

골육종의 도약전이 (3례보고)**

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 정형외과학교실

이승구* · 송석환 · 권순용 · 류승준

— Abstract —

Skip Metastasis in Osteosarcoma (Report of 3 cases)

Seung Koo Rhee, M.D., Seok Whan Song, M.D.,
Soon Yong Kwon, M.D., Seung Joon Ryoo, M.D.

*Department of Orthopedic Surgery, St Mary's Hospital
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

From 1980 to 1997, we experienced 3 skip metastasis in femur out of 19 osteosarcoma patients. After diagnostic incisional biopsy and chemotherapy, hip disarticulations for all patients were performed. Still the mechanism of skip metastasis is unclear, but there have been two suggestions including medullary extension through an intraosseous embolism of tumor cells, or transarticular extension along the planes of fascia, capsule, ligaments, and venous channels around joints. The mechanisms of skip metastasis in our cases were not clear, but it was considered as an initial preliminary stage of metachronous osteosarcoma. If there are evidences of skip metastasis, it is strongly recommended to disarticulate proximal to the skip lesion rather than to amputate transmedullary.

Key Words: Femur, Osteosarcoma, Skip metastasis, Tumor metastasis mechanism

※ 통신저자 : 이 승 구
서울특별시 영등포구 여의도동 62번지
성모병원 정형외과

** 본 논문은 1997년도 가톨릭대학교 중앙의료원의 학술연구 보조비로 이루어졌음.

서 론

골육종은 골에 발생하는 원발 악성종양중 골수종(myeloma) 다음으로 빈발하며 원발 악성 골 종양 중 약 25%를 차지한다¹⁵⁾. 주로 대퇴골, 경골, 상박골 및 골반골에 발생하며, 골성장이 가장 왕성한 부위인 대퇴골 원위부, 경골 근위부 및 상박골 근위부에 호발한다¹⁰⁾. 장관골의 골간단에 흔히 발생하나, 보다 드물게는 골간에서도 발생하며, 골단에서의 발생은 드물고 이는 종양의 침습으로 설명된다^{7,8)}. 아직까지도 치명율이 높고 전이를 잘하는 해결되지 않은 종양으로^{10,15)}, 골육종의 독특한 현상인 도약전이(skip metastasis)의 발생기전이나 치료 및 예후에 미치는 영향등이 연구의 대상이 되고 있다^{5, 11, 13, 14, 16, 20)}.

도약전이란 동일 골내(intraosseous), 혹은 인접 관절의 맞은편 장관골(transarticular)에 발생하는 원발성 골육종에 대한 이차적인 작은 병소를 칭하는 것이며, 원발성 병변과 육안적으로나 현미경적인 연속성이 존재하지 않아야 한다^{5, 10, 15)}. Enneking과 Kagan⁹⁾은 이 도약전이를 골육종의 자연적인 진행(natural evolution) 과정의 한부분이라 하였으며, 골육종환자 중 약 25%에서 발견되었다고 보고하였다. 또한 종양세포가 골수강내로 침습하여 장관골 근위부에 골내 색전증을 일으킬 수 있다 하면서, 이를 도약전이의 기전으로 설명하였다⁶⁾. 이러한 도약전이가 동반된 골육종 환자는 동반하지 않은 환자보다 일반적으로 그 예후가 나쁘고, 더 높은 국소 재발율과 낮은 disease-free intervals을 보인다^{12, 20)}.

저자들은 1980년 이후 1997년까지 성모병원 정형외과에서 치료한 골육종 환자 19례중 3례의 대퇴골에 발생한 도약전이를 경험하였으며, 이들에 대한 증례보고와 함께 도약전이의 기전 및 임상적 의미에 대하여 문헌고찰을 하였다.

증례보고

증례 1.

