

악성 골종양의 화학요법*

이화여자대학교 의과대학 정형외과학교실

최기홍・강충남・왕진만・박영승

=Abstract=

The Chemotherapy of Malignant Bone Tumors

Ki Hong, Choi, M.D., Chung Nam, Kang, M.D.,
Jin Man, Wang, M.D. and Young Sung, Park, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

Experiences in the adjuvant chemotherapy with adriamycin on two cases of osteogenic sarcoma of the femur and tibia and one case of Ewing's sarcoma of the femur are presented.

The two cases of the osteogenic sarcoma were treated by a combination of radical amputation and chemotherapy.

One case of the Ewing's sarcoma was treated by the megavoltage radiotherapy and chemotherapy.

One patient with the osteosarcoma died of late pulmonary metastasis 13 months after the diagnosis and treatment, however, this patient had discontinued his chemotherapy in three months. And also his initial amputation was delayed four months from initial diagnosis because of his hesitation.

Other two cases of osteogenic and Ewing's sarcoma are carrying on normal active daily life without local recurrence or pulmonray metastasis 11-17 months after the diagnosis of the osteogenic and Ewing's sarcoma respectively.

The observation and follow up period of our cases are too short to permit definite conclusions. However, preliminary results and the review of the literatures strongly support the possibility that adjuvant chemotherapy has improved the prognosis of the patients with the malignant bone tumors.

서론

현대의학에서 가장 큰 과제중의 하나인 암의 치료는

정형외과 영역에서도 예외는 아니다. 정형외과 영역의 암 특히 골에서 원발하는 악성종양은 거의가 10대 및 20대 초반의 어린나이에 발생함이 특색이다.

골의 악성종양중 골육종과 Ewing 육종은 그 악성도

*본 논문의 요지는 1980년 1월 31일 대한정형외과학회 제215차 월례집담회에서 발표되었음.

가 매우 높아서 재래의 절단술만으로는 만족할만한 결과를 얻지 못하였다.

Malpas(1975)²⁵⁾는 골육종을 절단술로 치료하였을 때는 5년생존율이 20%라고 하였으며 그의 여러 학자들¹³⁾¹⁶⁾²⁶⁾²⁸⁾³⁴⁾의 보고도 비등한 율을 보고하고 있다. 골육종이 절단술만으로는 20%의 효과가 있는데 비하여 “메가 볼트”(mega-voltage)의 고압방사선 치료를 병행하였을 때는 5년생존율은 23.8%로 약간 좋기는 하나²⁵⁾ 아직도 만족할만한 결과라고는 할 수 없다.

이러한 악성종양치료를 위하여 근래에 면역요법 및 항암제의 개발사용등 암치료에 많은 연구가 지속되어 왔다. 치료결과가 좋지 않은 골육종에 Neff(1975)³¹⁾는 절단술, 방사선치료 및 면역요법(immunotherapy)의 3가지를 시행하여 평균 24개월간 추적하여 33%의 생존율을 보고하였다.

암치료에 면역요법이 많이 이용되기도 하나 골에 발생하는 육종에는 그 결과가 실망적이었다. 이러한 견지에서 많은 학자들⁸⁾⁹⁾¹⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾이 항암제를 쓰게 되었고 Sutow(1976)등⁴¹⁾은 여러가지 항암제를 복합사용하여 골육종의 생존율을 12~61개월 추적하여 56~67%까지 호전시킬 수 있다고 보고하였다. 한편 Jaffe(1976)¹⁷⁾는 adriamycin, cyclophosphamide 및 대량의 methotrexate 와 citrovorum factor rescue 로서 80%까지 생존시킬 수 있다고 하였다.

항암제의 사용목적은 1 차적으로 micrometasis 된 것을 치료하기 위한 것이다. 그러나 이러한 항암제는 약리작용이상으로 대량 사용시는 독작용이 많아서 조혈장기, 피부, 간기능 및 약품에 따라서 심장, 신경계통에 많은 지장을 초래한다¹⁵⁾¹⁶⁾. 비교적 안전한 망을 사용하여 골육종을 효과적으로 치료할 수 있는 제제는 adriamycin 이다. Cortes 등 (1974)⁹⁾은 골육종환자에 adriamycin 을 체표면적 m²당 30mg 씩 3일간 주사하는 것을 한 과정으로 매 4~6주마다 6회 사용하여 45%의 치유율을 보고한 바 있다.

본 교실에서도 골육종 2례와 Ewing 육종 1례에 adriamycin 의 항암치료를 하고 있는 례에 대하여 보고하고자 한다.

증례분석 및 치료

증 례 1

16세 남자로서 우측 하퇴부의 동통이 약 6개월간 지속되어 내원하였다.

이학적 검사상 우측 하퇴부의 중 3분의 1의 전방에 국소발열과 전반적인 종창이 있었다. 혈액검사소견은

백혈구 10900/mm³로서 다엽성 호중구(segmented neutrophils)46%, 임파구 47%, 호산구 5%, 단핵구 1%이었으며 적혈구침강속도 40mm/hr.이었으며 alkaline phosphatase 는 165 I.U.로 약간 증가되어 있었다.

초진시 X-선상 우측 경골 전후방사진에서 중 3분의 1 부위에 피질 팽창(cortical expansion)과 외측 피질에 “onion-peel” 양상이 있고 근위간부에 골파괴가 있었다. 측면에서는 골수부에도 불규칙한 골형성이 있었다(Fig. 1). 초진시 흉부 X-선은 정상이었으며 우측 경골의 악성 골종양을 의심하여 골생검을 시행하였다.



Fig. 1. Cortical expansion and mottled bone destruction of middle third of the tibia.

조직의 소견은 (Fig. 2) 육종성 세포의 불규칙성 및 다형성(pleomorphism)이 현저하며 환자는 골형성형의 골육종으로 진단되어 우측 대퇴절단을 하였다.

