

Diagnosis and Treatment of Malignant Bone Tumors

골종양의 항암치료에 대한 전략

김효송 · 라선영[✉]

연세대학교 의과대학 내과학교실 종양내과

Current Strategy of Chemotherapy for Bone Tumors

Hyo Song Kim, M.D., Ph.D. and Sun Young Rha, M.D., Ph.D.[✉]

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Despite the rarity of primary bone tumors, osteosarcoma and Ewing sarcoma are the most common primary malignant bone tumors in children and adolescents. Multiagent chemotherapy regimens for neoadjuvant and adjuvant treatment remarkably improved the survival outcome for patients with osteosarcoma and Ewing sarcoma, therefore, most patients are now limb-salvage candidates. However, survival rate reached a plateau for last decades and is still unsatisfactory in the metastatic and relapse setting. Therefore, as seen in denosumab in giant cell tumor, further clinical trials based on molecular mechanism are warranted. This article reviews the current state of the art of systemic chemotherapy by focusing on the clinical heterogeneity of each subtype.

Key words: bone tumor, chemotherapy

서론

원발성 골종양은 전체 악성 종양의 0.2%에서 발생하며 주로 소아 청소년기에 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 원발성 골종양은 임상적, 병리학적으로 매우 다양한 아형을 보이는데, 골육종(osteosarcoma, 35%), 연골육종(chondrosarcoma, 30%), 그리고 유잉육종(Ewing's sarcoma family of tumors, ESFT; 16%)이 가장 흔한 아형이다.²⁾ 그 외에 미분화 다형성 육종(high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma), 척삭종(chordoma), 그리고 거대세포종(giant cell bone tumor)이 비교적 드물게 1%~5%에서 보고된다. 수술 전 후의 복합 항암화학요법의 도입으로 골육종과 ESFT의 생존율이 향상되었으며, 사지 구제 요법이 보다 많은 환자에서 가능하게 되었다. 그러나 최근 수십 년간의 생존율 향상은 답보상태이며, 여전히 전이성/재발성 환자의 경우에는 생존율이 낮은 편이

다. 따라서 저자들은 원발성 골종양의 항암화학요법의에 대한 리뷰 및 문헌 고찰을 통하여 생존율 향상에 대한 재고와 함께 나아가 방향을 제시하고자 한다.

골육종(Osteosarcoma)

골육종은 소아청소년기 뼈에서 발생하는 가장 흔한 악성 종양으로 이 시기 암종의 10% 이상에서 발생한다.¹⁾ 골육종은 여러 아형으로 분류되는데, 고등급군(high grade), 골막 골육종(perosteal osteosarcoma)과 같은 중등급군(intermediate-grade), 방골성 골육종(parosteal osteosarcoma)과 같은 저등급군(low-grade) 골육종은 서로 다른 치료와 예후를 나타낸다.

저등급군 골육종의 경우에는 원발병소의 수술적 치료가 가장 중요하며 수술 단독만으로도 좋은 예후를 보여 91%의 5년 생존율을 보인다.³⁾ 중등급군의 골육종의 경우에는 수술이 주 치료이며, 추가 항암치료의 효과에 대해서는 확실한 효과를 증명하지 못하는 실정이다. European Musculo-Skeletal Oncology Society에서는 119명의 중등도 골육종 환자를 분석한 결과를 보면, 2/3의 환자들이 수술 후 항암치료를 시행받았음에도 불구하고 수술만

Received October 23, 2015 Accepted November 7, 2015

✉Correspondence to: Sun Young Rha, M.D., Ph.D.

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonseo-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

TEL: +82-2-2228-8050 FAX: +82-2-393-3652 E-mail: rha7655@yuhs.ac

시행한 군과 비교하여 유의한 생존율의 차이를 보이지 못했다.⁴⁾ Cesari 등⁵⁾이 시행한 연구에서도 비슷한 결과를 나타내어 항암치료를 시행받은 군과 받지 않은 군의 10년 생존율이 86%와 83%로 차이를 보이지 않았다($p=0.73$).

