대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Vol. 5, No. 1, March, 1999

골격외 Ewing 육종
- 4예 보고 -

가톨릭대학교 의과대학 정형외과 종양연구회

이승구 · 강용구 · 송석환 · 박원종 · 임일재

- Abstract -

Extraskeletal Ewing Sarcoma
– Report of Four Cases –

Seung-Koo Rhee, M.D.*, Yong-Koo Kang, M.D., Seok-Whan Song, M.D., Won-Jong Park, M.D., Il-Jae Ihm, M.D.

Division of Tumor Study, Department of Orthopaedic Surgery, St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Recently we experienced four cases of soft tissue Ewing sarcoma, developed in the calf muscles in two cases, and one case each in the foot and suprascapular region. We also found that the clinical course in all cases was rather rapid, because of local recurrence and metastatic lesions developing within a few months, followed by the patients' death in about 2 years after the primary tumor was excised. These cases were improperly treated initially as some kind of benign soft tissue tumor. The delay led to missed early accurate diagnosis and was thought to be one of the main causes for the rapid local recurrence and metastasis after tumor excision. The pulmonary metastasis was the most common cause of death.

Key Words : Extraskeletal Ewing sarcoma

서 론

유잉육종은 미분화된 소형 원형의 세포육종으로 흔히 장관골의 골간부 골수강내에서 발생하는 원발성 악성 골종양으로, 1866년 Lucke가 처음 보고하였고, 이후 1921년 James Ewing이 골내 발생한 endothelioma라 명명한 이래 1929년부터 그의 이름을 붙여 유잉육종이라 알려져 왔으며, 일차 악성 골종양 중 6-10%로서 다발성 골수종, 골육종과 연

※통신저자 : 이 승 구
서울특별시 영등포구 여의도동 62
가톨릭대학교 의과대학 성모병원 정형외과
Tel : 02) 3779-1192, Fax : 02) 783-0252

* 본 논문의 요지는 1998년 추계 대한골관절종양학회에서 구연되었음.

골육종에 이어 네 번째 흔한 일차 악성 골종양이다. 20세 전후에 흔하여 30세 이후의 연령군에서는 드물며, 남자에 1.5-2배 호발하며, 흑인에서는 드물다고 알려져 있다[4,8]. 골격외 유잉육종의 보고는 1967년 Dahlin 이래, 1975년 Angervall과 Enzinger[5]가 39예의 많은 수를 보고한 이래 국내[1-3,7] 및 국외[10-12,16]에서 간헐적으로 보고되어 왔다. 저자들은 1985년 이래 4례의 골격외 유잉육종을 치험하여 평균 28개월 추적 관찰중 모두 사망하였기에, 골격외 유잉육종이 골내 유잉육종과의 임상결과나 예후에 차이점이 있는지, 또 초기 단순방사선촬영상 골격 변화가 없어 단순한 양성 연부종양으로 오진하거나, 이에 따라 변연절제형 생검만을 하게 되는 경향이 있고 특히 조직학적 검사만으로는 다른 소형 원형 세포종양들과 감별이 어려워, 초기 확진상의 문제점을 문헌고찰과 함께 비교하였다.

연구 대상

1985년 11월 이래 총 4례의 골격외 유잉육종을 치험하였다(Table 1). 남녀 각 2명씩으로 평균연령은 발병 당시 평균 33세(24세-43세)로 골내 유잉육종보다 다소 많았고, 종괴 발생과 둔통 등 증상 발현은 평균 11개월이나 경과된 후 내원하여, 단순 양성종양이나 심각하게 생각하지 않는 경향이었다. 방사선 골주사를 포함한 단순 방사선촬영상 전예에서 연부조직 종창외에 인접 골격이상은 전혀 없었고, 초진시 종괴의 크기는 계란 크기 정도의, 피하에 위치한 경도의 단단함을 갖고 있었다. 조직검사후 확진을 위하여는 H-E염색, P.A.S.염색, Reticulin염색, Desmin염색, NSE염색(Neuron specific enolase) 및 LCA(Leukocyte Common Antigen)염색 등을 실시하였고, 또 전자현미경 검색을 통하여 소형 원형 세포종양군의 타 종양들과 감별을 시도하였다. 전예에서 VAC (Vincristine, Adriamycin, Cytoxan), CYVADIC (Cyclophosphomide, Vincristine, Adriamycin, Cytoxan) 등을 이용한 항암제 치료를 수술 전후로 시행하였고, 평균 3,000cGy 이상의 방사선 치료를 병행하였다. 최종 수술후 평균 5.8개월만에 국소 또는 폐 및 척추에 원격전이를 하였고, 평균 21개월(14개월-28개월)만에 모두 사망하여, 비교적 빠른 진행과정을 보였다(Table 1).

