

## 소아암의 방사선치료후 발생한 이차 악성 고형 종양

— 증례보고 및 문헌고찰 —

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 소아과학교실\*, 연세암센터

정은지 · 서창옥 · 김귀언 · 유철주\* · 김병수\*

= Abstract =

### Second Malignant Solid Neoplasms in Children Treated with Radiotherapy

— Report of Two Cases and Review of Literature —

Eun Ji Chung, M.D., Chang Ok Suh, M.D., Gwi Eon Kim, M.D.,  
Chuhl Joo Lyu, M.D.\* and Byung Soo Kim, M.D.\*

Departments of Radiation Oncology and Pediatrics\*, Yonsei Cancer Center,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Radiotherapy and chemotherapy can effectively control cancer but can also cause new second cancers to develop as long-term complications especially in childhood cancer. We experienced two patients with second malignant solid neoplasm who had been treated with radiation and chemotherapy for childhood cancers. One female patient with rhabdomyosarcoma of the right popliteal fossa was treated with radiotherapy at total dose of 54Gy. Three years and seven months later, osteosarcoma developed in the field of radiation therapy. The other male patient with non-Hodgkin's lymphoma of the small bowel was treated with radiotherapy and leiomyosarcoma developed in the field of radiotherapy 18 years later. We reviewed the literature of the second malignant neoplasm in children in respect of risk factors. The risk for a second primary cancer following radiotherapy or chemotherapy emphasizes the need for life long follow-up of patients receiving such treatments, particularly patients treated for childhood cancers.

Key Words: Second cancer, Childhood cancer, Radiotherapy

### 서 론

암에 대한 치료가 점차 발전해 감에 따라 소아암 치료후 5년 이상 장기 생존하는 환자가 미국 통계로는 67%에 달하고 있으며<sup>1)</sup> 소아암 환자 치료후 장기 생존자에서의 이차암 발생율이 정상인에서의 암 발생율보다 더 높아 대조군에 비해 10-20배 높다고 알려져 있다<sup>2-10)</sup>. 소아에 흔한 암들의 대략적인 5년 생존율

은 율림종양, 망막모세포종, 호즈킨병에서 90% 정도 이고 급성 림프구성 백혈병, 횡문근육종, 비호즈킨 림프종 등에서 65-75%이며 급성 골수성 백혈병, 뇌종양이나 골종양(유잉 육종, 골육종)등 비교적 치료 성적이 좋지 않은 종양은 60%이하로 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 소아암 환자들은 병이 완치된 후 생존 기간이 길고 치료의 후유증이나 후기에 발생하는 합병증이 그들의 삶에 큰 영향을 끼치므로 이에 대한 관심이 점차 증가하고 있다. 본원 치료방사선과에서도 최근 방사선치료와 항암

화학요법을 받은 소아암 환자에서 발생한 이차암 2예를 경험하였기에 증례 보고 및 소아암에서 발생한 이차 악성 종양 전반에 관해 위험 요인들을 중심으로 문헌 고찰을 하고자 한다.

## 증례

### 증례 1

3세의 여자 환아가 우측 슬와부(popliteal fossa)의 종괴를 주소로 89년 6월 영동세브란스병원 정형외과에 입원하였다. 약 1년 전부터 발생하여 성장하였고 내원당시 이학적 검사 소견상 5×5 cm 크기로 무통성의 단단하고 둥근 움직이는 종괴였다. 입원후 excisional biopsy를 시행하였는데 병리소견상 rhabdomyosarcoma, embryonal, pleomorphic type 으로 나와 group II 인 rhabdomyosarcoma 로 진단되어 수술후 보조적 방사선치료 및 항암화학요법을 계획하여 89년 7월 7일부터 9월 5일까지 총 5400 cGy ( 4500

cGy large field+900 cGy cone down boost) 방사선 치료를 받았고(Fig. 1), 89년 6월부터 9월까지 VAC( Vincristine 1.0 mg, Actinomycin D 200µg, Cytoxan 200 mg), 89년 10월부터 91년 6월까지 Actinomycin D 200mg, cytoxan 200mg 으로 항암화학요법을 시행 받았다. 방사선치료 종료후 3년 5개월이 지난 93년 1월에 환자가 우측 다리에 동통을 호소하여 검사한 단순 방사선 사진상 경골 골단부에 sclerotic change가 관찰되었고(Fig. 2) whole body bone scan상 같은 부위에 hot uptake 소견 보였으나 방사선치료에 의한 후기 변화로 판단하였다. 당시 시행한 MRI 검사상에서도 우측 경골 근위 골단부에 비정상적인 골음영이 관찰되었으나 방사선치료부위와 일치하였기 때문에 방사선치료후 생긴 골경색으로 해석하였고 관찰하기로 하였다. 93년 8월 진찰시 우측 경골 근위부에 동통을 동반한 부종을 호소하였고 이때 시행한 단순 방사선 소견상 전형적인 골육종(osteosarcoma)의 소견을 보

