

소아암의 치료

계명대학교 의과대학 소아과학교실

김 흥 식

서 론

15세 이하 연령의 소아 암 인구는 전체 암 인구의 0.6%로 수는 적지만 신생아기를 지나서는 소아 사망원인으로서 외상 다음으로 높은 비율을 점한다. 다행히도 최근 20년동안 복합요법의 개발로 암 사망율은 현저히 줄어들고 있다. 그러므로 암은 치료해 볼만한 질환이며 완치를 목표로 하여 접근하여야 할 것이다. 미국에서 최근 5년동안 소아 암의 5년 생존율은 Fig 1과 같이 괄목할 만큼 좋아지고 있다. 이중에서 Hodgkin's lymphoma, Non-Hodgkin's lym-

phoma, ALL, Wilm's tumor, soft tissue sarcoma는 비교적 경과가 좋고 ANLL, brain tumor 등은 반응이 별로 좋지 않다. 특히 neuroblastoma는 1세 이후에 발병하면 예후가 좋지 않다¹⁾.

소아기에는 성인과 달리 92%의 암이 중배엽에서 기원하고 외배엽에서 기원하는 경우는 드물지만 성인에서는 85%가 carcinoma로 상피세포에서 기원한다. 소아기에는 조혈계, 중추신경계, 임파계의 암이 주종을 이루고 암이 조직의 심부에 존재하기 때문에 기능 장애는 적고 조기 발견이 잘 안되는 특징이 있어서 발견당시 80% 정도는 전이가 되어 있는 상태이다. 증상이 나타나기 전에 선별할 수 있는 경우는

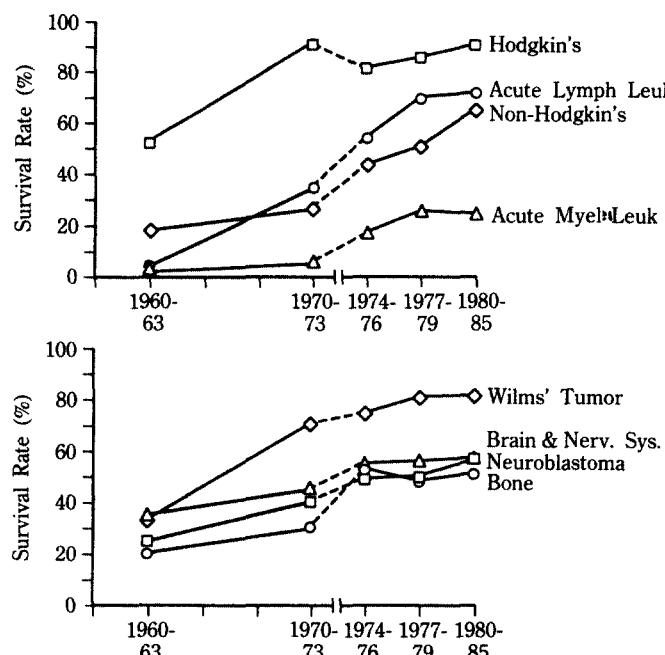


Fig 1. Trends in 5-year cancer survival rates for white children aged 14 years and younger 1960 to 1985.

최근 일본에서 시행하고 있는 neuroblastoma에 대한 것과 소수에서 선천성 기형과 동반하는 예(Wilm's tumor 등)의 조기진단 정도이다²⁾.

암은 연령에 따라 그 빈도에 차이가 있다. 영아기에는 leukemia, brain tumor, retinoblastoma, soft tissue sarcoma, neuroblastoma 순이다. 1세가 지나면서 소아기의 일반적인 특징인 leukemia, brain tumor, neuroblastoma, Wilm's tumor, lymphoma, soft tissue sarcoma, eye tumor 순위로 발생한다¹⁾.

지역과 인종적인 차이에 의해서도 암의 빈도는 차이가 있는데 이는 유전적 환경적 요인에 의한 것이라고 생각된다³⁾.

소아암은 어른과 달리 발열, 창백, 자반, 뼈의 통증, 복부종괴, 임파종, 시력 및 신경이상 등의 증상을 나타낸다. 암의 적절한 치료를 위하여서는 암의 유형과 국소 침범, 전이유무 및 환자의 생리적, 심리적 상태와 치료약제의 액리작용 및 독성 등에 대한 분명한 이해가 있어야 한다. 여기서 저자는 소아암에 대한 치료 그중 급성 백혈병과 고형 종양의 일반적인 치료원칙에 대하여 논하고자 한다.

◎ 소아 백혈병

I. 급성 임파구성 백혈병

백혈병은 조혈 간세포 또는 성숙 단계의 선조세포(progenitor cell)가 세포 내적 또는 외적인 영향의 조절이 파괴될 때 악성전환하여 이들이 무한히 증식함으로써 발병된다⁴⁾. 임파구성 백혈병 및 비임파구성 백혈병은 각각 임파구계 및 비임파구(골수)계의 간 세포 또는 선조세포가 정상 성숙계획에서 이탈할 때 발병된다. 이들 세포가 무한히 증식함으로써 각 장기에 이 세포가 침착되어 장기의 비대 및 기능 부전(특히 골수)을 초래하고 종래에는 출혈 및 감염으로 사망하게 된다.

소아기 백혈병 중 80%는 임파구계의 선조세포에서, 20%는 골수계에서 유래하고 임파구계 백혈병 중 80%는 B 임파구 선조세포에서 유래하고 15% 정도는 흥선세포에서 1%는 성숙된 B 임파구에서 유래하며 5% 이하는 그 유래가 추정되지 않고 있다^{4,5)}.

임상증상은 발열, 전신쇠약, 혈소판 감소로 인한 출혈, 골 또는 관절통, 빈혈로 인한 창백함 등이 있다(Table 1)^{4,6)}. 발열은 질병 자체로서 올 수도 있고 세균 또는 바이러스 감염 때문에 올 수 있다. 임파선 또는 간·비장 종대는 이러한 장기에 백혈병 세포의 침윤으로 오게되며 위장관의 염증성 변화 또는 임파선 침윤으로 복통이 올 수 있다.

Table 1. Frequency of presenting symptoms of ALL in 584 children

Fever	55%
Malaise	50%
Bleeding	42%
Bone or joint pain	27%
Anorexia	20%
Abdominal pain	10%

백혈병의 진단은 병력, 이학적 소견, 검사실 소견이 중요하고 진단적 검사로는 말초혈액과 골수의 아세포 형태를 보고 구별하는 FAB 분류법이 일반적이다⁷⁾. 그중 임파구성 백혈병은 형태에 따라 L₁은 세포크기가 작고 세포질이 적으며 L₂는 세포가 크고 세포질이 많으며 핵막은 불규칙하고 핵소체가 분명하며 L₃는 염기성 세포질을 가진 공포를 볼 수 있다. L₁과 L₂는 구별이 어려워 따로 분류하기도 한다. ALL의 90%는 L₁, 5-15%는 L₂, L₃는 1% 이하이다. 세포화학적 검사로는 PAS(periodic acid-Schiff) stain, myeloperoxidase, acid phosphatase가 사용되는데 PAS는 B-cell progenitor에 양성이고 myeloperoxidase는 골수성에 양성, Sudan black B는 골수성에 양성, 임파성에는 드물게 양성을 보인다. Acid phosphatase는 T-cell ALL에서 핵주위에 특징적인 소견을 보인다⁸⁾. TdT (Terminal deoxynucleotidyl transferase)는 non-B cell ALL에 양성을 나타내고 myeloid계에는 대체로 음성이다⁹⁾.

