

연부조직 육종의 수술후 방사선치료

가톨릭대학교 의과대학 정형외과학 교실, 치료방사선과*

박원종 · 장주해 · 강용구 · 송석환 · 문명상 · 김정만
우영균 · 이승구 · 김형민 · 김연실* · 장지영* · 윤세철*

— Abstract —

Postoperative Radiation for Soft Tissue Sarcoma

Won-Jong Bahk, M.D., Ju-Hai Chang, M.D., Yong-Koo Kang, M.D.,
Seok-Whan Song, M.D., Hyoung-Min Kim, M.D., Young-Kyun Woo, M.D.,
Seung-Koo Lee, M.D., Jung-Man Kim, M.D., Myung-Sang Moon, M.D.,
Yun-Sil Kim, M.D.*, Jee-Young Chang, M.D.*, Se-Chul Yoon, M.D.*

*Department of Orthopaedic Surgery and Radiation Therapy**
Catholic University Medical College

To evaluate the role of radiation and chemotherapy after limb-saving operation in the management of soft tissue sarcoma, the authors analysed retrospectively 33 patients treated in department of Orthopaedic Surgery and Radiation Therapy, Catholic University Medical College, in terms of survival rate, local recurrence rate and prognostic factors. There were 16 males and 17 females. The age distribution ranged from 16 to 81 years with mean age of 48. The follow-up period ranged from 2 to 10 years with average of 5.5 years. The histologic diagnoses were 9 liposarcoma(27.2%), 8 malignant fibrohistiocytoma(24.2%), 7 unclassifiable(21.2%), 3 rhabdomyosarcoma(9.1%), 2 malignant schwannoma, 2 synovial sarcoma, and 2 fibrosarcoma(6.1%) in orders. While marginal and intralesional margins were gained in 24 patients(72.7%), wide and radical margins were obtained only in 9 patients(27.3%). On postoperative 3 weeks, local irradiation of 5000-7000 cGy was delivered to all patients by shrinking field technique for 5-8 weeks. Of 33 patients, 16(45.5%) patients were received adjuvant chemotherapy in combination of adriamycin, cyclophosphamide & vincristine, or VP16 & ifosfamide based on histologic type and obtained surgical margin. The survival rates by direct

* 통신저자 : 박 원 종
인천시 북구 부평동 665
가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 정형외과

method at 2 years and 5 years were 58% and 37% respectively. Local recurrences occurred in 15 patients(45.5%) at average 16 months after operation. Survival rates at 2 years and 5 years were 37% and 22% in case of intralesional and manginal excision, 75% and 47% in case of wide and radical excision respectively with statistical signifiacne($p<0.05$). They were 25% and 17% in the presence of local recurrence, 67% and 42% in the absence of local recurrence respectively with statistical significance($p<0.05$). Even though there was no statistical correlation between survival rate and tumor size($p>0.05$), the authors considered tumor size as a significant prognostic factors as well as surgical margin and the presence of local recurrence

Key Words : Soft tissue sarcoma, Postoperative irradiation, Surgical margin

서 론

연부조직육종은 간엽세포에서 기인하는 비교적 드문 악성종양으로, 60%가량이 사지에 발생한다. 이는 서서히 발병하며 교원조직과 근육계조직에의해 가려져 상당한 크기가 되어야 발견되는 경우가 자주 있으며 임상적으로 다루기가 쉽지않은 질환이다.

전통적으로 연부조직육종의 치료는 수술적 절제였으며, 국소 재발율은 절제범위에 좌우되어 단순절제 후에는 42%-93%로 매우 높게^{1,2,9}, 절단 후에는 0-21%로 매우 낮게^{9,18,22,23} 보고되어 있다.

