

골육종 환자의 반복적 폐전이 절제술

이진구* · 김대준* · 신규호** · 박인규* · 정경영* · 송승준*

Repeated Pulmonary Metastasectomy in Patients with Osteosarcoma

Jin Gu Lee, M.D.*, Dae Joon Kim, M.D.*, Kyoo-Ho Shin, M.D.**, In Kyu Park, M.D.*,
Kyung Young Chung, M.D.*, Seung Jun Song, M.D.*

Background: Surgical resection is a standard treatment for pulmonary metastases in patients with osteosarcoma, but the role of performing repeated resections is not clear. This study was designed to clarify the feasibility of performing a repeated pulmonary metastasectomy and the prognostic factors for pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. **Material and Method:** Between January 1990 and July 2005, 62 patients with osteosarcoma were diagnosed with pulmonary metastases and 36 patients underwent pulmonary resection. We reviewed the patients retrospectively. **Result:** The total number of pulmonary metastasectomies was 62 in 36 patients. Among 36 patients, 18 had a second metastasectomy, 7 had a third metastasectomy, and one patient had a fourth metastasectomy. There was no distinctive difference between the first and second metastasectomy in terms of median survival time, and the 3-year and 5-year survival rate (first resection: 20.5 months, 32.6% and 29.4%; second resection: 11.3 months, 34.9% and 34.%). However, the median survival time (7.1 months) was shorter in patients with a third metastasectomy than in patients with one metastasectomy (p=0.01). In long-term survivors, the number of female patients, patients with a disease free time longer than 12 months, patients with a single metastasis and patients with anatomic resection was larger when compared to non-long term survivors, but showed no statistical significance. **Conclusion:** Repeated pulmonary metastasectomy is expected to prolong survival time in patients with osteosarcoma, and is expected to increase long-term survival in selected cases. Further studies with a large number of patients are necessary.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:607-612)

- Key words:** 1. Metastasectomy
2. Lung neoplasms
3. Neoplasm metastasis
4. Osteosarcoma

서론

폐는 가장 흔한 골육종의 전이 부위이다. 골육종 진단 시 이미 15~20%의 환자에서 폐전이가 발견이 되며[1,2],

골육종 진단 시 폐전이를 보이지 않았던 환자 중 약 50%는 결국 폐전이가 발생하게 된다[3,4]. 골육종 환자에서 폐전이는 중요한 예후 인자로 폐전이가 없는 골육종 환자의 5년 생존율이 60~70%로 보고되는 데 비해[5], 폐전이가

*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine

**연세대학교 의과대학 정형외과학교실

Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University College of Medicine

†본 논문은 대한흉부외과학회 제38차 추계학술대회에서 구연되었음.

논문접수일 : 2007년 4월 4일, 심사통과일 : 2007년 7월 14일

책임저자 : 김대준 (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

(Tel) 02-2228-2140, (Fax) 02-393-6012, E-mail: kdjcool@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

진단되어 외과적 절제술이 가능한 경우에는 5년 생존율이 30~40%이고[4,6,7], 절제술을 받지 않은 환자에서는 중앙 생존기간이 약 6개월로 보고되고 있다[8]. 골육종 환자에서 폐전이에 대한 외과적 절제술은 환자의 생존기간을 연장하는 표준치료로 인정되고 있으며, 일차 폐전이 절제술 이후에 다시 폐에 재발한 환자에 있어서도 반복적인 폐전이 절제술을 통해 환자의 생존기간을 연장시킨다는 보고가 있으나[9], 아직 반복 절제술 대상 환자에 대한 설정 및 수술 가능 횟수에 대한 지침은 마련되어 있지 않다.

