

유상피 육종

원자력병원 정형외과, 해부병리과*

조완형 · 전대근 · 박종훈 · 송원석 · 이수용 · 고재수* · 고한상

목적: 유상피 육종은 매우 드물며 예후 예측이 힘든 육종이다. 본 연구는 병기, 잔존 종양의 유무, ezrin 발현과 유상피 육종의 임상 양상과의 관계를 분석하였다.

대상 및 방법: 23예를 대상으로 하였다. 전 예에서 수술을 시행하였으며 보조적 치료로 15예는 화학요법을, 6예는 방사선 치료를 하였다. 15예에서 면역조직화학 염색을 하였다. 분석한 인자는 병기, 보조적 요법, 국소 재발, 잔여 종양, 면역조직화학 결과, 절제연이었다.

결과: 15예의 병기 II 및 III 환자의 무병 생존율은 129개월에 47.4%, 8예의 병기 IV환자의 실질 생존율은 80개월에 37.5%였다. 재 절제한 병리 표본에 잔존 종양의 존재 유무가 무병생존에 유의한 인자였다($P=0.03$). 보조적 요법의 유무가 치료 결과와 상관은 없었다. 병기 IV와 국소 재발한 예에서 Ezrin 발현이 호발하는 경향이 있었다.

결론: 잔존 종양의 유무가 예후에 중요하였으며 보조적 치료는 결과에 영향을 미치지 못하였다. Ezrin 발현과 예후 사이의 상관 관계를 알기 위해 좀더 많은 증례 분석이 요구된다.

색인 단어: 유상피 육종, 생존율

서론

유상피 육종은 주로 젊은 사람의 사지에 호발하며 남자에게 더 흔하다. 병리학적으로 만성 염증성 반응, 괴사성 육아종, 혹은 편평상피암과 혼동되며 세포미세 구조 연구로도 아직 이 종양의 기원이 조기구 혹은 관절 세포, 아니면 전혀 다른 세포에서 유래한 것인지 밝혀지지 않고 있다. 상지에서 하지보다 흔히 발생하며 초기에는 다발성, 무통의 피부하 결절로 나타나나 진단 시점에 이르러서는 다발성 결절이나 일부에서는 궤양을 일으키는 양상을 보인다.

절제하여도 국소 재발이 흔하고 건막이나, 임파선 등을 통한 진행을 하는 양상을 보인다. 초기의 치료 성적은 100% 완치율을 보고한 곳도 있으나 후속된 연구는 치료 성적의 차이가 크다^{2,4,10,12,14}.

이와 같이 상피성 육종은 초기에는 진단 자체가 되지 않거나 비교적 양성 종양의 임상 경과를 보다가 결국 전이하여 사망에까지 이르는 육종임에도 불구하고 일차진료의 및 암 전문의도 본 질환을 매우 드물게 경험하므로 전반적인 치료개념을 가지고 있지 못한 실정이다.

현재 본 질환은 수술적인 치료 방법 이외에 항암

*통신저자: 전 대 근

서울특별시 노원구 공릉동 215-4

원자력병원 정형외과

Tel: 02) 970-1242, Fax: 02) 970-2427, E-mail: dgjeon@kcch.re.kr

화학요법이나 방사선 치료가 도움이 되지 않는 것으로 알려져 있으며 유일한 방법인 수술조차 변연부 절제, 광범위 절제, 근치적인 절제 사이의 치료 결과 차이를 제시하지 못하고 있다^{10,13,15,16)}. 국내에서 본 질환이 증례 수준 이상으로 보고된 적이 없으므로 본 연구는 본원의 한정된 증례에 대한 후향적인 연구를 통해 병기에 따른 생존율을 분석하는 것이 일차적인 목적이다.

또한 연부 조직 종양은 수술 전에 적절한 절제 계획이 없이 일차 치료기관에서 절제 후 종양 전문 치료기관에서 재절제를 받게 되는 일이 매우 흔하며 재절제 표본에서 잔존 종양세포의 유무가 예후에 중요한 인자로 알려져 있으므로^{3,5,7)} 이 사실이 상피성 육종에도 해당하는지를 분석하고자 하였다.

