대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Volume 7, Number 4, December, 2001

거대 세포종에서 발생한 골육종
- 2례 보고 -

경희대학교 의과대학 정형외과학교실

한정수 · 이영호 · 하정한

양성 거대세포종의 방사선 치료후 발생한 골육종은 드물지 않으나, 거대세포종의 수술적 처치후 자연적으로 악성 전환한 골육종은 매우 드문 질환으로 높은 사망률을 가지는 악성종양이다. 대퇴골 원위부에 발생한 양성 거대세포종을 소파술과 골이식술 또는 시멘트 충진술과 같은 수술적 치료후 추시기간 2년 1개월, 9년 8개월에 동일 부위에서 악성전환으로 인해 발생한 골육종 2례에 대하여 화학요법 및 광범위 절제술과 재건술로 치료하여 추시결과를 보고하는 바이다.

색인 단어 : 골육종, 거대세포종, 악성전환

서 론

골에서 발생하는 거대세포종은 원발성 골종양의 약 5%를 차지하는 종양[3]으로 주로 양성의 임상적 경과를 보이나 재발율이 높고 악성화 할 가능성이 있는 종양으로 병리조직의 다양성과 그 진행과정을 예측하기 어려워 잠재적 악성 종양으로 알려져 있다. 방사선 조사후 거대세포종의 악성 전환(malignant transformation)이 발생할 수 있는 것은 잘 알려진 사항이나[3,5,9] 자연적으로 악성전환하는 거대세포종은 매우 드문 경우로 보고되고 있다. 저자들은 방사선 조사없이 수술적으로 치료한 거대세포종에서 발생한 골육종 2례에 대해 임상적 특징을 알아보고 이에 대한 치료 및 결과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1.

5년간 지속된 좌측 슬관절통으로 내원한 24세 여자환자로서 본원에서 시행한 이학적 검사상 슬관절 외측부위의 동통과 압통이 관찰되었으며 단순방사선 소견상 좌측 대퇴골 원위부에 방사선 투과성 종괴가 관찰되어 Campanicci의 방사선 등급으로 활동성(Active)병변의 거대세포종과 동맥류성 골낭종의 진단을 내린후 소파술 및 자가골 이식술을 시행하였다. 수술시 육안검사상 종괴는 각각 6×8×5cm의 크기로 비교적 경계가 명확하였으며 연한 황색을 나타내고 있다. 피질골은 팽윤되어 상당히 얇아져 있은 소견이며 주위 연부조직으로의 전파는 없었다. 현미경적 소견으로 조직은 단핵구성 기질세포로 대부분 구

※통신저자 : 한 정 수
서울특별시 동대문구 회기동 1
경희대학교 의과대학 정형외과학교실
Tel : 02) 958-8364, Fax : 02) 964-3865, E-mail : cshan29@netsgo.com

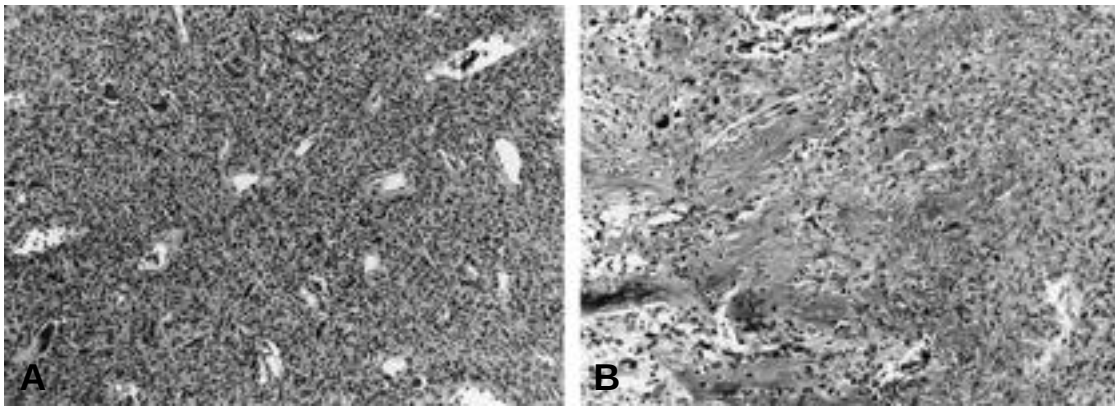

Fig. 1-A. In the original curetted tumor, microscopic examination shows proliferation of mononuclear stromal cell with round to ovoid nuclei and numerous multinucleated giant cells(H&E, ×100).