저자들은 본 연구를 통해 골육종 폐전이 환자에 있어서 반복적인 폐전이 절제술이 환자의 생존기간 연장에 미치는 영향을 알아보고, 폐전이 절제술 후 장기 생존자들의 임상적 특징을 확인하여 수술 대상 환자의 설정에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1990년 1월 1일부터 2005년 7월 31일까지 본원에 내원하여 골육종의 폐전이를 진단받은 62명의 환자 중 폐전이 절제술을 시행받은 36명의 환자를 대상으로 하였다. 연구 방법은 환자의 입원기록과 수술기록 그리고 외래 추적 기록을 조사하여 후향적 연구를 진행하였다. 골육종의 치료는 수술 전 3회의 항암요법 후 사지 보존술을 시행하고, 수술 후 종괴의 반응에 따라 3회 혹은 6회의 보조항암요법을 시행하고 있다. 골육종 환자에서 폐전이가 진단되고 전이 병소의 절제가 가능한 경우 전이 시점 및 전이 개수에 관계 없이 모든 환자에서 폐전이 절제술을 계획하였으며 폐전이 절제술 후 추가적인 항암화학요법은 시행하지 않는 것을 원칙으로 하였다. 추적 관찰은 일반 혈액, 화학검사와 폐 전산화 단층 촬영을 3달에 한 번, 전신골주사 촬영은 1년에 한 번씩 시행하였다. 추적 관찰 종료시점은 2006년 7월 31일로 정하였다.

생존기간은 1) 폐전이 절제술을 시행하지 않은 26명의 환자와 폐전이 절제술을 시행한 36명의 환자의 비교에는 폐전이가 진단된 날부터 사망일 또는 추적 종료일까지의 개월 수로 정의하였고, 2) 반복된 폐전이 절제술 후 각 절제술 후의 생존기간 비교에는 절제술을 시행한 날부터 사망일 또는 추적 종료일까지의 개월 수로 정의하였다. 무병생존기간은 원발 부위 또는 전이 부위 수술일로부터 재발이 확인된 날까지로 정의하였다. 중앙생존기간 및 생존율은 Kaplan-Meier method를 이용하였으며, log-rank test로 비교검증하였다. 두 군 간의 임상적 특성의 비교는 비연

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Variables	n=36
Age*	22.9±13.1
Sex	
Male	19 (52.8%)
Female	17 (47.2%)
Disease free time [†]	12.6 (0~75.7)
Time of lung metastases	
Initial Diagnosis	5 (13.9%)
During adjuvant treatment	5 (13.9%)
After adjuvant treatment	26 (72.2%)
Laterality	
Unilateral	21 (58.3%)
Bilateral	15 (41.7%)

*=Mean±standard deviation; [†]=Median, months (range).

속변수에 대해서는 Chi-square test를, 연속 변수에 대해서는 student t-test를 이용하였다. 모든 통계학적 방법에서 p 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 대상환자의 임상적 특성

골육종 폐전이를 진단받은 62명에서 모두 사망일 또는 추적 종료시점까지 추적이 가능하였고, 수술과 관련된 사망 및 합병증은 없었다. 폐전이 절제술을 시행받은 36명 환자의 중앙 추적기간은 36.3개월(범위: 6.7~208.0개월)이었고, 1차 폐전이 진단시 평균 연령은 22.9±13.1세였으며, 남자가 19명, 여자가 17명이었고, 무병생존기간의 중앙값은 12.6개월(범위: 0~75.7개월)이었다. 폐전이 발견시기는 골육종 진단 시 발견이 5명, 수술 후 보조항암요법 치료 중 발견이 5명, 보조항암요법 후 추적기간 중 발견이 26명이었으며, 편측 폐전이가 21명, 양측 폐전이가 15명이었다 (Table 1). 폐전이 절제술을 시행받지 않은 26명의 환자는 수술 거부(4명), 항암요법 중 사망(2명), 타 장기 동반전이(3명), 수술적 절제가 불가능한 다발성 양측전이로(17명) 등의 이유로 수술을 시행하지 않았다.

2) 반복적 폐전이 절제술

1차 폐전이 절제술을 받은 36명 중 18명(50.0%)에서 2차 폐전이 절제술이 시행되었고, 2차 폐전이 절제술을 받은 18명의 환자 중 7명(38.9%)이 3차 폐전이 절제술을, 3