Table 1. Cases Analysis

증례	성명	연령/성별	발병 부위	증상		크기	치료		술후재발	최종 결과
				발현시기	기간		1차	2차	시기	
1	김OO	43/여	하퇴비복부	85년11월	18개월	3×3×2㎝	절제생검 Adr.+Cytoxan 방사선조사 (5,040rads)	슬관절상부절단	4개월	19개월에 폐 전이로 사망
2	김OO	38/남	족배부	88년 11월	4개월	3×4×6㎝	절제생검	광범위절제 VAC 방사선조사 (3,000cGy)	4개월	14개월에 폐 전이로 사망
3	최OO	24/남	하퇴비복부	89년 3월	8개월	3×6×3㎝	광범위절제 VAC 방사선조사 (3,000cGy)	슬관절상부절단	6개월	28개월에 폐 전이로 사망
4	유OO	27/여	견갑상부	97년 4월	13개월	5×8×6㎝	절제생검 CYVADIC	광범위절제 CYVADIC 방사선조사 (3,000cGy)	9개월	24개월에 다발성전이로 사망(제8,9흉추, 제2,3,5요추 및 폐)

* CYVADIC : Cyclophophomide, Vincristine, Adriamycin, Cytoxan
VAC : Vincristine, Adriamycin, Cytoxan

증례 보고

증례1. Case 1. (Fig. 1A-F) 김 OO, 43세, 여자

1984년 2월경 우측 하퇴부에 2×2×2㎝ 크기의 단단한 종물과 주위 압통을 주소로 개인의원에서 절제술을 받았으나 조직검사는 하지 않았다고 하였다. 절제 2개월후부터 수술부위에 서서히 종물이 다시 자라기 시작하여 본 병원에 입원한 1985년 10월에는 최초 종물 발생부위인 하퇴부에 3×3×2㎝, 그리고 대퇴부 내측 연부조직에 1×2×2㎝의 종물이 촉지되었고(Fig. 1A), 림파선 비대나 X-선과 방사선 골주사상 하지 골격이상은 없었다(Fig. 1B). 양성 연부조직종양으로 초진하고 절제생검시 주위 조직과 유착이 없는 종물을 쉽게 절제할 수 있었다(Fig. 1A). H-E염색상 소형 원형종양세포군(Fig. 1C), P.A.S. (periodic acid schiff)염색상 짙은 자주빛으로 염색되는 작은 과립들이 있어 양성소견이었고(Fig. 1D), reticulin염색소견상 세포간 reticulin섬유는 발견되지 않았으나 결체조직에 의한 종양세포들의 구획이 보였고(Fig. 1E), 전자현미경상에는 세포질내 수개의 세포소기관 및 수많은 당원과립이 발견되어(Fig. 1F) 전형적인 유잉육종의 소견을 보였다. Adriamycin 90㎎과 cytoxan 900㎎을 술후 2주간 투여하였고 1주후에는 5,040rads의 방사선 조사를 실시하였다. 1차 수술 8개월 후, 이전 대퇴부 수술창 주위에 종괴가 다시 자라기 시작하였고, 2차 입원시인 1987년 1월경에는 3×6×6㎝ 크기로 커졌고, 우측 서혜부 임파선 비대와 흉부 X-선상 양측 폐하엽에 1-2㎝ 크기의 전이성 병변이 3개 관찰되었으며, 하지 X-선상 골격변화는 역시 없었다. 혈액 및 뇨검사상 경한 빈혈과 24시간 요 VMA(vanyl mandelic acid)양도 정상이었다. 고관절에 인접한 슬개골 상부 대퇴절단술을 실시하였고, 이후 실시된 조직검사는 전과 동일하였다. 환자는 절단술 4개월후인 1987년 5월경 사망하였다.

