

소아 청소년 골육종 재발 후 치료성적 : 한국의 단일기관 성적

원자력병원 소아청소년과, 정형외과*

이윤정 · 이현재 · 김동호 · 임중섭 · 이준아 · 박경덕 · 전대근* · 이수용*

Outcome after relapse in childhood and adolescent osteosarcoma : single institution experience in Korea

Yun-Jeong Lee, M.D., Hyun-Jae Lee, M.D., Dong-Ho Kim, M.D., Jung-Sub Lim, M.D.
Jun-Ha Lee, M.D., Kyung-Duk Park, M.D., Soo-Yong Lee, M.D.* and Dae-Geun Jeon, M.D.*

Department of Pediatrics and Orthopedics*, Korean Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Purpose : Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor in children and adolescents. Although survival rate of osteosarcoma patients has markedly improved, about 20-30% of patients still have a relapse. This study was aimed to find factors that influence postrelapse survival of osteosarcoma in childhood and adolescents.

Methods : Between 1985 and 2004, of 461 patients who were diagnosed and treated as osteosarcoma in Korean Cancer Center Hospital, 180 patients with recurrent osteosarcoma were retrospectively reviewed. We examined survival rates and analyzed prognostic factors, such as relapse site, post-relapse treatment methods, pathologic response to neoadjuvant chemotherapy, metastasis at first diagnosis, and relapse free interval.

Results : The overall recurrence rate of patients with osteosarcoma was 39%. The 5-year and 10-year postrelapse survival rates in the recurrent osteosarcoma were 13% and 4%, respectively. The 5-year post-relapse survival rate was influenced by site of relapse (lung, 39%; local, 0%; lung & bone, 25%; others, 12%; $P<0.05$), relapse-free interval (<12 months, 13%; ≥ 12 months, 44%, $P<0.05$), and post-relapse treatment methods (with surgery, 38%; without surgery, 11%; $P<0.05$).

Conclusion : The survival rate of recurrent case is very low after 10 years, so new second-line chemotherapy and active treatment is needed to increase survival. Aggressive surgery with the removal of recurrence sites combined with multi-agent chemotherapy could either cure patients with recurrent osteosarcoma or significantly prolong their survival. (*Korean J Pediatr* 2008;51:78-83)

Key Words : Osteosarcoma, Recurrence, Survival rate

서론

골육종은 소아 청소년기에 뼈에서 발생하는 가장 흔한 악성종양으로 주로 장골에 발생하며 매우 침습적이어서 진단시 폐전이
가 동반된 경우가 흔하다¹⁾. 항암 화학치료가 도입되기 전인 1970
대 이전에는 장기생존율이 약 10%로 매우 낮았으나 수술 전후의
항암화학요법이 도입된 이후 진단 시 전이가 없는 국소 골육종의
경우 10년 생존율이 60%, 전이가 있는 경우에도 30% 정도로 향
상되었다²⁾. 하지만 종양 제거술 및 집중적 항암 화학요법을 시행

한 경우에서도 약 30-40%는 재발한다고 보고되어 있으며³⁻⁵⁾, 재
발 환자에 대한 합의된 치료 방침 역시 확립되어 있지 않은 상황
이다.

골육종 생존율에 대한 국내 보고를 보면 1994년에 Koo 등⁶⁾은
원발성 골육종 환자의 5년 생존율을 64%로 보고하였고, 1999년에
Jeon 등⁷⁾은 원발성 골육종 환자 중 stage II 환자의 11년 생존율을
55%로 보고하였으며, 2003년 Oh 등⁸⁾은 국소 재발한 환자의 3년
생존율을 75%로, 2004년 Kim 등⁹⁾은 폐에 전이된 환자 35명의 5
년 생존율을 39.3%로 보고한 바 있다. 그러나 재발한 골육종 환자
의 장기간 추적 관찰에 대한 국내 보고는 아직 미미한 상태이다.

저자들은 골육종 치료 후 재발한 환자를 후향적으로 분석하여
재발 후 생존율과 생존율에 영향을 주는 요인을 분석하였으며 이
를 토대로 골육종 재발 환자의 치료 방침에 기초 자료를 삼고자
하였다.

접수 : 2007년 8월 19일, 승인 : 2007년 9월 15일

책임저자 : 박경덕, 원자력병원 소아청소년과

Correspondence : Kyung Duk Park, M.D.

