

유잉 육종의 치료에서 수술의 역할

원자력병원 정형외과

전대근 · 이종석 · 김석준 · 박현수 · 장진대 · 이수용*

— Abstract —

Role of Surgery in Ewing's Sarcoma Treatment

Dae Geun Jeon, Jong Seok Lee, Sug Jun Kim,
Hyun Soo Park, Jin Dae Jang and Soo Yong Lee

Department of Orthopedic Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

The traditional methodology in Ewing's sarcoma was chemotherapy and radiotherapy. Recently surgery is reemerging as an important therapeutic tool and some paper report increased survival with it. The purpose of this nonrandomized study is to evaluate our result of Ewing's sarcoma with surgery, retrospectively.

We experienced 30 cases for seven years and among them 6 were extraskeletal. In location, axial was 10 cases and peripheral was 20. By Enneking's classification, stage IIB was 26 cases and IIIB was 4. Eighteen patients took operation, chemotherapy and/or radiotherapy, and remaining twelve took chemotherapy and/or radiotherapy only. Type of operation was limb salvage in 16 cases and amputation 2. Average dosage of radiation was 45.1Gy. Six kinds of chemotherapeutic regimen were used, but among them main protocols were Ifosfamide-Adriamycin(17 cases) and IESS(Cytoxan, Adriamycin, Methotrexate, Vincristine:8 cases). Complications were as follows. In operation group, there were 3 local recurrence and one case of nonunion. In nonoperated group, one local recurrence and one pancytopenia resulting in death. Average follow up was 29.7 months. Kaplan-Meier's ten year actuarial survival rate for the whole 30 cases was 26.8%. Significant difference in survival exists between central and peripheral lesions($p=0.05$, by log rank test). Types of chemotherapy and surgery itself showed no significance. But surgery is important in function and local control. More intensive chemotherapeutic regimen to prevent distant metastasis and combined surgery and radiotherapy may be needed in Ewing's sarcoma.

Key Words : Ewing's sarcoma, Surgery, Survival

* 통신저자 : 이 수 용
서울시 노원구 공릉2동 215-4
원자력병원 정형외과

서 론

유잉 육종은 원격전이가 치료실패의 주된 원인이나 원발부위 치료에 수술의 역할은 매우 크다. 원발병소에 대한 전통적인 치료는 방사선으로 국소부위에는 어느정도 효과가 있었으나 대부분의 환자는 2년내에 원격전이로 사망하게 되는 것이 보통이었으며, 수술은 사지에 생긴 것 중 방사선치료가 불가능할 정도로 크거나 병적골절을 동반했을 때에 국한되었고, 주로 절단술이었다. 그러나 복합 화학요법의 도입으로 무병생존율이 증가하였으며, 반응이 있는 경우 원발병소가 사지구제술을 할 수 있을 정도로 감소하므로 방사선요법, 수술, 화학요법을 병행하는 추세이다.

저자들은 30례의 유잉 육종에서 수술적 요법과 종양의 국소적 치료결과 및 장기적 예후와의 관계를 분석하여 그 결과를 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1985년 3월부터 1994년 9월까지 원자력병원 정형외과에서 치료한 사지와 체간에 발생한 유잉육종 환자중 치료 시작일을 기준으로 1년 이상 추시가 가능한 30례를 대상으로 하였다. 치료 방법은 수술, 방사선, 화학요법의 복합치료이나 본 재료는 후향적 분석이므로 초기와 후기증례의 수술적응증 및 방법이 달랐다. 초기 일부 증례는 사지에 생긴 것도 수술적 요법에 대한 개념 부족으로 방사선 및 화학요법만을 시행하였고 후기에는 술전치료에 반응하지 않아 신경 및 혈관을 살릴 수 없을 경우에는 절단술을, 체간에 위치하여 수술적 절제가 힘들거나 충분한 절제연을 얻을 수 없을 경우는 방사선과 화학요

법만을 시행하였다. 수술, 화학요법, 방사선요법을 모두 시행한 것이 8례, 화학요법과 수술만을 한 것이 10례, 방사선요법과 화학요법을 병행한 것이 10례, 화학요법만을 한 것이 2례였다(Table 1).

