

골 육 종 — 13년간의 임상 경험 —

서울대학교 의과대학 정형외과학교실

이한구 · 이상훈 · 이창섭 · 이충훈

— Abstract —

Osteosarcoma — Thirteen-Year Experience —

Han Koo Lee, M.D., Sang Hoon Lee, M.D.,
Chang Seop Lee, M.D. and Chung Hoon Lee, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Seoul National University

Osteosarcoma is the most common primary malignant tumor in the orthopaedic field. Recently, the management of osteosarcoma was evolved in many aspects and the improved results were reported in many articles. The purpose of this study is to evaluate the changes of clinical findings and management modalities in osteosarcoma since 1980. We reviewed 127 osteosarcomas managed from 1980 to 1992. The Enneking surgical stage was as follows; stage I 12 cases, stage II 98 cases and stage III 17 cases. They were subclassified into classic(97 cases), parosteal(12 cases), telangiectatic(5 cases), secondary(4 cases), periosteal(2 cases), gnathic(2 cases), high grade surface(1 cases) and undetermined(4 cases). The disease-free survival rate was evaluated for the patients of stage II classic osteosarcomas treated with amputation(27 cases) or limb-salvage operation(23 cases), and average follow up period of them was 49 months. In 27 cases of amputation adjuvant chemotherapy was administered in 23 cases. And in 23 patients treated with limb-salvage operation, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy were done in 19 cases and only adjuvant chemotherapy in 2 cases.

The clinical changes since 1980 were as follows : (1) The mean duration from symptom onset to diagnosis was decreased gradually from 6.5 months(1980) to 3.1 months(1992). (2) The proportion of curative surgery was increased from 40%(1980) to 87%(1992) in stage I and II. (3) The proportion of limb-salvage operation was rapidly increased upto 88% since 1985.

※ 통신저자 : 이 상 훈

서울시 종로구 연건동 28번지

서울대학교 의과대학 정형외과학교실

※ 본 논문의 요지는 1993년 대한 골관절 종양학회 추계 학술대회에서 발표되었음.

The 5 year disease-free survival rate of stage II classic osteosarcoma was 36% with amputation and 67% with limb-salvage operation.

Key Words: Osteosarcoma, Amputation, Limb-salvage, Survival

서 론

원발성 악성 골종양 중, 골육종의 빈도는 약 20% 정도로 알려져 있으나¹⁾, 실제로는 더 높을 것으로 생각되며²⁾, 정형외과 영역에서 제일 많고 중요한 원발성 악성 종양의 하나이다. 최근 이들에 대한 진단과 치료에 있어 놀랄만한 발전이 있었다. 첫째로, 조기 진단이 가능해진 것이다. 경제적 안정과 생활 수준의 향상 그리고 전국민 의료보험의 실시로 인하여 의료에 대한 접근도가 증가한 것이 조기 진단의 중요한 요인이라고 사료된다. 둘째로, CT, MRI 등의 영상 진단 방법의 발달이다. 이로 인해 국소의 침범 정도와 신경, 혈관 침범여부를 정확히 알 수 있으며, 원격 전이에 대해서도 폐 CT와 골주사 검사로 정확히 진단할 수 있어 치료 방침을 결정하는데 도움이 되고 있다. 셋째로, 항암요법과 사지구제술의 발전이다. 과거에는 사지에 발생한 골육종에 대한 수술 방법으로는 절단술(amputation)이 통용되었으나, 최근에는 조기 진단, 영상 기법의 발전, 술전 항암요법(neoadjuvant chemotherapy)의 도입, 그리고 수술 수기의 향상으로 대상 환자의 많은 예에서 사지구제술이 가능하게 되었다.