마지막으로 아직 정확한 병태생리가 밝혀져 있지 않은 본 종양이 최근에 전이에 관계하는 단백질로 알려져 있는 Ezrin을 발현하는지, 발현한다면 이 사실이 예후와 상관성은 어느 정도인지를 알아 보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1991년부터 2003년 사이에 본원에 내원한 환자 중 병기에 관계없이 유상피 육종으로 진단 후 수술적 치료를 시행한 23예를 대상으로 하였다. 평균 추시 기간은 31.4개월이었으며, 남자가 15예, 여자가 8예이었으며 평균 연령은 35세(2~64세)였다. 발생 부위는 상지가 13예로 수부 7예, 전완부 3예, 상완부 1예, 견갑부 2예였다. 하지는 4예로 족부 1예, 하퇴부 2예 및 대퇴부 1예였다. 그 외 서혜부 2예, 둔부 4예였다. 환자 분석 시점은 본원에 내원 당시를 기준으로 하여 병기, 잔존 종양의 유무를 결정하였다. 추시 시작점은 내원 전에 받은 수술 횟수에 관계없이 본원에서 수술 시점으로 정하였다.

16예가 본원 내원 전에 타원에서 절제한 병력이 있었으며 11예가 1회, 3예가 2회, 나머지 2예는 3회의 절제술을 받았다. 본원 내원 시점부터 3개월 이내에 타원에서 수술한 병력이 있으면서 본원 재절제 표본 상 현미경하 종양세포가 잔존할 경우 잔존 종양 양성으로 판정하였다.

수술적 절제연은 종양의 변연부에서 2 cm 이상 정상 조직을 포함한 경우에 광범위 절제연으로 판정하였으며 현미경 하에서 정상조직으로 싸여 있으나 경계부 조직 표본에 종양세포 침투가 확인된 경우는 변연부 절제연으로 판정하였다.

종양의 크기는 5 cm미만이 16예, 5 cm 이상이 12예였다. 종양의 위치는 심부 건막을 기준으로 하였으며 표층부가 5예, 심부에 위치한 경우가 18예였다. 병기분류기준은 AJCC 기준을 적용하였다. IIb가 11예, III가 4예, IV가 8예(IVa: 4예, IVb: 4예)였다.

2. 치료 방법

수술만 시행한 예는 8예였다. 나머지 15예는 항암 화학요법을 추가하였으며 그 중 5예는 방사선 치료를 추가하였다.

1) 수술적 치료

타원에서 일차적인 절제 후 본원에 내원 시 이학적 검사상 종괴 관찰 유무에 관계없이 부적절한 절제연을 얻은 것으로 판단하여 수술한 예는 재절제술로 정의하였다. 타원에서 일차적인 절제술을 받은 16예의 재절제술 대상 중 10예는 광범위 절제연을 얻는 종양 절제술만 하였다. 나머지 6예는 절단술을 하였으며 전사반부 절단술이 2예, 전완부 절단술이 1예, 나머지 3예는 ray 절단술이었다.

타원에서 수술한 병력이 없이 본원에 내원한 7례 모두에서 절제술을 하였으며 그 중 1예는 액와부 임파선 청소술도 병행하였다.

2) 항암화학요법

항암화학요법을 시행한 15예의 병기는 stage II가 7예, III이 3예, IV 5예였다. 12예는 계획된 6주기의 항암화학요법을 완료하였으며 나머지 3예는 3주기 이하만 시행하고 종료하였다. 투여한 화학요법 제제는 CYVADIC (Cyclophosphamide, Vincristin, Adrimycin, Dacarbazine)을 기본 방침으로 하고 환자의 적응도와 임상적인 반응에 따라 MAID (Mesna, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine)나 ifosfamide-cisplatin으로 변환하였다.