세포유전학적 및 분자생물학적 진단으로는 먼저 염색체 검사를 해보면 숫자 이상 또는 구조적 이상(translocation, inversion, deletion)을 90% 이상에서 볼 수 있다. 또한 karyotyping을 하거나 flow cytometry를 이용하여 DNA index(leukemia cell의 G₀ 또는 G₁ DNA 함량에 대한 정상 diploid DNA 함량의 비)를 보아 예후를 추정하고 염색체의 구조적인 이상과 면역학적 표현형에 특이적인 연관성이 있으며 어떤 성장인자 또는 그 수용체 유전자 근처의 염색체가 파손 또는 소실된다는 보고가 많고 특수 유전자(Burkitt's lymphoma 때 c-myc, Philadelphia-positive ALL에서 c-abl gene 등)가 암화과정과 관계가 있다고 한다¹⁰⁾.

면역학적 표지로는 세포 분화과정중의 세포표면 또는 세포질 및 핵에 표현되는 항원을 가지고 세포의 기원을 구별하고 분류한다. ALL의 15%는 T-cell marker를 가지고 1%는 잘 분화된 B cell marker를 가

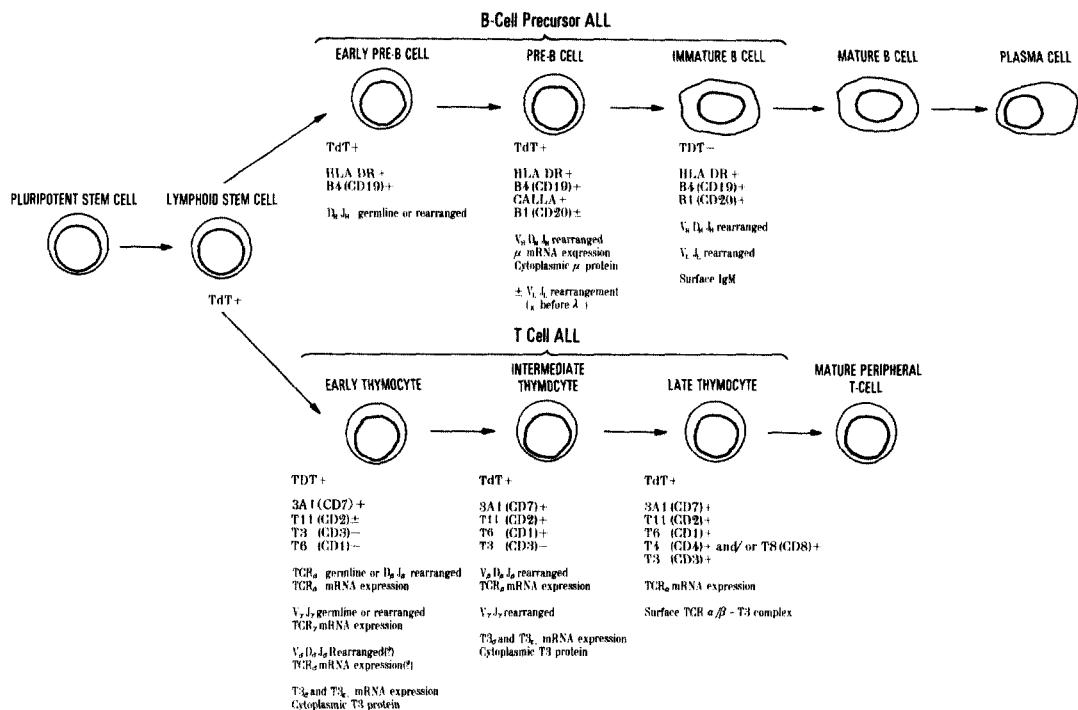


Fig 2. Schematic representation of stages of lymphoid differentiation found in acute lymphoblastic leukemia of infancy and childhood. Schematic shows stages delineated on the basis of terminal deoxynucleotidyl transferase activity, reactivity with commonly used monoclonal antibodies, and immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangement and their protein products.

진다. B cell과 T-cell의 분화에 따른 면역학적 표지는 Fig 2와 같다^{4,10}.

치료

백혈병 치료의 목적은 「완치」에 있다. 그리하여 적당한 치료 비용과 최소한의 치료부작용으로 정상적인 사회생활과 육체적으로 건강한 생활을 영위하도록 하는 것이다. 백혈병의 원인은 불분명하고 백혈병 세포만 선택적으로 제거할 수 있는 방법은 현재로서는 개발되지 않고 있어서 대부분의 약제는 독성폐문에 최대한의 치료효과를 얻을 정도의 농도로 사용하기는 어렵다. 진단 당시 전신에 퍼져있으므로 전신요법이 요구된다. 1960년대에는 불치의 병이었던 것이 1970년대에는 80%의 관해를 보이고 중추신경계에 대한 치료와 유지요법의 개발로 최근에는 그 성적이 월등히 좋아졌다(Fig 3). 면역학적 분류와 세포유전학적 방법으로 그 분류가 개발되어 비슷한 환자들을 치료하여 성적을 비교해 볼 수 있게 되었고 근래 보존요법의 발달로 골수 기능부전과 면역억제에 대한 부작용도 줄어들게 되었다^{4,10}. 최근에는 분자생물학의 발달로 생물학적 및 임상적으로 이질적인

요소들을 하나 하나 밝혀나감으로 암화 과정을 이해하여 더욱 합리적이고 효과적이며 독성이 적은 치료법의 개발을 기대할 수 있게 되었다.

급성 임파구성 백혈병에 대한 치료법은

- ① 완전관해의 유도(4-6주)
- ② 증상이 나타나기 전 또는 현성의 중추신경계 백혈병에 대한 치료

③ 계속 또는 관해 유지요법으로 대별할 수 있다⁵.

1개의 약제보다는 복합요법이 우수한데 이에 대한 이론적 근거로는 작용양상이 다른 유효한 약제를 사용하므로써 백혈병 세포의 여러아형을 제거하여 약제내성을 줄일 수 있다는 것이다.

치료중에 경험할 수 있는 문제점으로서는

- ① 화학요법에 내성을 가지는 변이 세포군의 발생
- ② 치료후 장기(후기) 합병증인 성장과 신경정신적인 이상, 내분비 이상, 장기 생존자에서 2차적인 암의 발생
- ③ 복합적인 치료로 인한 비용 증가 등을 들 수 있다.