방사선치료는 연부조직육종이 상당히 진행된 경우나, 수술이 불가능하거나, 수술후 국소재발, 혹은 원격전이를 한 경우에 고식적 수단으로 시행하여 왔다. 최근 여러 저자들의 사지의 기능을 보존하는 수술적 치료후 고선량의 방사선을 조사하여 국소재발을 감소시킬 수 있다는 보고들에 근거하여 수술전후의 방사선치료가 보편화 되고 있다.^{13,18,27,30}

저자들은 연부조직육종의 국소재발 및 생존율과 이에 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위하여 수술 후에 방사선 치료만 한 환자와 항암화학요법을 병행한 환자 33명을 대상으로 후향적 분석을 하여 그 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1983년 3월부터 1992년 12월까지 가톨릭대학교 의과대학 정형외과 및 치료방사선과에서 수술적치료 후 방사선치료만 받았거나, 방사선치료와 항암화학

요법을 병행한 환자 33명을 대상으로 하였으며, 추시기간은 최단 2년, 최장 10년으로 평균 5.5년이었다.

2. 환자의 특성

1) 성비 및 연령

남자가 16명, 여자가 17명 이었고, 연령분포는 16세부터 81세로 평균 48세였으며, 30대와 40대가 21례 (47%)로 높은 분포를 보였다.

2) 병리 조직학적 유형에 따른 분포 (Table 1)

지방육종 9례 (27.3%), 악성섬유종 6례 (18.2%), 횡문근육종 3례 (9.1%), 섬유육종 2례, 악성신경섬유종 및 활액막육종 2례 (6.1%) 등의 순이었다.

3) 발생부위 (Table 1)

하지가 15례 (45.5%), 상지가 11례 (33.3%), 복막후강이 7례 (21.2%) 순이었다.

Table 1. Histologic Pattern & Distribution of Soft Tissue Sarcoma

	Lower ext.	Upper ext.	Retroperitoneum	Total
Liposarcoma	3	2	4	9
MFH	5	3		8
Rhabdomyosarcoma	1	2		3
Fibrosarcoma	1	1		2
Malig. Schwannoma	1	1		2
Synovial sarcoma	1	1		2
Unclassifiable	3	1	3	7
Total	15	11	7	33

3. 치료방법

1) 수술

2명(6.1%)에서 근치적 절제술, 7명(21.2%)에서 광범위 절제술, 21명(63.6%)에서 병소변연부 절제술을 시행하였으며, 나머지 3명(9.1%)에서는 병소내 절제술을 시행하였다.

2) 수술후 방사선치료 및 항암화학요법

수술후 3주경부터 5-8주동안 5000-7000 cGy를 shrinking field technique으로 중앙구획내에 조사하였고, 이중 16명(45.5%)에서 수술후 adriamycin + cyclophosphamide + vincristine조합 혹은 VP16 + ifosfamide조합으로 항암화학요법을 병행하였다.

4. 관찰방법 및 통계방법

direct method에 의해 산출한 2년 및 5년 생존율과 국소재발을, 수술시의 절제연 및 수술시 측정된 종양의 크기 사이의 통계학적 상관관계를 알아보기 위하여 log rank test를 이용하여 p value를 구하였다.

결 과

1. 국소재발율

1) 기간

33명중 15명에서 국소재발이 나타나 45.5%의 빈도를 보였으며, 방사선치료 후 재발기간은 4개월-63개월로 평균 16개월 이었다. 1년 이내 재발한 경우가 2례(13.3%), 1-2년 사이가 9례(60.0%), 3년-5년 사이가 3례(20.0%), 5년 이상이 1례(6.7%)였다 (Table 2).

Table 2. The Period until Local Recurrence

	No. of Cases
1년 이하	2
2년	9
3년	1
4년	1
5년	1
5년이상	1
Total	15

2) 수술 범위

근치적 절제를 시행한 2명에서는 국소재발이 없었으며, 광범위절제는 7명중 2명(28.6%)에서, 병소변연부 절제는 21명중 11명(52.3%)에서, 병소내 절제는 3명중 2명(66.7%)에서 국소재발을 보였다 (Table 3).