3) 방사선 요법

수부 및 족부보다 근위부 종양 4예와 수부 종양 1예는 항암화학요법에 방사선 치료를 추가 하였다. 방사선 조사량은 평균 35Gy였다.

3. 면역조직화학 염색

23예 중 15예에서 면역조직화학 염색을 하기에 적합한 종양조직 표본을 얻을 수 있었다. 종양을 대표할 수 있는 부분을 선택하여 원형질제기로 직경 3mm의 코어를 잘라서 tissue microarray 블록을 제작하였다. 면역조직 화학법은 통상적인 avidin-biotin complex (ABC) immunoperoxidase method를 이용하였다. Tissue microarray 블록을 4 μ m 두께로 박절하여 탈파라핀(deparaffin)화를 위해 xylene에 20분 이상 처리한 후, 100%, 95%, 90%, 80% ethanol에 순차적으로 처리하여 흡수(hydration)하였다. 5분간 수세 후, antigen retrieval을 위해 0.01M sodium citrate buffer에 넣고 microwave 처리하였다. Endogenous peroxidase를 차단하기 위해 3% H₂O₂에 30분간 처리하였다. 일차항체 Ezrin (mouse monoclonal antibody, Santa Cruz, CA)과 4 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 반응시켰다. PBS로 수세 후 이차항체로 biotinylated antibody와 실온에서 30분간 반응시키고 다시 PBS로 수세하였다. 그 후 DAB(3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride)로 실온에서 발색 시켰다. Meyer's hematoxylin으로 대조 염색하고 물로 수세하였다. 면역조직화학 표본의 판

독은 환자의 임상소견을 모르는 상태에서 한 명의 병리의사가 독립적으로 시행하였고, 발현정도는 염색성을 보이는 세포의 비율과 강도를 고려하여 음성과 양성으로 판정하였다(Fig. 1). 병리 슬라이드를 재검토하여 더 공격적인 성향을 보인다고 알려진 근위부형과 원위부형으로 나누어 예후와 비교하였다.

4. 통계 분석

생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며, 분석한 인자는 나이, 성별, 병기, 보조요법, 잔여 종양 유무 및 국소 재발이었다. 생존율 비교는 log-rank 방법을 사용하였으며 SPSS 통계 프로그램으로 분석하였다.

결 과

1. 생존율

초진 시 전이가 없었던 병기 II 및 III 환자 15예의 무병 생존율은 129개월에 47.4%였으며 8예의 병기 IV 환자의 실질 생존율은 80개월에 37.5%였다(Fig. 2).

2. 예후 인자

타원에서 절제한 병력이 있었던 16예 중 3예는 본원에 내원 시 이학적 검사 상 종괴를 형성하였다. 재 절제를 한 표본에서 7예는 잔존 종양이 확인되었으며 나머지 6예는 종양세포가 없었다. 잔존 종양세포

