

윌름종양 환자에서 수술전 항암화학요법

연세대의 소아과, 연세암센터, 해부병리과¹, 치료방사선과², 비뇨기과³, 소아외과⁴

유철주 · 김병수 · 정우희¹
서창욱² · 최승강³ · 황의호⁴

= Abstract =

Preoperative Chemotherapy in Wilms Tumor

Chuhl-Joo Lyu, M.D., Byung Soo Kim, M.D., Woo-Hee Jung, M.D.¹
Chang Ok Suh, M.D.², Seung Kang Choi, M.D.³ and Eui Ho Whang, M.D.⁴

Department of Pediatrics, Yonsei Cancer Center, Pathology¹, Radiation Oncology²
Urology³, General Surgery⁴, Yonsei University College of Medicine, Korea

From 1988, the use of preoperative chemotherapy for selected Wilms tumor was adopted at Yonsei Cancer Center. Between 1988 and 1992, 10 children has given preoperative chemotherapy. During that period, 21 children with Wilms tumor underwent primary nephrectomy(postoperative treatment group).

The criteria for preoperative chemotherapy were (a) initial surgical removal is excessively hazardous to patient (b) inoperable because of large size or extent of disease (c) patient with vena cava or atrial extension (d) radiologic evidence of extensive local invasion of adjacent organs or distant metastasis.

After preoperative treatment, the tumor size was markedly(>50%) reduced in five patients. In all patients, nephrectomy was performed safely without rupture of tumor. Except stage IV patients, the downstaging may reduced the use of radiotherapy during adjuvant treatment. The 3-year survival rate for patients with preoperative chemotherapy was 80%. The survival of the preoperative chemotherapy group was similar to that in the postoperative treatment group(2-year survival rate; 80% vs 84%). But there was a higher rate of local recurrence in preoperative chemotherapy group.

We conclude that preoperative chemotherapy is the effective method of treatment in the selected cases of Wilms tumor.

Key Words: Wilms tumor, Preoperative chemotherapy

서론

윌름종양은 최근 발달된 외과적 절제술, 마취기술과 방사선 및 항암화학요법을 이용한 적극적 병합요법의

개발로 완치율이 매우 높아졌다. 현재 치료방침에 대한 연구가 매우 광범위하게 이루어져 NWTS(National Wilms' Tumor Study) group에서는 수술후 stage와 조직학적 소견에 따라 치료방침을 정하고 있다. 반면 유럽의 SIOP(International Society of

Pediatric Oncology) group에서는 수술중 종양의 파열을 막고 수술을 안전하고 성공적으로 시행하기 위하여 수술전 항암화학요법을 권장하고 있다.

저자들은 1988년부터 진단당시 stage IV인 경우와 종괴가 수술로 제거하기에 너무 크거나 수술중 파열의 위험도가 높은 경우 수술전 항암화학요법을 시행하였으며, 이에 대한 치료결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1988년부터 1992년까지 연세의대 소아과, 연세암센터에서 율름종양으로 진단받고 수술전 항암화학요법을 시행한 10명을 대상으로 하였다. 같은 기간중 진단당시 수술을 바로 시행한 후 치료하였던 환자는 21명이었다.

율름종양의 진단은 복부종괴가 의심되는 경우, 복부 초음파검사, 컴퓨터 단층촬영과 필요시 자기공명영상촬영을 시행하였으며, 신경아세토폰괴의 감별이 필요한 경우에는 24시간 소변 VMA(vanillylmandelic acid), HVA(homovanillic acid)측정을 하였다. 진단을 위한 수술전 생검은 시행하지 않았다. Stage가 많이 진행되어 다른 장기로의 전이가 의심되는 경우에는 컴퓨터 단층촬영과 자기공명영상촬영 등의 검사로 확인하였다. Stage의 결정은 NWTS-3부터 사용한 기준으로 하였다. 항암화학요법은 NWTS에서 추천하는 치료방침¹⁾에 준하여 결정하였다.

수술전 항암화학요법을 시행하는 기준으로는 ① 진단당시 환자의 상태가 수술로 종괴를 제거하기에 위험한 경우, ② 종괴가 너무 커서 복부 중앙선을 넘어가

는 경우로 수술중 파열의 위험도가 높은 경우, ③ 방사선학적 검사상 주위조직(간등)으로 국소침범이 의심되는 경우, ④ 방사선학적 검사상 대정맥내 암 전이가 의심되는 경우, ⑤ 종양이 원격전이되어 많이 퍼져 있는 경우로 하였다. 수술전 항암화학요법 시행후 초음파검사나 컴퓨터 단층촬영을 시행하여 종괴의 감소정도를 평가하였으며, 수술후 조직학적 소견의 확인과 종괴괴사 정도를 평가하였다. 치료중 재발한 경우에는 doxorubicin을 추가하거나 VP-16, cyclophosphamide, cisplatinum으로 바꾸어 치료하였다. 통계적조사는 진단일로 부터 계산하여 사망 혹은 추적관찰 종료일인 1993년 6월까지의 기간을 생존기간으로 하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier법을 사용하여 구하였다.