증례2. Case 2. (Fig. 2A-E) 유 OO, 27세, 여자

1996년 3월경 모대학병원에서 우측 견갑골 상부에 발생한 2×2×3㎝ 크기의 연부조직종양을 절제생검을 한 후 골격외 유잉육종으로 확진되어 광범위 절제 및 항암제, 방사선 치료 등을 권유받았으나, 당시 환자가 임신 4개월이어서 분만까지 치료를 지연하였다.

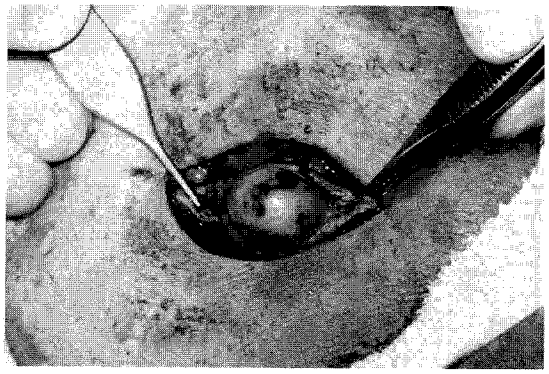

Fig. 1-A. Intraoperative shape of tumor mass in mid-calf (3×3×2㎝ in its size).

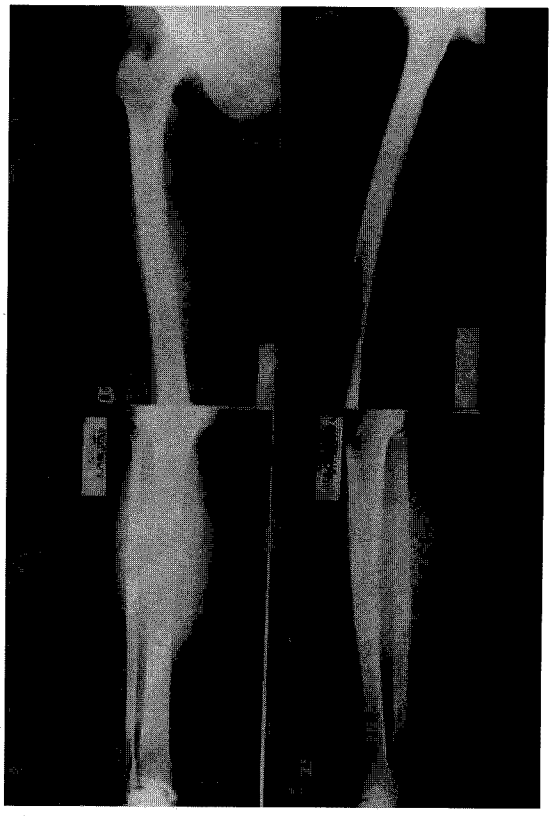

Fig. 1-B. Right femur and tibia roentgenograms show no definite abnormalities.

1997년 4월경 본원 정형외과에 내원시 재발된 견갑골 상부 종괴의 크기는 5×8×6㎝으로, 단단하고 움직임이 있어 견갑골과의 유착은 외견상 없는 것으로 보였고(Fig. 2A), 단순 방사선촬영상 골격이상은 없었다(Fig. 2B). 자기공명 영상검사소견상 큰 종괴가 T1 조영상에서는 저신호강도로, T2 조영상에서는

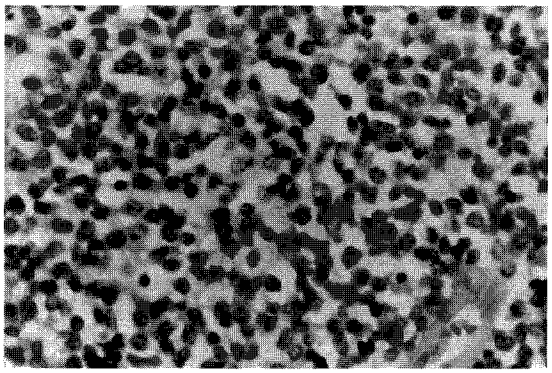

Fig. 1-C. Closely-packed and uniform small round tumor cells with interspersed thin-walled vascular structure (H and E × 100).