이에 저자들은 (1) 1980년 이후의 골육종 127례를 대상으로 연도별 환자 분포, 증상의 발현에서 진단까지의 기간, 근치적 수술 비율 그리고 근치적 수술 중 사지구제술이 차지하는 비율을 구하여, 지난 13년간 환자의 의료 행태와 골육종의 치료 방법의 변화를 알아보고자 하였으며, (2) 전형적인 골육종 환자 97례 중, stage II로 사지절단술을 시행한 예들(27례)과 사지구제술을 시행한 예들(23례)로 나누어 무병생존율을 구하여 이들의 치료결과를 비교하였다.

대 상

1980년에서 1992년까지 13년간 서울대학교병원에

서 골육종으로 진단받은 환자 127명을 대상으로 하였다. 이들을 세분하면, 전형적인(classic) 골육종 97례, 방골성(parosteal) 골육종 12례, 모세혈관확장성(telangiectatic) 골육종 5례, 속발성(secondary) 골육종 4례, 골막성(periosteal) 골육종 2례, 악(gnathic) 골육종 2례, high-grade surface 골육종 1례, 그리고 기타(undetermined) 골육종 4례이었다(Table 1). 진단시 이들의 Enneking surgical stage는, stage I 12례, stage II 98례이었고 stage III는 17례이었다. 전형적인 골육종 97례에서는 남자 66례, 여자 31례로 남녀비가 2:1이었고, 연령 분포는 3.4세에서 47세로 평균 18.8세이었다. 방골성 골육종 12례는 남자 2례, 여자 10례로 남녀비가 1:5로 여자가 압도적으로 많았으며, 연령 분포는 15세에서 43세로 평균 29.8세로 보였다. 골육종 환자의 내원시 주소는, 모든 환자에서 동통이나 동통성 부종을 호소하였고, 이들 중 5례는 병적 골절을 보였다. 병적 골절을 보인 5례도 이에 관계없이 같은 치료 과정을 이행하였다³⁾. 전형적인 골육종 97례의 신체 부위별 분포는 대퇴 원위부 38례(39%), 경골 근위부 29례(30%), 비골 근위부와 상

Table 1. Classification of Osteosarcoma

	No. of cases
Central	
Primary	
Classic	97
Telangiectatic	5
Gnathic	2
Undetermined	4
Secondary	4
Juxtacortical	
Parosteal	12
Periosteal	2
High-grade surface	1
Total	127

완골 근위부가 각각 5례(5%), 대퇴 근위부와 척추에 각각 4례(4%), 비골과 경골 원위부가 각각 3례와 2례이었고 기타 부위가 7례이었다. 방골성 골육종은 대퇴 원위부가 9례이었고 상완골 근위부와 경골 근위부가 각각 2례와 1례씩이었다.

방 법

전체 환자 중 wide margin 이상을 얻은 경우가거나 최소한 marginal margin에서 항암요법을 병행한 경우를 근치적 수술 (curative surgery)로 평가하였으며, 이는 stage I 또는 II의 110례 중 75례에서 가능하였다(68%). 구체적으로 이들은 사지절단술 37례, 사지구제술 35례 그리고 광범위 국소절제술이 3례이었다. 재건술 없이 광범위 절제술만을 시행한 3례는 골막성 골육종 1례와 악(gnathic) 골육종 2례이었다.

사지구제술의 방법으로는, 가능한한 넓은 절제 범위를 얻으려고 노력하였으며, stage I, II에서 시행한 사지구제술 35례 중, 28례에서 en-bloc 절제 후 종양 인공삽입물을 이용한 재건술을 이용하였고, 5례는 절제관절고정술(resection arthrodesis)을, 그리고 회전성형술(rotationplasty)과 생비골 이식술(living fibular transplantation)을 각각 1례씩에서 시행하였다. 이들은 모두 원래 병소를 en-bloc으로 절제하였으며, 절제면에 종양 세포가 없음이 확인되었다.

