

## 개의 유선에 발생한 골격외 골육종 1예

홍지현 · 배보경 · 고영환 · 유미현\* · 최을수 · 김대용\* · 이창우<sup>1</sup>

서울대학교 수의과대학 임상병리학교실

\*서울대학교 수의과대학 병리학교실

(게재승인: 2007년 11월 26일)

### Extraskkeletal Osteosarcoma of the Mammary Gland in a Dog

Ji Hyun Hong, Young Hwan Go, Bo Kyung Bae, Mi-Hyeon You<sup>2</sup>, Eul Soo Choi, Dae Yong Kim<sup>2</sup> and Chang Woo Lee<sup>1</sup>

*Clinical pathology, College of Veterinary Medicine, Seoul National University*

*\*Pathology, College of Veterinary Medicine, Seoul National University<sup>2</sup>*

**Abstract :** A 16-year-old female Poodle with multiple mammary masses was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Seoul National University. Radiographic finding indicated a round mass of soft tissue density at the ventral portion of the 4th-7th sternum, which was 7 cm in diameter and presented multiple mineralization within the mass. Cytologically, aspirate of the mammary mass was moderately cellular and revealed well-differentiated osteoblasts with moderately basophilic cytoplasm, various sized and eccentrically placed nuclei and distinct nucleoli. Osteoblasts interspersed with osteoid-suspected pink-staining intercellular matrix. Some cells displayed malignant features such as macronuclei, macronucleoli, binucleation, abnormal mitotic figures, anisocytosis and anisokaryosis. On which the mass was diagnosed as osteosarcoma. Histopathologic examinations of the mass were compatible with a diagnosis of osteosarcoma. The patient was treated with surgery alone. The patient died 45 days later from surgery.

**Key words :** cytology, dog, mammary tumor, osteosarcoma

## 서 론

골육종은 중간엽 악성종양으로 개에서 발생하는 원발성 골종양 중 가장 흔한 질병이다. 골육종은 골에서 유래한 악성종양 중 80%를 차지하며, 대형견에서 호발한다. 골육종은 크게 주축골격, 사지골격, 골격 외 연부조직에서 발생할 수 있는데, 사지골격에서 가장 다발한다(8).

골격외 골육종은 연부조직에서 유래하는 아주 드문 종양으로 유선이나 비장, 소화기관, 비뇨기관, 간, 피부 등에서 발생한다. 이 중에서 유선 골육종이 가장 큰 비중을 차지한다(4-6,8).

진단은 골격에서 발생한 골육종과 마찬가지로 방사선 검사와 세포진단학적 검사 및 조직병리검사에 의해 내려진다. 치료는 종양을 수술로 절제한 후 화학요법을 실시한다. 골격외 골육종이 발생한 환축의 생존기간은 골격 골육종에 비해 짧다(1,8).

본 증례는 16년령의 중성화 Poodle의 유선에 발생한 골격외 골육종 증례이다.

## 증 례

### 병력

16년령의 중성화 암컷 Poodle이 왼쪽 두 번째와 네 번째, 오른쪽 네 번째 유선에 각각 지름이 10 cm, 1 cm, 0.5 cm 정도의 종괴로 내원하였다. 특히 왼쪽 두 번째 종괴는 2~3년 전 처음 발견되었으며, 크기가 약간씩 커지다가 내원 6개월 전부터 급속히 커졌다(Fig 1).

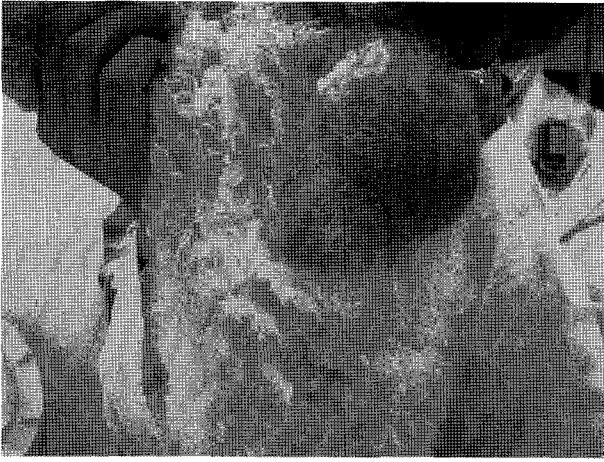
### 혈액검사 및 혈청화학적 검사

총 백혈구수가 18,500/ $\mu$ l로 정상보다 약간 높았으며, triglyceride가 96 mg/dl 로 약간 증가되어 있었다.

