

장골에 발생한 골육종 환자에서 수술전 Cisplatin 동맥내 주입과 Adriamycin 계속 정주에 의한 항암 약물 치료 효과

¹연세 암센터, ²암 연구소, 연세대학교 의과대학 ³내과학교실 및 ⁴외과학교실
⁵정형외과학교실, ⁶해부병리학교실, ⁷연세대학교 원주의과대학 내과학교실

라선영^{1,2,3} · 공수정^{1,2,3} · 정희철^{1,2,3} · 심광용^{1,2,3} · 안중배^{1,2,3}
유내춘^{1,2,3} · 정현철^{1,2,3} · 김주함^{1,2,3} · 노재경^{1,2,3} · 민진식⁴
김병수^{1,2} · 신규호⁵ · 양우익⁶ · 이종인⁷

The Efficacy of Pre-operative Chemotherapy with Intra-arterial Cisplatin and Intravenous Adriamycin for High Grade Osteosarcoma

Sun Young Rha, M.D.^{1,2,3}, Soo Jung Gong, M.D.^{1,2,3}, Hee Cheol Chung, M.D.^{1,2,3}
Kwang Yong Shim, M.D.^{1,2,3}, Joong Bae Ahn, M.D.^{1,2,3}, Nae Choon Yoo, M.D.^{1,2,3}
Hyun Cheol Chung, M.D.^{1,2,3}, Joo Hang Kim, M.D.^{1,2,3}, Jae Kyung Roh, M.D.^{1,2,3}
Jin Sik Min, M.D.⁴, Byung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Kyu Ho Shin, M.D.⁵
Woo Ick Yang, M.D.⁶ and Chong In Lee, M.D.⁷

¹Yonsei Cancer Research Institute, ²Yonsei Cancer Center, Departments of ³Internal Medicine,
⁴General Surgery, ⁵Orthopedic Surgery and ⁶Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
Korea; ⁷Department of Internal Medicine, Wonju University College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose: Osteosarcoma is one of the most common juvenile malignant tumors in Korea. Combined modality treatment [pre-operative chemotherapy + surgery (limb salvage or amputation) + adjuvant chemotherapy] had improved the overall survival and quality of life. To improve the local control rate, we introduced pre-operative chemotherapy combined with intra-arterial (IA) cisplatin and continuous intravenous infusion (CI) of adriamycin. We evaluated the efficacy and feasibility, such as limb salvage rate, recurrence pattern and the survival impact, based on the histologic response of pre-operative chemotherapy.

Materials and Methods: Forty-one patients with histologically-proven high grade osteosarcoma of the extremities were enrolled from January 1990 to June 1996. Pre-operative chemotherapy, cisplatin 120 mg/m² IA and adriamycin 75 mg/m²/72hrs CI, was administered for 3 cycles with 3 week interval, followed by surgery. Post-operative chemotherapy was applied by the tumor necrosis rate. If the tumor necrosis of the specimen was more than 90%, the same regimen of the preoperative one was administered

for 3 cycles. A salvage regimen (Ifosfamide 7.5 gm/m²/5d IV + high dose MTX 10 gm/m² IV + VP-16 360 mg/m²/3d IV) was administered every 3 weeks for 6 cycles if the tumor necrosis was <90%.

Results: Of 41 patients, 37 were evaluable for efficacy and toxicities, because 4 refused further chemotherapy after 1 or 2 cycles. Twenty-one patients were male and 16 female, with the median age of 16 years (8~41). The tumor locations were as follows: distal femur 20, proximal tibia 8, humerus 6, distal tibia 2 and 1 in proximal femur. All but one patient, who died of neutropenic sepsis, completed the planned pre-operative therapy. Of the 36 patients who received surgery, limb salvage surgery was possible in 30 patients (83.3%) and 27 patients (75%) showed a good response (10 with grade III, 27.8%; 17 with grade IV, 47.2%). With a median follow-up of 23 months, 3-year disease-free survival rate was 54.7% and overall survival rate was 78.3%. Of the 15 patients who recurred, the major metastatic site was the lungs. No operation-related mortality was observed. Most patients experienced grade III-IV nausea, vomiting and hematologic toxicities, which were reversible with supportive care.

Conclusions: Pre-operative chemotherapy combined with IA cisplatin and CI adriamycin induced higher good response rate without survival benefits. To improve the survival rate, the design of good salvage chemotherapy with a non-cross resistant regimen should be considered.