결 과

연구기간중 율름종양으로 진단받은 환자는 총 31명으로 이중 수술전 항암화학요법을 시행한 환자는 10명이었다(Table 1). 수술전 항암화학요법을 시행한 환자군은 진단당시 수술을 바로 시행한 환자군에 비하여 연령도 많았으며 상대적으로 stage가 진행된 경우가 많았다. 반면 조직학적 소견은 진단당시 수술을 바로 시행한 환자군에서 상대적으로 unfavorable histology 비율이 높았다.

수술전 항암화학요법을 시행한 10명에 대한 임상소견은 Table 2와 같다. 진단당시 방사선학적 검사상 예상하였던 stage로는 stage II가 1예, stage III가 6예, stage IV가 3예였으며, stage III가 예상된 모

Table 1. Total patients of Wilms tumor during the study period

	Postop. Tx group (n=21)	Preop. Tx group (n=10)	Total
Age(year)	1, 6/12±4/12	3, 7/12±6/12	
Stage I	8	1	9
II	5		5
III	8	6	14
IV		3	3
Histology FH	15	9	24
UH	6	1	7

Abbreviations: Postop.: Postoperative, Preop.: Preoperative, Tx: Treatment, FH: Favorable histology, UH: Unfavorable histology

Table 2. Clinical profiles of patients who received preoperative chemotherapy

No	Sex	Age	Preop. findings			Preop. Tx	Postop. Stage
			LN involve	Stage	Cross the midline		
1.	F	1, 6/12	+	III	+	V,A	II
2.	F	4	+	III	+	V,A	II
3.	M	1, 2/12		IV		V,A,D	IV
4.	M	8, 5/12		IV		V,A	IV
5.	F	1, 7/12		II		V,A,D	I
6.	M	8, 4/12	+	III	+	V,A,D	II
7.	F	1, 9/12	+	III	+	V,A	I
8.	F	3, 10/12	+	III	+	V,A,D	II
9.	F	2, 7/12	+	III	+	V,A	II
10.	M	3, 11/12		IV	+	V,A,D	IV

Abbreviations: Preop.: Preoperative, Postop.: Postoperative, LN: Lymph node, V: Vincristine, A: Actinomycin D, D: Doxorubicin

Fig. 1. Contrast enhanced CT scan of Wilms tumor(patient no. 1, Table 1), demonstrating the effect of preoperative therapy.

(A) At diagnosis, (B) After preoperative chemotherapy for 5 weeks

든 환자에서 대동맥주변 림프절에 전이가 의심되었으며 종괴 자체가 복부 중앙선을 넘어가는 크기였다. 수술전 항암화학요법으로 사용된 약제는 vincristine, actinomycin D였으며, 고위험군으로 생각되는 경우에는 doxorubicin을 추가하였다. 수술전 방사선치료는 시행하지 않았다. 수술전 항암화학요법을 사용한 기간은 3주부터 8주사이였으며 치료 반응 정도에 따라 기간을 달리하였다. 수술전 항암화학요법을 시행한후 종괴를 제거하였을 때 결정된 stage는 stage IV를 제외한 모든 경우에서 진단당시 예상하였던 stage보

다 더 낮은 stage로 결정되었다. 즉 stage III로 예상하였던 6예중 5예는 stage II로, 1예는 stage I으로 결정되었으며, stage II가 예상되었던 환자(case 5)는 stage I으로 결정되었다.

수술전 항암화학요법을 시행한후 종괴 크기의 감소 정도는 2예에서 크기의 변화가 없었으며 이중 1예는 수술후 조직학적 소견이 clear cell sarcoma type이었다. 25% 이하로 감소된 경우가 3예, 50% 정도 감소된 경우가 2예 있었으며, 3예에서는 75% 감소되었다(Fig. 1). 종괴의 괴사정도는 수술전 항암화학요법으

