

골육종의 예후인자

원자력병원 정형외과

전대근 · 이종석 · 김석준 · 양현석 · 이수용

-Abstract-

Prognostic factors in Osteosarcoma

Dae-Geun Jeon, Jong-Seok Lee, Sug-Jun Kim, Hyun-Seok Yang, Soo-Yong Lee

Department of Orthopedic Surgery, Korea Cancer Center Hospital

Osteosarcoma is the most common primary bony malignancy and its survivorship has been progressed markedly through refined chemotherapy and surgery. But still there are many non-responders and analysis of prognostic factors may be helpful for them. Two hundred and sixty-six patients were enlisted between Mar. 1985 and Sep. 1994. Among them our inclusion criteria were: 1) primary, non-metastatic classical osteosarcoma 2) extremity in location 3) no prior treatment at other institute and completed neoadjuvant chemotherapy and surgery according to our protocol. One hundred and eleven cases were eligible. Analyzed factors were: age, sex, location, tumor size, and pathologic response. Statistical methods were log-rank test for univariate and Cox's test for multivariate analysis. Male to female ratio was 69:42 with an average age of 17.2 years. Locations of tumor were distal femur 59, proximal tibia 29, and proximal humerus 8. Tumor size were measured by its maximal diameter and 48 cases were above 10cm and 47 cases were below 10cm. For pathologic response, 57 cases showed more than 90% and 54 cases were less than that. Limb salvage procedure was 101 cases and amputation was 10 cases and their local recurrence rate were 3.6%. Average follow-up period was 24(9-78.2) months and their final status was CDF 86, AWD 8, NED 5, and DOD 12 cases. In univariate study: type of operation($p=0.005$), tumor size($p=0.005$), and pathologic response($p=0.02$) were significant variables. Pathologic response($p=0.03$) and type of operation($p=0.01$) were meaningful prognostic factors on multivariate analysis. But the latter result was interpreted as a bias, so pathologic response remained as a sole meaningful prognostic factor. More aggressive chemotherapy will be needed to

* 통신저자 : 전 대 근
서울특별시 노원구 공릉2동 215-4
원자력병원 정형외과

improve the survival.

Key Words : Osteosarcoma, Survival, Prognostic Factor

서 론

골육종의 예후인자를 분석하여 치료율을 높이려는 시도는 화학요법이 시작되기 이전부터 있어 왔으나 단일기관 연구는 방법론적인 차이, 적은 증례 숫자, 불충분한 추시 등의 이유로 비교하기 어렵거나 결과의 해석이 어려웠으며 여러기관 간의 연구는 기관간의 치료방침의 차이로 예후에 혼란이 오는 문제점이 있었다. 그러나 골육종은 비교적 빈도가 낮으므로 이 병에 대한 분석을 효율적으로 진행시킬 수 있으려면 몇개의 전문 치료기관으로 환자를 분류할 필요가 있을 것으로 생각된다. 현재 가능한 예후인자로써는 연령, 성별, 병소의 위치, 종양의 크기, 증상기간, 조직학적 유형, 종양의 악성도 및 병기, 병리학적인 반응도, 화학요법의 종류 등이 있다. 본논문은 단일기관에서 치료한 111례의 골육종의 장기적 생존율을 평가하고, 예후인자를 확인하며, 이 인자가 생존율에 미치는 영향의 정도를 평가하기 위하여 문헌고찰과 함께 분석 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1988년 10월부터 1994년 9월까지 본원에 등록된 195례의 골육종 환자 중 1)타 기관에서 수술을 시행한 예, 2)본원의 방침대로 치료를 끝내지 못한 예, 3) 두경부나 골반등 사지 이외에서 발생한 예, 4)속발성 및 골외성 골육종, 5)초진시 전이가 있었던 84례를 제외한 111례를 대상으로 하였다.

1)임상적 병기결정

초진시 기본검사로 환부 단순방사선 촬영, 폐 전산화 단층촬영, 전신 골주사, 환부 전산화 단층촬영이나 자기공명영상(1991년 이후), 및 술전화학요법에 필요한 검사를 시행하였다. 병기는 Enneking의 기준을⁴⁾ 따랐으며 본 연구는 Stage IA, IB, III가 제외되었다.

