

< Case Report >

늑골에서 발생한 개연골육종의 증례

김성재 · 곽호현 · 박인철 · 윤병일 · 한정희*

강원대학교 수의과대학 동물종합연구소

A case of canine chondrosarcoma from the rib

Sung-Jae Kim, Ho-Hyun Kwak, In-Chul Park, Byung-II Yoon, Jeong-Hee Han*

College of Veterinary Medicine and Institute of Veterinary Science,
Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

(Received 14 March 2011; revised 8 June 2012; accepted 11 June 2012)

Abstract

We report large tumors of the left thoracic cavity, which arose from the ribs, were diagnosed as chondrosarcoma in a 4-year-old male mixed dog. The dog was presented with swelling in the left side of the chest wall and lameness. The masses were found to be circumscribed, whitish-grey, large and firm. The cut surface revealed whitish-grey lobules of varying size with cartilaginous consistency. Those were subsequently metastasized to the lung and mandibular lymph node. Histologically, the tumors were made up of clusters of chondroid cells having pleomorphic hyperchromatic nuclei with occasional mitosis. A special and immunohistochemical staining was performed to confirm the diagnosis. Chondroid matrix in tumor showed a positive reaction for alcian blue-periodic acid-Schiff staining. Immunoreactivity to S-100 proteins was present in the cytoplasm and/or nucleus of chondrocytes in tumor. The final diagnosis was grade III chondrosarcoma in the rib, considering histological features in grading criteria.

Key words : Canine, Chondrosarcoma, Rib, Alcian blue-PAS stain, S-100 protein

서 론

연골육종(Chondrosarcoma)은 개에서 두 번째로 많이 발생하는 골종양으로 약 10% 정도의 발생률을 보이며(Brodey 등, 1974; Waltman 등, 2007), 주로 중년 기나 노년기에 잘 발생하고, 중형견과 대형견 특히, boxer, German shepherd, golden retriever을 비롯한 다양한 교잡종에서 잘 발생하며 소형견에서는 드물다(Popovitch 등, 1994).

연골육종은 악성 종양으로 종양세포들이 유골(osteoid)을 형성하지 않고 다량의 연골 또는 섬유성 기질을 형성한다(Thompson과 Pool, 2002). 골격성 연골육종(skeletal chondrosarcoma)과 골격외 연골육종(extraskeletal chondrosarcoma)으로 분류되며, 비강, 부속뼈,

유선, 신장, 복벽, 대망, 기관, 관절낭, 피하조직, 인두, 폐, 심낭, 우심방, 승모판, 대동맥과 요도 등 다양한 부위에서 발생한다(Patnaik 등, 1988). 연골육종은 편평골(flat bone)에서 유래하는 경우가 많으며, 호발 부위는 비강으로 약 30%가 발생한다(Popovitch 등, 1994). 흉벽에서 발생한 연골육종의 경우, 일반적으로 일곱 번째 늑골의 늑연골 연결부위에서 유래한다(Pirkey-Ehrhart 등, 1995; Withrow와 MacEwen, 2007).

연골육종은 개에서 가장 일반적인 골종양인 골육종(osteosarcoma)보다 종양세포의 성장이 느리고, 침윤 정도가 약하다. 조직학적으로 grade I, II, III로 나눌 수 있으며 grade가 높을수록 악성도가 강해진다(Thompson과 Pool, 2002). 연골육종이 발생한 개를 대상으로 한 연구에서 17~20%의 전이를 보였으며, 대부분이 폐실질조직으로 전이되었으며 흉막과 복강의 내장으로도 전이되었다(Brodey 등, 1974; Popovitch 등,

*Corresponding author: Jeong-Hee Han, Tel. +82-33-250-8650,
Fax. +82-33-256-3722, E-mail. hanjh@kangwon.ac.kr

1994; Sylvestre 등, 1992). 또 다른 연구에서는 비강이 아닌 늑골, 장골과 안면골에서 발생한 연골육종은 멀리 떨어진 다른 조직으로 전이하는 경향이 높았다 (Matthiesen 등, 1992).

이번 증례에서는 4살 수컷 잡종견의 늑골에서 발생한 원발성 연골육종에 대한 육안적, 조직학적, 면역조직화학적 특징을 알아보려고 하였다.