16세 남자로 1988년 10월 경 계단에서 삔끗한 후 1988년 12월 타 의료기관에서 좌측 대퇴골 원위부에 발생한 골육종으로 진단받고 슬관절 상부 절단술

을 권유받았다. 당시 촬영한 단순 방사선 사진상 좌측 대퇴골 원위부에 특징적인 골육종의 소견을 보였으며, 골반 방사선 사진 및 양측 대퇴골 근위부, 그리고 흉부 전산화 단층촬영 소견은 정상이었다(Fig. 1-A). 절단을 거부하던 환자는 4개월후인 1989년 2월 병소부 종창과 동통이 악화되어 본원에 입원하였고 이때의 X-선상 소견은 심한 골피질의 파괴와 함께 주위 연부조직으로의 파급이 더 심하여 졌으며, 동측 대퇴골 근위부에 새로운 골수강의 경화와 함께 도약전이의 병변을 관찰할 수 있었다(Fig. 1-B). 본원에 입원 당시 촬영한 전신 골 주사 소견상 동측 대퇴골 전장에 걸친 방사선 동위 원소 흡수의 증가를 볼 수 있었으며(Fig. 1-C), 흉부 전산화 단층 촬영상 폐 전이는 없었다.

항암요법후 고관절 이단술을 실시하였다. 절제된 병리조직 소견상 원발 병소인 대퇴골 원위부는 물론 근위 대전자부에서도 특징적인 골육종의 소견을 보였고, 두 병소간 조직학적 차이는 없었다. 수술후 내과에 전과되어 항암요법으로 치료하였으나, 수술 후 4년만인 1993년 3월 폐 전이 후에 사망하였다.

증례 2.

19세 여자가 특별한 외상없이 1992년 8월경부터 우측 대퇴 원위부 내측에 종창과 동통이 발생하였으며 개인의원에서 단순방사선 사진상 특이소견이 없었으나, 동통과 부종의 증가등 증상의 악화로 1993년 1월 본원에 내원하였고, 우측 대퇴골 원위부의 골육종의 진단을 받았다(Fig. 2-A).

입원후 촬영한 ^{99m}Tc-MDP 20mCi 골 주사소견상 우측 대퇴골 원위부 뿐만 아니라 근위부에도 방사선 동위원소 흡수의 증가가 있었으며(Fig. 2-B), 단순 방사선 사진 소견에서도 대퇴골 전자부위의 골변화를 관찰할 수 있었다(Fig. 2-C). 흉부 단순 방사선 사진 및 전산화 단층 촬영사진상 폐 전이는 없는 것으로 판단되었다. 1993년 2월 실시한 상하 두 부위에서의 조직검사 결과 골육종이 확인되었으며, 조직학적으로 차이는 없었다. High-dose MTX 및 Adriamycin등의 항암요법후 우측 고관절 이단술을 실시하였으나, 수술후 2년만에 폐 전이 후 사망하였다.

증례 3.

