

## Stage IIB 골육종환자에서 항암 화학요법의 종류에 따른 생존율 비교

원자력병원 정형외과

전대근 · 이수용\* · 이종석 · 김태완 · 정동환

— Abstract —

### Comparison of Survival in Stage IIB Osteosarcoma According to the Chemotherapeutic Protocols

Dae-Geun Jeon, M.D., Soo-Yong Lee, M.D., Jong-Seok Lee, M.D.,  
Tae-Wan Kim, M.D. and Dong-Hwan Chung, M.D.

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

From Sept. 1986 to Dec. 1992, seventy three cases of Enneking's stage IIB osteosarcoma of extremities, which were proved histologically, took neoadjuvant chemotherapy and completed our protocol. Their average age was 16.7 years(7 to 57). For neoadjuvant chemotherapy, 37 cases took high dose methotrexate(HDMTX)-adriamycin(ADR)-cisplatin(CDDP) regimen(HDMTX group) and 36 cases took ADR-CDDP(ADR-CDDP group). The average follow up was 17 months(2-63). According to Kaplan-Meier's plot, 5-year continuously disease free survival for whole 73 cases of neoadjuvant group was 45.2%, for HDMTX group 68.4%, for ADR-CDDP group 26.6%. There was significant statistical difference between these two groups( $p < 0.001$ ), with log-rank test. There can be a different survival according to the chemotherapeutic protocols. Better results can be achieved through refined protocol and effective chemotherapeutic agents.

**Key Words :** Osteosarcoma, stage IIB, chemotherapy protocol, survival.

---

\* 통신저자 : 이수용  
서울특별시 노원구 공릉동 215-4  
원자력병원 정형외과

\* 본 논문의 요지는 1993년 대한정형외과 학회에서 구연된 것임.

## 서 론

여러 치료기관의 무작위 연구에 의하면<sup>6)</sup> 전이의 증거가 없는 골육종의 치료에 있어서 화학요법이 생존율에 긍정적인 역할을 한다고 한다. 술전 화학요법은 1973년 Memorial Sloan Kettering Center에서 중앙삼입물을 이용한 광범위 절제술 대상 환자에서 중앙대체 삼입물 제작기간 동안(최대 3개월)에 중앙의 진행을 막을 목적으로 시작되었다. 이후 후향적 관찰들에 의하여 술후 화학요법만을 받은 환자와 비교한 결과 술전 및 술후 화학요법을 받은 쪽이 생존율이 더 좋다고 보고되었다<sup>10)</sup>. 그러나 술전 및 술후 화학요법을 시행한 환자에서도 사용된 약제의 종류 및 방법에 따라 생존율에 차이를 보일 수 있다고 생각되어 1986년 8월부터 1992년 12월까지 술전화학요법을 시행한 환자 73명을 항암제 치료방식(HDMTX군과 ADR-CDDP군)에 따라 생존율을 중심으로 비교분석하였다.

### 연구대상 및 방법

1985년 5월부터 1992년 12월까지 본원에서 조직학적인 진단을 받은 골육종 환자는 170예이었다. 그 중 내원시 사지에 생긴 Enneking<sup>9)</sup> Stage IIB골육종 환자로 이전에 치료받은 적이 없는 경우로서, 술전 및 술후 화학요법을 본원 치료방침대로 시작하여 끝낸 73예를 대상으로 하였다. 술전 화학요법 및 staging을 위한 검사로 CBC, 요검사, 간기능 검사, creatine clearance, 환부 및 흉부 단순 방사선촬영, 흉부 전산화 단층촬영, 환부 자기공명영상(1990년 이후)이나 전산화 단층촬영, 전신 골주사, 심전도를 시행하였으며 혈관촬영은 술전 동맥내 화학요법시에 병행하였다. 시행된 화학요법은 기간에 따라 두군으로 나누어지며 1986년 8월부터 1989년 12월까지의 술전화학요법으로 Adriamycin(ADR)과 Cisplatin(CDDP)을 주로한 화학요법이(tailoring없이) 36예에서 시행되었다(ADR-CDDP군). 1990년 1월부터 1992년 12월까지의 high dose methotrexate(HDMTX)와 ADR 및 CDDP를(tailoring 시행) 주로하여 37예에서 시행되었다(HDMTX군).