본 환자는 대퇴절단 후 ADM(adriamycin) 1일30~40mg 씩 5%D/W 1000cc 에 혼합하여 3일간에 총 100

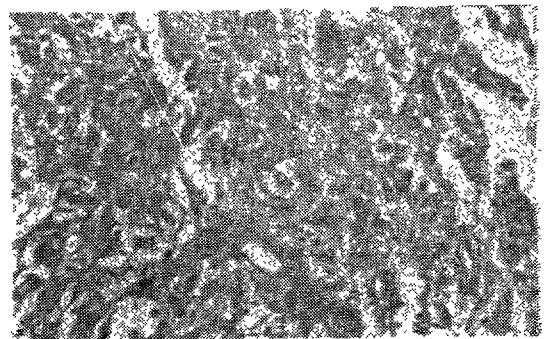
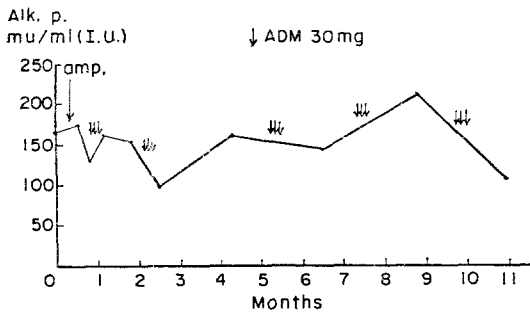


Fig. 2. H.E. stain \times 400-Irregularity and pleomorphism of the sarcomatous cells.

mg을 정맥투여 하였다. 이러한 ADM 투여를 4~6주 간격으로 현재까지 5회 반복하여 총 500mg까지 투여하였다. 환자는 ADM의 투여 때마다 경미한 오심이 있었으나 투여가 끝나면 이도 없어졌으며 약물투여 전후에 실시한 심전도에도 특별한 변화는 없었다. 처음 ADM 투여 시작후 1주체에 탈모가 나타나기 시작하여 완전 탈모되었으나 다시 발모하였다. 약물 투여를 5주 이내에 반복하면 탈모현상은 일어나지 않으나 6주 이상 경과한 후에 반복하면 다시 탈모현상이 일어났다.

본 환자는 혈청내 alkaline phosphatase가 뚜렷이 상승하지 않았던 환자이지만 그때도 초기에는 ADM 투여가 alkaline phosphatase치를 하강시킴을 볼 수 있었다(Table 1).

Table 1. ADM administration and the level of serum alkaline phosphatase (Case 1).



ADM 투여 후의 백혈구수의 변화를 보면(Table 2) 첫번 투여후 가장 예민하게 하강하여 4900/mm³까지 내려갔었다. 그러나 그 후에는 3개월 후의 13000/mm³을 제외하고는 정상범위를 유지하였다.

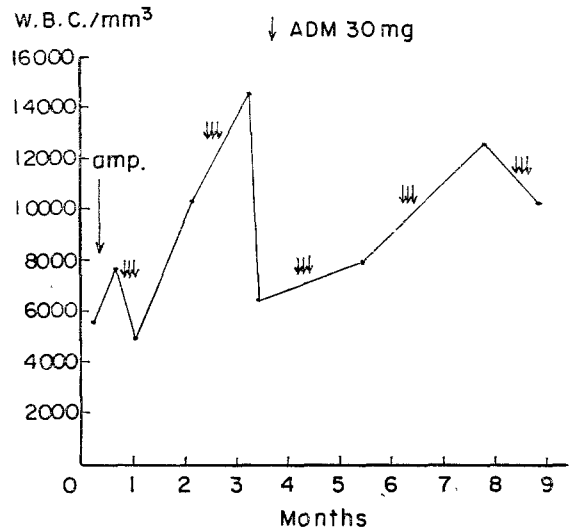
절단 후 5개월째 찍은 흉부 X-선은 정상이었으며 이때의 혈중 alkaline phosphatase도 18King-Armstrong 단위로써 정상이었다. 수술 후 10개월인 현재 환자는 동통없이 의지를 착용하고 정상활동을 하고 있다.

증 례 2

22세 남자로서 좌측 대퇴부의 동통 및 종창이 약 2개월간 지속되어 내원하였다.

초진시 이학적소견은 좌측대퇴골의 하 3분의 1 부위에 압통, 국소발열 및 종창이 있었다. 혈액검사상 백혈구 7800/mm³, 호중구 66%, 임파구 33%, 호산구

Table 2. ADM administration and white blood cell count (Case 1).



1%이었으며 적혈구 침강속도 35mm/hr., alkaline phosphatase 12.0 King-Armstrong 단위 이었다.

초진시 좌 대퇴골 X-선상(Fig. 3) 대퇴골 원위부에 전형적인 "sun-burst" 양상과 불규칙한 골막 신생골형성이 있었다.

흉부 X-선상 정상이었으며 환자는 골생검을 받았다. 조직의 현미경소견(Fig. 4)은 중앙세포의 유골조직



Fig. 3. Sunburst appearance and periosteal new bone formation at the distal femur.

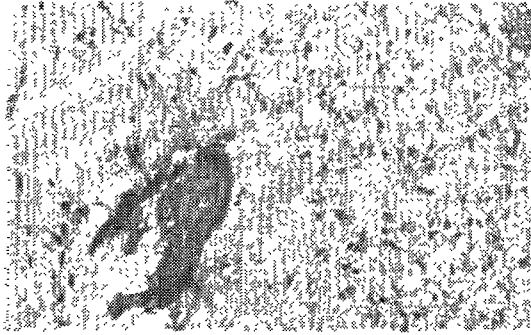


Fig. 4. H.E. stain $\times 200$ —Irregularity, pleomorphism and pyknosis of the cells suggest mixed type of osteogenic sarcoma.



Fig. 5. Chest film of terminal stage. Extensive bilateral tumor shadow of pulmonary metastasis.

형성, 다형성 연골세포, 세포의 불규칙성 및 핵농축, 유사분열 등의 양상을 보이고 있어 혼합형의 골육종으로 진단하여 고관절 이개술(hip disarticulation)을 권유하였다. 그러나 환자는 수술을 거부하고 3개월 후 좌측 대퇴부의 증상이 악화되어 재입원하였다. 이 때의 혈중 alkaline phosphatase치는 350 I.U. 이상으로 자동분석기가 기록치 못할 정도로 상승되어 있었다. 흉부 X-선상 폐에 전이된 소견은 발견되지 않았다.

환자는 수술(hip disarticulation)을 받았으며 수술 후 2주째부터 ADM을 1일 40mg씩 5% D/W 1000cc에 혼합하여 4일간을 한 course로 160mg씩 투여하였다. ADM 투여는 4~5주 간격으로 3개월간 하였다.