14세 남아로 3개월간의 좌 대퇴 원위부 동통 및

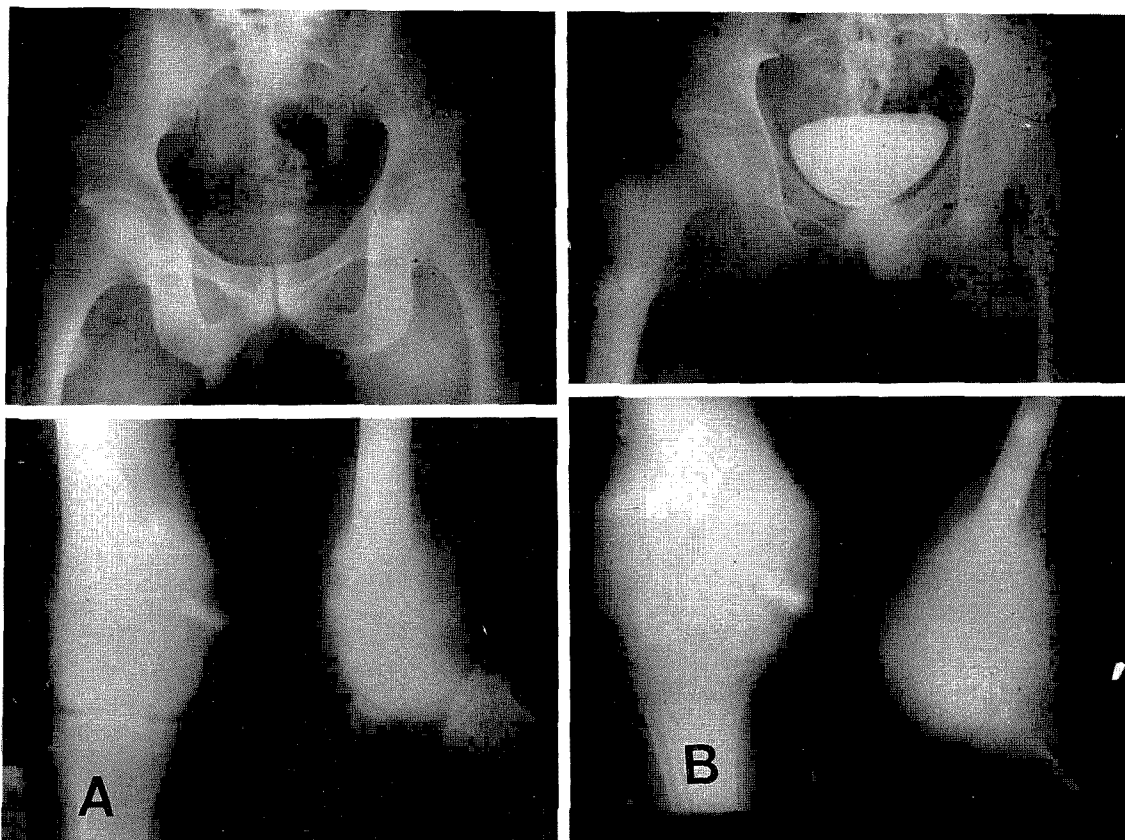


Fig. 1(Case 1). 16/F

- A. Previous roentgenograms of the distal femur show a typical osteoblastic lesion with the extension into the surrounding soft tissue. However, at the proximal region of the femur, there are no evidences of the abnormalities.
- B. Four months later, the distal femoral lesion expanded enormously, and there was an evidence of a similar lesion at the proximal femur.
- C. Bone scanning at the time of admission shows the proximal and distal lesions in the same femur, implicating "skip metastasis".

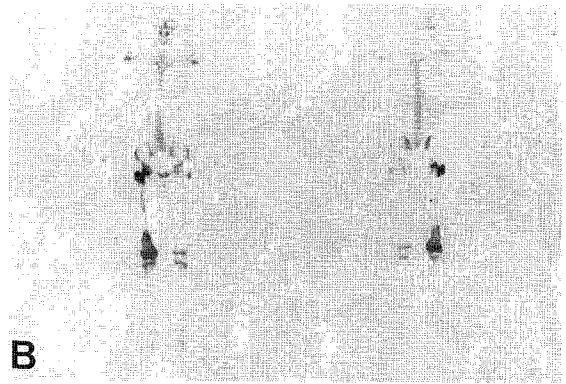
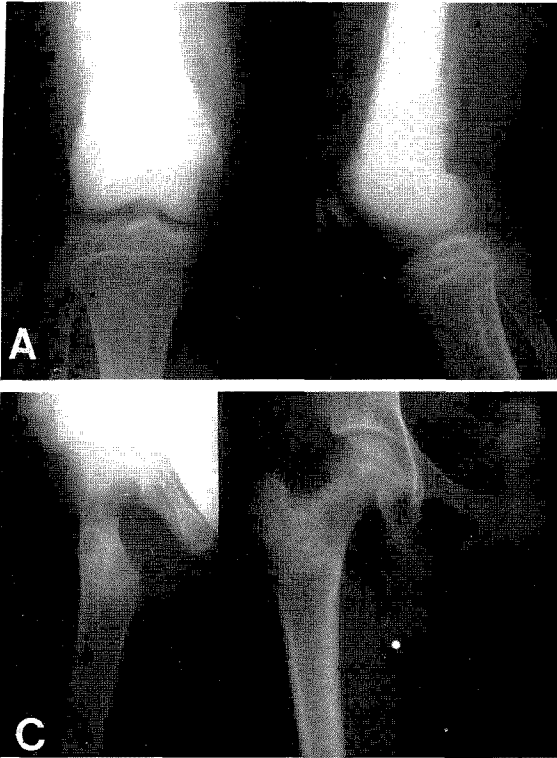


Fig. 2(Case 2). 19/M

- A. Roentgenograms of the distal femur show the osteoblastic bone proliferation with the evidences of sun-burst appearance and Codman's triangle.
- B. Bone scanning at the same time with Figure 2-A showed a hot uptake at the proximal region as well as the distal primary lesion.
- C. Plain roentgenograms of the proximal femur show a sclerotic intramedullary lesion at the site of hot uptake in bone scanning.