증 례

임상 증상 및 육안 소견

체중 4 kg의 4살 된 수컷인 소형 잡종견은 강원대학교 부속 동물병원에 내원했을 때, 왼쪽 겨드랑 부위에서 덩어리가 만져지며 왼쪽 앞다리에 파행증상을 보였다. 3개월 동안 방사선 치료를 받던 중 호흡 곤란으로 폐사하였다. 흉강의 단순 방사선 촬영의 배복상(dorsoventral view)에서 왼쪽 흉강에 크고 명확한 종양 덩어리를 확인할 수 있었으며, 첫 번째 늑골에서 다섯 번째 늑골의 복측에 있었다(Fig. 1). 폐사한 후, 부검한 결과 왼쪽 흉벽에 회백색의 단단한 구형의 종양이 두 개 관찰되었다. 종양 덩어리의 크기는 13×15×17 cm와 10×10×12 cm이었다. 종양의 절개단면은 여러 개의 소엽(lobule)으로 조직이 나뉘어 있었으며 괴사와 젤리양의 조직이 관찰되었다. 모든 폐엽에 3~5 mm의 흰색의 다양한 크기의 뚜렷한 결절들이 관찰되었으며(Fig. 2), 턱밑 림프절의 종대가 관찰

되었다.

병리조직학적 소견

조직학적 검사를 위해 종양 조직을 10% 중성포르말린에 고정한 후 조직처리 과정을 거쳐 파라핀으로 포맷하였으며, 조직 절편으로 제작하여 H&E 염색을 실시하였다. 늑골의 종양 조직은 불규칙한 모양의 소엽들이 형성되어 있었으며, 비정형의 연골조직으로



Fig. 1. The ventrodorsal radiograph of the patient. A large mass of the left thoracic cavity and lysis of the left 2nd rib.

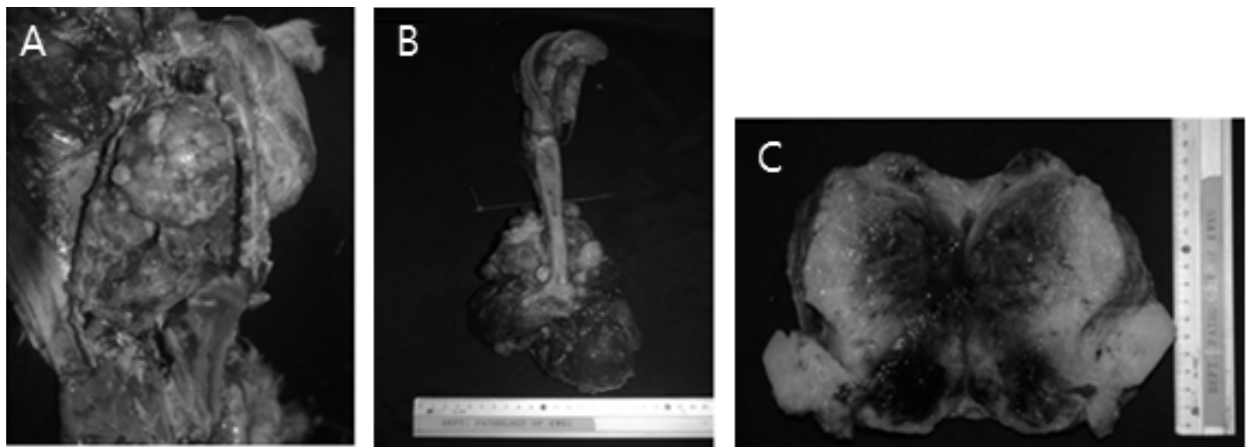


Fig. 2. The gross findings. A large well-defined mass of the left thoracic wall with the lysis of 2nd rib (A), and the multiple whitish nodules scattered on the surfaces of the lung (B). A firm and whitish-grey cut surface of the mass with hemorrhage and necrosis of mass from the rib (C).