Stage II에서 시행한 사지구제술의 경우에는 술전, 술후 항암요법을 병행하는 것을 원칙으로 하여 실제 4례를 제외한 모든 경우에서 술전 항암요법을 시행하였으며, 술후 항암요법은 부작용이 심했던 1례와 1982년도에 수술했던 1례를 제외한 모든 예에서 시행되었다. 사지절단술의 경우에도 stage II에서는 3례를 제외한 모든 예에서 술후 항암요법을 병행하였다.

항암요법은 high-dose methotrexate (8g/m²), cisplatin (75mg/m²)의 복합 요법과 술전 동맥내 cisplatin의 주입후 술후 adriamycin, cisplatin의 복합 요법이 주로 시행되었으며, 술전 항암요법의 결과에 따라 술후 항암요법을 변경하기도 하였다.

사지구제술을 목표로 시행하였으나 실패한 술전

항암요법은 4례로 15%(4/27)를 차지하였다. 1례는 종양의 크기가 증가하여 사지절단술을 시행하였고, 나머지 3례는 종양의 전이 또는 절단술을 거부하여 더이상의 치료가 중지된 경우이었다.

무병 생존율을 평가한 전형적인 골육종 50례의 추시 기간은 평균 4년 1개월이었다. 전이나 재발이 없었던 예에서도 적어도 1년 6개월의 추시가 가능하였으며 최장 10년 5개월이었다. 이들에 대한 추시 방법은 주기적인 흉부 엑스선 촬영과 필요한 경우 흉부 CT 촬영이나 골주사 검사를 시행하여 병소의 전이 또는 국소 재발 여부를 관찰하였다.

무병 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여, 전형적인 골육종 환자 97례 중, stage II로 사지절단술을 시행한 예들(27례)과 사지구제술을 시행한 예들(23례)로 나누어 구하였고, 이들을 비교하였다. 사지절단술을 시행한 예들은 2례를 제외하고 모두 술후 항암요법을 시행하였으며, 사지구제술을 시행한 예들에서는 술전 항암요법을 19례에서, 술후 항암요법은 21례에서 시행하였다. 이들에 대한 결과는 chi-square test 방법으로 차이를 분석하였다.

결 과

1980년에서 1992년까지 환자들의 분포는 매년 5내지 18명으로 평균 10례이었다(Fig. 1). 1986년이후 급격히 내원 환자가 증가하였다. 증상의 발현에서 진단시까지의 기간은 점차적으로 감소하여 1980년의 평균 6.5개월에서 1992년에는 3개월까지 감소하여 조기 진단이 가능하였다(Fig. 2). 이는 경제적 안정 및 환자들의 의료 행태 변화, 그리고 전국민 의료보험 제도의 시작 등에 기인한 것이라 사료되었으

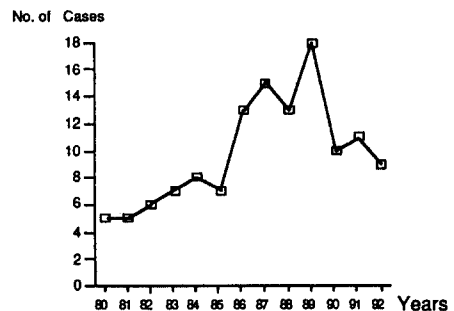


Fig. 1. Distribution of 127 osteosarcomas since 1980. The mean number of cases was 10 per year.

며, 또한 의료 수준의 발전이 이를 뒷받침하였다고 사료되었다.

골육종으로 확진된 환자 중, 근치적 치료를 시행한 예들의 비율이 20%에서 88%로 증가하였고 (Fig. 3), 특히 이들 중, 사지구제술의 비율이 1986년 이후 급격히 증가하여 최근에는 70%이상이었다 (Fig. 4). 이러한 변화는 1980년대 중반 이후 시작된 전국민 의료보험, 본원에서의 적극적인 항암요법의 시작 그리고 자기공명영상 검사의 시작과 시기적으로 일치하였다.