고등급군 골육종은 가장 흔한 아형이며 약 80%의 골육종에 해당하며 수술 전, 후의 복합항암요법의 도입으로 수술 단독 생존율에 비교하여 생존율이 60% 이상으로 향상되었다. 수술 단독과 수술 후 복합항암요법 추가군을 비교한 무작위 배정 연구에서 25년 무질병 생존율(28% vs. 15%, $p=0.02$) 및 전체 생존율(38% vs. 15%, $p=0.02$) 모두에서 유의하게 향상된 결과를 나타내었다.⁶⁾

수술 전 선행 항암치료는 대개 8-10주간 시행되며 수술 이후 보조적 항암치료는 12-29주간 시행된다. 가장 많이 사용되는 항암제는 고용량 methotrexate (HDMTX, M), 독소루비신(adriamycin), 시스플라틴(cisplatin, P)과 아이포스파마이드(ifosfamide, I)이며 이 약제들은 다양한 연구에서 다양한 용량, 주기로 사용되었다(Table 1). European Osteosarcoma Intergroup-1 (EOI-1) 연구에서는 198명의 골육종 환자에서 intensive doxorubicin, cisplatin (AP) 요법과 methotrexate, doxorubicin, cisplatin (MAP) 복합항암요법을 비교하였는데, intensive AP 요법에서 MAP 요법에 비하여 우월한 5년 무질병 생존율(57% vs. 41%, $p=0.02$)과 전체 생존율 추이(64% vs. 50%, $p=0.1$)를 보였다.⁷⁾ 이 연구에서는 MAP 병합요법과 비교하여 AP 요법에서 좀 더 높은 용량의 AP가 투여됨으로

써, intensive dose가 매우 중요함을 시사하였다. 이후의 EOI-3 연구에서는 기존에 3주 AP 요법과 dose intensified AP 요법(2주)을 비교하였다. 이 연구에서는 dose intensified AP 요법이 병리학적 반응율은 향상시켰지만(50% vs. 36%, $p=0.003$) 무진행 생존율이나 전체 생존율 향상으로는 연결되지 않았다.⁸⁾ Scandinavian Sarcoma Group (SSG)에서는 SSG-VIII 연구를 통하여 병리학적 반응율에 따른 salvage treatment의 효과를 비교하였다.⁹⁾ 이 연구에서는 수술 전 MAP 선행화학요법 시행 후 good responder에서는 MAP를 지속하고 poor responder에서는 etoposide/ifosfamide 요법으로 변경 투여하였으나 etoposide/ifosfamide 교체요법에 생존율의 향상을 보이지 않았다. 이후 시행된 SSG-XIV 연구에서는 63명의 환자를 대상으로 MAP 선행 항암치료 후 poor responder에서는 MAP에 ifosfamide를 병합한 요법을 시행하였으나, 이 연구에서도 poor responder에서 salvage treatment로 ifosfamide를 추가했을 때 생존율 향상을 증명하지 못하였다.¹⁰⁾ SFOP OS94 연구에서는 수술 전 선행 항암치료로 MTX/etoposide/ifosfamide 요법과 MTX/doxorubicin 요법을 시행한 후 good responder에서는 동일 요법을 지속하고, poor responder에서는 각각 etoposide/ifosfamide와 AP로 변경하는 2×2 arm 연구를 시행하였다.¹¹⁾ 이 연구에서는 poor responder에서 doxorubicin과 etoposide/ifosfamide의 효과와 안정성을 비교하였는데, etoposide/ifosfamide 요법이 의미있게 높은 병리학적 반응율(56% vs. 39%, $p=0.009$)과 5년 무진행 생존율

Table 1. Perioperative Chemotherapy Regimens of Osteosarcoma in Clinical Trials

Study	Number	Regimen	Survival outcome	Comment
EOI-1	198	A+P vs. MAP	EFS: 57% vs. 41% OS: 64% vs. 50%	Intensified AP regimen increased PFS or OS
EOI-3	497	A+P vs. A+P+G-CSF	Good response: 50% vs. 36% EFS : 39% vs. 41% ($p=0.83$) OS: 55% vs. 58% ($p=0.64$)	Intensified AP regimen increased favorable pathologic response, but not increased PFS or OS
SSG-VIII	113	MAP (preop) -GR: MAP -PR: IE	EFS: 63% OS: 74%	IE combination did not improved outcome in the poor histologic responders
SSG-XIV	63	MAP (preop) -GR: MAP -PR: MAP+I	EFS: 70% OS: 76%	Salvage therapy given to poor responder did not improve outcome
SFOP-S294	234	M+IE vs. MA (preop) -GR: continue -PR : AP vs. IE	Good responder: 56% vs. 39% ($p=0.009$) 5-year EFS: 69% vs. 62%	Significantly more good responses were obtained in the etoposide-ifosfamide arm than in the doxorubicin arm
EURAMOS1	2,260	MAP (preop) -GR: MAP vs. MAP+IFN- α (MAPIfn) -PR: MAP vs. MAP+I/E	GR: HR 0.82 ($p=0.2$) PR: HR 1.01	EFS for MAP IFN is not statistically superior to MAP alone in patients with high-grade osteosarcoma and good response to preop MAP.