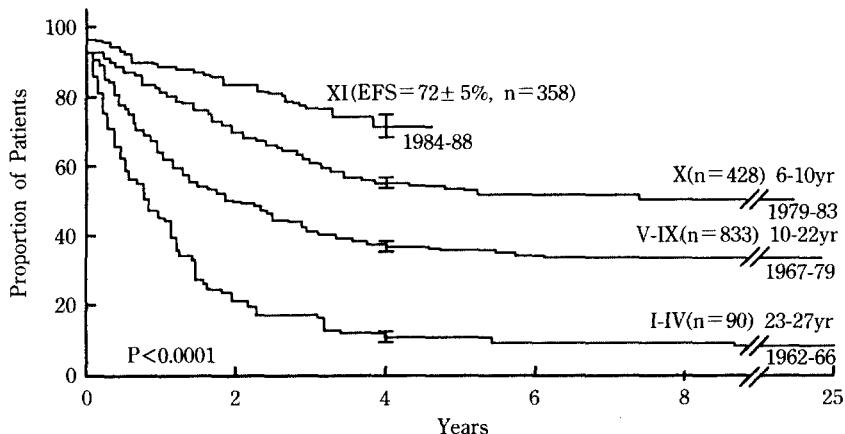


Fig 3. Event-free survival (EFS) of children with non-B-cell ALL shown according to treatment era and St. Jude Protocol. [St. Jude Protocol (I~XI). Continued significant improvement in EFS is evident.

장래 이러한 문제가 해결되려면 백혈병의 유전자 변화에 대한 이해가 필요할 것이다.

1. 관해요법 및 강화요법

관해란 골수내에 아세포가 5% 이하이고 조혈기능이 회복될 때를 말하고 CSF에는 단핵세포수가 $5/\mu\text{l}$ 이하로 될 때를 말한다. 완전관해를 빨리 유도하는 것이 중요하고 부분관해는 별 의미가 없다. 진단 당시에는 90% 이상이 화학요법에 민감하다. 초기화학요법으로 99.9% 이상의 백혈병 세포를 감소시킨다 ($10^{12} \text{ cells to } 10^9 \text{ cells}$). Prednisone과 Vincristine으로 non B ALL에서는 4-6주 이내에 85%에서 완전관해를 유도할 수 있다. Prednisone은 $40-60\text{mg}/\text{M}^2/\text{day}$ 경구로 일일 3-4회 분복하고 Vincristine은 $1.5\text{mg}/\text{M}^2/\text{wk}$ (최대량 2.0mg)을 정주한다. 1세이하 영아에서는 체 표면적으로 계산하면 과량이 투여될 수 있고 특히 Vincristine에는 잘 견디지 못하므로 용량을 줄이든가 (1/2용량) 체중당으로 계산하지 않으면 심한 독성을 유발한다. 치료후 백혈병 세포와 침범된 장기는 수일 또는 수주만에 정상으로 돌아온다. 근래 대부분 학자들은 관해 유도요법에 적어도 3가지 약제를 추천 한다. CCSG(Children's Cancer Study Group)의 경험에 의하면 3가지 약제(PDN+VCR+L-aspirin)를 쓴 경우에 완전관해에 이른 경우가 많았고 이 경우 독성은 많이 나타났으나 용량을 조절할 정도는 아니었다고 한다. Cancer & Leukemia Group B study에서 3가지 약제의 경우가 2가지 사용때보다 관해기간이 길었다. 초기에 집중치료를 하면 경과가 좋을 것으로 생각되었으나 Sloan Kettering Cancer Center에서 8 가지 약제로 95%에서 완전관해를 유도하였으나 최종

결과는 다른 치료군과 비슷하였다. 그러나 고위험군에서는 여러가지 약제로 강력한 치료를 한 군이 더 효과가 좋았다. St. Jude children's research hospital에서는 고위험군에 VCR, PDN, L-aspirin, daunorubicin, VM-26와 Ara-C를 처음 6주에 사용하고 cranial irradiation, IT chemotherapy를 하여 $73 \pm 4\%$ 의 4년 무병 생존율(EFS)을 얻어서 이전의 시도보다 개선을 보였다^{4,10}. 요약하면 초기 치료의 강화는 현재로서는 바람직하지 못하나 이론적인 뒷받침은 되므로 좀 더 임상 적용을 해본 뒤에 판단해야 될 것이다.

2. 중추신경계 백혈병의 치료

치료 시작 전에 백혈병 암세포가 중추신경계(뇌막)를 침범하고 전신 치료로서는 뇌막에 치료 농도로 도달될 수 없다는 가설하에 1965년 George와 Pinkel 등은 중추신경계 치료를 주창하였다¹¹. 첫 시도는 실패하였고 St. Jude children's research hospital에서 2400 cGy의 중추신경계 조사 또는 2400 cGy 중추신경계 조사와 함께 척수강내 methotrexate 치료로 중추신경계 침범을 예방할 수 있었다¹². 중추신경계 침범의 빈도는 T-cell, B-cell, pre-B-cell형에서 많고 백혈구수가 $100,000/\text{ml}$ 이상이거나 백혈구수 $50,000/\text{ml}$ 이상인 T-cell ALL, 그리고 1세이하 영아에서 높다고 한다. 중추신경계 침범은 cytosine arabinoside로 5개/ μl CSF 이상일 때 진단할 수 있다. 전신요법 중 고농도의 MTX, 고농도의 cytarabine, PDN 등은 중추신경을 잘 통과하여 중추신경계 예방효과가 있고 L-asparaginase는 중추신경계를 잘 통과하지 못한다.

중추신경계 방사선조사

척수강내 화학요법의 효과는 지주막하에서만 효

과가 있고 대뇌반구 깊숙히 있을 때는 효과를 기대하기 어려우나 방사선 조사를 하면 표재성 또는 심부지주막 뿐만 아니고 두개 전체 또는 두개와 척수내 조직까지 효과를 볼 수 있다. 애초에는 cobalt-60 2400 cGy를 3-4주에 걸쳐 조사하고 이를 척수강내 MTX와 병용하였으나 근래 1800 cGy까지 감소시켜도 효과는 줄어들지 않았으며¹³⁾ 방사선 조사로 중추신경계 재발을 5-10% 이하로 줄일 수 있었다.

척수강내 약물요법

POG(Pediatric Oncology Group)에서 hydrocortisone, methotrexate, cytarabine의 3가지 약제를 1-3년간 척수강내로 주입하여 non-B non-T ALL에서 중추신경계 재발은 5%, 4년 무병 생존율은 60%이었다. 저위험군 또는 중등도 위험군의 non-B ALL에서 치료동안 척수강내 MTX만으로 효과가 있었으나 백혈구수가 높은 경우의 T-cell ALL에서는 3가지 약제의 척수강내 주입과 방사선 조사를 병용하므로서 중추신경계 예방에 효과가 좋았다¹⁴⁾.