저자들이 생존을 판정의 대상으로 하였던 stage II의 전형적인 골육종 50례 중, 사지구제술을 시행한 23례는 최장 5년 6개월 추시기간 중에, 8례가 원격 전이나 국소 재발을 보였다. 특히 2례를 제외한 6례에서 2년 이내에 원격 전이나 국소 재발을 보였다. 이중 1례는 고관절 이단술을 시행하여 무병 생존이 가능하였다. Kaplan-Meier 방법에 의한 계속 무병 생존율은 61.8%이었고, 무병 생존율은 67.3%

이었다 (Fig. 5). 사지절단술을 시행한 27례에서는, 최장 10년 5개월의 추시상 18례의 전이나 재발이 발견되었으며 모두 3년 이내였다. 이들의 계속 무병 생존율은 33%, 무병 생존율은 36%를 보였다. 이들은 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 사지구제술은 1980년대 중반 이후에 대부분 시행되었으며, 4례를 제외하고 모두 술전 항암요법과 병행되었다. 또한 술전 검사상 진행이 덜된 예들에서 시행되었다. 50례 전부의 계속 무병 생존율은 42%, 무병 생존율은 50%이었다.

전형적인 골육종의 사지구제술에서 국소 재발로 재수술이 시행된 예는 3례로 (13%), 이중 2례는 상부 절단술을, 1례는 국소 절제술을 시행하였다. 이들의 추시상 2례는 원격 전이로 사망하였고, 1례는 현재 재수술후 9개월간 무병 생존하고 있다. 사지절단술에서는 3례가 국소 재발하였고 (11%), 상부 재절단술과 국소 절제술을 각각 2례와 1례에서 시행하였으나 재수술후 2개월, 6개월과 3년 생존후 사망하

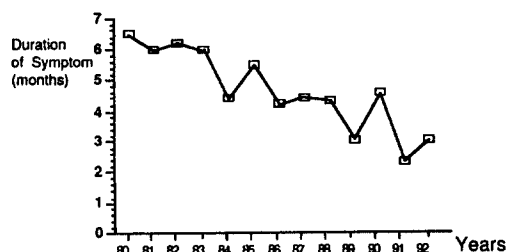


Fig. 2. The mean duration from symptom onset to diagnosis was decreased gradually from 6.5 months to 3.1 months.

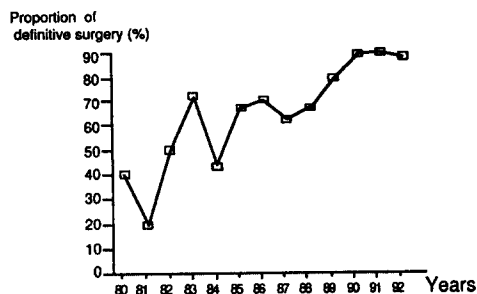


Fig. 3. The proportion of curative surgery was increased from 40% (1980) to 87% (1992) in stage I and II.

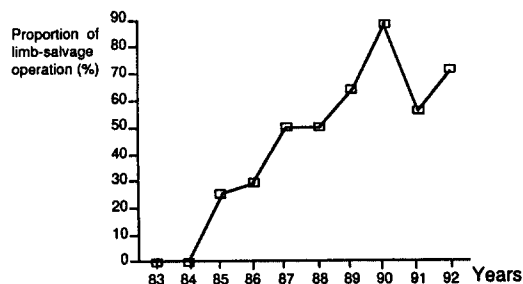


Fig. 4. The proportion of limb-salvage operation was rapidly increased upto 88% since 1985 in curative surgery.

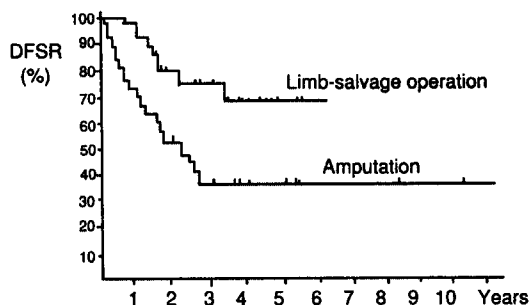


Fig. 5. Disease-free survival for patients with limb-salvage operation versus those with amputation.