EOI, European Osteosarcoma Intergroup; SSG, Scandinavian Sarcoma Group; EURAMOS, European and American Osteosarcoma Study Group; A, adriamycin; P, cisplatin; MAP, methotrexate, doxorubicin, cisplatin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; preop, preoperative; GR, good responder; PR, poor responder; IE, ifosfamide, etoposide; I, ifosfamide; M, methotrexate; MA, methotrexate, doxorubicin; IFN, interferon; E, etoposide; EFS, event-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio; AP, doxorubicin, cisplatin; PFS, progression-free survival.

(69% vs. 62%, $p=0.09$)의 경향을 보였다. 독성면에서도 비슷한 경향을 보였으나 etoposide/ifosfamide에서 심장독성과 청력 장애가 낮게 나타났다. 이처럼 poor responder의 예후를 향상시키기 위한 전략으로 European and American Osteosarcoma Study Group (EURAMOS)-1 연구에서는 MAP 선행 항암치료 시행 후 good responder에서는 MAP와 함께 pegylated interferon alpha (MAPifn) 치료를 시행하고 poor responder에서는 MAP/ifosfamide/etoposide (MAP/IE) 병합 요법을 사용하여 진행되었다. 2013 미국암학회(American Society of Clinical Oncology)에서 발표된 결과에 따르면 good responder 그룹에서 MAPifn 요법은 MAP/IE와 비교하여 유의하게 향상된 무질병 생존율을 보이지 않았으며, poor responder에서도 MAP에 비하여 MAP/IE군에서 유의하게 향상된 생존율을 보이지 못했다.

이처럼 다양한 항암제 반응에도 불구하고, 병리학적인 반응 ($\geq 90\%$ 괴사)이 생존율과 관련된 가장 중요한 예후 인자이다.^{6,12} Bacci 등¹³이 881명의 환자를 대상으로 분석하였을 때, 5년 무질병 생존율과 전체 생존율은 병리학적 반응율에 비례하였다. 반응군(90% 이상 괴사)과 무반응군(90% 미만 괴사)에서 유의하게 차이가 나는 5년 무진행 생존율(67.9% vs. 51.3%, $p<0.0001$)과 전체 생존율(78.4% vs. 63.7%, $p<0.0001$)을 보였다. Children's Oncology Group에서 시행한 연구에서도 동일한 결과를 나타내었으며 81%와 46%의 무진행 생존율, 87%와 52%의 전체 생존율을 나타내었다.¹²

국소적 골육종에서의 생존율 향상에도 불구하고, 30% 이상의 환자는 재발을 경험한다. 이러한 재발성/불응성 골육종 환자의 예후는 매우 불량하며, 합의된 치료 약제는 아직 확립되지 않은 상황이다. Ifosfamide와 etoposide의 병합요법은 불응성 환자에서 48%의 반응율을 나타내었다.¹⁴ 이외에도 gemcitabine과 docetaxel 병합요법, ifosfamide, carboplatin, etoposide 병합요법 등에서도 20% 이상의 반응율을 나타내었다.¹⁵⁻¹⁷ 표적치료제인 혈관형성인자 억제제에서도 연구가 진행되었는데, Italian Sarcoma Group에서 시행한 연구에서는 재발성/불응성 골육종 환자에서 sorafenib을 사용하였을 때 46%의 4개월 무진행 생존율과 29%의 임상적 이득률(6개월 무진행)을 나타내었다.¹⁸

복합항암요법은 그 효과에도 불구하고 여러 부작용을 야기한다. 심장독성은 독소루비신의 누적용량과 관련이 있으며 550 mg/m^2 이상에서는 유의하게 빈반함이 알려져 있으며,¹⁹ 시스플라틴은 청력장애(11%), 생식기능 장애를 유발한다. 고용량 MTX는 1.8%에서 신기능 장애를 일으키기 때문에, 충분한 수액 공급 및 류코보린치료를 함께 병행하여야 한다.²⁰ 또한, 백혈병, 골수이형성증후군, 유방암, 뇌종양, 육종등과 같은 이차암의 발생도 보고되는데, 대부분 10년 이상부터 발생하기 시작해서 25년에는 5.4%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.²¹

요약하면, 저등급군 골육종에서는 수술적 절제가 우선적으로

권유되며, 고등급군 골육종에서는 복합항암요법과 수술적 치료가 필요하다. 고용량 MTX, 독소루비신, 시스플라틴요법이 가장 많이 사용되고 있으며 이러한 multimodal treatment를 통하여 60% 이상의 완치율을 기대할 수 있겠다. 표적치료제 등을 이용한 임상연구를 통하여 좀 더 생존율 향상이 요구된다.