2)화학요법

1987년 6월부터 1989년 12월까지는 술전 화학요법으로 경동맥 cisplatin(CDDP) 및 정맥내 adriamycin(ADR)를 술전에, 술후는 tailoring 없이 같은 약제를 투여하였다. 1989년 12월부터는 Rosen의 T10을 일부 변형하여 술전에 Methotrexate(MTX, 8-12gm/m²)를 1주 간격으로 2회 투여하고 1주후에 다시ADR(30mg/m², 2일간)과 동맥내 CDDP(100mg/m³)를 투여하는 것을 1주기로 하여 2주기를 시행하고 수술하였다. 술후에 병리학적인 반응도는 Huvos의⁷⁾ 기준을 따랐으며 우수군은(Grade 3,4) 술전과 같은 방법으로 4주기를 시행하였고 비우수군은(Grade 1,2) MTX를 빼고 bleomycin, cyclophosphamide, Actinomycin-D(BCD)나 Ifosfamide를 추가하여 4-6주기를 시행하였다. 본원에서 병리학적인 반응도를 판독하기 시작한 것은 1988년 10월부터이므로 본재료는 그이후 증례만이 포함되었다. 화학요법은 각 환자의 반응정도와 부작용에 따라 조절하였으므로 본재료의 일부분은 계획과 다르게 시행되었다. 추시중 폐전이한 경우는 신환과 같이 전이병소를 제거하기 전 및 후에 복합화학요법을 시행하였다.

3)수술적 요법

사지보존술이나 절단술의 선택 기준은 신경 및 혈관의 침범여부, 병적골절의 유무, 생검부위의 감염등을 고려하였다. 병적 골절은 5례였으며 골절이 있더라도 술전 화학요법에 잘 반응하고 골유합이 얻어진다면 사지보존술을 시행하였다. 성장이 끝나지 않은 소아의 경우에도 1례를 제외하고는 추후에 예상되는 하지부동 때문에 절단술이나 절단 후 재접합술을 선택하지는 않았다.

4)추시

화학요법이 끝난 후 첫 2년동안은 매달 흉부 및 환부 단순방사선사진, 혈청 GOT, GPT, LDH, ALP를 측정하였으며 전신 골주사와 흉부 전산화

단층촬영은 3개월마다 병행하였다. 그후 2년동안은 같은 검사를 3개월마다, 다음 1년은 6개월마다, 5년 이후에는 1년에 한번씩 시행하였다.

5) 통계학적 분석

생존율 계산은 Kaplan-Meier법을⁸⁾, 단변수 분석은 log-rank법을, 다변수 분석은 Cox의 proportional hazard법을⁹⁾ 사용하였다. 추시 시작점은 치료시작일을 기준으로, 화학요법의 부작용으로 사망한 환자는 그 시점에서 질병으로 인한 사망으로 간주하였다.

단변수 분석항목은 연령, 성별, 병소의 위치, 종양의 크기, 증상 기간, 조직학적 유형, 종양의 악성도 및 병기, 병리학적 반응도, 수술의 종류, 화학요법의 종류 중 증상기간과 종양의 악성도 및 병기를 제외한 항목을 분석하였다. 연령, 종양의 크기, 조직학적 반응도는 기준점을 여러가지로 나누어서 비교하였으며 종양의 크기는 MRI나 CT에서 최대직경을 기준으로하였다. 증상기간은 분석자료의 신뢰도가 낮은 이유로, 악성도 및 병기는 본재료가 모두 Stage II인 관계로 제외하였다.

결 과

1) 환자의 특성

남자가 69명 여자가 42명이었으며 평균연령은 17.2세(7-44)였다. 병소의 위치는 원위대퇴골이 58례, 근위 경골이 29례, 상완골 근위부가 8례, 근위 대퇴골이 3례, 근위비골이 7례, 원위 경골이 2례, 대퇴골 간부가 2례, 경골 간부가 1례, 원위 요골이 1례였다. 111례중 Stage IIA는 5례였다.

