

연부조직 Ewing 씨 육종의 광학 및 전자현미경적 관찰

전남대학교 의과대학 임상병리학교실

최 삼 임 · 윤 강 혁

= Abstract =

Light and Electron Microscopic Observation of an Extraskkeletal Ewing's Sarcoma

Sam-Im Choi, M.D. and Kang-Hyuk Yoon, M.D.

Department of Clinical Pathology, Chonnam University Medical School, Kwang Ju, Korea

A soft tissue tumor of a 17-year-old Korean girl was observed light and electron microscopically, which revealed the features compatible with extraskkeletal Ewing's sarcoma.

The identity to Ewing's sarcoma of osseous origin was extended to the ultrastructural level. The tumor was composed of two types of cells, namely, principal cells and secondary cells. Although multiple sections of the tumor were examined, there was no definite evidence to indicate the cell of origin on the ultrastructural study.

서 론

Ewing 씨 육종은 원발성 골 종양으로서 연부조직에 원발성으로 발생하는 경우는^{1~6)} 매우 희귀하며^{2,4)} 골조직이나 연부조직에 발생한 Ewing 씨 육종은 형태학적으로 유사한 소견을 보여 광학현미경상 미분화된 소형의 원형 또는 난원형의 세포들로 구성되며 세포간질은 거의 없다. 전자현미경상 세포질내 organelle 이 비교적 적으며 glycogen 과립을 관찰할 수 있다.

이 종양은 주로 청소년기에 호발하는데 성별간의 차이는 인정할 수 없고 척추 주위, 하지의 연부조직에 빈발하며, 연부조직에 원발성으로 발생하는 경우는 악성 임파종, 백혈병, 신경아세포종, 횡문근 육종 및 기타 원형 및 소형의 세포로 구성된 육종들(round or small cell sarcoma)과 감별해야 하며 이 종양의 발생 기원에 관해서는 아직도 논의되고 있는 실정이다.

1975년 Angervall과 Enzinger¹⁾가 39예의 연부조직에 발생한 종양을 "Extraskkeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma"로 보고한 이래 몇 예의 보고^{2~5)}가 있었으며, 우리나라에서도 오동²⁾, 문동³⁾, 김동⁴⁾ 몇례

의 보고를 들 수 있으나 전자현미경적 미세구조를 관찰한 보고는 별로 없다.

저자들은 전남대학교 의과대학 부속병원 임상병리과에서 17세 소녀의 미골주위 연부조직에 발생한 1예를 광학 및 전자현미경으로 관찰하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환자는 17세 소녀로 8개월 전부터 암동을 동반하면서 점차 커지는 종괴를 미골주위에서 촉진할 수 있었으며 전신증상은 특기할 사항이 없었다.

환자의 과거력이나 가족력상 특기할 사항은 없었고 검사 소견상 혈중 hemoglobin 11.8 g/dl, hematocrit 35%로 약간의 빈혈 이외에는 정상이었다.

장골 X선 소견상 골파괴나 석회침착등 골자체의 병변은 관찰되지 않았고 단지 연부조직의 종괴가 미골주위에서 관찰되었다(부도 A).

병리학적 소견

육안적 소견 : 절제된 조직은 8×6×6 cm 의 비교적

접 수 : 1982년 12월 7일



Fig. A. The roentgenogram of pelvis illustrating the soft tissue mass(outlined by arrows) in the coccygeal region.



Fig. B. Well circumscribed, pinkish gray mass septated by fibrous connective tissue which have central necrosis and focal hemorrhages.

경계가 분명한 종괴로서 엷은 분홍색을 띤 회백색이었고, 모양은 난원형이었다. 단면은 균질성인 회백 종괴가 결절상으로 구분되어 있었으며 일부에서는 출혈성 괴사가 관찰되었으며 종괴 중심부에서는 괴사로 인한 낭종형성을 볼 수 있었다(부도 B).

광학현미경 검색소견 : Ewing씨 골육종의 특징적인 작은원형세포들의 집합이 섬유성 간질조직에 의해 구분되어 결절상을 이루고 있었으며 괴사가 관찰되는 부위에서는 주로 혈관주위에만 종양세포들이 분포되어 perivascular rosette처럼 보였다. 핵은 섬세한 염색질

로 되어있고 핵막은 뚜렷하였으나 세포질의 경계는 불분명하였으며 eosin에 연하게 염색되었고(부도 1), PAS 양성과립은 다양하게 포함하고 있었으며(부도 2) 이는 diastase 처리후 소실되었다. Masson's trichrome 염색상 횡문근 세포는 발견되지 않았으며 Gomori's silver impregnation으로 개개의 세포주위에서는 망상섬유가 관찰되지 않았다(부도 3).