종창으로 1997년 2월 본원에 내원하였다. 이학적 검사상 좌측 대퇴 원위부에 압통 및 종창이 있었으며, 단순 방사선 사진상 대퇴골 원위부의 골 증식에 의한 골 경화소견 및 골 피질의 파괴, 주위 연부조직으로의 침습을 볼 수 있었다(Fig. 3-A). 혈관조영촬영상 심하게 확장된 수많은 혈관과 중앙염색(tumor stain)을 볼 수 있었다(Fig. 3-B). 자기공명영상 촬영사진상 직경이 약 9cm에 달하는 원발부의 병변에서 8cm 근위 간부에 직경 1.5cm의 작은 도약전이의 병변이 골수강내에 있어(Fig. 3-C), 사지구제술을 준비하기 위하여 소아과로 전과, 수술전 항암요법을 실시하였다. 항암요법 5주만에(high dose-MTX 및 Vincristine 3회) 좌측 대퇴부의 종창 및 동통이 심하여져 추시 자기공명영상 촬영을 실시하였으며, 원발종양은 직경 14cm, 도약전이 병변은 길이 8cm로 크게 성장하여 두 병소가 골막반응 등으로 서로 연결되어 있음을 관찰할 수 있었다. 좌측 고관절 이단술을 실시후 항암요법 중이다. 도약전이 병소 및 원발 부위에서의 조직소견은 동일하였다.

고 찰

골육종은 드물게 동일 골수강내로 도약전이를 일으키며 간혹 관절을 건너뛰어 도약전이를 하는 것으로 잘 알려져 있다^{5,10,15,17,19}. 즉, 대부분의 골육종은 단발성 병소이나, 항암요법으로 치료하지 않으면 2개 이상의 병소를 보일 수 있다는 것이다. 이 다발성 골육종을 각 병소가 발견되는 시기에 따라 동시발생(synchronous) 골육종과 이시발생(metachronous) 골육종의 두가지로 분류하며¹⁰, 동시발생 골육종은 여러 장관골에서 유사한 단계의 병소 부위가 서로 6개월 이내에 발견되는 것이고, 이시발생 골육종은 6개월 이상의 간격을 두고 발견되는 것으로 정의된다¹⁰. 발견된 병소들의 조직학적인 연관관계에 따라 골육종이 원발 병소에서 완전히 분리되어 동일 골 내에, 혹은 인접 골 내에 존재하게 되면 이 과정을 도약전이라고 부르며^{6,10}, 만일 인접 골내의 병소가 골간 인대, 관절낭, 혈관, 그리고 다른 조직학적으로 증명할 수 있는 방법으로 도달되지 않았으면 이는 다발성 원발 골육종으로 생각한다¹⁰.