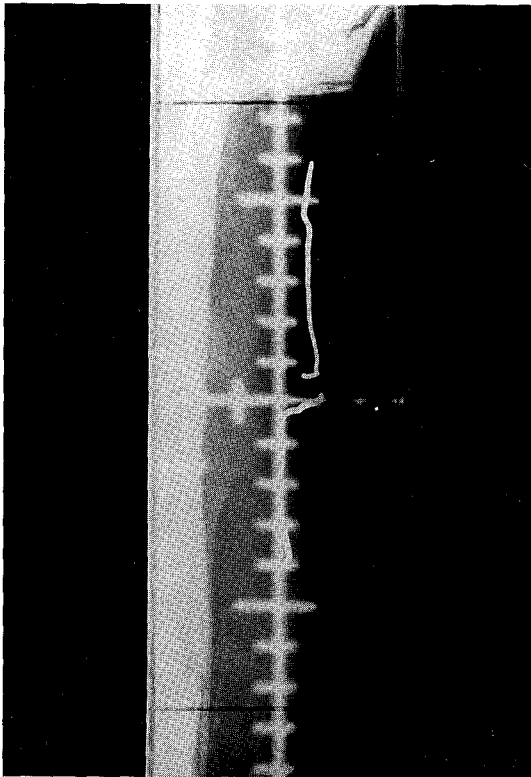


Fig. 1. Radiation portal film including popliteal fossa soft tissue, proximal part of right tibia, fibula and distal part of femur.

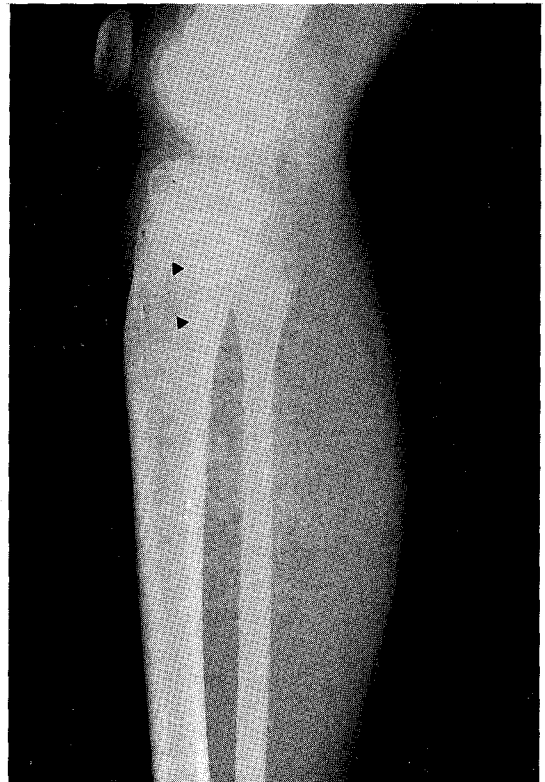


Fig. 2. Sclerotic change(arrow) of the posterior part of the right proximal tibia which was compatible with the radiation treatment field margin, at 3 years and 6 months after radiation therapy.

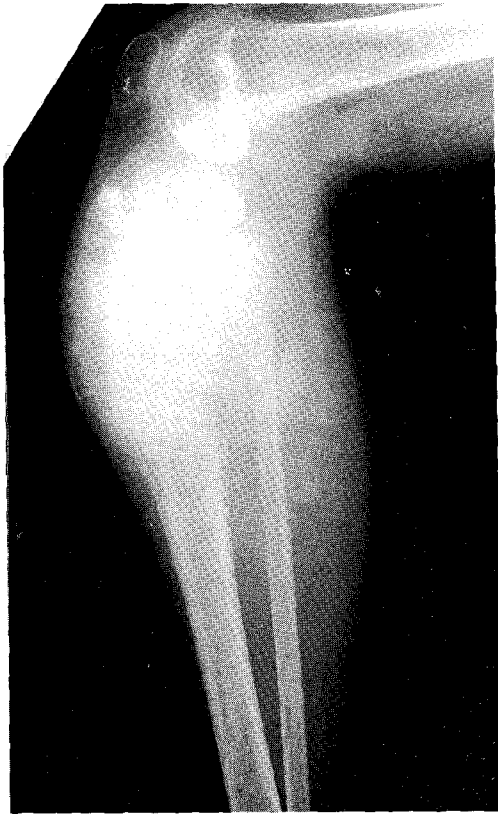


Fig. 3. Typical osteosarcoma finding on the right proximal tibia at 4 years and 1 month after radiation therapy.

