

Stage II B형 골육종에 대한 술전 항암화학요법 및 수술적 치료 결과

가톨릭대학교 의과대학 정형외과학교실, 근골격계 종양연구회, 내과학교실*

강용구 · 김형민 · 이승구 · 우영균 · 김정만 · 김훈교*

— Abstract —

Clinical Results of Neo-Adjuvant Chemotherapy and Surgery on Osteosarcoma

Yong Koo Kang, M.D., Hyung Min Kim, M.D., Seung Koo Rhee, M.D.,
Young Kyun Woo, M.D., Jung Man Kim, M.D., Hoon Kyo Kim, M.D.*

*Department of Orthopedic Surgery, Department of Internal Medicine**
Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Recent advances in imaging techniques, surgery and combination anti-cancer chemotherapy have brought high survival rates in osteosarcoma.

To investigate the survival rate, local recurrence and complications in treatment, we analysed 25 osteosarcoma cases who had been treated with preoperative neo-adjuvant chemotherapy, surgery and post operative chemotherapy at Department of Orthopedic Surgery, Catholic University. From May 1988 to April 1995, 42 cases of stage IIB osteosarcoma were admitted in Department of Orthopedic Surgery. Among them, 17 cases who didn't follow our treatment guidance were excluded in this study.

The average age were 19 years. There were 21 males and 4 females. The involved sites were 4 humerus, 10 femur, 10 tibia and 1 talus. Eleven cases had received intraarterial cisplatin and intravenous adriamycin chemotherapy, and 7 T-10 protocol and 7 intravenous ifosfamide, ADR, methotrexate, cisplatin. Twenty-three cases were treated with limb salvage surgery, and 2 amputation. The average follow-up was 35 months(3~82). There were 14 cases of continuous disease free, 9 cases of died of disease, 1 case of alive with disease, and 1 case of no evidence of disease at final follow-up. There were three cases of local recurrence at 6,8 and 12 months after operation. The estimated Kaplan-Meier's 5 year survival rates for all, ADR-cisplatin group, T-10 protocol group, and ifosfamide regimen group were 66%, 73%, 44% and 72%, respectively.

Key Words : osteosarcoma, neo-adjuvant chemotherapy, survival

* 통신저자 : 강 용 구
경기도 수원시 팔달구 지동 93번지 440-060
가톨릭대학 성빈센트병원 정형외과

골육종의 치료는 항암화학요법 및 수술 방법의 발달로 치료 후의 장기 생존율이 괄목할 만큼 증가하였고, 과거의 절단술 대신에 사지에 절단하지 않고 사지 기능을 보존하는 사지보존술(limb salvage surgery)이 보편화되고 있다. 이는 수술 전에 컴퓨터 단층 촬영(CT), 자기 공명 영상 촬영(MRI)과 같은 진단영상기기의 발달로 수술 전에 종양의 확산 정도를 정확히 판단할 수 있게 되었고, 조직검사로 골육종이 확진되면 조기에 술전 항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy)을 시행하고 적절한 수술적치료, 그리고 술후 항암화학요법을 시행하는 것에 힘 입은 것으로 설명되고 있다^{4,9,20}.

골육종 치료 후의 생존율은 항암화학요법 없이 수술적 치료만을 시행하는 경우에는 장기 생존율이 10~20% 이하이지만, 고용량의 항암화학요법을 병행하면 60% 이상이 된다고 보고하고 있다¹⁰. 우리나라에서도 몇몇 학자들이 선행항암화학요법을 도입하여 비교적 만족할만한 결과를 보고하고 있으나, 화학요법은 사용방법, 용량, 그리고 dose intensity 등에 의하여 그 효과가 크게 영향을 받는 것으로 알려지고 있다^{1,3,5,11,12}.

이에 저자들은 가톨릭대학교 의과대학 정형외과학교실에서 1988년 5월부터 1995년 4월까지 골육종으로 진단 받은 환자중 술전·술후 항암화학요법과 수술적 치료를 받은 후 1년이상 추시가 된 25례의 생존율, 국소재발을 그리고 합병증 등을 조사하여 여러 가지 항암화학요법에 따른 결과를 보고하고자 한다.

