

골육종에서 수술 전 항암 약물치료가 생존에 미치는 영향

Effect of Preoperative Chemotherapy on Survival in High-grade Localized Osteosarcoma of the Extremity

최은석 • 한일규 • 조환성 • 김한수

서울대학교 의과대학 정형외과학교실

목적: 본 연구는 수술 전 항암 약물 치료가 전이가 없는 골육종 환자의 생존율과 전이에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1984년부터 2010년까지 사지에 발생한, 전이가 없는 원발성 골육종으로 수술적 절제술과 수술 후 항암 약물 치료를 시행한 30세 미만의 환자 225명을 후향적으로 분석하였다. 평균 연령은 14.4세, 평균 추시기간은 9.1년이었다. 수술 후에만 항암 약물 치료를 시행한 군과 수술 전, 후 약물 치료를 시행했던 두군의 임상적 특성과 생존율을 비교하였다.

결과: 전체 225예 중 수술 후 약물 치료 군은 32예, 수술 전후 약물 치료 군은 193예였다. 수술 후 약물 치료 군은 절단 수술과($p < 0.001$), 전이의 빈도가 유의하게($p = 0.004$) 높았으며, 전이 발생시기도 빨랐다. 수술 후 약물 치료 군에서는 5년 생존율 51%로 수술 전후 약물 치료 군의 84%보다 낮았다($p = 0.001$). 국소재발은 유의한 차이가 없었다.

결론: 사지에 발생한 골육종 환자에서 수술 전 항암 약물 치료는 전이의 억제와 생존율 향상에 도움이 된다.

색인단어: 골육종, 항암 약물치료, 수술전 항암 약물 치료, 생존율

서 론

골육종은 뼈에 발생하는 가장 흔한 고형성 원발암으로, 악성도가 높은 경우에는 전이의 위험이 크다.¹⁾ 과거 항암 약물 치료 없이 수술적 치료만 시행한 경우에는 골육종 환자의 5년 생존율이 20% 미만으로 매우 낮았으나, 항암 화학치료의 적극적인 조합을 통해 골육종의 생존율이 크게 향상되었다.^{1,2)} 수술 전 항암 화학치료는 초기에 미세 전이를 제거할 수 있고, 원발 종양이 항암 치료에 반응이 있는 경우에는 안전하고 기능 보존에 유리한 수술이 가능하며, 항암 요법에 대한 평가를 통해 수술 후 약물을 조절할 수 있다는 장점이 있다.³⁾ 그러나, 원발 종양이 항암 약물에 저항성을 갖는 경우에는 수술 시간이 지연되어, 원격 전이와 국소적인 진행을 막을 수 없다는 단점이 있다.³⁾ 또한 수술로부터 회복이 늦어지는 경우에는 수술 후 항암 화학치료에 영향을 줄 수 있다. 이와 같은 이론적 배경에 따라 수술 전 약물 치료가 널리 사용되고 있으나, 지금까지 수술 전 항암 요법이 전이에 미치는 영향을 연구한 논문은

많지 않다. 몇몇 연구자들은 수술 전 약물 치료 여부가 생존에 유의한 이득을 주지 못한다고 보고하고 있어 임상적인 효과에 대해 논란이 있다.^{3,4)} 저자들은 본 연구를 통해 전이가 없는 사지의 골육종에서 수술 전 항암 치료가 전이와 생존에 미치는 영향을 연구하고자 한다.

대상 및 방법

1984년 2월부터 2010년 7월 사이에 본원에서 전이가 없는 원발성 골육종으로 진단, 치료 받았던 환자 385예 중 30세 미만이며, 골육종 진단 후에 계획된 치료를 받았고, 수술 후 항암 약물 치료를 받은 생존 추시 기간이 2년 이상인 환자를 분석하였다. 225예의 환자를 대상으로 하였으며, 병원 윤리위원회의 심의를 통과한 후의 무기록을 후향적으로 분석하였다. 진단 당시의 평균 연령은 14.4세(4-29세)였으며, 남자가 136예로 89예의 여자보다 많았다. 생존 환자의 평균 추시 기간은 9.1년(2-28.8년)이었다. 모든 환자에서 수술 전 원격 전이 여부를 확인하기 위해 골스캔 및 흉부 CT검사를 시행하였으며, 최근의 환자들은 Positron Emission Tomography (PET) 검사를 시행하였다.

