

탈분화성 척삭종

- 1 증례 보고 -

서울대학교 의과대학 병리학교실

송 상 용 · 김 미 경 · 김 용 일

Dedifferentiated Chordoma

- Report of a case -

Sang Yong Song, M.D., Mi kyung Kim, M.D. and Yong Il Kim, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Dedifferentiated chordoma is a rare pathologic entity presenting an additional sarcomatous component in otherwise classical chordoma. It has been also emphasized that this neoplasm is classified as a distinct entity because of its different clinical settings and aggressive behavior. Dedifferentiation is a peculiar phenomenon but its histogenesis has remained controversial. A 50-year-old man developed a huge tumor mass in the retrorectal, presacral area, featured with two histological components. The one was a typical chordoma accounted for approximately 60% of the mass and the other was made up of highly cellular, plemorphic, undifferentiated tumor cells, reminiscent partly to the cells of plemorphic malignant fibrous histiocytoma. Ultrastructural features and immunoreactivity against cytokeratin, S-100 protein and alpha-1-antichymotrypsin in both portions support that histologically different components of this neoplasm derive from the same origin. To our knowledge, this is the first case of dedifferentiated chordoma in Korea.

(Korean J Pathol 1993; 27: 256~262)

Key Words: Dedifferentiation, Chordoma, Dedifferentiated chordoma

서 론

탈분화성 척삭종은 매우 드문 악성종양으로서 전형적인 척삭종의 조직상 이외에 다른 형태의 육종성 성분을 갖는 것을 특징으로 한다. 다형성 육종성 증식은 재발시에 나타날 수도 있지만, 원발성 종양에서 나타나기도 하며, 동반되는 육종의 형태로는 미분화 육종, 악성섬유조직구종, 섬유육종, 골육종 등이 알려져 있다. 이러한 형태학적 다양성은 탈분화현상에 의하여

발현되는 것으로 설명되고 있다. 아직 탈분화현상의 기전이 체계적으로 정립되어 있지 않지만 증돌설, 변이설, 방사선에 의한 유발설 등이 주목을 받아 왔고 광학현미경적, 전자현미경적, 그리고 면역조직화학적 검색 등에 의하여 최근 변이설의 가능성을 시사하는 소견들이 인정을 받고 있다²⁾.

저자들은 골반강내 천추에서 발생한 탈분화성 척삭종 1예를 보고하고, 본 증례에 대한 임상적 추적, 조직병리학 소견, 면역조직화학검사 및 전자현미경 검색을 통하여 이 종양의 특성을 설명하고자 하였다.

증 례

50세 남자 환자가 항문부 동통 및 소양감을 주소로 1990년 10월, 타 병원을 거쳐 서울대학교병원으로 이원되어 왔다. 환자는 내원 2개월 전부터 간헐적인 항

접 수: 1992년 3월 20일, 게재승인: 1993년 1월 30일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-799
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일

본 연구에 소요된 경비의 일부는 1993년도 서울대학교병원 연구비로 지원되었음.

문부 동통 및 소양감을 호소하였고 약간의 혈변을 보인 것 외에는 이상 소견이 없었으며 식욕부진이나 체중감소도 없었다. 과거력, 사회력 및 가족력에서도 이상 소견 없었고, 입원시 시행한 혈액 및 소변 검사도 모두 정상 범위내에 있었다. 항문 수지검사상 고형성

이고 고정되어 있는 무통성의 종괴가 항문 경계부위로부터 3cm 상방의 직장 후벽에서 촉진되었다. 자기공명영상 검사상 주위 조직과 비교적 경계가 좋고, 원형의 크고 고형성인 연부조직 종괴가 직장과 천추사이에서 발견되었다(Fig. 1a). 종괴 내부에는 괴사성 음영이