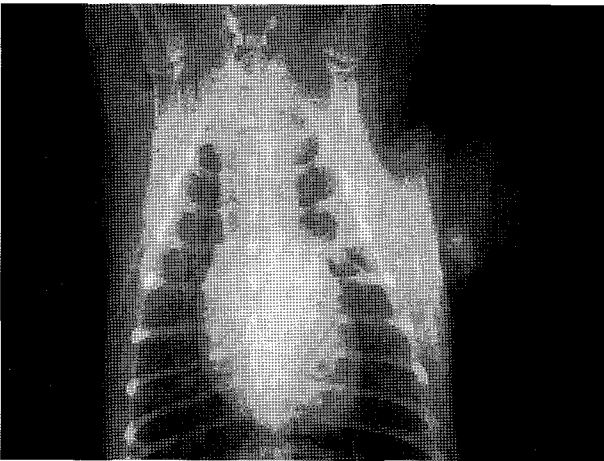
### 방사선 검사

흉부 복배상에서 4~7 번째 흉골 배쪽으로 지름이 7 cm 이고, 내부에 석회화 양상이 관찰되는 연부 조직 밀도의 둥근 종괴가 관찰되었다(Fig 2). 복부 방사선 검사에서 오른쪽 신장에 결석이 확인되었다.

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : anilover@snu.ac.kr



**Fig 1.** Round, erythematous and firm mass on the left secondary mammary gland.



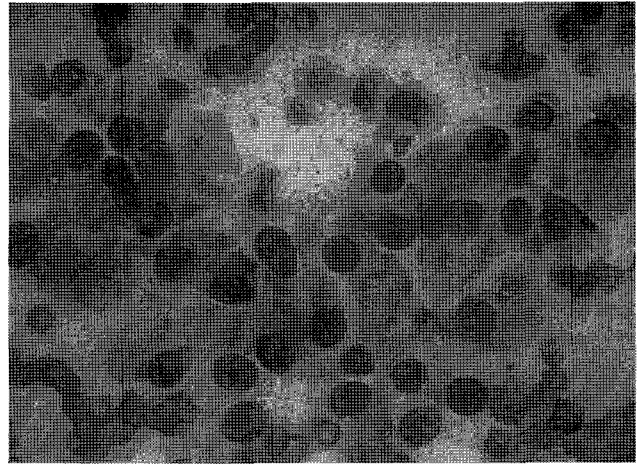
**Fig 2.** Radiographic findings indicated a round mass of soft tissue density at the ventral portion of the 4th~7th sternum, 7 cm in diameter and presented multiple mineralization within the mass.

#### 치료 및 경과

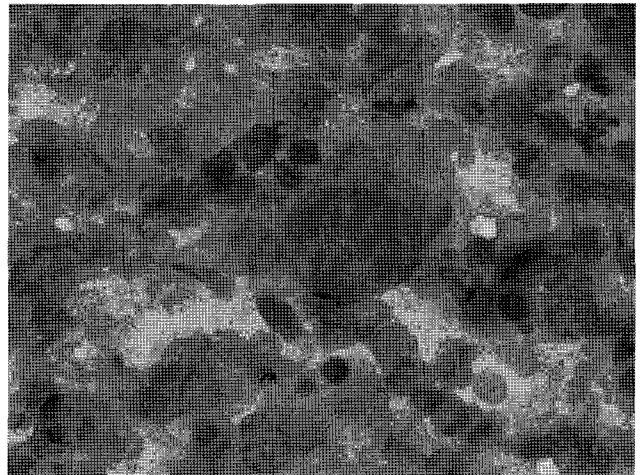
수술로 왼쪽 두 번째 유선 부위에서 지름 10 cm 정도의 종괴를 제거했으며 얇은 흉근도 일부 함께 제거되었다. 왼쪽 네 번째 유선(simple mastectomy) 과 오른쪽 네 번째 유선(rumpectomy)의 종괴도 모두 제거하였다. 수술 후 2주간 항생제를 처방하였으며 일반상태와 수술 부위는 양호하였다. 보호자가 환축의 화학치료는 원치 않았으며, 수술 45일 후에 사망하였다.