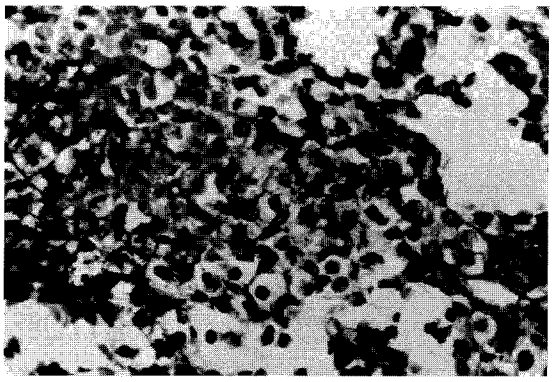

Fig. 1-D. P.A.S. preparation shows intracellular glycogen stained with deep purple color (× 400).

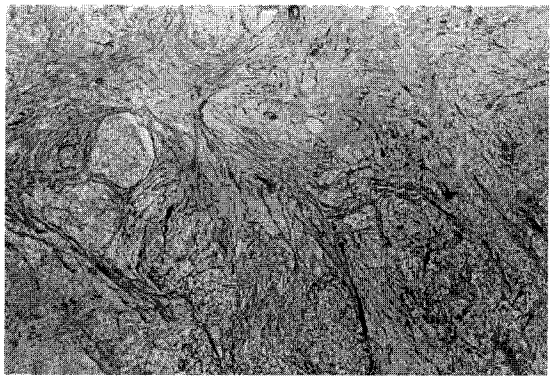

Fig. 1-E. Reticulin preparation shows relatively lobular arrangement of the reticulin fiber, the intervening fibrous septa, and the absence of reticulin fibers between tumor cells (× 40).

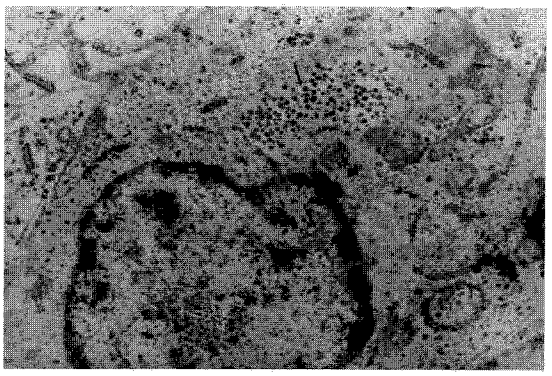

Fig. 1-F. Electron microscopic pictures. The individual tumor cell has a prominent nucleus with marginated chromatin, few organelles, and abundant glycogen (↑). There are no neural tubules or neurosecretary granules (× 10,500).

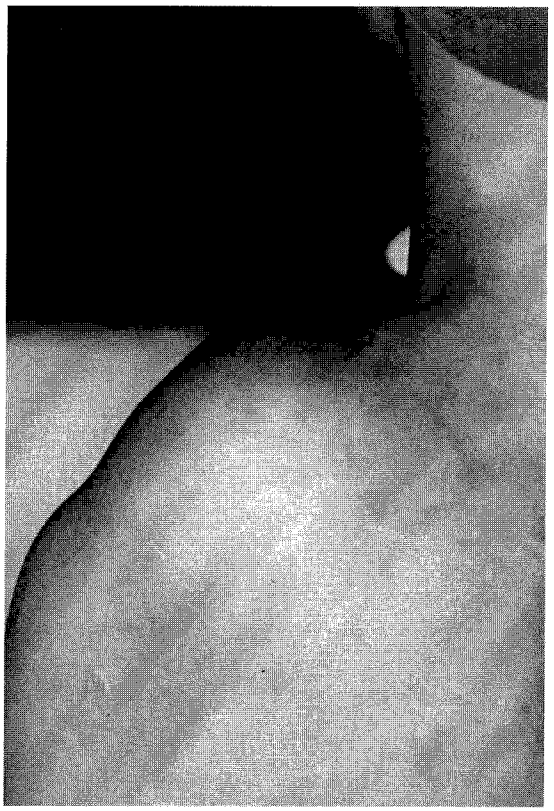

Fig. 2-A. External appearance of tumor mass on suprascapular region sized in 5 × 8 × 6㎝, hard but movable.

