

## 신경모세포종

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 암연구소, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실\*

강형진 · 유경하\* · 신희영 · 안효섭

### 서 론

신경모세포종은 다양한 생물학적 특성과 임상 양상을 보이므로 적절한 치료를 위해서는 각 환자의 종양의 특성에 맞게 치료하는 것이 필요하다. 이에 임상경과를 예측할 수 있는 여러 예후인자들에 따라 위험군을 나누어 치료하는 개념이 도입되었고 Trk 유전자와 암 줄기세포의 개념이 연구되면서 신경모세포종에 대한 분자 생물학적 이해가 높아지고 있다.

### 신경모세포종의 개요

신경모세포종은 원시 신경능 세포에서 유래되는 악성종양으로 소아기에 발생하는 흔한 악성종양 중 하나이다. 백혈병, 중추 신경계 종양, 림프종 다음으로 발생빈도가 높으며 전체 소아암의 약 10%를 차지하고 있고 매년 10만 명당 1명의 빈도로 발생하고

있다. 주로 영유아기의 질환으로 진단 시 평균 연령은 2세이고, 90%가 5세 미만에서 볼 수 있으며 10세 이후에는 드물다. 약 65%가 복강 내에서 발생하고 그 중 반이 부신 수질에서 생긴다. 20%가 흉곽 내에서 생기고 그 밖에 경부, 코, 두개골 내에서 발생한다<sup>1</sup>.

### 신경모세포종의 원인 및 병태 생리

신경모세포종의 원인은 아직 잘 알려져 있지 않으며 태아시 노출된 약물이나 호르몬, 부모의 직업 등이 영향을 준다는 보고가 있으나 아직 증명되지는 않았다<sup>2,3</sup>. 신경모세포종에서는 여러 유전학적 및 분자생물학적인 이상이 발견되는데 이는 예후와도 밀접한 관계가 있다. 신경모세포종의 일부는 상염색체 우성으로 유전되며, 22%에서는 돌연변이에 의한 것이다. 신경모세포종 조직에서 1p, 11q, 14q 염색체에 이형접합(heterozygosity)의 손실이 있는 것이 발견되었고 2번 염색체 단원에 있는 N-myc 유전자의 증폭이 신경모세포종에서 나타날 수 있는데 이런 경우들은 나쁜 예후를 시사한다. 종양 세포의 DNA의 양이 정상보다 많아 hyper-

본 연구는 2006년도 서울대학교병원 일반연구과제(04-2006-083)의 지원에 의해 수행되었음.  
접수일: 08/5/23  
교신저자: 안효섭, 110-744 서울특별시 종로구 대학로 101번지 서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)2072-3625, Fax : 02)743-3455  
E-mail: hsahn@snu.ac.kr

ploidy의 소견을 보일 때는 예후가 비교적 좋고 nerve growth factor receptor (Trk-A), multidrug resistance gene (MRD), telomerase 활성도도 예후와 관계있다. 제 1형 신경섬유종증이나 선천성거대결장증과 동반되는 것으로 보아 본 종양이 신경릉의 이상분화에 의한 증후군 중 일부일 것으로 추측된다<sup>4</sup>.

**병리**

신경모세포종은 소형원형세포의 형태를 보이는 여러 종양과 조직학적 구분이 필요하고 신경세포의 분화 정도에 따라 미분화된 소형원형세포 형태의 신경모세포종과 분

화된 신경절 세포들을 포함하고 있는 신경절모세포종(ganglioneuroblastoma)과 신경절세포종(ganglioneuroma)의 병리소견으로 구분할 수 있으며 조직소견 상 기질(stroma)의 양이 충분하고, 세포 분화가 잘 되어 있고, 유사분열 세포의 수가 적을수록 예후가 좋다. 병리학적으로 위험 요소를 나누기 위한 분류로 Shimada 분류가 가장 많이 쓰이고 있다<sup>5,6</sup>.