2) 수술적 치료

절단술이 10례 사지보존술이 101례였다. 절단 후 재접합술(Van Nes rotationplasty)을 1례 시행하였으나 수술 2일만에 원위부 괴사가 발생하여 절단하였으므로 절단술로 간주하였다. 사지보존술은 단순 광범위 절제술이 6례, 관절성형술이 39례, 골시멘트와 골수강내 고정물을 이용한 관절 유합술이 49례, 분절절제술후 골시멘트 및 내고정물로 재건한 것이 3례, 열처리한 자가골 재삽입술이 3례, 절제후 생비골 이식술이 1례였다. 절제연은 광범위 이상이

101례, 변연부 절제술이 10례였다. 조직학적 분류는 골모세포종이 101례, 연골모세포종이 6례, 섬유모세포종이 3례, 거대세포종이 1례였다.

3) 화학요법 및 방사선 요법

111례 모두가 술전 및 술후 화학요법을 받았으며 MTX를 위주로한 것이 82례, ADR과 CDDP를 위주로 한 것이 18례였다. 11례에서 병리학적 반응도를 높일 목적으로 술전에 Ifosfamide를 시도하였으나 임상적 반응이 좋지않아 1주기만 사용하고 T10으로 치환하였다. 술전 동맥내 CDDP 치료시 caffeine을 병용하면 병리학적 반응도가 높아 진다는 보고가 있어 12례를 시험적으로 투여하였으나 차이점을 발견하지 못하여 중지하였다. 술후 화학요법도중 생긴 만성 간기능 저하 2례, 심근손상 1례, 신부전증 1례는 계획대로 화학요법을 마치지 못하였으나 2/3이상은 시행하였으므로 본 재료가 포함시켰다. 수술시 원위 절제연에서 종양세포가 확인된 2례, 국소재발하여 절제한 1례, 간기능 저하로 술후 화학요법이 불가능 하였던 1례에서 방사선 치료를 추가하였다.

4) 병리학적 반응도

111례 모두에서 병리학적 반응도를 검사하였으며 Grade I이 18례, Grade II가 36례, Grade III가 37례, Grade IV가 20례였다. Grade III, IV를 우수반응군으로 I, II를 비반응군으로 나누었을 때 6년 지속적 무병생존율은 74.0%, 48.8%이었으며 ($p = 0.02$) 의미있는 차이가 있었다.

5) 합병증

가) 수술에 관련된 것

수술적 치료가 필요하였던 중요한 합병증으로는 국소재발이 3례였으며 2례는 원발병소가 경골 근위부로 술후 각각 15, 18개월에 재발하여 국소절제술 및 절제술을 시행하였으나 결국 술후 24, 28개월에 폐전이로 사망하였으며 나머지 1례는 상완골 근위부에 국소재발과 폐전이 병발하여 국소 및 폐전이 절제술후 현재는 질병의 증거가 없는 상태이다. 골수강 내고정물의 파괴가 4례로 각각 술후 12, 18, 24, 25개월에 발생하였으며 마지막 1례는 교통사고로 인한 것이었다. 4례중 3례는 다른 골수강 내고정

물로 치환하였고, 나머지 1례는 종양 인공관절로 대체하였다.

심부감염이 7례였으며 그중 2례는 내고정물 제거 및 항생제를 섞은 골시멘트로 대체하여 증상 소실되었으나 1례는 결국 슬관절상부 절단술을 시행하였다. 나머지 4례중 3례는 평균 2회의 변연 절제술로 치유되었으나 나머지 1례는 다시 재발하여 치료중이다.

절제후 재접합술(Van Nes) 및 종양인공관절 대체술후 혈전으로 원위부 괴사가 2례 발생하여 각각 슬상부 및 하부 절단술을 시행하였다.

내고정물의 해리가 4례였으며 3례는 나사못으로 1례는 Y형 금속판으로 고정하였다. 2례의 불유합은 골이식술로 치유되었다. 골절이 2례(이식한 비골 및 광범위 절제한 경골) 있었으며 비골은 보존적요법으로 경골은 비골이식술로 골유합을 얻을 수 있었다.

