

두경부 육종의 진단과 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

김 상 윤

육종(sarcoma)은 중배엽 세포(mesenchymal cell)에서 발생하는 악성 종양을 지칭하며 크게 연부조직 기원과 골 및 연골 기원으로 나눌 수 있다. 연부조직육종은 결합조직, 섬유조직, 지방, 근육, 근막, 혈관, 말초신경의 지지조직에서 발생한다. 두경부에서 발생하는 악성종양 중 육종은 1% 미만을 차지하며, 전체 육종 가운데 두경부에 발생하는 경우는 5~15% 정도로 보고되고 있다. 소아에서는 그 발생양상이 달라 전체 소아육종 중 약 35%가 두경부에 발병하는 것으로 알려져 있다. 두경부 육종은 외과적으로 적절한 절제범위를 확보하기 힘든 위치에 발생할 수 있고 다양한 생물학적 특성과 조직학적 양상을 가지므로 예후를 예측하기 어렵다. 따라서 다른 부위의 육종에 비해 치료 후 국소 재발의 위험이 크고, 비교적 낮은 생존율을 보인다.

원 인

대부분의 육종은 발병기전이 알려져 있지 않지만 일부 유전질환들은 두경부육종과 관련이 있으며, 두경부 육종과 관련된 유전질환들은 다음과 같다.

- Genetic disorders associated with H&N sarcomas
 - Li-Fraumeni syndrome
 - Retinoblastoma
 - Neurofibromatosis type I
 - Gardner syndrome
 - Nevoid basal cell syndrome
 - Carney's triad
 - Hereditary hemochromatosis
 - Werner syndrome

방사선조사(ionizing external-beam radiation, EBRT)가 육종의 발생과 연관이 있다고 알려져 왔다. 일반적으로 두경부의 피부, 갑상선, 침샘에서 낮은 단위의 방사선 치료 후 암이 발생할 수 있으며 상피세포암종이 가장 많고 육종은 드문 것으로 알려져 있다. Inoue 등은 60년간 130명의 방사선에 의한 육종(radiation-induced sarcoma)을 분석한 결과 골육종이 61.5%로 가장 많았으며 섬유육종(fibrosar-

coma)이 23.7%였다고 보고하였다. Patel 등은 두경부에서는 MFH(malignant fibrous histiocytoma)가 가장 많은 것으로 최근 보고하고 있다. 방사선의 의한 육종을 진단하는 기준은 다음과 같다.

- Criteria for diagnosis of radiation-induced sarcoma
 - Documented history of irradiation to that site
 - Long latency period of 3 to 4 years
 - Histologically proven malignant tumor arising within the irradiation field
 - Different histology of the new tumor from that treated initially (if radiation therapy was given for malignancy)
 - Patients with cancer syndromes should be excluded

증상과 징후

80%의 환자들은 통증을 동반하지 않는 종물을 주소로 하며 발생부위에 따라 다양한 임상양상을 나타낸다. 비폐색, 안구돌출, 복시, 비출혈, 난청, 현훈, 안면마비, 치통, 애성, 연하곤란, 호흡곤란 등이 모두 두경부육종의 증상이 될 수 있다.

신체검진에서는 상부 기도나 비부비강의 점막하 종괴, 또는 경부의 피하종물로 나타나며 이러한 소견은 임상적으로 상피세포암종과 구분하는데 도움이 되지만 대부분의 경우 신체검진만으로는 병변의 종류와 범위를 알기 어렵다. 고해상도 전산화단층촬영과 자기공명영상은 병변의 크기와 범위를 파악하는데 도움이 되며, 각각 골부조직과 연부조직을 평가하는데 장점이 있어 서로 보완적이므로 함께 시행할 수 있으며 침습적인 조직검사에 앞서 시행하는 것이 진단적 가치가 높다. 육종은 원격전이를 할 경우 대부분 폐전이를 하므로 흉부 전산화단층촬영을 시행하는 것이 좋으며 최근 FDG-PET이 재발성 병변과 원격전이 진단에 유용하다는 연구가 있다.

