - high risk</b> Eyes with diffuse vitreous or subretinal seeding and/or massive, nondiscrete endophytic or exophytic disease Eyes with more extensive seeding than Group C	Massive and/or diffuse intraocular disseminated disease More than one quadrant of retinal detachment Fine greasy vitreous seeding or avascular masses Subretinal seeding, plaque-like
<b>Group E - very high risk eyes</b> Eyes that have been destroyed anatomically or functionally by the tumor. Eyes with one or more the following.	Irreversible neovascular glaucoma Massive intraocular hemorrhage Aseptic orbital cellulitis Tumor anterior to anterior vitreous face Tumor touching the lens Diffus infiltrating retinoblastoma Phthisis or prephthisis

의 중앙 연령은 12세이다. 간의 종괴, 복부 과잉 팽창, 식욕 부진, 체중 감소, 복통 등이 나타나며, 드물지만 종양의 파열이나 복강 내출혈로 인한 급성 복증이 초기 증상인 경우도 있다. 혈청  $\alpha$ -fetoprotein(AFP) 농도는 간세포종의 70%에서, 간세포암종의 50%에서 증가되어 있어, AFP는 유용한 혈청 내 종양 표지자로서 진단과 치료 후 재발의 추적 관찰에 이용되고 있다.

간세포종의 화학 요법으로는 cisplatin과 doxorubicin이나 cisplatin, vincristin과 5-fluorouracil의 병합 요법이 효과적이다. I, II 병기는 종양 절제연의 현미경적 잔류 종양 유무에 따라 구별되며, 두 병기 모두 수술과 보조 항암 화학 요법을 실시할 경우 90% 이상의 생존율을 얻을 수 있다.

대부분의 환자에서는 초기 진단 시 수술적 절제가 불가능한데, 이런 경우 cisplatin과 doxorubicin을 이용한 수술 전 화학 요법으로 종양의 크기를 줄인 후 수술로 완전 절제하고, 다시 화학 요법으로 종양의 크기를 줄인 후 수술로 완전 절제하고, 다시 화학 요법을 실시하면, 60%의 생존율을 얻을 수 있다. 항암 화학 요법에 반응은 있으나 완전 절제가 불가능하고 원격 전이가 없는 경우에는 간이식을 실시할 수 있다.

### 생식세포 종양(Germ Cell Tumors)

생식세포 종양 또는 배세포 종양(germ cell tumor, GCT)은 장차 정자나 난자로 분화될 배아(embryo)의 원시생식세포(primitive germ cells)에서 발생되며 소아 종양의 약 3%를 차지한다. 발생 부위는 난소나 고환, 몸의 정중선상이다. 성선이 아닌 곳에서의 발생은 임신 4주 경에 난황낭(yolk sac)에 처음 나타난 원시생식세포가 생식용기(gonadal ridge)로 가고, 다시 골반강(pelvis)과 음낭(scrotal sac)으로 이동하는 과정에서 정체된다는 설과 암 발생 부위에 원래 존재하는 만능세포에서 유래된다는 설로 설명하고 있다.

호발 부위는 천미골(39%), 난소(29%), 고환(12%), 종격동이나 심막(6%), 송과체 등 두개강(4%), 후복막강(4%) 순이며, 그 외 경부, 두부, 복벽 및 골반강(6%)에서도 발생한다. 시기별로 보면 유아기엔 천미골에, 소아기에서는 천미골, 골반, 앞 종격동, 후복막강, 목, 두개강에, 사춘기 이후에는 성선 특히 난소에 호발한다.

생식세포 종양은 양성으로 성숙기형종(mature teratoma)이 있고, 악성으로 악성도가 낮은 것에서 높은 순서로 배세포종(germinoma), 미성숙기형종(immature teratoma), 태생암종(embryonal carcinoma), 내배엽동종양(endodermal sinus tumor, yolk sac tumor), 용모막암종(choriocarcinoma)이 있다. 그러나 하나의 신생물에서 서로 다른 아형, 또는 악성과 양성 조직이 섞여 있을 수 있다. 특히 천미골, 후복막강, 송과체의 신생물들은 기형종이 있으면서 가끔 내배엽동종양, 또는 태생암종 등과 혼재할 수 있다.

혈청내 종양표지자로서 embryo와 fetus의 주요 혈청 단백질

$\alpha$ -fetoprotein(AFP)은 내배엽동종양에서, 임신 중 태반의 융합 세포영양막에서 분비되는  $\beta$  subunit of human chorionic gonadotropin( $\beta$ -HCG)은 용모막암종에서 현저히 상승되고, 태생암종에서는 대개 두 표지자가 상승되고, 순수한 기형종이나 배아종은 대체로 둘 다 상승이 없다.

항암화학요법은 cisplatin, vinblastine, bleomycin(PVB), cisplatin, etoposide, bleomycin(PEB), 또는 vinblastine, ifosfamide, cisplatin(VIP)의 병용이 흔히 사용된다. 발생부위, 조직학적 유형에 따른 치료 성적의 차이가 크지 않으며 전이되어도 대체로 예후가 좋아 전체 생존율은 80-90% 정도다.

### 결론

소아종양의 치료면에서의 특징은 소아 급성림프모구백혈병에서 표준위험군과 고위험군으로 나누어 치료방법을 선택함으로써 치료성적을 극대화하고 치료에 따른 독성 등의 합병증을 최소화하는 목표를 달성한 후 다른 종양에서도 위험군으로 나누어 치료하는 치료법이 시도되고 있다. 또한 고형종양의 경우 대개 수술전 항암화학요법을 광범위하게 사용하여 수술시 완전절제술의 가능성을 높이며 조직괴사, 섬유화정도 등으로 항암화학요법의 효과를 확인하여 수술 후 항암화학요법을 선택함으로써 완치율의 상승을 꾀하고 있다. 그리고 고위험군의 경우나 재발한 경우에는 고용량 항암화학요법과 말초혈 조혈모세포이식술로 상당한 장기 생존율을 기대할 수 있는 점들이 성인의 종양치료와 다른 면이라 할 수 있겠다.

### References

- 1) Clinical pediatrics(7): Childhood hemato-oncology. KoreanJ Pediatr 2004;47, Suppl. 2
- 2) Ferguson WS, Forman EN. Childhood cancer: past successes, future directions. Med Health RI 2002;85:17-22.
- 3) Polkinghorn WR, Tarbell NJ. Medulloblastoma: tumorigenesis, current clinical paradigm, and effort to improve risk stratification. Nature Clin Prac Oncol 2007;4:295-304.
- 4) Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. Lancet 2007;369:2106-20.
- 5) Wu HY, Snyder III HM, D'Angio GJ. Wilms tumor management. Curr Opin Urol 2005;15:273-6.
- 6) Rodeberg D, Pidas C. Childhood rhabdomyosarcoma. Semin Pediatr Surg 2006;15:57-62.
- 7) Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. Curr Opin Oncol 2007;19:341-6.
- 8) von Schweinitz D. Management of liver tumor in childhood. Semin Pediatr Surg 2006;15:17-24.
- 9) Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene 2006;25:5341-9.
- 10) Billmire DF. Malignant germ cell tumors in childhood. Semin Pediatr Surg 2006;15:30-6.