Tel : 02)970-2894 Fax : 02)6008-5748

E-mail : kd4kid@Kcch.re.kr

대상 및 방법

1. 대상

1985년 2월부터 2004년 2월까지 본원에 등록된 18세 이하의 원발성 골육종 환자 461명중 재발한 180명을 후향적으로 조사하였다.

2. 임상적 병기결정

초진 시 기본검사로 환부와 폐의 단순촬영, 폐 전산화 단층 촬영, 전신 골 주사, 환부 전산화 단층 촬영 및 자기공명영상(1991년 이후 시행)과 조직검사 결과를 바탕으로 병기를 결정하였다. 환부와 폐의 단순촬영, 폐 전산화 단층 촬영, 전신 골 주사를 3개월 간격으로 시행하였고 재발이 의심되는 경우 자기공명영상과 조직검사를 시행하였다. 병기는 Enneking¹⁰⁾의 기준을 따랐다.

3. 원발 병소의 치료

골육종에 대한 치료는 수술 전 화학요법을 2회 시행한 후 원발 병소에 대한 수술적 치료와 수술 후 화학요법을 시행하였다 (Table 1). 화학요법에 사용된 약제로는 1887년 6월부터 1989년 12월까지 cisplatin과 adriamycin을 수술 전후에 정맥투여 하였고 1989년 12월부터는 수술 전에 고농도의 methotrexate(12 g/m²)를 1주 간격으로 2회, cisplatin(100 mg/m²)과 adriamycin (30 mg/m²)을 1회 투여 하였다. 조직 검사상 수술 전 화학요법에

반응이 좋았던 경우는 동일한 화학요법 약제를 투여하였고, 반응이 좋지 않았던 경우는 약제를 bleomycin, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide 등으로 교체하여 투약하였다. 수술 후 병리학적 반응도의 측정은 1988년 10월부터 시행하였고 Huvos¹¹⁾의 기준을 따랐다.

4. 재발에 대한 치료

재발된 병변은 가능하면 수술적 제거를 시행하였고 화학요법치료를 병행하였다. 수술적 치료가 힘든 경우에는 화학요법을 먼저 시행한 후 수술 여부를 다시 결정하였다. 화학요법은 ifosfamide, cisplatin, bleomycin, etoposide, adriamycin 중 초진시 사용하지 않았던 약제를 병합투여 하였다. 첫 치료 후 재발까지의 기간이 2년을 넘은 경우 methotrexate를 추가 하였다.

5. 분석방법

대상 환자의 성별, 재발기간, 재발 부위, 재발 후의 치료, 첫 진단 시 전이 여부와 원발병소에 대해 수술 전 화학요법에 대한 병리학적 반응도에 관한 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 재발 후 생존율(PRS, Postrelapse survival)은 재발일로부터 사망 또는 마지막 추적한 날까지의 생존율을 구하였다. 재발기간(RFI, Relapse-free interval)은 1년 이상과 미만으로 나누어 분석하였고, 재발 부위(폐, 원발병소, 폐와 뼈, 기타 부위), 수술적 관여 여부, 항암 치료, 수술 후 병리학적 반응도를 조사하였다. 생존율의 계산은 Kaplan-Meier법을 통해, 단변수 분석은 log-rank법을 통해 SPSS 통계 프로그램으로 분석하였으며, P<0.05를 통계적인 의미가 있는 것으로 하였다.

Table 1. Treatment Scheme of Osteosarcoma

Year	Pre-operative chemotherapy	Operation	Post-operative chemotherapy
-1989	ADR ×2 cycle CDDP	↑	ADR ADR BCD ×1 cycle CDDP CDDP
1989-1996	MTX ×2 cycle ADR CDDP	↑	GR MTX ×4 cycle ADR CDDP PR ADR ADR BCD ×4 cycle CDDP CDDP
1996-	MTX ×2 cycle ADR CDDP	↑	GR MTX ×4 cycle ADR CDDP PR ADR ADR IFO ×4 cycle CDDP CDDP Bleo

Abbreviation : ADR, adriamycin; CDDP, cisplatin; BCD, bleomycin cyclophosphamide, and actinomycin-D; MTX, methotrexate; GR, good response (necrosis>70%); PR, poor response (necrosis<70%); IFO, ifosfamide; Bleo, bleomycin