Table 3. Local Control by Surgical Procedure

Surgical margin	local recurrence	percentage
Intralesional	2 out of 3	66.7%
Marginal	11 out of 21	52.3%
Wide	2 out of 7	28.6%
Radical	0 out of 2	0%
Total	15 out of 33	45.5%

3) 발생부위

하지 15명중 7명(46.7%), 상지 11명중 5명(45.5%), 복막후강 7명중 3명(42.9%)에서 국소재발을 보였다.

4) 항암화학요법 병행 여부

수술후 방사선치료만 시행한 17명중 7명(41.2%)에서, 항암화학요법을 병행한 16명중 8명(50.0%)에서 국소재발을 보였다.

2. 원격전이

33명중 22명(66.7%)에서 원격전이를 일으켰으며, 전이부위는 폐 10례(30.3%), 다발성 8례(24.2%), 림프선 2례(6.1%), 간 2례(6.1%) 순이었다. 하지 15명중 11명(73.3%)에서, 상지 11명중 5명(45.5%)에서, 복막후강 7명중 6명(85.7%)에서 발생하였다.

3. 생존율

전체 환자의 2년생존율은 58%, 5년생존율 37%였다. 국소재발을 하였던 경우의 2년 생존율은 25%, 5년 생존율은 17%였으며, 국소재발을 하지 않았던 경우는 각각 67%와 42%로 국소재발여부에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하였다 ($p < 0.05$) (Table 4).

종양의 직경이 2.5cm이하인 경우 2년 생존율이 85%, 10cm 이하인 경우 60.5%, 15cm이하인 경우 17%, 그리고 15cm이상인 경우에는 0%였으나,

종양의 직경에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다($p>0.05$) (Table 5).

Table 4. Survival Rate, Local Recurrence and Surgical Margin

	2 year survival	5 year survival
overall	58%	37%
local recurrence		
+	25%	17%
-	67%	42%
Surgical margin		
radical & wide	75%	47%
marginal & intralesional	37%	22%

Table 5. 2 year survival rate and tumor size

Tumor Size(cm)	No. of Patients	2 Year Survival Rate
< 2.5	3	85%
2.5 - 5.0	5	63%
5.0 - 10	8	58%
10 - 15	10	17%
> 15	7	0%

고 찰

연부조직육종은 치료가 어려운 악성질환으로, 절단이나 관절이단이 가장 안전한 절제면을 얻을 수 있는 방법이다. 그러나 근치적 절제 후에도 국소재발율이 12-20%로^{18, 22)}, 절단술 후의 0-21%^{9, 18, 22, 23)}와 큰 차이가 없고 사지의 기능을 보존할 수 있으므로 더 바람직하다.

방사선 조사가 종양을 위축시킨다는 보고들은 있었으나^{8, 15, 16, 20, 30)}, 연부조직육종의 radiosensitivity에 대해서는 예견할 수 없다고 알려져왔다²¹⁾. 그러나 최근 20년간 수술 전·후의 보조요법으로서의 방사선 치료에 대한 관심이 증가되어, 많은 저자들은 정상조직의 제거를 최소화하고 국소재발율을 감소시키며 기능을 유지하기 위하여 고식적 수술후 방사선치료를 시행하여 10%내외의 국소재발율을 보고하였으며^{14, 26, 27)}, 이는 radical surgery후의 국소재발율(14-17%)^{22, 23)}과 비슷하다. 저자들의 경우 전체적인 국소재발율이 45.5%로 높았으나, 광범위 절제 및 근치적 절제 후에 22.2%, 병소변연부 절제 후에

52.3%, 병소내 절제후에 66.7%로 광범위 절제면 이상을 얻은 경우에는 다른 저자들의 좋은 결과와 비슷하였으나^{6, 14, 26, 27)}, 절제범위가 부적절했던 경우에는 수술후 방사선치료 및 항암화학요법에도 불구하고 높은 국소재발율을 보였다. Lindberg등¹⁴⁾은 overall local control rate가 80%이고 하지에서 보다 상지에서 더 높다고 보고 하였으나, 저자들의 경우 하지에서와 하지에서 별 차이를 보이지 않았다.