Key Words: Intra-arterial, Pre-operative, Salvage chemotherapy, Osteosarcoma, Tumor necrosis

서 론

골육종은 골격성장이 활발한 성장기에 주로 장골 골간단부에 호발하는 원발성 악성 골종양이다 (1). 수술적 단독치료시 과반수의 환자에서 사지 절단후 6개월내에 육안적 전이가 발생하거나 2년 내에 80% 이상의 환자가 재발하여, 5년 생존율은 20%에 불과하였다(2,3). 1970년대부터 Methotrexate, Adriamycin 등을 이용한 보조항암 약물요법이 미세전이 조절에 효과적으로 작용한 결과 생존율이 크게 향상되었으며 특히 다방면 복합요법의 시행으로 5년 생존율이 55~75%까지 증가하게 되었다(4~10). 1973년 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)에서 사지보존술(limb salvage surgery)이 시도된 이후, 가능한 조기에 미세전이를 조절하고, 치료반응률을 높여 종양크기

를 줄이며, 사지보존술 시행에 의한 삶의 질을 향상시키려는 개념에서 수술전 항암약물요법이 시행되었다(11). MSKCC의 Rosen등이 고용량 methotrexate (HDMTX)를 기초로한 T10 regimen으로 77%의 무병생존율을 보고한 이후 많은 기관에서 수술전 항암약물요법을 시도하여 63~86%의 사지보존율와 45~82%의 무병생존율이 유도되었다(12~15). 또한 신생혈관 형성이 많은 골육종의 특성은 국소적 동맥내 항암치료를 가능하게하여 Bacci등은 동맥내 Cisplatin 투여와 HDMTX로 다른 보고자들과 유사한 63.1%의 5년 생존율과 83%의 사지보존율이 가능함을 보고하였다(16). 이와 같은 연구 결과 등에 의해 수술전 항암약물요법은 국소재발률을 감소시키고 무병생존율을 증가시키며, 또한 사지보존술을 용이하게 하여 삶의 질 향상을 가능하게하므로 골육종 치료의 표준치료로 제시되었다(17~20). 특히 수술전 항암약물

요법의 시도로 치료반응을 병리학적 종양괴사정도로 평가하여 수술후 보조약물요법의 약제선택에 응용하는 개념도 발전하게 되었다(in vivo chemosensitivity)(20~23).

이에 저자들은 수술전 항암약물요법의 치료효과 및 독성을 평가하고자 본 연구를 시행하였다. 즉 초진당시 전이가 없고, 사지에 발생한 골육종 환자를 대상으로 동맥내 항암치료를 포함한 수술전 항암약물요법 시행여부에 따른 사지보존율, 생존율, 재발률을 비교하였다. 아울러 병소조직의 병리조직학적 약물치료 효과 비교와 그에 따른 수술후 보조약물요법시에 약제선택 지침으로의 응용 가능성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1990년 1월부터 1996년 6월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 및 연세암센터에 내원하여 골육종으로 진단받은 환자중 선정기준에 적합한 41예를 대상으로 하였다. 병기는 병소의 핵자기공명 영상과 동맥조영술, 폐 전산화단층촬영 및 전신 골주사 등을 시행한 후 결정하였다. 대상 환자 선정기준은 초진당시 전이가 없고 사지에 발생한 병기 IIB 이하의, 병리조직학적으로 확진된 골육종 환자로서, 이전에 항암약물요법이나 방사선치료를 받은 적이 없으며 간, 골수 및 신장 기능이 정상인 환자를 대상으로 하였다. 대상환자 41예 중 4예는 1회 또는 2회의 수술전 항암약물요법후 자의로 치료를 중단하여 37예에서 그 효과 및 독성을 평가할 수 있었으며, 1예는 3회의 수술전 항암약물요법후 골수억제에 의한 폐혈증으로 사망하여 36예에서 수술을 시행하였다(Table 1). 수술전 병기설정은 Enneking이 제시한 기준으로 하였다(24).

2) 치료 방법

수술전 항암약물요법은 제 1일째에 원발병소의 혈관조형술을 시행한 뒤, 종괴에 분포하는 혈관

근위부에 도관을 위치시키고 cisplatin 120 mg/m²을 2시간동안 동맥내로 투여하였으며, 제 2일부터 4일까지 adriamycin 25 mg/m²/day을 24시간 연속적으로 정주하였다. 환자의 수행상태와, 약물요법에 대한 임상적, 방사선학적 반응을 관찰하며 3~4주 간격으로 반복 투여하여 3 cycle 시행 후 수술을 시행하였다. 1회 또는 2회의 수술전 항암약물요법투여 후 임상적이나 방사선학적으로 치료에 반응이 없고 진행하는 경우에는 예정된 3회 투여전에 수술을 시행하였다. 수술의 기법은 종양의 위치, 신경혈관 다발의 침습여부, 근골격계의 성숙도, 병적 골절이나 염종 등의 국소 부작용 유무 등에 따라 결정하였다. 수술 후 보조약물요법은 환자의 경과와 전신상태에 따라 수술 후 2~4주에 시행하였다. 병소의 병리조직학적 치료효과를 평가한 후 수술전 항암약물요법에 의한 종양 괴사가 Grade III, IV인 경우(26)에는 수술전 항암약물요법과 동일한 약제의 정맥투여를 3~4주 간격으로 3회 시행하였다. 수술전 약물요법에 의한 종양괴사가 미흡한 경우(Grade I, II)에는 제 1일째 methotrexate 10 g/m²/day, 제 1일째부터 3일째까지 etoposide 120 mg/m²/day, 제 1일째부터 5일째까지 ifosfamide 1,500 mg/m²/day로 수술후 보조약물요법을, 3~4주 간격으로 6회 반복투여함을 원칙으로 하였다. Cisplatin 투여시에는 신독성을 방지하기 위하여 수액 및 전해질을 공급하였고, 20% mannitol과 이뇨제(furosemide)를 투여하였다. 고용량 methotrexate 투여시에는 leucovorin rescue를 시행하였고 ifosfamide 투여시에는 출혈성 방광염을 예방하기 위하여 mesna를 같이 투여하였다. 모든 환자는 항암제투여 후 조혈촉진인자를 투여하였으며, 부작용은 WHO가 제시하는 기준에 근거(25)하여 평가하였다.

