

횡문근육종의 치료

원자력병원 정형외과

이종석* · 전대근 · 김석준 · 이수용 · 박현수

— Abstract —

Treatment of Rhabdomyosarcoma

Jong-Seok Lee, Dae-Geun Jeon, Sug-Jun Kim,
Soo-Yong Lee, Hyun-Soo Park

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

Twenty three rhabdomyosarcoma patients who were registered in Korea Cancer Center Hospital from Mar. 1985 to Apr. 1994 were analysed in the aspect of treatment and survival.

Thirteen cases were male and 10 female. Average age was 29.5 years(range 1 to 66). Locations of the tumor were as follows : 13 in lower extremity, 6 in upper extremity and 4 in trunk. According to the UICC classification, stage II b was 1 case, stage III a 4, stage III b 10, stage IV a 3 and stage IV b 5. In histological categories, embryonal rhabdomyosarcoma was 7 cases, alveolar 7, pleomorphic 7 and undetermined 2.

Average follow up period was 35.3 months(1 tk 7.5 years). Ten cases were continuous disease free, 3 no evidence of disease, 3 alive with disease and 7 died of disease at final follow up. Kaplan-Meier's actuarial 5-year survival rate was 60.3% and 5-year continuous disease free survival rate was 31.4%. Surgical margin was an important factor in local tumor control. Although there was no definite statistical significance, our results suggest chemotherapy and radiation therapy have meaningful roles in reducing local recurrence and improving survival.

Key Words : Rhabdomyosarcoma, Margin, Recurrence, Survival.

서 론

횡문근육종은 소아나 청소년기에 호발하는 연부조

직 악성종양의 하나이며 최근 보존적 수술, 화학요법, 방사선요법 등을 모두 사용하는 복합치료(multidisciplinary treatment)로 높은 완치율을 보고^{1,3,4,6,8-11)}하나 우리의 실정은 대부분 수술적

* 통신저자 : 이 종 석
서울 노원구 공릉동 215-4
원자력병원 정형외과

요법후에 추가하는 것이 고작이었다. 본원의 경우도 예외는 아니며 치료 방법의 선택에 있어 무원칙한 경우가 많았다. 본 논문은 복합치료후 생존율, 외과적 시기(stage)에 따른 생존율, 수술이 국소치료에 미치는 영향을 분석하였으며 이런 후향적 연구를 통하여 문제점을 발견하고 보다 합리적인 치료방침을 세우기 위해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1985년 3월부터 1994년 4월까지 본원에서 치료 받은 23명의 환자를 대상으로 하였으며 남자가 13례, 여자가 10례였다(Table 1).

연령은 평균 29.5세(최소 1세, 최고 66세)였다. 연령분포는 10세미만 2례, 10-20세가 7례, 20-30세 2례, 30-40세 4례, 40-50세 4례, 50-56세 3례,

60세 이상이 1례로, 10대가 비교적 많았다.

병리학적 분류는 배아성(embryonal)이 7례, 폐포성(alveolar) 7례, 다형태성(pleomorphic)이 7례, 분류가 확실하지 않은 것이 2례였다.

원발병소의 위치는 사지가 19례(상지 6례, 하지 13례), 체간이 4례였다. 2례를 제외하고는 모두 심부근막보다 심부에 위치하였다.

시기분류는 UICC 분류를 따랐으며 II b가 1례, III a가 4례, III b가 10례, IV a가 3례, IV b가 5례였다.

본원의 치료방침은 내원당시 타병원에서 이미 종양을 제거하여 임상적으로 잔여종괴가 없거나, 병소의 위치상 수술적 요법이 힘든 경우는 화학요법과 방사선치료를 시행하였고, 선행치료 없이 내원한 경우는 수술적 요법, 화학요법, 방사선치료를 병행하였다. 잔여종괴의 유무는 자기공명영상이나 초음파

Table 1. Patient characteristics.