또한 전자현미경적 검색을 위해 epon 포매한 조직을 1 μ m의 두께로 세절하여 toluidine blue 염색을 시행한 결과 종양을 구성하는 세포들이 두가지로 구분되었는데 그 하나는 전자현미경상 principal cell로 판명된 비교적 엷게 염색되는 세포이고 다른 하나는 secondary cell이라고 생각되는 비교적 진하게 염색되는 세포이었다(부도 4).

전자현미경적 검색소견 : 전자현미경적 검색은 일반 방법에 따라 조직을 처리한 후 epon에 포매하여 초박 절기(MT-5,000 ultramicrotome)로 세절하여 uranyl acetate lead citrate 염색후 관찰하였다.

Principal cell은 다각형 내지 원형을 경하였으며 원형질막은 단층으로 구성되어 있었고 가끔 desmosome과 유사한 구조가 관찰되었다. 핵은 원형 또는 난원형으로 뚜렷한 핵막을 가지고 있었으며 섬세하게 분산되어 있는 염색질이 관찰되었다. 세포질은 비교적 소량의 organelle을 함유하고 있었으며 glycogen granule은 다양하게 관찰되었다(부도 5).

한편 secondary cell은 principal cell에서처럼 그 구조나 크기가 일양하지 않고, 서로 다른 electron density를 가지고 있었으며 세포질 내에서는 공포가 관찰되었고 세포의 경계는 불분명하였지만 일반적으로 principal cell에 비해 짙게 염색되었다. 핵은 principal cell보다 크기가 작고 염색질은 농축되어 있었으며 핵막은 가끔 균열상을 보였다. 세포질내에서는 organelle이 거의 관찰되지 않았으며 간혹 지방적 primary lysosome 및 glycogen이 관찰되었다. 또한 principal cell과 secondary cell의 중간형의 세포나 이들의 degenerative form이라고 생각되는 세포들도 관찰되었다(부도 5).

고 찰

Ewing씨 육종은 1921년 Ewing 등¹⁰⁾이 범내피종 또는 내피골수종으로 처음 보고하여 그 발생기원이 혈관 내피세포라고 하였다. 1975년 Angervall과 Enzinger 등¹¹⁾이 이와 유사한 형태를 가진 종양으로서 연부조직

에서 발생된 39예를 보고하여 연부조직 Ewing씨 육종이라는 하나의 병리학적 질환으로 대두된 이래 몇 예²⁻⁵⁾의 보고를 문헌상 접할 수 있다.

이 종양의 진단은 조직생검이나 부검조직의 광학 및 전자현미경적 소견에 의하게 된다. 즉 hematoxylin-eosin 염색상 비교적 uniform한 원형 또는 타원형의 종양세포들이 간질조직에 의해 절절상으로 구분되어 있으며 개개의 종양세포는 핵막이 뚜렷하고 섬세한 염색질을 가지며 뚜렷치 않거나 아주 작은 핵소체를 포함하고 있으며 세포질의 경계는 불분명하다. 일부에서는 출혈이나 피사를 보이는 곳도 관찰되며 때로 혈관 주위에 rosette 모양으로 종양세포가 배열되어 있어 이와 유사한 소형의 원형 미분화세포들로 구성된 다른 종양들과 감별해야 하는 중요성이 있다¹¹⁾. 즉 악성임파종, 신경아세포종, 횡문근육종, 기타 미분화암종등과 감별을 요한다. 이들과의 감별진단은 조직화학적 염색 및 전자현미경적 관찰 기타 임상소견을 참고로하여 하게 되는데 PAS 염색이 그중 중요한 방법의 하나이다.

본 예에서도 PAS 양성 과립이 종양세포의 세포질내에서 관찰되었으며 diastase 처리로 소실되는 점으로 미루어 glycogen 입이 확인되었다. 또한 Schajowicz¹⁰⁾도 골에 발생한 Ewing씨 육종에서 PAS 양성 반응을 보이는 것이 진단적 가치가 큰 것으로 보고하고 있는데, Ewing씨 육종 이외에 미분화 간엽세포 기원의 종양이나 악성 조혈계세포 기원의 종양 즉 거대세포종의 단핵세포, 연골육종, 간엽성 연골육종, 골수성 단핵구성 혹은 임파성 백혈병 종양세포, 조직구성 임파종, 신경아세포종 등에서도 glycogen 과립이 증명되고 있어 단순히 glycogen의 존재 여부만을 가지고 다른 악성종양들과 감별하는 데는 매우 어려운 것 같다. 또 Ewing씨 육종인 경우라 할지라도 조직표본 제작과정 중에 glycogen 소실이 초래될 수 있고 전혀 glycogen을 함유하지 않을 가능성도 있다는 것을 고려해야 할 것이다.

