

Stage IIB 골육종에서 사지보존술 혹은 절단술을 시행한 환자의 생존율비교

원자력병원 정형외과

이수용 · 전대근* · 이종석 · 오형호** · 정동환

— Abstract —

Survival of Stage IIB Osteosarcoma — Limb-Salvage vs Amputation —

Soo-Yong Lee, M.D., Dae-Geun Jeon*, M.D., Jong-Seok Lee, M.D.,
Hyung-Ho Oh**, M.D. and Dong-Hwan Chung, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

From Mar. 1985 to Dec. 1992, 170 cases of osteosarcoma, which were proved histologically were admitted in our department at least one time. Among them we analysed 89 cases of Enneking's stage IIB who took limb-salvage(54) or amputation(35) and followed our protocol, with non-randomized retrospective study. The average age of the 89 patients was 17.0 years(7 to 57). Fifty-four cases of salvage group took neoadjuvant chemotherapy, 35 cases of amputation group took neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. The result revealed prevalences of 2/54, 0/35 as to local recurrence; 15 of 54, 17 of 35 as to metastasis; 14 of 54, 15 of 35 as to death. Of the 2 patients who had a local recurrence, one died of metastasis and the other was lost follow up. According to Kaplan-Meiers' plot 5-year continuously disease free survival rate for whole 89 cases of stage IIB was 43.1%, for salvage group 56.4%, for amputation group 34.0%. There were no significant difference in survival rate between salvage and amputation groups($p>0.05$, by log-rank test). This result means the limb-salvage operation for Enneking's stage IIB osteosarcoma does not hinder patient's survival.

Key Words : Osteosarcoma, stage IIB, limb-salvage, amputation, survival.

※ 통신저자 : 전 대 근
서울시 노원구 159-14, 원자력병원 정형외과
※ 현 주 소 : 동국대학교 의과대학 포항병원 정형외과

서 론

사지에 생긴 골육종환자의 수술적 치료법으로는 절단술이 가장 전통적인 방법이었으나, 지난 10년간 술전 및 술후 화학요법의 발달으로 Enneking의 근치적 절제연을 얻기 위하여 절단술이나 관절이단술을 시행한 예와 사지보존을 위하여 광범위 절제연을 얻은 술식 사이에 국소재발 및 생존율에 유의한 차이가 없다는 것이 보고되기^{12,13)} 시작하면서 사지보존술의 적용기준이 확장되었다. 저자들이 시행한 사지보존술 및 절단술에서도 비슷한 결과가 얻어지는 것을 알기 위하여 1985년 5월부터 1992년 12월까지 조직학적으로 확진된 170례의 골육종 환자중 사지보존술과 절단술을 시행한 89례의 환자를 국소재발, 원격전이 및 생존율을 중심으로 비교분석하였다.

연구대상 및 방법

1985년 12월 부터 1992년 12월까지 조직학적인 진단을 받은 후 입원한 환자는 170예였으나, 본 연구에서는 이전에 치료받은 적이 없는, 사지에 생긴 골육종 환자중 본원의 치료방침대로 수술 및 화학요법을 끝낸 89예의 Enneking³⁾의 Stage IIB 골육종 환자를 대상으로 하였다(Table 1).

Table 1. Location distribution and types of operation for 89 cases of osteosarcoma

Location	Limb-salvage	Amputation
Distal femur	33	13
Proximal tibia	7	14
Proximal humerus	8	1
Proximal fibula	4	2
Proximal femur	2	2
Femur shaft	0	1
Distal fibular	0	1
Distal tibia	0	1
Total	54	35

술전 화학요법 및 staging을 위한 검사로 CBC, 요검사, 간기능검사, creatine clearance, 환부 및 흉부 단순방사선촬영, 흉부 전산화단층촬영, 환부 자기공명영상(1990년 이후)이나 전산화 단층촬영, 전신 골주사, 심전도를 시행하였으며 혈관촬영은 술전 동맥내 화학요법에 병행하였다. 89예의 평균연령은 17세(7-57)였고 남자가 60예, 여자가 29예였

다. 54예의 사지보존술군의 평균 연령은 16.3세(8-34)였고 남자가 34예, 여자가 20예였다. 절단술군은 평균 연령이 18.1세(7-57)였고 남자가 26예, 여자가 9예였다.