생존 시작점은 치료 시작일을 기준으로 하였다. 추시검사는 모든 예에서 술후 2년까지는 1달 간격으로 흉부 및 환부의 단순 방사선 촬영, 간기능 검사(alkaline phosphatase 및 lactic acid dehydrogenase 포함) 및 요검사, 3개월마다 기본검사에 흉부 전산화 단층촬영 및 전신 골주사를 추가하였다. 다음 2년간은 위의 모든 검사를 3개월마다, 그 다음 1년은 6개월마다, 그후부터는 1년마다 시행하였다. 각군의 생존율은 Kaplan-Meier법<sup>4)</sup>으로, 두군간의 통계적 유의성은 log-rank법으로 계산하였다. 화학요법 도중 독성으로 사망한 1예는 추시중 소실된 것으로 간주되었다.

### 1. 치료방침

#### 1-1. ADR-CDDP를 사용한 술전 화학요법

성장이 끝나지 않은(14세 이하의 남자 또는 12세 이하의 여자) 환자에서는 동맥내 CDDP를( $100\text{mg}/\text{m}^2$ ) 2주 간격으로 7회, 3주 간격으로 5회, 3개월 간격으로 2회 투여하고 성장이 끝날 때까지 6개월 간격으로 투여하였다. 정맥내 ADR은( $90\text{mg}/\text{m}^2$ ) 항암 화학요법의 시작부터 3주 간격으로 6회를 반복하였다. 성장이 거의 끝난 환자에서는 동맥내 CDDP를 2주 간격으로 7회 반복하고 정맥내 ADR은 4주 간격으로 투여하였다.

#### 1-2. HDMTX-ADR-CDDP를 사용한 술전 화학요법 (Fig. 1).

이 경우는 Rosen의 T-10을 일부 변형한 것으로 일주일 간격으로 HDMTX( $8\text{g}/\text{m}^2$ : 성인,  $12\text{g}/\text{m}^2$ : 소아)를 2회 시행 후 ADR( $30\text{mg}/\text{m}^2/1\text{일}$ : 2일간) 및 동맥내 CDDP( $100\text{mg}/\text{m}^2$ )을 1주일 후에 투여하는 것을 1주기로 하여 술전에 2주기를 시행하였다.

### 2. 수술적 요법

사지보존술 및 절단술(관절이단술 포함)을 시행하였으며 사지보존술의 기준은 화학요법이 끝난 후 시행한 자기공명 영상이나 혈관촬영상 주된 신경 및 혈관의 침범이 없을 경우 적용하였다.

### 3. 술후 화학요법

3-1. 술전 화학요법으로 ADR-CDDP를 사용한 경우 술후 2주째에 BCD(bleomycin;  $15\text{mg}/\text{m}^2$ , cyclo-

PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY SCHEDULE

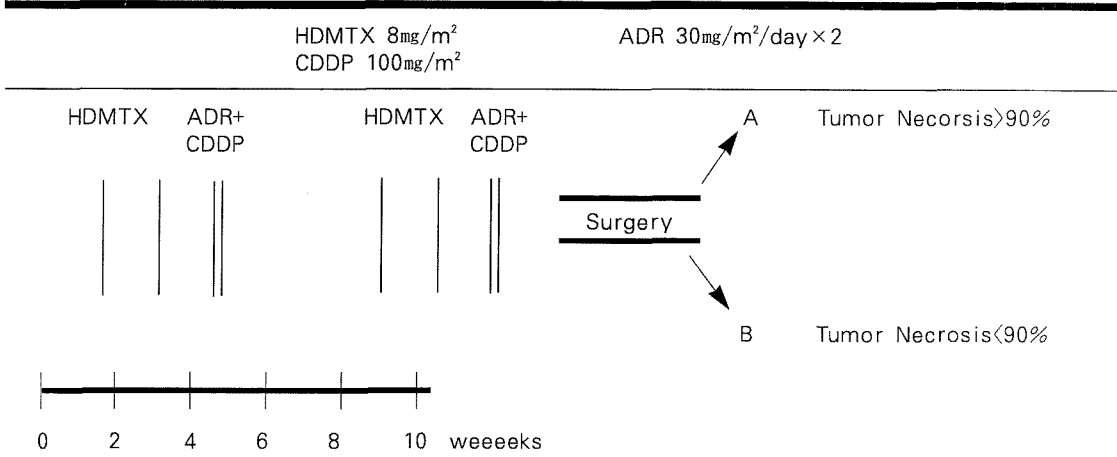


Fig. 1. Preoperative chemotherapy. All the patients with stage IIB receive the entire 10 weeks of chemotherapy.

POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPY SCHEDULE

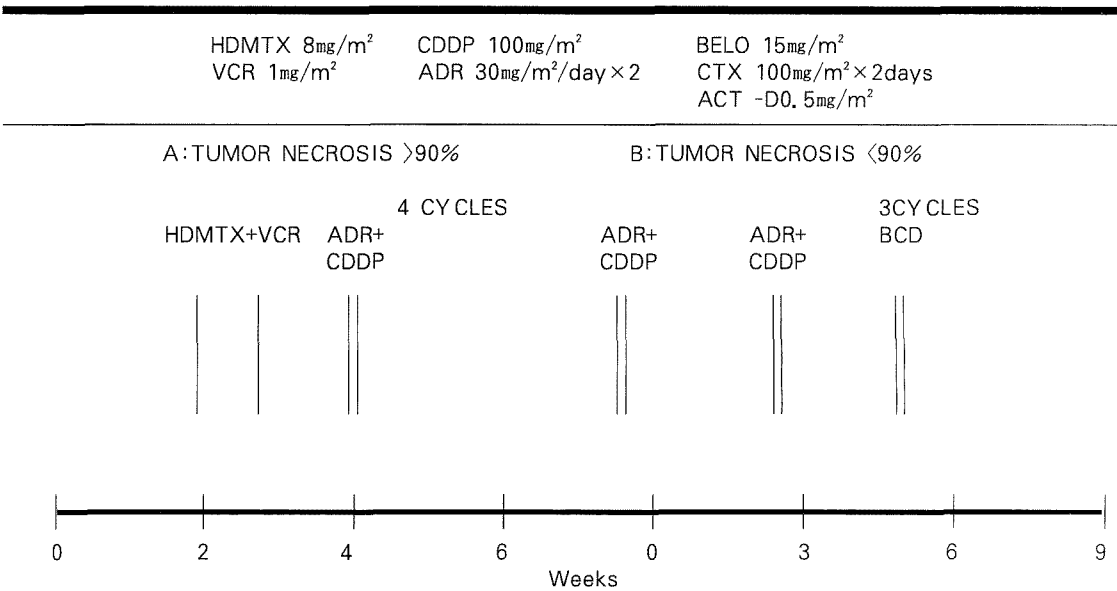


Fig. 2. Postoperative chemotherapy starts at 2 weeks after operation according to the tumor necrosis rate which was assessed by pathological examination of the surgical specimen.

phosphamide ; 50mg/m<sup>2</sup>, actinomycin-D ; 0.5mg/m<sup>2</sup>를 투여하고 3주 간격으로 5회 반복하였다.  
 5  
 oβ-2. 술전 화학요법으로 HDMTX-ADR-CDDP를  
 군 사용하였을 경우(Fig. 2).

술후 화학요법은 병리학적 반응정도에 따라 두군  
 으로 나누었다. 종양의 괴사정도가 Huvos<sup>3)</sup>기준으  
 로 90%이상(Grade III, IV)이면 A군 약물을, 90%  
 미만이면 B군을 사용하였다.