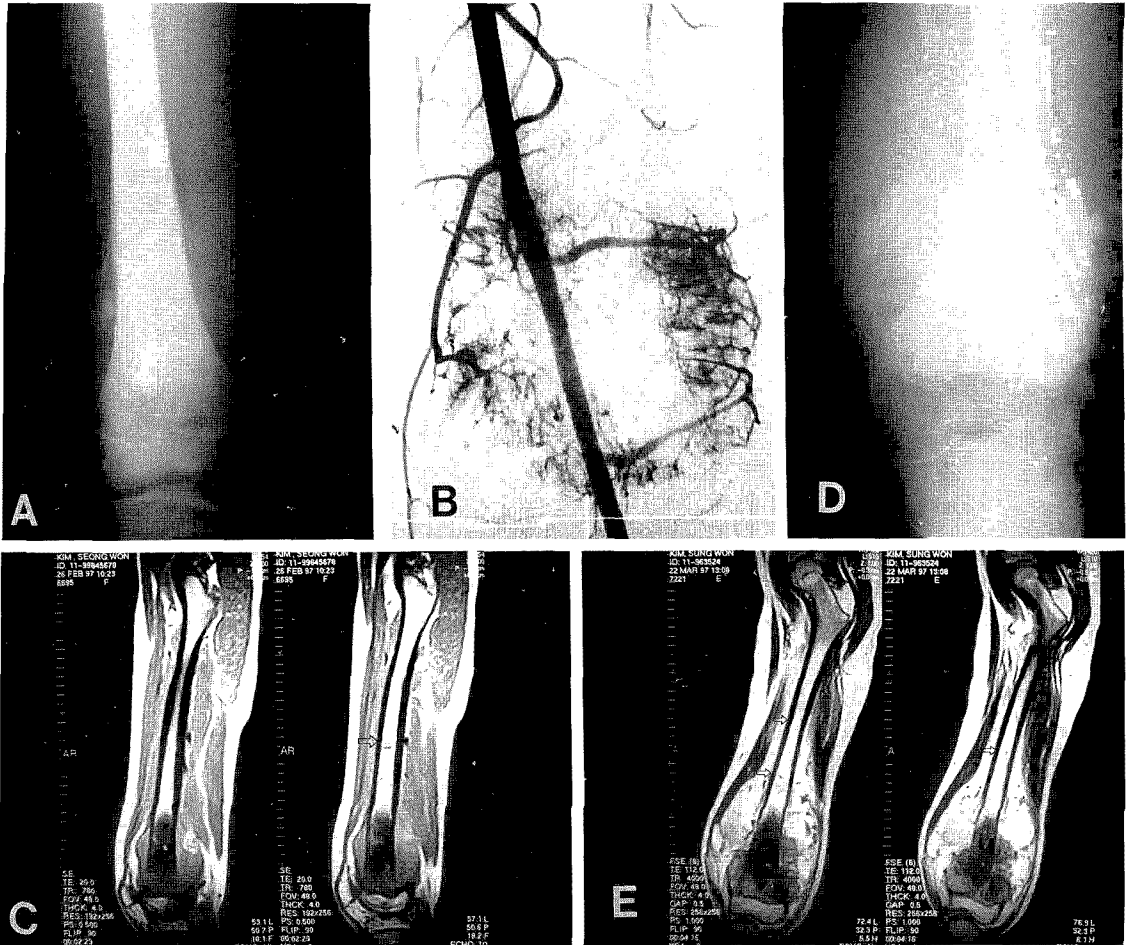


Fig. 3(Case3). 14/M

- A. Plain roentgenogram of the distal femur. There is a moderate extension of the tumor into the surrounding soft tissue with the formation of Codman's triangle and sun-burst appearance.
- B. Femoral angiogram of the distal femur shows typical increased vascularity and tumor staining. The femoral or popliteal portion of the artery narrowed due to the tumor.
- C. MRI (T1 SI) shows disrupted distal femoral cortices and the extension of the tumor into the surrounding soft tissue. The skip lesion (⇨) was separated from the primary tumor mass by normal medullary structure.

즉, 도약전이는 골수강이나 골간 인대, 관절낭, 혈관 등으로 전이된 것으로 생각되나 서로 연결되어 있지 않은 병소부위가 두개 이상으로 되는 과정을 지칭하며, 도약전이에 의한 병소를 도약병소(skip lesion)라 하고, 다발성 원발 골육종이란 이러한 조직학적인 연결이 없는, 전이에 의한 방법이 아닌 두개 이상의 원발 병소가 따로 발생한 것을 말한다.

도약전이의 발생빈도는 저자들에 따라 원발 골육종환자의 2-25%로 다양하다^{5,6,11,15}. Upshaw 등²²은 50례에서 그리고 Lewis와 Lotz¹¹는 20례중 전

형적인 도약전이가 한 예에서도 발견되지 않았다 하고 도약전이가 치료결과의 중요한 결정인자가 되지 않는다고 하였다. 그러나 이들 보고에 대하여, Enneking과 Kagan⁶은 Upshaw 등²²이 50례중 19례를 경 골수강 절단(transmedullary amputation)으로 잘못 치료하였으며, 병리표본검사가 불확실하였고, Lewis와 Lotz¹¹의 20례의 환자중 일부는 병리검사가 병소부위보다 근위부 전체가 포함되지 않았고, 병리표본을 보다 원위부까지, 인접관절을 지나서, 그리고 규칙적인 간격으로 검사를 하지 않

있으며, 또한 이들 두 연구의 병리조직의 검사방법이 후향적으로 이루어져, 정확성이 결여되어있다고 지적한 후, 도약전이를 발견하기 위한 수술 전후의 치밀한 검사를 강조하였다. 본 연구에서 저자들은 전신 골주사(증례 1과 2)와 자기공명영상(증례 3)으로 내원 초 도약전이를 발견하였고, 예후가 불량함을 예측하여 혈행성 미세전이나 폐 전이를 예방하기 위한 항암요법후 즉각적인 병소 상부 관절 이단술을 시행하였다.