창상 괴사, 혈종, 비골신경 마비가 각각 2례씩 발생하였으나 모두 보존적요법으로 치유되었다. 그외 나사못 파괴가 4례 있었으나 임상적인 증상은 없었다. 수술적 치료를 요했던 합병증은 22례(19.8%)

였으며 국소재발율은 3례(2.7%)로 모두 사지보존술을 시행한 환자였다.

나) 화학요법에 관련된 것

화학요법의 부작용은 총 17례였으며(15.3%) 사망이 2례, ADR에 의한 심근손상이 1례, CDDP에 의한 신손상이 3례, 백혈구가 100개이하 혈소판이 20000개 이하인 심각한 골수기능 저하에 빠졌던 것이 5례(이중 1례는 종양 인공관절에 이차적인 감염이 발생하여 슬관절 유합술로 치환하였다), 술전 동맥내 화학요법에 의한 조직괴사가 3례, 좌골 신경마비가 1례, 만성 간기능저하가 2례였다.

6) 생존율

추시기간은 평균 24개월(9-78.2)이었으며 최종추시상 지속적 무병생존이 86례, 유병생존이 8례, 질병의 증거가 없는 것이 5례, 질병으로 인한 사망이 12례였다. 111례 전체의 6년 실질 생존율은 75.8% 이었고 지속적 무병생존율은 59.2%였다(Fig. 1) 단 변수 분석시 종양의 크기, 병리학적 반응도, 수술방

법이 의미있는 인자였다(Table 1). 종양의 크기는 10cm를 기준으로 나누었을 때 유의하였다(Fig. 2). 수술방법은 사지보존술이 절단술에 비해 유의하였다(Fig. 3). 병리학적 반응도는 90%를 기준으로 나누었을 때 ($p=0.02$)와 95%를 기준으로 하였을 때 ($p=0.007$)로 모두 의미있었으나 95%에서 매우 유의하였다(Fig. 4).

성별, 나이, 원발병소의 위치, 화학요법의 종류, 조직학적 분류는 모두 통계적으로 의미가 없었다(Table 1).

Cox proportional hazard model로 종양의 크기, 수술방법, 병리학적 반응정도를 SPSS 통계 프로그램으로 분석하였다. 종양의 크기는 유의성이 없었다(비교위험도:1.02, $p=0.44$). 수술방법은 유의하였다(비교위험도:0.29, $p=0.01$). 병리학적 반응정도 역시 유의하였다(비교위험도:0.39,

Table 1. Estimate of Prognostic Factors

	No.of Pt.	Survival(%)	P-value
Male	69	58	0.11
Female		42	63
Age <15	51	53.2	0.48
>15	60	65.1	
<20	86	49.7	0.21
>20	25	62.2	
Location			
distal femur	58	54.2	0.3
proximal tibia	29	63.3	
proximal humerus	8	62.5	
Size <10cm	47	83.2	0.005
>10cm	48	41.4	
Type of operation			
Limb salvage	101	68.6	0.005
Amputation	10	19.0	
Type of chemotherapy			
MTX based	92	53.1	0.13
ADR-CDDP based	18	82.2	
Tumor necrosis			
<90	54	48.8	0.02
>90	57	74.0	
<95	70	41.2	0.007
>95	41	87.5	

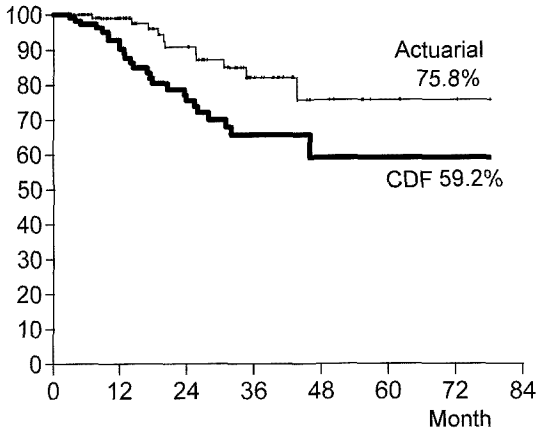


Fig. 1. Kaplan-Meier plots showing actuarial and continuous disease free survival.