유잉육종 (Ewing's sarcoma family of tumors)

ESFT는 소세포로 이루어진 Ewing's sarcoma, primitive neuroectodermal tumor (PNET), Askin's tumor, PNET of bone, and extraosseous Ewing's sarcoma의 아형으로 구성된다. 주로 청소년이나 젊은 성인기에 잘 생기며 골반 및 장골을 침범한다. 모든 ESFT는 일차 항암치료 이후의 국소 치료 및 보조적 항암치료가 시행된다.

일차 항암치료는 12주 이상의 복합항암치료로 시행된다. 국소 병변에서는, VAC/IE (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide와 ifosfamide and etoposide의 교차요법)가 표준치료이다.²² Pediatric Oncology Group-Children's Cancer Group (POG-CCG)에서 시행한 연구에 따르면, 국소적 ESFT에서 VAC 단독에 비하여 VAC-IE 요법에서 유의하게 향상된 5년 무진행 생존율(69% vs. 54%, $p=0.005$)과 전체 생존율(72% vs. 61%, $p=0.01$)을 보였다.²² 일차 항암치료 이후에는 항암방사선동시요법이나 수술과 같은 국소 치료가 필요하며 이는 종양의 위치나 크기에 따라 다학제적 논의를 통하여 결정한다 이후에는 29-48주의 보조적 항암치료를 시행하며 이는 수술 경계면의 잔존암 여부와 상관없이 시행해야 한다. 특히, 수술 경계면 양성인 환자에서는 항암방사선동시치료가 권장된다.

수술이나 방사선 치료 단독으로는 5년 생존율이 10% 이하로 매우 불량하며, 현재의 복합항암요법을 포함한 multimodality treatment를 도입한 후에는 국소병변에서는 70%, 전이성 병변에서는 40%까지 생존율이 향상되어, 다학제적 접근의 중요성이 다시 한 번 강조되고 있다.

연골육종

80% 이상의 연골육종은 conventional type이며, 드물게 clear cell, myxoid, mesenchymal type이 있다. 매우 드물게 conventional type은 dedifferentiated type으로 malignant transformation하는 경우가 있으며 이 경우에는 예후가 매우 나쁘다. 대부분의 연골육종, 특히 conventional type과 dedifferentiated type에서는 항암치료의 효과를 보이지 못했다.²³ 그러나 mesenchymal subtype에서는 몇몇 후향적 연구에서 항암치료의 효과가 있음을 시사하였는데,^{24,25} 항암치료군에서 더 우월한 10년 무진행 생존율을 보여 전향적 임상

연구가 필요할 실정이다(76% vs. 17%, $p=0.008$). 요약하면, 연골육종에서는 수술적 절제가 가장 중요한 치료이며 항암제의 효과는 증명되지 않았으나, mesenchymal subtype과 아형에서는 항암제의 항종양효과의 가능성이 제시되었다.

거대 세포종

거대 세포종은 5%의 골종양에 해당하는 매우 드문 질환이다. 양성 종양으로서의 병리적 특징에도 불구하고 자주 국소침범이나 폐 전이를 보이며,²⁶⁾ 골육종으로의 malignant transformation도 드물게 관찰된다. 거대 세포종의 osteoclast-like cell과 일부 stromal cell에서 RANK ligand (RANKL)가 강하게 발현되는 것이 보고되었다.²⁷⁾ 따라서 이러한 거대세포종의 공격적인 osteolytic activity가 RANKL과 관련이 있을 가능성이 제시되면서, RANKL 억제제인 denosumab을 이용한 연구 결과들이 발표되었다.²⁸⁻³⁰⁾ 337명의 수술 불가능한 거대세포종 환자들에서 시행된 2상 임상 연구에서 denosumab은 86%의 반응률(90% 이상의 종양세포 사멸 또는 25주간의 방사선적 무진행)을 보였다.²⁸⁾ 이러한 결과를 바탕으로 denosumab은 2013년 6월 수술 불가능한 거대세포종 환자에서 표준약제로 승인되었다.