## 결 과

73예는 성별로 남자가 48명 여자가 25명이었고, 평균연령은 16.7세(7-57세)이었다. 원발병소의 분포는 대퇴골 원위부 40예, 경골 근위부 17예, 상완골 근위부 8예, 비골 근위부 4예, 대퇴골 근위부 3예, 대퇴골 간부 1예이었다. 수술은 사지보존술이 54예(73.9%) 절단술이 9예(26.1%)이 시행되었다. HDMTX군에서 사지보존술/절단술은 28/9이었고 ADR-CDDP군은 26/10이었다. 시행된 사지보존술의 종류는 광범위 절제술이 3예, 절제술 후 관절고정술이 18예, 종양관절 대체술이 26례, 절제 후 골시멘트 충전술이 2예, 자가골 좌불소독 후 재삽입술이 3예, 생비골 이식술이 1예이었다. 술전 화학요법에 따른 병리학적 반응정도는 Huvos 기준으로 90%이상의 괴사를 보인 경우가 HDMTX군은 75%, ADR-CDDP군은 45%이었다.

73예중 25예(34.2%)에서 전이가 나타났으며 HDMTX군이 8예(21.6%), ADR-CDDP군이 17예(47.2%)이었다. 전이는 술후 평균 10.2개월(2-27)에 나타났다.

항암 화학요법에 의한 합병증으로 오심 및 구토와 진토제 사용에 따른 추체외로 증상은 CDDP 사용시에 특히 심하였으나 대부분 보존적 요법으로 해결되었고, 동맥내 CDDP 주입시에 1예에서 항암제의 혈관외 삼출에 의한 것으로 야기되는 국소 동통을 동반하는 연부조직 종창이 있었으나 약 일주일 정도의 보존적 요법으로 국소 피부 변색 및 반흔 조직만 남기고 증상은 소실되었다. 저마그네슘 혈증에 의한 경련이 술전 동맥내 주입을 6회이상 시행한 15예중 4예에서 나타났으나 마그네슘의 보충으로 증상이 소실되었다. HDMTX 사용시에는 간기능의 일시적 손상(GOT, GPT의 상승)이 가장 문제가 되었으며 1주일 이상 회복이 지연되면 계획된 화학요법을 1회 생략하고 다음번 ADR-CDDP주기를 시행하였다. 1예에서 술후 보조적 화학요법시에 심한 백혈구 및 혈소판 감소증이 발생하여 혈소판을 지속적으로 투여하였으나 결국 사망하였다. 당시에는 골수기능 저하상태에서 혈소판 투여에 의한 graft-versus-host 반응으로 생각하였으나 후에 Rosen<sup>11)</sup>의 의견으로는

HDMTX의 지연배설로 인한 독성일 수도 있다고 하였다. 수술에 의한 부작용은 12예였다. 심부 감염이 4예, 국소 재발이 2예, 표재부 감염, 골수강 내 고정물 손상, 슬개건 파열, 슬개골 아탈구, 비골신경 마비, 이식골 골절이 각각 1예 씩이었다. 국소 재발한 2예(술후 4, 14개월에 재발)중 1예는 방사선 요법을 시행하였으나 술후 12개월에 폐전이로 사망하였다. 나머지 1예는 국소절제술 후 다시 재발하여 절단술을 시행하였으나 술후 29개월에 폐전이로 사망하였다.

평균 추시기간은 17개월(2-62개월)이었으며 73예의 전체의 최종추시 상태는 지속적 무병생존이 44예(HDMTX군/ADR-CDDP군: 28/16), 질병으로 인한 사망이 22예(5/17), 추시중 소실이 4예(1/3), 유병상태 생존이 3예(3/0)이었다. Kaplan-Meier법에 의한 5년 지속적 무병생존율은 73예 전체가 45.2%, HDMTX군이 68.4%, ADR-CDDP군이 26.6%이었다(Fig. 3). Log-rank검사상 양군 사이에는 통계

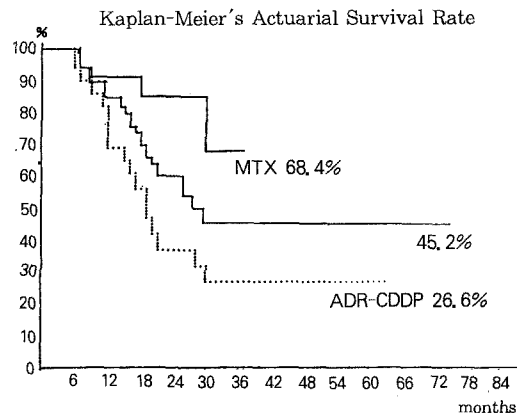


Fig. 3. According to Kaplan-Meier's plot 5-year continuously disease free survival for 73 cases of neoadjuvant group was 45.2%, for HDMTX group 68.4%, for ADR-CDDP group 26.6%.