도약전이의 존재 유무는 수술 방법 및 범위, 수술 후 예후를 결정하는데 중요한 요인이 되므로, 수술 전에 도약전이를 발견해 내는 것은 매우 중요하다. 일부 저자들은 골주사만으로도 이러한 전이들을 발견하기에 충분하다고 하였으나^{17,18)}, 간혹 방사선 사진상 도약전이의 병변으로 보이는 부위가 사실상 non-mineralized tumor의 부위에서 연결되어 있는 mineralized tumor가 조영된 것일 수도 있으며⁷⁾, 또한 조기의 작은 병소는 골주사나 전산화 단층촬영만으로도 잘 발견되지 않을 수 있으므로, 자기공명영상사진을 이용하여 사지의 전장, 혹은 병변주위의 정상부위를 충분히 포함하여 영상을 얻고 잘 살펴보아야 하겠다^{17,19,22)}. 본 증례 1의 단순 방사선 사진 비교에서, 초기 방사선 사진상 발견할 수 없었던 병소가 4개월 후 확실하게 대퇴골 근위부에 나타나 도약전이의 진단을 내릴 수 있었으나, 현재 보편화되어있는 자기공명영상촬영을 그 당시에 하였다면 보다 더 조기진단과 적절한 치료를 할 수 있었을 것으로 판단되었다.

도약전이의 기전은 아직도 확실하지는 않으며, 전신적 전이나 다발성 골육종증(multiple osteosarcomata) 등에만 발생하는 어떤 특별한 변종(variant)이기 보다는 전형적인 골육종의 자연경과(natural history)의 일부로 보는 견해가 지배적이다⁵⁾. 즉, 종양의 전신적인 전이나 동시 다발성 골육종의 전구현상이 아니며, 추후 발생하는 이시발생 골육종의 초기단계로 생각하는 것이다. 그 정의에서와 같이 해부학적으로, 혹은 조직학적으로 연결된 인대나 관절낭, 혈관을 타고 전이되며¹⁵⁾, 종양세포가 골수강내로 침범하여 근위부 혹은 원위부로 골내 색전증을 일으켜 전이되기도하나, 근위부로의 전이가 더 많은 것으로 생각된다^{1,6,21)}. 저자들의 증례 모두 원발 병소에서 근위부로 전이된 것으로, 원발병소와

전이된 병소가 4개월, 혹은 동시에 발견된 상황으로 보아 동시발생 골육종으로 분류된다. 그러나, 저자들의 증례들로 그 전이기전을 설명하기는 수술 전후의 검사가 불충분하여 어려우며, 증례 3에서 수술전 반복된 3회의 자기공명영상사진상 원발부위와 전이부위와의 골수강내 연결을 발견할 수 없었고, 시간이 경과하면서 두 부위 모두 크기가 증가하고 공격적(aggressive)인 성향을 보이며 서로 독립된 행동을 보여, 이시발생의 초기로 판단하는 것도 가능할 것으로 판단되었다.

관절을 넘는(transarticular) 도약전이의 기전은 보다 불분명하다. 이론적으로 이들은 동시에 발생한 원발종양의 병소일 수도 있으며 혹은 폐를 통한 전신전이의 일부분일 수도 있으나 그 가능성은 희박하다고 생각된다⁶⁾. 보다 논리적인 기전은 Batson의 정맥을 통한 전립선암의 척추로의 전이²⁾와 유사한 것으로, Kato등⁹⁾이 제시한 바와 같이 장관골의 골간단에는 중재된 관절의 주변에 다수의 문합을 가진 판막이 없는 도출정맥총이 존재하며, 종양의 급격한 악화에 따른 생리적인 혈류의 역전이 일어날 때 이 관절 주변의 혈관문합을 통하여 원발 골간단의 병소에서 유리된 종양세포가 반대측 골간단으로 전이된다는 것이다⁶⁾.

