

양성 거대 세포종의 악성 변화

Malignant Transformation of Benign Giant Cell Tumor

공창배 • 홍윤석 • 이광열 • 조상현 • 송원석 • 조완형 • 고재수* • 전대근

원자력병원 정형외과, *병리과

목적: 저자들은 골육종으로 악성 변화한 거대 세포종 환자의 종양학적 결과에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 2000년 1월부터 2012년 2월까지 외부에서 양성 거대 세포종으로 진단받은 뒤 치료받고 재발한 후 악성 변화가 의심되어 본원으로 전원된 5명의 환자를 대상으로 하였다. 5명 환자 모두 방사선 치료를 시행받은 병력은 없었다.

결과: 모든 환자는 광범위 절제술 시행받았고, 술 후 조직병리 검사상 골육종으로 확진되었다. 원발성 병변은 원위 대퇴골 3명, 근위 대퇴골 1명, 원위 요골 1명이었다. 양성 거대 세포종으로 진단받고 악성 변화하기까지 기간은 평균 49.2개월(24-126개월)이었다. 평균 추시 기간은 21.6개월이었다. 본원에서 광범위 절제술을 시행 받았음에도 3명에서 원격 전이가 발생하였고, 이들 중 2명의 환자에서는 국소 재발도 확인되었다. 이들 3명 모두 사망하였다.

결론: 본 증례로 보아 적절한 치료를 받은 양성 거대 세포종 환자에서도 악성 변화는 5년 이내에 발생할 수 있다. 따라서, 정기적 추시 중 방사선학적으로 육종 변화가 의심되는 경우 보다 적극적인 치료가 필요하다고 생각된다.

색인단어: 거대 세포종, 악성 변화, 골육종

서 론

거대 세포종은 전체 골 종양의 약 5%를 차지하며 주로 장관골에 발생하고 대부분 골단선이 폐쇄된 이후 골단부에 발생한다. 주로 원위 대퇴골, 근위 경골, 원위 요골순으로 발생하며 주로 20-40대에서 호발한다.¹⁾ 거대 세포종은 종양 성장이 정적인 것에서부터 국소적 공격성이 강하여 골 파괴와 연부조직 침윤까지 이르는 것까지 임상 경과가 매우 다양하다. 양성 종양이지만 드물게 폐 전이도 일어나는 것으로 보고된다.²⁾ 폐로 전이된 환자에서는 전이된 병변이 저절로 소실되거나, 수년간 무증상으로 남아 있을 수도 있지만, 전이된 병변이 양성임에도 불구하고 폐에 전이된 경우 20%가 사망한다.³⁻⁸⁾ 주로 광범위 소파술 및 골 시멘트 충전술을 시행하여 치료하며 5-15%에서 재발한다고 보고된다.¹⁾

전체 거대 세포종의 약 2% 정도가 악성이며 악성 거대 세포종의 정의와 분류에 대해 여전히 논란은 있지만 주로 원발성과 속발성으로 분류한다.^{9,10)} Dahlin 등에 따르면 원발성 악성 거대 세포

종은 육종 변화가 양성 거대 세포종과 동시에 존재하는 경우, 속발성 악성 거대 세포종은 이전에 양성 거대 세포종으로 확진 받은 환자에서 동일한 부위에 육종 변환이 관찰된 경우로 정의된다.^{9,10)} 악성 거대 세포종은 속발성의 경우가 더 흔하다고 알려져 있으며, 방사선 치료 후 또는 소파술 후 골이식을 시행한 경우에 생길 수 있다고 한다.^{7,9-12)} 육종 변화한 악성 거대 세포종은 예후가 불량하다고 보고되고 있다.⁹⁾ 저자들은 양성 거대 세포종으로 진단 후 치료받고 추시 중 재발하였고 악성 변화가 의심되어 본원으로 전원된 환자 중 5예의 육종 변화를 경험하였기에, 이 환자들의 종양학적 결과에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

본 연구는 2000년 1월부터 2012년 2월까지 외부에서 양성 거대 세포종으로 치료 받고 악성 변화가 의심되어 본원으로 전원된 5명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 이들의 임상 기록, 단순 방사선 사진 및 전산화 단층촬영, 자기공명영상, 병리 슬라이드를 조사하였고, 특히, 5명의 환자에 대한 최초 수술시의 병리 슬라이드 및 최종 수술시의 병리 슬라이드에 대하여 재판독을 시행하였다. 환자의 특성과 종양의 해부학적 위치, 병리학적 등급, 수술적 절제연과 국소 재발, 원격 전이를 여부를 조사하였다.

