

골육종 치료의 최신 경향 및 향후 전망

Current Concept and New Strategy in Osteosarcoma Management

김 재 도

고신대 정형외과

Jae Do Kim, MD

Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University College of Medicine

E-mail : jdkim@ns.kosinmed.or.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(12): 1119 - 1125

Abstract

Major progress in the management of osteosarcoma has been made due to advances in diagnostic imaging, operative technique, and chemotherapy, resulting in an improved survival. However, 20~30% of patients with osteosarcoma still develop distant metastases despite combined modality treatment. Currently various experimental efforts are being proposed to the future new strategy include drug resistance, suppression of metastasis mechanism, and targeted therapy to convert the incurable rate of 20~30% upto complete cure rate.

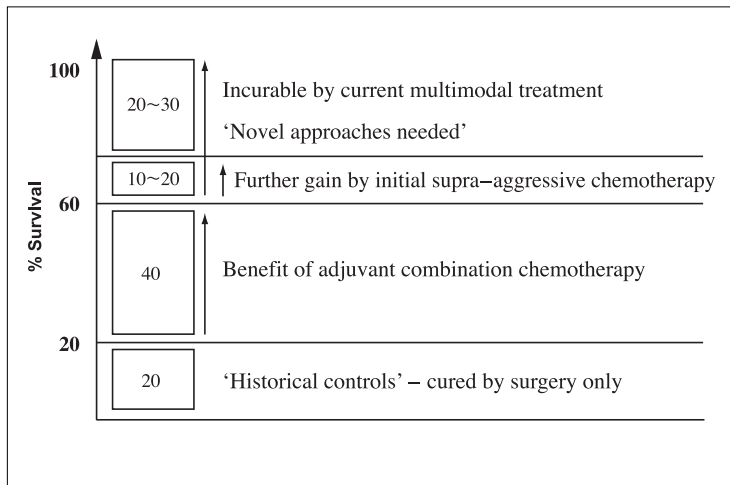
Keywords : Osteosarcoma; Current therapy; Survival; New strategy

핵심어 : 골육종; 최신치료; 생존율; 향후 치료

1970년대 이전 오래동안 골육종은 수술만이 치료의 전부였으나, 1970년대 여러가지 효과적인 항암화학제제(chemotherapeutic agents)의 개발과 이들 제제를 복합한 항암화학요법(combined chemotherapy)의 시행으로 무병 생존율(disease free survival)이 비약적으로 향상되었다. 그러나 더 이상의 생존율 향상은 답보 상태이다(Figure 1). 이에 골육종의 치료를 재검토하고, 현재 진행중인 여러 치료의 시도와 향후 치료 전망에 대해 알아보하고자 한다.

항암화학요법

1970년대 다양한 제제의 항암화학요법 시행 이후 골육종의 장기 무병 생존율은 약 60~70%의 양호한 결과를 보고하고 있으나(Table 1), 그 이상의 생존율의 진전은 답보상태이다. 이들 중 항암화학요법에 대한 저항군, 진단시 병기 III, 축성 골격계(axial skeleton)에서 발생한 환자군에서 매우 나쁜 예후를 나타낸다. 이러한 답보 상태를 향상시키기 위해서 현재, 맞춤형 항암화학요법(tailoring of chemotherapy protocol), Ifosfamide와 같은 제2열 약제(second line drug)의 추가, 항암화학제제 용량 강도의 강화(intensification of dose-inten-



Treatment results in classical osteosarcoma. Schematic illustration of the treatment evolution in patients with classical osteosarcoma. Bruland O.S. *European J. Cancer.* 1997; 33(11): 1725 - 31

Figure 1.

sity), 말초혈액 줄기세포 이식술(peripheral blood stem cell transplantation)의 도입 등과 같은 여러 방법들이 시도되고 있다.

맞춤형 항암화학요법과 관련하여 여러 연구에서 다른 결과들을 보고하였는데, COSS-82 연구집단은 불량 반응군(poor responder)에서는 별다른 향상을 얻지 못하였으나 HDMTX+ADR+CDDP 사용군에서 HDMTX+BCD 사용군보다 반응의 증가를 보였다고 보고하였다(1). 반면, Meyers 등은 상기 두 군간의 차이를 보지 못하였다고 보고하였고(2), Goorin 등은 수술 및 술후 6회 항암화학요법 환자군과 수술 및 술전 2회-술후 4회 항암화학요법 환자군간 생존율의 차이는 없다고 보고하였다(3). Berend 등은 술전 2회 항암화학요법 및 수술 환자군과 수술 및 술전 2회-술후 4회 항암화학요법 환자군간 생존율의 차이가 없다고 보고하였으나(4), 현재는 술전 항암화학요법의 반응에 따라 술후 항암제를 교체하는 맞춤형 치료법이 보편화되어 있다.