3. 유지(계속) 요법

유지요법의 필요성은 1950년대에 확립되었으며 1960년대에 병합요법과 최대용량 사용의 이점을 관찰할 수 있었다. 유지요법은 쉽게 쓸 수 있는 2가지 약제 즉 매일 mercaptourine을 경구로 투여하면서 매주 methotrexate를 쓰는데 이렇게하여 non-B-non-T ALL에서 40-50%의 장기 무병 생존율을 이룩할 수 있었다¹⁵⁾. Mercaptourine은 50-90mg/M²/day 사용하고 methotrexate는 15-40mg/M²/wk를 경구 또는 정주한다. 대부분 환아들이 잘 견디지만 면역억제 때문에 오는 기회감염에 유의하여야 한다. 유지요법 중 골수 재발이 가장 많고 불길한 징조이다. 골수 재발을 줄이기 위해서는 관해 도입시에 투여약제수를 증가시키고 관해도입시의 약제를 주기적으로 반복하여 투여하고 유효한 약제를 간헐적으로(지속적이나 아니고) 투여하며 비교적 고농도의 약제를(특히 methotrexate) 투여하는 것이 좋다고 한다¹⁶⁾. 간헐적인 약물요법은 면역억제는 증가시키지 않고 관해시에 백혈병 세포파괴를 증가시키려는 목적이 있다.

B-cell ALL의 치료

B-cell ALL세포는 다른 어느 백혈병보다 분열 시간이 빠르고 치료에 반응을 잘 하지 않는다. 최근의 methotrexate, cyclophosphamide, cytarabine을 사용한 단기간(4-12개월)의 집중치료로 무병 생존율은 향상되었다. Murphy 등은 집중치료로 Burkitt lymphoma에는 효과를 보았으나 B-cell ALL에는 효과가

훨씬 적었고 특히 진단당시 중추신경계 침범이 있을 때에는 생존자가 없었다. 다른 보고들도 이와 비슷하나 BFM group에서 50%의 무병 생존율을 보였다. 이러한 성적의 차이는 아마도 surface immunoglobulin 표현 또는 FAB L₃ 중 어느 진단 기준을 선택하였느냐에 따른 결과의 차이라고 생각된다¹⁷⁾.

치료기간

어떤 치료든지 독성이 있으므로 치료기간은 백혈병 세포를 충분히 파괴시킬 만큼만 투여하여야 한다. 현재로서는 최소한의 잔존 암세포(minimal residual disease)를 검출할 방법이 없으므로 무작위 조사에 근거하여 화학요법의 기간을 선택한다. 대부분의 학자들은 2-3년을 지표로 삼고 있다. St. Jude의 519명의 환자에 대한 연구에서 21%가 재발하였으며 16%는 치료 중단후 1년이내, 3%는 2년, 2%는 3년에 재발하였다고 한다. St. Jude에서는 30개월간 완전관해가 지속될 때 투약을 중지하거나 중추신경계나 고환에 단독으로 재발했을 때는 1년간 관해 지속시 투약을 중지하고 있다. 치료를 중단할 때는 이학적 검사와 함께 골수검사, 뇌척수액검사를 하여야하나 양측 고환생검에 대하여는 논란이 있다¹⁷⁾.

관해유도 요법의 실패

치료 6-8주에 완전관해가 오지 않으면 예후가 불량하다. 최초 치료에서 관해유도에 실패할 경우에 2차 치료로서는 Cytarabine을 cyclophosphamide 및 L-asparaginase와 함께 투여하며 최근 VM-26(teniposide) + cytarabine이 효과가 있다고 한다¹⁸⁾.

골수 재발

치료 중에 골수 재발되는 경우는 예후가 불량하다. 이때 아세포는 대개 처음 치료에 저항성을 가진다. 2차 관해유도치료를 시도할 때는 1차 치료에 사용한 약제가 무엇인지가 상당히 중요하고 PDN과 VCR만으로는 49-65%에서 완전관해가 오지만 Anthracycline 제제를 병용하면 80%로 올라간다¹⁹⁾. POG에서는 최근 297명의 재발환자를 4가지 약제(PDN, VCR, daunorubicin, L-asp)로 245명(82%)의 2차 관해를 유도하였다고 하며 여기에 실패한 13명에서 VM-26와 cytarabine으로 관해를 경험하여 총 87%에서 완전 관해를 유도하였다고 한다²⁰⁾. 2차 관해유도 후에 골수이식을 하여 3년 무병 생존율이 50%가 되었다는 보고가 있다. 그외 단클론 항체나 IFN 등의 치료도 시도되고 있다. 재발치료에도 중추신경 치료를 강력히 해야한다.

고환 재발

고환재발을 진단할 때는 증상이 없이 잠재되어 있을 수 있으므로 반드시 양측 고환생검을 실시하여하고 치료는 처음과 다른 약제를 투여하고 양측에 2000-2400 cGy의 방사선 치료를 실시한다²¹⁾.

증추신경계 재발

증추신경계에 대한 치료가 효과적으로 이루어지 고난 후 증추신경계의 재발은 주로 증상없이 세포수 증가로만 나타나는 경우가 많다. 척수강내 주사후 방사선 치료가 가장 유효하고 증추신경계 재발후 1/3 은 생존하고 1/3은 골수재발로 사망하고 1/3은 만성 또는 뇌막 재발후 사망한다⁴⁾.

예후인자

치료법이 발전되었으나 1/3의 환자는 재발 또는 치료 부작용으로 사망한다. 치료에 반응이 좋지 않은 군으로는 최초 백혈구수 10만이상, 2세이하 10세이상, 간비종대, 남아, 염색체 검사상 50개이상의 hyperdiploidy, DNA index 1.16이상, 전좌형, 혈소판 감소, 종격동 종괴, 흑인, FAB L₂ 또는 L₃형, B-cell T-cell 또는 pre-B-cell 면역형, 증추신경계 침범, 아세포의 PAS 반응감소 등이다. 이러한 위험인자를 고려하여 고위험군에는 강력한(독성은 상대적으로 많은) 치료를 함으로써 치료효과를 높일 수 있을 것이다.

미래의 치료

백혈병 세포 연구의 분자생물학적 발달과 더불어 새로운 치료제가 끊임없이 개발중에 있으므로 이들 약제를 사용하여 조금이라도 치료효율을 높일 것을 기대하고 또한 혈액세포 성장인자의 사용으로(G-CSF, GM-CSF) 치료 부작용으로 인한 골수 억제문제를 해결할 수 있게 되었으므로 좀더 강력한 치료가 가능하게 되었고²²⁾ 또한 골수 이식의 발달 특히 자가이식의 경우 단클론 항체를 사용하여 백혈병세포를 끌라내는 방법이 보편화되면 백혈병 치료에 대한 전망은 더 기대해 볼만 할 것이다^{4,10)}.

II. 급성 비임파구성 백혈병

급성 비임파구성 백혈병에 대한 진단, 평가, 치료 등은 임파구성 백혈병에 비해 아직 정립되지 않고 있다²³⁾. 만성 골수성 백혈병이나 myelodysplastic syndrome 등도 연령이 증가함에 따라 빈도가 증가하므로 성인의 경우의 연구결과를 참고로 하고 있는 실정이다. 급성 비임파구성 백혈병은 발생빈도에 있어서 연령이나 성별 차이가 없고 소아에서는 전체 백혈병의 15-20%를 차지한다^{24,25)}.