학적으로 유의한 차이가 있었다( $p < 0.001$ ).

## 고 찰

술전 화학요법 미세전이에 대한 전신적 치료를 일찍 시작할 수 있으며, 미세전이에서 약제에 저항하는 세포군의 자연발생을 억제하고, 종양의 크기 줄여서 사지보존술이 용이하게 되며 수술시에 중세포가 퍼질 기회를 줄이고, 생체내에서 약제에

한 반응정도가 볼 수 있는 장점이 있다<sup>10</sup>. 그러나 반대로 종양의 크기가 커서 화학요법의 기본개념인 first-order kinetics에 맞지 않고, 약제에 반응하지 않는 세포가 생길 수 있는 가능성이 있으며, 원발병소의 제거가 늦어짐으로 하여 전이의 가능성 증가 및 화학요법에 반응하지 않는 경우에는 국소 종괴가 진행하여 사지 보존술의 기회를 놓칠 수 있는 등의 단점이 있다<sup>10</sup>.

현재 여러 치료기관의 보고에 의하면 같은 약제를 동일한 강도로 사용하였을 경우에만 술전 화학요법을 시행한 경우가 술후 화학요법만을 한 경우보다는 높은 생존율을 보이는 것으로 보고한다. 술전 화학요법과(특히 동맥내 CDDP) 사지보존술의 관계에 비해 Malawer 등<sup>7)</sup>은 술전 화학요법 시작 전에 전산화 단층촬영상 절단술이 예상되었던 환자의 82%에서 화학요법 후 사지보존술이 가능한 것으로 보고하였으며, 이 사지보존술은 원발병소의 수술적 방법으로 그 효과가 이미 확립되었다. 그러나 일단 수술적 치료에서 재발을 최대한 줄일 수 있는 수기로 수술한다면, 항암제에 대한 원발종양의 반응도가 환자의 생존율에 영향을 미치는 중요한 요인이다<sup>11</sup>. 이는 약제의 감수성이 원발종양 뿐만이 아니라 미세전이를 박멸할 수 있는지의 간접적 지표가 되기 때문인 것으로 사료된다. Levine 등<sup>9)</sup>은 단일약제의 감수성을 HDMTX가(매주 사용하였을 경우) 82%(부분적 및 완전 반응을 합친 것), CDDP 33%, Ifosfamide 33%, ADR 26%, 나머지 약제는 대부분 효과가 없거나 20% 미만으로 보고하였다. 그러나 단일약제만을 사용하였을 경우는 반응도가 낮으므로 현재 화학요법의 목표는 유효한 약제를 병용투여하여 종양의 반응도를 높이는 데 있다. 본원에서 사용한 ADR-CDDP군의 문제점으로는 술전에 사용한 약제가 100% 작용하였다 하더라도 59%정도의 반응도 밖에는 얻을 수 없음에도 불구하고 술전에는 술전 약물보다 상대적으로 반응도가 낮은 BCD를 주로 투여하였으므로 유효한 약제의 조합 및 술후 보조적 화학요법에 문제가 있었다고도 할 수 있다. 술전 화학요법에 따른 종양의 반응도는 중요한 예후인자이므로<sup>1)</sup>, 본원에서 얻은 결과는 90% 이상 괴사도가 HDMTX군이 75%, ADR-CDDP군이 45%를 얻었으나 반응도를 판별하는 방법으로

ADR±CDDP군은 괴사정도를 종양 절단면에서 같은 정도와 색깔을 가진 부분의 괴사정도가 같다는 전제하에서 평가하였으나, 이후 절단면 전체의 괴사를 조사한 결과 같은 정도와 색깔을 가진 부분에서도 괴사정도가 부위에 따라 다르다는 것을 알았으며 이는 ADR-CDDP군에서의 45%라는 수치가 부정확할 수 있다는 것을 시사한다. HDMTX군은 전례에서 종양의 최대 절단면 전체의 괴사를 조사하였으므로 ADR-CDDP군보다는 정확한 방법으로 평가하였다고 생각된다.