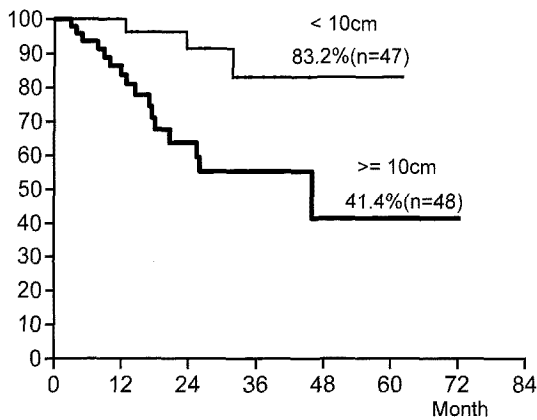


Fig. 2. There was significant difference in survival between two size groups(p=0.005).

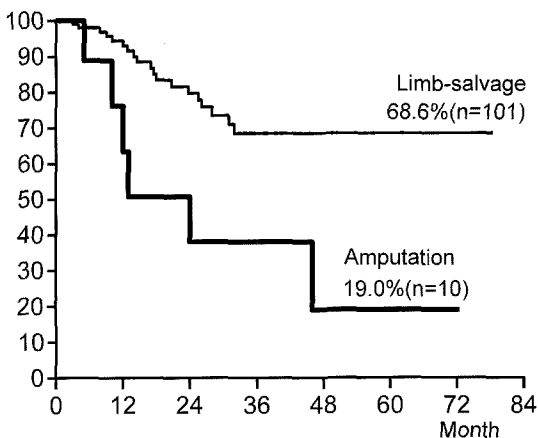


Fig. 3. There was significant difference in survival between two types of operation(p=0.005).

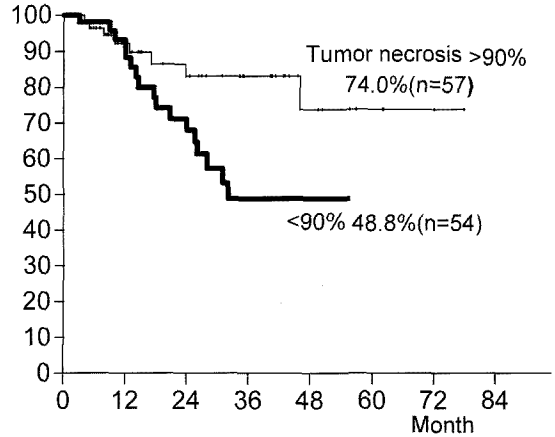


Fig. 4. Kaplan-Meier plots showing survivorship according to the pathologic response. There was significant difference between two groups(p=0.02).

p=0.03). 즉 90%이상 괴사를 얻은 군에서 사망이나 재발율이 0.39배로 낮아지는 결과를 얻었다.

7) 원격전이 및 치료

전이가 있었던 24례중 폐전이가 21례, 골전이가 3례였다. 골전이 장소는 흉추, 골반골, 경골이었다. 평균 전이기간은 치료시작후 17.8개월(3-25.5)이었다. 폐전이병소 절제술을 21례중 7례에서 시행하였으며 2례는 사망하였고 5례는 질병의 증거 없이 생존중이다.

고 찰

골육종의 예후인자에 대한 여러 연구가 증거가 적거나, 치료방침이 다른 연구기관간에 시행한 것이거나, 단일 기관일지라도 치료에 관계된 변수인 화학요법이나 수술기준이 상이하여 결과 분석에 어려움이 있다. 본 논문은 그러한 변수는 제거된 것으로 생각하나 평균 추시기간(24개월)이 짧아 예후를충분히 반영했다고 이야기 하기에는 부족한 점과 후향적 연구인 점이 문제점으로 생각된다.