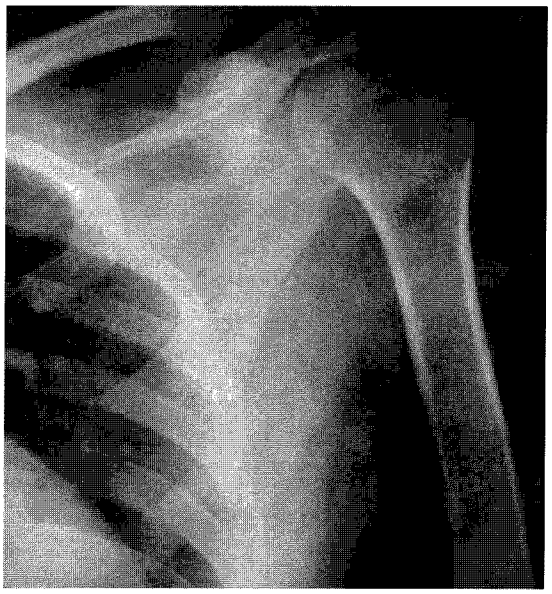

Fig. 2-B. No bony changes on initial plain X-rays.

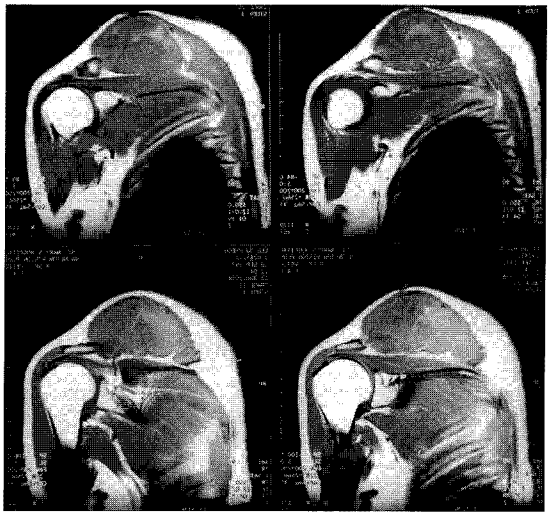

Fig. 2-C. MRI show low signal changes in T1 images but high signals in T2 images.

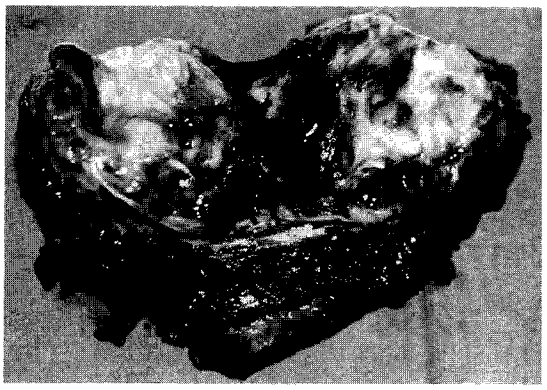

Fig. 2-D. Post-operative excised tumor mass showing central tissue necrosis due to pre-operative CYVADIC chemotherapy.