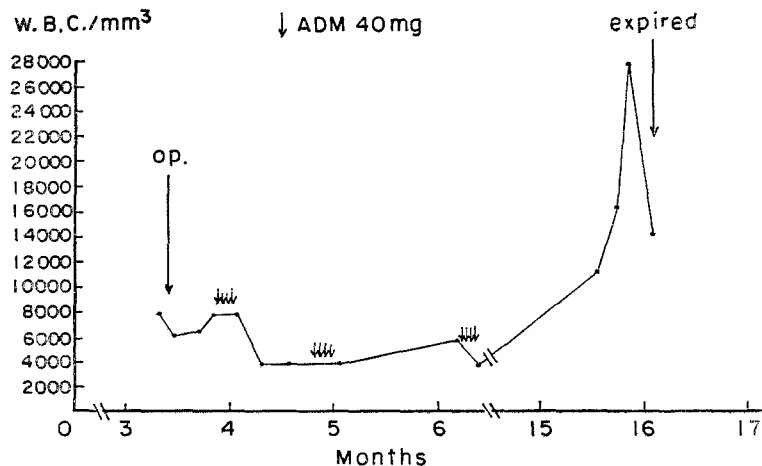
그러나 환자는 세번째 투여 즉, 3개월까지 추적치료를 받다가 내원하지 않았으며 수술후 13개월 만에 호흡곤란 및 혼수상태의 말기증상을 가지고 내원하였다. 이 당시 흉부 X-선상 양측 폐에 광범위한 전이가 있었으며(Fig. 5) 수일 후에 사망하였다.

환자는 1회 치료후 일시적인 오심, 구토가 있었으며 10일 후부터 탈모가 발생하였다.

이 환자의 ADM 투여가 조혈장기에 미치는 백혈구수의 변화를 보면 처음투여 3주 후부터 저하되어 있었다. ADM 첫번째 투여후에 백혈구수가 4000/mm³까지 떨어져 이는 두번째 투여 때를 포함하여 약 3주일간 계속되어 있었다(Table 3).

혈소판치의 변동은 별로 없었으며 심전도상의 변화

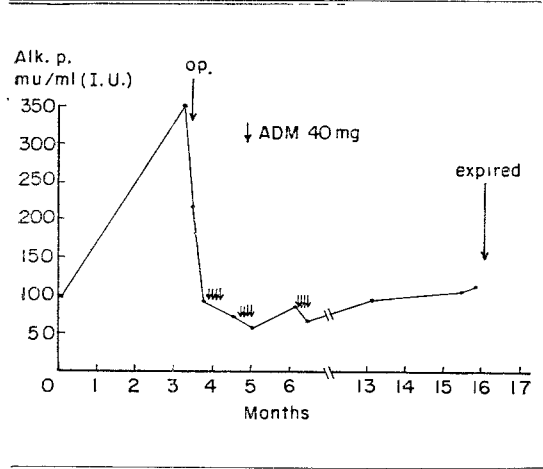
Table 3. ADM administration and white blood cell count (Case 2)



도 없었다.

환자의 혈중 alkaline phosphatase치의 변동을 보면 초진시 145 I.U.이었고 수술 2주 후에 90 I.U.로 하강하였다. ADM을 4일간 투여 후에는 하강하였고 매번 약물투여 때마다 약간씩 더 하강을 하였으나 약물투여 기간에는 alkaline phosphatase의 혈중농도는 정상범위를 유지하고 있었다(Table 4).

Table 4. ADM administration and the level of serum alkaline phosphatase (Case 2)



증 례 3

13세의 남자로서 약 7개월간의 우측 대퇴부의 동통을 호소하며 내원하였다.

초진시 이학적 소견으로는 우측 대퇴골하단 외과부에 압통이 있었고 슬관절에 동통으로 인한 운동제한이 있었다.

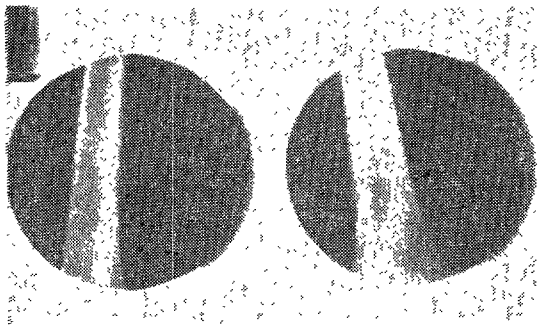


Fig. 6. AP and lat. view of femur. Ill defined destruction of the marrow space and cortex.

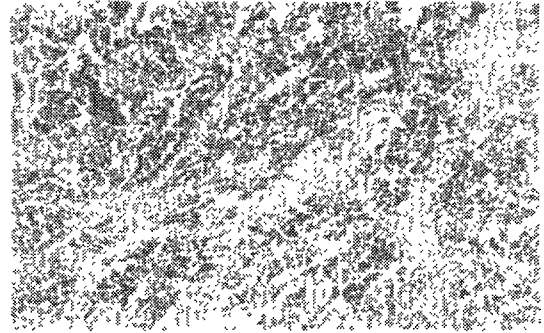


Fig. 7. H.E. stain $\times 100$ - Small round cells form group or lobular arrangement with fibrous tissue bundle dividing them.

혈액검사소견으로는 백혈구 $12500/mm^3$, 호중구 76%, 임파구 24%이었으며 적혈구침강속도 13mm/hr.이었고 alkaline phosphatase가 225 I.U.로 상승되어 있었다.

입원당시 우측 대퇴골 원위부 X-선 소견상 골수부에 타원형의 경계불명한 파괴성 병변이 보였으며 골피질도 불규칙한 침윤성과괴양상을 보였다(Fig. 6).

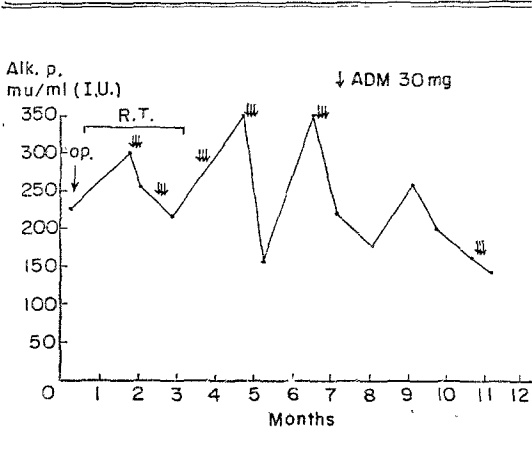
환자는 골 대퇴골 원위부에 골생검을 시행하였다. 조직소견(Fig. 7)은 작고 둥근세포가 집단적으로 배열되어 있고 잘 분화된 섬유조직들이 육종세포들을 집단적으로 구획하고 있어 Ewing 육종의 특성을 보여주고 있었다.

수술 후 1주일째부터 우측 대퇴부에 대한 방사선치료를 시작하였다. 방사선 조사(照射)는 1주에 4회씩 하고 매회 300rads씩 총 8000rads가 될 때까지 7주일간 하였다. 또한 수술 후 2주째부터 ADM을 1일 30mg씩 5% D/W 1000cc에 혼합하여 3일간 계속하여 한 course로 90mg씩 1개월 간격으로 4회 투여하고 그 후에는 2개월과 4개월 간격으로 1회씩 추가투여하였다. 환자는 첫 ADM투여 10일 후에 탈모가 되기 시작하였으나 오심이나 구토는 없었으며 심전도상의 변화도 없었다.