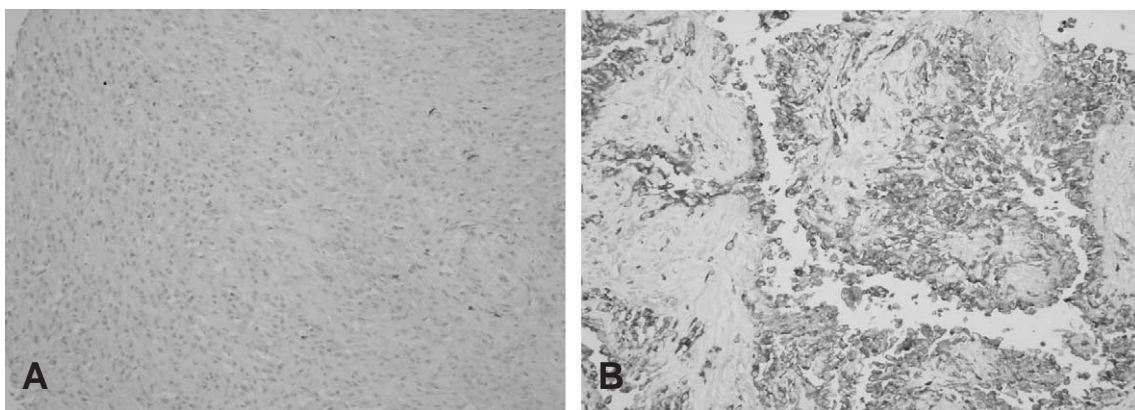


Fig. 1. Ezrin expression in epithelioid specimens (A) Ezrin-negative case (B) Ezrin-positive case.

가 없었던 6예와 나머지 10예 사이에 생존율의 차이가 있었다($P=0.03$)(Fig. 3). 초진 시 전이가 있었던 환자 8예와 전이가 없었던 15예 사이에 생존율의 차이는 없었다($P=0.09$). 내원 전에 절제한 병력이 있는 16예와 본원에서 치료를 시작한 7예 사이에 생존율의 차이는 없었다($P=0.64$)

항암화학요법, 방사선요법, 나이, 성별은 생존율에 유의한 인자가 아니었다.

3. 국소 재발

본원에서 수술 후 6예가 평균 9개월(3~15개월)에 재발하였다. 그 중 1예는 초진 시에 액와부 전이가 있었으나 나머지 5예 중 3예는 원격 전이를 동반하였다. 재발한 6예 전부 재수술을 하였으며 서혜부에 국소 재발한 1예는 재수술 후 20개월 현재까지 질병의 증거가 없는 상태이다. 초진시 액와부 전이 병소를 수술 후 국소 재발한 예는 전사반부 절단술 후 15개월에 폐전이로 사망하였다. 나머지 4예 중 2예는 1회 더 재발하여 재수술을 하였으며 2예는 재발이 지속되어 3회 더 수술하였다. 국소 재발한 6예 중 5예가 사망하였다.

4. 전이

초진 시 전이가 있었던 8예의 전이 병소는 폐가 4

예, 액와부가 3예, 서혜부가 1예였다. 최종 분석 시점 현재 폐전이, 액와부 전이, 서혜부 전이 각각 1예가 질병의 증거 없이 생존 중이다.

초진 시 전이가 없었던 15예 중 5예가 추시 도중 전이가 있었다. 전이 장소는 폐가 4예, 액와부가 1예였다. 폐전이 4예 모두 사망하였으며 액와부 전이 1예는 전이병소 제거 후 현재 질병의 증거 없이 생존 중이다.

5. 면역조직화학 염색 결과

Ezrin 염색을 시행한 15예 중 12예가 양성 반응을 보였다. 국소재발 한 6예 중 5예가 Ezrin 양성 반응을 보였다. 초진시 전이가 있었던 7예 중 6예가 Ezrin 양성 반응을 보였다. 양성 반응을 보인 12예 중 병기 III인 2예는 전이도 국소재발도 없었다. 음성 반응이었던 3예 중 1예가 국소 재발이 있었다. Ezrin 양성과 전이 및 국소 재발과는 통계적 상관관계가 없었다.

15예 중 8예는 근위부형이었고 7예는 원위부형이었다. 8예의 근위부형 중 7예가 Ezrin을 발현하였고 7예 전부 전이 혹은 국소 재발이 있었다. 원위부형 7예 중 5예가 Ezrin을 발현하였으며 그 중 4예가 전이를 하였다. 2예는 Ezrin 음성이었으나 원격 전이로 사망하였다.

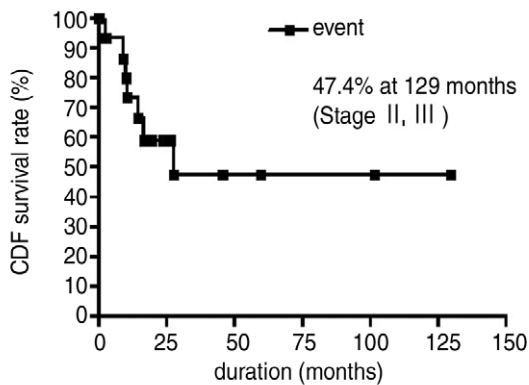


Fig. 2. The graph shows the continuous disease free survival of patients of epithelioid sarcoma.