술전 화학요법에 좋은 반응을 보인 군에서는 술후에 같은 치료를 하여도 지속적으로 좋은 결과를 얻을 수 있으나 그렇지 않은 군에서는 화학요법제를 바꿈으로써 도움을 얻을 수 있다는 가정하에 Rosen<sup>9)</sup>의 T-10이 시작되었으나 tailoring으로 반응이 나뉘었던 환자의 생존율이 높아지는 지에 대하여 Memorial-Sloan-Kettering에서 지속적 추시결과는 차이가 없는 것으로 보고한다<sup>8)</sup>. 본원의 경험으로도 술전 화학요법에 반응도가 나쁜 환자에서 tailoring으로 예후가 변화되는 것으로는 생각되지 않으며 현재로서는 효과가 있다고 생각되는 모든 약물을 술전에 투입하여 반응도를 높이는 것이 최선이나, 술전 화학요법 도중에 모든 약제에 반응하지 않고 임상적으로 악화되었을 경우 조기에 수술을 시행하고 술후 화학요법으로 전환하여도 역시 예후에 변화는 없었다.

골육종 환자에서 5년 무병생존율은 60-70%전후에서 plateau에 이른 것으로 보이며 앞으로 생존율을 높이기 위하여는 새로운 화학요법제의 개발 및 병용투여 방법이 요구되는 것으로 사료된다.

## 결 론

술전 화학요법을 시행한 73예의 사지에 생긴 원발성 stage IIB골육종환자를 HDMTX군과 ADR-CDDP군으로 나누어 분석한 바 73예 전체의 5년 지속적 무병생존율은 45.2%, HDMTX 68.4%, ADR-CDDP군이 26.6%이었고, 양군을 log-rank 법으로 비교한 바 HDMTX군의 생존율이 통계학적으로 유의하게 높았다. 이러한 결과는 골육종의 치료에서 항암제 각각의 선택이나 항암제들의 병용에 신중하여야 한다는 것을 의미하며, 좀더 유용한 약

물들을 병용투여 함으로써 생존율을 더욱 높일 수 있을 것으로 사료된다.

#### REFERENCES

- 1) **Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ** : Prognostic factors in osteosarcoma : A critical review. *J Clin Oncol* ; 12 : 423-431, 1994.
- 2) **Enneking WF, Spainer SS and Goodman MA** : Current Concepts Review. The Surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg* ; 62-A : 1027-1030, 1980.
- 3) **Huvos AJ** : Huvos(ed) Bone tumors, 1st ed. Philadelphia, *Saunders Co* ; 85-115, 1991.
- 4) **Kaplan EL and Meier P** : Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assn* ; 53 : 457-481, 1958.
- 5) **Levine AS** : Cancer in the young. *New York, Masson Publishing USA* ; 575-602, 1982.
- 6) **Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco J, Baker A, Ayala A and Shuster J** : Adjuvant chemotherapy of high grade osteosarcoma of extremity : Updated results of the Multi-institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* ; 270 : 8-14, 1991.
- 7) **Malawer MM, Buch R and Reaman G** : Impact of two cycles of chemotherapy with intraarterial cisplatin and intravenous doxorubicin on the choice of surgical procedure for high-grade bone sarcomas of the extremities. *Clin Orthop* ; 270 : 214-222, 1991.
- 8) **Meyers PA, Heller G and Healey J** : Chemotherapy for non-metastatic osteogenic sarcoma : The Memorial-Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* ; 10 : 5-15, 1992.
- 9) **Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, Marcove RC, Lane JM, Metha B and Urban C** : Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma : Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* ; 49 : 1221-1230, 1982.
- 10) **Rosen G, Marcove RC, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C and Huvos AG** : Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* ; 43 : 2163-2177, 1979.
- 11) **Rosen G** : Personal Communication. *Osaka* 1993.