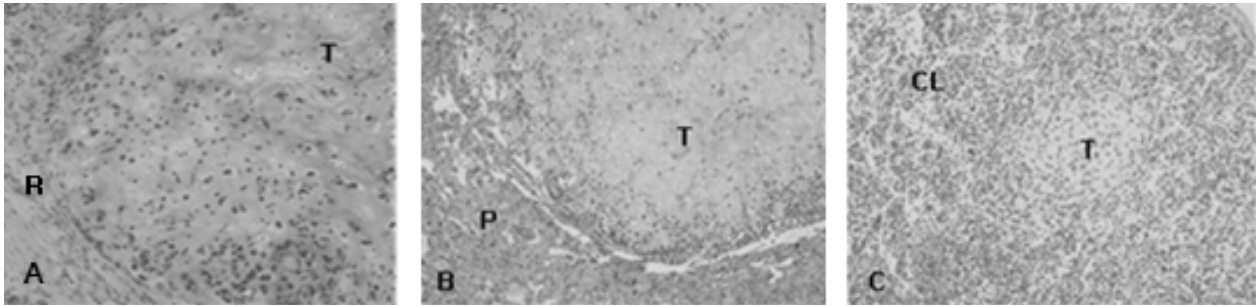


Fig. 3. The histopathological findings. (A) Tumor cells (T) with one to four nuclei have lacunae surrounded by cartilage matrix in the tumor mass of the rib (R). (B, C) The neoplastic cells metastasized into the pulmonary parenchyma (P) and the cortex of mandibular lymph node (CL). H&E stain, $\times 100$.

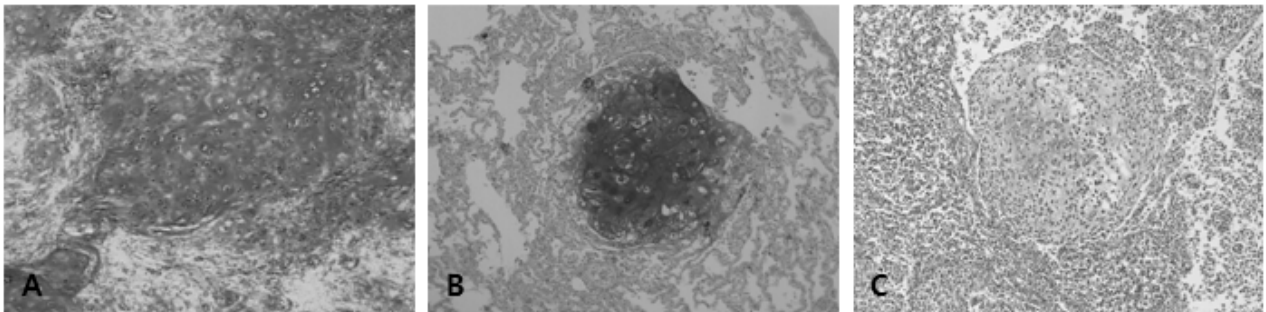


Fig. 4. The special stain findings. Chondroid matrix in the tumor mass of the rib (A), lung (B) and lymph node (C) were strongly stained. Alcian blue-PAS stain, $\times 100$.

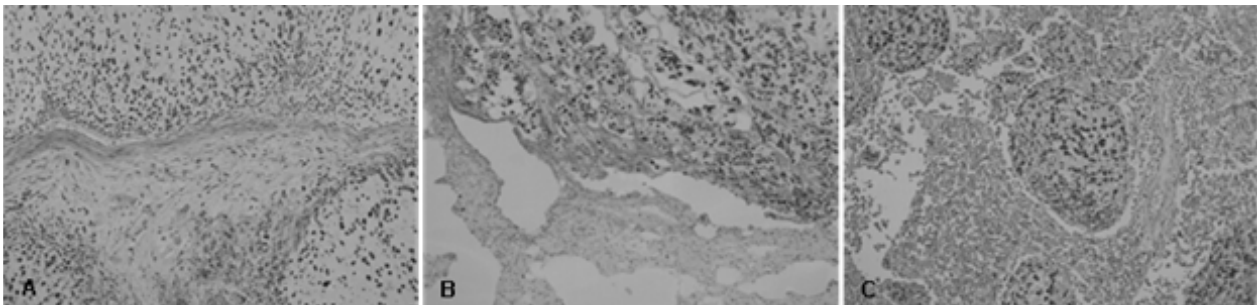


Fig. 5. The immunohistochemical finding. Immunoreactive for S-100 proteins was present at neoplastic chondrocytes in the rib (A), lung (B) and lymph node (C). But there were no immunoreactivity in the chondroid matrix. ABC stain, $\times 100$.