병기 결정을 위해 단순 방사선 사진, 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 골주사, 병변부위의 단층촬영이나 자기공명영상 검사를 술전화학요법을 위해 필요한 혈액학적 검사를 시행하였다.

병기는 Enneking의 분류를, 기능평가는 MSTS 기준을², 생존율은 Kaplan-Meier법³을, 군간 비교는 long-rank 검사를, 술전 화학요법이나 방사선요법에 대한 반응정도 판정은 임상적 종괴 및 통증의 감소와 CT나 MRI상 종괴의 축소 유무로 판정하였다.

1) 환자의 특성

남자가 17명 여자가 13명이며 평균연령은 29.5세 (9-46)였다. 원발부위는 골반부가 7례, 대퇴골이 6례, 상완골이 4례, 족부, 견갑골, 요골, 척추, 하퇴가 각각 2례, 서혜부, 견관절부, 배부가 각 1례였다. 골성 유잉 육종이 24례, 골외성이 6례였다. Stage는 IIB가 26례, IIIB가 4례였다.

2) 수술적 요법

18례 중 사지구제술이 14례, 단순절제가 2례, 절단술이 2례였다. 절제연은 근치적 절제가 2례, 광범위 13례, 변연부 절제가 2례, 병소내 절제가 1례였다.

사지구제술 후 재건술의 방법은 절제 후 비골이식술 2례, 자가골 열처리 후 재삽입술 4례, 골수강 내 고정술과 골시멘트를 이용한 관절 성형술이 2례, 관절고정술이 1례였다. 나머지 5례중 3례는 견갑골 절제후 재건술을 시행하지 않았으며, 2례는 하퇴와 서혜부 종괴만 절제하였다.

Table 1. Treatment Modalities in Ewing's sarcoma

	Extremities	Trunk or Pelvis	Total
Surg. + Chemo. + RT	5	3	8
Surg. + Chemo.	9	1	10
Chemo. + RT	3	7	10
Chemo.	1	1	2
Total	18	12	30

* Surg.:surgery, Chemo.:chemotherapy, RT:radiotherapy

3) 방사선요법

원발병소부위에 술전 방사선요법을 18례에서 시행 하였으며, 평균 조사량은 45.1Gy(13-60)였다. 방사선요법만을 시행한 예는 없었다.

4) 화학요법

30례 전부에서 술전 화학요법을 시작하였으나 술후 화학요법까지 끝낸 것은 수술한 18례 중 15례였다. 수술 후 화학요법을 시행하지 않은 3례 중 1례는 골반골에 생긴 것으로 술후 2개월만에 골전이가 발생하여 환자가 치료를 포기하였으며, 2례는 수술 후 화학요법을 거부하였다. 나머지 12례 중 6례는 원발부위의(요추 2례, 골반골 4례) 수술적 절제가 불가능하여, 2례는 내원시 이미 stage III로, 4례는 술전 화학요법에 반응이 좋지 않았거나 반응은 좋았으나 원발병소의 위치상(종골) 절단술을 권하였으나 거부하여 방사선 치료를 하였다.

술전 화학요법에 사용된 약제의 종류는 IFO, ADR(Ifosfamide:9g/M², Adriamycin:60mg/M²)가 16례, IESS(Cytoxan:1200mg/M², Adriamycin:30mg/M², Methotrexate:18mg/M², Vincristine:1.5mg/M²)가 9례, VAC(Vincristine:1.0mg/M², Actinomycin-D:600mg/M², Cyto-xan:150mg/M²)이 3례, CYVADIC(Cytoxan:500mg/M², Vincristine:1.0mg/M², Adriamycin:50mg/M², Dacarbazine:250mg/M²)이 1례, VIP(VP-16:75mg/M², Ifosfamide:1g/M², Cis-platin:20mg/M²)가 1례였다. 술후 화학요법을 끝낸 예는 총 15례로 술전에 CYVADIC과 VIP를 한 2례와 IFO, ADR을 투여한 16례 중 13례였으며 이중 1례는 술전화학요법에 반응이 불량하여 술후에는 VIP로 전환하였다. IESS와 VAC을 사용한 12례는 모두 술전 화학요법만을 시행하였다. 술전화학요법은 2회를 시행한 후 수술하고 다시 4회를 투여하는 것을 원칙으로 하였으나 반응이 안 좋거나 stage III인 경우 화학요법을 좀 더 연장하였다.