모든 환자에서 수술 후 보조적인 항암 약물 치료를 시행하였으며, Doxorubicin, Cisplatin과 Methotrexate가 주로 사용되었다. 수술 후 2년 동안은 3개월마다 외래에서 추시 관찰을 시행하였고, 2

접수일 2012년 10월 18일 심사수정일 2012년 11월 9일

게재확정일 2012년 11월 12일

교신저자 김한수

서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교 의과대학 정형외과학교실

TEL 02-2072-2362, FAX 02-764-2718

E-mail hankim@snu.ac.kr

년 이후에는 6개월마다 관찰하였다.

통계 분석에는 SPSS® 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)을 사용하였다. 임상적 결과는 전이의 발생과 골육종에 대한 질병 특이 생존율을 기준으로 평가하였다. 수술 후 약물 치료 군과 수술 전후 약물 치료 군으로 나누어 두 군의 특성과 임상적 결과를 비교하였다. 인구학적, 임상적 변수의 비교 및 유의성의 판정에는 Fisher의 정확

검정법을 사용하였으며, 유의한 변수들에 대해서 다변수 로지스틱 회귀 분석으로 유의성을 다시 평가하였다. 생존 자료에 대해 유의한 변수들은 Cox proportional hazards model을 사용하여 회귀 분석하였다. 환자의 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 평가하였고, 각 군간의 생존을 비교에는 Mantel-Cox 방법(Log-rank test)을 사용하였다. p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정

Table 1. Clinical Characteristics

Charcteristics (n)	Adjuvant chemotherapy only (32)	Neo- & Adjuvant chemotherapy (193)	p-value
Age (y)*			0.001
≤15 (142)	12 (38%)	130 (67%)	
>15 (83)	20 (62%)	63 (33%)	
Sex			0.697
Female (89)	14 (44%)	75 (39%)	
Male (136)	18 (56%)	118 (61%)	
Year of treatment*			<0.001
1980's (35)	14 (40%)	21 (60%)	
1990's (87)	9 (10%)	78 (90%)	
2000's (103)	9 (9%)	94 (91%)	
Follow-up (years)			
All patients	9.6 (±6.2)	7.4 (±5.3)	0.254
Survivors	12.3 (±7.1)	9.4 (±5.0)	0.169
Size			0.556
≤8 cm (83)	10 (31%)	73 (38%)	
>8 cm (142)	22 (69%)	120 (62%)	
Site			0.798
Distal femur (104)	13 (41%)	91 (49%)	
Proximal tibia (75)	15 (47%)	60 (30%)	
Proximal humerus (12)	2 (6%)	10 (5%)	
Proximal Femur (10)	2 (6%)	8 (4%)	
Others (24)	0	24 (12%)	
Histological type			0.085
Osteoblastic (142)	19 (59%)	160 (83%)	
Chondroblastic (36)	8 (25%)	21 (11%)	
Fibroblastic (12)	3 (9%)	6 (3%)	
Telangiectatic (8)	2 (6%)	4 (2%)	
Giant cell rich (2)	0	2 (1%)	
Resection margin			1.000
Negative (212)	30 (94%)	182 (94%)	
Positive (13)	2 (6%)	11 (6%)	
Surgery*			<0.001
Limb salvage (189)	13 (41%)	176 (91%)	
Amputation (36)	19 (59%)	17 (9%)	

*Statistically significant variables.