접수일 2012년 3월 29일 심사수정일 2012년 5월 29일

게재확정일 2012년 5월 29일

교신저자 송원석

서울시 노원구 공릉동 215-4, 원자력병원 정형외과

TEL 02-970-1244, FAX 02-970-2403

E-mail wssongmd@gmail.com

대한골관절종양학회지 : 제18권 제1호 2012 Copyrights © 2012 by The Korean Bone and Joint Tumor Society

"This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited."

결 과

남자가 2예 여자가 3예였으며, 평균 연령은 45세(34-57세)였다. 양성 거대 세포종으로 진단받고 수술을 시행한 이후 이차적 악성 변화로 확진 되기까지의 기간은 평균 49.2개월(24-126)이었다. 5명의 환자 모두 처음 외부 병원에서 양성 종양으로 진단받고 소파술

을 시행받았다. 외부 병원에서의 최초 병리 진단을 살펴보면 3명은 양성 거대 세포종, 1명은 동맥류성 골낭종, 1명은 양성 섬유성 조직구증이었다(Table 1). 본원 병리과에서 재판독한 결과 환자 5명 모두 양성 거대 세포종으로 확인되었다. 5명 중 2명의 환자는 국소 재발하여 외부병원에서 재수술하였으나 또다시 재발하여 본원으로 전원되었으며, 3명의 환자는 첫 재발 시 본원으로 전원

Table 1. Patient Demographics and Treatment before Referral

Patient No.	Age/gender	Location	Type of initial surgery	Number of recurrence	Initial pathologic diagnosis	Treatment of recurrence	Time to referral from initial surgery (months)
1	48/F	Distal femur	Intralesional curettage	0	GCT		36
2	42/F	Distal radius	Intralesional curettage + bone graft	1	GCT	Intralesional curettage + bone cementation	24
3	34/F	Distal femur	Intralesional curettage	0	GCT		126
4	42/M	Proximal femur	Intralesional curettage + bone graft	1	ABC	Wide excision	27
5	57/M	Distal femur	Intralesional curettage + bone graft	0	BFH		33

GCT, giant cell tumor; ABC, aneurysmal bone cyst; BFH, benign fibrous histiocytoma.