요 약

최근 30년간의 골종양의 주요한 생존율 향상은 well-integrated, multidisciplinary 접근을 통해서 가능해졌다. 복합항암요법을 도입함으로써 골육종과 ESFT에서 매우 큰 생존율 향상을 이루었으며, denosumab과 같이 분자유전학적 메커니즘 기반 약제의 도입으로 거대 세포종에서 괄목할 성과를 이루었다. 그러나 이러한 생존율 향상은 최근 답보상태로 좀 더 나은 효과와 부작용으로 접근 가능한 새로운 약제 기반 임상연구가 절실한 실정이다. 외과, 종양내과, 방사선종양학과, 영상의학과의 다학제적 논의를 통한 치료 계획 수립으로 개개인 환자의 더 나은 치료 성적을 얻을 수 있을 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

- Hogendoorn PC; ESMO/EUROBONET Working Group, Athanasou N, Bielack S, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v204-13.
- Fletcher CDM, Hogendoorn P, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2013. 5.
- Schajowicz F, McGuire MH, Santini Araujo E, Muscolo DL, Gitelis S. Osteosarcomas arising on the surfaces of long bones. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70:555-64.
- Grimer RJ, Bielack S, Flege S, et al; European Musculo Skeletal Oncology Society. Periosteal osteosarcoma: a European review of outcome. *Eur J Cancer* 2005;41:2806-11.
- Cesari M, Alberghini M, Vanel D, et al. Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience. *Cancer.* 2011;117:1731-5.
- Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer.* 2012;118:5888-93.
- Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol.* 1992;10:1579-91.
- Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al; MRC BO06 and EORTC 80931 collaborators; European Osteosarcoma Intergroup. 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;99:112-28.
- Smeland S, Müller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer.* 2003;39:488-94.
- Smeland S, Bruland OS, Hjorth L, et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma: 63 patients with a minimum follow-up of 4 years. *Acta Orthop.* 2011;82:211-6.
- Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, et al; Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer.* 2007;43:752-61.
- Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preopera-

- tive and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1997;15:76-84.
13. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer.* 2005;41:2079-85.
 14. Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, 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.
 15. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer.* 2008;113:419-25.
 16. Saylor RL 3rd, Stine KC, Sullivan J, et al; Pediatric Oncology Group. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2001;19:3463-9.
 17. Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44:338-47.
 18. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol.* 2012;23:508-16.
 19. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol.* 2005;23:2004-11.
 20. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer.* 2004;100:2222-32.
 21. Nagarajan R, Kamruzzaman A, Ness KK, et al. Twenty years of follow-up of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2011;117:625-34.
 22. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med.* 2003;348:694-701.
 23. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:2412-8.
 24. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I, et al; CWS study group; COSS study group. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer.* 2008;112:2424-31.
 25. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmerini E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori.* 2007;93:423-7.
 26. Viswanathan S, Jambhekar NA. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:827-33.
 27. Roux S, Mariette X. RANK and RANKL expression in giant-cell tumour of bone. *Lancet Oncol.* 2010;11:514.
 28. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11:275-80.
 29. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res.* 2012;18:4415-24.
 30. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:901-8.

악성 골 종양의 진단 및 치료

골종양의 항암치료에 대한 전략

김효승 · 라선영[✉]

연세대학교 의과대학 내과학교실 종양내과

원발성 골종양은 비교적 드문 질환이지만 골육종과 유양육종은 소아청소년기에서 가장 흔히 발생하는 종양이다. 복합 항암요법을 이용한 수술 전, 후의 항암치료를 도입함으로써 매우 큰 생존율 향상을 이루었으며, 대부분의 환자가 현재 사지 구제 수술이 가능하게 되었다. 그러나 이러한 생존율 향상은 최근 담보상태로 denosumab과 같이 분자유전학적 메커니즘 기반 약제를 이용한 새로운 약제 기반 임상연구가 절실한 실정이다. 따라서 본 저자들은 원발성 골종양의 다양한 분류와 항암치료의 최신 지견을 리뷰하고자 한다.

색인단어: 원발 골종양, 항암치료성

접수일 2015년 10월 23일 게재확정일 2015년 11월 7일

[✉]책임저자 라선영

03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실 종양내과

TEL 02-2228-8050, FAX 02-393-3652, E-mail rha7655@yuhs.ac