**신경모세포종의 증상**

신경모세포종은 발생 부위와 전이에 양상에 따라 다양한 임상 증상을 나타낸다(표 1).

Table 1. Clinical Symptom and Sign of Neuroblastoma

부위	증상
원발부위에 의한 증상 (Primary tumor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 복부에 발생하는 경우가 많으므로 복부의 덩어리로 만져지는 수가 많다. 단단하고 불규칙한 덩어리로서 중앙선을 넘어갈 수 있다.</li> <li>- 종격동에 발생하였을 때는 호흡 곤란, 기침, 천명을 나타내며, 골반에 발생하였을 때는 빈뇨나 배뇨 곤란을 호소할 수 있다.</li> <li>- 경부 신경절에 발생하였을 때는 안검 하수와 동공 축소 등의 증상을 보인다(Horner 증후군).</li> <li>- 척추 주위 신경절에 발생하였을 때는 척추 간공을 통하여 종양이 척추강 내로 침입하여 아령형 종괴(dumbbell tumor)를 만든다. 이때는 사지의 마비를 초래할 수 있다</li> </ul>
전이에 의한 증상 (Metastatic disease)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 환자의 60-75 %가 진단 시에 이미 전이를 일으키고 있으며, 환자의 주 증상이 전이에 의한 증상일 수 있다.</li> <li>- 골수로의 전이(진단 시 40-50 %)가 가장 많아 창백함을 호소하는 경우가 있다.</li> <li>- 뼈 침범이 호발 전이 부위이며 뼈, 관절통을 호소한다.</li> <li>- 안구 주위 연부조직으로의 전이 시에는 안구 돌출, 안구 주위의 반상 출혈이 나타난다(racoon eyes).</li> <li>- 신생아나 영아에서 무통성 청색조의 피하 결절 등 피부 전이 현상이 나타나기도 하고 간으로 전이하여 간비대 등이 있을 수 있다.</li> </ul>
부종양 증후군 (Paraneoplastic syndrome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 고혈압, 빠른맥, 홍조, 및 발한증상이 catecholamine의 과다 분비로 생길 수 있다.</li> <li>- vasoactive intestinal polypeptide (VIP)의 분비로 조절되지 않는 설사를 유발하기도 한다.</li> <li>- 조화운동불능(ataxia), 빠르고 불규칙한 눈떨림(opsomyoclonus), 간대성 근경련증(myoclonus)을 일으킨다(dancing eyes, dancing feet syndrome).</li> </ul>

### 신경모세포종의 진단

진단은 조직 검사, 골수 내의 신경모세포종 세포와 소변 내 카테콜아민 대사물질의 증가로 확진이 가능하고 카테콜아민 중 vanillylmandelic acid : homovanilic acid 비율이 높을수록, 즉 분화가 덜된 대사물의 분

비가 많을수록 예후가 나쁘다. 혈청 내 neuron specific enolase와 ferritin 치가 증가할 수 있다. 예후와 치료 방침의 결정을 위하여 종양의 전이 정도를 파악하여야 하는데 원발종양 및 전이 부위를 결정하기 위하여 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상촬영, 뼈 스캔, MIBG 스캔 등을 할 수 있으며 최근

Table 2. INSS (International Neuroblastoma Staging System)

STAGE 1	종양이 발생 부위에 국한되어 있는 경우
STAGE 2A	종양이 발생 부위에 국한되어 있으나 수술로 완전 적출이 안 된 경우
STAGE 2B	2A와 같으나 동측의 림프절이 침범되어 있는 경우
STAGE 3	적출 불가능한 한쪽에 국한된 종양이 중앙선을 넘었을 때이거나, 발생 부위에 국한된 종양으로서 반대측 림프절이 침범된 경우
STAGE 4	종양이 멀리 떨어진 림프절, 뼈, 간, 골수 혹은 다른 기관에까지 전이를 일으킨 경우
STAGE 4S	1세 미만의 영아에서 종양은 단계 1이나 단계 2에 속하는데, 전이가 간, 피부, 골수에 국한되어 있는 경우