조직구성 임파종에서는 reticulin 염색상 망상섬유가 개개의 종양세포를 둘러싸고 있는 소견을 보여 Ewing씨 육종과는 비교적 용이하게 감별할 수 있었으며 신경아세포종이 Ewing씨 육종과 다른 점은 발생하는 평균연령이 낮고 신경섬유 배경을 갖으며 rosette 형성이 흔히 관찰되고, catecholamine 증가, 전자현미경소견에서 neurosecretory granule, neural process, junctional complex가 발견되는 점^{12,13)}으로 이러한 여러 가지 소견을 종합하면 비교적 쉽게 감별된다.

한편 횡문근육종에서는 횡문근아세포(rhabdomyob-

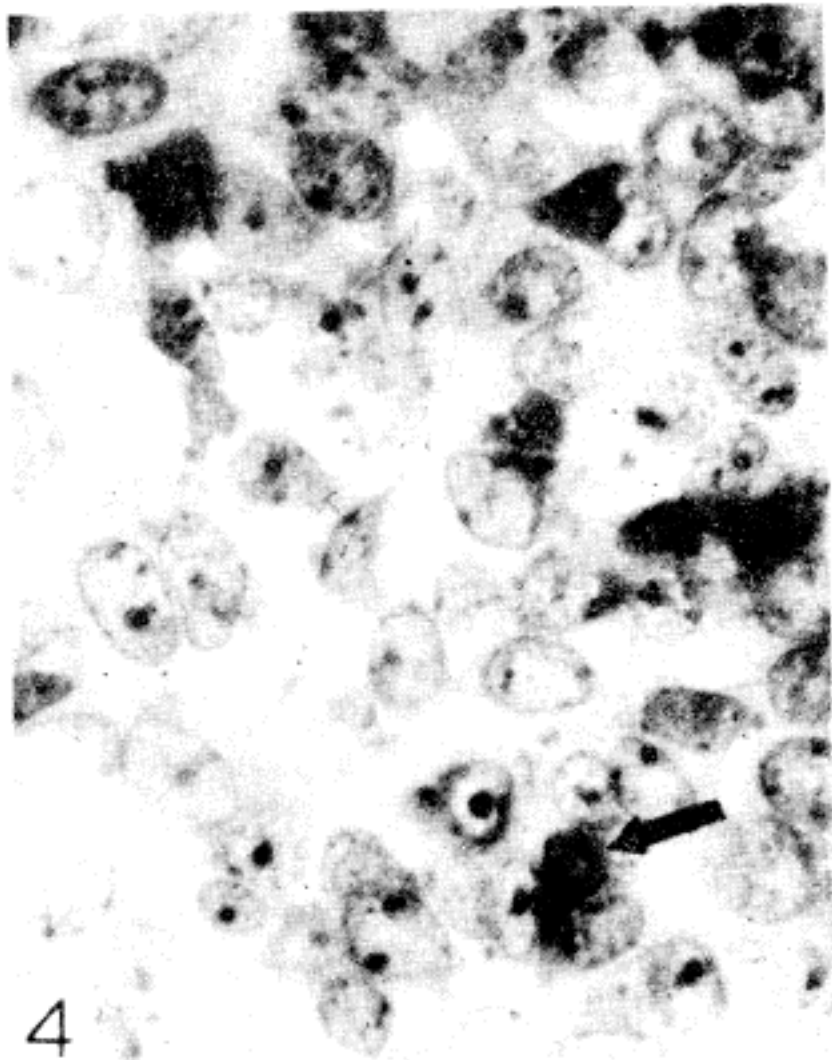
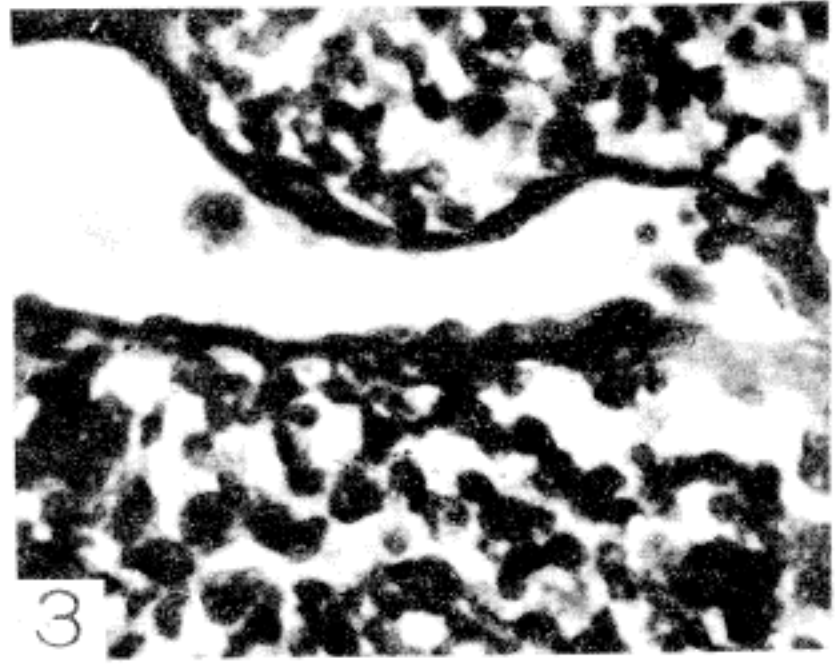
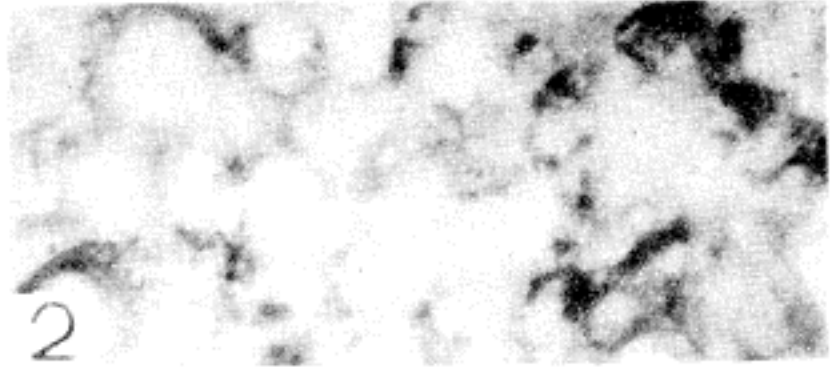
last)의 출현, 세포 형태를 이루는 배열, 세포질이 Ewing씨 육종에 비해 eosinophilic하며 전자현미경 소견상 세포질내에 불규칙하게 배열된 myofibrils에서 횡문을 관찰할 수 있었다는 점¹⁴⁾으로 감별이 가능하다.