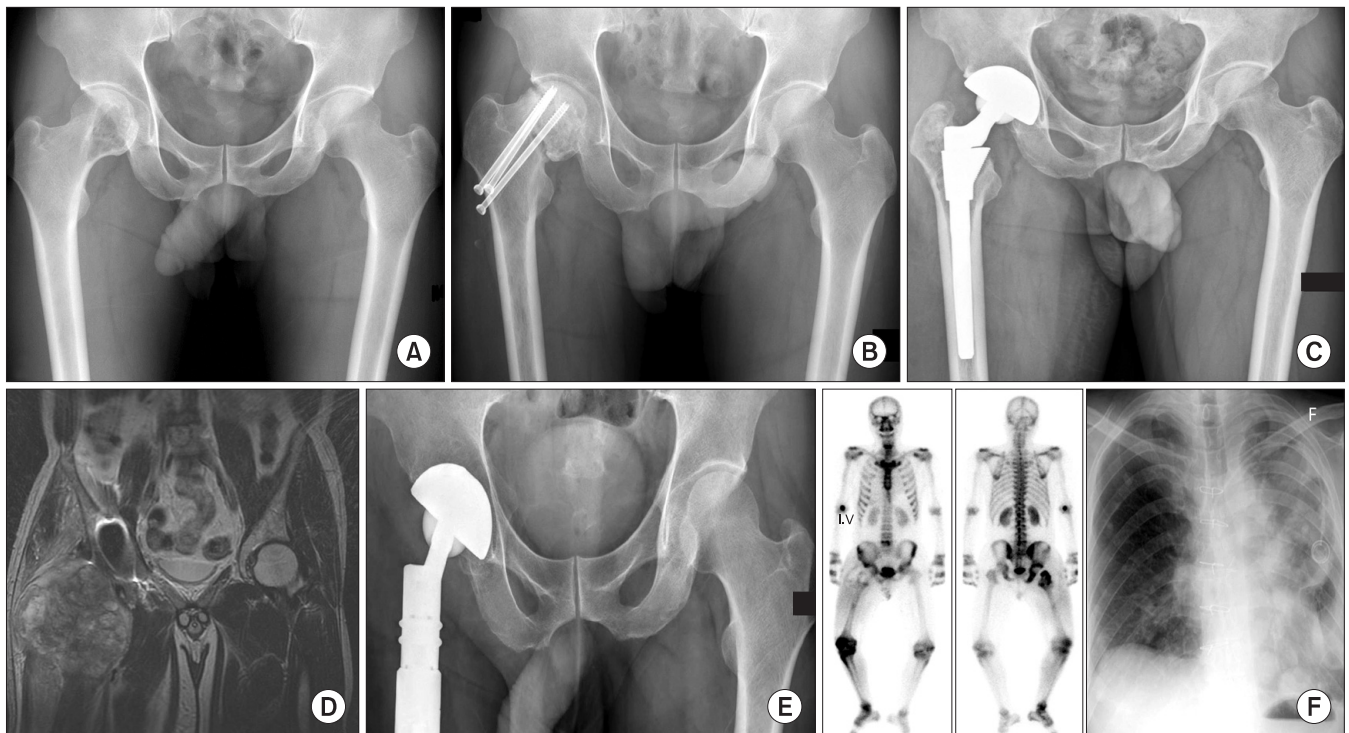


Figure 1. 42-year-old man with secondary malignant giant cell tumor. (A) Initial plain radiographs of right proximal femur show osteolytic lesion. This lesion was treated with curettage and bone graft. (B) One month later pathologic fracture was occurred and treated with screw fixation. (C) Recurrence was detected 20 months later and treated with total hip arthroplasty. Postoperative diagnosis was benign giant cell tumor at that time. (D) Three months later patients had severe hip pain and there were huge mass in MRI. (E) After transferred to our hospital, histopathologic diagnosis was secondary malignancy in giant cell tumor at the time of recurrence. Wide excision and reconstruction with tumor prosthesis was performed. (F) The patient died of multiple metastasis in 12 months later.

되었다. 5명의 환자 모두 방사선 치료를 받은 병력은 없었다.

본원에서 시행한 술 전 자기공명영상 검사상 거대 종양의 피질 골 파괴 및 연부 조직 침윤 등의 영상의학적 소견이 관찰되어 악성 변화 강력히 의심하였다(Fig. 1, 2). 모든 환자에 대해 조직 검

사 시행하여(동결 조직 검사 포함) 악성 변화 확인 후 광범위 절제술 시행하였고, 조직검사 결과 5명 모두 골육종으로 확인되었다(Table 2). 원발성 병변 부위에 따라 분류하였을 때, 원위 대퇴골 3명, 근위 대퇴골 1명, 원위 요골 1명이었다. 1명의 환자는 종양