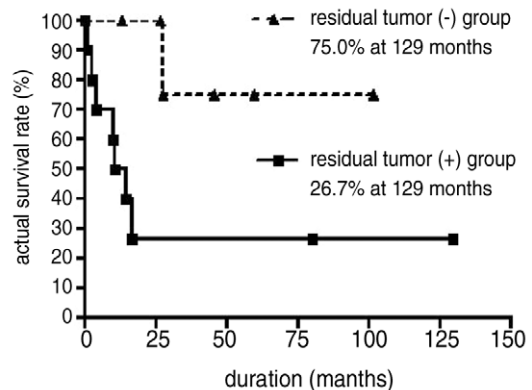


Fig. 3. The event free survival curve according to the existence of a residual tumor. The P value was 0.03 in the log rank test.

고 찰

유상피 육종이라는 병명은 Enzinger⁶⁾가 1970년 병리학적으로 만성 염증성 반응, 육아종, wart, 악성 섬유성 조직구종, 활액 육종, 편평세포암 등과 구별이 어려운 이들 종양에 대하여 처음으로 사용하였다.

유상피 육종은 초기에는 양성 종양의 전형적인 모습을 보이다가 급격히 전이를 하거나 장기간 진행을 하지 않다가 상당 기간 지난 후에 재발을 하는 예도 있는 등 다양한 임상 경과를 보이는 것이 특징이다. 국소 임파선 전이는 진단 시 병기 결정에 중요하므로 초음파 검사로 해당 림프절에 대한 검사가 필수적이다. 본 연구도 초진 시 이학적 검사와 초음파 검사를 병행하였으며 림프절 비대가 있으면 원발 병소와 같이 수술하였다. 그러나 림프절 비대가 없는 경우도 병기 결정을 위하여 수술을 하여야 하는지는 아직 논란이 있다^{10,11,15)}. Chase 등⁹⁾은 초기에 주로 전이되는 부위가 림프절이 48%, 폐가 25%로 보고하나 본 연구에 포함된 환자는 초진 시 전이가 확인된 장소와 추시 도중 전이 병소가 국소림프절보다는 폐가 많아서 초기에 원격 전이하는 양상이거나 국소 림프절 전이가 있는 데도 확인을 못했을 가능성도 있다고 생각된다.

장기적인 생존율은 저자들마다 많은 차이가 있다. 본 연구에서 초진 시 전이가 없었던 군의 10년 무병 생존율은 47%로 증례 수가 적고 치료방법이 표준화되어 있지 않은 문제점은 있으나 중간 정도 수준의 치료율로 생각된다. 그러나 초진 시에 원격 전이가 있었던 군의 5년 생존율이 38%이며 전이가 없었던 군과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는 것은 비교군 간의 증례 수 차이일 수도 있으나 이 육종의 임상적인 진행 과정을 간접적으로 나타낸다. 생존 곡선 상 두 군의 기울기가 비슷한 것이 전이가 없던 환자가 갑자기 공격적인 양상을 보이기도 하고 일단 전이가 진행된 환자도 상당기간 휴지기를 유지하는 임상 양상에 부합된다.

예후 인자는 성별, 종양의 크기, 종양의 깊이, 위치, 절제연, 병기가 중요하다고 하나 결과가 상이하여 좀더 표준화된 대단위 분석이 필요하다.

본 연구는 타원에서 절제 후 재 절제한 병리 표본 상 잔존 종양의 유무를 예후 인자로 분석하였다. 그

러나 타원에서 일차적인 절제를 한례 중에도 재발이나 전이가 발생하지 않은 경우가 많으므로 잔존 종양의 존재가 부적절한 절제연과 관련이 있다고 생각하기는 힘들며 종양 자체의 공격성이 높은 것이 이유가 아닌가 한다.