Table 2. Complications of Limb-salvage Operation
(Tumor Prosthesis)

Complication	No. of cases	Present status
Peroneal N. palsy	2	Partially improved
Loosening	2	Asymptomatic
Metal failure	1	Revision
Deep infection	1	Tumor prosthesis removal

Fig. 6. The left roentgenogram shows prosthetic failure after 4 years postoperatively without recurrence. The right shows revisional surgery with another tumor prosthesis.

였다. 폐전이에 대한 폐엽 절제술은 5례에서 시행되었고 이들 중 4례는 3개월, 4개월, 7개월, 1년 6개월간 생존후 사망하였으나 1례는 10개월간 재발이나 다른 전이 없이 생존중이다.

합병증으로는 종양 인공삽입물의 파열 및 무증상성 해리가 각각 1례와 2례, 심부 감염 1례, 그리고 비골신경 마비가 2례에서 있었다(Table 2). 종양 인공삽입물의 파열은 술후 4년에 발생하였고, 새로운 종양 인공삽입물로 대체하였다(Fig. 6). 심부 감염에는 종양 인공삽입물을 제거하였다. 사지절단술후에는 심한 환상지 동통과 창상 감염이 각각 2례에서 있었으나 모두 회복되었다.

고 찰

골육종은 조기에 발견하여 조기에 적절히 치료해야 함은 이론의 여지가 없다. 서양에서는 1970년대 이후에 술후 화학요법(adjunct chemotherapy)이 시도되었고, 이후 골육종의 예후는 크게 향상되었으

나, 우리나라에서는 뒤늦게 적극적인 치료가 본격적으로 시도되었다. 조기 진단을 위해서는 환자의 경제적인 안정과 의료 접근이 쉬워야 한다. 1980년대 중반 이후 의료보험의 전국민 확대와 생활 수준의 향상은 이를 가능하게 하여, 최근에는 증상 시작후 약 3개월후면 진단이 가능하게 되었다(Fig. 2). Carter 등³⁾은 영국에서 1980년대 초에 약 13주가 소요되었다고 하였다. 또한 1980년대 후반 본원에서 자기 공명영상 검사의 도입으로 종양의 국소 침범 정도를 정확히 알 수 있게 되었다. 이에 따라 조기에 적절한 수술 계획의 수립이 가능하게 되었다. 저자들의 결과는 이러한 것을 뒷바침하고 있다.

조기 진단과 영상 기법의 발달이외에 골육종의 생존율의 향상에 기여한 것으로 중요한 것은 항암요법의 도입이다. 물론 근본적인 치료 방법이 외과적 절제술임에는 이론의 여지가 없으나, 수술만으로 근치율은 20%미만으로 대부분의 환자에서 수술후 2년 이내에 병이 재발하게 된다^{3,6)}. 이는 대부분의 골육종 환자에서 진단 당시 이미 폐 등 원격 장기에 미세 전이를 갖고 있기 때문인 것으로, 골육종의 치료 성적을 향상시키기 위해서는 원발 병소의 외과적 제거와 동시에 미세 전이에 대한 효과적인 치료 방법의 병용이 필요하다. 그 동안의 여러 결과들은 이의 효과를 입증한 상태이며, 또한 술전 항암요법의 도입은 사지구제술을 가능하게 하였다.