적절한 local control에도 불구하고 50%에서 원격전이를 하므로, 정상 조직에는 커다란 피해를 주지 않고 국소재발 및 원격전이를 줄여 생존율을 높이기 위한 방사선치료와 항암화학요법의 병행은 실험적으로 효과 있는 것으로 밝혀졌으나, 임상적인 역할에 대해서는 논란이 많다. 1984년 National Institute of Health Consensus Conference에서 보조적인 항암화학요법의 효과는 향후 전향적인 임상연구를 통하여 결정해야 한다고 결론지었다¹²⁾. 저자들의 경우 항암화학요법을 병행한 경우 50.0%에서, 병행하지 않은 경우 41.2%에서 국소재발율을 보여 항암화학요법을 병행한 경우 국소재발율이 오히려 높았다. 이는 수술시 얻은 절제면이 부적절하여 방사선치료와 항암화학요법을 병행한 경우가 많았기 때문인 것으로 생각된다.

여러저자들이 국소재발이 있던 환자에서 원격전이가 많은 이유를 국소재발에 기인하는 가에 관하여 의문을 가져왔으며^{10, 17, 21, 24)}, Gustafson^{10, 11)} 등은 부적절한 절제면을 얻은 환자에서 국소재발의 위험이 증가되므로 원격전이가 흔하나 국소재발과 원격전이 사이의 인과관계를 찾아볼 수 없었다고 보고하였다. 또한 사지의 절단 후에 국소재발은 적지만 생존율이 고식적 수술후에 비해 별로 좋지 않은 것은 수술적 치료와 예후사이의 관계에는 selection bias가 일부 영향을 미칠 것으로 생각하였으며, Collin등²⁾과 Tsujimoto등²⁸⁾은 고위험도의 절제면(high-risk surgical margin)은 크고 깊이 위치한 종양환자에서, 작고 피하층에 위치한 종양의 환자에서 보다 흔하고 그 자체가 나쁜 예후를 갖는다고 하였다. 저자들의 경우는 66.7%에서 원격전이를 하였으며, 하지의 경우 73.3%에서, 상지의 경우 45.5%에서, 복막후강 85.7%에서 나타나 하지와 복막후강 연부조직육종에서 많이 나타났다. 그러나 하지와 상지의 국소재발율에는 차이가 없으나 원격전이는 하지에서

더 많이 나타났고, 복막후강의 경우는 국소재발율은 사지에 비하여 별차이가 없었으나 원격전이는 가장 많이 나타나, 국소재발과 원격전이의 상관관계는 찾을 수 없었다. 림프선 전이는 6.1%에서 발생하여, Weingrad등²⁹⁾과 Leibel등의 5%¹³⁾, Memorial Hospital의 5%²²⁾, 그리고 M.D. Anderson Hospital의 2.5%¹⁴⁾와 비슷하였으며, 따라서 저자들은 선택적인 임파선 절제나 예방적인 방사선조사는 불필요하다는 이들의 의견에 동의한다.

전체 환자의 2년 생존율은 58%, 5년 생존율은 37%였으며, 이는 Shiu등의 5년 생존률 58%²²⁾, Simon등의 62%²⁹⁾, Lindberg등의 69%¹⁴⁾, Leibel 등의 68%¹³⁾에 비해 상당히 낮은 것이다. 한편 국소재발을 하였던 경우의 2년 생존율은 25%, 5년 생존율은 17%였으며, 국소재발을 하지않았던 경우는 각각 67%와 42%로 국소재발여부에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하였고($p < 0.05$), 병소내 절제와 병소변연부 절제 후의 2년 생존율은 37%, 5년 생존율은 22%였으며, 광범위 절제와 근치적 절제 후에는 각각 75%와 45%로 수술시 얻은 절제연에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$). 따라서 생존율이 낮은 것은 33명의 환자 중 24명(72.7%)에서 부적절한 절제연을 얻어 국소재발이 많았던 것에 기인하는 것이며, 수술시의 절제연과 국소재발유무가 생존율에 커다란 영향을 미치는 중요한 인자로 사료되었다.