1988년 5월부터 1995년 4월까지 골육종으로 진단 받은 42례중에서 Enneking의 병기 분류⁸⁾ (stage) III, 혹은 치료방침에 따르지 않고 항암화학요법 혹은 수술적 치료만 받았거나, 치료도중 타병원으로 전원한 환자 등을 제외하고, Enneking stage IIB 환자중 술전 항암화학요법, 수술적 치료 그리고 술후 항암화학요법을 받은 후 1년이상 추시가 된 25례를 연구대상으로 하였다. 술전 병기(stage)는 환부 및 흉부 단순 방사선 촬영, 흉부전산화 단층 촬영, 환부 자기 공명 영상 촬영, 혈관촬영, 전신 골주사 등을 시행하여 결정하였다. 25례의 평균 연령은 19세(12~60세)이었고 남녀비는 남자가 21례, 여자가 4례로 5:1로 남자가 많았다.

종양의 원발병소로는 상완골 4례, 대퇴골 10례, 경골 10례, 거골 1례였다. 술전 항암화학요법 중 11례는 동맥내 cisplatin과 정맥내 adriamycin (ADR) 투여를, 7례는 고용량의 methotrexate (MTX)를 주제로 한 T-10 protocol, 7례는 고용량의 ifosfamide, ADR, MTX, cisplatin을 투여하는 방법을 택하였다. 사용한 항암제의 용량과 방법은 Table 1과 같다. 이들 약제의 선택은 항암화학요법을 시행하는 의사의 선호도에 의해 결정되었다.

전체 25례중 23례(92%)는 사지보존술, 2례는 절단술을 시행하였다. 사지보존술의 적응증은 신경 및 혈관의 침범 유무, 종양이 구획을 침범한 정도에 따라 결정하였는데, 특히 술전 혈관촬영술이나 전산화 단층 촬영 혹은 자기 공명 영상 등에서 신경혈관총

Table 1. Details of three different chemotherapy regimens

ADR, CISPLATIN	-	ADR 90mg/m ² over 4D CDDP 120mg/m ² IA over 2H
T-10 PROTOCOL	-	HDMTX 8-12gm/m ² ADR 30mg/m ² x 2D CDDP 120mg/m ² BCD;BLEO 15mg/m ² , CTX 600mg/m ² , Act-D 600mg/m ²
IFOSFAMIDE REGIMEN	:	IFO 1800mg/m ² x 5D ADR 25mg/m ² x 3D HDMTX 12-15gm/m ² CDDP 120mg/m ²

Table 2. Reconstructive procedures for limb salvage surgery

Mobile joint	
prosthesis	9
bone graft	4
Arthrodesis	5
Intercalary graft	3
Resection only	2
Total	23 cases

을 침범하지 않은 경우에 시행하였다.

수술절제 범위의 결정은 단순 방사선 영상, 자기 공명 영상, 골주사 등으로 주변변을 확인하고 종단면에서는 종양의 변연부에서 3~5cm, 횡단면에서는 두꺼운 저항벽(barrier)을 포함시키는 정도의 정상 조직을 포함시켜 절제하도록 하는 광범위 절제(wide resection)를 원칙으로 하였다. 병리조직 검사에서 절제연(surgical margin)이 확인된 20례중 15례에서 광범위절제(wide resection), 5례에서 변연부 절제(marginal resection)의 절제연을 얻었다. 절제후 사지기능 보존을 위한 재건술의 종류로는 중앙 구조물을 이용한 가동관절(mobile joint)로 재건한 경우 9례(39%), 자가골 혹은 동종골을 이용하여 관절치환술 시행한 경우 4례(17%), 동종골 혹은 자가골을 이용하여 관절고정술을 시행한 경우 5례(22%), 분절절제후 동종골이나 자가골이식(intercalary graft)을 시행한 경우 3례(13%), 재건술 없이 광범위 절제술만 시행한 경우 2례(9%) 등이었다(Table 2).