이러한 항암요법의 발달과 조기 진단, 영상 기술의 진보로 종래의 주 치료법인 절단술이 사지구제술로 점차 바뀌고 있다¹⁴⁾. Jaffe 등⁷⁾은 최근 등록되는 골육종에서는 80%까지 사지구제술이 가능하게 되었다고 하였다. 저자들의 결과에서도 1980년대 중반 이후 사지구제술의 비율이 50%이상으로 최고 88%까지 차지하고 있다. 단순한 생존보다는 사지의 기능을 살릴 수 있는 사지구제술은 술전 항암요법의 발달과 인공 종양삽입물의 발달로 더욱 적극적으로 시도되리라 사료된다. 사지구제술은 종양의 침윤, 파괴된 골이나 연부 조직을 종양을 포함하여 주변의 정상 조직에 둘러싸인 채로 한 덩어리가 되게 절제한 후, 골결손을 인공 골이나 인공 관절 등의 생체 재료, 동종골 혹은 자가골등으로 보충하는 방법이다⁹⁾. 저자들은 술전 검사로 비교적 조기에 중요한 혈관과 신경의 침범이 없을 때 그 적응증으로 하였다. 술전에 중요한 혈관과 신경의 침범 여부는 생검전에

MRI나 혈관조영술 등을 이용하였다. 사지구제술이 가능하다고 판단되면, 특별한 경우를 제외하고는 생검 결과를 확인한 후, 술전 항암요법을 시행하여 종양의 크기를 줄이고 항암제에 반응 여부를 평가한 뒤, 사지구제술을 시행하였다. 술전 항암요법을 시행하였어도 항암제에 반응이 나빠 종양의 크기가 증가하였거나 혈관 침범이 발견되면 사지구제술을 포기하고 사지절단술을 시행하였다. 사지구제술에서 종양 절제후 재건술은 주로 종양 인공삽입물을 이용하였다. 이는 감염이나 기계적 문제가 합병될 수 있으나 조기 재활이 가능한 장점이 있어 널리 이용되고 있다. 앞으로 좀더 다양한 종양 인공삽입물의 개발이 필요하다고 사료되었다.

최근 발표되고 있는 여러 저자들의 결과를 고찰해보면, 1970년대 이후 항암요법의 발달로 골육종의 예후는 크게 향상되었다. Multi-institutional osteosarcoma study (MIOS) 결과에서는 항암요법을 사용하지 않은 대조군에서는 11%, 항암요법을 시행한 군에서는 61%의 6년 무병 생존율을 보였으며, 술후 항암요법의 사용이 중요하다고 하였다⁹⁾. Jaffe 등⁷⁾은 58%의 무병 생존율을 보고하였다. Goorin 등⁶⁾은 single-agent(HD-MTX)와 two-agent chemotherapy로 78%의 2년 무병 생존율을 보고하였다. Glasser 등⁵⁾은 77%의 5년 무생존율을, 일본의 Ogiyama 등¹⁰⁾은 58.9%의 5년 무병 생존율을 보고하였다. 50%이내의 보고는 Petrilli 등¹¹⁾이 3년 무병 생존율을 41.1%를, Carter 등³⁾이 48%의 5년 무병 생존율을 보고하였다. 저자들은 사지절단술에서 최장 10년 6개월 추시상 36%의 무병 생존율을, 사지구제술에서는 최장 5년 5개월 추시상 67%의 무병 생존율을 보여 이들의 결과와 비슷하였다. 저자들은 Enneking stage를 I_A와 I_B로 세분하지 않고 결과를 분석하였다. 이는 MRI나 기타 다른 검사로 침범 범위를 정확히 정하기 곤란한 경우도 있었기 때문이다.

사지구제술의 결과를 사지절단술의 결과와 비교하는 데에는 문제점이 있다. 사지구제술은 비교적 초기의 골육종에서 적용되고 있으며, 사지절단술은 사지구제술이 힘든 경우에 주로 시도되므로, 비교 대상의 선택에 오류가 있기 때문이다. 그러나 여러 연구 결과 사지구제술이 골육종의 장기 생존율을 저하시키지 않는다고 한다^{3,7)}. 또한 여러 보고들은 사지

구제술이 사지절단술에 비해 높은 무병 생존율을 보고하고 있다^{3,5,7)}. Simon 등¹³⁾은 그 성공 여부의 중요한 점이 항암요법의 사용과 넓은 절제 범위(wide resection margin)라고 하였다. 저자들의 결과에서도 항암요법과 병행하여 시행한 사지구제술이 사지절단술보다 높은 무병 생존율을 보였다.