였고(Fig. 3) 조직검사를 시행한 결과 골육종으로 진단되었으며 93년 9월 세브란스병원 정형외과에서 우측 슬상부 절단술 시행하여, 병리소견상 골육종으로 확진되었다. 그후 93년 10월부터 cisplatin 70 mg, adriamycin 30 mg 으로 항암화학요법을 시행하던 중 94년 3월 폐전이 발생하여 94년 8월 사망하였다.

**증 례 2**

95년 현재 43세 남자 환자로 13세때인 65년 9월 장충침증(intussusception)으로 전주 예수병원에서 장 절제술을 시행받았고 22개월 후인 67년 7월 우측 하복부 종괴를 주소로 본원에 입원하여 본원 외과에서 소장 분절 절제(segmental resection)를 시행받고 림프구성 악성 림프종으로 진단받았으며 당시 방사선치료는 저에너지(orthovoltage radiotherapy machine)로 국소부위에 1400 cGy 조사받았다. 8년후인 75년 5월,



Fig. 4. Abdominal CT scan showed the second recurrent mass on the right abdomen on Jun '94.

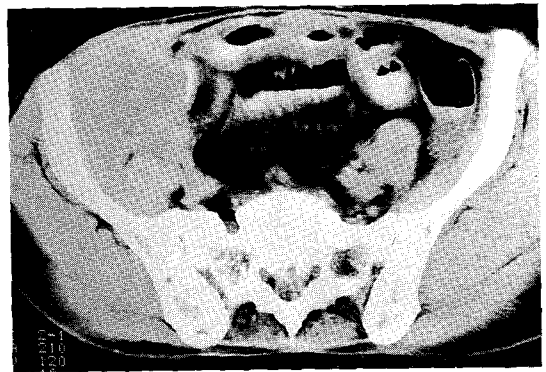


Fig. 5. Abdominal CT scan showed the third recurrent mass on the right abdomen on Feb '95.

23세때 우측 복부에 종괴가 재발하여 검사상 악성 림프종이 재발된 것으로 진단되어 MOPP 항암화학요법 6회 및 10MV LINAC을 이용하여 전복부(whole abdomen)에 moving strip technique으로 2000 cGy / 8 fraction / 10 days 와 cone down boost 1000 cGy 치료하여 재발부에는 총 3000 cGy의 방사선을 조사하였다. 항암화학요법과 방사선치료후 재발 림프종은 완전 관해되었으며 그 후 환자는 무병 상태로 외래 추적조사되고 있었다. 93년 1월경부터 우측 하복부에 다시 종괴가 자라기 시작하여, 93년 3월 초음파하 세침 흡인술을 시행한 결과 신경초종(schwannoma) 혹은 양성 근육 종양으로 나왔고 더 이상 종괴가 커지지 않아 추적관찰하던 중 94년 6월(42세때)에 이 종괴가 다시 커지는 양상을 보여 복부 골반 CT를 시행한후 (Fig. 4) 수술이 가능하리라고 생각하고 수술(excision)을 시행하였다. 종괴의 크기는 5×2×1cm로 internal oblique muscle과 복막 사이에 있었고 유착이 심해

박리가 어려웠다. 병리조직 검사상 유사 분열이 많은 평활근육종(leiomyosarcoma)으로 확진되었다. 94년 7월 이후 외래로 추적관찰하던중 다시 같은 위치에 종괴가 커지기 시작하여 소장을 침범해 소장 폐색증 소견을 보여서(Fig. 5) 95년 2월 재수술 시행하여 9×6cm 크기의 복벽 종괴 및 침범된 소장을 절제하였고 병리 소견상 평활근육종으로 진단되었으며 이후 95년 6월 까지 무병 추적관찰 중이다.

증례 1의 경우를 정리해 보면 치료당시의 연령이 3세로 낮았고 방사선량이 5400 cGy로 현재 IRS에서 권유하는 조사량인 4000cGy 보다 더 많았으며, 항암 화학요법이 함께 시행되었던 점 등이 이차암 발생의 위험 요인으로 작용하였던 것으로 사료되며 방사선치료부위에 동통이 있고 방사선 촬영 소견상 sclerotic change가 나타났을 때 이차암을 고려하지 않고 단순히 방사선치료후 발생한 골경색으로만 해석하여 이차 골육종에 대한 조기 치료의 기회를 놓친 것이 아쉬운 점이다.

증례 2의 경우에는 2차에 걸쳐 방사선치료를 시행하였고 특히 28년 전에는 저에너지(orthovoltage) 방사선치료를 시행하였던 점이 이차암이 발생한 위험요인이었던 것으로 생각된다.