#### 세포학적 검사

세포학적 진단을 위해 23 gauge 바늘과 10 ml 주사기를 이용하여 각 종괴를 흡인한 후 도말표본을 만들었다. 도말표본은 100% 메탄올로 2분간 고정한 후, Diff-Quik<sup>®</sup>으로 염색 하였다. 왼쪽 두 번째 유선 부위 종괴의 세포학적 진단을 실시한 결과, 세포충실도는 중등도였으며, 주종세포는 잘 분

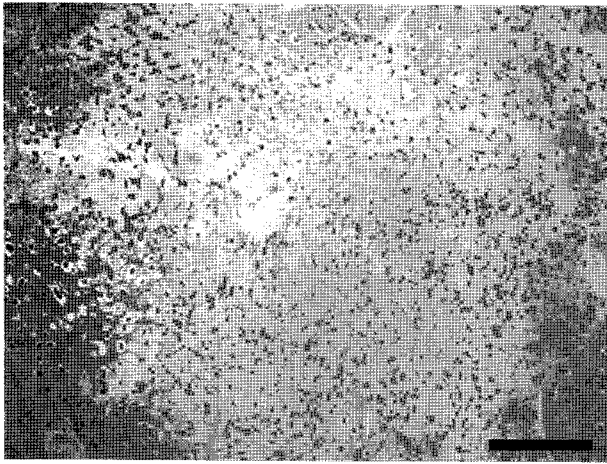


**Fig 3.** Well-differentiated osteoblasts with moderately basophilic cytoplasm, various sized and eccentric nuclei and distinct nucleoli interspersed with osteoid.



**Fig 4.** One bizarre osteoblast showing macronuclei with coarse chromatin pattern and many distinct nucleoli.

화된 골모세포로 도말표본 전반에 걸쳐 산재되어 있었다. 이외에도 섬유세포 무리(cluster)와 약간의 염증세포가 관찰되었고, 꺾어(osteoid)로 의심되는 호산성 물질이 세포 사이사이에 개재되어 있었다. 주종세포의 특징으로, 핵은 대개 원형으로 세포의 편측에 위치해 있었고, 다양한 숫자와 모양의 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다. 세포질은 선명한 호염기성을 나타내었으며 전반적인 세포의 모양은 원형에서 방추형까지 다양하였다(Fig 3). 몇몇 세포들에서 거대핵, 거대핵소체, 이분핵, 비정상 유사분열상 등 악성소견이 관찰되었다(Fig 4). 양쪽 네 번째 유선 부위의 종괴에서 실시한 세포학적 진단에서는 상피세포들이 다수 관찰되었다. 세포 무리 곳곳에서 선방(샘파리) 구조를 확인할 수 있었으며, 세포들의 핵과 세포질은 균일하였고 핵소체는 거의 관찰되지 않았다. 이러한 소견들을 근거로 왼쪽 두 번째 유선의 종괴는 골육종으로, 양쪽 네 번째 유선은 샘종으로 진단하였다.



**Fig 5.** Osteoblasts vary from pleomorphic, spindle to plump, oval, or rounded cells with eosinophilic cytoplasm and hyperchromatic nuclei. Eosinophilic material arranged in thin strand among the osteoblasts. H&E stain, Bar = 100  $\mu$ m.

**병리조직학적 검사**

의뢰된 유선 조직은 병리조직학적 검사를 위해서 10% 중성 포르말린에 고정시킨 후 통상적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매하였다. 조직을 4  $\mu$ m의 두께로 박절한 다음 조직학적 관찰을 위하여 hematoxylin & eosin(H&E) 염색을 실시하였다.

병리조직학적 관찰 결과 방추형 형태에서 다원형 또는 원형 등 다형태성의 뼈모세포의 종양성 증식이 관찰되었으며, 일부에서는 다양한 정도로 분화를 보이는 핏뼈의 증식이 관찰되었다. 종양성 세포들은 불분명한 경계를 나타내었으며 호산성의 세포질을 가지고 있었다. 핵은 세포질 가장자리에 위치하였고 다양한 크기의 원형 또는 다핵형을 나타내었다. 일부 종양성 세포들은 핏뼈세포에 의해 둘러 쌓여 있는 것이 관찰되었다. 핵분열상은 400배에서 평균 2~3개 정도 관찰되었다. 일부에서는 풍부한 기질이 관찰되었다.

