

1세 미만 Wilms 종양 환자의 치료 결과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 연세암센터, 치료방사선과학교실* 및 병리학교실**

김영래 · 양창현 · 유철주 · 정소정 · 조현상
오승환 · 김병수 · 서창옥* · 정우희**

=Abstract=

Outcomes of Treatment in Wilms Tumor Patients Diagnosed before 12 Months of Age

Young Rae Kim, M.D., Chang Hyun Yang, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D.
So Chung Chung, M.D., Hyun Sang Cho, M.D., Seung Hwan Oh, M.D.
Byung Soo Kim, M.D., Chang Ok Suh, M.D.* and Woo Hee Jung, M.D.**

Department of Pediatrics, Yonsei Cancer Center, Radiation Oncology*, Pathology**
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The outcome of Wilms tumor therapy has improved significantly by well-planned multimodality treatment. But there are a little early and late sequele developed during treatment especially in young patients. So, we analysed the characteristics of the patients who diagnosed before 12 months and the results of treatment.

Method: 10 Wilms tumor patients who diagnosed before 12 months of age and treated at Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea, between January 1984 and December 1993 were retrospectively analysed and compared with 36 patients who diagnosed after 1 year old during the same period. The characteristics and treatment results were analysed between two groups.

Results: 10 patients were postoperatively staged as follows. Stage I, 6 patients; Stage II, 1 patient; Stage III, 2 patients; and Stage V, 1 patient. All patients had a favorable histology. The actuarial 3-year survival rate for 10 cases and 36 cases was 90% and 65% respectively.

Conclusion: The age at diagnosis before 12 months had a good effect of 3-year survival rate, so less intensive chemotherapy and radiotherapy and shortening of chemotherapy schedule may be needed to low risk Wilms tumor patients in younger age group.

Key Words: Wilms tumor, Age at diagnosis, Survival rate, Side effect

서 론

Wilms 종양은 소아에서 발생하는 비교적 흔한

고령 종양으로 적극적 병합요법의 발달로 완치율이 매우 높아진 질환이다. 치료로는 외과적 절제술 후 항암화학요법으로 치료하게 되며, 병기가 진행된 경 우와 조직학적 소견에서 예후가 불량하리라 예상되

는 군에서는 방사선치료를 포함한 더욱 강력한 항암화학요법을 시행하고 있다. 또한 수술전 항암요법을 선별적으로 사용하여 치료를 하기도 한다.

그러나 1세 미만의 환자에서는 방사선치료후 심각한 후유증이 생길 수 있으며 항암화학요법제 용량을 감량하여 투여하여도 항암제로 인한 독성과 이에 따른 여러 합병증이 빈발할 수 있다. 그러므로 이와같이 치료로 인한 독성이 문제가 되는 군에서는 치료에 대한 평가와 함께 앞으로의 치료방침 결정이 매우 중요하다. 본 연구는 진단 당시 연령이 1세 미만인 Wilms 종양 환자에서의 임상양상과 치료결과를 분석하고 1세이상인 경우와 비교하여 1세 미만 Wilms 종양 환자의 특성과 치료방침을 알아보기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1984년 1월부터 1993년 12월까지 연세의대 소아과, 연세암센터에서 Wilms 종양으로 진단받고 치료한 환자 46명중 진단 당시 연령이 1세 미만이었던 10명의 환아를 대상으로 하였다. Wilms 종양의 병기결정은 National Wilms Tumor Study(NWTS)-3 기준으로 하였다. 항암화학요법은 병기와 조직학적 소견에 준하여 결정하였다. Stage I, II이며 favorable histology인 경우 수술후 vincristine과 actinomycin D를 사용하였고 Stage III이상과 unfavorable histology인 경우에는 adriamycin을 추가하였으며 방사선치료를 병행하였다. 1세 미만의 환아에서는 체중 혹은 체표면적으로 계산된 용량의 반용량으로 부터 시작한 후 임상경과를 보아 점차 증량하여 사용하였다. 치료가 끝난 후 모든 환자는 정규적으로 첫해에는 2개월 간격으로, 둘째해에는 3개월간격으로 그리고 그 후로는 6개월간격으로 추적관찰하였다. 1세 미만의 Wilms 종양환자의 임상양상과 치료결과를 분석하였고 1세이상 Wilms 종양 환자와 비교 관찰하였다. 추적관찰 종료일은 1994년 8월을 기준으로 하였으며 생존율은 Kaplan-Meier법을 사용하

여 구하였다.