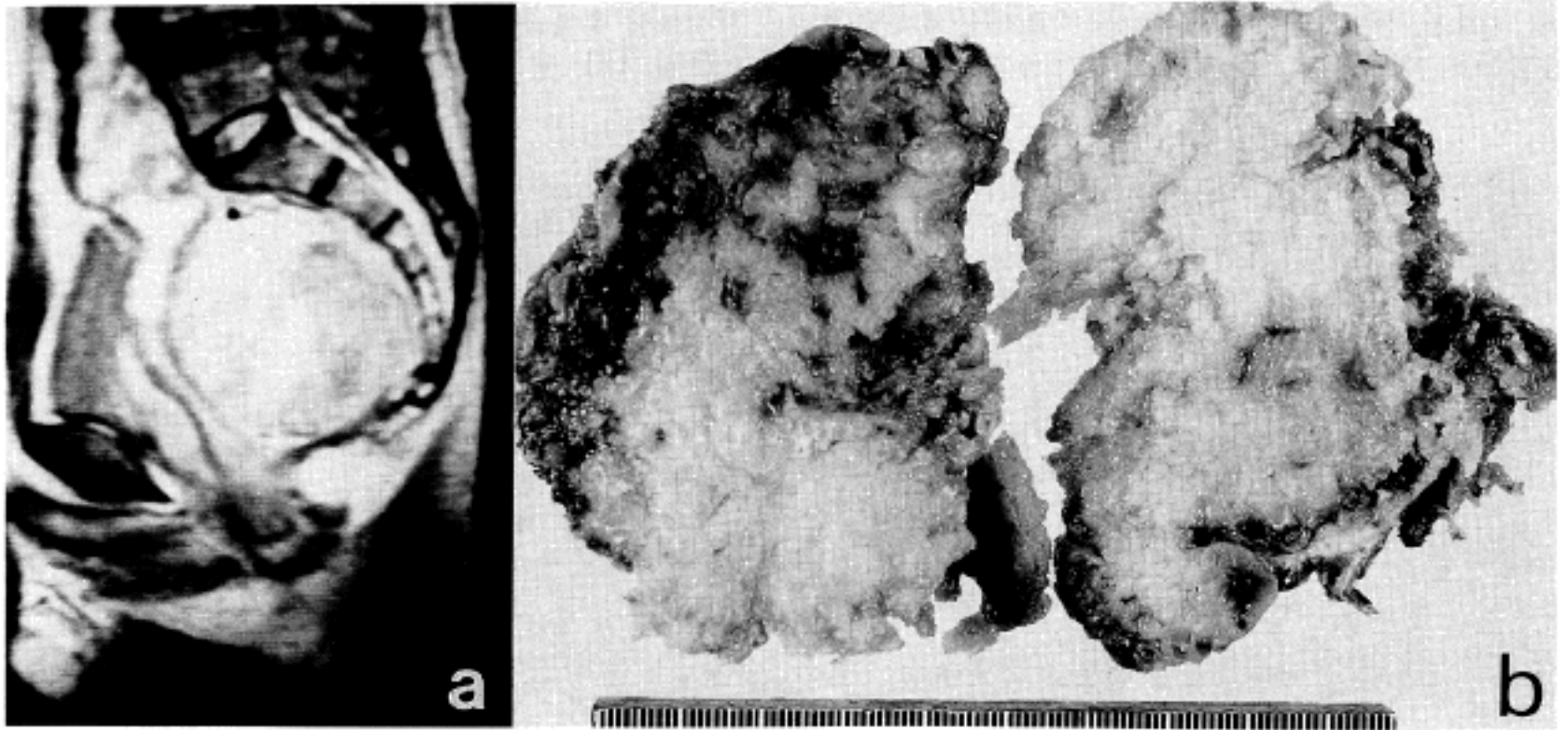


Fig. 1. a. Magnetic resonance imaging reveals a huge, relatively well circumscribed, round and solid mass with dispersed necrotic area. The mass was located in the retrorectal area and compressed the rectum and urinary bladder posteriorly. **b.** Cut surface of the resected tumor shows that approximately a half discloses pale bluish, partly lobulated myxoid area, being intermingled at periphery with hemorrhagic flesh component.