증상 및 검사소견

대부분의 증상들은 골수기능 부전으로 인하여 오게되고 수일간의 통증이나 명이 들어서 내원하는 경우가 많다²⁶⁾. 백혈구 부족으로 감염이 와서 열이 날 수도 있고 환자는 창백하고 간비종대를 볼 수 있다. 안구 주위의 연부조직을 침범하여 chloroma 또는 granulocytic sarcoma가 나타나고 잇몸이 비후할 수도 있다. 빈혈(Hb 7.0-8.5mg/dl)과 혈소판 감소(50,000/ μ l이하)가 오고 백혈구수는 평균 24,000/ μ l로 그중 20%는 100,000/ μ l이상이다. 순환 백혈구 세포에는 Auer rods 또는 phi body를 볼 수 있고 말초의 성숙 골수계 세포에서는 pseudo-Pelger anomaly, 과립의 감소, 핵분열이 이상하거나 과분할 될 수가 있다. 적혈구는 tear drop 모양 또는 유핵일 경우도 있고 거대 혈소판도 볼 수 있다²⁴⁾.

진단 및 분류

골수에는 아세포가 25%를 넘을 때 진단되지만 골수 섬유화된 급성 거핵 아구성 백혈병, 골수의 아세포가 25%이하인 조직검사에서 확인된 chloroma, 골수 아세포 증가 또는 골수의 종괴가 있고 염색체 이상이 있는 경우에는 아세포가 25%이하이지만 진단이 가능하다. 그러나 골수에 아세포가 없는 경우에는 백혈병이라는 진단을 할 수가 없다²⁴⁾. 형태에 따라 FAB분류로 구별하고(Table 2) 세포의 기원은

Table 2. Current nomenclature of acute nonlymphocytic leukemia, FAB criteria

M1	Acute myelogenous leukemia without differentiation
M2	Acute myelogenous leukemia with differentiation
M3	Acute promyelogenous leukemia (microgranular or macrogranular*)
M4	Acute monomyelogenous leukemia
M5	Acute monocytic leukemia
	M5a-Poorly differentiated with monoblasts
	M5b-Differentiated with increased promonocytes
M6	Erythroleukemia
M7	Megakaryocytic leukemia

* Microgranular acute promyelocytic leukemia (APL) has the ultrastructural, cytogenetic, and clinical features of classic or hypergranular APL, but the blasts lack the coarse granulation and have unusual nuclear lobulation.

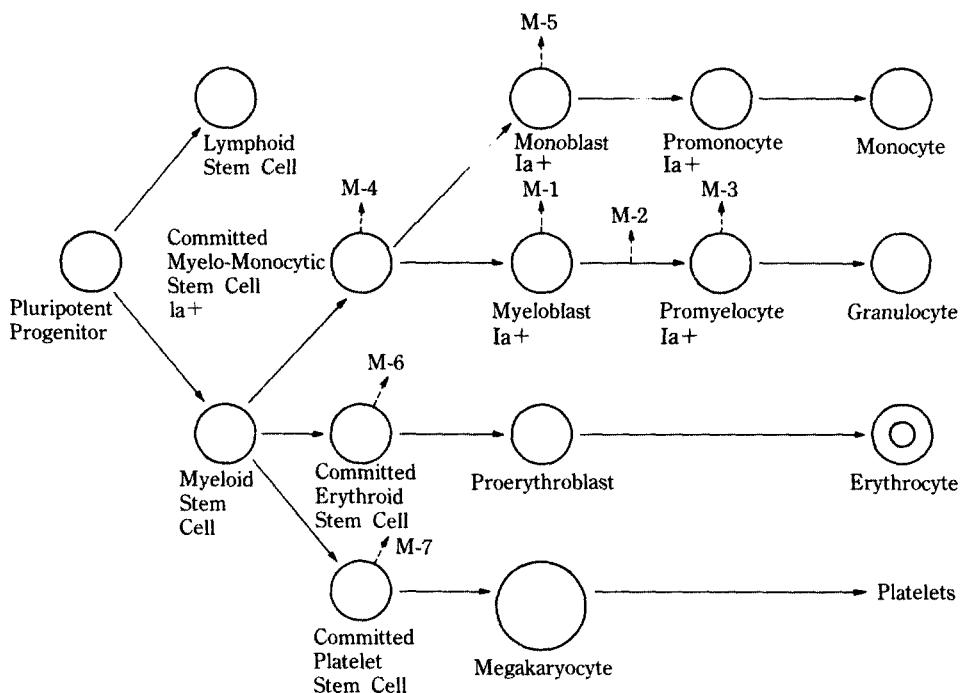


Fig 4. Myeloid differentiation and relationship to FAB classification of ANLLs. M1; undifferentiated myeloid, M2; early (?) differentiated myeloid, M3; promyelocytic, M4; myelomonocytic, M5; monocytic, M6; erythroleukemia, M7; megakaryocytic.

Fig. 4와 같다. 이중 M₁과 M₂가 40-50%이고 M₄와 M₅가 35-45%이며 5% 정도는 구별이 잘 안된다. 급성 비임파구성 백혈병의 면역학적 분류는 아직 초기 단계이지만 병의 진행, 진단, 예후등의 관정과 골수 이식시 암세포 정화에 이용되고 있다^{25,27)}. FAB형과 비교적 흔히 보는 염색체 이상과는 Table 3과 같다. 숫자 이상으로는 trisomy 8, monosomy 7, nullisomy Y 등을 볼 수 있고 이들의 특정형은 예후판정에 도움이 되고 있다.

Table 3. Cytogenetic and morphologic correlations in ANLL

FAB subtype	Cytogenetic abnormality
M1	t(11;11), t(9;22)
M2	t(8;21)
M3	t(15;17)
M4	inv/del(16)
M5	t(9;11), 11q23

치료

1970년대에 cytosine arabinoside(ara C) 또는 daun-

norubicin의 단독요법으로 50-65%의 효과를 보았다. 이후 2가지 약제의 병합으로 70-75%의 반응을 보았고 제3, 제4의 약제를 더하여 80-85%까지 성적이 향상되었다. POG에서는 daunorubicin, ara C와 6-thioguanine(DAT) 병합으로 85%의 반응을 볼 수 있었다²⁴⁾. 대개 2년 무병 생존율은 35%이고 관해기간은 1-2년이며 재발은 처음 6-12개월에 많이 온다고 한다^{26,28)}. 현재 여러가지 약제를 사용하여 관해후 잔존 백혈병 세포를 파괴하여 재발을 줄이려는 노력이 진행중이다. 즉 관해유도시 고용량의 약제를 사용하고 상호 내성이 없는 약제를 병합하여 쓰며 중등도 용량의 약제장기사용, 보조면역요법, 골수이식등의 전략을 세우고 있다. 그러나 2년 이상의 화학요법은 무의미 하다고 하며 현재 가장 좋은 방법은 1년이하 단기간의 강력한 치료가 가장 좋다고 한다. 공여자가 있으면 첫 관해후에 골수 이식을 해 주는 것이 바람직하다²⁴⁾.