원발병소의 분포는 사지보존술군에서 대퇴골 원위부가 33예, 경골 근위부가 7예, 상완골 근위부가 8예, 비골 근위부가 4예, 대퇴골 근위부가 2예이었고 절단술 군에서는 대퇴골 원위부가 13예, 경골 근위부가 14예, 대퇴골 근위부가 2예, 비골 근위부가 2예, 상완골 근위부, 대퇴골 간부, 비골 원위부가 각각 1예였다(Table 1).

54예의 사지보존술군은 전부 술전 및 술후 화학요법을 시행하였으며, 그중 28예는 high dose methotrexate(HDMTX), adriamycin, cisplatin(HDMTX를 위주로 한 화학요법)을, 나머지 27예에서는 adriamycin(ADR), cisplatin (CDDP), bleomycin-cyclophosphamide-actinomycin-D(BCD) (ADR-CDDP를 위주로 한 화학요법)를 사용하였다. 술전에 HDMTX를 위주로 한 화학요법을 시행한 예에서는 종양의 반응 정도에 따른 tailoring도 시행하였다. 절단술을 시행한 35예 중 술전 및 술후 화학요법을 시행한 예는 19예였으며, 그중 9예는 HDMTX를 위주로 한 화학요법을 사용하였고, 나머지 10예는 ADR-CDDP를 위주로 한 화학요법을 사용하였다. 16예는 절단술 시행후 ADR-CDDP를 위주로 한 화학요법을 사용하였다. 화학요법은 본원에서 1986년부터 2년간 ADR-CDDP를 주로 한 것을 사용하였고, 1989년부터는 HDMTX를 주로 한 것을 사용하였기에 본원의 protocol에 따라 결정된 것이다.

사지보존술의 적응증은 신경 및 혈관의 침범 유무와 종양이 침범한 구획의 정도에 따라 결정하였으며, 술전에 시행한 혈관촬영술, 환부 전산화 단층촬영 혹은 자기공명영상에서 신경혈관총을 침범하지 않았으면 사지보존술을 적용하였고, 나이나 골단판의 성숙도 등은 적응증으로 생각하지 않았다. 주 종양부 절제범위의 결정은 자기공명영상이 시행되기 이전에는 골주사시에 자를 이용하여 길이 측정 및 골수강내 전이 여부를 판단하였으며, 음영증가 변연부에서 근위 혹은 원위 5cm로 절제연을 정하였다.

술전 항암화학요법에 따른 조직괴사 정도의 평가는 Huvos⁶⁾의 기준에 의거하였다.

사지보존술의 종류는 절제 및 인공관절 치환술이 26예, 절제후 골시멘트와 골수강내 고정물을 이용한 관절고정술이 18예, 단순 광범위 절제술이 3예, 절제후 골시멘트 충전술이 2예, 고온 증기소독한 자가골 이식술이 3예, 광범위 절제술후 비골 이식술이 2예였다(Table 2).

Table 2. Methods of removal of tumor and reconstruction

	Case number
1. Limb-Salvage : 54	
1) segmental resection	
tumor prothesis	26
arthrodesis	18
autoclaved autogenous bone graft	3
2) wide local excision	
bone cement	2
fibula graft	2
wide excision only	3
2. Amputation : 35	

하지의 인공관절 성형술에 사용된 종양대체물은 전부 modular Kotz형이었다. 총 9예의 상완골 근위부 종양증 사지보존술을 시행한 8예는 각 증례의 조건에 따라 custom-made prothesis가 1예, 고온 증기소독한 자가골 및 Neer prothesis가 3예, 자가 생비골 이식술이 2예, 골수강 내고정물 및 골시멘트를 이용한 유치물이 2예이었다.