결 과

1996년 4월을 최종 추시점으로 하였는데 전체 25례의 평균 추시기간은 술후 35개월(3~82)이었다. 지속적 무병 생존(continuous disease free:CDF)이 14례, 질병으로 사망(died of disease:DOD)이

9례, 유병 생존(alive with disease:AWD)이 1례, 폐전이 있었으나 절제후 무병(no evidence disease:NED)이 1례이었다. 국소재발은 사지보존술 시행한 23례중 3례(13%)에서 발생하였다. 경골 근위부의 골육종에 대하여 술전 항암화학요법과 Kotz prosthesis를 이용한 사지보존술 시행하였던 증례에서 술후 6개월에 대퇴부 국소재발이 있었는데 술후 14개월에 사망하였다. 경골 원위부 중앙절제후 혈관 부착 생비골 이식술(vascularized fibular graft) 시행하였으나 술후 8개월에 국소재발 있었고 술후 10개월에 사망하였다. 또한 거골(talus)에 발생한 증례를 거골절제하였으나 술후 12개월에 국소재발이 있어 하퇴절단술을 시행하였으나 술후 20개월에 폐전이가 발견되어 폐 절제수술 권유하였으나 거절하였는데 술후 36개월 현재 유병생존 중이다. 이들은 모두 절제연이 변연부 절제이었다.

Kaplan-Meier법에 의한 5년 생존율은 전체적으로 66%이었다. 항암화학요법에 따른 생존율을 조사하였는데 ADR과 cisplatin을 주제로 한 11례는 73%, 고용량 MTX를 주제로한 T-10 protocol로 치료한 7례는 44%, 고용량 ifosfamide, ADR, MTX, cisplatin을 주제로 치료한 7례는 72%이었다(Fig. 1). Log-rank 검사에서 이들 군사이에 통계적으로 생존율의 차이는 없었다($p>0.05$).

사지보존술후의 합병증은 전체 23례중 12례(52%) 있었는데, 12례의 골이식 증례(동종골이식 3례, 자발

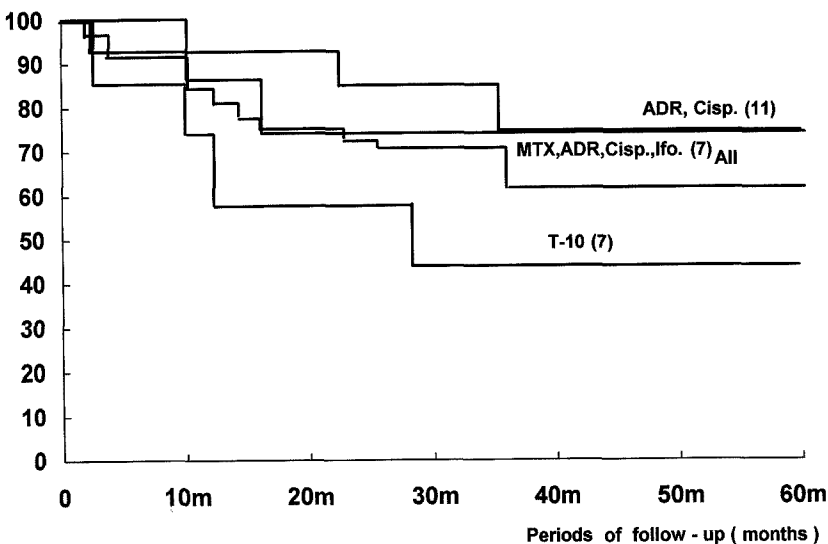


Fig. 1. Kaplan-Meier's survival curves show the survival rates for all(25 cases, 66%), for ADR-cisplatin group (11 cases, 73%), for T-10 protocol group(7 cases, 44%) and for ifosfamide group(7 cases, 72%).

소독(autoclave)한 자가골이식 4례, 액화질소에 냉동시킨 자가골이식 3례, 생비골 이식술 1례, 비복근 유경편 자가골 이식술 1례)중에서 8례(66%; 불유합 4례, 이식술 골결 2례, 심부감염 1례, 지연유합 1례) 있었고, 중앙구조물을 이용한 재건술 9례에서는 4례(44%; 관절 불안정성 2례, 감염 2례) 있었다.

항암화학요법의 합병증은 수술후 ADR 투여중 1례에서 심근손상이 합병하여 술후 3개월에 사망하였다. 그 외 백혈구 감소, 혈소판 감소, 빈혈 등 혈액학적 합병증은 전례에서 관찰되었으나 모두 구제되었고, cisplatin 투여군에서 신손상 1례, 고용량 MTX 투여 군에서 간손상 3례가 있었으나 회복되었다.