B. After malignant transformation of the GCT, it shows infiltrating tumor tissue consisted of anaplastic fibrou stromal cells with osteoid formation(H&E, ×100).

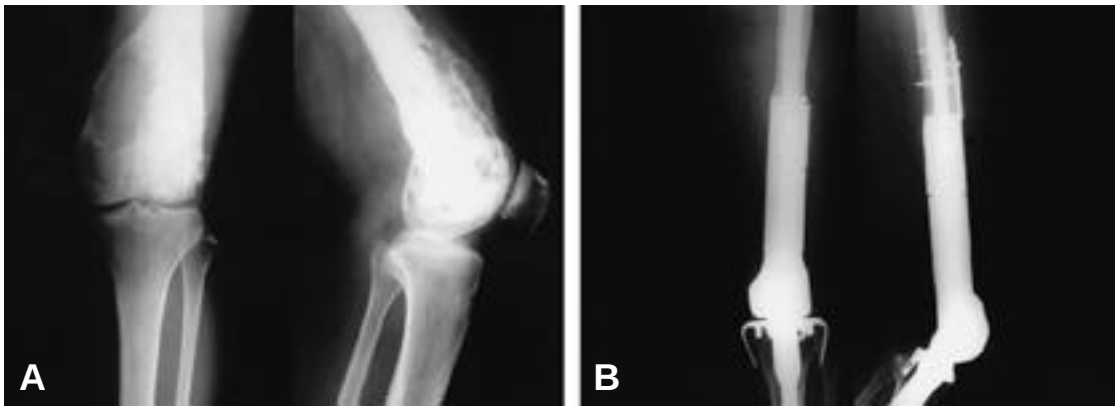

Fig. 2-A. Expansile, radiolucent mass involving anteromedial area of distal femur with cortical bone destruction, with cementing state in posterolateral aspect of distal femur.

B. Postoperative 3 years 7 months. There is stable fixation of implants and no evidence of recurrence on radiologic and clinical evaluation.

성되어 있으며 핵은 원형 또는 약간의 타원형의 혼합형으로 중등도의 염색질을 가지고 있고 다핵거대세포가 단핵의 기질세포 내에서 흩어져 있었으며 다양한 종류의 섬유화 조직 및 다수의 낭포가 관찰되어 조직학적 진단상 양성의 거대세포종과 동맥류성 골낭종으로 확진할 수 있었다(Fig. 1A). 특이한 증상없이 추시 관찰중 술후 2년 6개월에 좌측 슬관절통의 재발로 인해 거대세포종 재발의 진단하에 조직학적 생검, 소파술 및 시멘트 충진술을 시행하였다. 재수술후 9년 8개월후 다시 증상의 재발을 보였고 거대세포종의 재발의 의심하에 임상적, 방사선학적 검사를 시행하였으며 단순방사선 소견상 좌측 대퇴골 원위부 후외측부의 시멘트 부위가 관찰되고 전내측부위에 확장성 팽륜성 방사선 투과성 종괴가 관찰되고 대퇴 피질골의 파괴소견이 보여(Fig. 2A) 거대세포종의 재발을 시사하였다. 병변부위에 대한 조직생검, 소파술 및 시멘트 충진술을 시행하였고 수술소견상 원위 대퇴골 피질골의 내측부위가 파괴된 소견을 보였고 주위 연부조직의 침범 소견은 보이지 않았으며 종괴 내부에 암적색의 괴사성 부위가 관찰되었다. 병리조직학적 검사상 침윤성 섬유모세포성 간질을 가진 종양성 골형성 세포들로 구성되어 있으며 조직구와 염증세포들