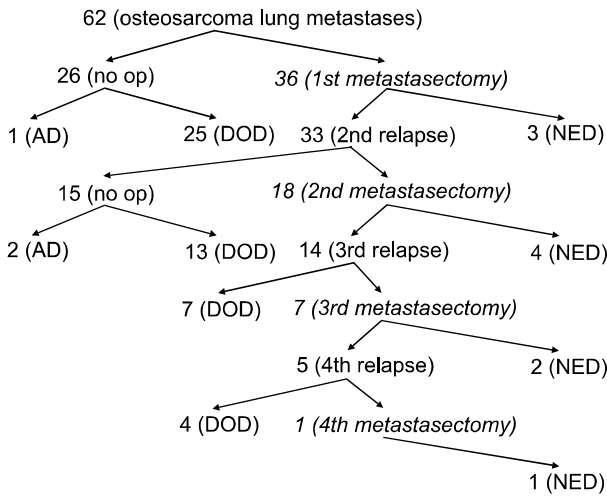


Fig. 1. Repeated pulmonary metastasectomy. AD=Alive with disease; DOD=Dead of disease; NED=No evidence of disease.

Table 2. Summary of the operative procedures

Variables	Number	Percentage (%)
Number of metastasectomy		
1	18	50.0
2	11	30.6
3	6	16.7
4	1	2.8
Approach		
Midsternotomy	13	36.1
Thoracotomy	40	55.6
Sequential bilateral thoracotomy	9	8.3
Performed procedure		
Wedge resection	48	77.4
Segmentectomy*	7	11.3
Lobectomy†	6	9.7
Pneumonectomy	1	1.6
Number of metastases†	2	(1~65)

*=Segmentectomy alone or with wedge resection; †=Lobectomy alone or with wedge resection; ‡=Median (range).

차 폐전이 절제술을 받은 7명의 환자 중 1명(14.3%)이 4차 폐전이 절제술을 시행받았다. 폐전이 절제술을 시행받은 36명의 환자는 추적 종료시점까지 10명은 무병생존, 2명은 재발하였으나 생존 중이며 24명은 사망하였다(Fig. 1). 절제술 시 접근방법은 정중흉골 절개술 13회, 개흉술 40회, 순차적인 개흉술이 9회이었고, 절제 방법은 쇄기절제

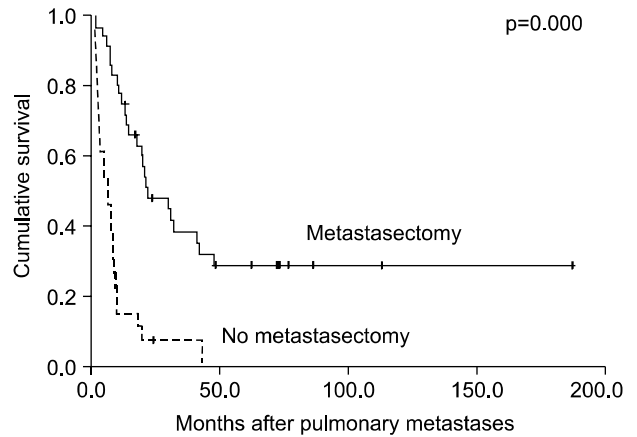


Fig. 2. Overall survival curves from the time of diagnosis.

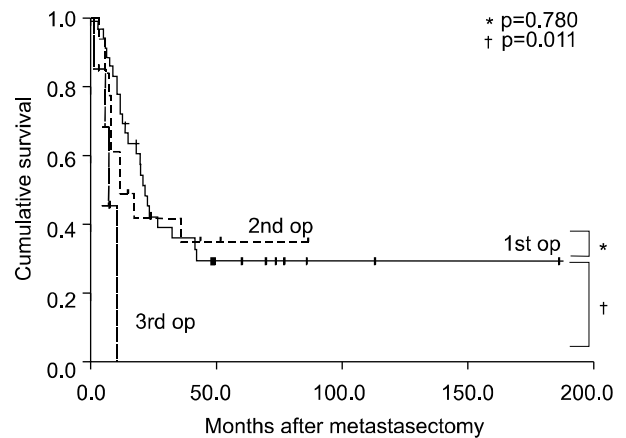


Fig. 3. Overall survival curves of the patients after 1st, 2nd and 3rd metastasectomy.

술 48회, 구역절제술 7회, 폐엽절제술 6회, 전폐절제술 1회였고, 절제된 전이 병소 개수의 중앙값은 2개(범위: 1~65개)였다(Table 2). 중앙 무병생존기간은 1차 폐전이 절제술 시 12.6개월(범위: 0~75.7개월), 2차 폐전이 절제술 시 10.9개월(범위: 0.7~99.5개월), 3차 폐전이 절제술 시 5.7개월(2.0~38.0개월)이었고, 4차 폐전이 절제술을 받은 환자의 무병생존기간은 2.1개월이었다.