결과

1) 종양학적 결과

평균 추시기간은 29.5개월(12-127)이었으며, 최종추시상 지속적 무병생존이 9례, 무병상태 생존이 2례, 유병생존이 3례, 질병으로 인한 사망이 16례였

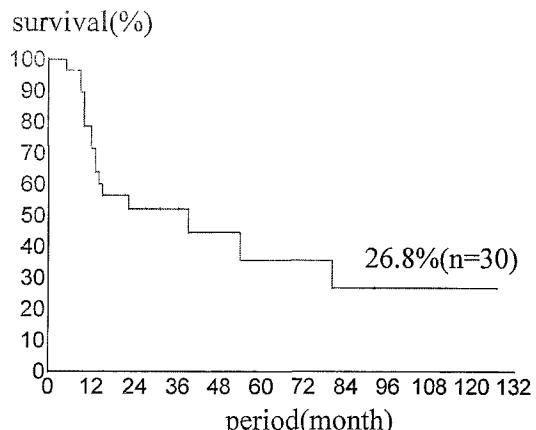


Fig. 1. 10-year actuarial survival rate for Ewing's sarcoma

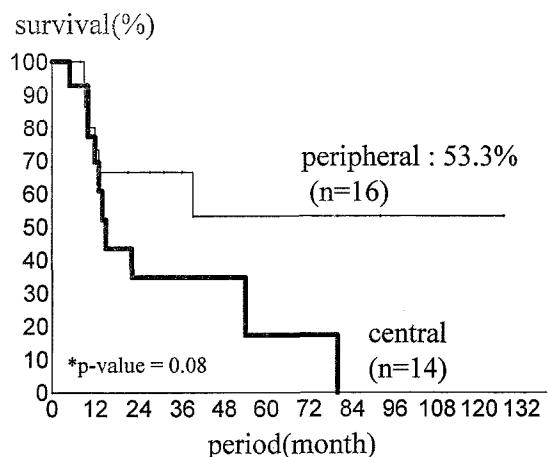


Fig. 2. Survival rate in central and peripheral groups

다. Kaplan-Meier법에 의한 30례 전부의 5년 실제생존율은 35.0%, 10년 실제생존율은 26.8%였다 (Fig. 1). 수술을 받은 18례는 최종 추시상 지속적 무병상태가 9례, 질병으로 인한 사망이 8례, 전이병 소 제거 후 무병상태 생존이 1례였으며 5년 실제생존율은 50.7%이었다. 수술을 받지 않은 12례 중 내원시 stage III였던 3례를 제외한 9례는 최종 추시상 지속적 무병생존은 없었으며, 질병으로 인한 사망이 6례, 유병상태 생존이 2례, 무병상태 생존이 1례였으며 5년 실제생존율은 13.3%였다.

원발병소를 사지와 체간으로 나누어 분석시 사지가 16례, 체간이 14례였으며 7년 실제생존율이 전자는 53.3% 후자는 0%였으며 log-rank검사상 유

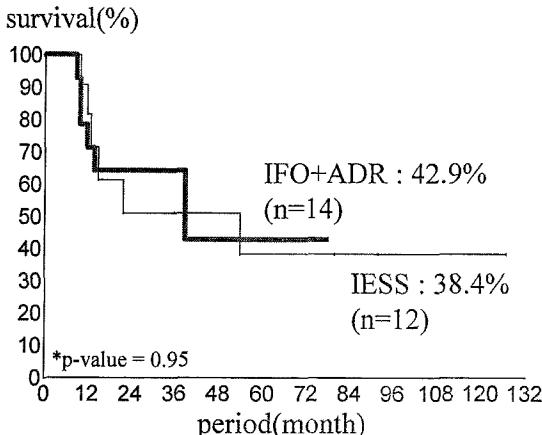


Fig. 3. Survival rate in IFO+ADR and IESE groups

의하였다(Fig. 2).