111례의 Stage II 골육종을 분석하여 75.8%의 6년 실질 생존율을 59.2%의 지속적 무병생존율을 얻었으며 이는 평소 저자들의 치료경험과 일치한다. 외국의 보고는^{5,6,10,14)} 5년 무병생존율이 38%에서 70%로 편차가 크편이나 본원과 비슷한 화학요법을

사용한 Glasser 등의⁵⁾ 5년, 10년 실질/지속적 무병 생존율은 77/70, 73/69%였다. 이 결과는 매우 높은 수준이며 첫 2년 정도 이후에는 전이나 국소재발이 아주 적었던 것으로 생각되는 바 본원의 증례도 평균 추시기간이 길어졌을 때 비슷한 결과를 얻을 수 있을지는 의문이다.

본원에서 분석한 예후인자는, 1)연령, 2)성별, 3)원발병소의 위치, 4)종양의 크기, 5)수술 방법, 6)병리학적 반응도, 7)화학요법의 종류 7항목이다.

연령은 본논문에서 10, 15, 20세를 기준으로 분석하여 유의성이 없었으나 본재료가 전연령에 걸쳐 정규분포를 하지 않았으므로 10세이하나 60세이상과 같은 극단에서도 그런지는 알 수 없다(Fig. 5).

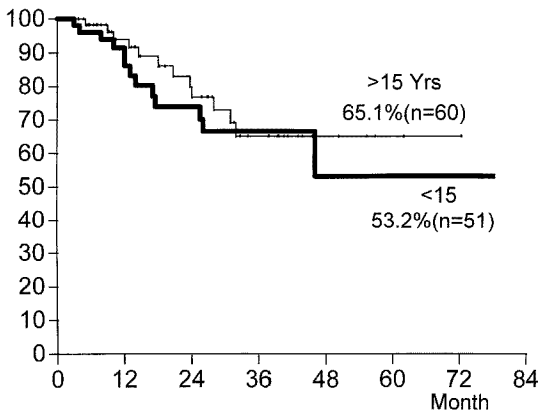


Fig. 5. The two age groups showed no difference in survival(p=0.48).

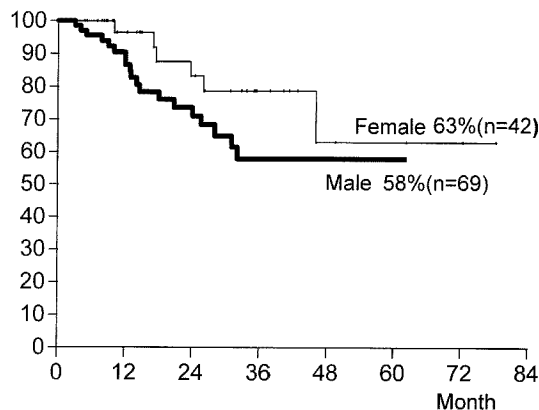


Fig. 6. There was no difference in survival between both sex(p=0.11).

Spanier는¹¹⁾ 10세이하가 좋다고 하였으나 다변수 분석에서는 의의가 없어 현재로는 연령은 의의가 없는 것으로 생각된다.

성별에 따른 결과에서 Goorin⁶⁾, Petrelli 등이¹⁰⁾ 단변수 분석에서 의미 있다고 하였으나 다변수 분석으로도 의미 있었던 것은 Petrelli 논문 뿐이었고 본원의 결과는 단변수 분석에서도 의미 없었으므로 현재로는 의미있는 인자는 아닌 것으로 생각된다(Fig. 6).

원발병소는 연구에 따라 결과가 다른데 Link는⁹⁾ 근위경골이 좋다고 하였고, Glasser와⁵⁾ Goorin은⁶⁾ 각각 대퇴골과 상완골 근위부가 다른 부위에 비해 나쁘며 특히 Glasser는 근위대퇴골에서 국소재발율이 높다고 하였다. 그러나 Goorin의 결과만이 상완골 근위부와 다른 부위들과의 비교에서 3년까지의 지속적 무병생존율에 다변수 분석상 유의한 인자였다. 본원의 결과는 어떤 조합에서도 유의하지 않았다(Fig. 7).