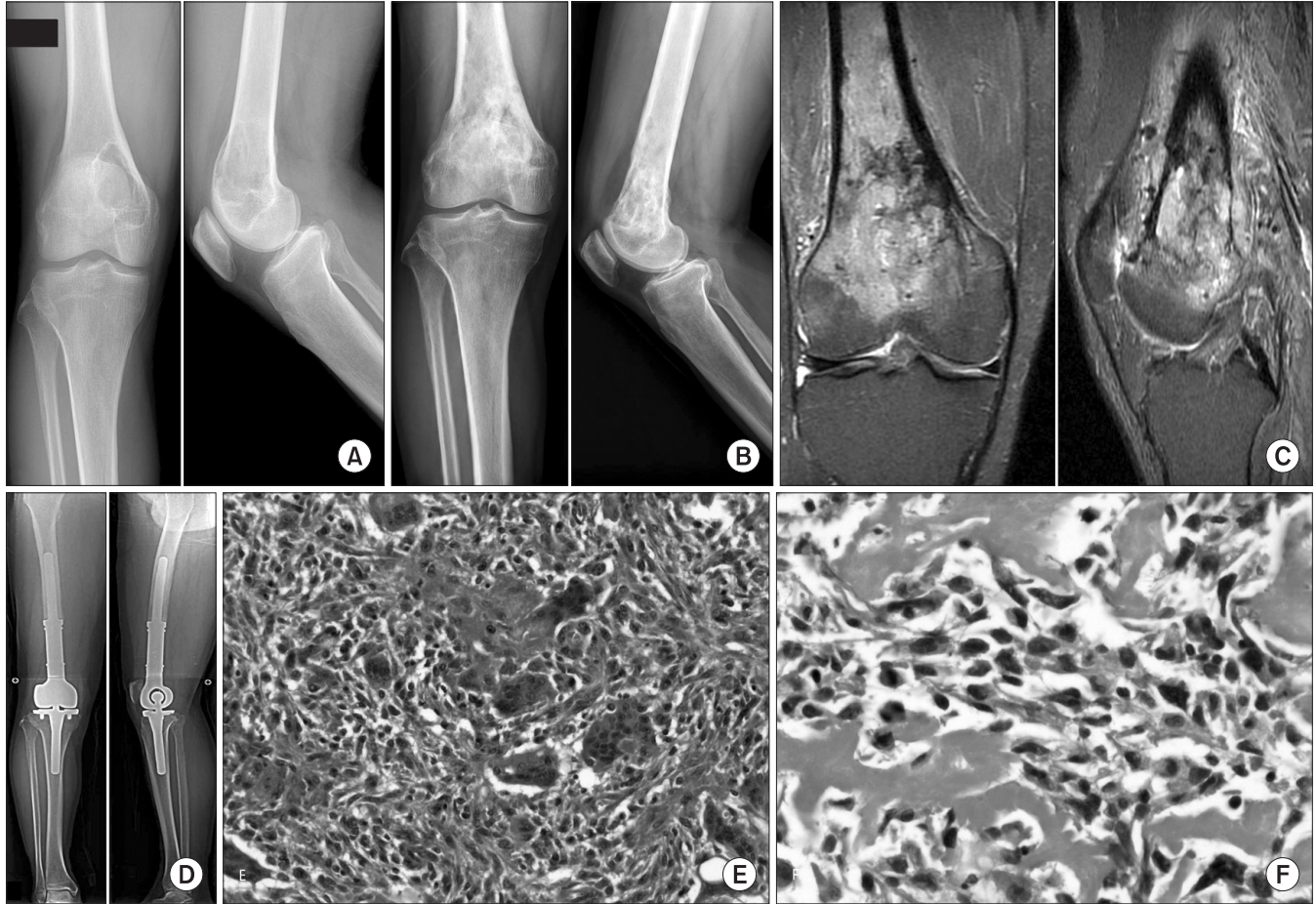


Figure 2. 31-year old man with secondary malignant giant cell tumor. (A) Initial plain radiograph shows osteolytic lesion at medial condyle of right distal femur. This lesion was treated with curettage and bone graft. (B) Recurrence was found 33months later and transferred to our hospital. (C) MRI shows variable SI on T2WI with heterogeneous enhancement in meta-diaphysis and epiphysis of right distal femur. (D) Wide excision and reconstruction with tumor prosthesis was done. Final histopathologic diagnosis was secondary malignancy in giant cell tumor. (E) Initial diagnosis was benign giant cell tumor. Many osteoclastic giant cells are scattered among mononuclear stromal cells. The stromal cells are moderately cellular, but uniform nuclear shape and not so-hyperchromatic cells (H&E, $\times 200$). (F) Secondary malignant transformation. Spindle shape hyperchromatic tumor cells directly produce osteoid materials. The spindle shape tumor cells are more pleomorphic and hyperchromatic than initial stromal cells of GCT (H&E, $\times 400$).

Table 2. Secondary Malignant Giant Cell Tumor of Bone after Referral

Patient No.	SMGCT treatment	No. of subsequent recurrence (month)	Metastasis site	Final status (months)	SMGCT LP (month)/patho	Pathologic subtype
1	Amputation; CTx	1 (5)	Lung	DOD (14)	36/OS	OB
2	Wide excision; CTx	2 (5,10)	Lung, bone	DOD (21)	24/OS	FB
3	Wide excision; CTx	-		CDF (53)	126/OS	FB
4	Wide excision; CTx	-	Lung, bone	DOD (12)	27/OS	OB
5	Wide excision	-		CDF (12)	33/OS	Mixed

LP, latent period; CTx, chemotherapy; CDF, continuous disease free; DOD, die of disease; OS, osteosarcoma; OB, osteoblastic; FB, fibroblastic.