결 과

1985년부터 2004년까지 골육종으로 진단 후 치료받은 18세 이하의 환자 461명중 180명이 재발하여 본원에서의 골육종 환자의 재발율은 39%였다. 첫 재발시 환자의 특징과 형태는 Table 2에서 제시하였다. 재발한 골육종 환자 180명 중 남자는 120명(67%), 여자는 60명(33%) 이었고 평균 연령은 14세였다. 평균 재발기간은 15개월 이었다(95% CI; confidential interval, 1-79 months). 첫 재발 시점에서의 3년, 5년 그리고 10년 생존율은 각각 22%, 13%, 4%였다.

1. 재발한 부위

대상 환자 중 80명(44%)이 폐에 재발하였고 평균 생존기간은 61개월(95% CI, 38-85 months)이었다. 원발병소에 재발한 40명(22%)의 평균 생존기간은 19개월(95% CI, 8-29 months), 폐와 뼈에 동시 재발한 31명(17%)의 평균 생존기간은 42개월(95% CI, 7-76 months), 그리고 간, 림프절, 두개골, 및 그 밖의 부위에 재발한 29명(16%)의 평균 생존기간은 21개월(95% CI, 1-44 months)이었다(Table 2). 폐 재발인 경우 폐 결절 수가 2개 이하

인 경우가 12례, 2-5개가 6례, 6개 이상인 경우가 62례였다. 폐 결절 수는 수술 전에 시행한 방사선 검사와 수술 당시 제거하였던 병소의 개수 및 수술기록을 모두 고려하여 결정하였다. 재발한 부

위에 따른 재발 후 5년 생존율은 폐, 원발병소, 폐와 뼈, 그리고 기타 부위의 경우 각각 39%, 0%, 25%, 12%로 재발한 부위에 대한 생존율의 차이는 통계학적으로 유의하였다($P<0.05$, Fig. 1).

Table 2. Patient Characteristics and Pattern of First Relapse

Characteristics	No. of patient (%)	Mean survival (months)	P
Overall	180 (100)	41.80	
Gender			
Female	60 (33)	33	>0.05
Male	120 (67)	45	
Site of relapse			
Lung	80 (44)	61	<0.05*
Local	40 (22)	19	
Lung & Bone	31 (17)	42	
Others [†]	29 (16)	21	
Treatment			
Operation	126 (70)	62	<0.05*
Chemo & RT	36 (20)	33	
No treatment	18 (10)	10	
Pathologic response			
≥90%	16 (15)	39	>0.05
<90%	88 (85)	50	
Metastasis at first diagnosis			
Yes	74 (41)	21	>0.05
No	106 (59)	65	
Relapse free interval			
≥1Y	78 (43)	70	<0.05*
<1Y	102 (57)	25	

Abbreviations : Chemo, Chemotherapy; RT, Radiation therapy; 1Y, 1 Year.

*Positive statistic correlation. [†]Others : lymph node, skull, etc.

2. 재발 후 치료

재발 병소를 수술적으로 제거한 126례의 재발 후 5년 생존율은 38%였고 수술을 시행하지 않고 항암치료와 방사선 치료만을 시행한 36례의 재발 후 5년 생존율은 21%였으며, 치료를 하지 않은 18례의 재발 후 5년 생존율은 0%였다. 세 군의 생존율 차이는 통계학적으로는 유의한 차이를 보였다($P<0.05$, Fig. 2). 재발 병소를 완전 절제한 68례 중 화학요법 치료를 받은 54례의 재발 후 5년 생존율은 58%, 화학요법 치료를 받지 않은 14례의 재발 후 5년 생존율은 80%였으며 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$). 부분 절제한 환자 58명 중 화학요법 치료를 한 40례의 평균 생존기간 20개월, 재발 후 5년 생존율은 8%였고, 화학요법 치료를 받지 않은 18례의 평균 생존기간 7개월, 재발 후 5년 생존율은 0%였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P>0.05$).