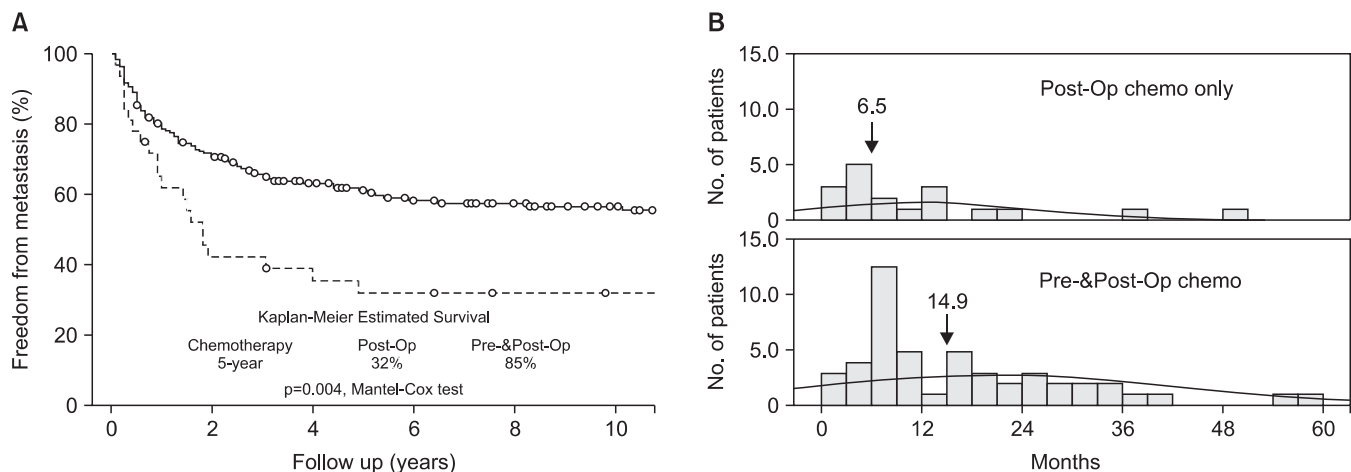


Figure 1. (A) Kaplan-Meier method and Mantel-Cox test showed that metastasis free survival rate was higher in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy group than adjuvant chemotherapy group. (B) Graph about the time to metastasis from surgery revealed that metastasis occurred earlier in adjuvant chemotherapy group than neoadjuvant and adjuvant chemotherapy group.

하였다.

결 과

전체 225명의 환자 중 수술 후 약물 치료 군은 32예, 수술 전후 약물 치료 군은 193예였다. 수술 후 약물 치료 군은 15세 이상의 환자가 많았으며, 1980년대에 치료 받은 환자의 40%를 차지하였다 (Table 1). 1990년대 이후에 치료받은 환자는 90% 이상에서 수술 전 항암 약물 치료를 시행하였다. 두 군간에 종양의 크기, 발생 부위는 차이가 없었으며, 조직학적 아형으로는 골형성형이 가장 많은 빈도를 보였다. 수술 전 약물 치료없이 절제술을 시행한 군에서 절단 수술의 빈도가 유의하게 높았다($p < 0.001$).

1. 무전이 생존율

전체 환자 중 전이는 101명(45%)에서 발생하였고, 5년 무전이 생존 환자는 126명(56%), 10년 생존 환자는 117명(52%)이었다. 수술 후 전이는 수술 후 약물 치료 군에서는 22예(69%), 수술 전후 약물 치료 군에서는 79예(41%)가 발생하였으며, 두 군간에 유의한 차이를 보였다($p = 0.004$). 5년 무전이 생존율은 수술 후 약물 치료 군이 32%로 수술 전후 약물 치료 군의 85%보다 낮았다(Fig. 1A). 두 군간의 평균 전이 발생 시기는 수술 후 약물 치료 군이 11.5개월(2-21개월)로, 수술 전후 약물 치료 군의 20.3개월(2-49개월)보다 빨랐다($p = 0.045$). 전이 시기 분포도에서도 수술 후 약물 치료 군이 6.5개월의 중위값을 보여, 수술 전후 약물 치료 군의 14.9개월보다 빠른 진행을 보였다(Fig. 1B) 전이와 임상적 변수의 상관 관계를 조사하였을 때, 단변수 분석에서는 수술 전 약물 치료를 하지 않은 경우, 15세 이상, 남성, 종양의 크기가 큰 경우와 절단 수술을 시행한 경우에 전이의 빈도가 높았다(Table 2). 다변량 분석에서는 수술 전 항암 치료를 하지 않은 경우, 15세 이상, 8 cm 이상의