Case No.	Age/Sex	Histology	Stage	Location	Treatment	Operation	Marg	Recur	Meta.	Status
1	12/F	embryonal	II b	thigh	OP/CH	EXC	W	-	-	CDF
2	51/F	embryonal	III a	arm	OP*	EXC*		+	-	AWD
3	12/M	embryonal	III a	hand	OP/CH	AMP	W	+	+	AWD
4	1/F	embryonal	III a	buttock	OP/CH/RT	EXC	W	-	-	CDF
5	53/F	pleomorphic	III a	lower leg	OP/CH/RT	EXC	W	-	-	CDF
6	66/F	alveolar	III b	trunk	CH/RT			-	-	NED
7	52/M	alveolar	III b	elbow	OP* EXC*			-	-	CDF
8	18/M	alveolar	III b	thigh	OP/CH/RT	AMP	W	-	-	CDF
9	3/F	alveolar	III b	forearm	OP*/CH/RT	EXC*		-	-	NED
10	22/F	alveolar	III b	thigh	OP*/CH/RT	EXC*		-	-	CDF
11	33/F	pleomorphic	III b	thigh	OP	AMP	W	-	-	CDF
12	30/M	pleomorphic	III b	thigh	OP/CH	EXC	W	-	-	CDF
13	42/M	pleomorphic	III b	trunk	OP/CH*	EXC	W	-	-	NED
14	46/M	undetermind	III b	buttock	OP/CH/RT	EXC	W	-	-	CDF
15	18/M	undetermind	III b	thigh	OP/RT	EXC	M	-	-	CDF
16	17/M	alveolar	IV a	arm	OP/CH	EXC	I	+	+	DOD
17	30/M	alveolar	IV a	lower leg	OP/CH	EXC	M	+	+	DOD
18	38/F	pleomorphic	IV a	buttock	OP	EXC	I	+	+	DOD
19	22/F	alveolar	IV b	thigh	OP*/CH*/RT	EXC*		-	+	DOD
20	18/M	alveolar	IV b	elbow	OP/CH	EXC	W	-	+	AWD
21	13/M	embryonal	IV b	thigh	OP/CH	EXC	W	-	+	DOD
22	40/M	pleomorphic	IV b	trunk	OP*	EXC*		-	+	DOD
23	45/M	pleomorphic	IV b	trunk	CH/RT			-	+	DOD

OP; operation, CH; chemotherapy, RT; adiation therapy, OP*;OP at other hospital, CH*;CH at other hospital, AMP;amputation, EXC;excision, W;wide, M;marginal, I; intralesional

검사로 판단하였다. 수술만 시행했던 환자가 5례, 수술 및 기타 보조요법(화학요법, 방사선요법)을 시행했던 경우 16례, 기타 보조요법만 시행했던 경우가 2례였다.

화학요법은 ifosfamide(IFO)+adriamycin(ADR)이 4례, IFO+cisplatin(CDDP) 3례, VAC(vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide)이나 VA가 4례, CYVADIC(cyclophosphamide, vincristine, actinomycin-D, dacarbazine)이 4례였다.

화학요법은 술전 2주기 술후 4주기로 총 6주기를 원칙으로 하였으며 이미 타원에서 수술적 요법을 받은 환자는 4주기만을 시행하였다.

방사선요법은 술후 화학요법과 병행 시행하였으며 술후 2주후부터 40+60Gy를 조사하였다.

생존율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 구하였으며 각군의 생존을 비교는 Log-rank 검사법을 사용하였다.

결 과

추시기간은 평균 35.3개월(최소 1년, 최대 7.5년)이었다.

1. 종양학적 결과

최종추시상 지속적 무병생존(continuous disease free, CDF)이 10례, 질병의 증거가 없는 것(no evidence of disease, NED)이 3례, 유병상태 생존(alive with disease, AWD)이 3례, 질병으로 인한 사망(died of disease, DOD)이 7례였다. 23례 전체의 5년 실질생존율(actuarial survival rate)은 60.3%였으며 지속적 무병생존율(continuous disease free survival)은 31.4%였다(Fig. 1).