3. 병리학적 반응도

원발병소에 대해 수술 전에 시행한 화학요법에 대한 원발병소의 병리학적 반응도의 측정은 104명에서 시행되었고 그중에서 괴사가 90%이상 일어난 경우는 15%를 차지하였다. 병리학적 반응도에 따른 생존율을 보면 화학요법 후 병소의 90% 이상에서 괴사가 있었던 16례의 평균 생존기간은 39개월, 재발 후 5년 생존율은 22%였고, 90% 미만에서 괴사를 보인 88례의 평균 생존기간은 50개월, 재발 후 5년 생존율은 30%였으며 양군의 재발 후 생존율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

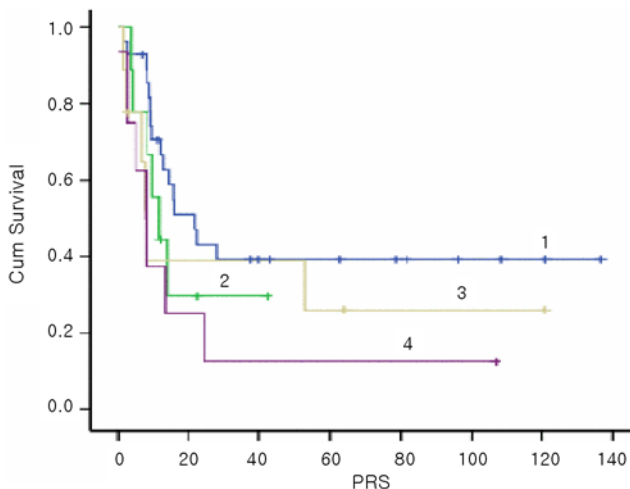


Fig. 1. Patient with lung relapse had a significantly longer survival compared with those who had local recurrence, lung & bone recurrence and others ($P<0.05$). Site of recurrence : 1, Lung; 2, Local relapse; 3, Lung and Bone; 4, Other (liver, other bone, lymph node). Abbreviations : Cum survival, cumulative survival; PRS, post-relapse survival (months).

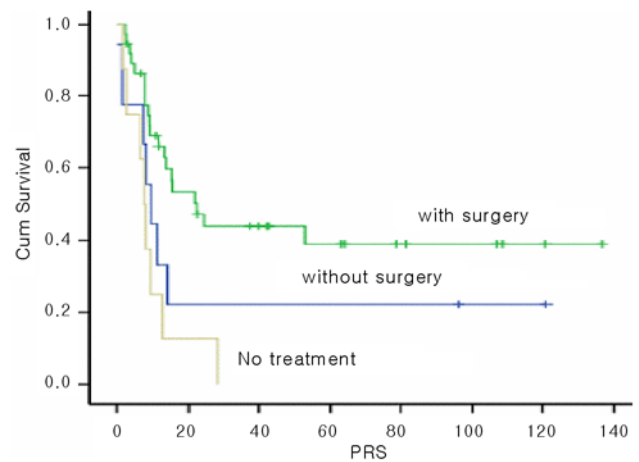


Fig. 2. Post-relapse survival was strongly influenced by surgery. The post-relapse 5-year survival rate of patients after operation was 38%, and the post-relapse 5-year survival rate of patients after chemotherapy and radiation was 21% ($P<0.05$). Abbreviation: Cum survival, cumulative survival; PRS, post-relapse survival (months).

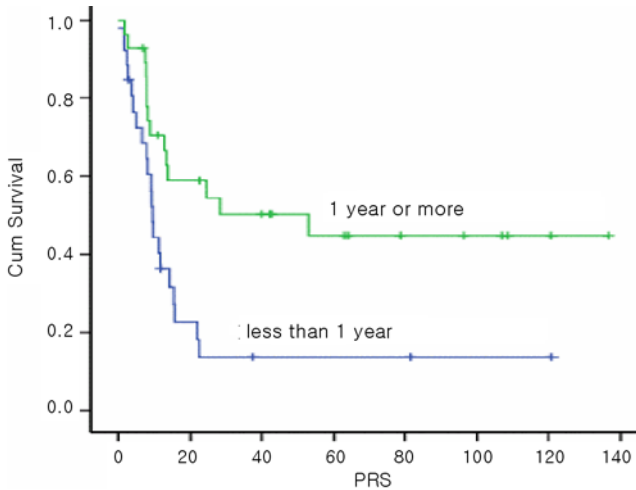


Fig. 3. Patients with metastasis at first diagnosis had a tendency of lower survival than patients without metastasis ($P>0.05$). Abbreviations: Cum survival, cumulative survival; PRS, post-relapse survival (months).

