

진행된 Wilms 종양에서 수술 전 항암화학요법의 의의

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과, 영상의학과*, 비뇨기과†

강창규 · 문광빈 · 유건희 · 구홍희 · 윤혜경* · 박관현†

The Role of Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Stage Wilms Tumor

Chang Kyu Kang, M.D., Kwang Bin Moon, M.D., Keon Hee Yoo, M.D.
Hong Hoe Koo, M.D., Hye Kyung Yoon, M.D.* and Kwan Hyun Park, M.D.†

Department of Pediatrics, Radiology*, and Urology†, Samsung Seoul Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study was designed to exclude radiation in advanced(stage 3, 4) Wilms tumor (WT) by increasing the chance of complete surgical removal with preceding neoadjuvant chemotherapy, thereby reducing the incidence of late effects.

Methods : Between December 1998 and July 2002, we conducted neoadjuvant chemotherapy after needle aspiration biopsy on patients who had advanced WT. If needle biopsy was accessible, we conducted neoadjuvant chemotherapy(vincristine, adriamycin, dactinomycin) for 12 weeks and then performed surgical removal, excluded radiation therapy and conducted postoperative chemotherapy (vincristine, dactinomycin±adriamycin). In other cases, we firstly conducted the operation and then performed radiation and postoperative chemotherapy.

Results : Of the 17 patients diagnosed as WT, 12 patients had an advanced stage of disease. In two of the 12 patients, initial surgical removal was conducted. The median age of patients was 21 months(5-103 months). Of the 10 the patients who received neoadjuvant chemotherapy, eight patients were stage 1, one patient was stage 2, and the other was stage 3 at operation. In nine patients except one with stage 3 disease, we could perform complete surgical resection and therefore could omit radiation. In four cases we could also exclude adriamycin after operation. All but one patient was alive, disease-free, for a median follow-up of 21 months(9-43 months).

Conclusion : After neoadjuvant chemotherapy, we could increase the chance of complete tumor resection, exclude radiation and decrease the intensity of postoperative chemotherapy in selected cases. Long term follow-up is needed to determine whether our method would significantly decrease late effects. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1534-1539)

Key Words : Neoadjuvant chemotherapy, Wilms tumor

서 론

소아의 복강내 원발성 악성 신장 종양 중 가장 흔한 Wilms 종양은 전체 소아 고형종양 중 예후가 비교적 양호한 것으로 알려져 있으며, 최근에는 외과적 절

접수 : 2002년 8월 23일, 승인 : 2002년 9월 16일
책임저자 : 구홍희, 성균관대 삼성서울병원 소아과
Tel : 02)3410-3539 Fax : 02)3410-0043
E-mail : hkhoo@smc.samsung.co.kr

제술, 방사선 치료 및 적절한 항암화학요법을 이용한 적극적 병합요법의 개발로 치료성적이 더욱 향상되었다(3년 생존율 80%)¹⁾. 진행된 Wilms 종양에서도 수술, 방사선 치료, 복합화학요법으로 70-80% 이상 생존이 가능한데 생존율의 저하 없이 치료에 의한 이환 및 합병증을 줄이기 위한 시도가 필요한 실정이다. 현재 치료방침에 대한 연구가 매우 광범위하게 이루어져 National Wilms' Tumor Study(NWTS) 그룹에서는 수술 후 병기와 조직학적 소견에 따라 치료방침을 정하고 있고 유럽의 International Society of Pediatric Oncology(SIOP) 시도 여섯번째 그룹에서는 수술 중 종양의 괴멸을 막고 수술을 안전하고 성공적으로 시행하기 위하여 수술 전 항암화학요법을 권장하고 있다²⁾. 저자들은 3기, 4기의 Wilms 종양에서 수술 전 화학요법을 시행함으로써 종양의 완전 절제를 높이고 가능하면 방사선 치료 및 anthracycline을 생략하여 후기 합병증을 최소화 하고자 하는 목적으로 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1998년 12월부터 2002년 7월까지 삼성서울병원 소아과에서 Wilms 종양으로 진단받은 환자들을 대상으로 본 연구를 시행하였다. 병기는 NWTS 그룹의 분류를 참고하되 수술 전 병기 결정이라는 특수한 상황을 감안하여 방사선학적 소견상 몸의 정중선을 넘어가는 큰 종괴의 경우 편의상 3기로 간주하였고, 원격 전이가 있는 경우는 4기로 정의하였다. 조직학적 소견에 따른 분류는 예후 양호군(favorable histologic group, FH)과 예후 불량군(unfavorable histologic group, UH)으로 나누었다.