추시 및 분석

생존 시작점은 치료 시작일을 기준으로 하였다. 추시검사는 전예에서 술후 2년까지는 1달 간격으로 흉부 및 환부 단순방사선 촬영, 간기능 검사(alkaline phosphatase 및 lactic acid dehydrogenase 포함) 및 요검사, 3개월 마다 기본검사에 흉부전산화 단층촬영 및 전신 골주사를 추가하였다. 다음 2년간은 위의 모든 검사를 3개월마다, 그 다음 1년은 6개월마다, 그후 부터는 1년 마다 시행하였다. 각 술식을 시행한 군의 생존율은 Kaplan-Meier법⁵⁾을 사용하여 계산하였고 두군간의 통계학적 유의성 여부는 Log-rank법으로 검사하였다.

결 과

89예 전체의 평균 추시기간은 술후 19개월(2-87)

이었고 사지보존술군이 17개월(2-63), 절단술 군이 22개월(6-87)이었다. 1993년 1월 최종추시상 사지보존술군은 지속적 무병생존이 37예, 질병으로 인한 사망이 14예, 추시중 소실이 2예, 유병상태 생존이 1예이었고 절단술군은 지속적 무병생존이 14예, 질병에 의한 사망이 15예, 유병상태 생존이 2예, 추시중 소실이 3예, 화학요법으로 인한 사망이 1예였으나 이것은 추시중 소실된 것으로 간주하였다.

항암화학요법으로 인한 합병증으로는 사지보존술 군에서는 ADR에 의한 심근손상이 1예, CDDP에 의한 신손상이 1예, 호중성구 $500/\text{mm}^3$ 이하 혈소판 $20,000/\text{mm}^3$ 이하의 심한 골수기능 억제가 1예이었다. 절단술 군에서는 ADR에 의한 심근손상이 1예, 심한 골수기능 억제가 2예있었고 그중 1예는 보존적 요법으로 회복되었으나 나머지 1예는 혈소판 감소증으로 혈소판 투여 도중 사망하였다. 수술로 인한 부작용은 사지보존술을 시행한 군에서 국소재발이 2예, 표재부 창상감염이 1예, 심부감염이 4예, 골수강 내고정물 파손이 1예, 이식한 골의 골절이 1예로 총 9예있었으나, 절단술을 시행한 군에서는 수술에 의한 부작용은 없었다.

총 89예중 32예(37.1%)에서 전이가 나타났다. 그중 29예가 사망하였고, 3예가 유병상태 생존중이다. 전이장소는 28예(87.9%)가 폐(4예는 골전이도 병발)이었고, 골절이만 발생한 경우는 4예(12.1%)였다. 술후 전이가 나타나기까지 평균기간은 10.2개월(2-27)이었다. 54예의 사지보존술군 중 15예(27.8%)에서 전이가 나타났으며, 그중 폐전이가 13예(이중 2예는 골절이와 연부조직 전이가 각각 병발하였다), 골전이가 2예(골반 및 늑골, 척추)였다. 35예의 절단술군중 17예(48.6%)에서 전이가 나타났으며, 그중 폐전이가 15예(이중 2예는 골전이가 병발하였다), 골전이가 2예였다. 폐전이가 발생한 28예중 2예에서(사지보존술군 1예, 절단술군 1예) 전이부위 절제술을 시행하였으며 1예는 현재 재발증거 없이 무병생존중이나, 나머지 1예는 절제술후 1개월만에 다시 다발성 폐전이가 나타났다.

Kaplan-Meier법에 의한 5년 지속적 무병생존율은 89예 전체에서 43.1%를 보였고, 사지보존술을 시행한 54예와 절단술을 시행한 35예의 생존율은 각각 56.4%와 34.0%이었다(Fig 1). Log-rank검상 사지보존술을 시행한 군과 절단술을 시행한 군