의 신경혈관계 침범으로 절단술을, 4명의 환자에게는 사지 구제술을 시행하였다. 4명의 환자에게 술 후 High-dose methotrexate, doxorubicin, cisplatin 등의 복합요법 항암치료를 시행하였다. 1명의 환자는 고령으로 항암 치료를 하지 않고 수술적 치료만 하였다 (Fig. 2). 추시 기간은 평균 21.6개월(12-53)이었다.

총 3명에서 원격 전이가 발생하였다. 2명의 환자는 재발이 의심되어 전원 당시 이미 원격 전이가 발견되었으며 1명의 환자는 광범위 절제술 시행 후 13개월 후에 원격 전이가 발생하였다. 2명의 환자에서 척추 및 폐로의 다발성 전이를 보였으며, 나머지 1명의 환자에서 폐 전이만 발생하였다(Table 2). 폐 전이가 발생한 3명 중 2명은 광범위 절제술 및 항암 치료 시행 후 폐 절제술을 시행 받았다. 이들 2명은 전원 당시 폐 전이를 발견하였으나 원발 부위 통증이 심하여 수술적 치료를 먼저 시행하였고, 이후 전이된 종양의 치료를 위하여 항암 치료를 2차례 시행 후 폐 절제술을 시행하였다. 폐 절제술 후 병리조직 결과 모두 전이성 골육종으로 확인되었다. 원격 전이 한 3명의 환자 중 2명의 환자에서는 전원되어 본원에서 치료받은 후에도 각각 술 후 5개월에 국소 재발이 발생하였다. 원격 전이가 발생한 3명의 환자 모두 사망하였으며, 악성 거대 세포종으로 진단 후 사망하기까지의 기간은 평균 16개월(12, 14, 21)이었다.

고 찰

전체 거대 세포종의 약 2% 정도가 악성이며 악성 거대 세포종의 정의와 분류에 대해서는 논란의 여지가 있으나, 일반적으로 원발성과 속발성으로 분류하는 Dahlin 등의 개념이 보편적이다.^{9,10} 이들에 따르면, 원발성 악성 거대 세포종은 육종 변화가 양성 거대 세포종과 동시에 존재하는 경우, 속발성 악성 거대 세포종은 이전에 양성 거대 세포종으로 확진 받은 환자에서 동일한 부위에 육종 변화가 관찰된 경우로 정의된다.^{9,10} 양성 거대 세포종의 이차적 악성 변화는 매우 드문 것으로 알려져 있으며 전체 거대 세포종 환자의 5% 전후로 보고된다.^{7,9-12}

이차적 악성 변화는 방사선 치료에 발생하는 것과 술 후 방사선 치료 없이 발생하는 경우로 나누어 볼 수 있는데, Bertoni 등의 보고에 따르면 12명의 이차적 악성 거대 세포종 환자 중 6명은 방사선 치료 후에, 나머지 6명은 방사선 치료와 무관하게 발생하였다고 한다.¹³ Hutter 등은 속발성 악성 거대 세포종 환자의 70%가 방사선 치료의 경험이 있었으며 30%가 방사선 치료를 하지 않고 자연적으로 이차적 악성 변화를 한다고 보고하였다.⁹ 반면, 거대 세포종에 대해 방사선 치료 결과를 보고한 논문을 살펴보면, Caudell 등은 방사선 치료를 받은 거대 세포종 환자 25명 중 한 명에서 악성 변화가 있다고 하였고, Bhatia 등은 방사선 치료를 받은 거대 세포종 환자 45명에서 악성 변화는 관찰되지 않았다고 하였다.^{14,15} 방사선 치료 없이도 악성 변화를 하는 기전에 대해서