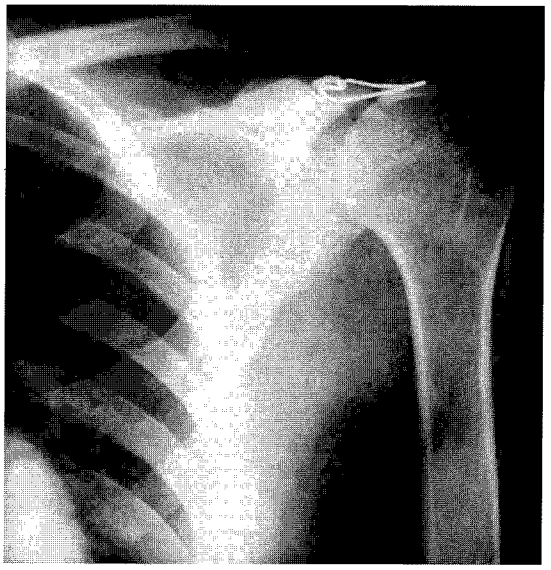

Fig. 2-E. Post-operative X-ray after partially excised lateral end of clavicle and suprascapula due to periosteal tumor adhesion but not tumor invasion into bone.

고신호강도로 조영되었고(Fig. 2C), 재차 시도된 조직검사상 유잉육종으로 확진되었다. 입원 3주후 CYVADIC (Cyclophosphomide, Vincristine, Adriamycin, Cytoxan) 항암치료후 견갑골 상부와 쇄골 원위부 절제를 포함한 광범위 종양 적출술을 시행하였고(Fig. 2D, E), 이때 종괴의 골막과 유착소견이 관찰되었다. 조직표본에 대한 H-E염색, P.A.S.염색상 양성소견, reticulin염색 음성 및 전자현미경상 신경분비과립은 없었고 당원과립만이 많이 발견되어 전형적인 유잉육종으로 재확진되었다. 술후 CYVADIC항암제 치료와 3,000cGy의 방사선 조사가 병행되었으나, 4개월후 제8-9흉추 및 제2,3,5요추 그리고 우측 폐하엽에 전이성 병변이 발견되어 동통완화를 위한 국소 방사선 치료중 1999년 2월 사망하였다.

토 론

소형 원형 세포종양(small round cell tumors)군은 서로 다른 생물학적, 임상적 특성을 가지고 있으나, 유사한 형태학적 소견을 갖고 있어, 조직학적 구별이 극히 어렵다. 유잉육종, 악성 골 림프종양, 원시 신경 외배엽 세포종(primitive neuroectodermal tumor), 신경 모세포종(neuroblastoma), 소세포형 골육종(small cell osteosarcoma) 및 배아성 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma) 등이 이에 속하며, 대개 방사선 및 항암치료에 민감하다. 유잉육종은 그 기원에 관하여 아직 잘 알려져 있지 않으며, 1921년 Ewing이 이 종양이 혈관형성조직에서 유래되기 때문에 내피 골수종(endothelial myeloma)이라 불렀고[4,8], Lichtenstein[8], Takayama와 Sugawa[14]등은 망상섬유결체조직(immature reticular cell)의 종양으로, 그외 세포유전학상 특징적인 t(11:22)(q24:q12) 염색체상 이상이 85% 이상에서 발견된다는 보고[6,13]등이 있다.

골격내 발생되는 Ewing 육종은 장관골에서는 대퇴골, 경골, 상완골, 비골, 전완골 순이며, 체간부에서는 장골, 척추, 견갑골, 늑골, 쇄골의 순으로 호발하며 드물게 골외 원발병소(extraskeletal primary lesion)를 갖는다. Meister와 Goke[11]는 골격외 유잉육종이 골내 유잉육종에 비하여, 성별선호 경향이 적고, 발생연령이 10세 정도 높은 30대 전후이며, 하지보다 체간부에 많이 생긴다고 하였는데, 본 연구에서는 평균연령 33세의 남녀 각각 2명씩이었다. 그외 Wigger등[16]은 세포질내 당원 함유량이 적고, 암세포가 좀 더 미분화되어 있다고 하였으나 본 연구에서는 증례가 적어 구별이 곤란하였다.