시기에 따른 생존율상 Stage II, III는 CDF가 10례, NED 3례, AWD 2례였고 질병으로 인한 사망은 없었다. Stage IV는 8례중 AWD 1례외 나머지 7례가 42.2개월 이내에 전원 사망하였다. Stage II, III군의 5년 지속적 무병생존율은 54.4%로 Stage IV보다 훨씬 높았다($p=0.002$) (Fig. 2.)

2. 절제연과 국소재발

광범위이상 절제가 11례, 변연부 절제가 2례, 병

소내 절제가 2례였고 이중 국소 재발 예가 각각 1례, 1례, 2례로 국소 재발율은 9.1%, 50%, 100%였다.

3. 치료방침에 따른 결과

Stage II 및 III중 수술후 화학요법제를 투여한

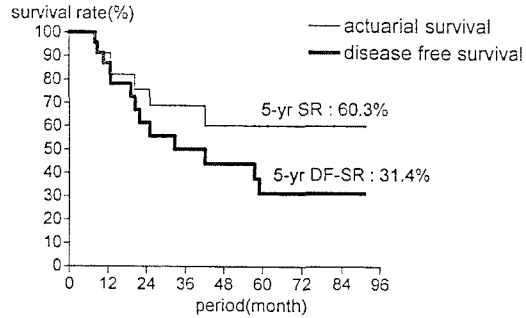


Fig. 1. 5-year actuarial survival and continuous disease free survival rate.

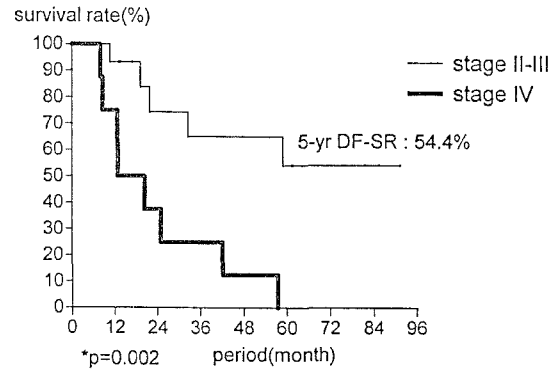


Fig. 2. 5-year continuous disease free survival rate in stage II - III and stage IV groups.

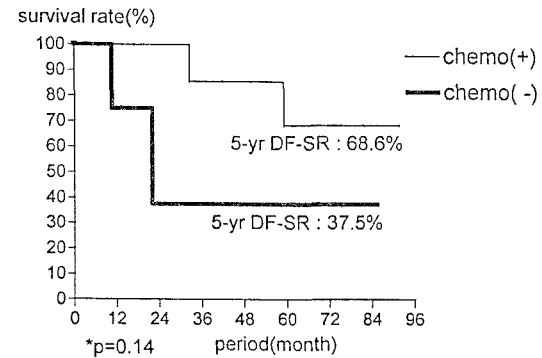


Fig. 3. 5-year continuous disease free survival rate with and without chemotherapy.

군에서는 국소재발율이 9례중 1례로 11.1%, 투여하지 않은 군에서는 4례중 1례로 25%였다. 생존율 분석에서 화학요법제 투여 군에서 5년 무병생존율이 68.6%, 투여하지 않은 군에서는 37.5%로 투여 군에서 생존율이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.14$) (Fig. 3).

방사선요법의 경우, 치료를 시행했던 군에서는 국소재발 예가 없었으나 광범위 절제후 방사선 치료시행하지 않은 군에서는 7례중 2례로 국소재발율이 28.6%였다.

고 찰

1960년대 이전에는 평활근육종의 예후는 매우 나빴던 것으로 보고되었다^{2,4)}. 1946년 Stout 등은 외과적 절제를 시행한 121례 보고에서 5년 무병생존율이 3% 라고 보고하였으며, 1963년 AFIP 연구에 의하면 147례에서 5년내 90%가 사망한다고 하였으며 1965년 Masson 등은 5년 사망율이 88%라고 보고하였다.