4. 첫 진단 시 전이 여부

첫 진단 시 전이가 있었던 경우가 74명 이었고 전이가 없었던 경우가 106명이었다. 전이 부위별 환자 수는 폐 64명, 림프절 2명, 간 2명, 두개골 2명, 그 외 4명이었다. 첫 진단 시 전이가 있었던 환자의 평균 생존기간은 21개월(95% CI, 13-30 months), 재발 후 5년 생존율은 10%였고, 전이가 없었던 환자의 평균 생존기간은 65개월(95% CI, 42-88 months), 재발 후 5년 생존율은 43%였다. 첫 진단 시 전이가 없었던 환자가 전이가 있었던 환자에 비해 평균 생존기간이 길고 재발 후 5년 생존율이 높은 경향을 보였지만 통계학적으로 유의한 것은 아니었다($P>0.05$, Fig. 3).

5. 재발기간

재발기간은 원발병소를 수술한 날에서부터 재발한 날까지로 정의하였으며 재발기간이 1년 이상인 78례의 평균 생존기간은 70개월(95% CI, 46-94 months), 재발 후 5년 생존율은 44%이었고, 재발기간이 1년 미만인 102례의 평균 생존기간은 25개월(95% CI, 9-40 months), 재발 후 5년 생존율은 13%로 재발기간에 따른 생존율의 차이는 통계적으로 유의하였다($P<0.05$, Fig. 4).

고 찰

1970년대 이후 여러 가지 효과적인 항암화학제제의 개발과 이들 제제의 복합 항암화학요법의 도입으로 골육종의 생존율은 확연히 향상되었지만 더 이상의 생존율 향상은 답보한 상태이며 재발환자에 대한 합의된 치료지침 조차 확립되어 있지 못한 현재 골육종의 높은 재발률은 또 다른 문제로 대두되고 있다. Ferrari 등²⁵⁾의 보고에 따르면 재발한 골육종 환자에서 재발 후 3년 및 5년

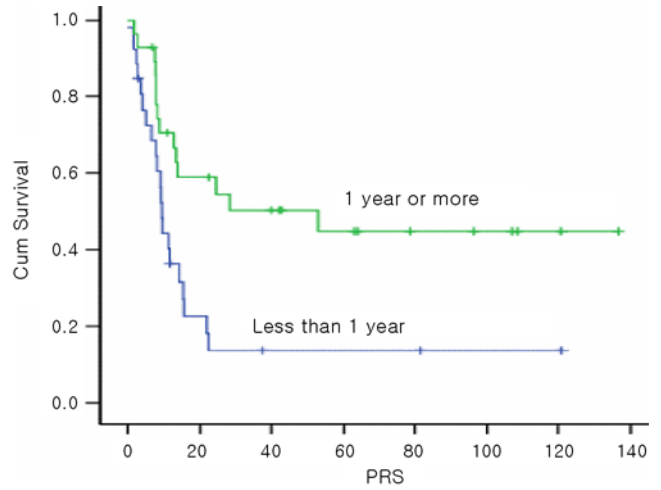


Fig. 4. Patients who developed relapse within 1 year of their primary resection had a significantly shorter survival compared with those who had relapse after 1 year ($P<0.05$). Abbreviation: Cum survival, cumulative survival; PRS, post-relapse survival (months).

생존율은 각각 33%와 28%였다. Huth 등¹²⁾은 장기 무병 생존율을 17%로, Saeter 등¹⁴⁾은 재발 후 5년 생존율을 24%로 보고하였다. 본 연구에서의 재발 후 5년 생존율은 13%로 이들 보고들과 큰 차이를 보이지 않았다¹²⁻¹⁵⁾.