결 과

연구기간중 Wilms 종양으로 진단받은 환아는 총 46명으로 1세 미만에 진단된 환아는 10명이었으며 stage I이 6명, stage II는 1명, stage III는 2명, stage IV는 없었으며 stage V는 1명이었다. 같은 기간중 1세 이상에 진단된 환아는 36명이었으며 stage I은 12명, stage II는 9명, stage III는 11명, stage IV는 4명, stage V는 없었다. 1세 미만에 진단받은 환아에서 상대적으로 stage가 덜 진행된 것을 관찰할 수 있었고 10명 모두가 favorable histology소견을 보였다(Table 1). 반면 1세이상에 진단된 36명의 환아중 unfavorable histology가 9명(25%)으로 상대적으로 많은 수를 차지하였다. 대상환아 10명에 대한 임상적인 소견은 Table 2와 같다. 가장 어린 나이에 진단된 경우는 생후 1개월이 1명 있었고 다음으로는 생후 2개월이 2명 등이었다. 4 번째 case는 Stage V로 양측성 Wilms 종양 환자였으며 심한 정신지체를 동반한 뇌성마비로 보호자가 수술및 치료를 포기하여 그 후 추적이 되지 않았으며 그외 9명에서 모두 수술을 시행하였고 수술후

Table 1. No. of patients of Wilms tumor who diagnosed before and after 1 year old

	<1 year(n=10)	>1 year(n=36)
Stage		
I	6	12
II	1	9
III	2	11
IV	0	4
V	1	0
Histology		
FH	10	27
UH	0	9

FH, favorable histology; UH, unfavorable histology

Table 2. Clinical profiles of patients in Wilms tumor who diagnosed before 1 year old

No	Sex	Age(month)	Stage	Histology	Treatment	Radiotherapy	Results(months)
1	F	10	I	FH	S+V, A	—	NED, 108
2	F	4	III	FH	S+V, A	—	NED, 48
3	F	11	III	FH	S+V, A, D	—	NED, 48
4	M	10	V	FH	—	—	LOST
5	F	2	I	FH	S+V, A	—	NED, 36
6	F	6	I	FH	S+V, A	—	NED, 36
7	M	2	II	FH	S+V, A, D	+	NED, 36
8	F	6	I	FH	S+V, A	—	NED, 24
9	F	1	I	FH	S+V, A	—	NED, 24
10	M	8	I	FH	S+V, A	—	NED, 12

S, surgery; V, vincristine; A, actinomycin D; D, doxorubicin;

NED, no evidence of disease

Table 3. Comparison of treatment results in Wilms tumor between before 1 year old and after at diagnosis

	<1 year(n=10)	>1 year(n=36)
No. of survival	9	24
DFS rate 2 Year	90%	71%
3 Year	90%	65%

DFS, disease-free survival

Table 4. Complications during treatment of Wilms tumor before 1 year old at diagnosis

	No. of cases	Grade (WHO criteria)
Pancytopenia	1	3
Pneumonia	2	
Elevated liver enzyme*	2	1, 3
Thrombocytopenia*	2	3, 3

*Elevated liver enzyme and thrombocytopenia were developed in the 2 patients concomitantly

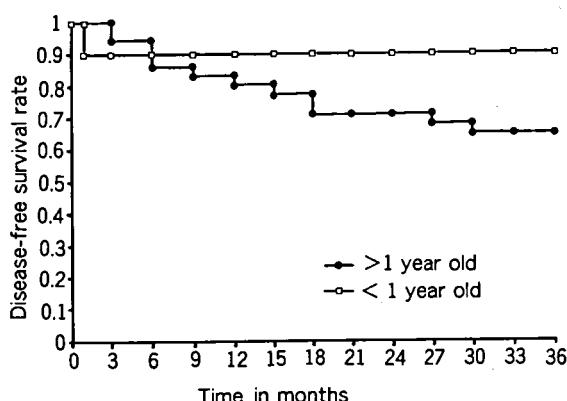


Fig. 1. Actual disease-free survival rate according to patients' age at diagnosis.

보조적 항암화학요법을 시행하였다. Stage III였던 2명의 환아(case 2, 3) 중 1명에서는 나이가 너무 어려서 doxorubicin을 추가하지 않았고 치료종료후에도 장기간 생존하고 있다. 다만 Stage II였던 환아(case 7)는 치료중 원발부위와 간에서 재발하여 doxorubicin추가와 방사선치료를 병용하여 현재 치료종료후 별문제없이 추적관찰중이다.

1994년 8월 현재, 치료받은 환아 9명 모두 무질병 상태이고 추적기간은 12개월에서 9년까지로 중앙값은 36개월이다. 1세 이상에 진단된 환자 36명

의 치료결과 3년 무병생존율이 65%인 반면, 1세 이전에 진단된 경우는 90%로 1세 미만에 진단 받은 환자가 상대적으로 높은 생존율을 보였다(Table 3, Fig. 1). 대상 환아 10명을 치료하는 동안 발생한 부작용으로는 범혈구 감소증이 1차례 있었고 WHO 기준으로 grade 3이었다. 폐렴이 2례, 간효소치의 상승은 2례로 WHO기준으로 각각 grade 1과 3이었고, 혈소판감소증은 2례있었으며 모두 WHO 기준으로 grade 3이었다(Table 4).