1960년대 이후로 평활근육종의 치료에 외과적 절제, 항암화학요법 그리고 방사선요법을 사용하는 병용(multidisciplinary) 치료 개념이 도입된 후 괄목할 만한 예후의 개선이 있었다. 1988년 IRS-I (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study I) 보고⁸⁾에 의하면 686례에서 5년 생존율이 63%였으며 1993년 IRS-II의 999례 보고⁹⁾에서는 5년 생존율이 전보다 개선된 73%였다.

저자들이 분석한 5년 실질생존율은 60.3%로 IRS-I 및 II에 비해 낮은 듯하나 저자들의 예는 사지 및 체간부의 평활근육종으로 기타부위(두경부, 비뇨기계등)의 예에 비해예후가 나쁜 것^{2,8,9,11)}을 감안하면 낮다고 할 수는 없을 것으로 생각된다. 하지만 5년 지속적 무병생존율은 31.4%로 이는 국소재발이나 원격전이가 많고 완치의 관점에서 보면 아직 예후가 그리 좋지는 못하다는 것을 의미한다.

평활근육종은 소아기, 청소년기 그리고 청년기에 비교적 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다^{2,7,8,9)}. 저자들의 경우 뚜렷한 호발연령군은 없었지만 10대에서 7례(30.4%)로 비교적 발생 빈도가 높은 것으로 나타났다.

조직학적 아류(subtype)에 따른 분류상 배아성은

소아나 청소년기에 많았고 폐포성은 청년, 장년, 노년층에 고르게 분포하였으며 다형태성은 30대 이후 청, 장년층에 호발하였다. 그러나 전체적으로 특정 아류가 다발하는 양상은 없었다.

시기분류(staging)에 따른 생존율분석에서 Stage II 및 Stage III의 경우 5년 무병생존율이 54.4%, Stage IV의 경우 0%로($p=0.002$) 원격전이의 여부가 환자의 생존에 매우 중요한 예후 인자임을 나타내었다. 원격전이가 있었던 8례의 경우 1례의 유병생존을 제외한 7례가 42.2개월 내에 전원 사망하였다.

Stage IV 환자 8례중 배아성 1례, 폐포성 4례, 다형태성이 3례로 폐포성이나 다형태성이 보다 초기에 원격전이를 유발하고 따라서 예후도 나쁜 것이 아닌가 생각된다.

외과적 절제연의 분석이 가능하였던 15례에서, 광범위 절제연의 경우 국소재발율이 9.1%로 변연부(50%)나 병소내(100%) 절제연에 비해 월등히 낮았다. 절제연에 따른 생존율의 차이는 각 군의 모집단 수가 너무 적어 분석하지 못하였다. 절단술을 시행한 군과 사지를 보존한 경우에서 국소 재발율이나 생존율상의 차이는 없었다. 즉 수술방법상의 차이 보다는 외과적 절제연이 국소 재발에 아주 중요한 요소로 생각된다. 절제연이 의심스러울때는 재절제(reexcision)를 시행하는 것이 예후에 좋다는 보고도 있다^{4,5)}.

평활근육종의 화학요법제 protocol 주로 VAC 또는 VA regimen 이 사용되어 왔으나 때로 adriamycin이나 cisplatin, etoposide, ifosfamide 등과 같은 약제도 사용되었다^{2,4,8,9)}. 저자들의 경우 모집단 수가 적어 정확한 비교는 어려우나 각 protocol에 따른 국소 재발율이나 생존율상의 차이는 발견할 수 없었다. 현재 저자들은 ifosfamide adriamycin을 위주로 사용하고 약물의 반응정도에 따라 기타 다른 protocol들을 사용하기도 한다. 화학요법제를 투여한 군에서는 국소재발율이 11례중 1례로 9.1%, 투여하지 않은 군에서는 4례중 1례로 25%였다. 생존율 분석에서 화학요법제 투여 군에서 5년 무병생존율이 68.6%, 투여하지 않은 군에서는 37.5%로 투여 군에서 생존율이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.14$). 즉 추후 보다 엄격한 화학요법제 protocol을 시행함으로써 국소재발율

을 낮출 수 있고 생존율을 향상 시킬 수 있을 것으로 생각된다.