Table 3. Risk Group of Children's Oncology Group

INSS Stage	Age (yr)	MYCN	Shimada	DNA index	Risk group
1	0 - 21	Any	Any	Any	Low
2A and 2B	<1	Any	Any	Any	Low
	1-21	Normal	Any	-	Low
	1-21	Amplified	Favorable	-	Low
	1-21	Amplified	Unfavorable	-	High
3	<1	Normal	Any	Any	Intermediate
	<1	Amplified	Any	Any	High
	1-21	Normal	Favorable	-	Intermediate
	1-21	Normal	Unfavorable	-	High
	1-21	Amplified	Any	-	High
4	<1	Normal	Any	Any	Intermediate
	<1	Amplified	Any	Any	High
	1-21	Any	Any	-	High
4S	<1	Normal	Favorable	>1	Low
	<1	Normal	Any	=1	Intermediate
	<1	Normal	Unfavorable	Any	Intermediate
	<1	Amplified	Any	Any	High

PET 촬영에 대한 기대가 높아지고 있다.

**병기**

종양의 병기는 국제분류법(International Neuroblastoma Staging System ; INSS)으로 통합하여 쓰고 있다(표 2).

**위험군 분류 및 치료**

신경모세포종의 가장 큰 임상적인 특징은 생물학적 다양성(heterogeneity)이라고 할 수 있다. 4S 병기 등의 환자에서는 자연 퇴

화 또는 분화가 되지만 약 반수를 차지하는 고위험군 환자는 수술, 항암제, 방사선, 조혈모세포이식을 포함한 여러 치료에도 불구하고 생존율이 40% 정도에 불과하다. 이에 진단 시 나이, 병기, 조직학적 소견과 N-myc 증폭여부 등 분자생물학적 예후인자에 따라 저위험군, 평균위험군과 고위험군으로 나누어 위험군에 따른 치료를 하게 된다(표 3, 표 4)<sup>7,8</sup>. 저위험군은 수술과 보조요법만으로 치료하고 부분 재발의 증거가 있을 때는 항암 치료를 하게 되며, 4S 병기에서는 간비대로 호흡곤란의 증상이 있으면

Table 4. New Risk Group of Children's Oncology Group

INSS Stage	Age (day)	MYCN	Ploidy	Histology	Other	Risk group
1						Low
2A and 2B		Not amplified			>50 % resection	Low
		Not amplified			<50 % resection	Intermediate
		Not amplified			Biopsy only	Intermediate
		Amplified				High
3	<547	Not amplified				Intermediate
	≥547	Not amplified		Favorable		Intermediate
		Amplified				High
	≥547	Not amplified		Unfavorable		High
4	<365	Amplified				High
	<365					Intermediate
	365-547	Amplified				High
	365-547		DI=1			High
	365-547			Unfavorable		High
	365-547	Not amplified	DI>1	Favorable		Intermediate
	≥547					High
4S	<365	Not amplified	DI>1	Favorable	Asymptomatic	Low
	<365	Not amplified	DI=1			Intermediate
	<365	Missing	Missing	Missing		Intermediate
	<365	Not amplified		Unfavorable	Symptomatic	Intermediate
	<365	Not amplified				Intermediate
	<365	Amplified				High