종양의 크기는 단변수 분석상 Spanier¹¹⁾, Raymond¹²⁾, Link⁹⁾, Wuisman 등이¹⁴⁾ 의미있다고 보고하였으나 다변수 분석으로는 Petrelli¹⁰⁾ 등만이 의미 있다고 하였다. 종양크기에 대한 분석 기준은 5, 10, 15cm 등으로 다양하나 이렇게 나누는 임상적 근거는 명확하지 않다. 저자들은 15cm에서는 의미가 없었으나 10cm 기준으로는 매우 유의하였다. 10cm이하가 예후가 좋은 데 대한 가능한 이유는 종양의 크기가 10cm 이상일 때는 임상적으로 Spanier의 병기분류 E6에 해당하지 않는가 하

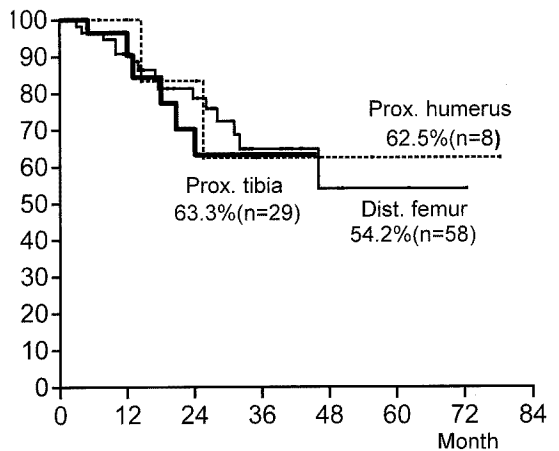


Fig. 7. The location of primary tumor showed no difference in survivorship(p=0.3).

는 것이다. 그러나 조직학적 반응도가 포함된 다변수 분석에서는 의미가 없었다. 동물의 골육종에서 Adriamycin에 의한 종양괴사와 종양크기가 반비례하였다는 실험이¹¹⁾ 사람에서도 적용될 수 있으나 조직학적 반응도 때문에 의미가 없어지는 것으로 생각된다. 결국 종양의 크기가 크면 화학요법에 덜 반응할 가능성은 높아지나 크기가 크더라도 약제에 감수성이 높으면 조직학적 반응도도 높아지므로 크기 자체는 반응도의 종속변수로 작용하는 것으로 생각된다.

수술방법은 술식자체가 생존율에 영향을 주지 않아야 한다는 것은 이미 검증된 사실이며 본원에서 사지보존술식이 예후가 좋게 나타난 것은 술식에 무작위화가 이루어져 있지 않은 점과 동일하게 술전화학요법을 시작했음에도 종양이 약제에 반응하지 않아 결국 절단술을 하게된 증례만 선택되어 이런 결과가 나타난 것으로 생각된다.

병리학적 반응도는 Davis³⁾, Raymond, Glasser 등도 90%를 기준으로 다변수 분석에서 의미가 있다고 하였다. 이것은 본원의 결과와도 일치하며 현재 가장 믿을 수 있는 예후인자이나 문제점은 종양괴사 정도를 판정 방법의 표준화 및 병리의사의 오차범위를 어느정도까지 감안해야 하는 가이다.

본 재료의 판정방법에 있어 첫 10례는 종양에서 색깔부위별로 여러장의 표본을 만들어서 전체를 대표한다고 하기 힘들었으나 그 이후에는 구획으로 나누어 각각을 판정한후 전체의 평균을 산출하여 정확도를 높였다. 그러나 저자들은 89와 90, 91% 사이에 단순한 숫자상의 의미외에 어떤 차이가 존재한다고 이야기하기 힘들며 95% 이상이 되어야 진정으로 우수반응군이라고 생각한다. 본재료에서도 95% 이상에서 매우 유의하여 ($p=0.007$) 추시기간이 길어지면 다시 분석할 예정이다. 또한 90%이하 반응군은 술후에 화학요법을 바꾸었으므로 군내에서도 생존율에 차이가 나는 기준이 있을 것으로 생각하여 분석하였으나 어떤 기준점에서도 유의하지 않았다. 현재로는 이것이 무작위화에 의한 분석이 아니라 단정하기 힘들나 화학요법을 바꾼다고 생존율이 변화하지는 않는 것으로 생각된다.