결론

저자들은 1980년에서 1992년까지 13년간, 골육종으로 진단을 받은 127례를 대상으로 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 증상의 발현에서 내원시까지의 평균 기간은 1980년에는 6.5개월이었으나, 이후 점차 감소하여 1992년에는 3.1개월로 비교적 조기 진단이 가능해졌으며,
2. 골육종으로 확진된 환자 중, 근치적 수술을 시행한 예들의 비율은 1980년에는 40%이었고 이후 점차 증가하여, 1992년에는 88%에서 근치적 수술이 가능하였다.
3. 사지구제술은 1986년 이후 급격히 증가하여, 근치적 수술을 시행한 예들 중에서 차지하는 비율이 1992년에는 71%를 보였다.
4. Stage II의 전형적인 골육종의 5년 무병 생존율은 사지절단술로 수술한 예에서는 36%(최장 10년 6개월 추시)를 보였으며, 사지구제술로 수술한 예에서는 67%(최장 5년 6개월 추시)를 보였으며, 이들 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).

REFERENCES

- 1) 석세일 등 : 정형외과학, 제4판, 대한정형외과학회, 1992.
- 2) 이수용, 백구현 : 악성 골연부종양 치료지침, 원자력병원 정형외과, 1991.
- 3) Carter SR, Grimer RJ and Sneath RS : A review of 13-years experience of osteosarcoma. *Clin Orthop*, 270:45-51, 1991.
- 4) Campanacci M and Laus M : Local recurrence after amputation for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg*, 62-B:201-207, 1980.
- 5) Glasser DB and Lane JM : Sate IIB osteogenic sarcoma. *Clin Orthop*, 270:29-39, 1991.
- 6) Goorin AM and Anderson JW : Experience with

- Multiagent chemotherapy for osteosarcoma-improved outcome. *Clin Orthop*, 270:22-28, 1991.
- 7) **Jaffe N, Smith D, Jaffe MR, Hudson M, Carrasco H, Wallace S, Raymond AK, Ayala A, Murrar J and Robertson R** : Intraarterial cis-platin in management of stage IIB osteosarcoma in pediatric and adolescent age group. *Clin Orthop*, 27:15-21, 1991.
 - 8) **Jaffe N, Spears R, Eftekhari F, Robertson R, Cangir A, Takaue Y, Carrasco H, Wallace S, Ayala A, Raymond K and Wang Y-M** : Pathologic fracture in osteosarcoma-Impact of chemotherapy on primary tumor and survival. *Cancer*, 59:701-709, 1987.
 - 9) **Link MP, Gooring AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco J, Baker A, Ayala A and Shuster J** : Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity-update results of the multi-institutional osteosarcoma study. *Clin Orthop*, 270:8-14, 1991.
 - 10) **Ogihara Y, Sudo A, Fuginami S, Sato K and Miura T** : Current management, Local management and Survival statistics of high-grade osteosarcoma-experience in Japan. *Clin Orthop*, 270:72-78, 1991.
 - 11) **Pertilli S, Penna V, Lopes A, Tullio M and Gentil FC** : IIB Osteosarcoma ; Current management, Local control and Survival statistics-Sao Paul, Brazil. *Clin Orthop*, 270:60-66, 1991.
 - 12) **Quill G, Gitelis S, Morton T and Piasecki P** : Complications associated with Limb-salvage for extremity sarcoma and their management. *Clin Orthop*, 260:242-250, 1990.
 - 13) **Simon MA** : Current concepts review-Limb-salvage for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg*, 70-A: 307-310, 1988.
 - 14) **Sweetnam R** : Malignant Bone Tumor Management-30 years of achievement. *Clin Orthop*, 247:67-73, 1989.