Table 3. Results of preoperative chemotherapy

No	Postop. Stage	Tumor shrinkage	Tumor necrosis	Histology	Postop. Tx	Results
1.	II	75%	+++	FH	V,A	NED, 41mo
2.	II	<25%	+++	FH	V,A	NED, 67mo
3.	IV	50%	+++	FH	RT+V,A,D	NED, 43mo
4.	IV	<25%	+++	FH	RT+V,A,D	MED, 34mo
5.	I	75%	+++	FH	V,A	NED, 14mo
6.	II	-	-	FH	V,A,D	Recur幸 NED, 30mo
7.	I	<25%	+++	FH	V,A	Recur幸 NED, 15mo
8.	II	-	-	CCS	RT+V,A,D	Recur幸 NED, 10mo
9.	II	50%	+++	FH	V,A	Dead(Recur)
10.	IV	75%	+++	FH	RT+V,A,D	Dead(Cardiomypopathy)

Abbreviation: Postop.; Postoperative, Tx; Treatment, FH; Favorable histology, CCS; Clear cell sarcoma type, V; Vincristine, A; Actinomycin D, D; Doxorubicin, RT; Radiotherapy, NED; No evidence of disease

Table 4. Tumor Spillage, recurrence and survival rates

	Postop. Tx group	Preop. Tx group
Tumor spillage	2/21	0/10
Recurrence	3/21	4/10
Survival 2year	84%	80%
3year	74%	80%

Abbreviations: Postop.; Postoperative, Preop.; Preoperative, Tx; Treatment

로 종괴 크기가 감소되었던 경우 모두에서 종괴내 피사를 발견할 수 있었다.

Table 4는 수술전 항암화학요법을 시행한 군과 진단당시 수술을 시행한 군과의 치료성적 비교이다. 수술중 종괴파열은 수술전 항암화학요법을 시행한 10예에서는 없었으나, 같은 기간중 진단당시 수술을 시행하였던 21예중 2예(9.5%)에서 수술중 종괴파열이 있었다. 재발율은 수술전 항암화학요법을 시행한 군에서 10예중 4예(40%)로 진단당시 수술을 시행한 군(21예중 3예, 14%)보다 월등히 높았다. 생존율은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 수술전 항암화학요법을 시행한 군에서 상대적으로 높은 생존율을 보였다(3년 생존율; 80% 대 74%). 이와같은 결과는 수술전 항암화학요법을 시행하였던 군에서 병기가 많이 진행된 예가 상대적으로 많았던 것을 참작한다면 매우

좋은 치료결과라 할 수 있다.

고 합

윌름종양은 소아에서 발생하는 5대 악성종양에 속하는 비교적 흔한 질병이며 소아에서 발생하는 원발성 신세포암 중에서 가장 흔히 볼 수 있고, 후복막강에서 발생하는 종양중에서는 신경아세포종 다음으로 흔한 질환이다.

1969년 미국에서는 NWTS가 조직되어 현재까지 광범위한 치료연구를 시행한 결과 병기별, 조직병리학적 유형별로 세분화된 적극적 병합요법을 개발하여 완치율이 눈부시게 향상되었다¹⁾. 치료방침은 수술적 제거후 방사선치료, 항암화학요법을 시행하게 된다. 반면 유럽의 SIOP trial은 1971년부터 시작되었으며 수술전 항암화학요법이나 방사선치료를 하는 것을 일반적인 치료방침으로 정하고 있다. SIOP-1과 -2 연구결과 수술전 방사선치료가 수술시 종괴의 파열을 줄일 수 있다는 결론을 얻었다(31%에서 4%로)²⁾. 그러나 이러한 수술전 방사선치료는 치료에 따른 장기적인 부작용, 치료 자체로 인하여 수술이 지연되고, 방사선치료 효과가 더디게 나타나는 등 여러 문제점이 있었다. 그 후 SIOP-5에서는 수술전 항암화학요법(vincristine, actinomycin D 두가지 약제 사용)의 치료결과 수술전 방사선치료와 비교하여 큰 차이가 없음이 입증되었다³⁾. 현재 SIOP에서는 윌름종양에서 수술전 항

암화학요법이 광범위하게 사용되고 있다.

이와같이 NWTS와 SIOP간에 처음부터 치료방침이 서로 다른 이유로는, 같은 질병이어도 지역별, 인종별 차이가 있기 때문이다. 미국에서 보고되는 결과를 보면 병기별로 분류하였을 때 유럽에 비해 병기가 낮은 경우가 상대적으로 많다. 즉 NWTS-2 결과를 보면 stage I과 II가 약 70%인 반면⁴⁾ 유럽에서는 같은 병기가 약 40%이다. 또한 NWTS에서는 종괴가 매우 커서 수술이 불가능한 경우가 5% 밖에는 안 되지만 유럽에서는 훨씬 많은 수가 수술이 불가능할 정도로 종괴가 큰 경우이다⁵⁾.