◎소아 고형 종양의 치료

국소 및 전신 치료법의 개발로 소아 고형 종양의 장기생존율은 향상되고 있다. 국소적으로는 수술 및 방사선 요법으로 원발 종양을 제거하고 전신적으로는 화학요법으로 미세 전이를 치료함으로 5년 생존율은

향상되고 이들 요법을 병합함으로 항종양 상승효과도 기대할 수 있다^{29,30)}. 이러한 병합치료를 위해서는 소아과 전문의, 소아외과 전문의, 치료방사선과 전문의 등이 한팀이 되어 종양위원회(tumor board)를 열어 종례발표를 하고 진단 및 병기의 결정에 대한 심사 및 치료계획에 대한 토의를 하며 서로 경험을 교환하고 암환아 및 가족에 대한 질병, 치료계획, 치료부작용 등에 대한 교육도 담당하여야 한다²⁹⁾. 이러한 활동은 각개 기관에서 뿐만 아니고 특수 치료센터로 발전시킴으로 치료기술이나 기기 및 인적자원을 활용하고 경험을 축적함으로써 비교적 드문 질환에서도 생존율을 향상시킬 수 있을 것이다³¹⁾.

국소치료

방사선 치료와 화학요법 그리고 수술요법의 발달로 인하여 장기 또는 사지를 보존할 수 있게 되었다. 예를 들면 사지에 있는 종양 치료를 위하여 이전에는 사지를 절단하는 수술을 하였으나 요즘은 수술범위를 줄이고 사지를 보존하는 경향이다²⁹⁾. 방사선요법도 기기의 개발 및 방사선 조사기술이 발달되고 또한 CT나 MRI를 이용하여 이환부위를 정확하게 구별할 수 있게 됨으로 이전에는 완화요법으로 이용되었으나 요즘은 치료요법으로 사용되고 있다. 다른 치료를 하기전에 화학요법을 적용함으로 미세전이의 조기 치료가 가능하고 최초 종양 크기를 감소시킴으로 수술 및 방사선 치료의 범위를 줄이고 화학요법에 대한 종양의 반응을 평가할 수 있게 되었다³²⁾. 즉 수술전에 어떤 약제를 투여하여 종양의 반응이 좋다면 술후에 이 약제를 계속 사용할 수 있을 것이고 새로운 항암제의 평가에도 도움이 될 수 있다.

치료방침을 정할 때는 여러가지 요인을 고려하여야 한다. 일반적으로 수술요법은 절제후 기능 장애가 오지 않는 위치의 경계가 명확한 병소에 그리고 나 이어린 소아에는 방사선 치료로 성장점이 조기 폐쇄되어 불구가 될 수 있으므로 수술요법이 적응된다. 방사선에 덜 예민한 종양과 간과 같이 방사선에 아주 예민한 조직이나 장기에 발생한 것이 수술 적응이 된다. 방사선 치료는 종양이 크거나 잘 침투되거나 해부학적으로 위험한 부위에 있을 때 국소요법으로 적당하다²⁹⁾.

1. 수술

수술은 고령 종양의 국소치료의 기본이다. 이중 완전절제가 예후가 좋고 간암, 섬유육종, 조기의 신경아세포종, 활액막 육종 등은 수술이 가장 유효한 치료법이다³³⁾. 완전 절제후 화학요법은 골육종, 연부

조직 육종(횡문근 육종), 신 아세포종, 생식세포 종양등에 유효하다. 이중 신 아세포종은 단순 절제가 좋고 골 또는 연부조직 육종은 결정적인 수술요법 전에 생검을 하여 진단하는 것이 좋다. 생검조직으로 병리학적 진단을 하고 가능하다면 유전학적, 생화학적, 면역학적 특징을 규명하여 이들 종양의 생물학적 특성을 이해하고 특수 치료의 방향을 결정하여 병기 결정을 하게된다. 어떤 경우에는 종양의 부분 절제로 종괴를 감소시키는 수술이 효과가 있다. 예를 들면 복부에 생긴 Burkitt's lymphoma를 90% 이상 절제후 표준 화학요법을 했을 때 장기 생존율이 개선되었고 횡문근 육종, medulloblastoma, malignant astrocytoma 등에서도 결과가 좋았다³⁴⁾. Neuroblastoma에서는 debulking을 추천하지만 효과는 불분명하다. Paratesticular rhabdomyosarcoma 같은 경우 임파선 제거가 추천되고 있다. 수술요법은 최초 치료외에도 병합요법후 잔여 질환이 있을 때 2차 수술함으로 질병의 범위에 대한 정보를 얻고 잔여 종괴를 제거할 수 있는 근치 수술법으로 사용된다. Neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, germ cell tumor 등은 이런 방법을 많이 쓴다. 관여하는 여러 전문가들이 수술시 기나 방법 즉 수술전에 방사선 치료나 화학요법으로 종괴를 위축시킨후에 하는 것이 좋을 지 여부를 결정하게 된다²⁹⁾.

2. 방사선 치료

치료 방사선의 종류로는 X-ray, gamma, electron, neutron 등이 있는데 이들은 세포내 거대 분자들을 이온화시킴으로 생물학적인 효과를 나타낸다. DNA에 손상이 주로 일어나므로 세포분열이 일어나는 암세포나 골수의 간세포가 가장 영향을 많이 받고 분열이 천천히 일어나는 세포에는 손상이 적다. 방사선 손상은 정상세포에서는 4-6시간후에는 회복되므로 소량씩 분할하여 조사하는 것이 한꺼번에 많이 조사할 때보다 효과는 적다고 한다²⁹⁾.

치료계획

방사선 치료계획의 목표는 종양에는 방사선 조사를 최대로 하고 주위 정상조직에는 조사량을 최소화하는 것이다. 먼저 조사량을 결정하고 다음에는 방사선 조사의 모양과 각도를 결정하여야 하며 방사선의 종류와 에너지 정도를 결정하여야 한다. 조사량은 하루 1.8-2Gy를 주 5회 총5-7주 조사하는 방법이 안전하고 유효하다고 한다. Hyperfractionation 방법은 소량을 자주 조사함으로써 동량의 조사로 정상세포에는 손상을 적게주고 종양세포에는 손상을 많이 줄

수 있다는 점을 이용하는 방법이다³⁵⁾.

부작용

방사선 조사의 부작용은 조기 및 후기로 나눌 수 있다. 조기 부작용은 주로 상피세포나 조혈 간세포 등에, 후기 부작용은 천천히 증식하는 조직에 나타난다. 조기 부작용은 치료중이나 치료 2-4개월후에 나타나고 탈모, 피부발적과 낙설, 오심, 구토, 설사 등의 위장관 증상과 점막의 염증, 끌수기능 부전 등이 있다. 이때 doxorubicin과 actinomycin D는 방사선 조사의 부작용 특히 피부와 점막의 급성 부작용을 증강시킬 수 있다. 치료 3-6개월후에 오는 후기 부작용은 천천히 분열하는 세포 즉 기질이나 혈관 내 피세포 등에 손상을 주어 섬유화를 일으키고 혈액 순환에 장애가 와서 기능 또는 모양의 장애가 초래된다. 특히 소아에서는 뇌, 근육, 골의 성장판에 손상이 와서 성장발달에 영향을 주게되고 폐, 심장, 간, 신장, 소장, 중추신경계의 기능 이상을 초래하며 이차적으로 양성 또는 악성 종양 발생도 증가시킬 수 있다³⁶⁾.