종양의 크기는 국소재발과 원격전이를 결정하는 중요한 인자중의 하나로 알려져 있으며⁴⁾, Suit등²⁵⁾은 종양의 크기에 따라 원격전이가 급격히 증가한다고 하였다. 저자들의 경우도 통계학적으로 유의하지는 않았지만($p > 0.05$) 종양의 크기와 생존율 사이에 밀접한 관계가 있어, 15cm이상인 경우에는 예후가 극히 불량하였다. 따라서 수술시 얻은 절제연과 국소재발유무가 생존율에 영향을 미치는 매우 중요한 인자이고 최소한 광범위 절제연 이상을 얻어야만 생존율을 높일수 있을 것이며, 통계학적 의의는 없었으나 종양의 크기도 생존율에 영향을 미치는 중요한 인자중의 하나로 사료되었다.

결 론

저자들은 1983년 3월부터 1992년 12월까지 가톨릭

대학교 의과대학 정형외과 및 치료방사선과에서 수술적 치료 후 방사선 치료, 혹은 항암화학요법을 병행한 연부조직 육종 환자 33명을 대상으로 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 지방육종 9례, 악성섬유종 6례, 황문근육종 3례, 섬유육종, 악성신경섬유종 및 활액막육종 2례 등의 순이었으며, 발생부위는 하지가 15례, 상지가 11례, 그리고 복막후강이 7례였다.

2. 전체적인 국소재발율은 45.5%였으며, 광범위 절제 및 근치적 절제 후에 22.2%, 병소변연부 절제 후에 52.3%, 병소부 절제 후에 66.7%로 수술시 얻은 절제연에 따라 큰 차이를 보였으며, 수술후 방사선치료만 시행한 경우에는 41.2%, 항암화학요법을 병행한 경우에는 50.0%였다.

3. 원격전이는 66.7%에서 발생하였으며, 전이부위는 폐, 다발성, 림프선 및 간등의 순이었다.

4. 전체환자의 2년생존율은 58%, 5년생존율은 37%였다. 국소재발을 하였던 경우의 2년생존율은 25%, 5년생존율은 17%였으며, 국소재발을 하지않았던 경우는 각각 67%와 42%로 국소재발여부에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$). 종양의 병소내 절제와 병소변연부 절제 후의 2년 생존율은 37%, 5년 생존율은 22%였으며, 광범위 절제와 근치적 절제 후에는 각각 75%와 45%로 수술시 얻은 절제연에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$) 직경이 2.5cm이하인 경우 2년 생존율이 85%, 10cm이하인 경우 60.5%, 15cm이하인 경우 17%, 15cm이상인 경우에는 0%였으나, 종양의 직경에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다($p > 0.05$).

이상의 결과로 보아 수술시 얻은 절제연, 국소재발유무가 생존율에 영향을 미치는 중요한 인자이며, 종양의 크기도 생존율에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Cadman NL, Soule EH and Kelly PJ : Synovial sarcoma : An analysis of 134 tumors. *Cancer*, 5:613-627, 1976.
- 2) Cantin J, McNeer GP, Chu F and Booher RJ : The problem of local recurrence after treatment