2. 치료 방법

병기가 3기 또는 4기로 간주된 환자들을 대상으로 NWTS-IV의 DD-4 화학요법(vincristine 1.5 mg/m² wk 0-11 weekly, adriamycin 45 mg/m² wk 0, 6, dactinomycin 0.045 mg/kg wk 3, 9)을 12주간 시행한 후 종양의 반응을 평가하였고 완전 절제가 가능하면 수술 후 화학요법만을 시행하고, 불가능한 경우 수술 후 화학요법과 방사선 치료를 병행하기로 하였다. 1기 혹은 2기로 진단된 경우, 진행된 병기에서

침생검이 기술적으로 어렵거나 위험하다고 생각되었던 경우에는 먼저 종양 절제술을 시도하였고, NWTS의 기본 방침에 따라 낮은 병기에서는 수술 후 화학요법만을 시행하였고 진행된 병기에서는 화학요법과 방사선 치료를 병행하였다. 방사선 치료는 총 1,080 cGy를 6회로 나누어 조사하였다.

3. 치료의 반응 및 생존율 평가

수술 전 항암화학요법을 시행한 경우 12주간의 항암치료 후 복부 전산화단층촬영을 시행하였고, 수술시 NWTS에 의한 병기를 확인하였다. 생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하여 계산하였다.

결 과

1. 환자들의 특성

연구 기간 중 총 17명의 환자가 Wilms 종양으로 새로이 진단되었고 이 중 수술 전 평가 결과 3기 혹은 4기로 판단되었던 환자는 12명이었다. 모든 예가 조직학적 예후 양호군이였다. 진행된 병기의 환자들의 특성은 Table 1에 요약되어 있다. 총 17례의 진단시 연령은 정중 21개월(5개월-8년 7개월)이었다. 남녀의 비는 1:1.1이었고, 1기 또는 2기로 판단되었던 경우는 5례였는데 모두 신절제술을 먼저 시행받았다. 3기 또는 4기인 나머지 12례 중 2례를 제외한 10례에서 수술 전 항암화학요법을 먼저 시행하였다. 수술을 먼저 시행하였던 2례는 종양의 괴사 및 내부 출혈이 광범위하여 침생검이 위험하다고 판단되었던 경우들이었다.

2. 치료 결과

전체 17례의 추적 관찰 기간은 정중 31개월(9개월-44개월)이었고 3년 생존율과 3년 무사건 생존율은 각각 82.1%와 77.2%였다(Fig. 1). 사망례는 2례로 각각 3기와 4기 1례씩이었고, 재발 후 다시 관해에 도달한 1례가 있었다. 수술 전 항암화학요법을 시행한 10례 중 재발은 2례에서 있었는데 1례는 사망하였고 나머지 1례는 강화된 항암화학요법 및 수술로 관해에 도달하였다. 수술 전 항암화학요법을 시행한 진행된 병기 10례만을 따로 분석한 결과 3년 생존율과 무사건 생존율은 각각 75.0%와 67.5%였다(Fig. 2).

수술 전 항암화학요법을 시행한 10례 중 8례에서 CT상 병기가 1기로 하향화되었다(Fig. 3). 그러나 항

Table 1. Clinical Characteristics of Patients Who Received Neoadjuvant Chemotherapy

Pt No.	Sex/Age (mo)	Stage at Dx	Neoadj. CRx	Stage at OP	Postop. RT	Postop. CRx	Follow-up (mo)	Results
1	F/16	3	VAD	1	-	VD	43	DF
2	F/103	4	Multiple	3	+	VAD	31	Dead
3	F/5	3	VAD	1	-	VD	35	DF
4	F/36	3	VAD	1	-	VD	34	DF
5	M/12	4	VAD	1	-	VAD	23	DF
6	M/61	3	VAD	1	-	VD	19	DF
7	F/26	3	VAD	1	-	VAD	13	DF
8	M/9	3	VAD	1	-	VAD	12	DF
9	F/8	3	VAD	2	-	VAD	11	DF
10	M/28	3	VAD	1	-	VAD	9	DF