3. 화학요법(전신치료)

수술 또는 방사선 요법으로 국소치료에도 불구하고 화학요법을 추가하지 않았을 때는 치료성적이 그다지 호전이 없었다. 예를 들면 골육종의 경우 화학요법 이전에는 국한된 질환이 분명하였으나 수술만으로 치료후 80%가 재발되었고 이중에서 국소재발은 5%에 지나지 않고 나머지는 폐동의 원위부에서 재발되었다. 화학요법을 추가함으로써 이와 같은 미세전이 종양을 극복할 수 있게 되었다. 방사선 조사와 마찬가지로 항암제들은 DNA 합성 또는 기능을 방해하여 세포 독성을 나타내므로 분열이 빠른 세포들에 민감하다. 항암제의 선택, 용량, 계획등은 대개 경험적으로 이루어지고 있고 암의 조직학적 특성이나 이환된 범위에 따라서 결정하여야 한다. 실제 경험적으로 암제의 병합투여를 할 때 한두 가지 암제에 대한 부작용 때문에 다른 효과있는 암제를 투여하는데 제한을 받게 된다. 개개인에 대한 암의 감수성뿐만 아니고 용량에 대한 적용도 경험에 의존하고 있다. 최초 용량 결정은 체중이나 체표면적을 기준으로 하고 독성여부에 따라 다음에 투여할 용량을 결정하게 된다. 치료약제 용량감시는 항암제 사용에 는 아직 보편화되지 않고 있다³⁷⁾.

항암요법의 원리

항암요법은 경험적으로 이루어지지만 실험결과나 임상경험을 토대로 몇 가지 원칙을 들 수 있다. 대부분 치료후 재발은 전이부위에서 일어나므로 전신 화학

요법의 실패는 미세전이를 처리하지 못할 때 온다고 할 수 있다. 이러한 실패는 암제내성이 생기거나 암제 전달이 잘 안되기 때문이다. 그러므로 이 문제를 해결하기 위한 노력을 기울여야 한다. 치료원리는 ① 임상적으로 분명한 전이가 발현되기 전에 보조 화학요법을 하고 (adjuvant chemotherapy) ② 암제를 병합하여 사용하고(combination chemotherapy) ③ 암 용량을 최대한도로 올리는(maximizing dose intensity) 것이 필요하다³⁹⁾. 보조화학요법과 병합요법은 암제 내성을 극복하기 위하여 사용한다. 대부분 암제 내성은 유전적으로 일어나고 종양의 크기가 클수록 암제내성을 가지는 세포의 수는 증가한다. 실제 neuroblastoma, osteogenic sarcoma, rhabdomyosarcoma 등에서 진단 당시 전이가 있으면 예후가 좋지 않은 인자가 된다. 종양의 크기가 적을 때 보조 암물치료를 하면 한가지 암제에 내성을 가진 암세포를 제거할 때 효율적이다. 병합요법은 완전 반응을 보이는 암제, 교차내성이 없는 암제, 상승작용을 가질 수 있는 암제, 부작용이 겹치지 않는 암제를 사용하는 것 등을 포함하여야 한다. 모든 항암제들은 용량에 대한 반응곡선이 급하므로 용량을 조금만 증가시켜도 치료효과는 상당히 항진된다. 이와같이 최대용량을 투여하는 것이 중요하므로 부작용 때문에 용량을 감소시키거나 치료주기를 연장할 때는 재발의 위험도 그 만큼 증가한다³⁷⁾.

항암제의 약리작용

암제의 흡수, 분포, 대사, 배설등을 잘 알아야 용량, 투여경로, 계획등을 결정할 수가 있다. 또한 개인에 따라서 같은 암제를 투여하여도 분포가 2-10배 차이가 날 수 있고 독성과 반응도 차이가 있다. 흡수된 암제들은 간에서 주로 대사되고 신장을 통해서 배설되므로 이를 장기의 상태에 따라서 암제의 반응 및 부작용이 차이가 있을 것이다³⁹⁾.

부작용

급성 부작용은 끌수기능저하, 오심, 구토, 탈모, 구강 및 장점막의 염증과 알러지 등을 들 수 있다. 후기 부작용은 특히 소아과 의사들이 관심을 가져야 하는데 치료가 잘 되어 장기 생존율이 향상됨에 따라 흔히 볼 수 있게 되었다. 성장 및 발달에 대한 영향, 생식기능에 대한 영향, 심장, 폐, 신장 손상, 2차 암 또는 기형에 대한 영향을 들 수 있다³⁸⁾. Adriamycin으로 인한 cardiomyopathy는 총 투여량이 550 mg/M²이상일 때 짙고 흉곽 방사선 조사시 또는 cyclophosphamide나 mitomycin C와 병용했을 때 그

리고 1회 투여량이 $50\text{mg}/\text{M}^2$ 이상일 때 더 잘 올수 있다고 한다²⁹⁾. 그러므로 Adriamycin을 투여할때는 심초음파를 해보아야 하며 근래 장시간 정맥 투여를하거나 Adriamycin 투여전에 chelating agent인 ICRF-187을 투여하면 심독성을 줄일 수 있었다는 보고가 있다.

약제내성

약제내성은 치료실패를 초래할 수 있는 주된 원인이다. 내성은 진단 당시부터 있거나 어떤 약제에 노출된 후에 생긴다. 약제 내성의 기전으로는 약제가 세포내로 전달이 감소되거나 대사증가, 표적 효소의 변화, 경쟁물질의 변화, DNA 회복의 증가 등을 들 수 있다(Table 4)³²⁾.

Table 4. Mechanisms of Resistance to Antitumor Agents

DRUG	MECHANISM OF RESISTANCE
Cyclophosphamide	↑ IC metabolism, ↑ GT
Methotrexate	↑ levels of dihydrofolate reductase ↓ uptake ↓ polyglutamation
Vincristine	MDR
Adriamycin	MDR
VP-16	MDR
Cisplatinum	↑ DNA repair, ↑ GT
Actinomycin D	MDR

Abbreviations: GT=glutathione transferase, IC=intercellular, MDR=multidrug resistance.

최근에는 다수 약제에 대한 내성(multidrug resistance)이 관심사로 되고 있는데 이는 암세포가 어떤 약제에 노출된 후 그와 관계없는 여러 약제에 대하여 내성을 획득하는 것이다. 이러한 형태의 내성의 기전은 membrane glycoprotein(P-170)으로 이것이 내성을 가진 세포에서 고농도로 발견되고 이 glycoprotein은 mdr-1 gene의 산물로서 내성 세포에서 이 gene이 증폭된다고 한다. 그러나 이 mdr-1 gene이 Ewing's sarcoma, rhabdomyosarcoma, peripheral neuroepithelioma 뿐만 아니고 정상조직 즉 대장, 신장, 부신 등에서도 발견된다. 다수 약제 내성의 기전으로 이외에도 glutathione 대사의 효소가 과량 생성되어 약제 해독을 촉진시키거나 DNA 복제를 변화하거나 topoisomerase II 효소의 변화를 초래하기 때문이라고도 한다³⁹⁾.