고 찰

Wilms 종양은 유소아의 신장에서 발생하는 다양한 조직소견을 보이는 원발성 악성종양으로 소아 복강내 종양으로서는 신경아세포종 다음으로 흔한 질환이다. NWTS가 1969년 미국에서 결성된 이후로 다각적인 치료연구를 시행하여 병기별, 조직병리학적 유형별로 세분화된 적극적 병합요법을 개발하여 완치율이 현저하게 향상되었다. 치료방침으로는 수술적 제거후 보존적 항암요법을 시행하는 것으로 되어 있다. 그러나 병기가 많이 진행되어 있거나 조직학적 소견상 unfavorable histology인 경우에는 더욱 적극적인 항암화학요법과 함께 방사선치료를 시행함으로 완치율을 높일 수 있게 되었다. 현재는 치료로 인한 단기적 혹은 장기적 후유증을 최소한 줄이기 위하여 치료기간의 단축과 방사선치료량의 단축등에 대한 연구가 광범위하게 이루어지고 있다¹⁾. 유럽의 International Society of Pediatric Oncology(SIOP)에서는 1971년부터 Wilms 종양에 대한 연구가 시작되었으며 NWTS와의 큰 차이점으로는 진단초기 항암화학요법이나 방사선치료를 시도하여 종괴의 크기를 줄인 후 수술을 시행하고 그 후에 항암요법과 필요시 방사선치료를 하는 것으로 NWTS 결과와 비슷한 치료효과를 보고하고 있다^{2,3)}.

연세 암센터에서는 1975년부터 수술후 항암화학요법과 방사선치료를 하는 병합요법을 도입 하여 좋은 효과를 얻고 있으며⁴⁾ 1988년부터는 병기가 많이

진행된 경우와 진단 당시 수술적 제거가 곤란한 경우에 한하여 수술전 항암화학요법을 시행하여 고위험군에서도 좋은 성적을 얻고 있다⁵⁾.

현재 NWTS와 SIOP등에서 시도되고 있는 연구의 주 목적은 고위험군에서 새로 개발된 약제를 포함한 적극적인 다약제 병합요법을 시행하여 생존율을 높이려는 것이며, 반면에 저위험군에서는 소아과는 특수성을 감안하여 치료후 후유증이 보다 적고 치료기간을 짧게 하려는 것으로 특히, 이와같은 방침은 저위험군의 나이가 적은 환자에서는 더욱 중요하다. NWTS-3에서는 저 위험군에서 치료기간과 치료량을 단축시키는 시도를 하여 좋은 결과를 얻었고¹⁾ D'Angio 등⁶⁾은 256명의 1세 미만에 Wilms 종양으로 진단된 저 위험군 환아에서 일반적인 항암화학요법의 50%감소시킨 용량으로 치료하였는데 4년간 무병 생존율이 1세이상에서 상용용량을 사용한 경우와 차이가 없었으며 병기에 상관없이 favorable histology인 환자 모두에서 90%이상의 높은 생존율을 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 NWTS-3 protocol과 같이 1세 미만에 진단된 환아에서 항암요법을 반용량으로 치료를 시작하여 치료 반응에 따라 점차 증량하였다. 치료결과 1세 미만에 진단받은 10명 환자의 3년 무병생존율은 90%이었고 10명중 1명은 stage V이고 정신지체가 동반되어 치료를 거부한 경우이었으며 1명에서 치료 중에 재발하여 adriamycin을 추가한 1명이 있었다. 반면 1세 이상에서 진단받은 경우에는 무병 생존율이 65%로 대상환아와의 의미있는 차이를 보였다.

Wilms 종양에서 치료결과를 예견할 수 있는 예후인자에 대한 보고를 보면, NWTS-1에서 unfavorable histology인 경우나 종양의 무게가 250g 이상인 경우, 국소 임파절에 전이가 있는 경우, 또는 진단당시 연령이 2세 이상인 경우 예후가 좋지 못한 것으로 보고하였다⁷⁾. 즉 NWTS-1에서는 진단 당시의 나이가 재발율과 사망율의 중요한 인자중 하나라고 생각되었으나 NWTS-2에서의 결과⁸⁾와 다른 보고들에서^{4,9,10)} 환아의 연령은 예후에 있어 통