치료는 수술, 방사선 요법, 항암화학요법으로 나누어진다. 방사선 치료가 병리 검사 상 절제연이 부족한 경우 방사선 요법으로 재발율을 낮출 수 있다^{13,16)}고 하나 전이 양상 자체가 예측이 어려우며 국소부위와 해당되는 임파절 전체를 방사선 치료범위에 포함시킨다고 하여도 원격 전이를 방지할 수 있다는 증거도 없으며 예상되는 합병증이 매우 크므로 방사선 치료는 매우 제한적으로 적용해야 할 것으로 보인다.

항암화학요법은 전이율을 낮추기 위해 시도해 볼만한 방법이나 종양의 경과 자체가 지속적으로 증식하는 양상이 아니므로 적절한 시점을 선택하기 어려우며 일단 다발성 폐 전이를 형성하는 공격적인 양상으로 변환 이후에는 어떤 항암 요법 제재에도 반응하지 않으므로 현 시점에서는 효용성에 비해 환자의 부담만 증가시키는 것으로 생각된다.

수술적 절제는 현재 이 종양에서 유일한 효과적인 치료 방법이다. 국소 재발율이 매우 높고 주로 근위부에 발생하므로 초기에 광범위 절제술을 권하며, 재발 시에는 근치적 절제술 및 절단술도 하여야 한다고 주장한다^{2,4,10,12)}. 그러나 이런 양상을 보인다고 하여 무분별한 근치적 절제술이나 절단술을 시행하기에는 더 검증이 필요하다고 생각된다. 현재 선택할 수 있는 적절한 절제연은 환자의 기능적 결과 및 진행양상을 고려하여 5 cm 이상의 여유를 가지는 광범위 절제술이 합리적인 선택으로 생각된다.

최근에 도입된 면역조직화학 방법 중 Ezrin 발현 여부를 측정하여 골육종, 횡문근육종, 악성 흑색종 등의 종양에서 전이 가능성을 예측할 수 있다는 보고^{1,8,9)}를 근거로 본 연구에도 적용해 보았다. 국소 재발한 예와 초진 시 전이가 있었던 예가 Ezrin 발현율이 매우 높은 것이 관찰되었으나 문제점은 전이나 국소 재발이 없었던 군의 병리 조직 표본이 불충분하여 대조군의 Ezrin 발현 정도를 확인할 수 없었으므로 더 많은 증례를 포함한 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

잔존 종양의 유무가 예후에 중요하였으며 보조적 치료는 결과에 영향을 미치지 못하였다. Ezrin 발현과 예후 사이의 상관 관계를 알기 위해 좀더 많은 증례 분석이 요구된다.