소아 고형 종양 치료를 요약하면 복합치료법에 의하여 국소의 원발 종양을 수술 또는 방사선 치료로

대처하고 미세 전이는 전신화학요법을 함으로써 종양에 대한 적절한 조치를 할 수 있게 되었다. 이와 함께 치료실패를 줄이기 위하여서는 질환의 초기에 화학요법을 하고 최대용량을 투여함으로써 약제 또는 방사선에 대한 내성을 극복하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Fernbach DJ, Vietti TJ: General aspects of childhood cancer, in Fernbach DJ, Vietti TJ(eds): *Clinical Pediatric Oncology*, ed 4. St. Louis, Mosby, 1991, pp 1-9.
2. Sawada T, Kidowaki T, Sakamoto I, et al: Neuroblastoma: Mass screening for early detection and its prognosis. *Cancer* 1984; 53: 2731-2735.
3. Breslow N: Perspectives on the statistician's role in cooperative clinical research. *Cancer* 1978; 41: 326-332.
4. Crist WM, Pullen DJ, Rivera GK: Acute lymphoid leukemia in Fernbach DJ, Vietti TJ(eds): *Clinical Pediatric Oncology*, ed 4. St. Louis, Mosby, 1991, pp 305-335.
5. Poplack DG, Reaman G: Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 903-932.
6. Pui CH, Rivera GK: Acute lymphoblastic leukemia, in Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds): *Rudolph's Pediatrics*, ed 19. New Jersey, Appleton & Lange 1991, pp 1186-1190.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: French-American-British(FAB) cooperative group proposals for the classification of acute leukemia. *Br J Hematol* 1976; 33: 451-458.
8. Head DR, Borowitz M, Cerezo L, et al: Acid phosphatase positivity in childhood acute lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 650-653.
9. Kaplan SS, Penchansky L, Krause JR, et al: Simultaneous evaluation of terminal deoxynucleotidyl transferase and myeloperoxidase in acute leukemias using an immunocytochemical method. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 732-738.
10. Poplack DG: Acute lymphoblastic leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG(eds): *Pediatric Oncology*, ed 1. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 323-366.
11. George P, Pinkel D: CNS irradiation in children with acute lymphocytic leukemia in remission. *Proc AACR* 1965; 6: 22.

12. Bleyer WA: Central nervous system leukemia. *Ped Clin North Am* 1988; 35: 789-814.
13. Nesbit ME, Sather HN, Robison LL, et al: Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of 1800 RAD and 2400 RAD. *Lancet* 1981; 1: 461-465.
14. Amylon M, Murphy S, Pullen DJ: Treatment of lymphoid malignancies according to immunophenotype. Preliminary results in T-cell disease. *Proc ASCO* 1988; 7: 225.
15. Leikin S, Albo V, Lee S: Reinduction and pulse therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Proc AACR/ASCO* 1981; 22: 486.
16. Fernbach DJ, George SL, Sutow WW, et al: Long-term results of reinforcement therapy in children with acute leukemia. *Cancer* 1975; 36: 1552-1559.
17. Brecher ML, Weinberg V, Boyett JM, et al: Intermediate dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia resulting in decreased incidence of testicular relapse. *Cancer* 1986; 46: 1727-1730.
18. Rivera G, Dahl GV, Bowman WP, et al: VM-26 and cytosine arabinoside combination chemotherapy for initial induction failures in childhood lymphocytic leukemia. *Cancer* 1980; 46: 1727-1730.
19. Vietti TJ, Starling K, Wilbur JR, et al: Vincristine, prednisone, and daunomycin in acute leukemia of childhood. *Cancer* 1971; 27: 602-607.
20. Buchanan GR, Rivera GK, Boyett JM, et al: Reinduction therapy in 297 children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: A pediatric oncology group study. *Blood* 1988; 72: 1286-1292.
21. Tiedemann K, Chessells JM, Sandland RM: Isolated testicular relapse in boys with acute lymphoblastic leukaemia: Treatment and outcome. *Br Med J* 1982; 285: 1614-1616.
22. Antman KS, Griffin JD, Elias A, et al: Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Engl J Med* 1988; 319: 593-598.
23. Rohatiner AZS, Lister TA: The treatment of acute myelogenous leukemia, in Henderson ES, Lister TA(eds): *Leukemia*, ed 5. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990, pp 485-513.
24. Steuber CP, Mahoney DH, Ogden AK: Acute myeloid leukemia and myeloproliferative disorders, in Fernbach DJ, Vietti TJ(eds): *Clinical Pediatric Oncology*, ed 4. St. Louis, Mosby, 1991, pp 377-396.
25. Grier HE, Weinstein HJ: Acute nonlymphocytic leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG(eds): *Pediatric Oncology*, ed 1. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 377-382.
26. Henderson ES, Afshni E: Clinical manifestation and diagnosis in Henderson ES, Lister TA(eds): *Leukemia*, ed 5. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990, pp 291-369.
27. Dinndorf PA, Andrews RG, Benjamin D, et al: Expression of normal myeloid-associated antigens by acute leukemia cells. *Blood* 1986; 67: 1048-1053.
28. Champlin R, Gale RP: Acute myelogenous leukemia: Recent advances in therapy. *Blood* 1987; 69: 1551-1562.
29. Berg SL, Grisell DL, DeLaney TF, et al: Principles of treatment of pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 249-267.
30. Hammond GD: The cure of childhood cancers. *Cancer* 1986, 58: 407-413.
31. American Academy of Pediatrics: Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. *Pediatrics* 1986; 77: 916-917.
32. DeVita VT: Principles of chemotherapy, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, ed 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 276-300.
33. Hays D: General principles of surgery, in Pizzo PA, Poplack DG(eds): *Pediatric Oncology*, ed 1. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 207-232.
34. Allen JC: Childhood brain tumors: Current status of clinical trials in newly diagnosed and recurrent disease. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32: 633-651.
35. Withers HR: Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985; 55: 2086-2095.
36. Kun LE, Moulder JE: General principles of radiation therapy in Pizzo PA, Poplack DG(eds): *Pediatric Oncology*, ed 1. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 233-262.
37. Frei III E, Canellos GP: Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980; 69: 585-594.
38. Blatt J, Bleyer WA: Late effects of childhood cancer and its treatment, in Pizzo PA, Poplack DG

- (eds): *Pediatric Oncology*, ed 1. Philadelphia, JB. Lippincott, 1989, pp 1003-1025.
39. Danks MK, Yalowich JC, Beck WT: Atypical multiple drug resistance in a human leukemic cell line selected for resistance to teniposide(VM-26), *Cancer Res* 1987; 47: 1297-1301.