주로 사용된 IFO, ADR와 IESE-1의 5년 생존율은 각각 42.9%, 38.4%였으며 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

원격 전이는 20례였으며, 폐가 15례(4례는 골전이와 연부조직 전이 병발), 골이 4례, 국소 임파선이 1례였다. 진단일로부터 평균 전이 기간은 14.1개월이었다. 전이병소에 대한 치료는 화학요법을 다시 시작한 것이 3례, 방사선치료와 화학요법의 병행이 1례, 방사선치료만 한 것이 1례, 폐전이 병소 제거술이 2례였다.

2) 기능적 결과

수술한 18례중 사지구제술은 16례였으며 그중 기능적으로 중요한 부위를 절제 후 재건한 예는 10례였다. 상완골 유인육종 4례는 절제 후 골수강내 고정물과 골시멘트나 자가골 열처리후 재삽입술을 사용하여 정상적인 수부와 주관절 기능을 유지할 수 있었으나 견관절의 외전과 전굴기능은 미약하였다. 요골은 비골을 이식하여, 골반골 및 대퇴골은 열처리한 자가골과 인공관절을 조합하여 양호이상의 결과를 얻을 수 있었다. 견갑골 절제후에는 재건술 없이도 일상 생활에 별로 불편이 없었다.

3) 합병증

합병증은 모두 6례로 국소재발이 4례, 불유합, 범혈구 감소증이 각 1례씩이었다. 국소재발한 4례 중 3례는 수술한 경우였고, 나머지 1례는 화학요법과 방사선 치료만 한 것이었다. 술후 국소재발한 3례의 절

제연은 병소내 절제가 1례, 변연부절제가 2례였다. 국소재발의 치료는 재절제술이 1례, 절단술이 1례, 방사선요법과 화학요법만 한 것이 각각 1례였다.

불유합된 1례는 자가골 열처리 후 재삽입한 예로 골이식술 후 6개월만에 불유합 소견을 얻을 수 있었다. 항암 화학요법 후 심한 골수기능억제가 발생한 1례는 사망하였다.

고 칠

1960년대까지는 유인육종의 치료로 방사선요법 혹은 외과적 절제만을 사용하였는 바 5년 생존율은 10%내외였고, 대부분의 환자는 원격 전이로 2년이내에 사망하였으나⁹⁾ 항암화학요법의 도입으로 전이를 어느 정도 억제할 수 있게되어 생존율이 높아지는 중요한 계기가 되었다. 그러므로 현재의 치료방침은 복합화학요법과 방사선요법으로 질병의 관해를 유도한 후 수술로 원발병소를 제거하고 전이를 막기 위해 지속적인 화학요법을 유지하는 추세이다.

생존율이 높아진 것은 사실이나 환자를 장기간 추시해 보면 5년 이후에도 재발이 나타나며 이것은 화학요법에 반응하지 않거나 분화가 매우 느린 세포가 존재하는 것으로 생각된다. IESE-1은 여러 가지 화학요법을 무작위로, 원발병소와 폐에는 예방적 방사선요법을 시행하여 4가지 약제(vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide, adramycin)를 사용한 군에서 5년 무병생존율을 65%, 3가지 약제군(adriamycin 제외)에서 28%, 3가지 약제에 예방적 흉부 방사선 치료를 추가한 군에서 53%를 보고하였다. Bacci¹⁰⁾ 4가지 약제를 쓴 경우 예후가 양호하다고 하였다. 본원의 생존율은 3가지 약제를 쓴 경우와 거의 일치하며 최근에는 술전에 IFO(9g/m²), ADR(60mg/m²)를 술전 2회 술후 4회 시행 후 VAC을 6회 추가하는 방침과 단일 약제로 IFO(14g/m²)과 ADR(90mg/m²)을 번갈아가며 술전 및 술후에 투여하는 것을 시도중이며 전자는 지속적인 복합화학요법의 효과를 후자는 dose-intensity의 효과를 분석하기 위함이다.