**고 찰**

골격의 골육종은 뼈와는 관계없이 연부조직이나 내부장기에서 원발적으로 발생하는 중간엽 악성종양으로 골양의 생성이 특징이다. 골격의 골육종은 아주 드문 종양으로 10년간 병리 검사를 의뢰한 전체 종양 중 0.13% (169/130,754)만이 골격의 골육종으로 진단되었다는 보고가 있다(4). 인의에서도 골격의 골육종은 전체 골육종 중 3.7~4.6%, 연부조직 육종 중 1.2%에 해당하는 드문 종양이다(6). 발생하는 부위로는 유선, 비장, 소화기관, 간, 피부 등이 있으며, 이 중 유선이 가장 큰 비중을 차지한다(5). 골격의 골육종의 평균 발생 연령은 10.5세로 Beagle, Rottweiler가 발생위험이 높으며 성에 따른 소인은 없는 것으로 알려졌다. 골격의 골육종의 임상증상으로는 종양의 위치에 따라 침울, 기면, 복부팽만, 유선 종괴, 호흡곤란, 체중감소, 식욕부진, 발열, 구토, 설사, 다

음, 다뇨 등이 있다(4,5). 본 증례의 환축은 16년령의 암컷 Poodle로 왼쪽 두 번째, 양쪽 네 번째 유선에 종괴가 관찰되었다. 특히 왼쪽 두 번째 종괴는 2~3년 전 처음 발견하였으며 크기가 약간씩 커지다가 내원 6개월 전부터 급격히 커지는 양상이었다. 임상증상으로 가끔 구토와 설사가 있었다.

이 증례의 환축과 마찬가지로 골격의 골육종이 가장 다발하는 부위는 유선이다. 한 연구에 따르면 169개의 골격의 골육종 중에서 유선 골육종이 차지하는 비율은 약 64%였다.

유선에서 골육종이 호발하는 견종으로는 Miniature Poodle, German Shepherd가 있으며, 네 번째와 다섯 번째 유선에서 가장 다발하는 것으로 알려져 있다(5). 이 증례의 환축이 Miniature Poodle인 점은 우연히 일치했지만, 종 소인에 대한 것은 앞으로도 지속적으로 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 유선은 샘암종과 관련되어 간질의 화생이 일어나 조직학적으로 상피와 중간엽 세포가 동시에 관찰되기 때문에, 초기 골격의 골육종의 연구에서 배제되어 왔다. 게다가 유선 종양 중에서 많은 비율을 차지하는 암육종과 같은 혼합 악성종양은 핏뼈를 생성하기 때문에 진단에 있어 주의가 필요했다. 하지만 유선 부위의 골육종도 다른 기타 골격의 골육종과 종양의 전이나 생존기간 등이 비슷하기 때문에 최근에는 골격의 골육종으로 포함하여 활발한 연구가 이루어지고 있다(4,5). 이 증례의 환축은 왼쪽 두 번째 유선 골육종 외에도 양쪽 네 번째 유선에 샘종이 동시에 관찰되었는데, 유선 골육종의 약 20%에서 골육종에 이환되지 않은 유선에 샘종이나 암종이 함께 발견됐다는 보고가 있었다(1,5). 유선에서 골격의 골육종을 비롯한 육종이 발생하는 기전에 대해서 확실히 밝혀져 있지는 않지만, 인의에서 유선 간질에 다기능성 중간엽 줄기세포가 존재한다는 설과 유선 상피세포가 형태는 물론 유전 형질까지 전혀 다른 세포로 변한다는 전이분화설이 (transdifferentiation) 보고되어 있다(3).