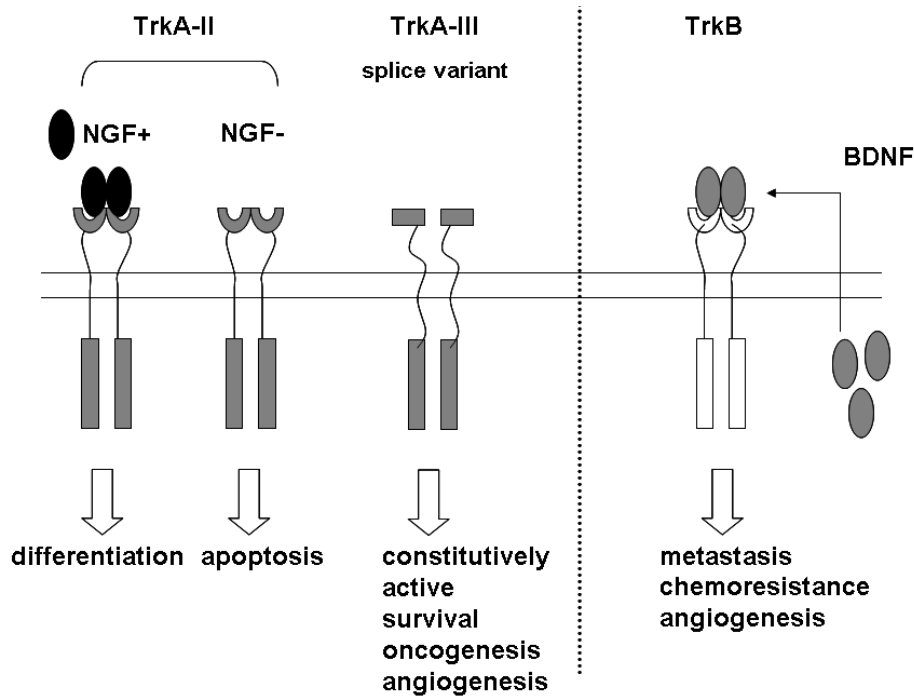


Fig. 1. Heterogeneity of biologic behavior according to neurotrophin tyrosine kinase receptor signalling in neuroblastoma.

항암 치료를 하게 된다. 평균위험군은 수술과 항암 치료를 하게 된다. 고위험군은 고용량의 항암 치료 후 조혈모세포이식을 하는 것을 포함한 다양한 치료를 하고 있으나 만족할만한 성적을 얻지 못하고 있으며 장기 생존한 경우에도 심장 및 신장 등에 후기 합병증이 생겨 정상적인 생활이 어려운 경우가 있다<sup>9-11</sup>.

### 향후 연구 방향

신경모세포종이 출생 전 태아에서도 발견될 수 있다는 점으로 볼 때 종양의 기원이 정상 발생과 관련이 깊음을 알 수 있고, 최근 Trk 유전자 등에 대한 분자생물학적인 연구와 암 줄기세포의 개념이 도입되면서 신경모세포종의 발생에 대한 이해가 높아지고 있다.

Trk는 tyrosine kinase 수용체의 하나로 신경모세포종의 신호전달의 중심이 되는 수용체이다. TrkA (TrkA-II)는 nerve growth factor (NGF)의 수용체이며 말초 신경의 분화에 중요한 역할을 하며 예후가 좋은 신경모세포종에서 많이 발현된다. NGF가 있는 환경에서 TrkA를 발현하는 신경모세포종 세포는 성숙 신경세포로 분화하나 NGF가 없으면 apoptosis가 일어나게 된다. TrkA의 isoform인 TrkA-III를 발현하는 경우는 생물학적으로 나쁜 성상을 가지는데 NGF 없이도 증식할 수 있는 암의 성격이 강하게 되며 신생혈관형성이 촉진되게 된다. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)와 수용체인 TrkB가 발현되는 경우도 예후가 나쁜데 자가 분비를 통해 증식이 많아지고 항암제에 대한 저항성이 커지며 전이가 촉진된다.

다<sup>8</sup>. 현재 Trk 신호전달계를 표적으로 치료제를 개발하고자 하는 노력이 많이 이루어지고 있다(그림 1).

암 줄기세포란 줄기세포가 가지는 두가지 상반된 특성인 자가 증식과 분화 능력을 가지는 암세포를 말하는데 전체 암세포 중 아주 일부 세포가 줄기세포의 특성을 가지고 있다. 암 줄기세포는 항암제에 대하여 저항을 나타내므로 결국 재발의 원인이 되는 것으로 알려져 있으며 최근 암 줄기세포의 분자생물학적 이해와 이를 표적으로 치료하려는 연구가 많이 이루어지고 있다. 신경모세포종에도 암 줄기세포가 존재하는 것이 알려지며 난치성 신경모세포종 치료 표적으로 많은 연구가 이루어지고 있다<sup>12</sup>.