조직검사

세침흡인검사(fine-needle aspiration)와 core needle

biopsy는 정확한 조직학적 진단이 어려운 경우가 많으나 경부 종물의 경우 전이성 상피세포암, 림프종, 갑상선암 등과의 감별진단이 가능하므로 초기진단 및 향후 진단과정에 유용한 정보를 줄 수 있다. 특히 core needle biopsy는 절개 생검과 동등한 결과를 보인다는 보고도 있으나 조직괴사 정도와 mitotic index 등을 알기 어려워 한계가 있다. Costa 등은 세침흡인검사로 21%의 환자에서 정확한 조직학적 진단이 가능했고 88%에서 적절한 진단에 도움이 되었다고 보고하였다. 반면 7%에서는 양성질환으로 잘못 판독하였고 5% 정도는 부적절한 검체를 얻었다고 하였다. Jones 등에 의하면 세침흡인검사를 통한 진단은 대체로 실제 조직검사서보다 낮은 등급(low grade)으로 판독되는 경향이 있다고 하였으므로 이에 유의하여야 할 것이다.

비강과 구강, 인두 등 상부기도의 점막하 종괴에 대해서는 경점막 생검(transmucosal biopsy)을 시행할 수 있다. 이상의 검사로 진단이 불분명하거나 정확한 조직학적 진단이 필요할 경우 개방생검(open biopsy)을 할 수 있는데 절개생검(incisional biopsy)과 완전한 절제(excision) 중 신중한 선택을 하여야 한다. 이하선, 경부, 부인두 공간의 육종은 절개생검보다는 종괴를 완전 절제하는 편이 좋으나 소아의 경우와 진단목적의 절제 후 기능이나 외형의 후유증이 크게 예상될 경우 절개생검을 선택할 수 있을 것이다. 절개생검을 할 때는 중심부에서 적절한 조직을 얻는 것이 중요하지만 한편으로 향후 수술적 치료에 방해가 되지 않도록 광범위한 박리는 피하여야 한다.

분 류(Classification)

두경부 육종은 예후와 치료방침의 결정에 영향을 주는 다양한 기준으로 분류할 수 있는데 발생조직, 조직학적 등급, 해부학적 위치 등으로 구분할 수 있다.

1. Tissue of origin-bony or soft-tissue

- Soft-tissue origin(muscle, vessel, nerve, fat, and fibrous tissue) : 80%
- Bony or cartilaginous origin : 20%

2. Anatomic subsite-helpful in head and neck region

- Surgical considerations and approaches
- Postoperative functional outcome
- Potential for negative margins
- Scalp/ face
- Sino-nasal tract/ anterior skull base

- Ear/ lateral skull base
- Parotid gland/ neck
- Upper aerodigestive tract

3. Histologic grade-reliable predictor of prognosis

- FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte le Cancer)
 - Based on tumor differentiation, mitotic index, and tumor necrosis
- NCI (National Cancer Institute)
 - Based on tumor histologic type and subtype, location, and the amount of tumor necrosis

치 료

1. Surgery

Ewing sarcoma를 제외한 대부분의 육종에서 완전한 수술적 절제가 가장 일차적인 치료방침으로 인정되고 있다. 수술적 절제 시에는 종괴와 충분한 경계를 두고 광범위하게 절제하는 것이 일반적인 원칙이지만 두경부 육종의 경우 해부학적인 이유로 어려운 경우가 많다. 수술 후 조직검사서 절제변연의 평가가 중요한데 Enneking classification system을 이용하는 것이 유용하다. 이는 종양과 절제면 사이의 정상조직의 경계를 확인하는 것을 기본으로 한 평가로 Rydholm의 고찰에 의하면 국소 재발의 위험은 절제변연의 물리적 거리가 아니라 상태(quality)에 의해 결정된다고 하였다. 하지만 두경부에 발생하는 육종에서는 제한적인 해부학적 구조로 인하여 이러한 변연에 대한 복잡한 평가가 어려운 것이 현실이며, 앞서 언급한 것처럼 물리적으로 충분한 경계를 확보하기도 어려우므로 대부분 수술 후 방사선 치료를 병행하고 있다.

두경부에 많이 발생하는 육종의 수술적 치료에 대해 고찰해 보았다.

1) Osteosarcoma

골육종의 일반적인 치료원칙은 수술적으로 병변을 완전절제하는 것으로, Oda 등은 최초 치료로 수술 이외의 방법만을 선택하였을 때 local control 및 survival이 더 나쁘다고 하였으며, Daw 등은 병변의 수술적 절제범위가 생존율을 결정하는 가장 중요한 요인이라고 보고하였다. Goepfert 등에 의하면 경부 림프절 전이는 매우 드물어서 임상적으로 진단된 경우와 종양이 경부의 연부조직으로 침범한 경우를 제외하고는 선택적 경부 광청술은 필요하지 않다고 하였다. 두경부 골육종의 경우 안전한 절제변연을 확보할 수 없는 경

우가 많아서 수술 후 방사선 치료를 병행하는 경우가 많지만 전반적인 생존율을 개선시키지는 못하는 것으로 알려져 있다(Ha PK et al 1999).