골격의 골육종을 진단하기 위해서는 우선 뼈에 원발 병변이 없음을 증명해야 한다. 이를 위해 환축의 철저한 신체검사와 방사선 검사, 부검, 설파조영술이 필요한데(4), 본 증례의 경우, 신체검사와 전신 방사선 검사를 통해 원발 뼈 병변은 찾아내지 못했다. 하지만 이러한 검사법으로 뼈의 작은 병변은 찾아낼 수 없기 때문에 설파조영술을 실시하거나 사후에라도 부검으로 확인하는 작업이 필요하리라 생각된다. 이번 증례처럼 골육종에서 방사선 검사에서 종괴 내 석회화 양상이 관찰되기도 하지만, 석회화가 관찰되지 않는 경우도 있기 때문에(4), 방사선 검사에서 종양 내 석회화가 관찰되지 않는다고 해서 골격의 골육종을 배제해서는 안 될 것으로 생각된다.

골격의 골육종은 골격 골육종과 마찬가지로 조직병리학적 으로 골모세포와 잘 발달된 핏뼈의 존재로 진단하게 된다(4). 이러한 소견은 골육종의 세포학적 진단 기준과 같다(2,7). 이번 증례의 환축은 수술과 조직 검사에 앞서 세포학적 검사를 통해 유선 골육종을 진단할 수 있었다. 특히 유선에서 발생한 종양은 상피세포와 중간엽 세포가 혼재되어 있는 혼합 악성종양과의 감별이 무엇보다 중요하다. 이번 증례는 세

포진단학적으로 중간엽 세포인 골모세포가 단일하게 관찰되었으며 세포 사이사이 풋뼈가 잘 발달되어 있어 골육종으로 진단이 가능했다. 골모세포는 세포질이 파랗고 핵이 편측에 위치해 있기 때문에 형질세포처럼 보이기도 하는데 형질세포와 달리 perinuclear zone이 없고 세포의 형태가 다양해서 구분이 가능하다(2,7). 이러한 특징은 기타 중간엽 세포로부터 골모세포를 감별해내는 데 아주 유용하다.

골격의 골육종은 골격 골육종과 마찬가지로 수술과 화학 치료를 실시하여 치료한다. 예후는 진단했을 때 종양의 전이 여부와 치료방법에 따라 달라진다(4-6,8). 평균 생존기간은 수술과 화학치료를 병행했을 때 5개월, 수술로 종양만 제거했을 경우 약 1개월로 평가되어 있다. 화학치료에는 cisplatin, carboplatin, doxoubicin을 적용할 수 있다(5,8). 특히, 유선 골육종은 종양이 위쪽(첫 번째~세 번째) 유선에 위치할수록, 크기가 5 cm 이상일수록 예후가 더 불량한 것으로 알려져 있는데(1,5), 이번 증례는 골육종의 위치가 두 번째 유선이었고 크기도 7 cm 이상이었던기 때문에 환축의 생존기간이 짧아졌을 것으로 사료된다.

## 결 론

유선의 종괴로 환축이 내원하여 방사선 검사와 세포학적 검사를 통해 골격의 골육종으로 진단하였다. 수술 후 종괴에 대한 조직병리학적 진단을 실시하여 골육종으로 확진하였다.

## 참 고 문 헌

1. Chun R, Lorimier LP. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *Vet Clin Small Anim* 2003; 33: 491-516.
2. Cowell RL, Tyler RD, Meinkoth JH. Cytology of the musculoskeletal system. In: *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat*, 2nd ed. St. Louis: Mosby. 1999: 121-122.
3. Hellmen E, Moller M, Blankenstein MA, Andersson L, Westermarck B. Expression of different phenotypes in cell lines from canine mammary spindle-cell tumors and osteosarcomas indicating a pluripotent mammary stem cell origin. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 61: 197-210.
4. Kuntz CA, Dernell WS, Powers BE, Withrow S. Extraskelletal osteosarcomas in dogs: 14 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 26-30.
5. Langenbach A, Anderson MA, Dambach DM, Sorenmo KU, Shofer FD. Extraskelletal osteosarcomas in dogs: A retrospective study of 169 cases (1986-1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 113-120.
6. Patnaik AK. Canine extraskelletal osteosarcoma and chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Vet Pathol* 1990; 27: 46-55.
7. Raskin RE, Meyer DJ. Musculoskeletal system. In: *Atlas of canine and feline cytology*, Philadelphia: W.B. Saunders. 2001:323.
8. Withrow SJ, MacEwen EG. Osteosarcoma in dogs. In: *Small animal clinical oncology*, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001: 378-403.