이들의 병리조직학적 감별진단상, P.A.S.염색 양성, 방추상의 세포형태, Rosette 혹은 엽상(lobular)의 세포분포 및 전자 현미경상 신경분비 과립이 없고 당원과립이 발견되면 유잉육종으로 진단이 가능하며, 그의 면역 조직화학검사를 통하여 백혈구 공통항원(leukocyte common antigen)이 양성이고 P.A.S.염색 음성반응이면 악성 골 림프종으로, desmin염색 양성이고 세포가 포상양상이면서 H-E 염색상 세포질이 호산성을 보이면 횡문근 육종으로, NSE(neuron specific enolase)염색 양성이고 P.A.S염색 음성소견이면 원시 신경 외배엽 세포종으로, 세가지 검사가 모두 음성이면 비전형적인 유잉육종으로 진단될 수 있다[4,8,9].

일반적인 골내 Ewing 육종의 최근 5년 무병 생존율은 약 60% 정도이며, 진단시의 전이, 종양의 발생위치(골반), 크기(8㎝ 이상) 및 용량(volume, 100㎖ 이상)이 예후와 가장 밀접한 관련이 있어 불량한 예후를 보이며, 그외에도 주위조직으로의 침범유무, 혈액내 백혈구 수치, 적혈구 침강속도, 혈청 LDH(Lactic dehydrogenase) 수치, 환자의 연령, 조직학적 특성, 술전 항암 화학요법의 protocol 및 조직학적 반응도 등이 예후와 관계가 있다고 보고되어 있다[4,6,8]. 골격외 유잉육종의 예후는 알려져 있지 않으나 본 연구의 증례들은 발병시 연령이 24-43세(평균 33세)로 다소 높았고, 종양발생후 확진과 치료시까지의 지연 기간이 평균 7.3개월(4-13개월)로 많았던 점, 그리고 직경이나 용량이 다소 큰 것등이 진단후 사망까지의 기간이 불과 21개월(14-28개월)로 짧았던 가장 큰 원인으로 보이며, 골내 유잉육종보다 골격외 유잉육종의 진행과정이 보다 빠르고 예후가 불량한 것으로 판단되나 보다 많은 증례를 통한 향후 연구 과제로 보인다. 골격외 유잉육종의 치료는 골격내 유잉육종의 치료와 같으나, 항암제만의 치료후에는 높은 재발로, 방사선 치료(3,000-5,000cGy)와 수술적 절제를 겸하게 되며, 최근 항암제의 치료법 개발로 과거 VAC만의 치료로 5년 생존율이 28%였던 것이, VAC+Adr(CYVADIC)으로 65%, 최근에는 IFO, VP-16(Etoposide), CTX와 ADR을 혼용한 T16 protocol로 90% 이상 개선된 Gupta와 Chaudhuri의 보고[6]가 있다.

Angervall과 Enzinger[5]는 39예의 골격외 Ewing 육종 중 35예를 원격추시하여 22예가 조기 사망하여 예후가 좋지 않았는데 폐전이나 인접 골전이가 가장 많았고 인접 임파선 전이는 드물었다고 보고하였다. 유잉육종은 다른 골과 폐로 잘 전이된다. 진단시에 이미 하나 이상의 골전이 병소를 가지고 있는 경우도 흔하며, 단발성보다는 다발성 전이가 더욱 흔하다. 골격외 유잉육종의 발생부위에 대하여 Tefft등[15]은 소아에서 척수신경의 경뇌막 외강과 척추 주위 연부조직에서 5예를, Angervall과 Enzinger[5]는 주로 하지 및 척추 주위 연부조직에 발생된 39예를 보고하였다. 본 연구에서는 하퇴부 근육에 2예, 견관절의 견갑상부(suprascapular region) 및 족배부 신전건

주위의 연부조직에 각 1예씩 발생되어, 특별한 호발부위를 알기 어려웠고, 4예 전예에서 초진시 핵의학검사(bone scan)상 타부위 전이나 인접 골격이환은 없었고, 술후 평균 5.4개월후에 국소 재발 및 폐전이 소견이 발견되었다. 따라서 국소 재발기간이 빨랐음은 여타의 연부조직종양으로 오진되어 진단과 치료시기가 지연되었고, 첫 수술(excisional biopsy)시 광범위 절제를 얻지 못하였거나, 폐전이 등을 조기 및 주기적 폐 전산단층촬영 등을 통한 발견이 늦어 예후가 다소 불량하였던 것으로 판단되었다.