2) Angiosarcoma

혈관육종은 매우 드문 질환이며 약 50% 정도가 두경부에 발생한다. 병변이 피하층으로 넓게 전파되는 특성으로 인하여 수술적으로 완전절제가 힘들며 국소재발율이 높아서 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 있다(Morrison et al 1995). Panje 등은 수술시 동결절편을 이용하여 절제변연에 종양이 없음을 확인하여도 예후에 차이가 없다고 하였다. Mark 등은 수술과 방사선 치료를 병행한 경우 5-year disease-free survival 이 43%이었으나, 수술만 받거나 항암치료만 병행한 경우는 17%로 큰 차이를 보였다고 하였다. Aust 등은 선택적 경부 광청술이 꼭 필요하지는 않지만 지름이 7cm 보다 큰 두경부 혈관육종에서는 선택적 경부 광청술이나 방사선 치료가 도움이 된다고 하였다. 항암치료의 역할에 대해서는 논란이 있는데 55명의 환자를 대상으로 한 연구에서 adjuvant chemotherapy를 받은 군과 받지 않은 군의 2년 생존율을 각각 24%와 8%로 보고하였다(Naka et al 1996).

3) Malignant fibrous histiocytoma(MFH)

광범위한 수술적 절제가 중요하며 선택적 경부 광청술은 필요하지 않으며 완전절제가 불가능하거나 절제변연에 종양이 남아있는 경우 수술 후 방사선치료를 시행할 수 있다(Barnes et al 1988). 그러나, 절제변연의 상태와 관계없이 수술 후 방사선치료를 하는 것이 local control rate를 높일 수 있다는 보고가 있다(Fagundes et al 1992).

4) Rhabdomyosarcoma

Rhabdomyosarcomas는 소아 암의 4~8%를 차지하며 소아에서 가장 흔한 육종이다. 육종중에는 흔한 림프절 전이를 보이며 확진을 위해서는 조직생검이 필요한 경우가 많다. 조직학적으로는 embryonal, alveolar, botryoidal, pleomorphic type의 4 종류가 있으며 embryonal type이 제일 흔하다. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)의 표준 치료지침에 의하면 병변의 완전절제가 중요한 치료방침으로 되어 있으나 두경부에 발생한 병변은 수술 후 치명적인 후유증을 남기거나 절제가 불가능한 경우가 많으므로 항암치료와 방사선치료가 많은 환자에서 최초치료로 선택되고 있다.

5) Dermatofibrosarcoma protuberans

국소병변은 공격적인 행태를 보이지만 전이는 전혀 하지 않는 것으로 알려져 있으며 수술적 절제 후 변연에 종양이

남아있지 않은 경우 100%의 5년 생존율을 보고하고 있다 (Mark et al 1993).

6) Fibrosarcoma

섬유육종 역시 수술적 절제가 주요 치료원칙이며 절제변연의 상태와 조직학적 등급에 따라 방사선 및 항암치료를 병행할 수 있다.

7) Leiomyosarcoma

수술적 절제가 치료원칙이지만 국소재발이 매우 흔하며, 원격전이를 잘하는 high-grade의 병변이므로 추가적인 방사선 또는 항암치료가 필요하다.

8) Synovial sarcoma

비교적 드문 두경부 육종으로 수술이 일차적인 치료이고 원격전이가 많아 방사선치료나 항암화학요법을 추천하고 있다.

2. Irradiation

일반적으로 육종은 방사선 치료에 저항성이 있는 것이 알려져 있으나 방사선치료는 여전히 연부조직육종의 수술 후 국소 재발을 막기 위한 추가적인 치료로 인정되어 왔다. Strander 등의 고찰에 의하면 사지에 발생한 연부조직육종에 대한 수술 후 방사선치료가 국소 완치율을 90%이상으로 개선시킨다고 하였으나 두경부 육종에 대해서는 일부 보고만 있을 뿐 수술 후 방사선치료의 효과에 대한 명확한 증거는 없는 실정이다.

The major indications for post-operative radiotherapy

1. high-grade lesions and /or positive surgical margins
2. lesions larger than 5 cm and / or recurrent lesions

상피세포암종 등 다른 암들과 다른 두경부육종의 방사선 치료원칙은 1) 임파선 전이가 흔하지 않으므로 선택적 경부 방사선치료를 하지 않는 것과, 2) 종양의 등급과 크기에 따라 방사선 조사량을 조절하여 수술부위를 포함하여 충분한 영역을 치료하는 것이다. 방사선 조사량은 사지의 육종과 크게 다르지 않아서 일반적으로 low-grade인 경우 6,000cGy, high-grade의 경우 6,500cGy 정도이며 절제변연에 종양이 있을 경우 500~1,000cGy를 추가하여 7,500cGy를 넘지 않도록 한다.