Abbreviations : Dx, diagnosis; CRx, chemotherapy; OP, operation; RT, radiation therapy; V, vincristine; A, adriamycin; D, dactinomycin; DF, disease-free

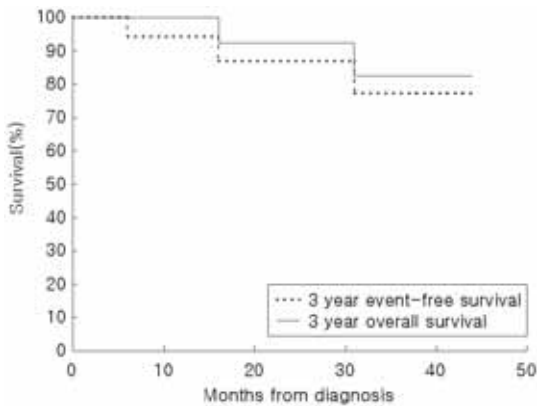


Fig. 1. Kaplan-Meier estimate of survival rate of 17 patients with all stage Wilms tumor. Three year overall survival and event-free survival were 82.1% and 77.2%, respectively.

암화학요법에 반응이 미진하였던 1례는 12주 후 3기, 나머지 1례는 2기로 평가되었다. 이 중 항암화학요법 후 3기였던 1례를 제외하고 나머지 9례에서는 종양의 완전 적출이 가능하였다. 완전 적출술이 불가능하였던 1례를 제외하고는 모두 수술 후 방사선 요법을 생략하였고 4례에서는 anthracycline도 치료에서 제외하였다(Table 1).

고 찰

Wilms 종양은 신장에서 기원하는 원발성 소아암 중 가장 흔한 종양이며 후복막강에서 발생하는 종양 중에서는 신경모세포종 다음으로 흔한 질환이다.

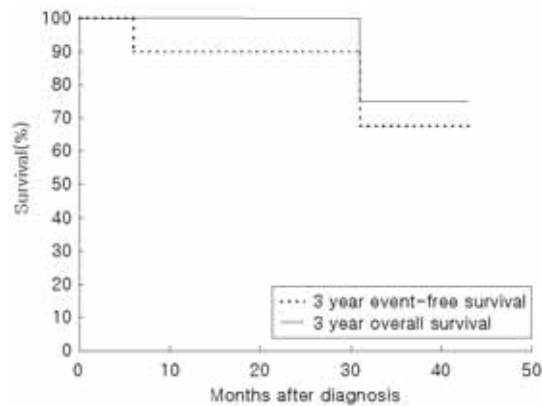


Fig. 2. Kaplan-Meier estimate of survival of 10 patients with advanced Wilms tumor who received neoadjuvant chemotherapy. Three year overall survival and event-free survival were 75.0% and 65.0%, respectively.

발병 연령은 5세 미만이 대부분으로 3-4세에 가장 높은 빈도를 보인다³⁾. 본 연구에서도 5세 미만이 14명으로 전 환자의 82%를 차지하였다. 성별에 따른 발생빈도의 차이는 현저하지 않고⁴⁾, 대신 인종 내지 지역에 따른 차이는 있다고 하는데 종양의 발생 부위를 보면 우측보다 좌측에 더 호발한다^{3,5)}. 선천성 기형이 약 5%에서 동반되며⁶⁾ 비뇨생식기계 기형, 반측비대, 무흉채증의 순으로 볼 수 있다. 무흉채증은 Wilms 종양 1,000명당 0.92명꼴로 발견되며 염색체 11번의 이상과 관련이 있다고 알려져 있다^{7,8)}. 주된 증상 및 증후로는 복부종괴, 복통, 구토, 발열, 혈뇨, 고혈압 등으로 특히 환자의 약 25%에서 현미경적 혈뇨가 발견되거나 육안적 혈뇨는 흔하지 않다⁹⁾. Wilms 종양의 예후