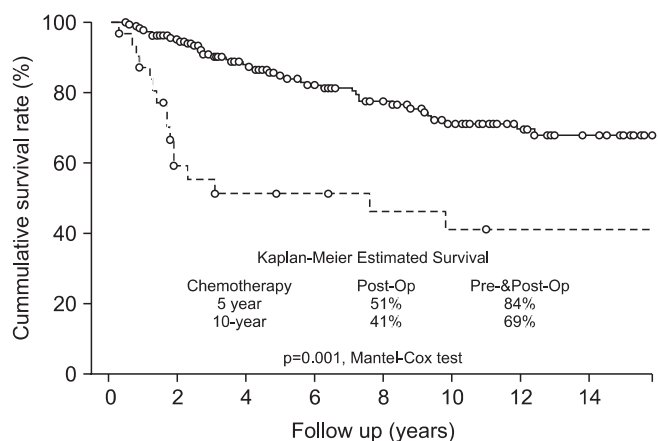


Figure 2. Kaplan-Meier method and Mantel-Cox test of disease-specific survival indicated that survival rate of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy group was significantly higher than adjuvant chemotherapy group ($p = 0.001$).

종양이 유의한 위험인자로 확인되었다. 수술 후 전이가 발생한 환자 중 37명이 사망하였다.

2. 질병 특이 생존율

전체 환자 중 57명이 골육종으로 인해 사망하였으며, 5년 생존율은 76%, 10년 생존율은 63%였다. 수술 후 약물 치료 군에서는 17예(53%), 수술 전후 약물 치료 군에서는 40예(21%)가 골육종으로 인해 사망했으며, 두 군간에는 유의한 차이가 있었다($p = 0.001$). 5년 생존율은 수술 후 약물 치료 군이 51%, 수술 전후 약물 치료 군이 84%였다(Fig. 2). 임상적 변수에 대한 단변수 분석에서, 수술 후 약물 치료만 시행한 경우, 15세 이상, 8 cm 이상의 종양, 절단 수술을 시행한 환자의 사망율이 높았다(Table 3). 다변량 분석에서는 수술 후 약물 치료만 시행한 경우, 15세 이상, 8 cm 이상의 종양이

Table 2. Factors affecting Metastasis-Free Survival

Factors (n)	Univariate		Multivariate		
	5y-MFS (%)	p-value	RR	95% CI	p-value
Neoadjuvant chemotherapy [†]		<0.001			0.045
Pre-and Post-Op chemotherapy (193)	32.0±8.5		1		
Post-Op chemotherapy only (32)	85.1±4.2		2.00	1.02-3.94	
Age (y) [†]		0.002			0.029
≤15 (142)	65.3±5.4		1		
>15 (83)	43.0±5.8		1.72	1.06-2.81	
Sex*		0.022			0.065
Female (89)	70.2±6.5				
Male (136)	50.2±4.8				
Site		0.099			0.179
Distal extremity (199)	58.4±4.2				
Proximal extremity (26)	39.2±12.4				
Size [†]		0.014			0.044
≤8 cm (83)	68.0±5.7		1		
>8 cm (142)	47.4±5.3		1.67	1.02-2.77	
Histological type		0.666			
Osteoblastic (142)	57.3±4.4				
Others (83)	53.0±9.0				
Surgical margin		0.242			
Wide (212)	57.4±4.1				
Marginal (13)	46.2±13.8				
Surgery*		<0.001			0.166
Limb salvage (189)	61.9±4.3				
Amputation (36)	28.6±8.9				
Chemotherapeutic drugs		0.177			
Doxorubicin, Cisplatin, Methotrexate (137)	59.2±4.8				
Doxorubicin, Cisplatin (70)	50.4±7.1				

*Significant variable of univariate analysis.