원발병소의 수술적 제거가 생존율에 미치는 영향은 아직 확실하지 않으나 국소 재발 감소에는 유의한 효과가 있으며¹¹⁾, 절제시 술전 화학요법과 방사선 치료후에 종양세포의 생존유무를 판단할 수 있

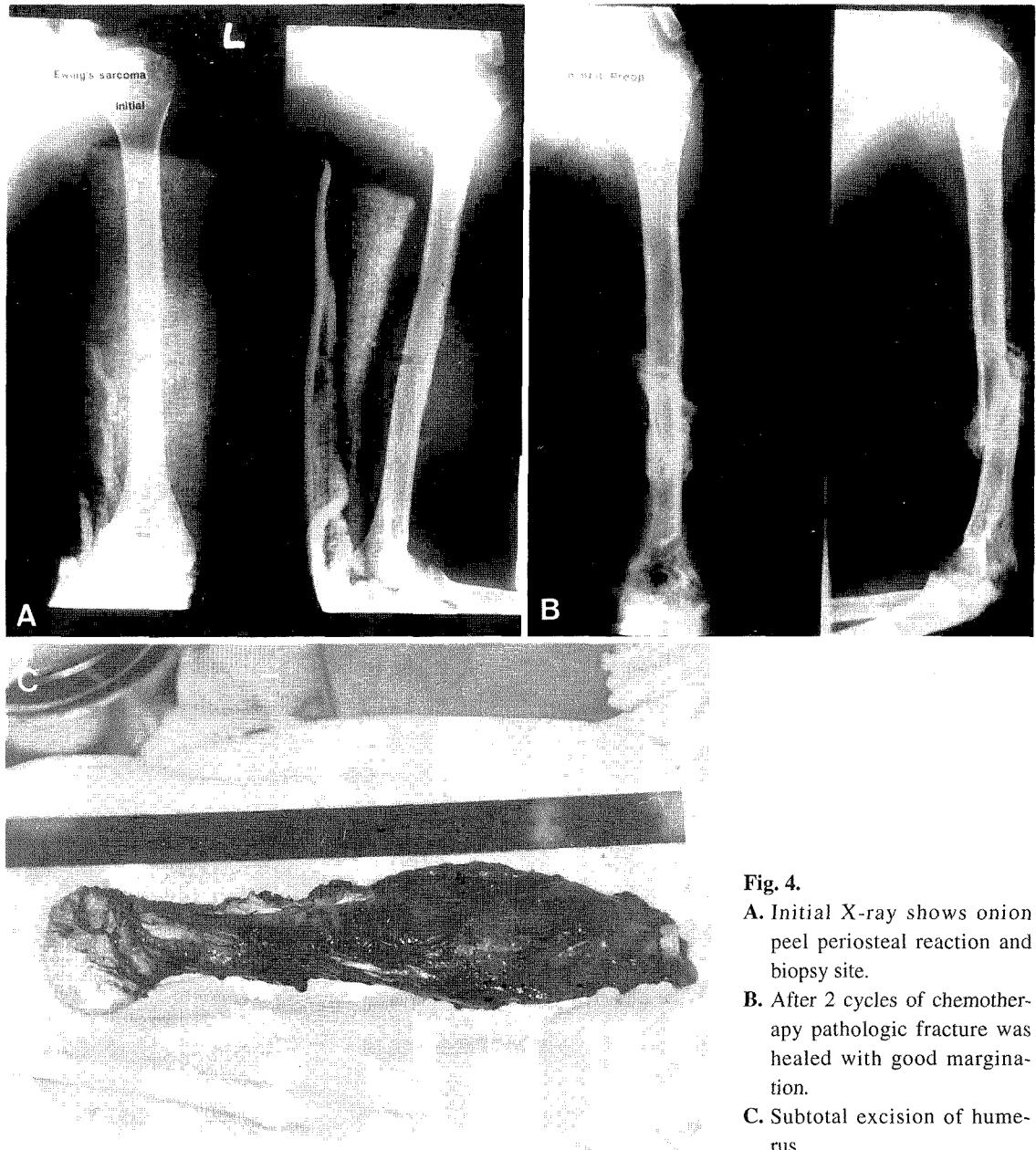


Fig. 4.