## 문헌 고찰

소아기는 세포 및 조직들이 매우 활발하게 분화 성장하는 것이 특징이고 이러한 조직은 방사선이나 항암 화학요법시 민감하게 반응한다. 이차암의 발생율을 정확히 정의하기는 어렵지만, 소아암 치료후 이차암의 발생율은 대개 20년에 3-12% 정도로 연령별 대조군보다 10-15배 정도 높은 것(비교 위험도:10-15)으로 보고되고 있다<sup>2-10)</sup>. 그러나 이렇게 보고되는 발생율은 초기암의 종류, 이차암의 종류, 환자의 연령, 치료 방법, 유전적 질환 유무 등이 다양하므로 결과를 함께 분석하기가 어렵다. LESG (The Late Effects Study Group)는 미국, 캐나다, 서부유럽의 12개 소아종양 센터들이 모인 단체로 1972년 이래 16세 이전에 초기 소아암으로 치료받은 환자들에서 이차암이 발생한 경우를 모으고 있는데 1972년부터 1983년까지 등록된 이차암 환자들의 자료들을 정리하여 요약 발표하였다<sup>9)</sup>. 영국에서도 10000여명의 소아암 치료후 3년 이상 생존한 환자를 대상으로 이차암의 발생율과 특징을 분석하였는데 이차암의 종류와 발생 빈도는 LESG 결과와 거의 비슷한 양상이었으며, 비교위험도만 LESG보다 약간 낮은 결과를 보였다<sup>3)</sup>.

## 이차암 발생의 위험 요인들

이차암에 대한 기록은 1950년대 초기부터 문헌에 보고되어 왔으며 초기에는 증례수가 작아 주로 증례 보고 및 문헌 고찰을 하는데 불과하였으나, 최근에는 여러 소아암 전문 병원들이 함께 모여 연구를 진행하고 있어 이차암에 대한 많은 결과가 모아져 분석되고 있다. 기준으로 삼는 기간이 10년부터 25년까지로 다양하지만 전체 소아 종양을 일차암의 대상으로 할때 대략 20년에 누적 발생빈도가 3.3-12% 정도이고 이차암 발생율이 매우 높은 양측성 망막모세포종이나 호즈킨병에서는 20년에 18-50% 까지 연구에 따라 매우 다양한 범위를 보이고 있다<sup>2, 3, 5-8, 10-15)</sup>.

이차 악성 고형 종양의 종류에 따른 일차암을 고찰하면 이차암으로 골 종양이 발생한 경우 초기암으로는 망막모세포종이 가장 많았고, 그외 율름종양, 호즈킨병, 유잉육종, 신경모세포종 등이었으며, 연부 조직 육종이 이차암으로 발생한 경우는 거의 모든 소아종양이 일차암에 포함되고 있었다<sup>7)</sup>.

### 1) 호발 일차암

망막모세포종은 이차암이 가장 호발하는 일차암이다<sup>8-10, 16)</sup>. 전체 망막모세포종중 양측성 망막모세포종이 25%, 가족력이 양성인 망막모세포종이 10%, 염색체 13q14 depletion인 경우가 15% 정도를 차지하고 있으며 유전형은 RB1 종양 억제 유전자의 germline hereditary mutation 이 있으며 우성 유전을 한다<sup>16-18)</sup>. 그러나 가족력이 없고 일측성이며, 13q14 유전자에 이상소견이 없는 망막모세포종 환자도 새로운 germline mutation 결과로 이차암이 생길 수 있으므로 이런 환자에서도 반드시 상담이 필요하다<sup>19)</sup>. 망막모세포종에서 발생하는 이차암은 골 또는 연부 조직 육종이 약 70%정도이다. 이차 악성 종양은 방사선치료부위 내에서 주로 발생하나 치료부위 외부에서 발생하기도 하며 방사선치료나 항암화학요법과 전혀 관계없이 발생하는 경우도 있다. 골 육종(bone sarcoma)의 조직학적 유형은 골육종(osteosarcoma), 연골육종(chondrosarcoma)이 가장 많고 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma)도 드물게 볼수 있다<sup>8, 9, 16)</sup>.

호즈킨병은 두번째로 이차암이 호발하는 일차암으로서 방사선과 항암화학요법후 장기 생존하는 환자의 이차암 발생 빈도가 20년에 15-20%정도이다. 이차암으로 백혈병과 악성 림프종이 가장 많이 생기는데 혈액 종양인 이차 백혈병은 주로 급성 비림프성 백혈병

으로 MOPP (mechlorethamine=nitrogen mustard, vincristine=oncovin, procarbazine, prednisone) 등의 항암화학요법과 전립선전립선 방사선치료를 병합할 경우 3-7% 정도에서 발생하며 위험 인자로는 항암화학요법, 진단시 저연령, 비장 절제술 시행, 진행된 병기 등이 알려져 있다. 호즈킨병 진단으로부터 이차암 발생까지의 잠복기간은 3개월에서 21년까지이고 중앙치는 5.5년으로 대개 10년 정도에서 고평부(plateau)를 형성한다. 호즈킨병에서 치료후 발생하는 이차 비혈액 종양은 방사선치료와 연관이 많아 2/3는 방사선치료부위 내에서 발생한다<sup>20-29)</sup>.