[†]Significant variable both of univariate and multivariate analysis.

유의한 위험인자로 확인되었다.

고 찰

3. 국소 재발 생존율

절단 수술을 시행하지 않은 189명 중 13명(7%)에서 국소 재발이 발생하였으며, 5년 무재발 생존율은 89%, 10년 무재발 생존율은 86%였다. 수술 후 약물 치료 군은 3예(9%), 수술 전후 약물 치료 군은 23예(12%)에서 국소 재발이 발생하였으며, 두 군간의 차이는 유의하지 않았다($p=0.935$). 임상적 변수에 대한 단변수 분석에서도 수술 전 약물 치료의 여부($p=0.476$), 진단 당시 나이($p=0.203$), 절단 수술($p=0.174$), 수술부위 절제연(0.457) 등 의미 있는 위험인자는 확인되지 않았다.

수술 전 약물 치료의 주된 목적은 진단 과정에서 확인되지 못한 미세 전이를 제거하고 수술시 절제 범위를 줄이는 것이다.⁴⁾ 골육종은 진단 당시에는 80-90%가 전이가 없는 것으로 보이지만, 적절한 약물 치료를 하지 않으면, 2년 내에 대부분의 환자에서 폐 전이가 발생하고 그로 인해 사망한다.⁵⁾ 수술 전 항암 약물 치료의 이론적 배경과 효과는 1980년대부터 연구되어 왔으며, 임상적으로 널리 사용되고 있다.⁶⁻⁸⁾ 그러나 Goorin 등은 37개 기관이 참여한 104예를 대상으로 한 전향적 연구에서 수술 전 약물 치료는 즉각 수술을 시행한 군과 생존율의 차이가 없으며, 오히려 수술 시

Table 3. Factors affecting Disease-specific Survival

Factors (n)	Univariate		Multivariate		
	5y-DSS (%)	p-value	RR	95% CI	p-value
Neoadjuvant chemotherapy [†]		<0.001			0.035
Pre-and Post-Op chemotherapy (193)	84.0±3.0		1		
Post-Op chemotherapy only (32)	51.3±9.5		2.26	1.06-4.81	
Age (y) [†]		0.002			0.015
≤15 (142)	76.5±4.7		1		
>15 (83)	53.3±6.0		1.95	1.14-3.33	
Sex		0.090			0.334
Female (89)	73.3±6.4				
Male (136)	61.4±4.8				
Site		0.095			0.164
Distal extremity (199)	67.6±4.0				
Proximal extremity (26)	41.3±13.2				
Size [†]		0.005			0.005
≤8 cm (83)	79.7±4.9		1		
>8 cm (142)	54.0±5.4		2.30	1.29-4.11	
Histological type		0.447			
Osteoblastic (142)	65.8±4.3				
Others (83)	62.5±8.6				
Surgical margin		0.463			
Wide (212)	65.9±4.0				
Marginal (13)	54.4±15.6				
Surgery*		0.004			0.844
Limb salvage (189)	69.3±4.1				
Amputation (36)	44.4±9.6				
Chemotherapeutic drugs		0.337			
Doxorubicin, Cisplatin, Methotrexate (137)	68.1±4.6				
Doxorubicin, Cisplatin (70)	58.4±7.0				

*Significant variable of Univariate Analysis.

[†]Significant variable both of Univariate and Multivariate Analysis.

기 지연, 항암 약물의 부작용 등 여러 단점이 있다고 보고하였다.³⁾ Meyers 등도 수술 전 항암 약물 치료가 생존율에 영향을 주지 못한다고 보고하여, 그 효과에 대해 아직 이견이 있다.⁹⁾ 본 연구는 수술 전 약물치료가 골육종의 전이 위험을 낮추고, 발생 시기를 늦추는 효과가 있으며, 생존율을 유의하게 호전됨을 임상적으로 확인한 것에 그 의의가 있다.