악성종양의 골격전이 및 도약전이의 기전에 대하여는 여러 가설이 있으나^{1,5,6,15,21)}, 도약전이의 기전에 대한 연구방법에 대하여는 구체적인 기록이 아직 없다. 저자들은 도약전이를 연구하기 위하여는 골주사, 전산화 단층촬영 및 자기공명영상촬영 등으로 도약병소의 유무를 조기에 발견하는 것이 중요하며, 원발 병소를 발견한 후 조직검사로 그 원발 종양의 표지자(marker)를 확인하고 그 표지자에 immunohistochemical staining 혹은 tagging을 하거나, 표지유전자(marker gene)를 원발 종양세포에서 발견하거나 감염(infestation)시켜 추후 도약병소에서 이들 표지자나 표지유전자를 확인하는 방법을 구상하기도 하였었다. 그러나, 왕성한 종양세포의 증식에 의한 표지자 및 표지유전자의 희석이 예상되며, 도약병소에서 발견된 표지유전자가 꼭 원발병소에서 유래하였다고 확인하기는 어려울 것으로 생각되었고, 보다 세밀한 연구방법이 개발되어야 할 것으로 사료된다.

간혹 도약전이의 유무에 관계없이 그 예후 및 수

술방법이 동일하다고 주장되기도 하나¹⁶⁾, 도약전이
 가 있는 환자는 없는 환자보다 disease-free inter-
 val이 의미있게 짧고^{3,6,12,23)}, 국소 재발율도 도약전
 이가 있는 환자에서 3배로 높으며⁶⁾ 임상적으로 예후
 가 나쁜 것으로 잘 알려져 있다. 도약전이의 진단
 당시 폐 전이나 다발성 골육종의 증거는 없으나, 원
 발병소의 제거후 폐 전이나 다른 부위에 골육종이
 발견될 확률이 높기 때문이다. 본 증례 1과 2에서도
 그 사망원인은 고관절 이단술시에는 발견되지 않았
 던 폐 전이 때문이었다. 치료에 있어서도 발견되지
 않은 도약전이가 있을 수 있으므로 대퇴골 원위부에
 국한된 골육종이라도 전장의 대퇴골을 제거하여야만
 생존율을 높일 수 있다는 주장도 있으며^{5,6,20)}, Mar-
 cové와 Rosen¹⁸⁾은 대퇴골, 경골, 비골 및 견관절
 주위의 골육종 수술시 항상 종양이 관절주위에 가깝
 게 있기 때문에 원발 병소의 철저한 절제는 물론,
 인접관절의 일부분과 관절낭 및 관절내, 그리고 골
 내의 도약전이를 포함하여 광범위하게 절제하여야
 한다 하였다. 본 증례들 중 증례 1은 고관절 이단술
 로 비교적 오랜 생존기간을 보였으며(4년), 증례 2
 는 수술후 2년에 사망하였고, 증례 3은 수술전 항암
 요법의 반응이 좋지 않았던 관계로 예후는 좋지 않
 을 것으로 판단되어 추시중이다.

요 약

1980년부터 1997년까지 본 대학부속 성모병원에
 서 치료한 동측 대퇴골에 발생한 골육종 3예의 도약
 전이를 경험하였다. 도약전이는 골육종 환자 총 19
 례중 3례(15%)에서 발견되었고, 방사선 골주사나
 자기공명영상 이 진단에 필수적이었고, 고관절 이단
 술로 치료하였다. 도약전이의 기전은 확실하지 않았
 으나, 이시발생(metachronous) 기전의 초기단계로
 보는것이 타당한 것으로 사료되었다. 증례 수가 적
 어 통계적 의미는 부여할 수 없으나, 도약전이가 있
 는 장관골의 골육종의 치료는 그 예후가 특히 불량
 하므로, 확실한 항암요법이 보장되지 않는 한 원발
 종양이 발생한 장관골의 전체를 절제하거나 병소 상
 부관절에서 이단술을 시행하는 것이 바람직하다고
 판단되었다.