비호즈킨 림프종(NHL)의 이차암 비교 위험도는 20.6이며 고령, 남성, 복합 항암화학요법군 등이 위험 요인이고, 가장 호발하는 이차암은 연부 조직 육종이며 그의 백혈병, 골 육종, 폐암, 소화기암, 유방암, 피부암, 갑상선암등이 이차암으로 발생한다. 연부 조직 육종, 골 육종은 잠복기가 길고 고평부(plateau)가 없는 특징이 있으며 잠복기의 중앙값은 9.5-12년이고 실제 발생 빈도는 12년에 5.8%이다. 이차 백혈병에서 잠복기가 10년경에 고평부를 형성하는 것과는 달리 이차 고형 악성 종양은 시간이 경과할수록 이차암 위험이 점차 증가하는 양상이다<sup>9, 11)</sup>.

그외에 이차암이 호발하는 일차암은 연부 조직 육종, 율름종양, 뇌종양, 신경모세포종, 유방육종, 골의 육종 (bone sarcoma), 백혈병 등이 있는데 망막모세포종이나 호즈킨병 등 림프종에서 특히 호발하는 이차암이 있었던 것과는 달리 이들에서는 질환마다 특별히 호발하는 이차암은 없었지만 LESG의 결과를 요약해 보면 연부 조직 육종에서는 골육종이, 뇌종양에서는 백혈병과 림프종이, 율름종양에서는 연부 조직 육종이 호발하였고, 신경모세포종에서는 갑상선암이 다른 이차암보다 조금 더 호발하는 양상을 보였다<sup>9, 11)</sup>.

## 2) 유전적 요인

우리가 현재까지 알고 있는 소아암에서 발생하는 이차암의 유전적 위험요소는 대부분 망막모세포종 연구에서 비롯되었으며, 특히 양측성이거나, 가족력이 있는 환자, 염색체 13q14 소실이 있는 망막모세포종 환자에서 이차암의 발생율이 가장 높다는 보고들이 있다<sup>8, 9, 16)</sup>.

망막모세포종 외의 유전적 질환에서도 이차암이 보고되고 있는데 우성 유전되는 신경섬유종증(neurofibromatosis, NF1)은 이차암으로 신경섬유육종(neurofibrosarcoma), 뇌종양 등의 발생이 보고되었다<sup>30, 31)</sup>. 신경섬유종증 환자에서 방사선 조사와 이차암의 발생의 관계가 명확히 밝혀져 있지는 않다. LESG 보

고에서는 14명의 신경섬유종증 환자에서 16개의 이차암이 발생하였는데 이들은 신경섬유종증이 망막모세포종과 더불어 이차암과 밀접한 연관을 갖는 중요한 유전적 요인이라고 분석하였다<sup>9)</sup>.

Li-Fraumeni syndrome 또한 우성 유전되는 질환으로 일부 이환 가족에서 p53 유전자 변이가 발견되어 최근 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 임상 양상으로는 유방암, 골의 육종, 연부 조직 육종, 뇌종양 및 백혈병이 이환 가족중에 발견되었음이 보고되었다<sup>32, 33)</sup>.

그외에 흔하지는 않지만 LESG에 등록된 소아암 환자중 유전적 질환으로 Nevroid basal cell carcinoma와 Xeroderma pigmentosum 환자가 있었다<sup>3)</sup>.

## 3) 방사선조사

방사선이 발견된 직후부터 방사선의 암유발 효과가 발견되어 연구되어온 분야로 역사적으로 볼때 Radium을 발견한 Marie Curie와 그녀의 딸인 Irene 두 사람은 radioactivity 실험에 평생을 바쳐 연구한 결과 방사선으로 유발된 백혈병으로 인해 사망한 것으로 알려져 있다<sup>34)</sup>.

방사선에 의한 이차암의 자료들은 대개 치료 목적으로 방사선 조사를 받은 환자와 원자폭탄 투여로 인해 방사선에 피폭된 사람들을 장기간 추적조사한 결과로부터 나온 것들이 주류를 이룬다. 방사선으로 인한 암들은 피부암, 폐암, 골종양, 간종양등이 있고 소아암에서 방사선치료가 시작되어 완치된 후 생존 기간이 장기화 되면서 연부 조직 육종, 혈액암 등 더 많은 종류의 이차암들이 보고 분석되고 있으며, 특히 유방, 갑상선, 골수등은 방사선에 의한 carcinogenesis에 민감한 장기로 알려져 있다<sup>2-10, 34)</sup>.