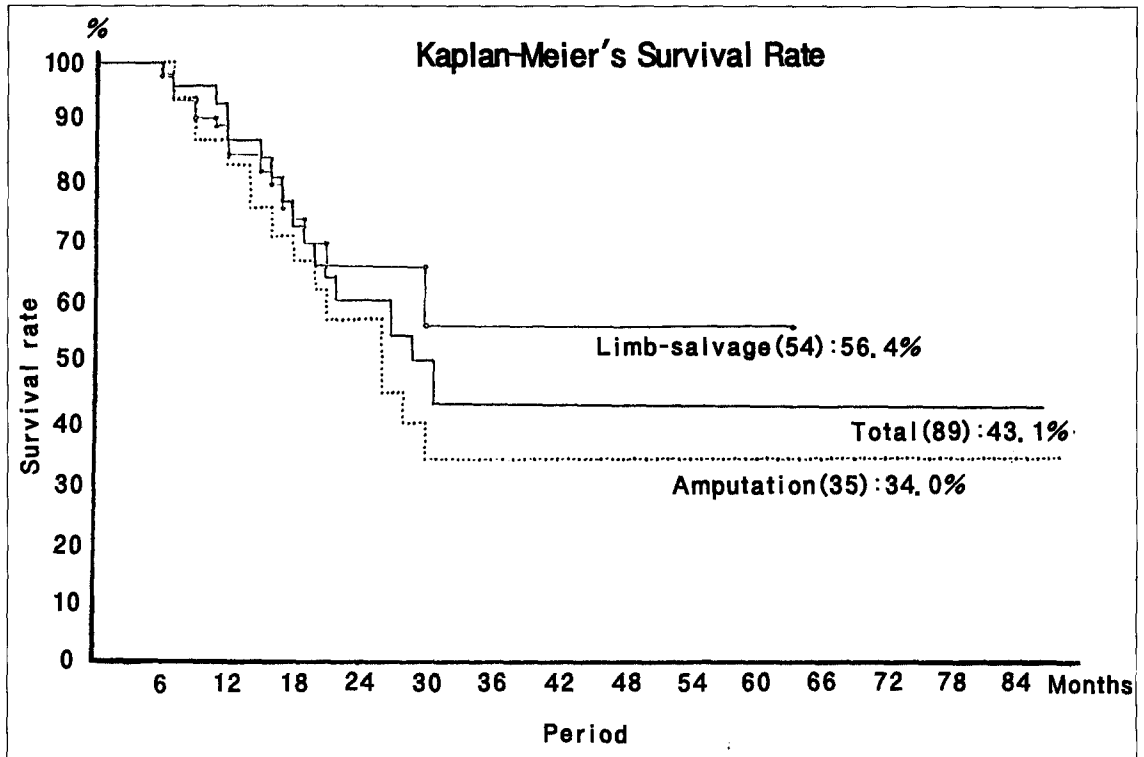


Fig. 1. Kaplan-Meier's plot shows the survival rates for total cases(89 cases, 43.1%), for limb-salvage group(54, 56.4%) and for amputation group(35, 34.0%)

사이에 생존율의 차이는 없었다($p>0.05$).

고 찰

사지에 생긴 원발성 골육종에서 항암화학요법이 없었을 당시 절단술 만으로는 20%이하의 5년 생존율을 밖에 얻을 수 없었던 것은 잘 알려진 사실이다². 그후 항암화학요법이 발전하면서 절단술을 시행하고 보조적 화학요법을 하였다. 1980년 대에 들어서는 술전 화학요법을 시행하여 미세전이를 박멸하고, 술전 화학요법에 대한 종양의 반응정도를 알 수 있게 되었으며, 종양의 크기 및 종양의 반응충을 줄임으로써 수술을 용이하게 만들고 결과적으로 사지보존술의 적응대상을 넓힐 수 있다는 여러 보고가 있다^{10,14}. 또한 Simon 등¹², Springfield 등¹³이 절단술과 사지보존술 사이에 생존율이나 국소재발율에서 통계학적으로 유의한 차이가 없다는 것을 보고한 바 이는 사지보존술 자체가 환자의 생존율에 영향을 미치지 않고, 국소재발율을 높이지 않는다는 것을 의

미한다.

Simon 등¹²은 사지보존술이 절단술과 비슷하거나 조금 낮은 것으로 보고한 반면 본원 통계상으로는 비록 log-rank 검사상 양군 사이에 95%이상 신뢰도의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으나 단순 비교상으로는 56.4%와 34%로 오히려 사지보존술에서 생존율이 높았다. 이는 사지보존술군의 병의 진행정도가 절단술군보다 낮았다는 것에 기인하는 것으로 사료되나, 앞으로 증례가 더 모이고 추시기간이 길어져 동일한 화학요법을 시행한 군 내에서 비교해 보면 사지보존술에서 유의하게 높은 생존율을 보일 수도 있을 것으로 생각된다. 예후결정 인자에 관한 다변수 분석은 현재 시행하지 않았으나 논문에서 가능한 변수중에서는 병의 진행정도, 원발병소의 크기, 술전 화학요법후 병리학적 반응정도가 중요할 것으로 생각되어 이에 대한 분석은 추후에 보고할 예정이다.