이 환자는 Ewing 증양으로 혈중 alkaline phosphatase와 증양이 직접 관계는 없었으나 검사상 비교적 높은 편에 속하였다. 이 환자의 ADM투여와 혈중 alkaline phosphatase와의 관계를 보면 일반적으로 ADM투여는 혈중 alkaline phosphatase를 하강시켰으며 일정기간 후에는 다시 상승하였으나 치료 7개월 후에는 비교적 안정된 상태이었다(Table 5).

ADM투여와 백혈구수의 변화를 보면 (Table 6)

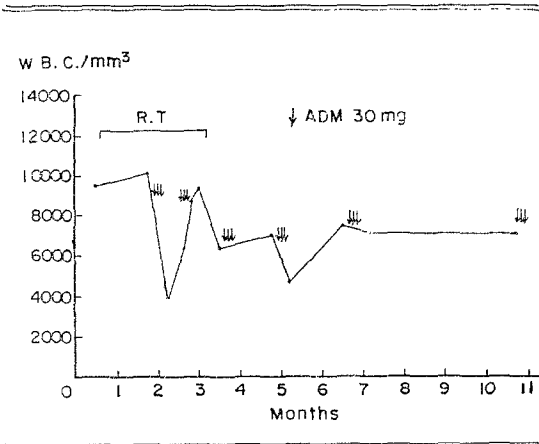
Table 5. ADM administration and the level of serum alkaline phosphatase (Case 3)



첫번 ADM 투여에는 비교적 백혈구감소가 예민하여 3800/m³까지 하강하였었다. 그러나 그 후는 곧 회복되어 정상범위내에서 기복을 보이다가 다섯번째 투약부터는 특별한 반응이 없고 정상범위를 유지하였었다.

현재 환자는 국소에 재발이나 전이의 증상없이 정상 활동을 하고 있었으나 초진 15개월 후 대퇴골 파상부에 병리학적 골절이 발생하였었다. 이는 방사선치료 후 유증으로 생겼으며 종양의 재발은 없고 현재 석고붕대 고정상태로 생활하고 있다. 흉부X-선소견도 정상적이며 치료 시작으로부터 16개월인 현재의 alkaline phosphatase치도 19.5 King-Armstrong 단위로써 정상범위이다.

Table 6. ADM administration and white blood cell count (Case 3)



고 찰

Bonadonna 등 (1970, 1976)⁵⁾²²⁾에 의하면 ADM은 실험상 핵조직에 선력적으로 작용하여 핵분열세포(mitotic cell)의 DNA 및 RNA의 합성을 억제시킨다고 하였으며 쥐 (mice)의 LD50은 1회 정맥주사 할 때 20.2mg/kg 라고 한다.

Middleman 등 (1971)²⁹⁾은 실험동물의 50%에서 종양을 억제할 수 있는 양(tumor inhibitory dose, ID50)은 1.5mg/kg 으로서 동물실험상 2.5mg/kg/day 및 5.0mg/kg/day 를 8일간 투여하면 종양억제율은 각각 51-81%라고 하였다.

이 약의 통상용량은 매일 30mg/m²으로 3일간 투여 후 4~6주 간격으로 6회 반복하는 것으로 되어 있다.

ADM은 인체에도 강력한 항암성을 가지고 있으며 특히 소아악성종양에 효과적이다⁴⁾.

Wollner 등⁵⁾은 골종양의 80%, Wang 등²⁵⁾은 골육종의 60%에서 효과가 있다고 하였고 Bonadonna 등 (1969)¹⁾은 연부조직 육종에도 22.5-50%의 효과가 있다고 하였다. Cortes 등(1974)³⁾은 골육종 환자에 ADM 사용으로 45%의 치유율을 보고 하였다.

그 외에 ADM역 의하여 억제될 수 있는 종양으로는 이행세포암(transitional cell carcinoma)²⁹⁾, 악성 임파종⁵⁾, 유방암²⁹⁾, 지방육종²⁹⁾, 편평세포암²⁹⁾, 각종 백혈병⁵⁾⁴⁴⁾, Ewing 육종⁵⁾, 정상피증(seminoma)⁵⁾, 폐암²⁹⁾ 등이 있다.

1) 골육종

문헌상 골육종의 5년생존율은 화학요법이 발달되기 이전에는 12-22.2%¹³⁾¹⁶⁾²⁶⁾²⁸⁾³⁴⁾ 등으로 보고되었으며 평균 생존기간은 진단 및 치료 후 10개월로 되어 있다.

골육종의 치료는 1970년대 초반까지도 수술이 유일한 치료법이었으며¹³⁾³⁶⁾³⁸⁾ 과거에는 건이가 되었더라도 동통 및 이환율(morbidity)을 감소시키기 위하여 절단 수술을 권하였었다³⁶⁾. 그러나 근치적 절제술 후에도 80% 이상이 진단 후 1~2년 이내에 폐전이를 하고 결국은 이로인하여 사망하였었다²⁸⁾.

골육종을 방사선치료만으로 치료하였을 때 결국은 전태가 재발하므로 절단을 지연시키면 안되고²⁰⁾ 전이가 없더라도 방사선치료보다는 즉시 절단수술을 하여야 한다³⁸⁾. 골육종을 수술만으로 치료한 결과와 방사선치료 후 수술하여 치료한 결과를 비교하면 5년생존율이 모두 5-23%로서 수술 전의 방사선치료가 생존율을 증가시키지는 못한다⁶⁾. 절단수술만으로 치료한

결과와 수술전, 후에 방사선치료를 한 결과를 비교하여도 생존율은 동일하다³⁶⁾. 이것은 대부분의 환자가 진단시 이미 폐에 microscopic seeding 이 되었기 때문이라고 사료된다.

Lewis 와 Lotz(1974)²⁴⁾는 골육종환자 20 명의 병리학적검사에서 “skip area” 혹은 認知되지 않은 골수확산(unappreciated medullary extension)이 거의 없으므로 장관골 원위부 골육종에는 경수절단(transmedullary amputation)이 합리적인 치료 방법이며 생존율에도 아무 영향이 없다고 하였다. 그러나 현재는 준근치적절단은 근치적절단 보다 국소재발율이나 폐전이が多い다고 보고 되었다²⁵⁾. 또한 Enneking 및 Kagan(1975)¹⁰⁾은 골육종환자 40 예중 단층촬영, 혈관조영술, 골주사(bone scan), tetracycline labelling 및 병리학적검사로 10 예(25%)에서 “skip metastasis”가 있으며 이 경우에 국소재발율이 높다고 하였다.