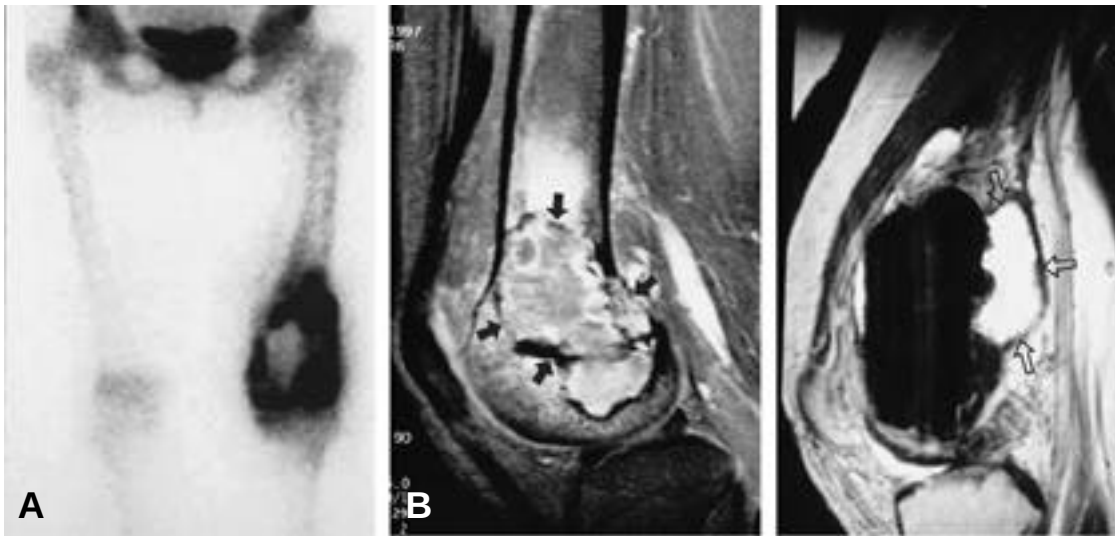

Fig. 3-A. Preoperative bone scan shows increased uptake in distal femoral lesion and no evidence of distant metasta sis or skip lesion.

B. MRI(T1WI sagittal image) shows unresected tumor masses(black arrow) with rare involvement on aroun soft tissue, showing hematoma and edema(white arrow).

의 침윤이 관찰되며 일부 부위에서는 괴사조직들이 관찰되고 종양 유골들이 여러 군데에서 다발성으로 관찰되고 있다(Fig. 1B). 따라서 거대세포종의 악성 전환후 발생한 섬유모세포종의 골육종으로 진단내릴 수 있었다. 사지구제술전 시행한 흉부 컴퓨터 단층촬영과 골주사 검사에서 원격전이나 숨어있는 병소(Skip lesion)은 관찰되지 않았다(Fig. 3A). 자기공명영상에서 절제되지 않은 종양조직이 관찰되고 있었으며 연부조직으로 침범은 없었고 혈종과 부종의 소견을 보이고 있었다(Fig. 3B). 술전 항암 화학요법 HDMTX 5 cycle을 시행후 광범위 절제술과 함께 사지구제술을 시행하였고 술후 2 cycle의 항암 화학요법을 추가로 시행하였다. 사지구제술후 3년 7개월간 추시관찰중에 있고 방사선학적 검사(Fig. 2B)와 임상적 검사에서 재발의 소견은 보이지 않았으며 ISOLS의 평가방법으로 판정한 기능의 평가상 27점(90%), 슬관절의 운동범위는 5~120° 측정되었고 양호한 슬관절 기능과 정상적인 일상생활을 유지하고 있었다. 최종 추시시까지 지속적 무병생존상태를 나타내고 있었다.

증례 2.