방사선이 potential mutagenic agent로 작용하는 기전을 간단히 요약하면 방사선이 작용하여 손상을 받은 세포(once-hit cells)에 다시 방사선이 이차로 작용하여 결국 mutated clone을 형성하여 변이를 발생시킨다. 특히 소아에서는 조직 세포들이 매우 활발하게 분화, 성장하고 있어 mutated clone이 용이하게 형성되어 이차암이 호발하며, 특히 성장기 소아의 골과 연부 조직은 다른 이차암보다 잠복기가 짧으면서도 이차암이 호발하는 부위가 된다. 반면 폐, 소화기계, 비뇨기계 등의 표피 종양은 변이가 가능한 모세포(stem cell)의 수가 제한되어 있어 이 부위에서 이차암이 발생하려면 장시간이 필요하며, 이차암 발생률도 낮다<sup>19)</sup>.

1972년부터 1984년까지 Intergroup rhabdomyosarcoma study I-II에 포함되었던 1770명의 원발 rhabdomyosarcoma 환자들을 대상으로 1991년까지

발생한 이차 악성 종양을 분석하였는데 22예의 이차암이 발생하였고 각각 병기에 따른 치료 방침대로 항암화학요법(22예) 및 방사선치료(20예)를 시행받았다. 가장 호발한 이차암은 골의 육종으로 9예(8예:osteosarcoma, 1예: chondrosarcoma)였는데 잠복기는 평균 7년(4-15년)이었고 그외에 급성 백혈병, 뇌종양등이 발생하였다. 방사선치료를 받았던 20예에서는 대부분이 방사선치료부위에서 이차암이 발생하였고 방사선량은 37.3Gy, 38.4Gy인 2예를 제외하고는 모두 40-60 Gy(median 50Gy)였다<sup>35)</sup>. LESG 의 보고에서도 방사선으로 인한 이차 종양의 대부분은 골의 육종, 연골 육종, 연부 조직 육종, 갑상선암이었으며 드물게 피부암, 유방암도 발생했다<sup>22)</sup>. 드물지만 방사선치료부위에서 양성 종양이 발생할수 있는데 율름종양 장기 생존자에서 골연골종(osteochondroma)이 이차적으로 발생한 바가 보고되어 있으나 이들의 악성화 가능성은 아직 밝혀지지 않았다<sup>36, 37)</sup>.

소아암 장기 생존자중 방사선과 관련된 이차악성 종양에서 위험요인을 분석해 보면 1) 방사선량 2) 방사선 종류 3) 방사선조사 당시의 연령 4) 다른치료-항암화학요법, 수술 등 6) 유전적 요인 등으로 요약해 볼수 있다<sup>19)</sup>.

대개 방사선량이 증가할수록 이차암의 발생위험도 증가하는 것으로 알려져 있는데 Tucker등은 30 Gy 이상 방사선치료 받은 골의 육종, 연부조직 육종에서 이차 골육종이 발생할 위험이 100배 이상 높다고 보고 하였다<sup>22)</sup>.

방사선 에너지(quality)에 따라서는 고에너지(megavoltage) 방사선이 저에너지(orthovoltage) 방사선보다 이차 종양 발생 빈도가 적다. 왜냐하면 megavoltage X-ray는 bone sparing effect가 있어 골의 흡수선량이 orthovoltage보다 적기 때문이다<sup>38)</sup>.

방사선 조사 당시의 연령이 어릴수록 이차암 발생의 위험도가 높다. 급성 림프구성 백혈병으로 예방적 전뇌 방사선조사를 받은 6세 이하의 환아에서 뇌종양 발생율이 높았고 5세 이하 소아가 경부에 방사선조사를 받았을 경우 갑상선암 발생할 위험이 높다는 보고가 이를 입증하고 있다<sup>15, 39)</sup>. 또한 유선과 유방 조직이 활발하게 분화하는 10대에 흉부에 방사선조사를 받은 환자들에서 이차 유방암 발병 위험율이 높았다<sup>9)</sup>.

항암화학요법제중 alkylating agents와 anthracyclines 는 방사선에 의한 골의 육종 발생 위험을 높이는 인자들로 보고되고 있고 치료후 이차암 발생까지의 기간을 짧게하는 인자로도 알려져 있다<sup>8, 22, 40)</sup>.

LESG 보고에서 이차암과 방사선치료와의 관계를

살펴볼때 다수의 이차암이 (208/292=68%) 방사선치료를 받은 부위에서 발생하고 있었으며 이차암으로는 골의 육종이 가장 호발하였고 (총 67명: 51명은 골육종, 16명은 연골육종: 67명중 방사선치료와 연관된 경우가 52명) 그 다음이 연부 조직 육종 (59명중 방사선치료 환자가 43명)으로 골과 연부 조직 육종 중 3/4 정도는 이전에 방사선치료를 받은 부위에서 발생한 이차암이었다<sup>9)</sup>.