- A. Initial X-ray shows onion peel periosteal reaction and biopsy site.
- B. After 2 cycles of chemotherapy pathologic fracture was healed with good margination.
- C. Subtotal excision of humerus.

다. 이런 경우 골육종의 병리학적 반응도 개념을 적 용할 수 있으며 이것은 술후 화학요법의 기준으로 삼을 수도 있다. 저자에 따라서는 술전 약물치료에 완전히 반응하지 않고 남아있는 원발부위의 종양세 포가 지속적으로 작용하여 전이를 용이하게 한다고 생각하여 원발병소를 수술적으로 제거하면 생존율에 도움이 된다고 하는 견해도 있다⁷. 본원의 치료경험

으로는 항암화학요법에 반응하지 않은 원발병소를 제거하여 생존율 자체를 높이기는 힘드나 국소적인 재발감소나 기능유지에는 의미가 있다고 생각된다

그러나 수술적 제거는 항상 고려대상이며 원발병 소가 늑골이나 비골같이 절제 후 기능적 손실이 거의 없는 부위나 현재의 재건술식으로 기능을 어느정도 유지할 수 있는 사지의 장골은 수술하는 것이 국



Fig. 4.

- D. Reconstruction of humerus with low-heat treated autogenous bone and Neer prosthesis.
- E. Postoperative X-ray shows good alignment.
- F. At postoperative 6 months his abduction was 60 degrees with good elbow and hand function.

소재발 및 병적골절 방지로 환자의 삶의 질에 도움이 된다. 저자들도 술전 약물치료 도중 상완골의 병적골절을 경험하였으며 과거의 개념으로는 절단술이 원칙이나 외고정으로 유지하면서 약물치료를 끝내고 절제 후 재건술을 하여 현재는 재발없이 만족할 만한 기능을 유지하고 있다(Fig. 4).

체중부하 관절이 아닌 상지와 달리 하지는 가능하면 골수강 내고정을 사용하는 것이 좋으며 근위 대퇴골에 발생하여 고관절을 희생해야 할 경우 종양 인공관절이 가장 이상적이나 경제적 문제나 폐전이가 의심스러울 때는 고관절 재수술용 반치환술 내고정물과 열처리한 자기골이나 동종골을 조합하여 사용하는 방법도 있다(Fig. 5). 견갑골은 전절제 후에도 기능상

별 문제 없었으나 골반골과 척추는 가장 문제되는 부위이다. 저자들은 요추에 발생한 2례 모두 항암화학요법과 방사선치료만을 하였고, 골반골은 7례 중 2례만 수술하였으며 그 이유로는 초기에 내골반골 절제술에 대한 개념부족으로 후사반부 절단술을 권유하였으나 환자가 거부하였다. 골반골의 유인육종은 치험례가 적어 단정하기는 힘드나 임상적으로 발견시에 이미 큰 종괴를 형성하여 국소재발이 문제가 되기 전에 조기에 전이가 나타나는 것으로 생각된다.

수술시에도 충분한 절제연을 얻기 힘들어 수술이 환자에게 기능이나 국소재발이란 점에서 어느정도 도움이 될지 회의적인 견해가 많았으나 최근 술전 집중적인 화학요법과 방사선요법 후 수술하여 희망