수술전 방사선 치료는 수술적 절제 후 종양의 등급과 변연에 대한 조직학적 진단을 어렵게 하여 추후 치료방침의 결정을 어렵게 하고 합병증의 빈도를 높이므로 종괴의 크기가 커서 수술적으로 완전절제가 불가능한 것이 명백하여 그 크기를 줄이고자 하는 경우를 제외하고는 시행하지 않는 것이 좋은 것으로 알려져 있다. 그러나, 최근 O'sullivan 등은 40명의 두경부 연부조직육종 환자를 대상으로 수술 전 저

단위 방사선치료(50Gy in 2-Gy fractions)가 사지 등 다른 부위의 육종보다 좋은 효과가 있으며 수술 후 방사선치료에 비해 방사선 조사량을 줄일 수 있는 장점이 있다고 보고하여 수술 전 방사선치료의 효용에 대한 논란이 있다.

3. Chemotherapy

소아의 횡문근육종(rhabdomyosarcoma)은 두경부에 호발하는 육종으로 항암치료에 잘 듣는 것으로 알려져있다. Vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide, doxorubicin을 포함한 병합요법이 사용되어지고 있으며 조직학적 분류에 따라 그 강도가 결정되어진다. Ewing sarcoma 역시 비슷한 조합의 항암치료가 효과적이라고 알려져 있다.

사지(extremity)에 발생한 골육종(osteosarcoma)의 경우 여러 연구를 통하여 항암치료가 미세원격전이(distant micrometastases)를 치료하여 생존율을 증가시키는 것으로 증명되어 있다. 주로 cisplatin, adriamycin, methotrexate, ifosfamide 단일요법으로 사용되며 bleomycin, cyclophosphamide, dactinomycin를 병용하기도 한다. 그러나, 두경부에 발생하는 골육종, 특히 하악에 발생하는 경우는 원격전이가 매우 드물고 주로 국소 재발이 문제가 되며 사지에 발생한 경우보다 항암치료에 저항성이 있는 것으로 알려져 있어 수술적 절제가 불가능한 전이성 병변, 두개저 병변, 조직학적으로 악성도가 높은 경우에 국한하여 항암치료가 적용되고 있다.

그 외의 두경부 육종에 대한 항암치료의 효과는 아직 명확히 규정되지 않았다. 대개 조직학적으로 동일한 사지의 육종에 쓰이는 방식으로 적용되며 두경부 연부조직 육종은 사지에 발생한 경우와 동등한 항암치료 반응을 보인다. 가장 기본이 되는 항암제는 adriamycin이며 연부조직 육종의 국소치료(local control)에 도움이 된다. 따라서 두경부의 high-grade soft tissue sarcoma에서는 방사선치료와 마찬가지로 수술 후 추가적인 항암치료가 적응증이 될 것이다. 혈관육종(angiosarcoma)의 경우 완전절제를 하기 어려울 때가 많으므로 수술전 종양의 크기를 줄이기 위한 neoadjuvant chemotherapy가 시행되기도 한다.

예 후

두경부 육종은 다양한 종류와 개별적인 치료방식으로 인해 치료결과 및 예후에 대한 표준화된 분석이 쉽지 않다. 대부분의 연구에서 보고하는 두경부육종의 5년 생존율은 사지에서 발생하는 육종에 비해 낮은 49%에서 55% 정도이다. 두경부 육종은 경부 림프절 전이가 흔하지 않으므로 국

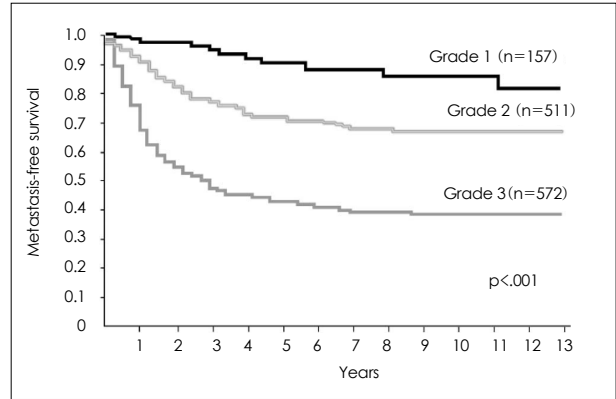


Fig. 1. Kaplan-Meier metastasis-free survival curves for grade in 1240 adult patients with localized soft tissue sarcoma (from the French Sarcoma Group data base).