- of soft tissue sarcoma. *Ann Surg*, 168:47-53, 1968.
- 3) **Collin C, Godbold J, Hajdu S and Brennan :** Localized extremity soft tissue sarcoma : an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol*, 5:601-612, 1987.
 - 4) **Yang JC, Glastein EJ, Rosenberg SA and Antman KH :** Sarcomas of soft tissues. In : DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA ed. *Cancer:Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co : 1450-1452, 1993.
 - 5) **Edland Rw :** Liposarcoma : A retrospective study of fifteen cases, a review of the literature and a discussion of radiosensitivity. *Am J Roentgenol*, 103:778-791, 1968.
 - 6) **Eilber FR, Mirra JJ, Gantt TT, Weisenburger T and Morton DL :** Is amputation necessary for sarcomas? A seven-year experience with limb salvage. *Ann Surg*, 192:431-438, 1982.
 - 7) **Enneking WF, Spanier SS and Malawer MM :** The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer*, 47:1005-, 1981.
 - 8) **Friedman M and Eagan JW :** Irradiation of liposarcoma. *Acta Radiol*, 54:225-239, 1960.
 - 9) **Gerner RE, Moore GE and Pickren JW :** Soft tissue sarcoma. *Ann Surg*, 181:803-808, 1975.
 - 10) **Gustafson P, Rooser B and Rydholm A :** Is local recurrence of minor importance for metastasis in soft tissue sarcomas? *Cancer*, 67:2083-2086, 1991.
 - 11) **Gustafson P and Rydholm A :** Selection bias in treatment of soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg*, 74-B:501-503, 1992.
 - 12) **Lawrence W :** Concensus conference : Limb sparing treatment of adult soft tissue sarcomas and osteosarcomas. *JAMA*, 254:1791-1794, 1985.
 - 13) **Leibel SA, Tranbaugh RF, Wara WM, Beckstead JH, Bovill EG and Phillips TL :** Soft tissue sarcoma of the extremities : Survival patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compared to surgery alone. *Cancer*, 50:1076-1083, 1982.
 - 14) **Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM and Barkely HT :** Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcoma. *Cancer*, 47:2391-2397, 1981.
 - 15) **McNeer GP, Cantin J, Chu F and Nickson JJ :** Effectiveness of radiation therapy in the management of sarcoma of the soft somatic tissues. *Cancer*, 22:391-397, 1968.
 - 16) **Perry H and Chu FCH :** Radiation therapy in the palliative management of soft tissue sarcoma. *Cancer*, 15:179-183, 1962.
 - 17) **Potter DA, Kinsella T and Galtstein E :** High grade soft sarcomas of the extremity. *Cancer*, 58:190-205, 1986.
 - 18) **Rosenberg SA and Glastein EJ :** Perspectives on the role of surgery and radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremities. *Semin Oncol*, 8:190-200, 1981.
 - 19) **Russel WO, Kohen J, Enzinger F, Hadju SI, Heise H, Martin RG, Meissner W, Miller WT, Schmitz RL and Suit HD :** A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer*, 40:1562-1570, 1977.
 - 20) **Scanlon PW :** Split-dose radiotherapy for radioresistant bone and soft tissue sarcoma : Ten year's experience. *AM J Roentgenol*, 114:544-552, 1972.
 - 21) **Shiu MH, Castro EB, Hadju SI and Fortner JG :** Surgical treatment of 197 soft tissue sarcomas of the lower extremity. *Ann Surg*, 182:597-602, 1975.
 - 22) **Shiu MH and Hajdu SE :** Management of soft tissue sarcoma of the extremity. *Semin Oncol*, 8:172-179, 1981.
 - 23) **Simon MA and Enneking WF :** The management of soft tissue sarcoma of the extremity. *J Bone Joint Surg*, 58:317-321, 1976.
 - 24) **Stotter AT, A'Hern RP and Fisher C :** The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer*, 65:1119-1129, 1990.
 - 25) **Suit HD, Mankin HJ and Wood WC :**

- Treatment of the patient with stage Mo soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*, 6:854-862, 1988.
- 26) **Suit HD and Russel WO** : Soft part tumors. *Cancer*, 39:830-846, 1977.
- 27) **Suit HD, Russel WO and Martin RG** : Sarcoma of soft tissue : Clinical and histopathological parameters and response to treatment. *Cancer*, 5:1478-1483, 1975.
- 28) **TsujimotoM, Aozasa K and Ueda T** : Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Cancer*, 62:994-998, 1988.
- 29) **Weingrad DN and Rosenberg SA** : Early lymphatic spread of osteogenic and soft tissue sarcoma. *Surgery*, 84:231-240, 1978.
- 30) **Windeyer B, Dische S and Mansfield CM** : The place of radiotherapy in the management of fibrosarcoma of the soft tissues. *Clin Radiol*, 17:32-40, 1966.