원발성 골육종에서 폐는 가장 흔한 재발병소이며 폐 재발의 경우가 다른 곳의 재발에 비해 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. Hunth 등¹²⁾은 폐 재발 후 3년 생존율을 36%, Beron 등²³⁾은 30%, 그리고 Skinner 등²⁴⁾은 재발 후 5년 생존율을 37%로 보고하였으며, 본 연구의 경우 재발 후 5년 생존율은 39%였다. 반면 원발병소에 재발한 경우 예후가 불량한 것으로 알려져 있으며, Bacci 등²⁾은 원발병소에 재발한 경우 재발 후 5년 생존율을 19%로, Ward 등¹³⁾은 0%로 보고하였다. 본 연구에서도 원발병소에 재발한 경우 재발 후 5년 생존율은 0%로 예후가 매우 불량하였다. 또한 Kawai 등²⁶⁾은 재발 부위가 골반 뼈와 같은 몸의 중심축에 발생했을 경우 예후가 더 나쁘다고 보고를 한 바 있다.

폐는 뼈 및 연부의 악성 종양으로부터 전이가 가장 잘 일어나는 곳으로, 폐 전이에 대한 보다 적극적인 외과적 치료가 환자의 장기 생존을 증가시킬 수 있다는 보고들이 지속적으로 발표되고 있다¹⁶⁻²⁰⁾. Saeter 등¹⁴⁾은 폐와 폐 이외의 재발 병소를 외과적으로 치료한 경우 재발 후 5년 생존율이 50%였으며, 그렇지 않은 경우는 0%였다고 보고하였다. 본 연구에서도 외과적 치료를 시행한 경우 재발 후 5년 생존율은 38%, 그렇지 않은 경우 21%로 폐 이외의 재발 병소에 대해서도 외과적 절제를 시행한 경우 예후가 더 좋음을 알 수 있었다. 또한 골육종과 같은 고형종은 혼합 세포군으로 구성되어 있어 항암요법 후 살아남은 종양세포는 이후 항암 치료에 효과가 없는 것으로 간주되고 있으며 화학요법 이후 잔존하는 종양 세포는 외과적으로 제거되어야 한다.

현재 재발된 골육종 환자에게 통상적으로 화학요법을 시행하고

는 있지만 화학요법의 역할에 대해서는 아직 명확하게 규명되어 있지 않다. Synder 등²¹⁾은 폐재발 골육종 환자에게 폐 절제술 후 추가 항암 화학요법을 시행한 경우 재발 후 5년 생존율이 39%, Sponos 등²²⁾은 25%라고 보고하였으며, Saeter 등¹⁴⁾은 재발된 골육종 환자에게 항암 화학요법을 시행한 경우 생존율을 향상시키는 것을 보고 하였다. 본 연구에서도 재발부위의 부분 절제 후 항암 화학요법이 생존율을 향상시켰으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 재발하거나 항암화학요법에 반응이 좋지 않은 경우 매우 나쁜 예후를 나타내기 때문에 생존율 향상을 위한 맞춤형 항암화학요법, 2차 약제사용, 항암화학제제 용량 증량, 말초혈액 조혈모 이식술의 도입 등 여러 방법들이 시도되고 있다²⁶⁻²⁹⁾.

병리학적 반응도는 원발성 골육종의 가장 중요한 예후인자로 알려져 있으나³⁰⁾ 재발한 골육종인 경우 재발 후 생존율과 병리학적 반응도의 관계에 대해서는 아직 보고 된 바 없다. 본 연구에서는 재발한 골육종 환자의 생존율과 병리학적 반응도 사이에 유의한 상관관계가 없었다. 그러나 피사가 90% 이하인 경우가 재발 환자의 85%를 차지하고 있었다는 사실은 병리학적 반응도가 골육종 재발에 큰 영향을 주고 있음을 보여준다 하겠다.

재발성 골육종의 예후 인자에 관해서는 학자들마다 의견이 조금씩 다르지만 재발기간은 중요한 예후 인자로 알려져 있으며 이는 재발기간이 짧을수록 항암 화학요법의 내성균일 가능성이 높고 2차 항암화학치료에 반응이 낮을 가능성이 크기 때문이다. 재발기간과 생존율의 관계에서 Stefano 등³⁰⁾은 재발기간이 1년 이하인 경우 재발 후 5년 생존율은 8%, 재발기간이 2년과 3년 이상일 경우는 각각 23%와 50%로 보고 하였고, 본 연구에서도 재발 후 5년 생존율이 재발기간이 1년 이하인 경우 13%, 1년 이상인 경우 44%로 의미 있는 차이를 보였다.