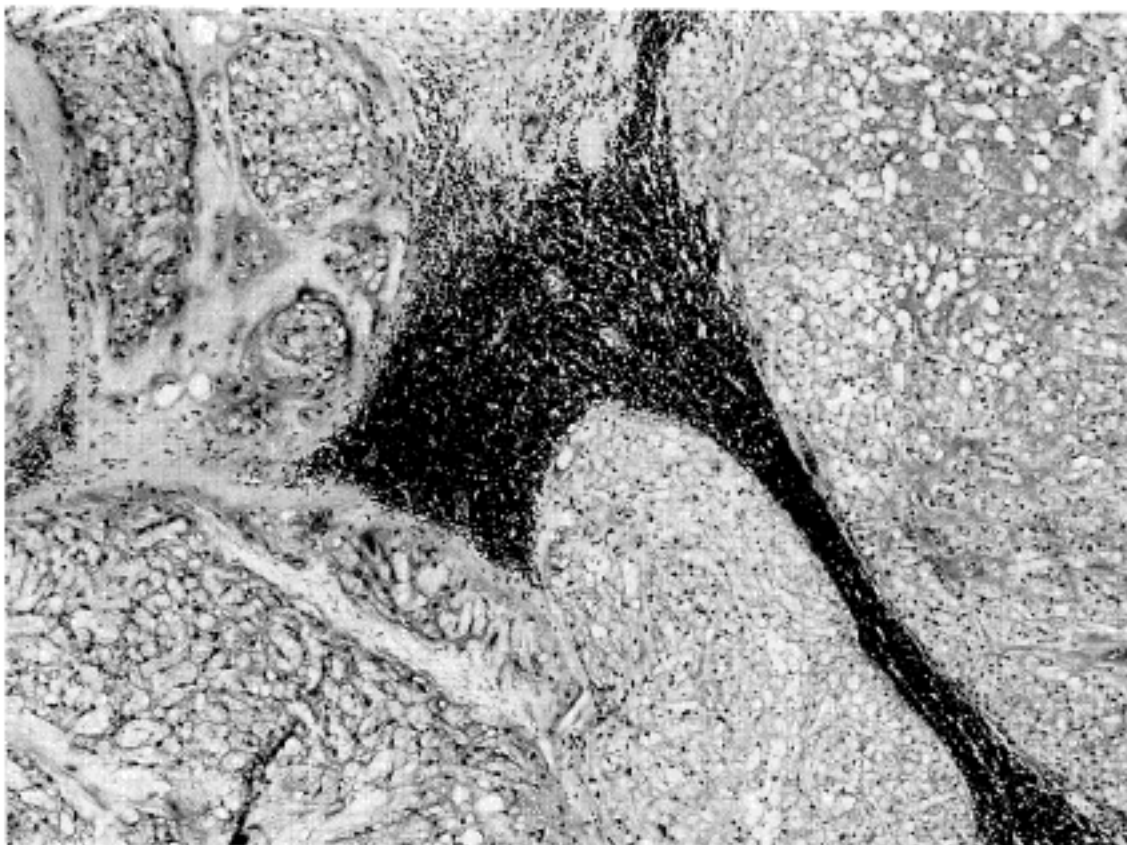


Fig. 2. Photomicrograph of the chordoma area. The tumor is lobulated and separated by thin connective tissue septa. Inflammatory cells, mainly lymphocytes, aggregate along the periphery of the tumor lobules (dark area).

산재해 있었고, 주변의 방광과 직장은 종괴로 압박되어 있었으나 종양의 침윤은 관찰할 수 없었다. 직장과 종괴를 함께 제거하는 Miles 수술을 시행하였다. 수술 소견상 종괴는 천추에 밀착되어 있었으나 비교적 쉽게 분리되었다. 미추 하부의 종괴는 접근이 어려워 1개월 후 2차 수술로 천추와 미추 및 잔여 종괴를 제거하였다. 이후 환자는 6주에 걸쳐 6,000 rad의 방사선 치료를 받았고, 별 이상 없이 지냈으나, 6개월 후 1991년 3월 같은 부위에 종양이 재발하여 소파술로

제거하였다.

병리학적 소견

적출된 조직은 난원형의 연부조직 종괴로서 그 크기는 10×8.5×7 cm이었고, 잘 경계지워지지 않는 두 부분으로 구성되어 있었다. 한 부분은 담청색이고 부분적으로 소엽성인 점액성 조직이었고, 다른 부분은 암적색의 출혈소를 보이는 살색의 조직으로 구성되어 있었다(Fig. 1b). 두 성분의 양적 비율은 거의 비슷하였으