3) 반복적 폐전이 절제술에 따른 생존 비교

폐전이 진단 후 중앙생존기간은 폐전이 절제술을 시행한 36명 환자에서 21.2개월로, 절제술을 시행하지 않은 환자의 5.9개월에 비해 유의하게 길었다($p=0.000$)(Fig. 2). 1차 폐전이 절제술 후 중앙생존기간은 20.5개월, 3년 및 5년 생존율은 32.6% 및 29.4%로 2차 폐전이 절제술 후의

Table 3. Comparison between long-term survivors and non long-term survivors

Variables	Long-term survivors (n=9)	Non long-term survivors (n=27)	p-value
Age			1.0
> 20	6 (66.7%)	16 (59.3%)	
≤ 20	3 (33.3%)	11 (40.7%)	
Sex			0.055
Male	2 (22.2%)	17 (63.0%)	
Female	7 (77.8%)	10 (37.0%)	
Disease free time			0.083
< 12 months	2 (22.2%)	15 (55.6%)	
≥ 12 months	7 (77.8%)	12 (44.4%)	
Time of lung metastases			0.334
Initial diagnosis	1 (11.1%)	4 (14.8%)	
During adjuvant treatment	0	5 (18.5%)	
After adjuvant treatment	8 (88.9%)	18 (66.7%)	
Local recurrence	1 (11.1%)	8 (29.6%)	0.396
Number of metastasectomy			0.709
1	4 (44.4%)	14 (51.9%)	
2	4 (44.4%)	7 (25.9%)	
3	1 (11.1%)	5 (18.5%)	
4	0	1 (3.7%)	
Laterality			0.705
Unilateral	6 (66.7%)	15 (55.6%)	
Bilateral	3 (33.3%)	12 (44.4%)	
Performed procedure			0.157
Wedge resection	5 (55.6%)	23 (85.2%)	
Segmentectomy*	2 (22.2%)	2 (7.4%)	
Lobectomy [†]	2 (22.2%)	1 (3.7%)	
Pneumonectomy	0	1 (3.7%)	
Number of metastases			0.280
1	5 (55.6%)	7 (25.9%)	
> 1	4 (44.4%)	20 (74.1%)	

*=Segmentectomy alone or with wedge resection; [†]=Lobectomy alone or with wedge resection.

중앙생존기간 11.3개월, 3년 및 5년 생존율 34.9% 및 34.9%와 차이를 보이지 않았으나, 3차 폐전이 절제술 후 중앙생존기간은 7.1개월로 유의하게 짧았다(Fig. 3). 폐전이 절제술 후 생존곡선에서 47.1개월 이후 수평을 이루는 9명의 장기생존 환자가 관찰되었으며, 이들 9명의 장기생존 환자와 나머지 27명의 환자를 비교하여 장기생존자의 특성을 알아보고자 하였다. 장기생존자에 있어 비-장기 생존자에 비해 여성(77.8% vs 37.0%), 무병생존기간이 12개월 이상인 환자(77.8% vs 44.4%), 구역절제술 이상의 해부학적 절제술을 시행한 경우(44.4% vs 14.8%), 단일 전이 병소인 경우(55.6% vs 25.9%)가 많았으나 통계학적 유의성은 관

찰할 수 없었다(Table 3).

고 찰

골육종은 뼈에 발생하는 가장 흔한 악성 종양으로 연간 인구 1,000,000명당 2명에서 발생하며, 10대와 20대에서 가장 높은 발생 빈도를 보이고[10], 빠른 성장과 조기 전이가 특징으로, 진단 시 이미 약 20%의 환자에서 전이가 발견된다[1,2]. 수술 전 항암요법은 수술 시 사지 보존율을 높일 수 있는 장점과 수술 후 조직병리 결과에 따라 항암제를 선택할 수 있는 장점으로 인해 현재 표준치료로 되

어있다. 지난 20년간 항암제의 발전으로 전이가 없는 골육종의 경우 5년 생존율이 60~70%까지 상승하였으나 [11,12], 30~50%는 여전히 폐전이에 의해 사망한다[11-13]. 국내에서는 손주혁 등이 골육종 진단 시 전이가 없는 환자를 대상으로 수술 전 및 후 항암요법을 시행한 환자에서 5년 생존율이 약물 반응군에서 71%, 비반응군에서 45%로 보고하였고, 대상 환자에서 51.2%의 재발과 재발 부위 중 폐전이가 90.9%로 재발의 대부분을 차지하는 것으로 보고하였다[14].