고 찰

골육종 치료에서 술전 항암화학요법(neo-adjuvant chemotherapy)은 항암제 투여로 미세전이(micrometastasis)를 조기에 박멸하고, 술전 화학요법에 대한 종양의 반응을 미리 알 수 있게 하여 술후에 적절한 항암제를 선택하여 사용할 수 있게 하고, 종양의 크기와 종양의 반응층(reactive zone)을 줄여 줌으로서(down staging) 술후 국소재발을 줄여 주고 나아가 사지보존술을 용이하게 하는 장점으로 보편화되고 있다¹⁷⁾. 그러나, 최근 많은 학자들은 단순한 술전 항암제 사용만으로는 생존율을 높일 수 없고 고용량의 항암제를 적절히 투여함으로써 장기생존율을 높일 수 있다고 주장하면서 화학요법의 사용방법, 용량, 그리고 dose intensity 등에 의하여 생존율이 크게 영향받는다^{7,9,10,13,21)}.

1972년 Cortes등⁶⁾은 골육종 치료에서 ADR은 투여한 용량과 항암효과가 비례한다고 보고하였으며, 1985년 Omura등¹⁵⁾은 60mg/m² 이하의 ADR 사용은 효과가 거의 없다고 주장하면서 90mg/m²의 고용량 사용을 권장하였다. 한편 Rosen등은 methotrexate 사용에서 저용량의 MTX로는 항암효과를 기대하기 어려우나 8~10gm/m²의 고용량 사용을 권장하였다. 본 연구에서 사용된 항암제의 용량은 ADR 60~90mg/m², MTX 8~15gm/m², cisplatin 120mg/m², ifosfamide 9gm/m²을 사용하였다.

과거 골육종 치료에서 항암제 사용없이 수술적 치료만을 시행하는 경우에 생존율은 5~20%이하인데 반하여 최근에는 60~80%의 높은 생존율이 보고되

고 있는데¹⁹⁾ 이것은 본교실에서 1992년에 보고²⁾한 내용에서 1980년대에 치료한 환자의 장기생존율이 25%이었던 것과 본 연구에서 고용량 항암제 사용후의 생존율 66%와 일치하는 내용이다.

중앙절제 방법에 대하여 Simon등²⁰⁾, Springfield 등²²⁾은 절단술과 사지보존술 사이에 생존율이나 국소재발율에서 통계적인 차이가 없다고 보고하였는데, 이는 사지보존술이나 절단술 자체가 환자의 생존율이나 국소재발율에도 영향을 미치지 않는다는 내용이다. 본 연구에서는 전체 25례중 23례에서 사지보존술은 시행하였고 절단술을 시행한 증례는 2례이었기 때문에 이들 군 사이의 생존율이나 국소재발율을 비교할 수는 없었다. 그러나 본 연구의 사지보존술 증례에서도 국소재발율이 13%로 다른 저자들의 보고 내용과 비슷한 것을 알 수 있었으며, 국소재발이 있던 3례 모두에서 예후는 불량하여 2례는 사망하고 1례는 유병생존증인 것을 고려하면 국소재발을 줄이는 노력이 필요하다는 것을 알 수 있었다.

1982년 Rosen등¹⁶⁾은 고용량 MTX를 주제로 한 T-10 protocol 항암화학요법으로 62%의 사지보존술이 가능하였고 술후 국소재발율은 2%이었고, T-12 protocol로 치료할 경우 사지보존술이 84%로 높아졌는데 국소재발율도 12%로 증가하였다고 보고하여 본 연구의 결과와 일치하였다. 즉, 높은 톨의 사지보존술에서는 국소재발율이 높아지는 것이 예견되며, 국소재발이 있는 증례는 예후가 불량하다는 다른 사람의 보고^{14,18)}와 본 연구의 결과를 감안하면 사지보존술의 선택에 세심한 주의가 요구된다.

본 연구에서 항암제 사용방법에 따른 생존율은 ADR-cisplatin 사용으로는 73%, 고용량 MTX 사용한 T-10 protocol로는 44%, 고용량 ifosfamide, ADR, MTX, cisplatin 사용으로는 72%이었다. 그러나 고용량 MTX를 주제로 한 T-10 protocol 사용을 제정한 Rosen등은 58개월 추사에서 무병생존율이 77%, 전체적인 생존율은 82%이었다고 보고하였는데, 본 연구결과와 비교할 때 크게 차이가 난다. 이것은 똑같은 protocol을 도입하여 항암화학요법을 시행하여도 사용하는 방법에 따라 그 결과가 크게 차이가 날 수 있다는 것을 보여주는 것으로 숙련된 항암화학요법이 필수적이라는 것을 뜻하는 것이다.