Sakkers 등은 양성 거대 세포종에서 소파술 후 시행한 골 이식이 육종 변화에 필요한 핵(nidus)으로써의 작용을 통해, 방사선 치료와 관련 없이 육종 변화를 일으킬 수 있다는 가설을 제기한 바 있다.¹⁶ 본 논문에서 보고한 5명의 환자는 모두 방사선 치료를 받지 않은 환자로서, 향후 방사선 치료와 거대 세포종의 육종 변화와의 인과 관계를 확인할 수 있는 분자생물학적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 방사선 치료를 받지 않은 양성 거대 세포종의 악성 변화가 평균 5년 이내 관찰되었다. 이는 평균적으로 10년 이상 경과해야 방사선 치료 없이도 악성 변화를 한다는 기존 보고들과는 다른 결과를 나타내었다. Bertoni 등은 속발성도 방사선 치료를 받은 경우와 받지 않은 경우를 구분하여 방사선 치료를 받은 경우 평균 9년, 방사선 치료를 받지 않고 수술적 치료만 받은 경우 평균 18년으로 경과 시간이 다르다고 보고하였다.¹³ 반면, 동양인 110명의 재발한 양성 거대 세포종의 치료 결과를 분석한 Takeuchi 등에 따르면 악성 변화가 발생한 3예 모두 방사선 치료를 받지 않았음에도 육종 변화가 발견된 시기가 평균 42개월밖에 안되었다고 보고한 바 있다.¹⁷ 이렇듯 동양인에서 방사선 치료 없이 이차적 악성 변화가 빨리 발생하는 것이 인종 차이로 인한 것인지는 차후 검증이 필요할 것으로 판단된다.

악성 변화한 양성 거대 세포종 환자의 발생율이 극히 낮기 때문에 이에 대한 표준화된 치료법은 아직 없다고 판단된다. Park 등은 방사선학적으로 순수하게 골용해성이며 변연부에 침윤이 있고 병리 조직 검사에서 유사분열이 있고 공격적 성향이 있는 거대 세포종으로 진단된 경우 예후가 좋지 않음을 숙지하고 병소 내 절제 대신 반드시 광범위 절제술을 시행할 것을 권고하였다.¹⁸ Anract 등은 사지 구제술과 절단술에서 치료 성적의 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 또한 항암제를 사용한 군과 사용하지 않은 군에서 5년 생존율에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.⁷ 본 연구에서는 1명의 절단술과 4명의 사지 구제술을 시행하였으며 5명의 환자 중 4명이 항암 치료를 시행 받았다. 그러나 수술 방법과 항암 치료 여부에 관계없이 원격 전이가 일어난 경우는 모두 사망하였다. 대상 환자수가 적어 적절한 치료법에 대한 명확한 결론을 내리기 어려운 실정이다.

악성 거대 세포종은 생존율이 약 30%로 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다.^{9,13,18} Bertoni, Nascimento 등은 원발성보다 속발성 악성 거대 세포종의 예후가 좋지 않다고 하였다.^{3,19} 본 연구에서는 3예에서 폐 전이가 발생하였고, 악성 거대 세포종으로 진단 후 평균 16개월 만에 모두 사망하였다. 이전 연구에서 거대 세포종의 폐 전이는 국소 재발한 경우 더 빈번한 것으로 보고하고 있다.^{3,5-8,20} 본 연구에서도 본원에서 광범위 절제술 후에 국소 재발한 환자가 2명이었으며 모두 폐 전이로 인하여 사망하였다.

양성 거대 세포종은 양성 종양임에도 불구하고 공격적인 성향을 보인다. 또한, 5% 이하로 드물긴 하지만, 악성 변화의 가능성

이 있다. 양성 거대 세포종에 대한 방사선 치료는 악성 변화를 일으킬 수 있다는 보고가 있기에, 수술적 치료가 불가능하다고 판단되는 경우에만 제한적으로 사용하여야 하겠다. 또한, 본 증례처럼 방사선 치료 병력 없이도 발생하는 육종 변화가 있기에 재발한 거대 세포종에서 육종 변화가 의심되는 경우 보다 적극적인 치료가 필요하다고 생각된다.