형성된 소엽은 섬유성 결합조직으로 구획되어 있었다. 엽중심에는 다양한 모양의 연골세포가 관찰되었고, 주위를 비정형의 호염기성의 기질이 둘러싸고 있었다. 연골세포에서 유사분열상과 다핵세포도 관찰되었다. 소엽 가장자리에는 미분화된 중간엽 세포와 유사한 방추형 세포들이 보였다(Fig. 3A). 전이된 폐실질과 턱밑 림프절에서도 늑골의 종양 조직에서 관찰된 종양세포들이 관찰되었다(Fig. 3B & 3C).

다른 중간엽 유래 종양과의 감별진단을 위하여, alcian blue-periodic acid-Schiff (PAS) 염색과 ABC 면역조직화학염색을 시행하였다. Alcian blue-PAS 염색 결과, 늑골에서 발생한 종양 조직의 연골 기질 부분이 강하게 염색되었고(Fig. 4A), 폐실질과 턱밑 림프절에서도 같은 반응을 보였으며 폐실질과 턱밑림프절의 피질에 전이되었음을 알 수 있었다(Fig. 4B & 4C).

면역조직화학적 반응을 보기 위해 S-100 (Dako, USA)

을 1 : 500을 이용하였으며, 일차 항체와 이차 항체를 붙이는 과정은 ABC kit (Vector Laboratories, USA)의 프로토콜대로 진행하였다. DAB substrate kit (Zymed, USA)로 발색한 후 Harris hematoxylin로 대조염색을 하였다. 종양 조직의 연골세포들은 S-100에 대해 반응을 보였으나 연골기질은 S-100에 면역반응을 나타내지 않았다(Fig. 5).

고 찰

개에서 연골육종은 주로 대형견에서 다발하며 소형견에서는 발생이 드물다(Popovitch 등, 1994). Brodey 등(1963)은 연골육종의 62%가 15 kg 이상의 대형견에서 발생했다고 하였다. 발생 평균연령은 약 7세이며 성별 간 종양 발생의 특이성은 없다(Sylvestre 등, 1992). 이번 예는 체중 4 kg의 소형견에서 발생하였으며 4살 된 수컷으로 비교적 어린 연령에 연골육종이 발생하여 기존의 보고와 차이를 보였다.

국내의 개연골육종에 대한 보고가 많지 않으며 방사선학적 검사와 H&E 염색을 이용한 병리조직학적 검사에 의해서만 진단되었다(Lee 등, 2000). 본 증례에서는 연골육종을 병리조직학적으로 확진하기 위해 Alcian blue-PAS 염색과 S-100 단백질을 이용한 면역조직화학적 염색을 추가로 실시하였다.

늑골에서 유래하는 종양으로는 연골육종, 골육종, 섬유육종(fibrosarcoma)과 혈관육종(hemangiosarcoma) 등이 있으며, 서로 감별진단이 필요하다(Liptak 등, 2008). Alcian blue-PAS 염색은 연골육종을 확진하기 위해 사용하며 종양 조직에서 연골기질부분이 푸른색으로 강하게 염색된다(Indudharan 등, 1998; Konishi 등, 1994; Kubo 등, 2007). 연골기질에서의 푸른색의 염색 반응은 종양 조직 내 유골(osteoid) 분화가 없다는 것을 나타내며(Maxie와 Youssef, 2007), 골아세포에서 유골이 형성되는 골육종은 alcian blue-PAS에 반응하지 않는다(Chapman 등, 2001). 이번 예에서는 늑골의 종양뿐만 아니라 폐실질과 턱밑 림프절로 전이된 종양에서도 모두 alcian blue-PAS에 반응을 보였다.