결 론

저자들은 1985년 43세 주부의 하퇴부에 발생한 골격외 유잉육종의 일차 광범위 절제후 항암제, 방사선치료 및 6개월후 국소 재발되어 대퇴 절단술후 폐전이로 초진후 19개월만에 사망하였고, 1988년 38세 남자의 족배부의 유잉육종 제거 및 방사선치료 후 14개월만에 폐전이로 사망하였고, 1989년 24세 남자의 하퇴부 유잉육종의 절제생검후 항암제와 방사선 치료후 역시 폐전이로 28개월후 사망하였다. 그외 최근 1997년 4월 27세 여자 환자는 우측 견갑부의 연부조직에 발생한 유잉육종을 술전 항암요법, 광범위 절제술 및 술후 항암요법 4개월후 폐 및 요추와 흉추에 다발성 전이가 발견되어 초진 24개월만에 사망하였다. 본 증례들을 통하여 저자들은 골격외 유잉육종이 빠른 진행과 조기 폐전이를 통하여 예후가 극히 불량하였음을 경험하였는데, 이는 초진시 골격 변화가 없는 단순 연부조직종양으로 오진되는 등 진단이 지연되거나 단순한 변연절제성 조직검사를 통하여 종양의 완전절제가 초기에 이루어지지 못하였던 점등이 그 원인으로 분석되었다.

REFERENCES

1) 곽호윤, 김영태, 김기용 : Extraskeletal Neoplasm Resembling Ewing's Sarcoma, *대한정형외과학회지*, 16:712-717, 1981.

2) 오명환, 이석현, 안진환, 유명철, 김봉건 : Extraskeletal Neoplasm Resembling Ewing's Sarcoma, *대한정형외과학회지*, 12:251-260, 1977.

3) 윤귀옥, 안혜경, 고일향 : 연부조직 Ewing씨 육종, *대한병리학회지*, 22:195, 1988

4) **Aegerter E, Kirkpatrick JA** : *Orthopaedic disease*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1975.

5) **Angervall L and Enzinger, FM** : Extraskeletal Neoplasm Resembling Ewing's Sarcoma, *Cancer*, 36:240-251, 1975.

6) **Gupta TKD, Chaudhuri PK** : Chemotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma. *Tumors of the soft tissue*. 2nd ed. Appleton & Lange:553-561, 1998.

7) **I Kim, SK Rhee, H Chang & JH Sung** : Extraskeletal Ewing's Sarcoma. *J Kor Orth Ass*, Vol 22, No 5, :1170-1176, 1987.

8) **Jaffe ML** : Ewing's sarcoma. *Tumors and tumorous condition of the bone & joint*: 350-357, 4th ed. Iea Febiger, 1988.

9) **Lichtenstein L and Jaffe HL** : Ewing's sarcoma. *Am J Path*, 23:43-48, 1947.

10) **Mahoney JP** : So-called extraskeletal Ewing's Sarcoma, Report of a case with ultrastructural analysis, *Am J Clin Path* 70:926-931, Dec. 1978.

11) **Meister P and Gokel JH** : Extraskeletal Ewing's Sarcoma, *Virchows Arch*, 378:173-179, 1978.

12) **Soule EH, Newton W Jr. Moon TE and Tefft M** : Extraskeletal Ewing's Sarcoma. A preliminary review of 26 cases encountered in the intergroup rhabdomyosarcoma study. *Cancer*, 42:259-264, 1978.

13) **Stout, AP** : Ewing's sarcoma. *AJR*, 50:334-341, 1943.

14) **Takayama S and Sugawa I** : Electron microscopic observations of Ewing's Sarcoma. A case report. *Acta Pathol*, 20:87-101, 1970.

15) **Tefft M, Vawter GF and Mitus A** : Paravertebral "round cell" tumor in children. *Radiology*, 92:1501-1509, 1969.

16) **Wigger HJ, Salaxar GH and Blanc WA** : Extraskeletal Ewing's Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*, 101:446-449, 1977.