본 연구에서 평균 재발기간은 15개월, 재발 후 5년 생존율은 13%였다. 재발 병소가 폐인 경우, 수술적 완전 절제를 한 경우, 재발기간이 1년 이상인 경우가 좋은 예후 인자였다. 또한 초기 항암 화학요법에 대한 종양의 피사정도는 생존율의 영향을 주지 않았다. 첫 진단시 전이 여부는 생존율에 차이는 있었지만 통계학적으로 유의하지 않았다. 재발 병소의 부분 절제 후 화학요법을 시행한 경우와 시행하지 않은 경우 사이에서도 생존율에 차이는 있었지만 통계학적으로 유의하지 않았다. 본 연구의 한계점으로 비교 대상 환자수가 적었던 점, 20년 동안 본원에서의 항암화학요법과 수술 기준이 크게 변화한 점 및 후향적 분석의 한계성 등을 고려할 수 있으며, 본 연구에서 재발한 골육종 환자의 예후인자로 통계학적 유의성을 보이지 못했던 변수들에 대해서도 추후 체계적인 연구가 지속되어야 한다고 본다.

본 연구에서는 재발한 골육종의 병소를 적극적으로 제거하는 것이 환자의 예후에 좋음을 보여주고 있으며 골육종 재발 환자의 치료 방침을 세움에 있어 재발 병소의 수술적 제거를 신중히 고려해야 함을 시사하고 있다. 재발한 골육종 환자에 있어 항암화학요법의 역할에 대해 본 연구에서는 유의한 효과를 규명하지 못했지만 추후 이에 대한 많은 연구가 필요하다 사료된다.

요 약

목적 : 골육종은 소아 청소년기에 뼈에 발생하는 가장 흔한 악성종양으로 종양 제거술 및 집중적 항암 화학요법을 시행한 경우에도 약 30-40%에서 재발하는 매우 침습적인 질환이다. 하지만 아직까지 재발한 골육종의 예후 및 예후인자에 대한 연구가 부족한 상태이다. 저자들은 치료 후 재발한 골육종 환자의 치료성적 및 재발 후 생존율에 영향을 주는 요인들을 분석하고자 하였다.

방법 : 1985년 2월부터 2004년 2월까지 원자력병원에서 골육종으로 치료한 461명의 환자 중 재발한 180명의 의무기록을 후향적으로 조사하였으며 재발 후 생존율과 재발 후 예후인자로 재발 병소의 위치, 재발 후 치료 방법, 원발병소의 수술전 화학요법에 대한 병리학적 반응도, 첫 진단 시 전이여부 및 재발기간을 분석하였다.

결과 : 전체 재발율은 39%였고 재발한 골육종 환자의 5년 및 10년 재발 후 생존율은 각각 13%와 4%였다. 평균 재발기간은 15개월이었다. 재발 후 5년 생존율에 영향을 주는 인자는 재발 부위 (폐, 39%; 원발병소, 0%; 폐와 뼈의 재발, 25%; 기타 부위의 재발, 12%), 병소 부위 절제 여부(절제한 경우 38%; 절제하지 않은 경우 11%), 재발기간(1년 이내에 재발한 경우 13%, 1년 이후에 재발한 경우 44%)이었다.

결론 : 재발된 골육종 환자의 생존율은 높지 않다. 하지만 본 연구에서는 재발된 병변을 적극적으로 치료할 때 생존율이 향상됨을 보여주고 있으며 특히 재발기간이 길고 폐에 재발된 경우에는 수술 및 항암 화학요법과 그 외의 적극적인 치료가 필요하다 하겠다.

References

- 1) Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:889-920.
- 2) Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Ruggieri P, Picci P, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the IOR/OS2 protocol: an update report. J Clin Oncol 2000;18:4016-27.
- 3) Bielack S, Kempf-Bielack B, Schwenzler D, Birkfellner T, Delling G, Ewerbeck V, et al. Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the co-operative osteosarcoma study group COSS of 925 patients. Klin Padiatr 1999;211:260-70.
- 4) Meyers PA, Gorlick R, Heller G, Casper E, Lane J, Huvos AG, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the memorial sloan-kettering (T-12) protocol. J Clin Oncol 1998;16:2452-8.
- 5) Fuchs N, Bielack S, Epler D, Bielack P, Delling G, Korlioliz D, et al. Long-term results of the co-operative german-austrian-swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-