S-100 단백질은 중추와 말초신경계에 존재하며 신경외배엽 유래의 종양을 감별하는 마커이며 면역조직화학적으로 연골에서 유래한 세포들에 면역반응을 나타내기 때문에 골육종과 같은 다른 중간엽에서 유래한 종양을 감별하는데 유용하다(Nakamura 등, 1983;

Okajima 등, 1988). 골세포는 중배엽에서만 유래하지만, 연골세포는 중배엽 또는 신경능에서도 유래하며 발생학적으로 신경외배엽 유래에 가까워서 연골성 세포들은 S-100 단백질에 면역반응을 보이지만 골유래 세포들은 반응을 보이지 않는다(Hall, 1977; Nakamura 등, 1983). 연골육종에서 S-100 단백질은 연골세포의 세포질과 핵에 면역반응을 나타내며 연골기질에는 면역반응을 나타내지 않으며(Liptak 등, 2008; Madarame 등, 1998; Nakamura 등, 1983) 이번 예에서도 같은 결과가 나타났다.

연골육종이 발생한 개를 대상으로 한 연구에서 17~20%의 전이가 발생하였으며, 대부분이 폐실질 조직으로 전이되었고 흉막과 복강의 내장으로도 전이되었다(Brodey 등, 1974; Popovitch 등, 1994; Sylvestre 등, 1992). 골조직에서 발생한 예에서 늑골과 장골에서 발생한 연골육종은 57% 이상으로 가장 높은 전이율을, 안면골에서 발생한 경우는 40%로 높은 전이율을 보였다. 연골육종의 일반적인 전이 부위는 폐실질이며 신장, 간, 심장과 뼈에서도 색전 종양이 발견되기도 한다(Waltman 등, 2007). 연골육종의 폐 전이는 일반적으로 국소림프절과 기관림프절로의 전이가 없이 직접 정맥혈관계를 통해 폐실질로의 전이가 일어나는 것이 일반적이다(Weisbrode, 2007). 그러나 이번 증례에서는 폐실질로의 전이뿐만 아니라 드물게 턱밑 림프절로의 전이가 일어난 것이 특징이다.

조직학적으로, 다형성, 과염색성의 핵을 가진 연골세포들이 관찰되었으며, 유사분열상과 다핵세포도 관찰되었다. 이러한 특징들은 양성종양인 연골종(chondroma)에서는 관찰되지 않으며, 폐실질과 턱밑 림프절로의 전이가 일어나 악성종양으로 진단하는데 용이하였다(Indudharan 등, 1998; Maxie와 Youssef, 2007). 연골육종의 조직학적 악성도는 grade I, II, III으로 나누며 예후를 판단하는데 중요하다. Grade I은 연골종과 비교하여 불규칙하고 세포질이 확장된 연골세포가 관찰되고 유사분열상은 거의 관찰되지 않는다. Grade II는 grade I보다 더욱 확장된 세포질과 비정형의 핵들이 관찰되며 유사분열상도 관찰된다. Grade III은 확연한 세포질 확장, 심한 핵의 다형성과 소엽 가장자리에 방추상 세포(spindle cell)들이 관찰되며 유사분열상도 다수 관찰된다(Thompson과 Pool, 2002). 이번 예의 조직학적 특성과 전이 상태를 고려할 때 grade III로 판단된다.

결 론

4살 된 수컷 잡종견의 늑골에서 발생한 종양을 진단하기 위해 육안 검사, 조직학적 검사, alcian blue-PAS 염색과 S-100 단백질을 이용한 면역조직화학적 염색을 하였다. 이들 검사를 통하여 폐실질과 턱밑림프절로의 전이를 동반한 원발성 연골육종 grade III로 확진하였다.

감사의 글

이 연구는 강원대학교 동물의학종합연구소의 지원으로 수행되어 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

Brodey RS, Misdorp W, Riser WH, van der Heul RO. 1974. Canine skeletal chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 35 cases. *J Am Vet Med Assoc* 165: 68-78.

Brodey RS, Sauer RM, Medway W. 1963. Canine bone neoplasm. *J Am Vet Med Assoc* 143: 471-495.

Chapman AD, Pritchard SC, Yap WW, Rooney PH, Cockburn JS, Hutcheon AW, Nicolson MC, Kerr KM, McLeod HL. 2001. Primary pulmonary osteosarcoma: case report and molecular analysis. *Cancer* 91: 779-784.