결 론

본 증례로 보아 적절한 치료를 받은 양성 거대 세포종 환자에서도 악성 변화는 5년 이내에 발생할 수 있다. 따라서, 정기적 추시 중 방사선학적으로 육종 변화가 의심되는 경우 보다 적극적인 치료가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

- Balke M, Schremper L, Gebert C, et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134:969-78.
- Marui T, Yamamoto T, Yoshihara H, Kurosaka M, Mizuno K, Akamatsu T. De novo malignant transformation of giant cell tumor of bone. *Skeletal Radiol*. 2001;30:104-8.
- Bertoni F, Present D, Enneking WF. Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67:890-900.
- Bertoni F, Present D, Sudanese A, Baldini N, Bacchini P, Campanacci M. Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. Six case reports and a review of the literature. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;237:275-85.
- Kay RM, Eckardt JJ, Seeger LL, Mirra JM, Hak DJ. Pulmonary metastasis of benign giant cell tumor of bone. Six histologically confirmed cases, including one of spontaneous regression. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;302:219-30.
- Rock MG, Pritchard DJ, Unni KK. Metastases from histologically benign giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66:269-74.
- Anract P, De Pinieux G, Cottias P, Pouillart P, Forest M, Tomeno B. Malignant giant-cell tumours of bone. Clinico-pathological types and prognosis: a review of 29 cases. *Int Orthop*. 1998;22:19-26.
- Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG. Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80:43-7.
- Rock MG, Sim FH, Unni KK, et al. Secondary malignant giant-cell tumor of bone. Clinicopathological assessment of nineteen patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:1073-9.
- Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer*. 1970;25:1061-70.
- McDonald DJ, Sim FH, McLeod RA, Dahlin DC. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:235-42.
- Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1987;69:106-14.
- Bertoni F, Bacchini P, Staals EL. Malignancy in giant cell tumor of bone. *Cancer*. 2003;97:2520-9.
- Caudell JJ, Ballo MT, Zagars GK, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:158-65.
- Bhatia S, Miszczek L, Roelandts M, et al. Radiotherapy for marginally resected, unresectable or recurrent giant cell tumor of the bone: a rare cancer network study. *Rare Tumors*. 2011;3:48.
- Sakkers RJ, van der Heul RO, Kroon HM, Taminiau AH, Hogendoorn PC. Late malignant transformation of a benign giant-cell tumor of bone. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79:259-62.
- Takeuchi A, Tsuchiya H, Niu X, et al. The prognostic factors of recurrent GCT: a cooperative study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group. *J Orthop Sci*. 2011;16:196-202.
- Park IH, Lee SY, Jang WC. Malignant giant cell tumor. *J Korean Bone & Joint Tumor Soc*. 1997;3:172-80.
- Nascimento AG, Huvos AG, Marcove RC. Primary malignant giant cell tumor of bone: a study of eight cases and review of the literature. *Cancer*. 1979;44:1393-402.
- Osaka S, Toriyama M, Taira K, Sano S, Saotome K. Analysis of giant cell tumor of bone with pulmonary metastases. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;335:253-61.

Malignant Transformation of Benign Giant Cell Tumor

Chang-Bae Kong, M.D., Yun-Suk Hong, M.D., Kwang-Youl Lee, M.D., Sang-Hyun Cho, M.D.,
Won-Seok Song, M.D., Wan-Hyeong Cho, M.D., Jae-Soo Koh, M.D.*, Dae-Geun Jeon, M.D.

*Department of Orthopedic Surgery and *Pathology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea*

Purpose: We analyzed the oncologic outcome of the malignant transformed benign giant cell tumor of bone.

Materials and Methods: Between January 2000 and February 2012, 5 cases were referred with suspicious malignant transformation of benign giant cell tumor. No patients underwent radiation therapy.

Results: After referral, all patients received the wide excision of the tumor and its' pathologic diagnosis were osteosarcoma. As classified by the location of tumor lesion, 3 cases were located in the distal femur, 1 case was in the distal radius and 1 case was in the proximal femur. The average latent period between diagnosis of benign giant cell tumor and diagnosis of secondary malignant giant cell tumor was 49.2 months. (range, 24-126 months) The mean follow-up period was 21.6 months. There were subsequent local recurrence in 2 cases and 3 patients developed distant metastasis. All patients with lung metastasis were dead.

Conclusion: Malignant transformation of benign giant cell tumor of bone can be occurred within 5 years. Therefore, when benign giant cell tumor suspicious malignant transformation, it is necessary to do more aggressive treatment.

Key words: giant cell tumor, malignant transformation, osteosarcoma

Received March 29, 2012 **Revised** May 29, 2012 **Accepted** May 29, 2012

Correspondence to: Won-Seok Song, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Korea Cancer Center Hospital, 215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea

TEL: +82-2-970-1244 **FAX:** +82-2-970-2403 **E-mail:** wssongmd@gmail.com