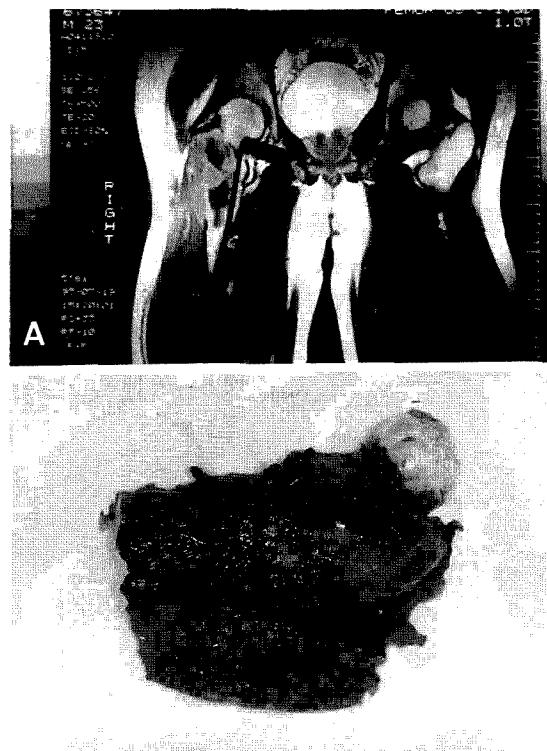


Fig. 5. A. Initial MRI shows bony lesion of proximal femur with extraosseous mass.
B. Excision of proximal femur and surrounding muscles.



Fig. 5. C. Heat treated bone incorporating long stem for revision and nylon mesh for soft tissue reattachment.
D. Postoperative X-ray shows good alignment and intramedullary bone cement for stability.

적인 결과들을 보고하고 있다³⁾.

타 문헌의 보고와 달리 본원의 증례 중 수술한 예에서 국소재발이 3례로 비수술군에서 1례보다 많은 이유는 1) 비수술군에 stage III와 풀반골과 척추가 많아 국소재발이 문제되기 전에 환자가 사망하였고, 2) 술전 화학요법에 잘 반응하지 않았음에도 사지구제술을 위하여 절제연을 회생한 결과이다(변연절제 2례). 그러므로 반응도가 높지 않다고 생각되면 좀 더 집중적인 술전화학요법을 한 후 수술을 하거나, 이렇게 해도 충분한 절제연을 얻을 수 없으면 절단술을 하는 것이 타당하다고 생각된다.

유잉육종의 예후 결정인자로는 종양의 크기, 원발병소의 위치, 진단시 전이의 유무, 연령, 백혈구 수치, 술전화학요법에 대한 반응도, 종양의 조직학적 아분류 등이 논의 된다.

종양의 크기에 대해 European Cooperative Ewing's Sarcoma Study(CESS 81)은⁵⁾ 100ml

를 기준으로, Hayes 등⁴⁾은 최대직경이 8cm을 기준으로 유의하다고 하였다.

원발병소의 위치는 무작위로 치료한 Intergroup Ewing's Sarcoma Study-1(IESS-1)에서 통계적으로 유의한 인자로 보고하였으며, 화학요법의 종류

에 관계없이 골반골이 예후가 가장 불량하다고 하였다. Bacci 등¹⁰도 골반골이 가장 나쁘다고 하였으며 본원의 결과도 일치한다.

Sailler 등¹⁰은 단변수 분석시 종양의 크기가 500ml를 기준으로 유의하나 다변수 분석시는 원발병소의 위치만, 즉 체간이 불량하다 하였다. 이것은 사지에 생기는 것이 크기가 작을 때 발견되기 쉬워 종양의 크기와 서로 선후를 따지기 힘들 것으로 생각된다.

진단시 전이 유무는 전이가 있는 경우 예후가 나쁠 것은 당연하나 최근 치료경험으로는 술전 화학요법에 반응이 좋을 경우 폐전이가 없어지는 경우도 있어 적극적인 치료여하에 따라 예후가 달라질 수도 있을 것으로 생각된다.

연령과 백혈구 수치에 대해 IESS-1에서는 나이가 어릴수록 예후가 좋고, Hayes 등⁴은 백혈구 숫자가 많은 것이 불량하다 하였으나 반대로 Bacci 등¹⁰은 두가지 다 전혀 의미없는 인자라 하였다.