Jeffrey 등(1975)¹⁹⁾은 전이성 골육종 환자의 90% 이상은 폐에 전이병소가 발생하며 늦게 전이될 수록 생존기간은 길다고 하였다. 과거에는 Rosen(1975)³⁶⁾의 보고에 의하면 골육종은 절단치료 후 50% 이상이, 또는 평균 8.5 개월에 폐전이가 발생하고 폐전이가 되면 3~4 개월 내에 50% 이상이 사망하였다고 하였다. 이러한 불량한 예후는 골육종은 처음 진단하였을 때 이미 80% 이상이 폐에 미세병소(microfoci)가 있기 때문이며 그래서 전이된 미세병소의 치료를 위하여 전신적인 보조화학요법(systemic adjuvant chemotherapy)을 수술과 병행하여 시행함으로써 생존율을 증가시켜야 한다고 하였다³⁴⁾³⁵⁾³⁷⁾.

Cortes 등(1972, 1974)⁸⁾⁹⁾은 골육종의 절단치료 후 ADM 투여는 육종의 전이를 지연시킬뿐 아니라 미세전이를 제거하며 71%의 환자가 18개월까지도 폐전이가 없었다고 하였다. 또한 이들은 전이된 골육종에서도 ADM 이 단독 혹은 다른 항암제와의 병합요법(combination chemotherapy)이 효과적이라고 보고하였다.

Jaffe 등(1974)¹⁶⁾³⁷⁾은 골육종에 HDMTX(high dose methotrexate) 투여와 CFR(citrovorum factor rescue)을 사용함이 효과적이라고 하였지만 MTX 만으로는 효과가 없다는 보고도 있다. Rosen 등(1975)³⁸⁾은 광범위하게 전이된 골육종에서 HDMTX 와 CFR 이 효과가 없는(resistant) 환자들에게는 방사능치료(rad-
iotherapy, RT) 후 HDMTX 가 효과적이라고 하였다. 이 사실은 Jaffe³⁸⁾가 5 명의 전이성 골육종에서 RT, HDMTX, 및 CFR 로 치료하여 보다 효과적이었다는 보고를 뒷받침하여 주는 것이다.

일반적으로 CYC(cyclophosphamide)와 phenylala-

nine mustard(melphalan)가 전이성 골육종에 효과적이라고 알려졌지만 전이성 골육종의 15%는 알킬화제에 별로 효과가 없다고 하였다³⁶⁾.

Mitomycin C도 골육종에 효과가 있다고 알려졌으나 일부에서는 효과가 별로 없다고 하지만³⁷⁾, 간혹 사용되고 있다.

Rosen 등³⁷⁾은 전이된 골육종에서 ADM 과 HDMTX 와 CFR 의 주기적 화학요법(cyclic chemotherapy)만으로도 50%의 환자가 1개월 이상 중앙성장이 억제감소(regression)된 것을 고려하면 보조화학요법으로 양호한 결과를 얻을 수 있다고 하였다.

Jaffe(1976)¹⁷⁾는 VCR(vincristine), HDMTX 와 CFR 의 병합요법으로 골육종을 치료하여 좋은 결과를 보고하였으며 골육종의 절제술후 ADM, CYC 및 HDMTX 와 CFR 의 병합요법으로 2년 후 80%의 생존율을 보고하였다¹⁶⁾⁴²⁾.

Rosen 등(1975)³⁸⁾은 전이성 골육종에서 방사선치료와 ADM, HDMTX 와 CFR 및 CYC 를 병행하여 16 예 중 13 예에 효과가 있었다고 하였고 폐에 전이된 곳에 RT 및 HDMTX 사용은 정상적인 주위조직에 독작용을 주기는 하지만 폐가 아닌 전이병소와 일차병소에는 효과적이라고 하였다.

Akahoshi 등(1976)¹³⁾은 mitomycin C, 5-fluorouracil 및 MTX 를 수술전에 국소동맥에 주사하고 수술후 기관지 동맥을 통한 항암제주사 및 전신적 화학요법이 골육종의 예후를 좋게 한다고 하였다.

Mosende 등(1977)³⁰⁾은 BCD(Bleomycin, CYC 및 Dactinomycin) 로 치료한 골육종의 결과를 ADM, CYC, HDMTX 와 CFR 로 치료한 환자와 비교하여 중앙억제효과에 있어서는 BCD 요법이 보다 강력하고 효과적인 병합화학요법이라고 하였다.

Beattie 등(1975)³⁾은 전이성 골육종 10 예를 절단 및 VCR, CYC, ADM 및 HDMTX 와 CFR 을 이용한 병합화학요법과 폐에 전이 되면 폐절제로 치료하여 생존기간이 연장됨을 보고한 바 있다.

Sutow 등(1975, 1976)⁴¹⁾⁴²⁾은 절단수술 후 CONPADRI-I 이라하여 CYC, VCR, melphalan 및 ADM 을 투여하여 43 명중 24 명(56%)의 환자가 12~61개월간 재발 또는 전이가 없다고 보고하였으며 그는 그후 CONPADRI-I 의 약에 MTX 와 CFR 을 첨가하여 COMPADRI-II 라 명명사용하여 67%의 환자가 12~26개월간 재발 및 전이가 없음을 보고하였다.

Rosen 등(1976)³⁶⁾은 골육종을 en-bloc 절제와 대치술(prosthesis) 및 VCR, ADM, MTX 및 CFR 과 CYC 를 이용한 보조화학요법으로 80%에서 12개월 이상 생

존함을 보고하였다.

현재 이러한 항암제요법의 결과는 확실한 결론을 내리기에는 아직 멀었지만 골육종에서 보조화학요법이 양호한 예후를 가져올 수 있다는 강력한 가능성을 보여주고 있다³⁶⁾⁴²⁾.

Jaffe 등(1976)¹⁵⁾에 의하면 항암제요법으로 치료한 골육종은 치료후 1년간 재발 또는 전이가 없는 환자의 90%는 계속 치유된 상태를 유지하며 2년간 재발이나 전이가 없는 환자는 “치유(cured)”로 간주하며 항암요법의 결과는 종래의 5년 생존율을 기다릴 필요없이 2년을 기준으로 평가(assess)하여도 된다고 하였다. 또한 Price 등(1975)³⁴⁾은 환자가 30개월 이상만 생존하면 거의 전이가 없다고 하였다.

본 증례에서는 2례의 골육종중에서 1례는 치료 도중에 중단하여 악화사망하였으나 아직도 1례는 현재까지 10개월간 재발 및 전이가 없지만 추후 더 두고 보아야 할 것이다.