향후 신경모세포종에 대한 분자생물학적인 지식의 증가와 표적치료 연구의 활성화로 난치성 신경모세포종이 완치될 수 있기를 기대한다.

## 참 고 문 헌

1. 종양질환. 안효섭편: *홍창의 소아과학* (9판), 제17장, 대한교과서주식회사. 2007, Pp813-863
2. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, Neglia JP, Stram DO, Pollock BH, Castleberry RP: *Neuroblastoma and parental occupation*. *Cancer Causes Control* 10:539-549, 1999
3. Olshan AF, Smith J, Cook MN, Grufferman S, Pollock BH, Stram DO, Seeger RC, Look AT, Cohn SL, Castleberry RP, Bondy ML: *Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group*. *Am J Epidemiol* 150:930-938, 1999
4. Brodeur GM, Maris JM: Neuroblastoma, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed 5), chap 31. Philadelphia PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, Pp933-970
5. Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, Marsden HB, Misugi K: *Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas*. *J Natl Cancer Inst* 73:405-416, 1984
6. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, Stram DO, Gerbing RB, Lukens JN, Matthay KK, Castleberry RP: *The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system)*. *Cancer* 86:364-372, 1999
7. Maris JM: *The biologic basis for neuroblastoma heterogeneity and risk stratification*. *Curr Opin Pediatr* 17:7-13, 2005
8. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: *Neuroblastoma*. *Lancet* 369:2106-2120, 2007
9. 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
10. Ryu KH, Ahn HS, Koo HH, Kook H, Kim MK, Kim HK, Ghim T, Moon HN, Seo JJ, Sung KW, Shin HY, Yoo ES, Lyu CJ, Lee YH, Lee H, Cho B, Cho

- HS, Choi HS, Hah JO, Hwang TJ: *Autologous stem cell transplantation for the treatment of neuroblastoma in Korea.* J Korean Med Sci 18:242-247, 2003
11. 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
12. Ross RA, Spengler BA: *Human neuroblastoma stem cells.* Semin Cancer Biol 17:241-247, 2007

## Neuroblastoma

**Hyoung Jin Kang, M.D., Kyung Ha Ryu\*, M.D.,  
Hee Young Shin, M.D., Hyo Seop Ahn, M.D.**

*Department of Pediatrics, Cancer Research Institute, Seoul National  
University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea,  
Department of Pediatrics, Ewha Womans University College of  
Medicine, Seoul, Republic of Korea\**

Neuroblastoma arises from the primitive neural crest cells, and is a common malignancy in childhood. The clinical features are characterized by biological heterogeneity. Neuronal degeneration and differentiation occur in some patients. However treatment in the high risk group accounting for approximately half, has not been satisfactory despite a multimodal approach. Therefore, effective treatment is determined by the risk group of prognostic factors, such as age at diagnosis, stage of disease, pathological finding and *N-myc* amplification. Neuroblastoma can be diagnosed prenatally, which suggests its origin during the normal embryogenesis. Recent knowledge of molecular biology, such as *Trk* genes, and the concept of cancer stem cells have given us some improved understanding on this disease. Currently, targeted therapies based on the molecular biology of neuroblastoma are under investigation and increasing survival rate and decreasing late complications could be appreciated.

**(J Kor Assoc Pediatr Surg 14(1):75~82), 2008.**

**Index Words :** *Neuroblastoma, Risk, Biology*

---

**Correspondence :** *Hyo Seop Ahn, M.D., Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine,  
101 Chongno-gu, Daehangno, Seoul 110-744, Korea*

Tel : 02)2072-3625, Fax : 02)743-3455

E-mail: hsahn@snu.ac.kr