방사선치료후 방사선치료 부위에서 이차암이 생기는 잠복기를 살펴보면 범위가 14개월에서부터 34년까지로 평균 10년인 반면 방사선과 연관이 없는 이차암의 경우는 평균 5년으로 알려져 있다. 방사선치료후 발생한 육종에서 고에너지 방사선치료를 받은 경우가 저에너지 방사선치료를 받은 경우보다 이차암 발생의 잠복기가 짧았다<sup>31)</sup>. 그러나 망막모세포종과 nevoid basal cell carcinoma 환자에서 방사선치료를 받은 경우는 다른 경우보다 잠복기가 짧았다<sup>3)</sup>. 히로시마와 나가사키 원자폭탄 피폭 후 생존자들에서 발생한 백혈병의 잠복기는 7-12년에 최고치를 보여 잠복기가 짧았고 고형암 (solid tumor)의 잠복기는 20-50년으로 상당히 긴 편이었다<sup>34)</sup>.

#### 4) 항암화학요법

항암화학요법제 중에 antimetabolites, vinca alkaloids, steroid, antibiotics 들은 발암 물질이 아닌 것으로 알려져 있는 반면 alkylating agents는 leukemogen 으로 매우 잘 알려져 있는 약제들이다.

LESG보고에 의하면 방사선치료를 받지 않고 항암화학요법만 받은 환자에서 호발하는 이차암은 백혈병, 악성 림프종 및 뇌종양이었다. 이차암을 가진 호즈킨병 환자의 65%는 항암화학요법과 방사선치료를 다 받았다<sup>9)</sup>.

#### 5) 수술

수술은 이차 악성 종양의 발생에 매우 제한적인 영향을 미친다. Lasser등은 uterosigmoidostomy anastomosis site 에서 양성 및 악성 대장 종양이 다수 발생하였다는 보고를 하였는데 평균 발생 기간이 26년이었다<sup>41)</sup>. 최근에 호즈킨병의 20년 추적조사 결과를 보고한 자료에 따르면 MOPP 항암화학요법 받은 환자에서 splenectomy와 이차 급성 골수성 백혈병 발생이 관계있다는 것이 밝혀진 바 있으나<sup>9)</sup> 현재까지의 보고들에서 수술 자체가 이차암 발생율을 증가시키는 요인은 아닌 것으로 생각된다.

### 추 적 조 사

소아암 치료후 장기 생존율이 높아짐에 따라, 이런 환자들에 대해 이차암 발생의 가능성이 있으므로 평생 동안 지속적인 관찰이 필요함을 인식시키는 것이 중요하다. 가능한 이차암의 증상들은 처음 그 암이 발병하였을 때와 비슷하다. 그러므로 이차 혈액 종양이 발생할 위험이 높은 환자에서는 매년 말초 혈액 검사를 시행하고 의심이 갈때는 골수검사까지 시행해 보아야 하겠고 특히 방사선치료를 받은 환자에서는 방사선치료 부위에 포함되는 골과 연부 조직의 검사를 위해 동통, 부종등의 증상이 있을때 뿐만 아니라 정기적인 방사선 촬영이 필요하다. 즉 추적 관찰시 일차암의 재발유무 뿐 아니라 이차암 발생도 염두에 두고 상세한 진찰 및 필요한 검사를 적절히 시행하여 이차암을 조기에 발견하여 치료해야 하겠다.

### REFERENCES

1. **Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, et al.** Cancer statistics review 1973-88. National Cancer Institute, NIH publ No. 91-2789, 1991
2. **De Vathaire F, Schweisguth O, Rodary C, et al.** Long-term risk of second malignant neoplasm after a cancer in childhood. *Br J Cancer* 1989; 59:448-452
3. **Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE.** Incidence of second primary tumors among childhood cancer survivors. *Br J Cancer* 1987; 56:339-347
4. **Li FP.** Second malignant tumours after cancer in childhood. *Cancer* 1977; 40:1899-1902
5. **Li FP, Cassady JR, Jaffe N.** Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer* 1975; 35:1230-1235
6. **Olsen JH.** Risk of second cancer after cancer in childhood. *Cancer* 1986; 57:2250-2254
7. **Tucker MA, Meadows AT, Boice JD Jr, Hoover RN, Fraumeni JF Jr.** Cancer risk following treatment of childhood cancer. In Boice DJ, Fraumeni JF(editors). *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*, New York: Raven Press, 1984; 211-224
8. **Draper GJ, Sanders BM, Kinston JE.** Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 1986; 53:661-671
9. **Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, et al.** Second malignant neoplasms in children: An