1년 가량 간헐적으로 지속된 우측 슬관절통을 주소로 하는 23세 여자환자로 타병원을 방문하였다 슬관절의 동통과 압통 이외에는 특이한 소견은 없었으며 단순방사선 소견상 원위 대퇴골 외과부위에 경계가 명확한 단독 골용해성 병변(Fig. 4A)이 관찰되었고 거대세포종의 진단하에서 조직 생검과 함께 골소파술 및 자가골 이식술을 시행하였다. 조직생검의 병리조직학적 소견으로는 단핵구성 기질세포로 대부분 구성되어 있고 다핵거대세포가 단핵의 기질세포 내에서 흩어져 있었으며(Fig. 5A) 일부 부위에서 낭포를 형성하였다. 따라서 양성 거대세포종 및 동맥류성 골낭종으로 확진되었다. 타병원에서 2년 1개월 가량 추시관찰중 우측 슬관절통의 재발로 인해 본원으로 전원되었으며 타병원의 임상기록지 방사선 사진, 병리조직학적 표본를 확보하여 초기병변에 대하여 재평가를 실시하여 양성 거대세포종임을 확인하였다. 거대세포종의 재발의 의심하에 방사선학적 검사 및 조직생검과 함께 소파술 및 시멘트 충진술을 시행하였다. 단순 방사선 소견상 원위 대퇴골 외과부위의 대부분을 차지하는 비교적 경계가 명확한 방사선 투과성 음영의 종괴소견이 보이고 있었으며(Fig. 4B) 골주사 검사에서 원위 대퇴골부위에 국한된 강한 고립성 방사성 핵종의 섭취증가를 보이고 있었다. 그러나 생검 조직의 병리조직학적

소견은 불규칙한 형태의 유골형성을 동반한 신생 골세포로 구성된 종양 조직의 침윤이 관찰되며 종양조직은 주변 연부조직에 침범되어 있었고 혈관성 색전이 다수 관찰되며 이물성 육아종도 관찰되는 등 고등급의 골육종의 악성 거대세포종의 소견을 보이고 있었다(Fig. 5B). 사지구제술의 계획하에 술전 항암화학요법을 HDMTX로 3개월간 2 cycle을 시행하였다. 사지구제술전 촬영한 단순방사선 사진상 병

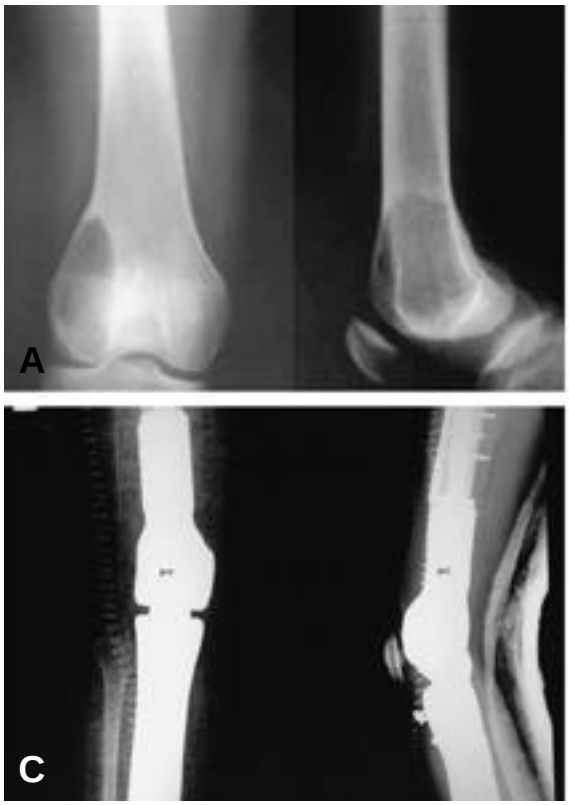

Fig. 4-A. Plain radiograph shows well-margined single osteolytic lesion on distal femoral latera condyle.
B. 2 years 1 month after curettage and cementing it shows well-defined radiolucent mass lesion localized on distal femur.
C. Wide excison and limb salvage operation was done.