Ifosfamide와 같은 제2열 약제의 사용시 우선적으로 Adriamycin(ADR), Cisplatin(CDDP), High Dose Methotrexate(HDMTX)을 시행한 후 반응이 없을 때 네 번째로 Ifosfamide를 추가하게 되는데, Bacci 등과 Fuchs 등은 매우 효과적인 약물이라 보고하였으나(5, 6), Meyers 등은 생존율의 차이는 없다고 보고하였다(7).

용량 강도와 관련하여 Smith 등과 Bacci 등은 ADR의 용량 강도가 종양괴사(tumor necrosis)에 매우 중요하다고 발표하였고(8, 9), Delepine 등은 MTX 용량 강도와 생존율은 상관관계가 있다

고 하였으며(10), Bacci 등은 MTX 혈청 최고농도(1,000umol/L 이상)는 종양 괴사율에 영향을 미친다고 발표하였다(11). 실제로 필자의 경험으로 MTX 혈청 최고농도가 1,000umol/L 이상일 때 종양의 괴사율과 5년 무병 생존율이 높은 것을 확인하였다. 그러나 Lewis 등은 용량 강도와 생존율 향상과의 관계는 불확실하다는 보고도 있다(12).

또한 소아 악성 종양 환자를 위해 고용량 항암화학요법 및 자가말초혈액 줄기세포 이식술(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)이 도입되었는 바, Sauerbrey 등은 재발한 골육종 환자군에서 시행한 결과 전통적인 방법으로 재발을 치료한 환자군과 생존율에서 차이는 없었다고 보고하였으며(13), Arpacı 등은 병기 IIB 환자군에서 술전 PBSCT가 양호 반응군을 증가시켰다고 보고하여 현재에도 계속 연구중이다(14).

본원에서는 1989년 1월부터 2006년 8월까지 18년 동안 149예의 골육종 환자를 술전 항암요법으로 2회, 술후

Table 1. Most recent multicentric osteosarcoma protocols (1986~2000)

<i>Study (reference)</i>	<i>Years</i>	<i>No. Pts</i>	<i>Drugs</i>	<i>5Y EFS (%)</i>
COSS-86 [63]	1986 ~ 1988	171	Doxo, CDP, MTX \pm IFO	62
IOR-OS2 [2]	1986 ~ 1989	164	Doxo, CDP, MTX, Ifo \pm VP16	65
POG-8651 [60]	1986 ~ 1993	100	Doxo, MTX, CDP, Bleo, CTX ACT	63
EOI-2 [65]	1986 ~ 1991	391	Doxo-CDP or MTX, Doxo, CDP Bleo, ACT, CTX, VCR	44
SSGVIII [66]	1990 ~ 1997	113	MTX, CDP, Doxo \pm IFO / VP16	63
CCG-POG [68]	1993 ~ 1997	677	MTX, CDP, Doxo \pm IFO, \pm NTP	63

Doxo = Doxorubicin, DCP = Cisplatin, MTX=Methotrexate, Bleo = Bleomycine, CTY = Cyclophosphamide, Act = Actinomycin, VCR = Vincristine, VP16 = Etoposide, IFO = Ifosfamide, MTP = Muramyl Trypeptide Phosphatidyl ethanolamine

4회 항암화학요법을 시행하였는데 High Dose Methotrexate, Adriamycin, Cisplatin을 포함한 T-10 프로토콜과 Ifosfamide 맞춤형 치료법을 사용하였고 대부분 환자에서 광범위 절제 후 사지구제술을 시행하였다. 그 결과 Stage IIB 환자 137예에서 5년 무병 생존율이 59.13%로 관찰되었다(Figure 2).

수 술

절단술(amputation)이 수술의 기본으로 시행되어 오던 중 항암화학요법의 도입과 다양한 진단적 영상기법(diagnostic imaging) 및 조직학적 진단기술의 발전 등으로 수술 절제연(surgical margin) 개념이 확립되어 광범위 절제술 후 사지를 재건하는 사지 구제술(limb salvage surgery)이 도입되었으며 현재까지 종양 절제시 광범위 절제연(wide margin)을 얻을 수 있으면 절단하지 않고 결손 부위를 재건하는 사지 구제술이 보편화되어 있다. 사지 구제술시 시행하는 재건방법으로 동종골 이식술(allograft), 재활용 자가골 이식술(recycling autograft), 종양 대체물 삽입술(tumor prosthesis), 골-종양 대체물 복합체 삽입술(allograft or recycled autograft-prosthesis compo-

site)이 시행되고 있고, 우리나라의 현실상 동종골 이식술이 제한적이므로 절제한 자가골을 재활용하는 방법이 많이 사용되고 있다.

사지 구제술 후 여러가지 합병증이 발생하는데, 감염(infection)과 소아 환자에서 하지부동(leg length discrepancy)이 가장 문제가 되며, 현재 감염을 극복하기 위해 은 나노 공법(silver nano technique)을 적용한 종양 대체물(silver coated prosthesis)과 하지부동의 예방과 치료를 위해 성장형 종양 대체물(growing prosthesis)을 사용하여 수술하고 있다(Figure 3).

향후 전망

현재 이러한 노력에도 불구하고 골육종 환자의 약 20~40%에서 원격 전이가 발생하며, 이로 인하여 약 20~30%가 사망하고 있어서 이를 극복하기 위한 여러가지 다양한 방법을 이용한 새로운 치료전략(novel approach)이 필요하다(15).

전이를 일으키는 여러 원인 중 하나로 생각되는 다발성 약제 내성에 대한 여러 연구 중 항암화학요법 내성군을 확인(identification of resistance group to chemo-

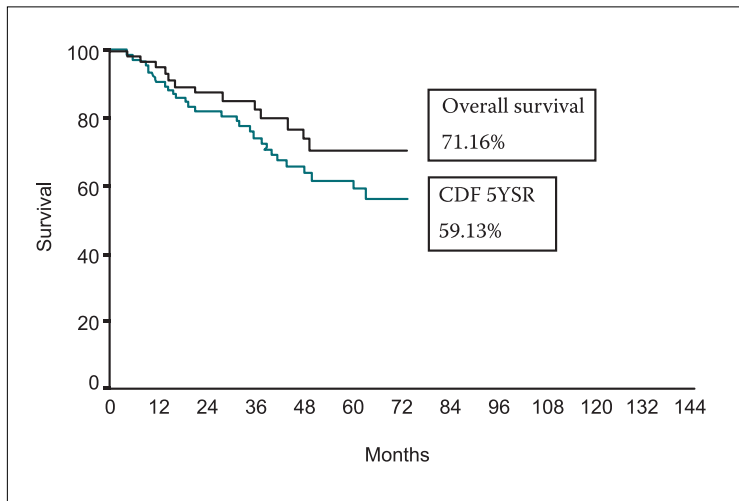


Figure 2. The graph shows the overall and CDF (Continuous disease free) survival of patients of osteosarcoma (stage II B)

therapy)하는 방법으로 Multi-Drug Resistance 1 유전자(MDR1 gene)와 P-glycoprotein(P-gp)의 양성도의 확인을 들 수 있는데, MDR1 유전자는 다발성 약제 내성을 유발하며, 항암약물제제들의 유출 펌프(efflux pump)로 작용하는 P-gp를 생산하며, 고농도의 MDR1 유전자는 다발성 약제 내성과 관계가 깊어서 P-gp는 항암화학요법의 반응도와 병의 진행에 중요한 예후인자로 보여지며, Pacos와 Loannidis는 P-gp 양성도와 약물에 대한 조직학적 괴사 반응도는 무관하지만 병의 진행과 관계있다고 보고하였다(16).

또한 전이 기전을 억제(suppression of metastasis mechanism)함으로써 전이를 줄이는 연구도 시행되고 있으나, 조직학적 반응과 전이의 관계는 불량 반응군의 일부에서는 전이가 일어나지 않으며, 또한 양호 반응군의 일부에서도 전이가 일어나는 것으로 봐서 아직 전이 기전이 확실하지는 않다. 이와 관련하여 현재 전이 기전과 관련된 cytoskeleton linker protein인 Ezrin의 연구 결과, Ezrin은 중요한 예후 인자이나 조직학적 반응과는 무관

하여 생검 조직에서의 Ezrin의 발현(expression)은 고위험군을 확인하는 하나의 지침이 될 수 있다고 보고하였다. 따라서 Ezrin 발현을 조절하는 Rapamycin은 고위험군과 약물 내성군에서 사용해 볼 수 있는 선택적 실험 약물로 평가되고 있다.

최근 많은 연구가 되고 있는 표적 치료(targeted therapy)는 종양 세포를 선택적으로 공격하게 하는 것으로, 최근 골육종에 대한 표적 치료의 실험 중 하나는 ADR을 내장한 magnetic liposome을 이용한 targeted systemic

chemotherapy로, ADR을 내장한 magnetic liposome을 정맥 내 주사하고 목표(종양) 위치에 영구 자기(permanent magnetic)를 심은 후 종양 혈관에서 magnetic ADR liposome의 선택적 축적을 확인하는 방법이다. 또다른 실험은 Small이 발표한 bone seeking agent인 samarium 153-EDTMP을 이용한 targeted radionuclide therapy로서 최근 radiobiologic effect를 증가시키는 radiation sensitizer인 Gemcitabine의 사용에 대한 연구가 진행중이다(17).