세 가지 항암화학요법에 따른 생존율 비교에서 통계상으로 의미 있는 차이는 없었으나, 단순 비교상

으로는 ADR-cisplatin과 ifosfamide, ADR, MTX, cisplatin 사용군에서 T-10 protocol 보다 생존율이 높은 것으로 나타났다. 이것은 항암화학요법 사용상의 문제점, 즉 예정된 용량을 투여하지 못하였거나, hydration이 과다히 되었거나, 투약간격이 길었다거나, 생검 후 항암제 투약이 지연되었기 때문으로 사료되며, 그의 증례의 수가 모자라기 때문이었을 것으로 판단되는바 향후 계속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

사지보존술후의 합병증에 대하여 대부분의 학자들은 50%의 높은 빈도를 보고하고 있는데 본 연구에서도 골이식술 시행한 군에서 66%, 중앙 구조물을 이용한 재건술 군에서는 44%로 비교적 높게 나타났다^{4,23)}. 이것은 광범위한 연부조직 절제, 장시간의 수술 시간 등으로 심부감염의 위험성이 높고, 재건술에 사용된 중앙 구조물이나 이식골의 생물학적 특성 등에 의하여 합병증이 높은 것으로 풀이 된다. 본 연구에서는 다양한 방법으로 재건술을 시도하였는바, 각각의 재건술에 따른 장·단점을 판단하기는 어려웠으나 골이식술 시행 군에서는 불유합, 인공관절을 이용한 재건술에서는 관절 불안정성과 감염이 높다는 것을 알 수 있었다.

결 론

1988년 5월부터 1995년 4월까지 골육종으로 진단받고 술전 항암화학요법, 수술적 치료, 그리고 술 후 화학요법으로 치료받은 후 1년 이상 추시가 된 Enneking stage IIB의 원발성 골육종 환자의 치료 결과를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

평균나이는 19세이었고 남녀비는 5:1로 남자가 많았다. 중앙의 원발 병소는 상완골 4례, 대퇴골 10례, 경골 10례, 거골 1례이었다. 전례에서 술전 항암화학요법을 시행하였는데 11례는 동맥내 cisplatin과 정맥내 adriamycin, 7례는 고용량의 methotrexate를 주제로 한 T-10 protocol, 7례는 고용량의 ifosfamide, ADR, MTX, cisplatin을 투여하였다. 전체 25례중 23례에서 사지보존술을, 2례에서는 절단술을 시행하였다.

1996년 4월을 최종 추시점으로하여 평균 추시기간은 35개월이었는데 지속적 무병생존 14례, 질병으로 사망 9례, 유병생존 1례, 중앙전이 절제후 무

병 1례 등이었다. 국소재발은 사지구제술을 시행한 23례중 3례(13%)에서 나타났다. Kaplan-Meier법에 의한 5년 생존율은 전체적으로 66% 이었는데, 항암화학요법에 따른 생존율은 ADR-cisplatin은 73%, T-10 protocol은 44%, 고용량 ifosfamide, ADR, MTX, cisplatin은 72%이었는데 이들의 통계적인 차이는 없었다.

REFERENCES

- 1) 김태진, 이규용, 이재창, 김재도 : MRI를 이용한 술 전 항암제 투여의 효과 판정. *대한정형외과학회지*, 27(1), 1992.
- 2) 김정만, 우영균, 이승구, 김형민, 강용구, 송석환, 박원종, 강종후 : 골육종의 고식적 치료후의 생존율에 대한 연구. *가톨릭 암센터 논문집*, No. 1 Vol. 6, pp. 132-135, 1992.
- 3) 이수용, 전대근, 이종석, 오형호, 정동환 : Stage IIB 골육종에서 사지보존술 혹은 절단술을 시행한 환자의 생존율 비교. *대한정형외과학회지*, 29(5):pp.1341-1346, 1994.
- 4) Bacci G, Picci P, Pignatti G, DeCristofaro R, Dallari D, Avella M, Manfrini M, Marangolo M, Ferruzzi A, Mercuri M, Ruggieri P, Biagini R, Capanna R, Ferrari S, Prasad R, and Campanacci M : Neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma of extremities. *Clin Orthop*. 270 :87, 1991.
- 5) Benjamin RS, Chawla SP, Carrasco CH, et al. : Preoperative chemotherapy for osteosarcoma with intravenous adriamycin and intra-arterial cisplatin. *Ann Oncol* 1992;3:pp.53-56, 1996.
- 6) Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al. : Chemotherapy of advanced osteosarcoma. In proceedings of 24th Symposium of the Colston Research Society, *In Price, H.G.(ed)* pp.265-280, London, Butterworths, 1972.
- 7) Edmondson AH, Green SJ, Ivins, JC, et al.: A controlled pilot study of high dose methotrexate as post-surgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2 pp.152-156, 1984.
- 8) Enneking WF, Spanier SS and Goodman MA : Current Concepts Review. The Surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J. Bone Joint Shur*, 62-A:pp.1027-1030, 1980.
- 9) Hodson M, Jaffe MR, Jaffe N, Ayala A, Raymond AK, Carrasco H, Wallace S, Murray J, Robertson R : Pediatric Osteosarcoma: Thera-