사지보존술을 시행 후 많게는 55%까지의 합병증을 보고하고¹¹ 있는 바 국소재발 문제를 제외하고도

광범위한 연부조직 손상에 따르는 기능장애 및 심부 조직 감염 위험성, 사용된 종양 대체물의 기계적 및 생역학적 문제점 등의 해결방법이 앞으로 연구되어야 하겠다.

연부조직의 결손에 따른 기능장애를 감소시키는 방법으로는 절제후 종양대체물 사용시 수술 수기상 경골근위부는 슬개건 부착부위의 재건 및 연부조직 결손이 문제되므로 내측 비복근을 전방 전위시킨 후 슬개건을 전위시킨 비복근과 종양대체물에 봉합하는 등의 술식을 사용하고 있으며, 대퇴원위부에서는 보통 사두고근 4개중 두개는 보존할 수 있어 그다지 문제가 안되나 대퇴직근만을 보존할수 있을 때는 대퇴이두근을 슬개골에 이식시켜 주는 것이 좋을 것으로 생각된다. 또한 상치부위의 봉합시에 광범위한 연부조직 및 대퇴근막의 결손으로 종양대체물 바로 위에 피부가 덮이게 되어 피부괴사, 혈종형성 등 여러 문제가 많은 바 본원에는 Marlex mesh를 사용하여 결손된 근막을 대체 및 보강하여 줌으로써 연부조직 부착을 좋게하여 이런 문제를 일부 해결하였다. 건관절에서는 상기와 같은 봉합의 어려움은 경험하지 못하였으나, 종양대체물을 사용한 골결손 재건술, 비골이식술, autoclave한 자가골과 Neer형 건관절 치환물을 이용한 사지보존술 등 어느 방법을 사용하여도 광범위한 근육결손으로 인하여 만족한 만한 건관절 운동을 얻을 수 없어서 사지보존술을 시행하되 건관절 고정술을 추가하는 것이 오히려 기능상으로 좋지 않을까 생각되어 몇 예에서 시행하였으나 기대한 만큼의 결과를 얻을 수 없어 건관절운동을 회복할 수 있는 방법을 더 연구하여야할 것으로 사료되었다.

종양대체물을 이용한 인공관절 치환술 후 야기되는 감염은 심각한 합병증으로 사료되며 이들은 연부조직 결손과 그에 따른 혈행장애, 수술 화학요법으로 인한 면역기능 저하 등이 복합적으로 관계하여 일단 발생하면 지속적인 항생제 투여에도 잘 반응하지 않는다. 본원에서도 감염 발생한 5예중 2예에서 결국 내고정물을 제거하고 관절고정술을 시행하였다.

생역학적인 문제점으로는 종양대체물을 이용한 인공관절 치환술의 경우 해리나, polyethylene wear가 통상 시행하는 관절 전치환술보다 높으며¹¹⁾ 이는 관절이 constrained type인 것에서 기인하는 것으로 사료된다. 본원에서 흔히 시행하는 절제-관절고

정술은 금속나사못 및 골수강 내고정물의 파손 및 해리가 문제되었다. 사지보존술을 시행한 후 저자들은, 단기 추적이지만, 약 82%에서 기능상 good 이상의 결과를⁷⁾ 보고한 바 있으며, 저자들이 시행한 절제범위가 사두고근 4개중 두개를 포함하였던 것을 감안할 때 Capana 등의⁴⁾ 결과와 비슷한 정도이나 장기간 추시시에 절단술을 시행한 환자보다 절대적으로 좋다고 이야기할 수 있는지는 의문이다. 이외에도 현재 절제-관절고정술을 시행한 환자중 대부분이 가동관절로 전환을 원하나, 전이나 재발의 위험성이 거의 없어지는 2-3년 정도 경과후⁸⁾ 전환하려고 계획중인 바 그 시점에서 한시적이었던 골시멘트를 제거하고 자가골이나 동종골 이식술을 사용하여 영구적인 슬관절융합술을 시행하는 것과 가동관절로 치환하는 것 중 어느쪽이 환자에게 더 도움이 될지는 연구대상이다.