Hall BK. 1977. Chondrogenesis of the somitic mesoderm. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 53: 3-47.

Indudharan R, Das PK, Azman AA, Suhaiza S. 1998. Chondrosarcoma of the nasal septum. *Singapore Med J* 39: 376-379.

Konishi H, Isetani K, Satoh T, Fukuda S, Kodama T, Kashima K. 1994. A case of metastatic chondrosarcoma of the stomach. *J Gastroenterol* 29: 495-500.

Kubo M, Kobayashi K, Masegi T, Sakai H, Tsubota T, Asano M, Itani M, Yanai T. 2007. A case of chondrosarcoma in a free-flying Great Egret. *J Wildl Dis* 43: 542-544.

Lee CH, Choi JH, Choi JH, Kim DY, Yoon JH, Choi MC, Youn HY, Nam TC, Kweon OK. 2000. Primary Rib Chondrosarcoma in a Dog. *Korean J Vet Clin Med* 17: 261-265.

Liptak JM, Kamstock DA, Dernell WS, Monteith GJ, Rizzo SA,

Withrow SJ. 2008. Oncologic outcome after curative-intent treatment in 39 dogs with primary chest wall tumors (1992-2005). *Vet Surg* 37: 488-496.

Madarame H, Itoh H, Yoshida S, Sakonju I, Takase K, Hasegawa Y. 1998. Canine mesenchymal chondrosarcoma of the ribs. *J Vet Med Sci* 60: 975-979.

Matthiesen DT, Clark GN, Orsher RJ, Pardo AO, Glennon L J, Pantnaik AK. 1992. En bloc resection of primary rib tumors in 40 dogs. *Vet Surg* 21: 201-204.

Maxie MG, Youssef S. 2007. Nervous system. pp. 185-281. In: Maxie MG(ed.). *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals*. 5th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia.

Nakamura Y, Becker LE, Marks A. 1983. S-100 protein in tumors of cartilage and bone: an immunohistochemical study. *Cancer* 52: 1820-1824.

Okajima K, Honda I, Kitagawa T. 1988. Immunohistochemical distribution of S-100 protein in tumors and tumor-like lesions of bone and cartilage. *Cancer* 61: 792-799.

Patnaik AK, Matthiesen DT, Zawie DA. 1988. Two cases of canine penile neoplasm: squamous cell carcinoma and mesenchymal chondrosarcoma. *Am Animal Hosp Assoc* 24: 403-406.

Pirkey-Ehrhart N, Withrow SJ, Straw RC, Ehrhart EJ, Page RL, Hottinger HL, Hahn KA, Morrison WB, Albrecht MR, Hedlund CS, Hammer AS, Holmberg DL, Moore AS, King RR, Klausen JS. 1995. Primary rib tumors in 54 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 31: 65-69.

Popovitch CA, Weinstein MJ, Goldschmidt MH, Shofer FS. 1994. Chondrosarcoma: a retrospective study of 97 dogs (1987-1990). *J Am Anim Hosp Assoc* 30: 81-85.

Sylvestre AM, Brash M, Atilola M. 1992. A case series of 25 dogs with chondrosarcoma. *Vet Comp Orthop Traumatol* 5: 13-17.

Thompson KG, Pool RR. 2002. Tumor of bones. pp. 245-318. In: Meuten DJ(ed.). *Tumors in domestic animals*. 4th ed. Blackwell, Iowa.

Waltman SS, Seguin B, Cooper BJ, Kent M. 2007. Clinical outcome of nonnasal chondrosarcoma in dogs: thirty-one cases (1986-2003). *Vet Surg* 36: 266-271.

Weisbrode SE. 2007. Bone and joints. pp. 1041-1094. In: McGavin MD, Zachary JF(ed.). *Pathologic basis of veterinary disease*. 4th ed. Mosby, Philadelphia.

Withrow SJ, MacEwen EG. 2007. Supportive care for the cancer. pp. 291-346. In: Withrow SJ, MacEwen EG(ed.). *Small animal clinical oncology*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia.