

사지활막육종

문장용 · 정소학[✉] · 오선주

고신대학교복음병원 정형외과

Synovial Sarcoma of the Extremities

Jang Yong Moon, M.D., So Hak Chung, Ph.D.[✉], and Sun Ju Oh, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University Gospel Hospital, Busan, Korea

Purpose: Synovial sarcoma is an uncommon malignant soft tissue tumor mostly prevalent in young adults. Previous studies analyzing the prognostic factors have been limited due to the inclusion of heterogenous cohorts of patients with nonextremity and recurrent tumors. The purpose of this study was to determine the independent prognostic factors for the treatment methods associated with local recurrence and metastasis of primary synovial sarcoma localized to the extremities.

Materials and Methods: Between April 1999 and June 2014, a total of 79 patients were diagnosed with synovial sarcoma, of which 73 underwent wide excision at Kosin University Gospel Hospital and were followed-up for 60 months (24–72 months). The analyzed prognostic factors were treatment methods for local recurrence and metastasis during the postoperative follow-up period. The Cox regression model was used for multivariate analysis.

Results: For local recurrence according to the treatment methods, 9 recurrences occurred in 9 surgical treatments, 8 in 20 chemotherapy added surgical treatments, 13 in 20 radiotherapy added surgical treatments, and 4 in 24 chemotherapy with radiotherapy added surgical treatments. For metastasis according to the treatment methods, 9, 5, 12, and 2 metastases occurred respectively. Chemotherapy had statistical significance in multivariate analysis ($p < 0.0001$).

Conclusion: Adjuvant chemotherapy can be useful for the treatment of synovial sarcoma.

Key words: synovial sarcoma, therapy, survival rate, local neoplasm recurrence, neoplasm metastasis

서 론

활막육종은 악성 연부조직 종양의 약 10%를 차지하고 20–30세 이전에 호발하는 종양으로, 아직 그 병태생리와 예후 인자가 잘 알려져 있지 않으며 수술적 절제 외에 항암 화학요법이나 방사선 치료의 효용성이 확립되지 않은 종양이다.^{1,2)} 2014년에 미국에서 연간 12,000명의 연부조직 육종의 발생을 보였고, 전체 연부조직 육종에서 단지 약 13%–17%만 활막육종이 차지하는 것을 고려할 때 이 질환의 특성에 대해 정확히 이해하는 것은 어려운 일이다.^{3,4)} 사지에 국한된 활막육종에 대한 연구는 그 유병률로 인

해 많은 수를 포함한 연구자체가 어렵고, 다양한 조직학적 아형, 몸통과 사지에서의 위치, 부적절한 수술 절제연과 같이 비균질한 집단을 포함하고 있기 때문에 비록 더 큰 연구가 이루어진다고 하더라도 명확한 결론에 이르기에는 어려움이 있다. 그로 인해 활막육종의 특성과 관련하여 종양에 의해 표현되는 세포 유형, 실제 생물학적 형태, 청소년기에서 더 호발하는 생물학적 표현형 여부, 예후 인자, 보조 항암약물 치료의 유용성 등에 대해 많은 수의 증례 논문과 다양한 연구에도 불구하고 논란은 여전히 존재한다. 또한 활막육종에 대한 한국 기관의 보고는 수계에 불과하여 이에 대한 보고는 향후 질병의 치료에 대해 가치가 있을 것으로 생각된다.^{1,2,5)}

본 연구의 목적은 이 질환의 사지에 국한된 원발성 활막육종의 재발 및 전이와 연관된 술 후 치료 방법에 대한 독립적인 인자를 결정하는 데 있다. 저자들은 사지에 국한된 원발성 활막육종

Received December 27, 2015 Revised April 13, 2016 Accepted June 26, 2016

[✉]Correspondence to: So Hak Chung, Ph.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University Gospel Hospital, 262

Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

TEL: +82-51-990-6467 FAX: +82-51-243-0181 E-mail: shchung@kosin.ac.kr

을 가진 73명의 환자에서 균질한 코호트 연구에서 임상적이고 병리적인 요인의 단변량 및 다변량분석을 수행하였다. 이 환자들은 모두 고신대학교복음병원에서 치료적 의도를 가지고 수술적 절제를 시행하였고 이후 전향적으로 추시관찰되었다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 4월부터 2014년 6월까지, 15년 2개월간의 기간 동안에 본원에서 활막육종을 진단 받은 76명 중 변연부 절제술을 시행한 3예를 제외하고, 진단 당시 원격전이를 보이지 않은 환자들 중 광범위 절제술을 시행한 73예만을 대상으로 하였다. 남자가 26예, 여자가 47예였으며, 평균 연령은 35세(7-71세)였다(Table 1).

수술과 항암약물 치료를 병행하는 것을 원칙으로 하였으나, 종양의 크기가 5 cm 이하이며 표재성인 경우는 수술만 시행하였다. 병리조직 표본상 종양이 주위 연부조직을 침윤하는 양상을 보이거나 광범위 절제술 후 현미경적 변연이 양성인 환자의 일부에서 방사선 치료를 시행하였다. 치료는 수술만 시행한 것이 9예, 수술 및 방사선 치료를 한 것이 20예였고 수술 및 항암약물 치료를 시행한 것은 20예였으며 수술과 항암약물 치료 및 방사선 치료를 시행한 것은 24예였다.

항암약물 치료는 수술 전 및 수술 후 화학요법을 마친 것이 30예, 수술 전이나 수술 후 화학요법만을 한 것이 각각 4예, 10예였다. 수술 전 2주기, 수술 후 4주기를 기본으로 하였다. 사용된 복합 화학요법은 CYVADIC (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, DTIC)이 30예, ifosfamide와 cisplatin이 8예, MAID (ifosfamide, adriamycin, DTIC, mesna)가 6예였다. 방사선 치료는 수술 전 및 수술 후에 시행한 것이 각각 12예, 32예였다.

추시기간은 24개월에서 72개월(평균, 60개월)이었으며, 처음 1년간은 매월, 다음 1년간은 3개월 간격으로, 그 다음기간은 6개월 간격으로 원발병소의 이학적 검사를 시행하였고, 재발이 의심되는 종괴가 만져지는 경우 자기공명영상(magnetic resonance imaging) 검사를 시행하여 국소 재발 여부를 확인하였다. 흉부에 대해서는 6개월마다 원격전이 여부를 확인하기 위하여 전산화 단층촬영을 시행하였다.

2. 통계적 방법

항암약물 치료, 방사선 치료에 대하여 Kaplan-Meier법으로 생존율을 구하였으며 단변수 분석은 log-rank법을, 다변수 분석은 Cox regression model을 이용하였고 신뢰구간은 95%로 하였다. 통계 분석은 IBM SPSS ver. 20 Statistics (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다.

Table 1. Distribution of Clinical, Pathological, and Treatment Characteristics in 73 Patients

Characteristic	Patient
Age (yr)	
<40	50 (68.5)
≥40	23 (31.5)
Sex	
Female	47 (64.4)
Male	26 (35.6)
Tumor size (cm)	
<5	23 (31.5)
≥5	50 (68.5)
Depth	
Superficial	38 (52.1)
Deep	35 (47.9)
Site	
Lower extremity	56 (76.7)
Upper extremity	17 (23.3)
Location	
Proximal	36 (49.3)
Distal	37 (50.7)
Microscopic margins	
Negative	60 (82.2)
Positive	13 (17.8)
Bone or neurovascular invasion	
No	53 (72.6)
Yes	20 (27.4)
Histologic subtype	
Monophasic	20 (27.4)
Biphasic	27 (37.0)
Poorly differentiated	26 (35.6)
Operation	
Wide excision	73 (100)
Adjuvant irradiation	
No	29 (39.7)
Yes	44 (60.3)
Adjuvant chemotherapy	
No	29 (39.7)
Yes	44 (60.3)

Values are presented as number (%).

결 과

1. 장기적 무병 생존율

평균 추시 기간은 60개월(24-72개월)이었다. 최종 추시상 지속적 무병 생존이 30예, 질병의 증거가 없는 것이 6예, 유병상태 생존이 7예, 질병으로 인한 사망이 30예였다. 73예 전체의 15년 실질/지속적 무병 생존율은 58.9%/41.0%였다.

2. 분석 인자별 생존율 비교(단변수 분석)

1) 항암약물 치료

광범위 절제술을 시행한 73예 중 수술 전 및 수술 후 화학요법을 완료한 44예와 시행하지 않은 29예의 5년 생존율은 각각 86.3%, 27.5%였으며, 두 군 간에는 유의한 생존율의 차이가 있었다($p < 0.0001$, Fig. 1).

2) 방사선 치료

방사선 치료를 시행한 44예와 시행하지 않은 29예의 5년 생존율은 각각 68.1%, 55.1%였으며, 두 군 간 생존율의 차이는 유의하지 않았다($p = 0.07$, Fig. 2).

3) 국소 재발

73예 중 34예에서 재발이 있었으며 평균 재발 기간은 17.6개월(7-54개월)이었다. 본원에서 수술만 시행한 9예 중 9예가, 수술과 항암약물 치료를 시행한 20예 중 8예가, 수술과 방사선 치료를 시행한 20예 중 13예가, 수술과 항암약물 치료 및 방사선 치료를 시

행한 24예 중 4예가 재발하였다. 국소 재발은 생존율에 유의한 인자였다($p < 0.0001$, Fig. 3).

4) 원격 전이

73예 중 28예에서 전이(38.4%)가 있었으며 이 중 폐전이만 있었던 것이 19예, 폐 전이에 골 전이와 뇌 전이가 병발한 것이 각각 6예, 4예였다. 골과 연부조직 전이만 있었던 것도 1예씩 있었다. 본원에서 수술만 시행한 9예 중 9예가, 수술과 항암약물 치료를 시행한

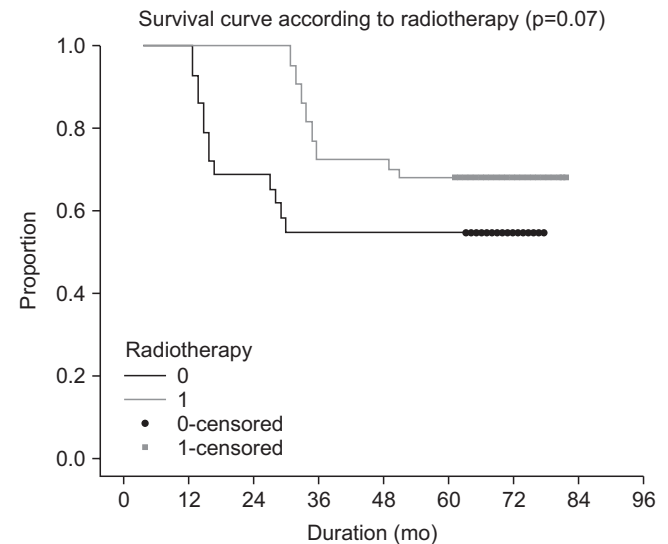


Figure 2. This graph shows the continuous disease free survival proportions of the radiotherapy and non-radiotherapy groups. By the log-rank test, the p-value was 0.07.

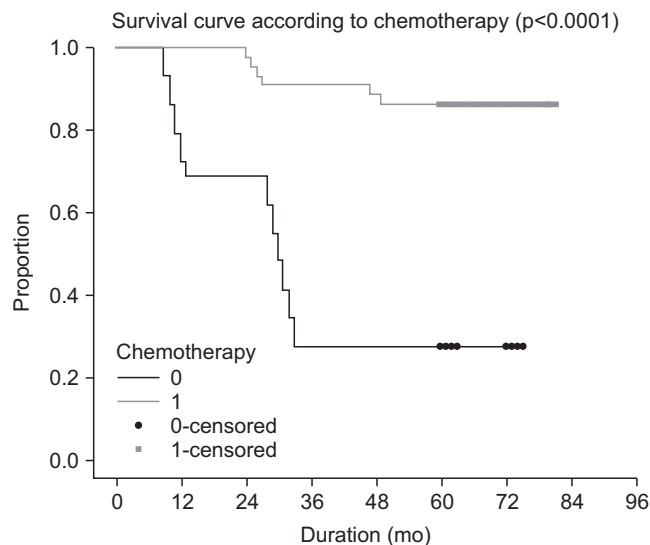


Figure 1. This graph shows the continuous disease free survival proportions of the chemotherapy and non-chemotherapy groups. By the log-rank test, the p-value was less than 0.0001.

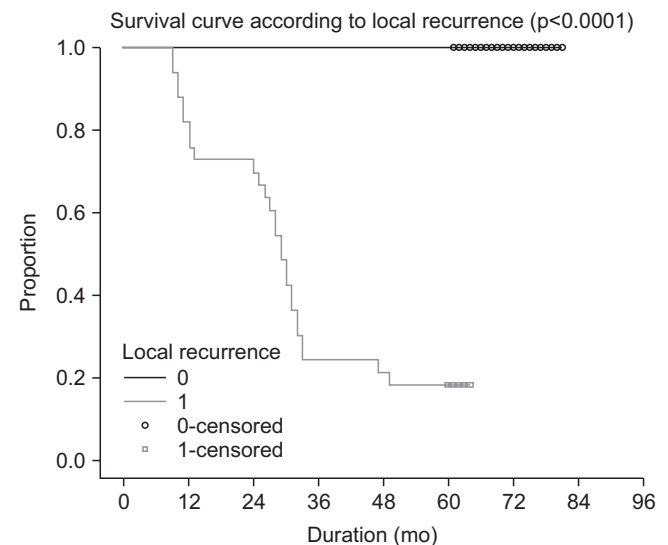


Figure 3. This graph shows the continuous disease free survival proportions of the local recurrence and no local recurrence groups. By the log-rank test, the p-value was less than 0.0001.