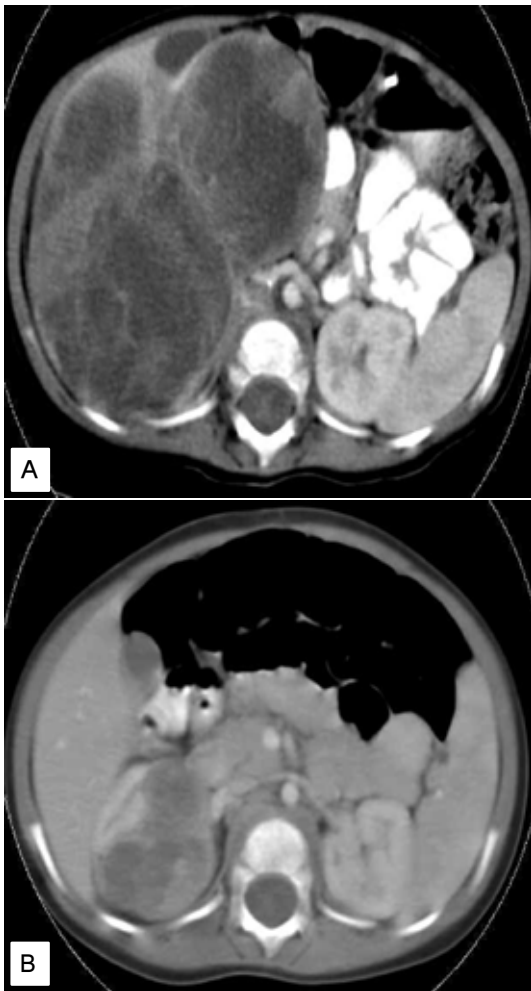


Fig. 3. Contrast enhanced CT scan demonstrating the effect of neoadjuvant chemotherapy. Huge right renal mass(A) was markedly reduced(B) after neoadjuvant chemotherapy for 12 weeks.

는 진단시의 연령, 임상병기, 조직형에 의하여 결정되는데^{4, 10} 조직 병리학적으로, 또한 분화도에 있어 매우 다양하다. 국내의 한 보고에 의하면, 전체 5년 생존율이 86%에 이르며 3기 이하의 경우는 90%가 장기 생존하는 것으로 연구되었다¹¹.

1969년 미국에서는 NWTS가 조직되어 임상 병기는 여기서 결정된 것이 가장 널리 쓰이는데¹² 현재까지 광범위한 치료 연구를 시행한 결과 병기별, 조직 병리학적 유형별로 세분화된 적극적 병합요법을 개발하여 완치율이 현저히 향상되었다¹⁰. 치료방침은 1966년 Fernbach와 Martyn¹³에 의해 제시된 바에 의거하여 수술적 제거 후 항암화학요법을 시행하게 되며

진행된 병기에서는 방사선치료를 병용한다. 반면 유럽의 SIOP 시도는 1971년부터 시작되었으며 수술 전 항암화학요법이나 방사선 치료를 하는 것을 일반적인 치료방침으로 정하고 있고 SIOP-1과 -2 연구결과 수술 전 방사선치료가 수술시 종괴의 파열을 31%에서 4%로 줄일 수 있다는 결론을 얻었지만¹⁰ 치료에 따른 장기적인 부작용, 치료 자체로 인한 수술의 지연 그리고 방사선 치료효과가 더디게 나타나는 등 여러 문제점이 있었다. SIOP-5에서는 수술 전 항암화학요법(vincristine, dactinomycin)을 시행한 결과 수술 전 방사선 치료와 비교하여 큰 차이가 없음을 입증하였다². 현재 SIOP에서는 Wilms 종양에서 수술 전 항암화학요법이 광범위하게 사용되고 있다. 본 연구에서도 수술 전 항암화학요법을 시행한 10례 중 1례를 제외한 9례에서 방사선 치료를 생략할 수 있었으며 4례에서는 수술 후 항암화학요법에 anthracycline도 치료에서 제외할 수 있었는데 이로써 방사선 치료로 인한 후기 합병증과 anthracycline제제의 사용으로 인한 심장 독성에 대한 부작용을 줄일 수 있을지 여부는 향후 장기간의 추적 관찰을 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