Wigger 등²⁾은 골에 발생한 Ewing씨 육종과 연부조직에 발생한 Ewing씨 육종간에 전자현미경적 소견에 차이가 있다고 보고하였다. 즉 연부조직에 발생한 경우 glycogen 함량이 적고 개개의 세포들이 더 미분화되어 있다는 점, 그리고 secondary cell이 없다는 것이다. 그러나 본 예에서는 Wigger 등²⁾과는 상반되는 소견으로서 glycogen 함량, 세포분화도, secondary cell의 출현등 골에 발생한 Ewing씨 육종에서 관찰된 소견들과 매우 유사한 소견이었다.

연부조직 Ewing씨 육종의 발생기원에 대해서는 확실히 밝혀지지 않았으나 Bednar 등¹⁵⁾은 이를 내피세포 기원이라 하였으며 이는 Lombart-Bosch¹⁶⁾등이 골의 Ewing씨 육종에서 관찰한 견해와 일치되었다. 반면 Kadin 등¹⁷⁾은 이 종양의 기원이 내피세포가 아니고 myelogenous origin이라고 주장하였는 바 이에 대한 뒷받침으로서 조직배양, 전자현미경적 관찰 및 조직화학적 방법으로 관찰하여 이들 종양세포가 developing myelocyte의 형태학적 특성을 지니며 종양세포 자체가 vascular space를 형성하려는 경향이 전혀 관찰되지 않았으며, 내피세포기원의 종양에서는 망상섬유나 기저막과 같은 물질들이 존재하는데 비해 이러한 세포의 물질이 관찰되지 않는 점등을 들 수 있다고 하였다. 한편 본 예에서는 principal cell과 secondary cell이 모두 관찰되었는데, principal cell은 간엽성 미분화세포나 stem cell과 유사한 소견이었고 secondary cell은 핵이나 세포질의 density가 증가되어 핵염색질이 농축되고 세포질내의 공포의 수가 증가되는 것으로 미루어 성숙과정에 있는 망상세포가 아닌가 생각되며 이는 Kadin 등¹⁷⁾의 소견과 대체로 일치하였다. 그러나 이러한 소견만으로 이 종양의 발생기원을 확실히 할 수는 없으며 이는 앞으로 더욱 추구해야 될 과제라 생각된다.