전이성 폐암에서 외과적 절제술은 이미 여러 연구를 통해 안전하고 효과적인 치료로 확립되어 있고, 골육종은 전이성 폐암 중 폐전이 절제술이 가장 많이, 그리고 반복적으로 이루어지는 종양 중 하나이다[15,16]. 골육종환자에서 폐전이에 대한 치료는 외과적 절제술이 표준치료로 여겨지지만 폐절제술 전후 항암 요법의 유용성은 아직 입증된바 없다[17]. 골육종의 폐전이 절제술 후 많은 환자에 있어서 다시 폐전이를 보이는데, Briccoli 등[9]은 2차 폐전이 절제술을 시행하여 3년 생존율 및 5년 생존율이 33% 및 32%로, 1차 절제술 시의 3년 및 5년 생존율 45% 및 38%와 큰 차이를 보이지 않았고, 2차 이상의 폐전이 절제술을 시행한 환자의 30%에서 무병 생존이 관찰되어 폐전이가 재발한 경우에도 수술적 치료를 고려해야 한다고 주장하였다. 본 연구에 있어서 1차 폐전이 절제술 후 18명에서 2차 폐전이 절제술을, 7명에서 3차 폐전이 절제술을, 1명에서 4차 폐전이 절제술을 시행하였고, 이를 통해 반복적인 폐전이 절제술을 시행한 18명의 환자 중 7명(38.9%)에서 추적 종료 시점까지 무병생존을 얻을 수 있었다. 생존 비교에 있어서는 1차 폐전이 절제술 후 2차 폐전이 절제술 후와 차이를 보이지 않았으나(p=0.780), 3차 폐전이 절제술의 경우 급격히 생존기간이 감소(p=0.011)하여, 반복적인 폐전이 절제술을 통해 1차 절제술과 유사한 생존기간의 연장을 기대할 수 있겠으나 3차 절제술부터는 생존연장의 효과가 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 폐전이가 진단된 환자에서 외과적 절제술시 5년 생존율이 30~40%이고[4,6,7] 치료를 받지 않은 환자에서는 약 6개월의 생존기간을 보이고 있으며[8], 본 연구에서도 폐전이 후 수술을 시행받지 못한 26명의 환자의 중앙 생존 기간은 5.9개월로 이들 보고와 유사하였다.

전이성 폐암에서 무병생존기간, 전이 병소의 개수, 완전 절제 여부 등이 전이 절제술 후 생존기간에 영향을 미치는 인자로 알려져 있으며[15], 이외에도 종양 배가 시간(tumor doubling time), 양측 침범여부, 림프절 전이여부, 성

별, 종양의 크기, 원발암의 조직학적 특성(암종 또는 육종) 등이 예후를 결정하는 인자로 보고되고 있으나 저자마다 다른 결과를 나타내고 있다. 본 교실에서는 홍기표 등[18]이 원발성 종양이 육종인 전이성 폐암에서 무병생존기간이 예후인자임을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 폐전이 절제술 후 장기생존자들의 임상 양상을 통해 여성, 12개월 이상의 무병생존 기간, 단일 전이 병소, 구역절제술 이상의 절제술이 장기 생존자에서 더 많은 것을 관찰할 수 있었으나, 비-장기 생존자들과 통계학적 차이는 없었다.