수술 전 항암화학요법으로 종양의 크기를 줄이면 수술시 실혈이 적고, 수술 시간을 단축할 수 있으며, 수술에 따른 여러 위험요소를 줄일 수 있다. 특히 완전 제거의 가능성이 높아지게 되고 종괴의 파열을 줄일 수 있다¹⁴. 또한 Greenberg 등¹⁵은 진행된 Wilms 종양에서 수술 전 항암화학요법을 시행함으로써 병기를 낮출 수 있고 방사선 치료를 생략함으로써 근 골격계, 위장관계 후유증을 줄일 수 있는 이점이 있고 또한 신장의 부분적 적출(partial nephrectomy)도 가능하다는 이점을 발표하였다. 본 연구에서는 수술 전 항암화학요법(vincristine, adriamycin, dactinomycin)을 시행한 10례 중 2례에서 재발이 발생하였는데 그 중 1례는 진단 후 3년간 자의로 치료를 거부하다가 뒤늦게 치료를 받았던 경우로서 항암제에 대한 반응이 좋지 않아 수술시에도 종양의 완전적출에 실패하였던 경우이며, 나머지 1례의 경우는 치료에 대한 반응이 좋지 않아 진단시 병기 3기에서 수술시 병기가 2기로 판단되었던 경우이다. 이렇듯 결국 재발하였던 2례의 경우 모두 수술 전 항암화학요법에 대한 반응이 좋지 않았다는 공통점을 발견할 수 있었다. 본 연구에서는 수술 전 항암화학요법의 방법으로서 NWTS

의 DD-4 요법을 적용하였는데, 본래 DD-4는 수술 후 항암화학요법을 전제로 만들어진 방법이다. 비록 대부분의 환자에서 DD-4에 대한 치료반응이 좋았으나 재발한 2례의 경우와 같이 반응이 미진하였던 경우를 고려할 때, 치료 반응에 대한 조기 평가를 통해 더욱 강화된 치료에 대한 필요성 여부를 판단할 필요가 있을 것으로 사료된다. 다른 한편으로는 수술 전 항암화학요법을 통해 종양의 반응 정도를 평가하여 수술 후 치료의 강도, 방법, 기간 등에 대해 재고할 수 있는 근거로 삼는 것도 의의가 있을 것이다.

SIOP-5에서는 항암화학요법 전에 조직학적인 진단을 생략하였는데, 이 경우 가장 큰 문제점이 두 가지가 있다. 첫째는 양성 종양일 가능성이 있으므로 이러한 경우 불필요하게 항암제가 투여된다는 것이다. 둘째는 신장에서 발생하는 악성 종양 중 방사선학적으로는 Wilms 종양과 구분이 안되지만 훨씬 더 예후가 나쁜 투명세포종이나 횡문근육양종 등에 대한 감별이 없이 치료에 임함으로써 적절한 치료방법 및 시기를 놓치게 될 가능성이 있다는 것이다. 실제로 SIOP-5 연구에서는 대상 환자 164례 중 10예(6%)에서 진단의 오류가 있었다¹³⁾. 따라서, 수술 전 확진을 위한 생검은 필수적으로 생각되며 본원에서는 반드시 수술 전에 침생검을 시행하고 있다. 그러나 이 경우 역시 조직학적 예후 불량군의 진단에는 오류가 있을 수 있다¹⁶⁾. 그러므로, 수술 전 항암화학요법에 대한 치료 반응을 객관적으로 검토하여 치료방침을 세분화함으로써 이러한 단점을 보완하려는 노력이 필요하다고 할 수 있겠다.

본 연구 결과 진행된 Wilms 종양에서 수술 전 항암화학요법은 수술의 부작용을 줄이고 수술 후 방사선치료 또는 anthracycline제제를 생략함으로써 후기 후유증의 위험을 감소시키는데 기여할 것으로 사료되거나 향후 장기간의 추적관찰을 통한 검증이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : Wilms 종양은 진행된 경우에서도 수술, 방사선 치료, 항암화학요법의 병합요법으로 치료 성적이 우수하지만 방사선 치료로 인한 후기 합병증이 문제가 될 수 있다. 본 연구에서는 진행된 Wilms 종양(병기 3기, 4기)에서 수술 전 화학요법을 시행하여 종양

의 완전 절제율을 높임으로써 방사선 치료를 생략하고자 하였다.

방법 : 저자들은 1998년 12월부터 2002년 7월까지 삼성서울병원에서 Wilms 종양으로 치료를 시작한 환자 중 침 생검 후 수술 전 화학요법을 시행하였던 환자를 대상으로 하였다. 진단 시 3기, 4기의 환자에서 침 생검이 가능한 경우 수술 전 항암화학요법(vincristine, adriamycin, dactinomycin)을 12주간 시행 후 종양의 크기가 감소하면 종양 절제술을 시행하였고 완전 절제가 된 경우 방사선 치료를 생략하고 수술 후 화학요법(vincristine, dactinomycin ± adriamycin)을 시행하였다. 침 생검이 기술적으로 어렵거나 위험하다고 생각되었던 경우에는 먼저 수술적으로 종양을 절제하고 방사선 치료와 화학요법을 시행하였다.