연세의대 세브란스병원 연세암센터에서는 1975년부터 수술후 항암화학요법과 방사선치료를 하는 병합요법을 도입하여 월름종양을 치료하였고 좋은 치료결과를 얻고 있다⁶⁾. 그러나 내원 환자중 진단이 늦어지거나 혹은 처음부터 종괴가 큰 경우, 또한 인접부위 침범이나 원격전이 되어 있는 경우(대상 및 방법에 기준을 기술하였음)등의 환자에서 1988년부터 수술전 항암화학요법을 사용후 치료하였고, 처음 진단당시 수술이 가능한 경우에는 과거와 동일하게 수술후 치료를 시행하였다. 이와같은 방법은 NWTS와 SIOP에서 시행하는 치료방침을 혼합하여 사용한 것이다. 1988년부터 1992년까지 시행한 결과 총 31예의 월름종양 환자중 10예가 수술전 항암화학요법 시행 기준에 해당하였으며 이러한 비율은 미국과 유럽의 중간 정도에 해당된다. 본 대상환자 10예중 3예는 원격전이로 많이 퍼져있는 경우였으며, 2예는 주위조직으로 국소침범이 의심되었던 경우였으며, 5예는 종괴가 너무 커서 수술로 종괴를 제거하기에 종괴 파열 등의 위험도가 높은 환자였다. 10예에서 수술전 항암화학요법을 시행한 결과 2예(case 6, 8)를 제외한 8예에서 종괴 크기가 감소하였고 모든 환자에서 종괴 파열없이 안전하게 수술을 시행할 수 있었다(Table 3, 4). 반면 진단당시 수술을 시행하였던 21예 환자중 2예(9.5%)에서 수술중 종괴 파열이 있었다(Table 4). NWTS에서는 수술중 종괴 파열이 10% 미만이다. 반면 SIOP에서는 32%에 이른다²⁾. 연세암센터에서 경험한 결과를 보면 1970년부터 1988년까지 총 60예중 22예(36%)에서 수술중 종괴 파열이 있었다(미보고). 결과적으로 1988년 이후 연세암센터의 월름종양 환자에서 수술중 종괴 파열이 현격하게 줄어든 것을 알 수 있으며, 이러한

결과는 종괴 파열 가능성이 높은 경우 수술전 항암화학요법을 시행한 결과에 기인할 것으로 생각되어 진다.

수술전 항암화학요법으로 종양의 종괴 크기를 줄이면 수술시 실혈이 적고, 수술시간을 단축할 수 있으며, 수술에 따른 여러 위험요소를 줄일 수 있다. 또한 완전제거 가능성이 높아지게 되고 종괴의 파열을 줄일 수 있다⁷⁾. 또한 Greenberg등⁸⁾은 수술전 항암화학요법을 시행함으로써 병기를 하향화 할 수 있어서 방사선치료를 하여야 할 예를 줄일 수 있는 이점이 있었고 또한 신장의 부분적 적출(partial nephrectomy)도 가능한 경우가 있는 이점을 발표하였다.

수술전 항암화학요법을 시행하는 경우 가장 큰 문제점은 양성 종괴인 경우 항암화학요법을 시행하는 경우와 다른 종양을 월름종양으로 오진하여 치료를 시작하는 것이다. 본 대상 환자에서는 다행히 모두 월름종양으로 밝혀졌으나, SIOP-5 연구에서는 대상 환자 164예중 10예(6%)에서 진단의 오류가 있었다³⁾. 그러나 이러한 오류는 수술전 치료의 장점에 비하면 미약한 것으로 결론지었다. 본존 대상 환자에서는 확진을 위한 생검을 하지는 않았으나, 어떤 보고에서는 수술전 확진을 위하여 생검을 추천하기도 한다. 생검방법에는 미세 침 흡입생검(fine needle aspiration biopsy)과 tru-cut needle biopsy 방법이 있다. 미세 침 흡입생검은 부작용없이 간편하게 시행할 수 있으며 보고자에 따라 진단에는 큰 문제가 없다고 하나, unfavorable histology 진단에는 오류가 있을 수 있다⁹⁾. Tru-cut needle biopsy는 종양세포를 확산(seeding)시키는 문제가 있으나 다른 원형 소세포 종양(small round cell tumor)과의 진단감별이 용이하다. 다만 출혈등 부작용이 있을 수 있으므로 모든 월름종양에서의 적용은 주의할 필요가 있다. Saarinen 등¹⁰⁾은 복강내의 확산을 줄이기 위해 등쪽에서 생검하는 것을 추천하였다. 생검을 하여야 하느냐하는 문제는 진단 기술과 진단 기기의 발달, 좀 더 안전하고 용이한 생검방법의 개발 등에 의해 좌우될 것으로 기대되어 진다.