Bisphosphonate는 bone cell apoptosis를 유도하고, 특히 골육종 세포 성장을 도모하고 신생혈관생성(angiogenesis)을 하는 IL-6의 생성을 억제하는 성질이 있으나, 원발성 종양의 억제 및 전이성 종양의 예방에 대한 역할은 명확하지 않다.

항신생혈관생성에 대한 접근(antiangiogenic approach)의 한 방법으로 VEGF의 생성과 VEGF 유도 내피 세포의 활성을 감소시키는 COX-2 inhibitor인 celecoxib를 사용할 수 있으며, 현재 저용량 치료가 연구중이다.



Figure 3.

(A) Simple radiography of nine year old female patient with osteosarcoma in the distal femur, shows osteolytic lesion on the metaphysis with cortical disruption, Codman's triangle and sunburst sign

(B) There is high signal intensity tumor involving distal femoral with soft tissue extension

(C) Wide excision followed by recycling autograft with extracorporeal irradiation was done for limb salvage surgery

(D) Post-operatively at 2 years and 5 months, mono-fixator and plate were applied for leg lengthening due to 6cm of leg length discrepancy

(E) Post-operatively at 2 years and 6 months, the X-ray shows epiphyseal collapse.

(F) Post-operatively at 3 years and 11 months, the growing prosthesis was applied. During follow-up, infection occurred.

(G) Post-operatively at 11 years and 8 months, a silver-coated prosthesis was inserted after infection was controlled.

결론

현재까지의 연구 및 실험 결과, 가까운 장래에는 20~30%의 치료되지 않는 골육종 환자에서 유전학적 및 생물학적으로 개별화된 위험인자를 찾아내고, 또한 임상적 반응에 따라 다양하게 개인화된 맞춤형 치료와 합병증을 줄이고 생존율을 높이는 표적치료에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Gerein V, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS – 82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988; 6: 329 - 37
2. Meyers PA, Gorlick R, Heller G, Casper E, Lane J, Healey JH, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan – Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2452 - 8
3. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Grier HE, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non-metastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG – 8651. *Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol* 2003; 21: 4662 - 3
4. Berend KR, Pietrobon R, Moore JJO, Dibernardo L, Harrelson JM, Scully SP. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma may not increase survival after neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *J Surg Oncol* 2001; 78: 162 - 70
5. Fuchs N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Delling G, Winkler K, 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. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Picci P, Mercuri M, Forni C, et al. High dose ifosfamide in combination with high dose methotrexate, adriamycin and cisplatin in the neoadjuvant treatment of extremity osteosarcoma: preliminary results of an Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group pilot study. *J Chemother* 2002; 14: 198 - 206
7. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Grier H, 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
8. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, Simon R. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing’s sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1460 - 70
9. Ferrari S, Figus E, Cagnano R, Iantorno D, Bacci G. The role of corrected QT interval in the cardiologic follow – up of young patients treated with Adriamycin. *J Chemother* 1996; 8: 232 - 6
10. Delepine N, Delepine G, Bacci G, Rosen G, Desbois JC. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. Analysis of the literature. *Cancer* 1996; 78: 2127 - 35
11. Bacci G, Forni C, Ferrari S, Longhi A, Bertoni F, Versari M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: intensification of preoperative treatment does not increase the rate of good histologic response to the primary tumor or improve the final outcome. *J Pediatr Hematol Oncol*

- 2003; 25: 845 - 53
12. Lewis IJ, Weeden S, Machin D, Stark D, Craft AW. Received dose and dose – intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup. J Clin Oncol 2000; 18: 4028 - 37
13. Sauerbrey A, Bielack S, Kempf – Bielack B, Zoubek A, Paulussen M, Zintl F. High – dose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as salvage therapy for relapsed osteosarcoma. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 933 - 7
14. Arpaci F, Ataergin S, Ozet A, Erler K, Basbozkurt M, Kuzhan O, et al. The feasibility of neoadjuvant high – dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with nonmetastatic high grade localized osteosarcoma: results of a phase II study. Cancer 2005; 104: 1058 - 65
15. Gebhardt MC. Relevance of MDR in osteosarcoma. Second Osteosarcoma Research Conference, Bologna, Italy, November 19 - 22, 1996; 93 - 5
16. Pakos EE, Ioannidis JP. The association of P – glycoprotein with response to chemotherapy and clinical outcome in patients with osteosarcoma. A meta-analysis. Cancer 2003; 98: 581 - 9
17. Moe L, Boysen M, Aas M, Lonaas L, Gamlem H, Bruland OS. Maxillectomy and targeted radionuclide therapy with ¹⁵³Sm-EDTMP in a recurrent canine osteosarcoma. J Small Anim Pract 1996; 37: 241 - 6