방사선치료의 경우 투여량이 50-80Gy로 저자들마다 차이가 있었다⁴⁾. 저자들의 경우 외과적 절제연이 불충분할 때 화학요법과 함께 술후 방사선 치료를 40-60Gy 시행하였으며 그의 외과적 절제연이 광범위일 경우도 4례에서 40-60Gy를 조사하였다. 방사선치료를 시행했던 군의 경우 모집단이 작아 생존율상의 차이는 명확히 알 수 없었으나, 국소재발율에 있어서는 시행한 군에서 변연부 절제연 1례가 포함되어 있었음에도 불구하고 국소재발 예가 없었고 시행하지 않은 군에서는 7례중 2례(28.6%)로 높았다. 즉 방사선 치료가 국소재발을 줄이는데 어느 정도의 역할을 하는 것으로 생각된다. 최근 저자들은 술전 방사선치료를 25-30Gy정도 시행하고 있다.

결 론

평활근육종의 예후에서 원격전이의 유무가 생존율에 결정적인 영향을 끼쳤고, 평활근육종의 치료에 있어서 외과적 절제연이 국소재발에 매우 중요한 인자이며, 항암화학요법, 방사선치료 등의 국소재발을 줄이고 무병생존율을 높이는데 의미있는 역할을 하는 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) **Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, Gehan E, Ruymann F, Webber B, Hays DM, Wharam M and Maurer HM** : Prognosis in children with rhabdomyosarcoma : a report of the intergroup rhabdomyosarcoma study I and II. *J Clin Oncol*, 8:443-452, 1990.
- 2) **Enzinger FM and Weiss SW** : soft tissue 3rd ed. St. Louis, Mosby-year book Inc.:539-577, 1995.
- 3) **Ghavimi F, Mandell LR, Heller G, Hahdu SI and Exelby P** : Prognosis childhood rhabdomyosarcoma of the extremity. *Cancer*, 64:2233-2237, 1989.
- 4) **Hay Dm** : Rhabdomyosarcoma. *Clin Ortho*, 289: 36-49, 1993.
- 5) **Hays DM, Lawrence WJ, Wharam M, Newton W, Ruymann FB, Beltangady M and Maurer HM** : Primary reexcision for patients with "microscopic residual" tumor following initial excision of sarcomas of trunk and extremity sites. *J Pediatr Surg*, 24:5, 1989.
- 6) **Lawrence WJ, Geha EA, Hays DM, Beltangady M and Maurer HM**(for the IRS Committee) : Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma Study(IRS- II). *J Clin Oncol*, 5:46-54, 1987.
- 7) **Lloyd RV, Hajdu SI and Knapper WH et al** : Embryonal rhabdomyosarcoma in adult. *Cancer*, 51:557-565, 1983.
- 8) **Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, Heyn R, Lawrence W, Newton W, Ortega J, Ragab AH and Vietti TJ** : The intergroup rhabdomyosarcoma study- I : a final report *Cancer*, 61:209-220, 1988.
- 9) **Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Heyn R, Jones PM, Lawrence W, Ortega J, Ragab AH, Raney RB, Ruymann F, Soule EH, Tefft M, Webber B, Wiener E, Wharam M and Vietti TJ** : The intergroup rhabdomyosarcoma study- II . *Cancer*, 71:1904-1922, 1993.
- 10) **Ransom JL, Pratt CB and Shanks E** : Childhood rhabdomyosarcoma of the extremity : results of combined modality therapy. *Cancer*, 40:2810-2816, 1977.
- 11) **Rodary C, Gehan EA, Flamant F, Treuner J, Carli M, Auquier A and Maurer H** : Prognostic factors in 951 nonmetastatic rhabdomyosarcoma in children : a report from the International Rhabdomyosarcoma Workshop. *Med Ped Oncol*, 19:89-95, 1991.