골육종에서 혈청 alkaline phosphatase가 증가하는 데³²⁾ Thorpe 등²³⁾⁴³⁾에 의하면 골육종 치료 때 alkaline phosphatase치의 변동은 병의 예후와 밀접한 관계가 있어서 낮으면 폐전이가 적게되고 높으면 폐전이가 많다고 한다.

McKenna 등(1966)²⁸⁾은 수술전 종양조직의 alkaline phosphatase의 측정치가 재발율과 비례한다고 하였으며 Rosen 등(1974)³⁷⁾은 혈청 alkaline phosphatase치로 항암제투여의 빈도(frequency)를 정한다고 하였다.

골육종에 대한 면역요법에 관하여는 현재 연구가 진행중이지만 Neff와 Erneking(1975)³¹⁾은 수술만 하는 경우와 수술과 면역요법을 병행하는 경우에 결과에는 특별한 차이가 없다고 하였다.

본 증례에서는 1례에서는 진단당시부터 현재까지 혈청 alkaline phosphatase의 변동은 정상범위이었다. 그러나 사망한 1례에서는 진단시에는 정상범위이었으나 점차 상승하여 절단수술 직전에는 최고치이었고 수술후 다시 하강하여 정상범위내에서 변동이 있었다.

2) Ewing 육종

1921년 James Ewing은 종래의 골육종과는 다른 악성골종양을 기술하였다. 그후 약 50년간은 수술적인 방법외에는 치료방법에 큰 변화가 없었다³⁶⁾.

1965년 Phillips와 Higinbotham은 4000rads 이상의 고전압조사(supervoltage irradiation)로 국소재발율이 감소되고 5년생존율을 증가시킬 수 있다고 하였고 1967년 Boyer는 대부분의 Ewing 육종을 방사선치료로 국소치료(local control)할 수 있다고 하였다³⁶⁾.

과거에 항암화학요법을 사용하기 전에는 수술 혹은

방사선요법 혹은 둘의 병합요법으로 5년생존율이 5—45%³⁵⁾, 또는 2년 이내에 75—85%가 전이한다는 구구한 결과가 보고되었다. 과거의 치료제로 보아 Ewing 육종은 일차적병소의 절제수술 후에도 6개월 이내에 90%가 재발 또는 전이하어 사망하였다³⁶⁾. Chan 등(1979)⁷⁾은 이러한 치료의 실패는 일차병소에 대한 치료가 불충분하기 보다는 조기에 이미 전신적으로 퍼진 미세병소를 제거하지 못하였기 때문이라고 하였다.

Ewing 육종을 효과적으로 치료할 수 있는 화학요법제의 발견은 1960년대 후반과 1970년대 초반에 시도되고 발달하게 되었다³⁶⁾. Suit(1975)⁴⁰⁾에 의하면 Ewing 육종의 치료는 방사선치료가 주된 역할을 한다고 하지만 효과적인 보조화학요법으로 전이의 예방, 일차병소에 대한 항암작용 및 진단당시 이미 존재하는 subclinical metastasis 등이 치료됨으로 5년 생존율이 50—60%까지도 이르게 되었다¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾²¹⁾³⁹⁾.

문헌상 Ewing 육종에 대한 단일 화학요법제로서는 BCNU(1,3-bis-2-chlorethyl-1-nitrosurea)¹²⁾ 혹은 D-actinomycin(actinomycin D, ANM), CYC 등이 사용되며 일시적인 효과는 있으나 단일제제의 사용으로는 재발이 많다고 하였다⁷⁾.

Fernandez 등(1968, 1974)¹¹⁾¹⁴⁾은 Ewing 육종을 방사선 요법만으로 치료하는 것 보다는 방사선 요법과 CYC 및 VCR을 사용한 항암요법을 병행하여 치료한 것이 결과가 더 좋다고 하였으며 Suit는 일차병소의 영구적 치유에 요하는 조사량은 4000 rads 이상이라고 하였다⁷⁾.

Marsa와 Johnson(1971)²⁷⁾은 Ewing 육종을 항암제로 치료할 때 중추신경계통으로 전이하는 것은 항암제가 혈액수액관문(blood brain barrier)으로 인하여 중추신경계통에는 약리학적인 작용이 미치지 못하기 때문이라고 하였다. 그리고 이들 중추신경계통에 대한 예방적 치료치로서는 VCR 및 CYC를 이용하여 경막내 화학요법(intrathecal chemotherapy)과 전뇌조사(whole brain irradiation)를 주장하였다.

Jaffe 등(1976, 1977)¹⁵⁾³³⁾은 전이된 Ewing 육종에는 VAC(VCR, ANM 및 CYC)와 방사선치료가 효과적인 치료방법이라고 하지만 Bacci 등(1978)³⁾은 방사선치료, 수술 및 VCR, ADM 및 CYC의 화학요법등 3가지를 병용하는 것이 방사선요법단독 혹은 이 3가지 중 어느 두 가지만을 사용한 것보다 재발 및 전이나 사망율이 적다고 하였다.

1976년 Rosen³⁶⁾은 Ewing 육종에 ANM, VCR, CYC 및 ADM의 4가지 화학요법제와 고전압 방사선요법 혹은 수술치료를 하여 79%가 37개월간 재발이나

전이 없었는다고 하였다. 방사선요법에 의한 연부조직의 과도한 손상(excessive devitalization)을 피하기 위하여 ANM 혹은 ADM 같은 방사선감작성(radiosensitizing)제제는 방사선요법 도중에는 피하여야 한다.³⁶⁾

방사선요법 후 재발율은 27—38%로 보고된 바 있으며 특히 저용량(low dose)의 방사선 요법에서는 30—50%의 높은 재발율이 보고 되었다.³⁵⁾ 그러나 Fernandez 등(1974)¹¹⁾은 방사선 조사량과 국소치유율과는 관계가 없으며 방사선요법만으로 치료하는 경우는 4000 rads 나 7000 rads 모두 재발율은 같다고 하였다.

본 증례에서는 골생검수술 후 1주일째부터 우측 대퇴부에 방사선치료를 시작하였다. 방사선조사는 1주에 4회씩 하고 매회 300 rads씩 총 8000 rads가 될 때까지 7주일간 하였다. 환자는 방사선 조사후 약 2개월째부터 우측 대퇴부 연부조직육종 및 위축이 발생하였으나 서서히 정상적으로 회복되었으며 약 15개월째에 대퇴골 과상부에 골위축으로 인한 병적골절이 발생하였으나 재발은 없었다.

현재까지 16개월간 ADM을 한 course에 90mg씩 방사선조사와 번갈아 가면서 6회 투여하였으며 폐진이는 없었다.