peutic Strategies, Results, and Prognostic Factors Derived From a 10-Year Experience: *J. Clin. Oncol.* Vol 8, No 12, pp.1988-1997, 1990.

- 10) **Jaffe N, Murraray J, Ayala A, Wallace S, Raymond K, Carrasco H, and Robertson R** : Limb salvage using Cis-Diamminedichloroplatinum II as preoperative treatment and in the design of post operative adjuvant treatment in children with osteosarcoma. In Enneking. W.F.(ed):Limb salvage in musculoskeletal oncology p.333. *Churchill Livingstone.* New York, 1987.
- 11) **Lee SY, Baek GH, Chung CY, and Byun HS.** : Intraarterial cisplatin chemotherapy for osteosarcoma *J. Korean Orthop. Ass.* 6-1. 1991.
- 12) **Lee SY, Baek GH** : Limb salvage operations in primary tumors of the Bone. *J. Korean Med. Sci.*:5-4, 1990.
- 13) **Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WM, Belasco J, Baker a, Ayala A and Shuster J** : Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. *Clin. Orthop*, 270:8-14, 1991.
- 14) **Meyers PA, Heller G, Healey J, HUvos A, Lane J, Marcove R, Applewhite A, Vlamis V, Rosen G:Chemotherapy for Nometastatic Osteogenic Sarcoma** : The Memorial Sloan-Kettering Experience:*J. Clin. Oncol.*, Vol 10, No 1 pp.5-15, 1992.
- 15) **Omura GA, Blessing JA, Major F. et al.** : A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas. *J. Clin. Oncol* 3. pp.1240-1245, 1985.
- 16) **Rosen G, Caparros B, Huvos a, Kosloff C, Nirrenberg A, Ca vacio A, Marove R, lane J, 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:pp.1221-1230, 1982.
- 17) **Rosen G, Murphy MS, Huvos AG** : Chemotherapy, en bloc resection and prosthetic bone replacement in treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 37:1, 1976.
- 18) **Rosen G** : Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. In Enneking, WF(ed). *Limb salvage in musculoskeletal oncology* p.260. *Churchill Livingstone.* New York, 1987.
- 19) **Sim FH, Ivins JC, and Pritchard DJ** : The surgical treatment of osteogenic sarcoma at Mayo Clinic. *Cancer Treat. Rep.* 62:pp.205-212, 1978.
- 20) **Simon MA, Aschilman MA, Thomas N and Mankin HJ** : Limb salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J. Bone Joint Surg*, 68-A:pp.1331-1337, 1986.
- 21) **Souhami R** : Evaluation of chemotherapy for malignant bone tumors. In Coombs, R and Friedlander G.(ed) *Bone tumor Management* p.270. Butterworths, London, 1987.
- 22) **Springfield DS, Schmidt R, Graham-Pole J, Marcus RB Jr, Spanier SS and Enneking WF** : Surgical treatment of osteosarcoma. *J Bone Joint Surg*, 70-A:pp.1124-1130, 1988.
- 23) **Ward WG, Dorey F, and Eckardt JJ** : Total femoral endoprosthetic reconstruction. *Clin. Orthop.* 316, pp.195-206, 1995.
- 24) **Winkler K, Bielach S, Delling G et al.** : Effect of intra-arterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high dose methotrexate and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma(study COSS-86). *Cancer* 66:pp. 1703 -1710, 1990.