- 86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9:893-9.
- 6) Koo HH, Jung HL, Dong ES, Ha SH, Park KD, Shin HY, et al. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from 13-year experience in Seoul National University Hospital. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 1994;1:122-35.
 - 7) Jeon DG, Lee JS, Kim SJ, Gwak BJ, Cho WH, Lee SY. Osteosarcoma, survivorship following stage and chemotherapeutic regimen: 13 year experience of Korea Cancer Center Hospital. *J Korean Orthop Assoc* 1999;34:1027-34.
 - 8) Oh JH, Lee SH, Cho WS, Yoo KH, Kim JS, Gong HS, et al. Expression of p21, p27 in osteosarcoma and its prognostic significance. *J Korean Bone Joint Tumor Soc* 2003; 9:169-77.
 - 9) Lee SH, Kim HS, Oh JH, Suh SW, Cho HS, Yoo JH, et al. Analysis of survival and prognostic factors in patients of pulmonary metastasis from osteosarcoma. *J Korean Orthop Assoc* 2004;39:50-5.
 - 10) Enneking WF. A system of grading musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop* 1986;204:9-24.
 - 11) Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101:14-8.
 - 12) Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity: strategies for treatment of metastases. *Arch Surg* 1989;124:122-6.
 - 13) Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, Mirra JM, Sassoon A, Holmes EC, et al. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994;12:1849-58.
 - 14) Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma: prognostic factors for long term survival. *Cancer* 1995;75:1084-93.
 - 15) Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, Horowitz ME, Meyer WH, Link MP. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multi-institutional osteosarcoma study. *J Clin Oncol* 1991;9:600-5.
 - 16) Beattie EJ. Surgical treatment of pulmonary metastases. *Cancer* 1984 54:2729-31.
 - 17) Goorin AM, Delorey MJ, Lack EE, Gelber RD, Price K, Cassady JR, et al. Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: analysis of 32 patients. *J Clin Oncol* 1984;2:425-31.
 - 18) Harvey JC, Lee K, Beattie EJ. Surgical management of pulmonary metastases. *Chest Surg Clin N Am* 1994;4:55-66.
 - 19) Hunth JF, Holmes EC, Vernon SE, Callery CD, Ramming KP, Morton DL. Pulmonary resection for metastatic sarcoma. *Am J Surg* 1980;140:9-16.
 - 20) Jeffree GM, Price HG, Sissons HA. The metastatic pattern of osteosarcoma. *Cancer* 1975;32:87-107.
 - 21) Snyder CL, Saltzman DA, Ferrell KL, Thompson RC, Leonard AS. A new approach to the resection of pulmonary osteosarcoma metastases. *Clin Orthop* 1991;270:247-53.
 - 22) Spanos PK, Payne WS, Ivins JC, Pritchard DJ. Pulmonary resection for metastatic osteogenic sarcoma. *J Bone Joint Surg* 1976;58:624-8.
 - 23) Beron G, Euler A, Winkler K. Pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: complete resection and effective chemotherapy contributing to improved prognosis. *Eur Paediatr Haematol Oncol* 1985;2:77-85.
 - 24) Skinner KA, Eilber FR, Holmes EC, Eckardt J, Rosen G. Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Arch Surg* 1992;127:1065-71.
 - 25) Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities. prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003;21:710-5.
 - 26) Todesco A, Carli M, Iacona I, Frascella E, Ninfo V, Rosolen A. All-trans retinoic acid and interferon-alpha in the treatment of a patient with resistant metastatic osteosarcoma. *Cancer* 2000;15:2661-6.
 - 27) Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, Pein F, Avet-Loiseau H, Berger C, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the french society of paediatric oncology. *Eur J Cancer* 1997; 33:232-7.
 - 28) Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR, Grimer R, Hogendoorn PC, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the european osteosarcoma intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;17:112-28.
 - 29) Kounami S, Nakayama K, Yoshiyama M, Yoshimasu T, Aoyagi N, Yoshikawa N, et al. Non-myeloablative allogenic peripheral blood stem cell transplantation in a patient with refractory osteosarcoma. *Pediatr Transplant*. 2005;9:342-5.
 - 30) Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a clinical review. *J Clin Oncol* 1994;12:423-31.