REFERENCES

- 1) 이승구, 이희대, 남석현, 장정호 : 일측 대퇴골에
 발생한 다발성 골육종 -2례 보고-. *대한정형외과
 학회지* 28:2265-2272, 1993.
- 2) **Batson OV** : The function of the vertebral veins in
 metastatic process. *Ann Intern Med* 16:38-45, 1942.
- 3) **Dahlin DC and Coventry MB** : Osteogenic sarco-
 ma. A study of six hundred cases. *J Bone Joint
 Surg* 49A:101-110, 1967.
- 4) **Dahlin DC** : Cases report of 33 osteogenic sarco-
 ma. 33. *Skeletal Radiol* 2:49-51, 1977.
- 5) **Enneking WF and Kagan A** : The implications of
 "skip" metastasis in osteosarcoma. *Clin Orthop*
 111:33-41, 1975.
- 6) **Enneking WF and Kagan A** : "Skip" metastasis
 in osteosarcoma. *Cancer* 36:2192-2205, 1975.
- 7) **Haworth JM, McCall IW, Park WM, and Watt I**
 : Sclerotic medullary spread in diaphyseal osteosar-
 coma. *Skeletal Radiol* 4:212-215, 1979.
- 8) **Haworth JM, Watt I, Park WM, and Roylance J**
 : Diaphyseal osteosarcoma. *Br J Radiol* 54:932-
 938, 1981.
- 9) **Kato F, Bassett FH III, and Silver D** : Arteriogr-
 aphy of the nutrient artery and blood flow of the
 canine tibia. *J Bone Joint Surg* 52A:1373-1376,
 1970.
- 10) **Kricun ME** : Tumors of long bones. In: Kricun
 ME ed. *Imaging of bone tumors*. 1st ed. *Philad-
 elphia, WB Saunders Co*: 46-188, 1993
- 11) **Lewis RS and Lotz MJ** : Medullary extension of
 osteosarcoma-implications for rational therapy.
Cancer 33:371-375, 1974.
- 12) **Malawer MM and Dunham WK** : Skip metastasis
 in osteosarcoma: Recent experience. *J Surg
 Oncol* 22:236-245, 1983.
- 13) **Marcove RC and Rosen G** : En bloc resections for
 osteogenic sarcoma. *Cancer* 45:3040-3044, 1980.
- 14) **McKenna RJ, Schwinn CP, Soong KY and
 Higinbotham NL** : Sarcomata of the osteogenic
 series (osteosarcoma, fibrosarcoma, chondrosarco-
 ma, parosteal osteogenic sarcoma, and sarcomata
 arising in abnormal bone): an analysis of 552 cases.
J Bone Joint Surg 48A:1-26, 1966.
- 15) **Mirra JM, Gold RH, and Picci P** : Osseous
 tumors of intramedullary origin. In: Mirra JM ed.
Bone tumors: Clinical, radiologic, and pathologic

- relations. *Philadelphia, Lea & Febiger*: 143-438, 1989.
- 16) **Nilsonne U** : Limb-preserving radical surgery for malignant bone tumors. *Clin Orthop* 191:21-26, 1984.
 - 17) **Richardson ML and Gillespy T III** : Magnetic Resonance Imaging. In: Kricun ME ed. Imaging of bone tumors. 1st ed. *Philadelphia, WB Saunders Co*: 358-446, 1993.
 - 18) **Rosenthal DI** : Computed tomography of orthopedic neoplasms. *Orthop Clin N Am* 16:461-469, 1985.
 - 19) **Schreiman JS, Crass JR, Wick MR, Maile CW, and Thompson RC Jr** : Osteosarcoma: Role of CT in limb-sparing treatment. *Radiology* 161:485-488, 1986.
 - 20) **Sweetnam R** : Amputation in osteosarcoma. Disarticulation of the hip or high thigh amputation for lower femoral growths. *J Bone Joint Surg* 55B:189-192, 1973.
 - 21) **Tilling G** : The vascular anatomy of long bones. A radiological and histological study. *Acta Radiol Symp* 161, 1958 (cited from Enneking WF and Kagan A: "Skip" metastasis in osteosarcoma. *Cancer* 36:2192-2205, 1975.)
 - 22) **Upshaw JE, McDonald JR, and Ghormenly RK** : Extension of primary neoplasms of bone to bone marrow. *Surg Gynecol Obstet* 89:704-714, 1949.
 - 23) **Wuisman P and Enneking WF** : Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. *J Bone Joint Surg* 72A:60-70, 1990.