3) 수술전 선행약물요법에 의한 임상적 및 병리조직학적 치료효과 판정

수술전 약물요법의 임상적 효과판정은 WHO criteria에 의하여 시행하였다(25). 병리조직학적 괴사의 정도는 Huvos등이 제시한 기준으로 판정

하였다(26). 골아세포의 소실, 소강(lacuna)의 확장 및 골세포 소실, 골세포간질이 넓게 염색되는 소견이 있으면서, 골수 간질세포의 잔해로 보이는 세포가 남아있거나 육아종성 조직의 증가가 관찰되는 경우를 괴사로 판정하였다. 이와같이 조직에서 괴사의 정도를 판정하여, Grade I은 50% 미만의 조직괴사가 관찰될 때, Grade II는 50~90%, Grade III는 90% 이상의 괴사가 관찰될 때로 정하였으며, 종양이 모두 괴사되어 살아있는 종양조직이 관찰되지않는 경우를 Grade IV로 분류하였다.

4) 결과 분석 및 통계 처리

병리조직학적 괴사의 정도를 위와같이 판정한 후, 임상양상과 비교하기 위하여 Rosen등이 제시한 바와 같이 수술전 약물요법을 시행후 Grade I, II의 괴사를 보이는 환자들은 비반응군(non-responders)으로, Grade III, IV의 괴사를 보이는 환자들은 반응군(responders)으로 분류하였다(27). 각군의 치료반응 및 치료효과 평가는 전체생존율, 무병생존율 및 재발률로 비교하였다. 전체 생존기간은 병소가 조직학적으로 확진된 날부터 사망일 혹은 최종 추적일까지로 하였고, 무병 생존기간을 수술일로부터 재발이 확인된 날 까지로 하였다. 무병생존율 및 전체생존율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였으며 log-rank test로 검증하였고(28), 생존기간의 예후인자의 중요도는 Cox regression test에 의한 다변량분석으로 조사하였다(29).

결 과

1) 대상환자의 임상적 특징

평가가 가능하였던 환자 37예중 남자 21예, 여자 16예로 중앙연령은 16세(범위: 8~41세)였다. 종양의 발생부위는 대퇴골원위부 20예(54.1%), 경골근위부 8예(21.6%), 상완골 6예(16.2%), 경골원위부 2예(5.4%), 대퇴골근위부 1예(2.7%)였고, 원발병소의 조직형은 osteoblastic type 21예(56.8%), mixed type 6예(16.2%), telangiectatic type 2예(5.4%), chondroblastic type 2예(5.4%), fibroblastic

type 1예(2.3%)였으며 판정이 불가능한 경우가 5예(13.5%)였다. 수술을 시행하였던 36예 환자중 83.3%인 30예에서 사지보존술의 시행이 가능하였다. 2명의 환자에서는 국소종양 조절효과를 극대화하기 위하여 수술전 약물요법을 5회 투여하였으며, 2명의 환자는 충분한 dose intensity를 획득하기 위하여 수술 후 보조 약물요법을 각각, 8회와 9회로 나누어 투여하였다(Table 1).

2) 전체 환자의 생존율 및 재발률

중앙추적관찰기간은 23개월이었고(범위: 10~98개월), 대상환자의 3년 무병 생존율은 54.7%, 3

Table 1. Patients characteristics

Number of total patients	41
Number of evaluable patients	37
Gender (M : F)	21 : 16
Age (median)	8 ~ 41 (16)
Site (%)	
Distal femur	20 (54.1)
Proximal tibia	8 (21.6)
Humerus	6 (16.2)
Distal tibia	2 (5.4)
Proximal femur	1 (2.7)
Alkaline Phosphatase	
mean ± SD (IU/L)	285 ± 233
No. of Pts. (%) < 300 (IU/L)	25 (67.6)
≥ 300 (IU/L)	12 (32.4)
Tumor size (%)	
< 10cm	20 (54.1)
≥ 10cm	16 (43.2)
Operation (n=36)	
Limb-salvage surgery	30 (83.3)
Amputation	6 (16.7)
Pathologic type (%)	
Osteoblastic	21 (56.8)
Chondroblastic	2 (5.4)
Mixed	6 (16.2)
Fibroblastic	1 (2.3)
Telangiectatic	2 (5.4)
Unknown	5 (13.5)
Median cycle of treatment (range)	
Neoadjuvant	3 (1~5)
Adjuvant	3 (1~9)

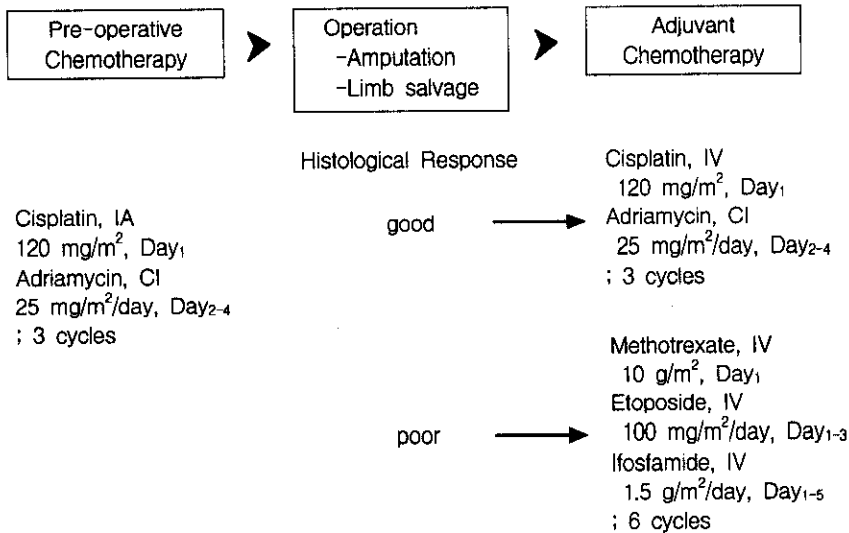


Fig. 1. Treatment scheme for osteosarcoma patients. IA: intra-arterial chemotherapy, IV: continuous intravenous infusion.

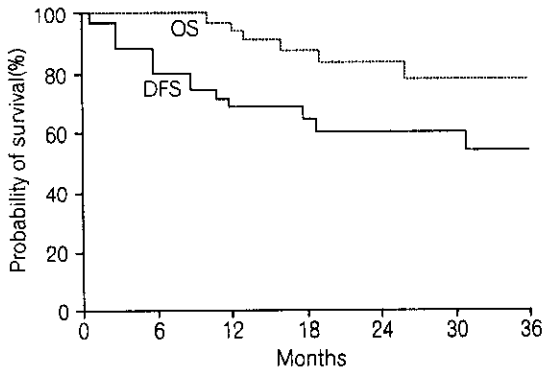


Fig. 2. Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) curves of the all patients.

년 전체생존율은 78.3% 이었다(Fig. 2). 추적기간 중 15예(41.7%)의 환자에서 재발이 관찰되었으며, 재발환자 모두에서 폐전이 가 관찰되었다(Table 2).

3) 병리조직학적 치료반응에 따른 생존율 비교

수술전 약물요법에 대한 병소의 병리조직학적 괴사정도는 Grade I 2예(5.6%), Grade II 7예(19.4%), Grade III 10예(27.8%), Grade IV 17예(47.2%)였다(Table 2). 수술전 약물요법에 의한 종

Table 2. Histologic response after pre-operative chemotherapy

Grade	Patient number (%)
Non-responder	9 (25.0)
I	2 (5.6)
II	7 (19.4)
Responder	27 (75.0)
III	10 (27.8)
IV	17 (47.2)

양의 조직학적 반응이 90% 이상인 반응군에서 27예 중 10예에서(37.0%), 비 반응군 9예 중 5예에서(55.6%)가 재발하여, 반응군에서의 재발이 낮은 경향을 관찰하였다(p=0.28)(Table 2). 수술전 약물요법의 반응군과 비반응군의 3년 무병생존율은 각각 60%, 40%(p=0.21), 전체생존율은 85%, 78%(p=0.52)로 반응군에서 증가되는 경향이였다(Fig. 3).

4) 예후 인자

단변량분석을 시행한 결과, 무병생존율 비교시에 진단 당시 alkaline phosphatase 치와 조직괴사 정도에서 미약한 유의성이 관찰되었고, 전체생존

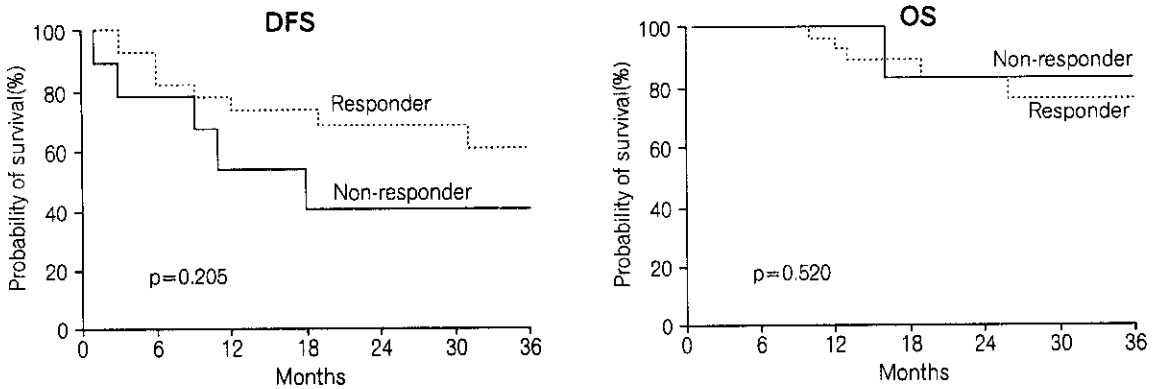


Fig. 3. Comparison of disease-free survival (DFS) and overall survivals (OS) according to the pathologic response.

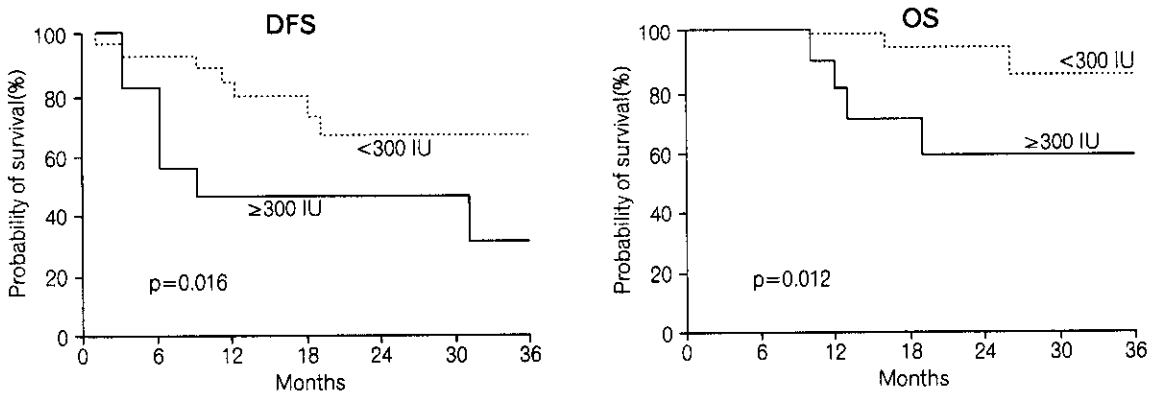


Fig. 4. Comparison of disease-free survival (DFS) and overall survivals (OS) according to the level of alkaline phosphatase.

Table 3. Patterns of failure

	Patient number (%)
Relapse	15 (41.7)
Site	
Lung	10 (66.7)
Lung & loco-regional	4 (26.7)
Lung & brain	1 (6.7)
Histologic response	
Non-responder (n=9)	5 (55.6)
Responder (n=27)	10 (37.0)

Table 4. Univariate analysis for disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) (p-value)

Variables	DFS	OS
Histologic response	0.058	0.097
Alkaline phosphatase	0.068	0.036
Surgery type	0.202	0.362
Gender	0.228	0.263
Age	0.400	0.362
Pathologic type	0.401	0.186
Size	0.476	0.041
Site	0.891	0.577

을 비교시에는 진단 당시 alkaline phosphatase 치와 종양크기에서 유의성이 관찰되었다. 이들 인자들을 이용한 다변량 분석결과 진단당시의 alkaline phosphatase치 만이 전체 생존율의 독립적

인 예후인자임을 관찰하였다(Table 4). 진단당시의 alkaline phosphatase치가 300 IU/L 이상인 환자군과 미만인 환자군의 3년 무병생존율은 각각

Table 5. Side effects of chemotherapy

WHO Grade	Number of patients (%)			
	1	2	3	4
Hematologic				
Leukopenia	0 (0.0)	4 (10.8)	10 (27.0)	23 (62.2)
Thrombocytopenia	1 (2.7)	7 (18.9)	18 (48.6)	8 (21.6)
Anemia	4 (10.8)	16 (43.2)	10 (27.0)	2 (5.4)
Non-hematologic				
Nausea/Vomiting	5 (13.5)	13 (35.1)	17 (45.9)	2 (5.4)
Mucositis	9 (24.3)	14 (37.8)	9 (24.3)	3 (8.1)
Diarrhea	5 (13.5)	12 (32.4)	1 (2.7)	0 (0.0)
BUN/Creatinine	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neuropathy	2 (5.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

35%, 65% ($p=0.016$)이었으며, 3년 전체생존율은 각각 60%, 80% ($p=0.012$)이었다(Fig. 4).

5) 부작용

수술전 약물요법의 주된 부작용은 오심과 구토, 점막염 및 골수억제였다. 이중 WHO grade IV의 오심과 구토는 2예(5.4%), 구강점막염은 3예(8.1%)에서 관찰되었다. 혈액학적 부작용으로 백혈구감소증과 혈소판감소증이 전 환자에서 발생하였으며, WHO Grade IV의 백혈구 감소증은 23예(62.2%), 혈소판 감소증은 8예(21.6%)였다. 대다수의 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증은 수혈, 조혈촉진인자 등 보존적인 치료로 호전되었으나, 수술전 약물요법을 3회 시행한 1예는 백혈구감소증에 의한 패혈증으로 사망하였다(Table 5). 수술전 약물요법으로 시행한 동맥내 항암제투여에 의한 심한 국소 부작용은 관찰되지 않았다. 6예의 환자에서 경한 통증 및 발적을 호소하였으나 보존적 치료로 회복되었다. 3예의 환자에서 동맥내 항암제 투여 후 중앙 영양공급 혈관의 폐색이 유발되어, 1예는 2회 치료 후 바로 수술을 하였으며 나머지 2예에서는 항암제를 정맥 투여로 바꾸어 시행하였다.

고 찰

골육종은 혈관종식이 활발하므로 국소조절을 높이기 위하여 항암제의 동맥내 투여에 의한 수술전 약물요법이 시도되었다(16~20). 골육종에 효과적인 항암제중 adriamycin은 국소자극이 너무 심해 널리 사용하지 못하였으며, cisplatin과 high dose methotrexate가 주로 동맥내 투여에 이용되었다. 각 약제의 국소조절 효과는 high dose methotrexate에 비해 cisplatin이 월등하였으며 그 효과는 투여 횟수에 비례함이 밝혀졌다(17,18,30). 이와같은 결과들에 근거하여 본 연구자들은 동맥내 cisplatin 투여와 3일간의 adriamycin을 계속 정주하는 항암약물요법을 수술전에 3회 시행하는 수술전 항암약물요법을 계획하였다(Fig. 1).

항암제의 동맥내 투여의 이론적 근거로는 중앙내 약제의 고농도 획득, 용량 비례의 국소종양 조절과 항암제 전신투여와의 병용요법 가능성 등이 있다. Jaffe등(17)은 cisplatin을 동맥내 투여후 혈관과 중앙내에서 약제 농도를 비교한 결과 동맥내 투여 2시간까지는 중앙내 cisplatin 농도가 혈관내 농도보다 높았으며, 중앙내 cisplatin 농도와 중앙피사는 비례함을 관찰하였다. 또한 약제투여 2시간 이후에는 중앙내 cisplatin 농도와 혈관내 농도가 동일해짐을 관찰하여 이와같은 동맥내 투여로도 전신의 미세전이 조절에 효과적일 수 있음을 제시하였다(17). 이와같은 근거에서 시행한 연구에서는 수술전 약물요법 후 30예(83.3%)에서 사지보존술이 가능하였으며 이는 다른 연구자들의 보고와 유사한 결과였다(13,16,17,20). 문헌상 병리학적 반응군은 30~80%로 다양하게 보고되고 있으며(16~22), 본 연구결과는 75%로 비교적 우월한 병리학적 반응을 관찰할 수 있었다. 그러나 이와같은 효과적인 사지보존율과 병리학적 반응률에도 불구하고 3년 무병생존율은 54.7%에 불과하여 국내의 타 보고자들의 연구결과(33)와 유사하였다. 선행약물치료를 시행한 모든 예에서 종괴의 감소가 관찰되어 환자가 약물치료를 거부

하거나 사망한 예를 제외하고는 모두 계획된 약물치료를 끝내고 수술을 시행할 수 있었다. 그러나 2예에서는 3회 약물치료후 종괴의 감소는 관찰되었으나 사지보존술을 시행하기가 애매하여 2회의 약물치료를 더 시행하고 사지 보존술을 시행하였으며, 2예 모두 병리학적 괴사정도는 Grade II였다. 따라서 아직 예수가 충분하지는 않지만 항종양효과가 초기에 관찰되는 경우 보다 괴사정도가 높을 가능성을 고려할 수 있을 것으로 생각하였다. 즉, 현재까지의 동맥내 항암제 투여에 의한 수술전 약물요법으로는 효과적인 국소종양조절과 삶의 질 향상을 유도할 수 있으나 생존율의 향상은 얻지 못하였다. 이와같은 제한점을 극복하기 위해 수술전에 투여한 항암약물과 교차내성을 갖지 않는 효과적인 구제 항암약물 요법의 개발이 필요하리라 생각된다.

고용량 methotrexate, adriamycin 또는 cisplatin을 조합한 다제 병용약물요법을 수술후 보조 약물요법으로 사용할 경우 골육종의 생존율이 55~75%까지 증가함이 확인되어, 수술 후 약물요법은 골육종의 치료에 필수적이다(4~10). 종양을 치료함에 있어 중요한 방해요인으로 항암제에 대한 내성이 있다. 이를 극복하는 방법의 일환으로 생체의 항암제 감수성 조사가 여러 방법으로 시도되었으나 검사의 부정확도와 laborious work로 인해 임상응용이 부적합하였다(34,35). 수술전 약물요법의 중요한 장점중의 하나는 수술후 종양조직에서 생체내 항암제 감수성 조사가 가능하다는 점이다. Rosen등도 수술전 약물요법 후 비반응군의 환자에 수술전에 투여하지 않았던 항암제의 병용요법으로 비반응군의 생존율 향상을 보고하였다(27). 본 연구에서도 이들 보고에 근거하여 수술전 약물요법 후 종양조직의 병리학적 괴사정도로 반응군과 비반응군을 나누어, 반응군에는 수술전에 사용하였던 약물을 다시 3회 추가 투여하고 비반응군에는 수술전에 사용하지 않았던 약물들을 조합하여 6회 추가 투여하는 치료방침을 결정하였다. 이와같은 치료방침에 따라 본 연구자들은 9명에서 구제 항암약물요법을 투여하였고 이

들 중 2명의 폐전이를 포함하여 5명이 재발하였다.

골육종의 여러 예후인자들 중 병리학적 종양 괴사정도가 가장 중요한 예후인자이며(20,21,36,37), Bacci등도 5년 무병생존율이 반응군은 67%이나 비반응군은 10%에 불과함을 보고하였다(20). 본 연구에서도 반응군이 비반응군에 비해 무병생존율의 호전과 재발률이 저하되는 경향만을 관찰할 수 있었다. 이는 비반응군의 수가 너무 적어 아직까지 통계학적 의의를 확인할 수 없었으며, 또한 구제 항암약물요법의 효과도 고려할 수 있다고 생각된다. 본 연구에서 조사한 많은 예후인자 중 진단 당시 alkaline phosphatase 만이 독립적인 예후인자로 확인되었다(31,32). 또한 osteoblastic type에서 종양혈관의 발달이 많으므로 기타 조직아형에 비해 종양 괴사정도가 효과적일 수 있으리라 생각되었으나 통계학적 의의는 관찰할 수 없었다.

항암제의 전신적인 부작용은 골수억제, 구내점막염, 오심과 구토였다. 모든 부작용은 보존적인 치료와 조절 촉진인자의 공급으로 쉽게 조절되었다. 항암제의 동맥내 투여에 의한 국소적 부작용은 심하지 않았다. 6예의 환자에서 경한 통증 및 발적을 호소하였으나 보존적 치료로 쉽게 회복되었다.

결 론

장골의 골육종환자에서 동맥내 cisplatin 투여와 adriamycin 정주를 이용한 수술전 항암 약물요법은 증가된 국소종양 조절효과와 사지보존율을 유도할 수 있었으며 보존적인 치료로 환자들에게 투여가 용이하였다. 수술 후 비반응군에 비해 반응군의 재발률 및 생존율의 향상이 기대되었으며, 수술 후 비반응군의 치료율을 증가시키기 위해 수술전 약물요법에 사용하지 않았던 약제로써 수술 후 보조약물요법을 시도하는, 약제내성을 극복하기 위한 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Rubin P, MacDonald S, Quzi R. Pediatric osteogenic sarcoma. *Clin Oncol* 1992; 7: 282-288.
2. Marcove RC, Mike V, Hajek JV. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one: A review of 145 operative cases. *J Bone Joint Surg* 1970; 52: 411-423.
3. Ludson M, Jaffe R, Jaffe N, Ayala A, Raymond K, Carrasco H, Wallace S, Murray J, Robertson R. Pediatric osteosarcoma: Therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1988-1997.
4. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Eng J Med* 1974; 291: 998-1000.
5. Ettinger L, Douglass A, Higby D. Adjuvant adriamycin and cis-diamminedichloro-platinum in primary osteosarcoma. *Cancer* 1981; 47: 248-254.
6. Jaffe N, Frei E, Traggis D. Adjuvant methotrexate and citrovorum factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Eng J Med* 1974; 291: 994-997.
7. Ornadel D, Souhami R, Whelan J, Nooy M, Ruiz de Elvira C, Pringle J, Lewis I, Steward W, George R, Bridgewater J, Wierzbicki R, Craft A. Doxorubicin and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor as adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: phase II trial of the European osteosarcoma Inter-group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1842-1848.
8. Meyers P, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R, Applewhite A, Vlamis V, Rosen G. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The memorial sloan kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10: 5-15.
9. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, Malpas JS, Baker AR, Kirkpatrick JA, Ayala AG, Shuster JJ, Abelson HT, Simone JV, Vietti TJ. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314: 1600-1606.
10. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco JB, Baker A, et al. Adjuvant chemotherapy of high grade osteosarcoma of the extremity: Updated results of the multi-institutional osteosarcoma study. *Clin Ortho Related Res* 1991; 270: 8-14.
11. Rosen G, Marcove RC, Caparros B. Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979; 43: 2163-2177.
12. Rosen G, Murphy L, Huvos AG, Gutierrez M, Marcove RC. Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976; 37: 1-17.
13. Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: A ten years experience. *Orthopaedics* 1985; 8: 659-664.
14. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg* 1986; 68: 1331-1337.
15. Kempf R, Irwin L, Menendez L, Chandrasoma P, Groshen S, Melbye W, Moore T, Pentecost M, Quinn M, Sapozink M, Schwinn C, Sherrod A, Stewart M, Wolf W, Muggia F. Limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Cancer* 1991; 68: 738-743.
16. Bacci G, Picci P, Ruggieri P, Mercuri M, Avella M, Capanna R, Brach Del Prever A, Mancini A, Gherlinzoni F, Padovani G, Leonessa C, Biagini R, Ferraro A, Ferruzzi A, Cazzola A, Manfrini M, Campanacci M. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities; The instituto Rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intra-arterial cisplatin. *Cancer* 1990; 65: 2539-2553.
17. Benjamin RS, Raymond AK, Carrasco CH et al. Primary chemotherapy of osteosarcoma of the extremities with systemic adriamycin and intra-arterial cisplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 322.
18. Jaffe N, Knapp J, Chuang V, Wallace S, Ayala A, Murray J, Cancgir A, Wang A, Benjamib R. Osteosarcoma: Intraarterial treatment of the primary tumor with cis-diammine-dichloroplatinum II (CDP); Angiographic, pathologic, and pharmacologic studies. *Cancer* 1983; 51: 402-407.
19. Jaffe N, Raymond K, Ayala A, Carrasco H, Wallace S, Robertson R, Griffiths M, Wang A. Effect of cumulative courses of intraarterial cis-diamminedichloroplatinum II on the primary tumor in osteosarcoma. *Cancer* 1989; 63: 63-67.
20. Jaffe N, Robertson R, Ayala A. Comparison of intra-arterial cis-diamminedichloro-platinum II with high dose methotrexate in the treatment of primary osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1101-1104.
21. Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy: Regional mapping of viable and non-

- viable tumor. *Cancer* 1991; 56: 1515-1521.
22. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff B, Neff J, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699-2705.
 23. Uribe-Botero G, Russel WO, Sutow W, Martin RG. Primary osteosarcoma of bone: A Clinicopathologic investigation of 243 cases, with necropsy study in 54. *Am J Clin Pathol* 1977; 67: 427-435.
 24. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106-120.
 25. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
 26. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, En Bloc resection and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 14-18.
 27. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, Marcove RC, Lane JM, Urban C. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: A selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to predictive chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-1240.
 28. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
 29. Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Statistical Society [B]* 1972; 34: 187-220.
 30. Stewart D, Benjamin R, Zimmerman S, Caprioli R, Wallace S, Chaung V, Calvo D, Samuels M, Bonura J, Loo T. Clinical pharmacology of intraarterial cis-Diaminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1983; 43: 917-920.
 31. Thorpe WP, Reilly JJ, Rosenberg SA. Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer* 1979; 43: 2178-2181.
 32. Yun YS, Roh JK, Chung HC, Cho JY, Shin KH, Hahn SB, Kim BS, Park JO, Gong SJ, Rha SY, Yoo NC, Kim JH, Min JS, Kim BS. Effect of combined modality treatment and clinical significance of p-glycoprotein overexpression in patients with osteosarcoma. *J Korean Cancer Assoc* 1996; 28: 1104-1116.
 33. Lee SY, Baek GH, Chung CY, Byun HS. Intraarterial cisplatin chemotherapy for osteogenic sarcoma. *J Kor Orthop Assoc* 1991; 6: 33-44.
 34. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rose G. Survival, Prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma: The memorial experience. *Cancer* 1992; 69: 698-708.
 35. Taylor WF, Ivins JC, Unni KK, Beabout JW, Golzenner HJ, Black LE. Prognostic variables in osteosarcoma: A multi-institutional study. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 21.
 36. Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfurst C, Berger J, Ritter J, Jurgens H, Gerein V, Graft N, Russe E, Gruemaer R, Ertilt W, Kotz R, Preusser P, Prindull G, Brandeis W, Nandbeck G. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: Results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *J Clin Oncol* 1988; 6: 329-337.
 37. Winkler K, Bielack S, Delling G, Salzer-Kuntschik M, Kotz R, Greenshaw C, Ritter J, Jurgens H, Kusnierz-Glaz C, Erttmann R, Gadicke G, Graf N, Ladenstein R, Leyvraz S, Mertens R, Weinell P. Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (COSS-86). *Cancer* 1990; 66: 1703-1710.