20예 중 5예가, 수술과 방사선 치료를 시행한 20예 중 12예가, 수술과 항암약물 치료 및 방사선 치료를 시행한 24예 중 2예가 전이되었다. 원격 전이는 생존율에 유의한 인자였다($p < 0.0001$, Fig. 4).

3. 다변수 분석

다변수 분석상 항암약물 치료, 국소 재발, 원격 전이가 유의하였다($p < 0.0001$, Table 2, 3).

고 찰

활막육종은 연부조직 육종 중에도 악성도가 높고 빈도가 낮은 종양이므로 한 치료 기관에 이 종양의 병태생리와 예후 인자 및 국소 재발과 원격 전이에 대해 분석할 정도의 증례 숫자가 모이기 힘들다.^{1,6,7)} 본 연구의 목적은 제한된 숫자이나 우리나라에서 치료 후 평균 5년 이상 추시한 결과로 국소 재발 및 원격 전이와 이것에 영향을 주는 예후 인자를 분석하여 치료 방침을 세우는 데 도움을 주고자 함이다.

문헌에 보고된 5년 및 10년 생존율은 각각 24%–76% 및 11%–56%로 치료시점이나 기관에 따라 편차가 크며, 한국의 단일기관

에서 시행한 연구인 원자력병원에서의 연구에서 14년 지속적 무병 생존율이 49.7%였고, 본원의 경우 15년 지속적 무병 생존율은 41.0%였다.^{1–14)}

항암약물 치료는 일부 환자에서 좋은 반응을 얻었다는 보고가 있었던 반면 그렇지 않은 연구 또한 존재하였다.^{5,8,10)} 그러나 본 연구에서는 생존율, 국소 재발률, 원격 전이율에 유의한 차이를 보여 환자의 예후에 긍정적인 영향을 미칠 수 있을 것으로 보였다.

방사선 요법은 국소 재발을 낮추는 데 일부 효용성이 입증되어 있으나 부작용이 많고 본 연구에서 생존율을 증가시킨다는 증거가 부족하며 본원의 결과도 유의한 생존율의 차이를 발견할 수 없었다.^{1,5,11,12)}

본 연구의 한계로는 종양의 예후를 예측할 수 있는 인자로서 가능한 다른 인자들을 고려하지 않은 점을 들 수 있겠다. 따라서 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

활막육종은 국소 재발이나 전이 가능성이 높은 고악성도 종양으로 알려져 있으나 국소 재발을 의심할 수 있을 만한 환자에서 수술적 절제 후 항암약물 치료와 같은 효과적인 보조치료의 발달이 생존율을 높이고 국소 재발률과 원격 전이율을 낮추는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

결 론

사지에 국한된 활막육종에서 수술과 항암약물 치료를 병행한 경우 국소 재발, 전이, 생존율과 유의한 관계가 있음을 알 수 있었다. 활막육종은 수술과 항암약물 치료를 병행하는 것이 국소 재발 및 전이를 낮추고 생존율을 높이는 데 도움이 된다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

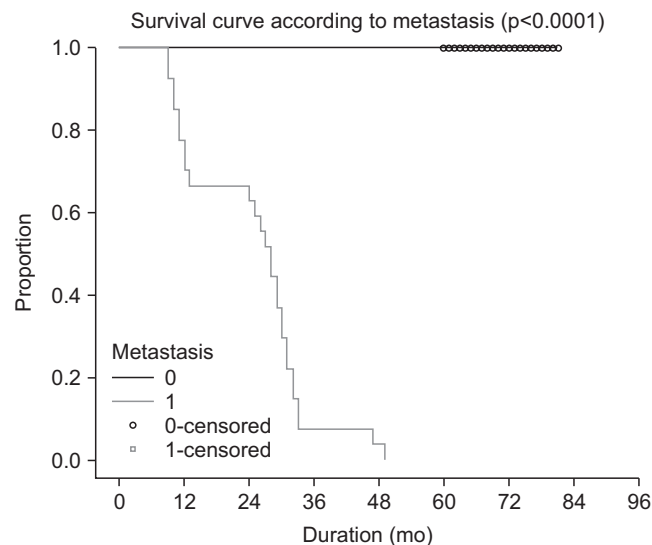


Figure 4. This graph shows the continuous disease free survival proportions of the metastasis and non-metastasis groups. By the log-rank test, the p-value was less than 0.0001.