화학요법의 종류에 따라 종양괴사 정도가 달라지는 가는 충분한 증례숫자 및 추시기간이 있어야 가능하며 본원에서는 병리학적 반응정도를 높일 목적으로 술전에 Ifosfamide를 추가한 치료를 11례, 동

맥내 cisplatin 치료시 대량의 caffeine(1.5-2g/m²) 투여를 12례에서 시험적으로 사용하였으나 그다지 좋은 성적을 얻지 못하였다. 이것은 모집단이 적은 이유도 있을 것이며 앞으로는 여러 치료기관 간의 공동연구가 필수적일 것으로 생각된다.

나머지 인자중 증상기간, 조직학적 아분류, 병적 골질의 유무, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase는 증례가 너무적어 분석에 의미가 없거나 계량화하기 힘들어 분석하지 않았으나 Taylor는¹³⁾ 증상이 경미하여 1년 정도 경과 후에 치료를 시작한 환자의 생존율이 높다고 하였다

또한 국소재발 자체는 예후인자로는 생각되지 않으나 국소재발한 증례의 예후는 불량하며 폐전이 가 병발하는 경우가 많다. 그러므로 임상적으로 반응이 좋다 하더라도 기능적 결과를 높이기 위하여 절제연을 타협하여서는 안될 것이며 일단 재발이나 전이가 발생하더라도 원점으로 돌아가 술전 및 술후 화학요법을 다시 시행하는 적극적인 치료를 통하여 이런 환자들의 생존율을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

원자력병원 정형외과에서는 1988년 10월부터 1994년 9월까지 술전 및 술후 화학요법을 시행한 골육종 111례를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

단변수 분석상 종양의 크기, 수술방법, 병리학적 반응도가 유의하였다. 다변수 분석에서는 수술방법, 병리학적 반응도가 유의하였으나 통계적 해석상 수술방법은 편견이 있는 결과이므로 병리학적 반응도만이 골육종의 예후인자로 분석되었다.

REFERENCES

- 1) Bell RS, Roth YF and Gebhardt MC : Timing of chemotherapy and surgery in a murine osteosarcoma model. *Cancer Res*, 48:5533-5538, 1988.
- 2) Cox DR : Regression models and life tables(with discussion) *J R Stat Soc* 34:187-220, 1972.
- 3) Davis AM, Bell RS and Goodwin PJ : Prognostic factors in osteosarcoma: A critical review. *J Clin Oncol*, 12:423-431, 1994.
- 4) Enneking WF : A system of grading musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop*, 204:9-24, 1986.

- 5) Glasser DB, Lane JM and Huvos AG : Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. *Cancer*, 69:698-708, 1992.
- 6) Goorin AM, Perez-Atayde A and Gebhardt M : Weekly high-dose methotrexate and doxorubicin for osteosarcoma : The Dana-Farber Cancer Institute/The Children's Hospital-Study III. *J Clin Oncol*, 5:1178-1184, 1987.
- 7) Huvos AG, Rosen G and Marcove RC : Primary osteogenic sarcoma: Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med*, 101:14-18, 1977.
- 8) Kaplan EL and Meier R : Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Assn*, 53:457-481, 1958.
- 9) Link MP, Goorin AM and Horowitz M : Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop*, 270:8-14, 1991.
- 10) Petrelli AS, Gentil FC and Epelman S : Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*, 68:733-737, 1991.
- 11) Spanier SS, Shuster JJ and VanderGriend RA : The effect of local extent of tumor on prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg*, 72-A:643-654, 1990.
- 12) Raymond AK, Chawla SP and Carrasco CH : Osteosarcoma chemotherapy effect: A prognostic factor. *Semin Diagn Pathol*, 4:212-236, 1987.
- 13) Taylor WF, Ivins JC and Unni KK : Prognostic variables in osteosarcoma: A multiinstitutional study. *J Natl Cancer Inst* 81:21-30, 1989.
- 14) Wuisman P, Enneking WF and Roesner A : Local growth and the prognosis of osteosarcoma. *Int Orthopaed*, 16:55-58, 1992.