update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 1985; 3:532-538

10. **Mike V, Meadows AT, D'Angio GJ.** Incidence of second malignant neoplasms in children: Results of an international study. *Lancet* 1982; 2: 1326-1331
11. **Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, et al.** Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: Treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 477-484
12. **Farwell J, Flannery JT.** Second primaries in children with central nervous system tumors. *J neurooncol* 1984; 2:371-375
13. **Breslow NE, Norkool PA, Olshan A, et al.** Second malignant neoplasms in survivors of Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:592-595
14. **Kushner BH, Zauber A, Tan C.** Second malignancies after childhood Hodgkin's disease: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1988; 62:1364-1370
15. **Neglia JP, Meadows AT, Robinson LL, et al.** Second neoplasm after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 325: 1330-1336
16. **Eng C, Li FP, Abramson DH, et al.** Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1121-1128
17. **Bunin GR.** Frequency of 13q abnormalities among 203 patients with retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:370-374
18. **Knudson AG.** Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1971; 68:820-823
19. **Meadows AT, Fenton JG.** Follow-up care of patients at risk for the development of second malignant neoplasms. In: Schwartz CL, Hobbie WL, Constone LS, Ruccione KS. eds. *Survivors of childhood cancer Assessment and Management*. 1st ed, St. Louis, Missouri Mosby-Year Book, Inc. 1994; 319-328
20. **Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA.** Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988; 318:76-81
21. **Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al.** Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990; 322:7-13
22. **Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, et al.** Bone sarcoma linked to radiotherapy and chemo-

- therapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317:588-593
23. **Coleman CN, Williams CJ, Flint A, et al.** Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1977; 297:1249-1252
  24. **Coltman CA, Dixon DO.** Secondary malignancies complicating Hodgkin's disease: A South West Oncology Group 10-year follow up. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1023-1033
  25. **Baccarani M, Bosi A, Papa G.** Second malignancy in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1980; 46:1735-1740
  26. **Arseneau JC, Sponzo RW, Levin DL, et al.** Nonlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1972; 287: 1119-1149
  27. **Nelson DF, Coopers S, Weston MG, Rubin P.** Second malignant neoplasms in patients treated for Hodgkin's disease with radiotherapy or radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1981; 48:2386-2393
  28. **Coleman CN.** Secondary malignancies after treatment of Hodgkin's disease: An evolving picture. *J Clin Oncol* 1986; 4:821-824
  29. **Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, et al.** Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4:830-837
  30. **Schneider M.** Childhood neurofibromatosis: Risk factors for malignant disease. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 21:347-354
  31. **Robinson E, Neugut AI, Wylie P.** Clinical aspects of postirradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:233-240
  32. **Malkin D, Li FP, Strong LC, et al.** Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250:1233-1238
  33. **Malkin D, Jolly KW, Barbier N, et al.** Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992; 326:1309-1315
  34. **Hall E.** *Radiobiology for the radiologist*. 4th ed. Philadelphia, PA :J.B. Lippincott Company, 1994; 323-350
  35. **Heyn R, Haeberlen V, Newton WA, et al.** Second malignant neoplasm in children treated for rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:262-270
  36. **Thomas PRM, Criffith KD, Fineberg BB, et al.** Late effects of treatment for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:651-657
  37. **Tucker MA, Meadows AT, Boice JD, et al.** Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78:459-464
  38. **Hazelow RE, Nesbit M, Dehner LP.** Second neoplasms following megavoltage radiation in a pediatric population. *Cancer* 1978; 42:1185-1191
  39. **Tucker MA, Morris-Jones PH, Boice JD, et al.** Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991; 51:2885-2888
  40. **Newton WA, Meadows AT, Shimada H, et al.** Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer* 1991; 67:193-201
  41. **Lasser A, Acosta AE.** Colonic neoplasms complicating uterosigmoidostomy. *Cancer* 1975; 35: 1218-1222



국문초록 =

### 소아암의 방사선치료후 발생한 이차 악성 고형 종양

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 소아과학교실\*, 연세암센터

정은지 · 서창욱 · 김귀언 · 유철주\* · 김병수\*

방사선치료와 항암화학요법 등 암의 치료법이 점차 발전해감에 따라 치료후 장기간 생존하는 환자들이 많아지고 특히 소아암 치료후 장기 생존자가 증가하면서 여러가지 치료로 인한 합병증 및 문제점들이 발생하고 있다. 그중 중요한 하나가 이차암의 발생인데 본과에서 이차 악성 고형 종양 발생 환자 2예를 경험하였기에 보고하고자 한다. 한 예는 우측 슬와부에 발생한 rhabdomyosarcoma group II로 수술후 방사선치료 및 항암화학요법을 시행받았는데 3년7개월 후 방사선치료부위에서 osteosarcoma가 발생하였고 또 다른 한 예는 우측 하복부에 소장 악성 림프종이 발생하여 방사선치료 및 항암화학요법을 시행받았고 18년후에 방사선치료부위에 leiomyosarcoma가 발생하였다. 문헌 고찰을 통해 소아암 치료후 이차암 발생의 위험 요인들을 고찰하였고 이차암에 대한 인식 및 세밀한 추적 조사가 필요함을 확인하였다.