술전 항암화학요법에 대한 조직학적 반응도의 의미는 아직 골육종에서 만큼 정립되지는 않은 개념이나 Picci 등⁸은 Grade III, II, I(no residual disease, microscopic, macroscopic disease)에서 각각의 5년 생존율이 90%, 53%, 32%로 유의한 결과를 보고하였고 저자들의 경우에도 술전화학요법에 잘 반응한 경우(병리상 양성 섬유조직으로 보고) 체간에 생긴 것임에도 45개월째 무병생존 중이다.

유잉육종의 아분류에 따라 다른 예후를 보인다는 견해도 있으나⁹ 아직은 의견제시 정도의 수준이며 여러 치료기관 간에 공동 연구를 통해 증례가 많아지고 장기추시가 이루어지면 토론대상이 될 것으로 생각된다.

결 론

저자들이 1985년 3월부터 1994년 9월까지 치료한 유잉육종 30례의 Kaplan-Meier법에 의한 실제생존율은 5년에 35.0%, 10년에 26.8%였으며, 원발병소의 위치상 체간과 사지간에는 유의한 차이가 있었으나($p<0.05$), 화학요법의 종류에는 차이가 없었다. 수술 자체는 환자의 생존율에 영향을 미치지 못하나, 국소치료와 기능면으로는 중요할 것으로 생각된다.

유잉육종의 생존율을 높이기 위해서는 집중적이고 지속적인 화학요법과, 방사선, 수술요법을 병행하여

야 하며, 치료 종결 5년 이후에도 재발이 많으므로 다른 육종에 비하여 보다 장기적이고 철저한 추시가 요구된다.

REFERENCES

- 1) Bacci G, Toni A, Maddeleina A, Manfrini M, Sudanese A, Ciaroni D, Boriani S, Emiliani E, and Campanacci M : Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer*, 63:1477-1486, 1989.
- 2) Enneking WF, Dunham WK, Gebhardt MC, Malawer M, Prichard DJ : A system for the evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop*, 286:241-246, 1993.
- 3) Frassica FJ, Prichard DJ, Schomberg PJ, Wold LE, and Sim FH : Ewing's sarcoma of the pelvis, *J Bone Joint Surg*, 75A:1457-1465, 1993.
- 4) Hayes FA, Thompson EI, Meyer WH, Kun L, Parham D, Rao B, Kumar M, Hancock M, Parvey L, Magil L, and Hustu HO : Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol*, 7:208-213, 1989.
- 5) Jurgens H, Exner U, Gadner H, Harms D, Michaelis J, Sauer R, Treuner J, Voute T, Winkellmann W, Winkler K, and Gobel U : Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone:A 6-year experience of a European cooperative trial. *Cancer*, 61:23-32, 1988.
- 6) Kaplan EL and Meier R : Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Sta Assoc*, 53:457-481, 1958.
- 7) O'Connnor MI and Prichard DJ : Ewing's sarcoma-prognostic factor, disease control, and reemerging role of surgical treatment. *Clin Orthop*, 262:78-87, 1991.
- 8) Picci P, Rougraff BT, Bacci G, Neff JR, Sangiorgi L, Cazzola A, Baldini L, Ferrari S, Mercuri M, and Ruggieri P : Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in non-metastatic Ewing's sarcoma of extremities. *J Clin Oncol*, 11:1763-1769, 1993.
- 9) Prichard DJ, Dahlin DC, Dauphine RT, Taylor WF, and Beabout JW : Ewing's sarcoma. A clinico-pathological and statistical analysis of patients surviving five years or longer. *J Bone Joint Surg*, 57A:10-16, 1975.

- 10) **Sailer SL, Harmon DC, Mankin HJ, Truman JT, Suit HD, and Phil D** : Ewing's sarcoma:Surgical resection as a prognostic factor. Int J Radiat Oncol Bio Phys, 15:43-52, 1988.
- 11) **Toni A, Neff JR, Saudanese A, Ciaroni D, Bacci G, Picci P, Barbieri E, Campanacci M, and Giunti A** : The role of surgical therapy in patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma of the limbs. *Clin Orthop*, 286:225-240, 1993.