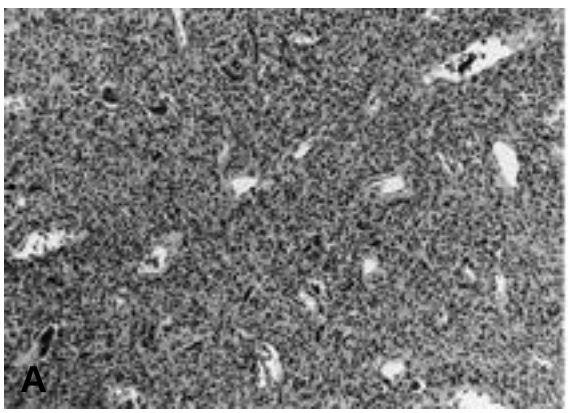

Fig. 5-A. Microscopic examination of original tumor shows round to oval nuclei, multinucleated giant cells and multiple fibrous cartilage(H&E, ×100)
B. After malignant transformation of the GCT, it shows neoplastic bone formation with anaplastic fibrous stromal cells. Foamy histiocytes and inflammatory cells and necrosis are associated(H&E, ×100).

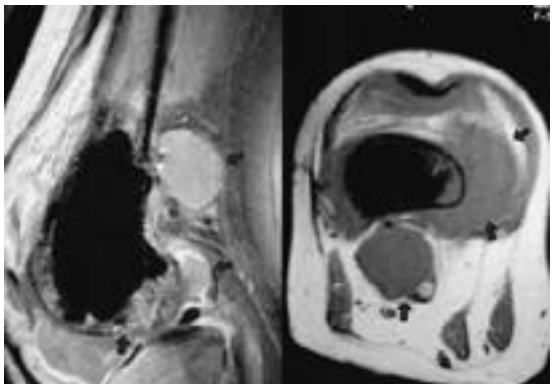

Fig. 6. MRI(T1WI sagittal and axial image). In cemented area, low signal intensities on T1WI are visible and tumor mass with diffuse low signal intensities(arrow) are noted in medial condyle of femur and around soft tissue.

변부위는 대퇴골 내과까지 확장되어 있었으며 주위 연부조직의 음영도 증가되어 있었으며 자기공명영상의 T1WI에서 저신호강도의 시멘트 부위와 대퇴골 내과까지 확장된 미만성의 저신호강도의 병변부위가 관찰되었다(Fig. 6). 병변 부위의 광범위 절제술과 함께 사지 구제술을 시행하였으며(Fig. 4C) 술후 항암 화학요법을 HDMTX 3 cycle을 더 시행하였다. 술후 3년간 추시관찰하였으며 최종추시시 ISOLS의 평가방법으로 판정한 기능의 평가상 24점(80%)의 결과와 슬관절의 운동범위 5~110로 측정되어 양호한 결과를 보이고 정상적인 보행을 하고 있다. 임상적 방사선학적 검사상 재발의 소견은 보이지 않고 최종 추시시까지 지속적 무병생존상태를 나타내고 있다.

고 찰

거대세포종은 일반적으로 양성의 임상적 경과를 가지나 생물학적 특성상 양성에서 악성까지의 다양한 모습을 나타낸다. 이중 악성 거대세포종은 골의 거대세포종의 1.5~15%까지 나타낼 수 있다고 보고되고 있는 질환으로 Dahlin[3]과 Hutter[5]에 의해 이전에 증명된 양성 거대세포종에서 발생한 육종 또는 전형적 거대세포종의 위치에 인접한 부위에서 발생한 육종으로 정의하였고 대개의 경우에서는 일차성과 이차성으로 대별하게 된다. 일차성 악성 거대세포종은 극히 드문 질환으로 어떤 치료도 시행하지 않은 거대세포종에서 발생한 육종을 말하며 초기부터 악성화 경향을 지니며 이차성 악성거대세포종은 이전에 방사선 또는 수술적 요법으로 치료받은 양성 거대세포종의 위치에서 발생한 육종성 병변을 말한다[6]. 방사선 치료후 악성 전환한 이차성 악성 거대세포종은 드문 질환이 아니며 Boriani 등[2]이 327례의 거대세포종중 10례의 악성 거대세포종을 경험하여 그중 8례가 방사선 치료후 악성전환하였음을 보고하였다. 따라서 거대세포종의 치료로서 방사선 치료는 더 이상 시행되지 않으며 따라서 악성 전환의 발생율도 현격히 감소되고 있다. 수술적 요법을 시행후 발생한 악성전환은 이와 달리 매우 드문 질환으로 알려져 있고 5년 이내의 비교적 짧은 기간 후에 발생한다[4]. Hutter 등[5]은 수술적 치료후 5년에 3례의 악성전환을 보고하였으며 Dahlin 등[3]은 2례에서 각각 술후 17개월과 15년에 악성전환하였음을 보고하였고 그외 Mnaymneh 등[7]은 수술적 치료후 섬유육종의 발생을 보고하였고 Schajowicz[10]는 골육종으로 악성전환함을 보고하였다.