Table 2. Test for Model Coefficient

-2 log likelihood	Score		
	chi-square	Degree of freedom	Significance
129.599	99.258	3	0.000

Table 3. Multivariate Analysis (Cox Regression Model)

	Degree of freedom	Significance	Exp(B)	95% CI for Exp(B)
Chemotherapy	1	0.237	1.927	0.650–5.710
Local recurrence	1	1.000	1.006	0.000–1.573
Metastasis	1	0.883	127,350.899	0.000–2.301

*Exp(B) represent odds ratio or relative risk. CI, confidence interval.

REFERENCES

1. Andrassy RJ, Okcu MF, Despa S, Raney RB. Synovial sarcoma in children: surgical lessons from a single institution and review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2001;192:305-13.
2. Bergh P, Meis-Kindblom JM, Gherlinzoni F, et al. Synovial sarcoma: identification of low and high risk groups. *Cancer*. 1999;85:2596-607.
3. Brennan MF, Casper ES, Harrison LB. Soft tissue sarcoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. 1738-88.
4. Bedi M, King DM, Saeed H, et al. Localized management of soft tissue sarcoma metastasis: a review of a multidisciplinary approach. *Cancer Res Front*. 2015;1:162-71.
5. Song WS, Jeon DG, Park JH, et al. Long term survival of synovial sarcoma and treatment strategy. *J Korean Orthop Assoc*. 2004;39:329-34.
6. Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DH, et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol*. 2000;18:2087-94.
7. Skytting B, Meis-Kindblom JM, Larsson O, et al. Synovial sarcoma: identification of favorable and unfavorable histologic types: a Scandinavian sarcoma group study of 104 cases. *Acta Orthop Scand*. 1999;70:543-54.
8. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol*. 2000;18:3794-803.
9. Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, et al. Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:525-34.
10. Thompson RC Jr, Garg A, Goswitz J, Cheng EY, Clohisy DR, Dusenbery K. Synovial sarcoma. Large size predicts poor outcome. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;373:18-24.
11. Fontanesi J, Pappo AS, Parham DM, et al. Role of irradiation in management of synovial sarcoma: St. Jude Children's Research Hospital experience. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26:264-7.
12. Okcu MF, Despa S, Choroszy M, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: thirty three years of experience with multimodal therapy. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37:90-6.
13. Singer S, Baldini EH, Demetri GD, Fletcher JA, Corson JM. Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival. *J Clin Oncol*. 1996;14:1201-8.
14. Ueda T, Yoshikawa H, Mori S, et al. Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79:553-7.

사지활막육종

문장용 • 정소학[✉] • 오선주

고신대학교복음병원 정형외과

목적: 활막육종은 주로 젊은 연령층에 호발하는 드문 악성 연부조직 종양이다. 이전 연구들은 사지가 아니거나 재발 종양들이 포함되어 있는 복합적인 코호트 군을 대상으로 하였기에 예후 인자들을 분석하는 데 제한이 있었다. 이 연구의 목적은 사지에 국한된 원발성 활막육종의 재발 및 전이 방지와 생존율 증가에 유용한 치료 방법에 대한 독립적인 인자를 결정하는 데 있다.

대상 및 방법: 1999년 4월부터 2014년 6월까지 활막육종으로 광범위 절제술을 시행한 73예를 대상으로 하였다. 분석된 예후인자는 수술과 병행한 보조적인 치료방법이었고 분석에 log-rank test 및 Cox regression model을 이용하였다.

결과: 수술만 시행한 경우(9), 항암약물만 시행한 경우(20), 방사선만 시행한 경우(20), 항암약물과 방사선 치료를 동시에 시행한 경우(24)에 재발은 각각 9, 8, 13, 4예였고, 전이는 각각 9, 5, 12, 2예에서 발생하였다. 항암약물 치료를 시행한 경우 생존율은 높았고, 국소 재발 및 원격 전이가 유의하게 낮았다($p < 0.0001$).

결론: 활막육종은 수술과 병행하여 항암약물 치료를 시행하는 것이 생존율을 높이고 국소 재발 및 전이를 낮추는 데 도움이 될 수 있다.

색인단어: 활막육종, 치료방침, 생존율, 국소 재발, 원격전이

접수일 2015년 12월 27일 수정일 2016년 4월 13일 게재확정일 2016년 6월 26일

[✉]책임저자 정소학

49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교복음병원 정형외과

TEL 051-990-6467, FAX 051-243-0181, E-mail shchung@kosin.ac.kr