수술 전 항암 약물 치료를 통해 사지구제술의 가능성을 높일 수 있다. 최근에 골육종의 수술적 치료에서 절제술이 차지하는 빈도는 20% 이하이며, 사지구제술을 통해 최대한의 기능을 보존하는 것이 수술의 주된 목적 중 하나이다.¹⁰⁾ Bielack 등은 수술 전 약물 치료를 시행하면 안전한 사지 구제술을 시행할 수 있다고 주장하였다.^{10,11)} 본 연구에서도 수술 전 약물 치료를 시행한 환자의 91%

에서 사지 구제술이 가능하였다. 후향적 연구로 인해 발생한 선택 편향을 고려하더라도, 수술 후 약물 치료군의 절단수술 위험도가 6.7배 더 높았던 결과는 수술 전 약물 치료가 수술 방법의 선택에 영향을 주었다는 사실을 보여준다.

본 연구는 제한된 환자 수를 대상으로 한, 후향적 연구라는 한계가 있으며 수술 후 항암 치료 군의 수가 상대적으로 적어서 결과의 해석에 제한이 있을 수 있다. 병변의 크기가 큰 경우나 진행된 병변에서 수술적치료를 우선적으로 선택했던 경우가 있어 임상적 결과에 영향을 주었을 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 수술 전 종양의 크기, 발생위치, 수술 후 절제연에는 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 치료 시기의 변화에 따른 진단 기술과 수술 시기, 항암 요법의 발전이 결과에 영향을 주었을 가능성을 고려하

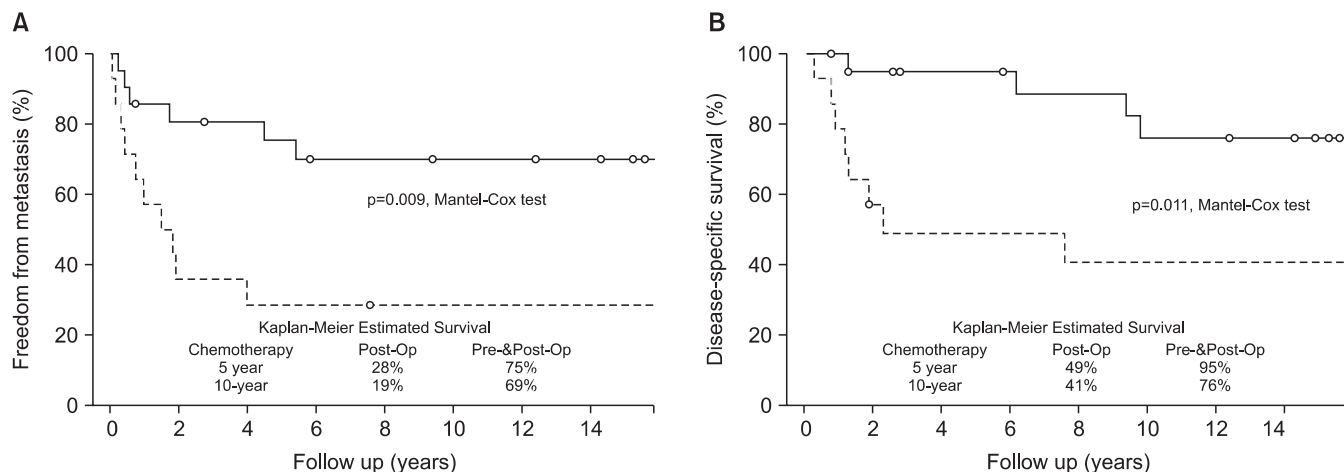


Figure 3. Comparison of metastasis-free and disease-specific survival about the patients who were treated in 1980's. (A) Kaplan-Meier method and Mantel-Cox test of metastasis-free survival indicated that survival rate of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy group was significantly higher than adjuvant chemotherapy group ($p=0.009$). (B) Disease-specific survival was higher in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy group, also ($p=0.011$).