결 론

1985년 3월부터 1992년 12월까지 등록된 골육종 환자중 본원 치료방침대로 시행한 89예의 사지에 생긴 원발성 stage IIB 골육종환자를 분석한 바 Kaplan-Meier법에 의한 89예 전체의 5년 지속적 무병생존율은 43.1%, 사지보존술군이 56.4%, 절단술군이 34.0%이었고, 사지보존술과 절단술 군간의 생존율의 차이를 Log-rank검사로 비교한 바 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다 ($p>0.05$). 이 결과는 사지보존술 자체가 병이 덜 진행된 증례들에서 시행되긴 하였지만 환자의 생존율에 영향을 미치지 않는다는 것을 의미함으로써 사지보존술의 적응증이 되는 환자에서 이를 시행함으로써 환자의 생활의 질을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) 이수용, 전대근, 김성수, 김태완 : 사지에 생긴 Stage IIB 골육종환자의 치료결과 (중간보고), *대한정형외과학회지*; 28(2) : 824-829, 1993.
- 2) Bacci G, Picci P, Pignatti G, DeCristofaro R, Dallari D, Avella M, Manfrini M, Marangolo M, Ferruzzi A, Mercuri M, Ruggieri P, Biagini R, Capanna R, Ferrari S, Prasad R, and Campanacci

- M** : Neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma of extremities. *Clin Orthop*, 270 : 87, 1991.
- 3) **Enneking WF, Spanier SS and Goodman MA** : Current Concepts Review. The Surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J. Bone Joint Surg*, 62-A : 1027-1030, 1980.
 - 4) **Capanna R, Ruggieri P, Biagini R, Ferraro A, DeCristofaro R, McDonald DJ and Campanacci M** : The effect of quadriceps excision on functional results after distal femoral resection and prosthetic replacement of bone tumors. *Clin Orthop*, 267 : 186-191, 1991.
 - 5) **Huvos AJ** : Bone tumors, 1st ed. pp 85-155, Philadelphia, Saunders Co., 1991.
 - 6) **Kaplan EL and Meier P** : Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assn*, 53 : 456-481, 1958.
 - 7) **Lee SY, Baek GH** : Limb-salvage operation in primary malignant tumors of the bone. -interimreport-. *J Kor Ned Scie*, 5(4) : 205-212, 1990.
 - 8) **Lee SY, Chung JY, Baek GH and Byun HS** : Intra-arterial cisplatin chemotherapy for osteogenic sarcoma. In: Uchida A, Ono K(Eds) : Recent advances in musculoskeletal oncology, pp81-91, Tokyo Springer-Verlag, 1992.
 - 9) **Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WM, Belasco J, Baker A, Ayala A and Shuster J** : Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop*, 270 : 8-14, 1991.
 - 10) **Rosen G, Caparros B, Huvos A, Kosloff C, Nirrenberg A, Cavacio A, Marcove R, Lane J, Metha B and Urban C** : Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma. (Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy). *Cancer*, 49 : 1221-1230, 1982.
 - 11) **Ruggieri P, DeCristofaro R, Picci P, Bacci G, Biagini R, Casadei R, Ferraro A, Ferruzzi A, Fabbri N, Cazzola A and Campanacci M** : Complications and surgical indications in 144 cases of nonmetastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Orthop*, 295 : 226-238 1993.
 - 12) **Simon MA, Aschliman MA, Thomas N and Mankin HJ** : Limb salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg*, 68-A : 1331-1337, 1986.
 - 13) **Springfield DS, Schmidt R, Graham-Pole J, Marcus RB Jr, Spanier SS and Enneking WF** : Surgical treatment of osteosarcoma. *J Bone Joint Surg*, 70-A : 1124-1130, 1988.
 - 14) **Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Dahlin DC, Gilchrist GS and Edmonson JH** : Trends and variability in survival among patients with osteosarcoma: A 7-Year Update. *Mayo Clin Proc*, 60 : 91-104, 1985.