거대세포종에서 악성전환의 가능성을 항상 고려하는 것과 일차성과 이차성 거대세포종을 감별하는 것은 예후에서 차이가 있고 치료의 계획의 수립에 있어서도 필요하다. 일차성 악성 거대세포종은 육종성 성분이 다핵성 거대세포와 혼재되어 있거나 두 성분이 비교적 명확한 경계를 가지고 양성 거대세포종에 인접하여 육종성 성분이 위치하게 되어 이원적인 형태를 가지게 된다. Sanerkin[9]은 이에 대하여 보고하였으며 Meis 등[6]은 양성 거대세포종에 인접한 악성 섬유성 조직구종을 포함한 일차성 악성 거대세포종을 8례를 보고하여 자연적으로 악성전환한 거대세포종을 역분화성 거대세포종(dedifferentiated giant cell tumor)라고 소개하였다. 양성 다핵성 거대세포는 형태학적으로 거대세포종의 세포와 감별하기 힘들다. 모세혈관확장성 골육종에서는 양성 다핵성 거대세포가 국소 군집을 이루며, 거대세포형 골육종(Giant cell-rich osteosarcoma), 거대세포형 섬유육종(Giant cell-rich fibrosarcoma)에서는 기질에 산재해 있기도 하여 거대세포종이라 오진할 수 있다. 이외에 Bathurst 등[1]은 파골세포형 골육종(osteoclast rich osteosarcoma)이라고 명명한 9례를 보고하였으며 환자의 나이, 방사선 소견 및

발생 위치에 따라 감별할 수 있다고 하였다.

방사선학적 소견으로 감별진단을 고려할 때 대부분의 경우 거대세포종의 진단은 특징적인 소견으로 인해 쉽게 진단 내려질 수 있으나 국소적 피질골 파괴가 심할 때는 양성과 악성 병변의 구분은 매우 어렵다. 감별진단으로서 고려해야 할 병변은 일차성 골육종들로서 가장 중요한 감별점으로는 골육종은 골간단부에 위치하지만 거대세포종은 전형적으로 골단부에 위치하게 된다. 하지만 악성 섬유성 조직구종이나 섬유육종의 경우는 모두 골용해성이며 골간단부와 골단부를 포함한 광범위한 골파괴를 이루므로 매우 감별하기 어렵다[8]. 따라서 철저한 표본의 획득은 거대세포종에서 악성여부를 진단하는 데 가장 중요한 요소가 되며 방사선학적 소견과 임상적 연관성을 잘 평가하여야 하고 이는 환자의 예후 및 수술적 계획에 필수적인 요소가 된다[8].

저자들이 경험한 례에서 초기 수술적 치료후 2년 1개월과 9년 8개월에서 악성전환하였음을 보여주고 있다. 여기서 문헌고찰에서와 같이 2가지의 문제점을 제기할 수 있다. 첫 번째로는 초기 수술적 치료시 조직생검을 시행하였을 때 철저한 조직생검을 통한 정확한 진단을 얻었는가 라는 문제와 두 번째로 기존의 병변이 악성전환을 하였는지 또는 기존 병변부위에 또 다른 일차적 악성종양이 발생하였는가 하는 문제이다. 초기치료시 방사선학적, 임상적으로 양성의 거대세포종과 합당한 소견을 보이고 있었으며 생검한 조직의 철저한 검사에서 전형적인 양성의 거대세포종의 소견을 보였고 다른 악성 종양의 조직학적 증거는 전혀 보이지 않았다. 또한 악성 거대세포종의 정의[3,5,6]에 의한 골육종의 경계주위로 거대세포종의 조직들이 비교적 명확한 경계를 이루고 있으므로 양성 거대세포종의 악성변환으로 인한 골육종의 발생이라 진단할 수 있겠다. 대다수의 저자들의 주장과 같이 술전 항암화학요법을 시행후 사지구제술을 시행하였고 술후 항암화학요법을 병행하였다. 5년 생존율이 0~50%라고 보고[3,7,8]와 같이 정확한 생존율에 대하여서는 충분한 기간의 추시기간을 얻지 못하였으므로 본 례에서 언급할 수 없겠으나 현재까지 지속적 무병생존(Continuous disease free survival)하고 있으며 이에 대한 계속적인 장기 추시관찰이 필요하다.