결 론

골육종 환자에서 폐전이 절제술은 환자의 생존 기간을 연장하는데 도움이 되며, 폐전이 절제술 후 다시 재발한 환자에 있어서도 반복적인 폐절제술을 통해 생존 기간 연장을 확인할 수 있었다. 장기 생존자들의 임상 양상 분석을 통해 비록 통계적 의의를 얻을 수는 없었으나 여성, 12개월 이상의 무병생존 기간, 단일 병소의 환자에서 적극적인 외과적 절제술을 고려 시 장기생존을 기대할 수 있으리라 판단된다. 향후 골육종 폐전이 환자에서 반복적인 폐전이 절제술에 대한 기준과 수술 후 예후인자에 대하여는 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

1. Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. *Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation.* J Clin Oncol 1993;11:449-53.
2. Bentzen SM. *Prognostic factor studies in oncology: osteosarcoma as a clinical example.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:513-8.
3. 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.
4. Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, et al. *Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases.* J Clin Oncol 1994;12:1849-58.
5. Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. *Osteosarcoma.* In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology (chap.35).* Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins. 2002;1051-89.
6. Han MT, Telander RL, Pairolero PC, et al. *Aggressive thoracotomy for pulmonary metastatic osteogenic sarcoma in children and young adolescents.* J Pediatr Surg 1981; 16:928-33.

7. Goorin AM, Delorey MJ, Lack EE, 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.
8. Pastorino U, Valente M, Gasparim M, et al. *Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas.* Eur J Cardiothorac Surg 1990;4:477-81.
9. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. *Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma.* Cancer 2005;104:1721-5.
10. Cotterill SJ, Wright CM, Pearce MS, et al. *Stature of young people with malignant bone tumors.* Pediatr Blood Cancer 2004;42:59-63.
11. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, et al. *Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma: The Memorial Hospital experience.* Cancer 1992;69:698-708.
12. Tsuchiya H, Tomita K, Mori Y, et al. *Marginal excision for osteosarcoma with caffeine assisted chemotherapy.* Clin Orthop 1999;358:27-35.
13. Rosen G, Huvos AG, Mosende C, et al. *Chemotherapy and thoracotomy for metastatic osteogenic sarcoma: a model for adjuvant chemotherapy and the rationale for the timing of thoracic surgery.* Cancer 1978;41:841-9.
14. Sohn JH, Rha SY, Jeung HC, et al. *Efficacy of pre- and postoperative chemotherapy in patients with osteosarcoma of the extremities.* Cancer Res Treatment 2001;33:520-526.
15. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. *Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5,206 cases.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:37-49.
16. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer.* Ann Thorac Surg 2001;71:975-80.
17. Bruland OS, Pihl A. *On the current management of osteosarcoma: a critical evaluation and a proposal for a modified treatment strategy.* Eur J Cancer 1997;33:1725-31.
18. Hong KP, Chung KY, Kin KD, Park IK. *Prognostic factors affecting long term survival after operation in metastatic lung cancer.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:916-23.

=국문 초록=

배경: 골육종 환자의 폐전이에는 외과적 절제술이 표준치료로 인정되고 있으나 반복적인 폐전이에 대한 절제술의 역할은 아직 정립되어 있지 않다. 저자들은 폐전이를 보인 골육종 환자에서 반복적인 폐전이 절제술의 생존율과 예후인자를 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 1990년 1월부터 2005년 7월까지 골육종 폐전이를 진단받은 62명의 환자 중 폐전이 절제술을 시행받은 36명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. **결과:** 36명의 환자에서 모두 62회의 폐전이 절제술을 시행했으며 18명에서 2차 폐전이 절제술을, 7명에서 3차 폐전이 절제술을, 1명에서 4차 폐전이 절제술을 시행하였다. 1차 폐전이 절제술 후 중앙 생존기간은 20.5개월, 3년 및 5년 생존율은 32.6% 및 29.4%로, 2차 폐전이 절제술 후의 중앙생존기간 11.3개월, 3년 및 5년 생존율 34.9% 및 34.9%와 차이를 보이지 않았으나, 3차 폐전이 절제술 후 중앙 생존기간은 7.1개월로 유의하게 짧았다($p=0.01$). 장기 생존한 군에서 비-장기 생존자에 비해 여성, 무병생존기간이 12개월 이상, 단일 전이 병소, 구역절제술 이상의 수술이 많았으나 통계학적 차이는 없었다. **결론:** 골육종 환자에서 반복적인 폐전이 절제술은 유용한 치료방법이라 생각되며, 일부 환자에서는 장기 생존을 기대할 수 있었다. 예후인자에 대하여는 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 하는 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다.

- 중심 단어 :** 1. 전이절제술
2. 폐종양
3. 종양전이
4. 골육종