계학적 유의성은 없었고 단지 조직학적 유형과 국소 임파절 전이 유무만이 강력한 예후인자라고 보고하고 있다. 본 연구 결과 1세이상에서 진단된 군과 1세미만에서 진단된 군에서의 무병 생존율은 각각 65%, 90%로 두군간에 통계학적 유의성이 있었으나 좀 더 많은 예에 대한 광범위한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 사료된다. 다만 진단 당시 연령이 낮은 경우에는 대부분 조직학적으로 favorable histology를 보인다는 점에서 진단 당시 연령이 다른 중요한 예후 인자와의 연관성이 있는 것으로 생각된다. Wilms 종양환자의 치료중에 발생하는 부작용으로는 actinomycin-D에 의한 간독성과 혈소판 감소증, 방사선 치료에 의한 간독성, vincristine에 의한 호중구 감소증, 폐렴 등이 보고되고 있다^{6,11,12)}. NWTS-3에서는 항암치료의 독성에 의하여 1%에서 사망하였다고 보고하였는데 그 후 이와 같은 부작용을 최소화하기 위하여 1세 이전에 Wilms 종양으로 진단된 환아에서 항암약물용량을 반으로 줄여 치료한 경우 대상환아 256명에서 항암제에 의한 사망은 없었고 또한 재발율에도 영향이 없었다⁶⁾. 본 연구에서는 9명중 2명에서 hepatopathy-thrombocytopenia syndrome이 있었으나 곧 호전되었다. 또한 1명에서 범혈구 감소증이 일시적으로 발생하였으나 약물치료 중단후 호전되어 다시 치료를 시작하였고 2명에서는 폐렴이 있었으나 보존적인 치료로 호전되었다.

결 론

연구기간중 1세미만 Wilms 종양으로 진단된 환아들은 모두 favorable histology였으며 병기가 비교적 초기에 해당되는 경우가 많았고 수술 및 항암화학요법치료후 3년 무병생존율이 90%로 치료받은 환아는 모두 생존하였다. 부작용으로는 범혈구 감소증, hepatopathy-thrombocytopenia syndrome, 폐렴 등이 있었으나 보존적인 치료로 호전되었다. 같은 기간중 1세 이상에서 진단된 Wilms 종양환자는 상

대적으로 unfavorable histology가 많았으며 치료결과 3년 무병생존율이 65%로 낮은 생존율을 보였다. 이와같이 1세 미만에 진단받은 Wilms 종양의 환자는 예후가 양호하므로 병기가 초기이고 favorable histology인 1세 미만의 Wilms 종양 환자에서는 현재 사용하는 치료 방침보다 용량이나 기간을 줄이는 방향을 고려해 볼 수 있으리라 생각되며 앞으로 더 많은 대상에 대한 연구를 통하여 치료의 질적 향상과 부작용을 줄이도록 다각적인 모색이 필요하다 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al: *Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study.* Cancer 64: 349, 1989
- 2) Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, et al: *Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D in the treatment of Wilms' tumors. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology(SIOP).* Cancer 38: 647, 1976
- 3) Lemerle J, Voute PA, Tournaire MF, et al: *Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: Results of an International Society of Paediatric oncology(SIOP) clinical trial.* J Clin Oncol 10: 604, 1983
- 4) 성진실, 노준규, 서창옥, 김귀언, 정현주, 최인준, 김병수: Wilms 종양에서 적극적 병합요법의 치료 효과. 대한암학회지 20(1): 59, 1988
- 5) 유철주, 김병수, 정우희, 서창옥, 최승강, 황의호: 월름종양 환자에서 수술전 항암화학요법. 대한암학회지 26(4): 631, 1994
- 6) Corn BW, Goldwein JW, Evans I, et al: *Outcomes in low-risk babies treated with half-dose chemotherapy according to the Third National Wilms' Tumor Study.* J Clin Oncol 10: 1305, 1992

— 김영래 등 : 1세 미만 Wilms 종양 환자의 치료 결과 —

- 7) Breslow NE, Palmer NF, Hill LR, et al: *Wilms' tumor: Prognostic factors for patients without metastasis at diagnosis: Results of the National Wilms' tumor study.* *Cancer* 41: 1577, 1978
- 8) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al: *The treatment of Wilms' tumor. Results of the second National Wilms' Tumor Study.* *Cancer* 47: 2302, 1981
- 9) Breslow N, Churchill G, Beckwith JB, et al: *Prognosis for Wilms' tumor patients with nonmetastatic disease at diagnosis. Results of the Second National Wilms' Tumor Study.* *J Clin Oncol* 3: 521, 1985
- 10) Zaghloul MS, Uussein MH, Koutbey ME: *Wilms' tumor: Long-term results from a single institution.* *J of Sur Oncol* 56: 25, 1994
- 11) Green DM, Norkool P, Breslow NE, et al: *Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedule: a report from the National Wilms' Tumor Study.* *J Clin Oncol* 80: 1525, 1990
- 12) Raine J, Bowman A, Wallendszus K, et al: *Hepatopathy-Thrombocytopenia syndrome-a complication of dactinomycin therapy for Wilms' tumor: a report from the United Kingdom Childrens Cancer Study Group.* *J Clin Oncol* 9: 268, 1991