또한 악성전환한 골육종의 치료에 있어 광범위 절제가 가능한 술식을 선택해야 하며 이의 바탕이 되는 철저한 표본의 획득은 거대세포종에서 악성변환 여부를 진단하는 데 가장 중요한 요소가 되고 악성전환의 가능성을 항상 고려하여 방사선학적 소견과 임상적 연관성을 잘 평가하는 것은 환자의 수술적 계획수립과 예후에 결정적인 요소가 된다.

REFERENCES

1) **Bathurst N, Sanerkin N and Watt I** : Osteoclas rich osteosarcoma. *Br J Radiol*, 59:667-673, 1986.
2) **Boriani S, Sudanese A, Baldini N and Picci P** Sarcomatous degeneration of giant cell tumors *Italian J orthop and Traumat*, 12:191-199, 1986.
3) **Dahlin DC, Cupps RE and Johnson EW** : Gian cell tumors. A study of 195 cases. *Cancer*, 25:1061 1070, 1970.
4) **Gitelis S, Wang J, Quast M, et al** : Recurrence o a giant cell tumor with malignant transformation t a fibrous sarcoma twenty-five years after primar treatment. *J Bone Joint Surg*, 71-A:757-761, 1989.
5) **Hutter RVP, Worcester JN, Francis KC, Foot FW and Stewart FW** : Benign and malignant tumor of bone. A Clinicopathological analysis of the natura history of the disease. *Cancer*, 15:653, 1962.
6) **Meis JM, Dorfman HD, Nathanson D, Hagga AM and Wu KK** : Primary malignant giant cel tumor of bone. "dedifferentiated" GCT. *Mod Pathol*, 2:541-546, 1989.
7) **Mnaymneh WA, Dudley HR and Mnaymenh LG** : Giant-cell tumor of bone. An analysis and follow up study of the forty-one cases observed at the Massachsetts General Hospital between 1925 and 1960. *J Bone Joint Surg*, 46-A:63-75, 1964.
8) **Nascimento AG, Huvos AG and Marcove RC** Primary malignant giant cell tumors of bone. A study of eight cases and review of the literature *Cancer*. 44:1393-1402, 1979.
9) **Sanerkin NG** : Malignancy, aggressiveness and recurrence in giant cell tumor of bone. *Cancer* 46:1641-1649, 1980.
10) **Schajowicz F** : Tumor and tumor-like lesions o bone and joints. New York, Springer: P232, 1981.

Abstract

Osteosarcoma Arising from Giant Cell Tumor - 2 Cases Report -

Chung Soo Han, M.D., Young Ho Lee, M.D., Jeong Han Ha, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

It is not uncommon for sarcomatous transformation of giant cell tumor of bone to occur after radiation, but osteosarcoma arising from giant cell tumor after surgical treatment is very rare and remains an aggressive form of sarcoma of bone with high mortality rate. We experienced 2 cases in whom a osteosarcoma developed long after benign giant cell tumor of bone was removed surgically from the same site. Malignant transformation was presented at 2 years 1 month and 9 years 8 months each after initial surgery. We describe our experience concerning clinical features, methods of treatment and outcomes of osteosarcoma arising from giant cell tumor.

Key Words : Osteosarcoma, Giant cell tumor, Malignant transformation.

Address reprint requests to
Chung Soo Han, M.D.
Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kyung Hee University
#1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul, Korea
Tel : 82-2-958-8364, Fax : 82-2-964-3865, E-mail : cshan29@netsgo.com