항암제는 약물의 작용못지 않게 부작용이 많은 약물이다. 다른 항암제로 치료받은 환자들에서는 소량의 ADM에도 신속히 중독되며 경미한 부작용으로서는 오심, 구토, 설사, 발열, 탈모, 정맥염 등이 나타난다.⁵⁾²⁹⁾ 탈모는 약 2~3개월간 지속되며⁴⁴⁾ 대량투여하면 Middleman 등(1971)²⁹⁾에 의하면 점막염, 골수억제, 심전도상 변화로는 조기심실박동(premature ventricular contraction), ST-T파 변화등이 나타나지만 심전도상의 변화는 가역성이며 축적작용에 조심하여야 한다.

골수억제에 의한 백혈구수와 혈소판치의 감소는 3일 과정의 투여 시작후 2주째에 나타나며 축적량이 적을 수록 현저하지 않고 백혈구수의 감소정도가 혈소판치의 감소정도 보다 크다고 보고 되었다.²⁹⁾

그러나 3주 정도의 간격으로 투여하면 축적작용에 의한 골수억제는 나타나지 않는다.²⁸⁾ ADM은 심근에 강한 독작용이 있으며 간독성 혹은 신독성은 없고⁵⁾, 심근에 대한 독성의 원인은 심장내 신경세포(intrinsic cardiac neuron)에 대한 손상에 기인된다.²⁹⁾ Wang 등(1971)³⁶⁾⁴⁴⁾은 ADM은 심근독성(myocardial toxicity)이 있으므로 총 사용량이 600mg/m²를 초과하면 않으며 심근에 이상이 있는 환자에게는 조기에 투여를 중단하여야 한다고 보고 하였다.

본 증례에서는 골육종 2례, Ewing 육종 1례에 대한 ADM의 투여결과 전례에서 일시적인 탈모가 있었으나 다른 중독증상이나 심전도상의 변화는 경미하였고 전례에서 백혈구의 감소가 일시적으로 있었다.

결 론

근래에 항암제 치료를 한 골육종 2례와 Ewing육종 1례를 보고하였다.

골육종 2례는 모두 절단술과 ADM을 투여하였으며 1례는 항암제 투여를 3회(3개월)만 계속하다 중단하여 10개월 후 골육종의 전이로 사망하였다. 그러나 항암제의 투여를 계속하고 있는 다른 예는 수술 후 10개월인 현재까지도 재발이나 전이 없이 의지를 사용하여 정상활동 중이다. Ewing육종환자는 방사선치료 및 ADM치료를 6회 받았으며 15개월 후 방사선치료에 기인한 골절이 발생하였으나 이를 치료중이며 Ewing육종의 재발이나 전이증상은 16개월까지도 없었다.

경험한 환자수가 적고 추적기간도 적으나 항암제의 적절한 치료는 골육종 및 Ewing육종의 재발과 전이를 예방치료하는데 유용할 것으로 사료하나 더 장기적인 관찰이 요할 것으로 사료된다.

—References—

- 1) Akahoshi, Y., Takeuchi, S., Chen, S., Nishimoto, T., Kikuike, A., Yonezawa, H., and Yamamuro, T.: The Results of Surgical Treatment Combined with Intra-arterial infusion of Anti-cancer Agents in Osteosarcoma, Clin. Orthop., 120 : 103, Oct. 1976.
- 2) Bacci, G., Campanacci, M., and Pagani, P.A.: Adjuvant Chemotherapy in the Treatment of Clinically Localized Ewing's sarcoma, J. Bone and Joint Surg., 60-B: 567, Nov. 1978.
- 3) Beattie, E.J., Martini, N., and Rosen, G.: The Management of Pulmonary Metastases in Children with Osteogenic Sarcoma with Surgical Resection Combined with Chemotherapy, Cancer, 35 : 618, March 1975.
- 4) Bonadonna, G., Monfardini, S., Lena, M.D., and Fossati-Bellani, F.: Clinical Evaluation of Adriamycin, A New Antitumor Antibiotic. Brit. Med. J., 3 : 503, Aug. 1969.