결과 : 연구기간 중 삼성서울병원에서 치료를 시작한 17례의 Wilms 종양 중 3기, 4기는 12례였고 이중 2례에서는 침생검이 불가능하여 먼저 수술적으로 종양을 절제하였고 침생검이 가능하였던 경우는 10례였다. 이들의 진단 시 정중 연령은 21개월(5개월-103개월)이었고, 진단 후 정중 추적기간은 31개월(9개월-44개월)이었다. 수술 전 화학요법을 시행한 10례 중 2례를 제외한 8례에서 수술시 병기가 1기로 하향화되었으며, 수술시 병기가 2기였던 1례와 함께 총 9례에서 종양의 완전절제가 가능했고 방사선 치료도 생략할 수 있었다. 이들 중 4례에서는 adriamycin도 치료에서 제외하였다. 종양의 완전 절제에 실패한 1례는 결국 사망하였고, 1례는 재발하였으나 강화된 항암화학요법과 수술로 다시 관해에 도달하여 현재 10례 중 9례가 무병 생존 중이다.

결론 : 진행된 Wilms 종양에서 수술 전 화학요법을 시행하여 종양의 완전 절제율을 높이고 방사선 치료를 생략할 수 있었으며, 일부 환자에서는 수술 후 화학요법의 강도를 감소시킬 수 있었다. 향후 생존율의 저하 없이 후기 합병증을 줄일 수 있을 지에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 유철주, 김병수, 정우희, 서창욱, 최승강, 황의호. Wilms종양 환자에서 수술 전 항암화학요법. 대한암학회지 1994;26:631-6.
- 2) Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JFM, Sarrazin D, et al. Effectiveness

- of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor : Results of an International Society of Pediatric Oncology(SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 1983; 10:604-9.
- 3) Aron B. Wilms' tumor—a clinical study of eighty-one patients. *Cancer* 1974;33:637-46.
 - 4) 김원용, 이선경. 신아세포종의 역학적 및 병리조직학적 연구. *부산의대학술지* 1985;25:57-67.
 - 5) Ledlie EM, Mynors LS, Draper GJ, Gorbach PD. Natural history and Treatment of Wilms' Tumor : analysis of 335 cases occurring in England and Wales 1962-6. *Br Med J* 1970;4:195-200.
 - 6) Pendergrass TW. Congenital anomalies in children with Wilms' tumor : a new survey. *Cancer* 1976;37:403-8.
 - 7) Fryns JP, Beirinckx J, De Sutter E, Derluyn J, Francois J, Van den Berghe H. Aniridia-Wilms' tumor association and 11p interstitial deletion. *Eur J Ped* 1981;136:91-2.
 - 8) Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC, Francke U. Chromosomal imbalance in the aniridia-Wilms' tumor association : 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 1978;61:604-10.
 - 9) Green DM. The diagnosis and management of Wilms' tumor. *Pediatr Clin North Am* 1985;32: 735-54.
 - 10) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A, Baum E, deLorimier A, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;64:349-60.
 - 11) 유건희, 이명현, 신희영. Wilms 종양의 치료 후 생존율과 후기 후유증에 대한 연구. *대한소아혈액종양학회지* 1998;5:98-105.
 - 12) Wolff JA. Advances in the treatment of Wilms' tumor. *Cancer* 1975;35(3 Suppl):901S-904S.
 - 13) Fernbach DJ, Martyn DT. Role of dactinomycin in improved survival of children with Wilms tumor. *JAMA* 1966;195:1005-9.
 - 14) Bracken RB, Sutow WW, Jaffe N, Ayala A, Guarda L. Preoperative chemotherapy for Wilms' tumor. *Urology* 1982;19:55-60.
 - 15) Greenberg M, Burnweit C, Filler R, Weitzman S, Sohl H, Chan H, et al. Preoperative chemotherapy for children with Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 1991;26:949-53.
 - 16) Saarinen UM, Wikstrom S, Koskimies O, Sariola H. Percutaneous needle biopsy preceding preoperative chemotherapy in the management of massive renal tumors in children. *J Clin Oncol* 1991; 9:406-15.