REFERENCES

- 1) **Akisawa N, Nishimori I, Iwamura T, et al:** High levels of ezrin expressed by human pancreatic adenocarcinoma cell lines with high metastatic potential. *Biochem Biophys Res Commun*, 258: 395-400, 1999.
- 2) **Bos GD, Pritchard DJ, Reiman HM, Dobyns JH, Ilstrup DM and Landon GC:** Epithelioid sarcoma. An analysis of fifty-one cases. *J Bone Joint Surg Am*, 70(6): 862-870, 1988.
- 3) **Cho WH, Song WS, Park JH et al.:** The result of re-excision following unplanned excision of soft tissue sarcoma of the extremities. *J Korean Orthop Assoc*, 40:490-495,2005.
- 4) **Chase DR and Enzinger FM:** Epithelioid sarcoma. Diagnosis, prognostic indicators and treatment. *Am J Surg Pathol*. 9(4): 241-263, 1985.
- 5) **Davis AM, Kandel RA, Wunder JS, et al:** The impact of residual disease on local recurrence in patients treated by initial unplanned resection for soft tissue sarcoma of the extremity. *J Surg Oncol*, 66: 81-87, 1997.
- 6) **Enzinger FM:** Epithelioid sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer*, 26(5): 1029-1041, 1970.
- 7) **Giuliano AE and Eilber FR:** The rationale for planned reoperation after unplanned total excision of soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 3: 1344-1348, 1985.
- 8) **Khanna C, Wan X, Bose S, et al:** The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis. *Nat Med*, 10: 182-186, 2004.
- 9) **Makitie T, Carpen O, Vaheri A, and Kivela T:** Ezrin as a prognostic indicator and its relationship to tumor characteristics in uveal malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42: 2442-2449, 2001.
- 10) **Matsushita Y, Ahmed AR, Kawaguchi N, Matsumoto S and Manabe J:** Epithelioid sarcoma of the extremities: a dismal long-term outcome. *J Orthop Sci*, 7(4): 462-466, 2002.
- 11) **Prat J, Woodruff JM and Marcove RC:** Epithelioid sarcoma: an analysis of 22 cases indicating the prognostic significance of vascular invasion and regional lymph node metastasis. *Cancer*, 41(4): 1472-1487, 1978.
- 12) **Ross HM, Lewis JJ, Woodruff JM and Brennan MF:** Epithelioid sarcoma: clinical behavior and prognostic factors of survival. *Ann Surg Oncol*. 4(6): 491-495, 1997.
- 13) **Shimm DS and Suit HD:** Radiation therapy of epithelioid sarcoma. *Cancer*, 52(6): 1022-1025, 1983.
- 14) **Soule EH and Enriquez P:** Atypical fibrous histiocytoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant histiocytoma, and epithelioid sarcoma. A comparative study of 65 tumors. *Cancer*, 30(1): 128-143, 1972.
- 15) **Whitworth PW, Pollock RE, Mansfield PF, Couture J and Romsdahl MM:** Extremity epithelioid sarcoma. Amputation vs local resection. *Arch Surg*, 126(12): 1485-1489, 1991.
- 16) **Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al:** Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy; an analysis of 225 patients. *Cancer*, 97: 2530-2543, 2003.

Abstract

Epithelioid Sarcoma

**Wan-Hyeong Cho M.D., Dae-Geun Jeon M.D., Jong-Hoon Park, M.D.,
Soo-Yong Lee, M.D., Jae-Soo Koh M.D.*, Han-Sang Koh M.D.**

Department of Orthopedic Surgery, Department of Anatomic Pathology,
Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea*

Purpose: Epithelioid sarcoma is an obscure clinical entity. This study analyzes the correlation between the clinical course and the AJCC stage, presence of residual tumor and ezrin-expression.

Materials and Methods: Twenty-three cases of epithelioid sarcoma were eligible. All the cases had operation. Fifteen cases had systemic chemotherapy and 6 cases had adjuvant radiotherapy. Immunohistochemical analysis was done for 15 cases. Analyzed factors were initial stage, adjuvant treatment, local recurrence, residual tumor immunohistochemical results and surgical margin.

Results: The event free survival rate of 15 stage II, III cases was 47.4% at 129 months. The actual survival rate of 8 stage IV cases was 37.5% at 80 months. The presence of residual tumor tissue on re-excision specimen showed statistical significance on event free survival rate($P=0.03$). Adjuvant therapy showed no impact on outcome. The stage IV and locally recurrent cases had a positive relation with Ezrin-positivity.

Conclusion: Residual tumor showed correlation in the outcome of epithelioid sarcoma. Chemotherapy and radiation therapy did not affect the outcome. Further case collection and analysis is needed for the significance between Ezrin expression and clinical behavior.

Key Words: Epithelioid Sarcoma, Survival

Address reprint requests to

Dae-Geun Jeon, M.D.
Department of orthopedic surgery, Korea Cancer Center Hospital,
215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
TEL: 82-2-970-1242, Fax: 82-2-970-2427, E-mail: dgjeon@kcch.re.kr