본 대상환자중 수술전 항암화학요법을 시행하였던 군은 진단당시 수술을 시행하였던 군보다 병기가 많이 진행된 경우가 더 많았다(Table 1). 그러나 치료 성적은 두 군에서 차이가 없었다(Table 4). 두 군간에 병

기와 조직학적 유형 분포에 차이가 있어 생존율을 직접 비교하는 것은 무리가 있으나, 수술전 항암화학요법을 시행하여 매우 좋은 치료결과를 얻을 수 있었다. 다만 수술전 항암화학요법 시행군에서 국소 재발율이 높았다(40%). 국소 재발된 환자는 모두 진단당시 방사선학적 검사상 stage III가 의심되었던 환자였으나 수술전 치료후 신장 주위 림프선 조직검사상 침범이 없게 밝혀지거나 신장에 국한된 것으로 밝혀져, 병기가 하향화되었던 경우였다. Clear cell sarcoma로 판명된 1예를 제외한 3예에서 방사선치료를 시행하지 않았다. Greenberg등⁶⁾은 수술전 항암화학요법을 시행함으로 병기를 낮출 수 있고, 또한 방사선치료를 줄임으로서 근골격계, 위장관계 후유증을 줄일 수 있다고 하였으나, 국소 재발율에 대한 언급은 없었다. 앞으로 이와같이 진단당시 병기가 진행되었다고 생각되는 경우의 치료방침에 대해서는 더 많은 경험이 필요하리라 생각되어진다.

결 론

1988년부터 1992년까지 연세의대 소아과, 연세암센터에서 율름종양으로 진단받은 환자 31예중 수술전 항암화학요법 시행에 합당한 10예를 대상으로 치료결과를 알아 보았다.

수술전 항암화학요법 시행후 병기의 하향화로 방사선치료를 줄일 수 있었으며, 수술시 종괴의 파열없이 안전한 수술을 시행할 수 있었다. 국소재발율이 높았으나 상대적으로 병기가 더 많이 지행되었음에도 높은 치료율을 보였다(3년 생존율 80%).

결론적으로 율름종양 진단당시 종괴가 수술로 제거하기에 너무 크거나 수술중 파열의 위험도가 높은 경우, 또한 병 자체가 많이 퍼져 있는 경우에 수술전 항암화학요법을 시행하여 좋은 치료 효과를 얻을 수 있었다. 이와같이 수술전 항암화학요법을 율름종양 환자에서 선별적으로 사용하면 좋은 결과를 얻을 수 있리라 생각된다.

참 고 문 헌

1) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A,

- Baum E, Lorimier A, Fernbach D, Hrabovsky E, Jones B, Kelalis P, Othersen B, Tefft M, Thomas PRM: *Treatment of Wilms' tumor. Results of the third National Wilms' tumor study. Cancer* 64: 349, 1989
- 2) Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Delemarre JFM, Jereb B, Ahstrom L, Flamant R, Gerard-Marchant R: *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(S.I.O.P). Cancer* 38: 647, 1976
- 3) Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JFM, Sarrazin D, Burgers JMV, Sandstedt B, Mildenerger H, Carli M, Jereb B, Moorman-Voestermans CGM: *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) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Farewell V, Goodwin W, Leape L, Palmer N, Sinks L, Sutow W, Tefft M, Wolff J: *The treatment of Wilms' tumor. Results of the second National Wilms' Tumor Study. Cancer* 47: 2302, 1981
- 5) Saarinen UM, Wikström S, Koskimies O, Sariola H: *Percutaneous needle biopsy preceding preoperative chemotherapy in the management of massive renal tumors in children. J Clin Oncol* 9: 406, 1991
- 6) 성진실, 노준규, 서창욱, 김귀언, 정현주, 최인준, 김병수: *Wilms 종양에서 적극적 병합요법의 치료효과. 대한암학회지* 20(1): 59, 1988
- 7) Bracken RB, Sutow WW, Jaffe N, Ayala A, Guarda L: *Preoperative chemotherapy for Wilms' tumor. Urology* 19: 55, 1982
- 8) Greenberg M, Burnweit C, Filler R, Weitzman S, Sohl H, Chan H, Jenkin D, Dongherty M, Berry M, Balcolm A, McLorie G: *Preoperative chemotherapy for children with Wilms' tumor. J Pediatr Surg* 26: 949, 1991