여, 치료 시기별로 환자군을 분류하고 독립적으로 분석하였다. 전체 환자 중 수술 후 약물 치료 환자의 비율이 다른 시기에 비해 유의하게 높았던($p=0.001$) 1980년대 환자 군에서 무전이 생존율과 질병 특이 생존율을 비교하였다. 35명의 환자 중 수술 후 약물 치료 군이 14명, 수술 전후 약물 치료 군이 21명이었다. 수술 전 약물 치료 군에서 5년 무전이 생존율(28% vs 75%, $p=0.009$)과 질병 특이 생존율(49% vs 95%, and $p=0.011$)이 수술 전후 약물 치료 군보다 유의하게 낮게 나타나서, 전체 환자군의 결과와 차이가 없었다 (Fig. 3).

본 연구는 추시 기간이 짧아 전이와 국소 재발의 결과를 해석 하는데 여러 한계를 가지고 있다. 그러나, 수술 전 약물 치료의 효용에 대한 단일 기관의 추시 결과를 보고함으로써, 골육종 치료의 개선에 중요한 자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

사지에 발생한 30세 미만의 골육종 환자에서 수술 전 항암치료는 전이의 억제와 생존율 향상에 도움이 된다.

감사의 글

본 연구는 한국인체기초공학연구재단(과제번호: KOHTERF-2009-06)의 지원으로 이루어졌음.

참고문헌

- Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii320-5.
- Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol.* 1987;5:21-6.
- Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al; Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol.* 2003;21:1574-80.
- Bielack SS, Machatschek JN, Flege S, Jürgens H. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:1243-56.
- Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 1999;341:342-52.
- Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics.* 1985;8:659-64.
- Goldie JH. Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Semin Oncol.* 1987;14:1-7.
- Rosen G, Marcove RC, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C, Huvos AG. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer.* 1979;43:2163-77.
- Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for non-metastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol.* 1992;10:5-15.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002;20:776-90.
- Bielack S, Jürgens H, Jundt G, et al. Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res.* 2009;152:289-308.

Effect of Preoperative Chemotherapy on Survival in High-grade Localized Osteosarcoma of the Extremity

Eun-Seok Choi, Ilkyu Han, Hwan Seong Cho, and Han-Soo Kim

Department of Orthopaedic Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Multidisciplinary approaches of surgical resection and chemotherapy have been widely used for the treatment of non-metastatic osteosarcomas. We aimed to assess the effect of neoadjuvant chemotherapy for metastasis and disease-specific survival.

Materials and Methods: Authors retrospectively reviewed 225 young (<30 years old) and non-metastatic osteosarcoma patients who underwent surgical resection and postoperative chemotherapy between February 1984 and July 2010. Mean age was 14.4 years old (ranged: 4-29 years old) and average follow-up period was 9.1 years (2-28 years). The patients were divided into two groups according to the application of preoperative chemotherapy. Both groups were compared with clinical characteristics, metastasis-free survival and disease-specific survival.

Results: All of 225 patients, 32 patients were treated with postoperative chemotherapy and 193 patients were performed preoperative and postoperative chemotherapy. Postoperative chemotherapy group showed significantly high rate of amputation ($p < 0.001$). Metastasis was occurred in 101 patients. Postoperative chemotherapy group indicated significant higher rate of metastasis (69% vs 41%, $p = 0.004$) and early development of metastasis (mean: 11.5 vs 20.3 months, $p = 0.045$) than pre-and postoperative chemotherapy group. Fifty-seven patients were died of osteosarcoma. Postoperative chemotherapy group revealed significant lower rate of 5-year disease-specific survival than pre-and postoperative chemotherapy group (51% vs 84%, $p = 0.001$). Adult (>15 years) and large sized tumor (>8 cm) were meaningful risk factors of metastasis and disease-specific survival. Although, local recurrences were occurred in 13 patients, there was no significant difference.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy offers better disease-specific survival and metastasis-free survival.

Key words: osteosarcoma, chemotherapy, preoperative chemotherapy, survival

Received October 18, 2012 **Revised** November 9, 2012 **Accepted** November 12, 2012

Correspondence to: Han-Soo Kim

Department of Orthopaedic Surgery, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehang-no, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

TEL: +82-2-2072-2362 **FAX:** +82-2-764-2718 **E-mail:** hankim@snu.ac.kr