결 론

저자들은 17세 소녀에서 연부조직에 발생한 Ewing씨 육종 1예를 광학 및 전자현미경으로 관찰하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.



참 고 문 헌

- 1) Angervall L and Enzinger FM: *Extraskkeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. Cancer* 36:240, 1975
- 2) Wigger HJ, Salazar GH and Blanc WA: *Extraskkeletal Ewing's tumor. Arch Path Lab Med* 101:446, 1977
- 3) Tefft M, Vawter GF and Mitus A: *Paravertebral "round cell tumors" in children. Radiology* 92:1501, 1969
- 4) Soule EH, Newborn W, Moon TE and Tefft M: *Extraskkeletal Ewing's sarcoma-A preliminary review of 26 cases encountered in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. Cancer* 42:259, 1980
- 5) Pontius KI and Sebek BA: *Extraskkeletal Ewing's sarcoma arising in the nasal fossa, light and electron-microscopic observations. Am J Clin Path* 75:410, 1981
- 6) Mahoney JP, Ballinger WE Jr and Alexander RW: *So-called extraskkeletal Ewing's sarcoma. Am J Clin Path* 70:926, 1978
- 7) 오명환, 이석현, 안진환, 유명철, 김봉진 : 골격외에 발생한 유입씨 육종양종양. *대한정형외과잡지* 12:251, 1977
- 8) 문영천, 서정일, 박문향, 박효숙 : 골외 Ewing 씨 육종. *대한병리학회지* 16:64, 1982
- 9) 김정난, 안공환 : 연부조직 Ewing 씨 육종. *대한병리학회지* 16:86, 1982
- 10) Schajowicz F: *Ewing's and reticulum cell sarcoma of bone, with special reference to the histochemical demonstration of glycogen as an aid to differential diagnosis. J Bone Joint Surg* 41A:349, 1959
- 11) Spjut HJ, Dorfman HD, Fechner RE and Ackerman LV: *Ewing's sarcoma. Atlas of Tumor Pathology fasc. 5, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology* 1971, p 216
- 12) Friedman B and Gold H: *Ultrastructure of Ewing's sarcoma of bone. Cancer* 22:307, 1968
- 13) Friedman B and Hanaoka H: *Round cell sarcoma of bone. A light and electron microscopic study. J Bone Joint Surg(Am)* 53A:1118, 1971
- 14) Rosai J: *Rhabdomyosarcoma in soft tissue. Ackerman's Surgical Pathology(6th ed.), Mosby Co* 1981, p 1451
- 15) Bednar B: *Solid dendritic cell angiosarcoma: reinterpretation of extraskkeletal sarcoma resembling Ewing's sarcoma. J Path* 130:217
- 16) Llombart-Bosch A, Blache R and Peydro-Olaya A: *Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's sarcoma: Typical and atypical forms. Cancer* 23:390, 1969
- 17) Kadin ME and Bensch KG: *On the origin of Ewing's tumor. Cancer* 27:257, 1971

Legends for Figures

- Fig. 1.** Masses of small, closely packed, uniform neoplastic cells are traversed by dense septa of connective tissue. H&E, $\times 40$. The cytoplasm forms an ill-defined narrow rim around nuclei. Nucleoli are inconspicuous(inset). H&E, $\times 1,000$.
- Fig. 2.** PAS-positive intracytoplasmic granules which are diastase digestible. PAS, $\times 1,000$.
- Fig. 3.** Small neoplastic cells arranged in cords without reticulin formation. Reticulin is present around vessel. reticulin stain, $\times 200$.
- Fig. 4.** In the epon-embedded section each nucleus is surrounded by a narrow rim of cytoplasm. Some cells have dark staining reaction which are considered to be secondary cells(arrow). toluidine blue stain, $\times 1,000$.
- Fig. 5.** The electron microscopic findings of light and dark cells. The appearance of light cell (principal cell, white arrow) is that of a small undifferentiated cell with glycogen. Plasma membrane is thin, cytoplasmic organelles are scanty. An inconspicuous nucleolus is present. The secondary cell(dark cell, black arrow) with electron-dense cytoplasm and nucleus contrast with the clearer cytoplasm and nucleus of each of the surrounding principal cells. Cytoplasmic extensions from the darker cell project into intercellular spaces. glutaraldehyde-OsO₄ fixation and uranyl acetate and lead citrate staining. $\times 7,500$.