- 5) Bonadonna, G., Monfardini, S., Lena, M.D., Fossati-Bellani, F., and Beretta, G.: Phase I and Preliminary Phase II Evaluation of Adriamycin, *Cancer Research*, 30 : 2572, Oct. 1970.
- 6) Caseres, E., and Zaharia, M.: Massive Preoperative Radiation Therapy in the Treatment of Osteogenic Sarcoma, *Cancer*, 30 : 634, Sep. 1972.
- 7) Chan, R.C., Sutow, W.W., Lindberg, R.D., Samuels, M. L., Murray, J.A., and Johnston, D. A.: Management and Results of Localized Ewing's sarcoma, *Cancer*, 43 : 1001, March 1979.
- 8) Cortes, E.P., Holland, J.F., Wang, J.J., and Sinks, L.F.: Doxorubicin in Disseminated Osteosarcoma, *J.A.M.A.*, 221 : 1132, Sep. 1972.
- 9) Cortes, E.P., Holland, J.F., Wang, J.J., Sinks, L.F., Blom, J., Senn, H., Bank, A., and Glidewell, O.: Amputation and Adriamycin in Primary Osteosarcoma, *New England J. Med.*, 291 : 998, Nov. 1974.
- 10) Enneking, W.F., and Kagan, A.: The Implications of "Skip" Metastases in Osteosarcoma, *Clin. Orthop.*, 111 : 33, sep. 1975.
- 11) Fernandez, C.H., Lindberg, R.D., Sutow, W.W., and Samuels, M.L.: Localized Ewing's sarcoma-Treatment and Results, *Cancer*, 34 : 143, July 1974.
- 12) Freeman, A.I., Sachatello, C., Gaeta, J., Shah, N.K., Wang, J.J., and Sinks, L.F.: An Analysis of Ewing's Tumor in Children at Roswell Park Memorial Institute, *Cancer*, 29 : 1563, June 1972.
- 13) Hayles, A.B., Dahlin, D.C., and Coventry, M. B.: Osteogenic Sarcoma in Children, *J.A.M.A.*, 174 : 1174, Oct. 1960.
- 14) Hustu, H.O., Holton, C., James, D. Jr., and Pinkel, D.: Treatment of Ewing's Sarcoma with Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy, *J. Ped.*, 73 : 249, Aug. 1968.
- 15) Jaffe, N., and Watts, H.G.: Multidrug Chemotherapy in Primary Treatment of Osteosarcoma, *J. Bone Joint Surg.*, 58—A: 634, July 1976.
- 16) Jaffe, N., Frei, E.III, Traggis, D., and Bishop, Y.: Adjuvant Methotrexate and Citrovorum-Factor of Osteogenic Sarcoma, *New England J. Med.*, 291 : 994, Nov. 1974.
- 17) Jaffe, N.: Osteogenic Sarcoma, *Clin. Orthop.*, 120 : 95, Oct. 1976.
- 18) Jaffe, N., Traggis, D., Salian, S., and Cassidy, J.R.: Improved Outlook for Ewing's Sarcoma with Combination Chemotherapy (Vincristine, Actinomycin D and Cyclophamide) and Radiation Therapy, *Cancer*, 38 : 1925, Nov. 1976.
- 19) Jeffree, G.M., Price, C.H.G., and Sissons, H. A.: The Metastatic Patterns of Osteosarcoma, *Br. J. Cancer*, 32 : 87, March 1975.
- 20) Jenkin, R.D. T., Allt, W.E. C., and Fitzpatrick, P.J.: Osteosarcoma, *Cancer*, 30 : 393, Aug. 1972.
- 21) Johnson, R.E., Senyszyn, J.J., Rabson, A. S., and Peterson, K.A.: Treatment of Ewing's Sarcoma with Local Irradiation and Systemic Chemotherapy, *Radiology*, 95 : 195, April 1970.
- 22) Krishan, A., and Frei, E. III: Effect of Adriamycin on the Cell Cycle Traverse and Kinetics of Cultured Human Lymphoblasts, *Cancer Research*, 36 : 143, Jan. 1976.
- 23) Levine, A. M., and Rosenberg, S.A.: Alkaline Phosphatase Levels in Osteosarcoma Tissue are Related to Prognosis, *Cancer*, 44 : 2291, Dec. 1979.
- 24) Lewis, R. J., and Lotz, M.J.: Medullary Extension of Osteosarcoma, *Cancer*, 33 : 371, Feb. 1974.
- 25) Malpas, J. S.: Advances in the Treatment of Osteogenic Sarcoma, *Editorials and Annotations, J. Bone and Joint Surg.*, 57—B : 267, Aug. 1975.
- 26) Marcove, R. C., Mike, V., Hajek, J. V., Levin, A. G., and Hutter, R.V.P.: Osteogenic Sarcoma under the Age of Twenty-one, *J. Bone and Joint Surg.*, 52—A : 411, April 1970.
- 27) Marsa, G. W., and Johnson, R.E.: Altered Pattern of Metastasis Following Treatment of Ewing's Sarcoma with Radiotherapy and Adjuvant Chemotherapy, *Cancer*, 27 : 1051, May 1971.
- 28) McKenna, R.J., Schwinn, C.P., Soong, K.Y., and Higinbotham, N.L.: Sarcomata of the Ost-

- eogenic Series, *J. Bone Joint Surg.*, 48—A : 1, Jan. 1966.
- 29) Middleman, E., Luce, J., and Frei, E. III: Clinical Trials with Adriamycin, *Cancer*, 28 : 844, Oct. 1971.
 - 30) Mosende, C., Gutierrez, M., Caparros, B., and Rosen, C.: Combination Chemotherapy with Bleomycin, Cyclophosphamide and Dactinomycin for the Treatment of Osteogenic Sarcoma, *Cancer*, 40 : 2779, Dec. 1977.
 - 31) Neff, J.R., and Enneking, W.F.: Adoptive Immunotherapy in Primary Osteosarcoma, *J. Bone Joint Surg.*, 57—A : 145, March 1975.
 - 32) Ohno, T., Abe, M., Tateishi, A., Kako, K., Miki, H., Sekine, K., Ueyama, H., Hasegawa, O., and Obara, K.: Osteogenic Sarcoma, *J. Bone Joint Surg.*, 57—A : 397, April 1975.
 - 33) Perez, C.A., Razek, A., Tefft, M., Nesbit, M., Burgert, O. Jr., Kissane, J., Vieltie, T., and Gehan, E.A.: Analysis of Local Tumor Control in Ewing's Sarcoma, *Cancer*, 40 : 2864, Dec. 1977.
 - 34) Price, C.H.G., Zhuber, K., Salzer-Kuntschik, M., Salzer, M., Willert, H.G., Immenkamp, M., Groh, P., Matezovsky, Z., and Kely, W.: Osteosarcoma in Children, *J. Bone Joint Surg.*, 57—B : 341, Aug. 1975.
 - 35) Pritchard, D.J., Dahline, R.T., Taylor, W.F., and Beabout, J.W.: Ewing's Sarcoma, *J. Bone Joint Surg.*, 57—A : 10, Jan. 1975.
 - 36) Rosen, G.: Management of Malignant Bone Tumors in Children and Adolescents, *Ped. Clin. North Am.*, 23 : 183, Feb. 1976.
 - 37) Rosen, G., Suwansirikul, S., Kwon, C., Tan, C., Wu, S.J., Beattie, E.J., and Murray, M.L.: High-dose Methotrexate with Citrovorum Factor Rescue and Adriamycin in Childhood Osteogenic Sarcoma, *Cancer*, 33 : 1151, April 1974.
 - 38) Rosen, G., Tefft, M., Martinez, A., Cham, W., and Murphy, M.L.: Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in the Treatment of Metastatic Osteogenic Sarcoma, *Cancer*, 35 : 622, March 1975.
 - 39) Schabel, F.M. Jr.: Concepts for Systemic Treatment of Micrometastases, *Cancer*, 35 : 15, Jan. 1975.
 - 40) Suit, H.D.: Role of Therapeutic Radiology in Cancer of Bone, *Cancer*, 35 : 930, March 1975.
 - 41) Sutow, W. W., Gehan, E.A., Vieltie, T.J., Frias, A.E., and Dymont, P.G.: Multidrug Chemotherapy in Primary Treatment of Osteosarcoma, *J. Bone and Joint Surg.*, 58—A : 629, July 1976.
 - 42) Sutow, W.W., Sullivan, M.P., Fernbach, D.J., Cangir, A., and George, S.L.: Adjuvant Chemotherapy in Primary Treatment of Osteogenic Sarcoma, *Cancer*, 36 : 1598, Nov. 1975.
 - 43) Thorpe, W.P., Reilly, J.J., and Rosenberg, S.A.: Prognostic Significance of Alkaline Phosphatase Measurements in Patients with Osteogenic Sarcoma Receiving Chemotherapy, *Cancer*, 43 : 2178, June 1979.
 - 44) Wang, J.J., Cortes, E., Sinks, L.F., and Holland, J.F.: Therapeutic Effect and Toxicity of Adriamycin in Patients with Neoplastic Disease, *Cancer*, 28 : 837, Oct. 1971.