소치료(local control)와 원격 전이 여부가 예후를 결정하게 된다.

여러 문헌에서 보고하는 예후를 결정하는 인자는 다음과 같다.

- High histologic grade
- Positive surgical margin
- Distant metastasis
- Size (diameter > 5cm)
- Local extension to skin, bone or neurovascular structures

Kraus 등은 육종의 조직학적 분류에 따라 low-grade인 경우 88%, high-grade인 경우 60%의 local control을, 또한 절제변연(surgical margin status)이 negative인 경우 88%, positive이거나 가까운 경우 52%의 local control을 보고하고 있으며 여러 문헌들에서 종양의 grade와 절제변연을 국소치료 및 예후에 중요한 인자로 말하고 있다. 종양의 크기에 대해서는 견해가 엇갈리고 있으나 크기가 큰 육종의 국소치료율이 유의하게 낮다는 보고가 많다. Tran 등과 Weber 등에 의하면 폐로의 원격전이가 가장 흔하며 tumor grade가 높을수록, 원발부위에서 재발하거나 치료에 반응이 나쁜 경우 원격전이의 위험이 높다고 하였다. Tumor grade가 높을수록 local control이 낮고 원격전이가 많이 발생하므로 가장 의미있는 단일 예후인자는 tumor grade가 될 것이다(Fig. 1).

Zagars 등은 40년간 1031명의 연부조직육종 환자 가운데 재발한 402명을 분석하였는데, 재발 후 평균 생존기간은 21개월이었으며, 최초 종양의 grade, 종양의 크기(>5 cm), 재발하기까지의 기간(≤12개월), 항암치료를 했던 경우, 원격전이를 동반하여 재발한 경우, 두경부 육종인 경우를 나

쁜 예후인자로 보고하였다. 5년, 10년 생존율(disease-specific survival)은 각각 25%, 19%였으며, 이들 중 두경부 육종 환자 34명은 16%, 8%의 생존율을 보였다.

References

- 1) Aust MR, Olsen KD, Lewis JE, et al: *Angiosarcomas of the head and neck: clinical and pathologic characteristics. Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106:943-951
- 2) Aust MR, Olsen KD, Lewis JE, et al: *Angiosarcomas of the head and neck: clinical and pathologic characteristics. Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106:943-951
- 3) Barnes L, Kanbour A: *Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck. A report of 12 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114:1149-1156
- 4) Daw NC, Mahmoud HH, Meyer WH, et al: *Bone sarcomas of the head and neck in children: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Cancer.* 2000;88:2172-2180
- 5) Fagundes HM, Lai PP, Dehner LP, et al: *Postoperative radiotherapy for malignant fibrous histiocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:615-619
- 6) Goepfert H, Raymond K, Spires JR, et al: *Osteosarcoma of the Head and Neck. Cancer Bulletin.* 1990;42:347-354
- 7) Ha PK, Eisele DW, Frassica FJ, et al: *Osteosarcoma of the head and neck: a review of the Johns Hopkins experience. Laryngoscope.* 1999;109:964-969
- 8) Ha PK, Eisele DW, Frassica FJ, et al: *Osteosarcoma of the head and neck: a review of the Johns Hopkins experience. Laryngoscope.* 1999;109:964-969
- 9) Kraus D, Harrison L, O'Malley B: *Soft tissue and bone sarcomas of the head and neck. In Head and Neck Cancer, a Multidisciplinary Approach. Edited by Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. Philadelphia: Lippincott-Raven;1999. p:871-895*
- 10) Kraus DH: *Sarcomas of the head and neck. Curr Oncol Rep.* 2002 Jan;4 (1):68-75. Review
- 11) Mark RJ, Poen JC, Tran LM, et al: *Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. Cancer.* 1996;77:2400-2406
- 12) Morrison WH, Byers RM, Garden AS, et al: *Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: a therapeutic dilemma. Cancer.* 1995;76:319-327
- 13) Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, et al: *Prognostic factors in angiosarcoma: a multivariate analysis of 55 cases. J Surg Oncol.* 1996;61:170-176
- 14) Oda D, Bavisotto LM, Schmidt RA, et al: *Head and neck osteosarcoma at the University of Washington. Head Neck.* 1997;19:513-523
- 15) Panje WR, Moran WJ, Bostwick DG, et al: *Angiosarcoma of the head and neck: review of 11 cases. Laryngoscope.* 1986;96:1381-1384