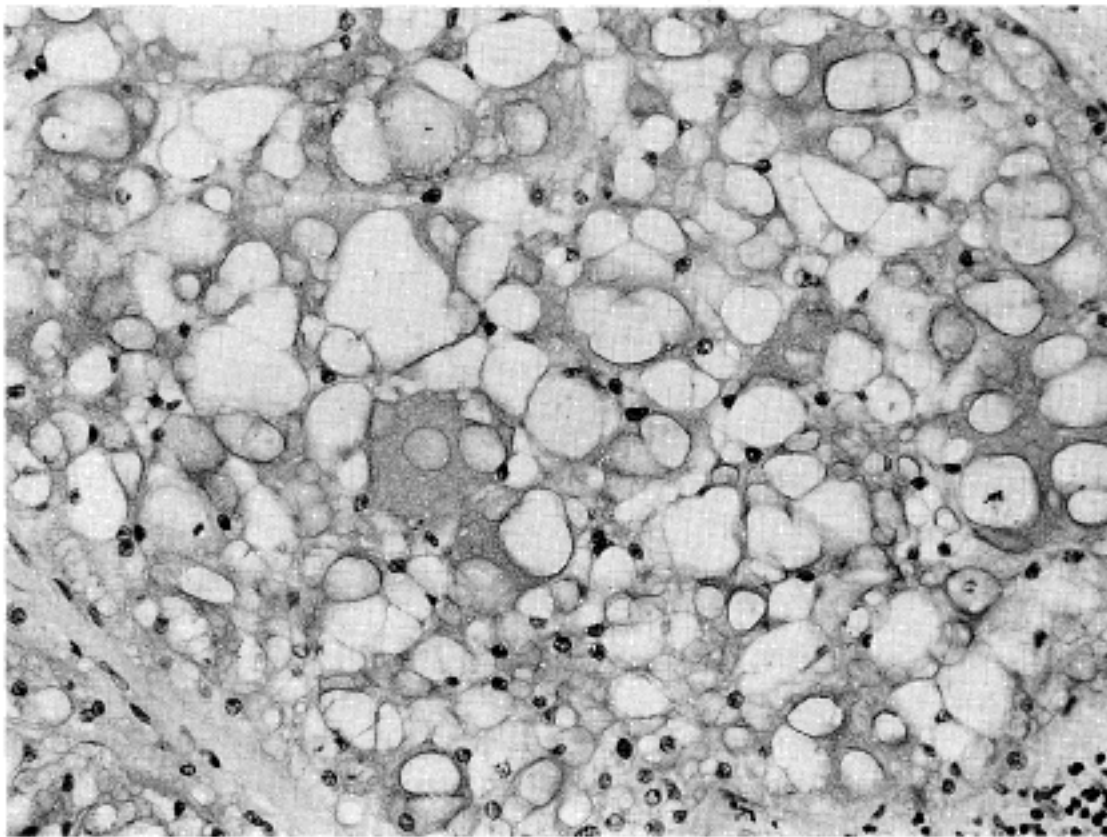


Fig. 3. Higher magnification of the chordoma area showing many physaliferous cells and signet ring-like cells. They often resemble chondroid cells.

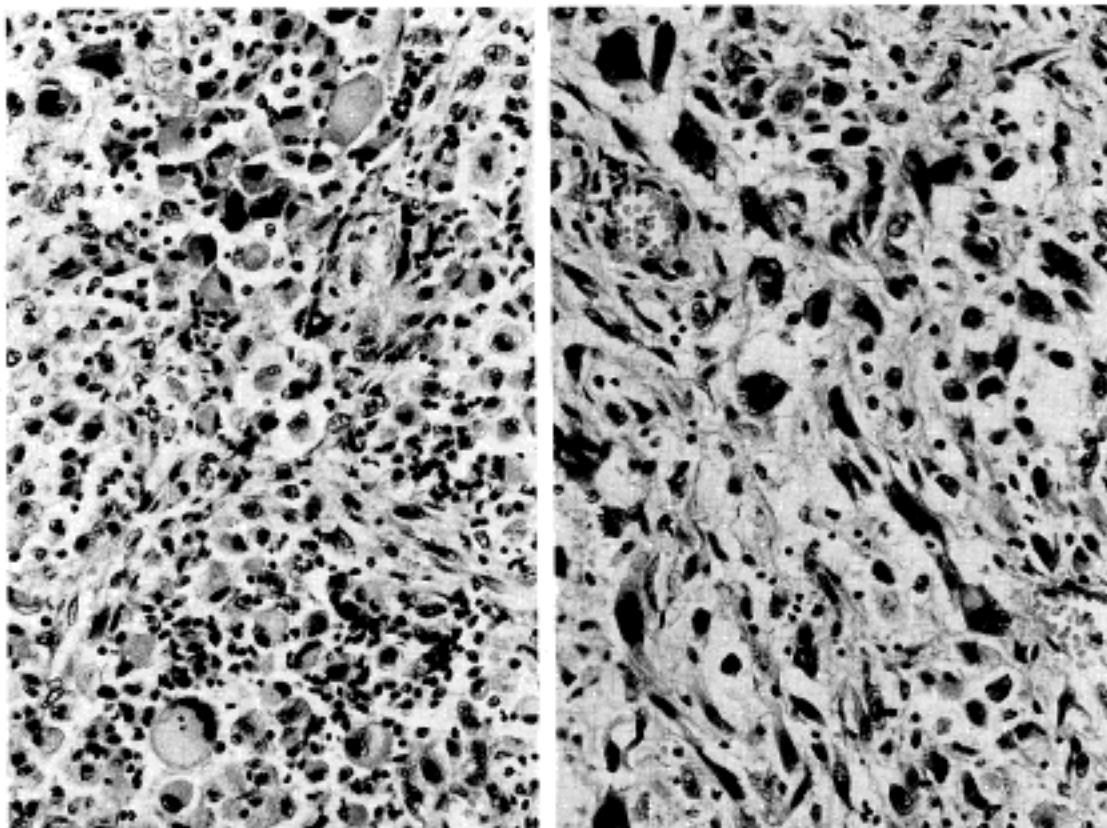


Fig. 4. Anaplastic sarcoma area is predominantly composed of highly pleomorphic unclassifiable cells, resembling a pleomorphic variant of malignant fibrous histiocytoma. No histologic evidence toward other mesenchymal differentiation is manifested.

나 점액성 조직이 약간 더 많았다. 점액성 조직은 비교적 동질성이었으며 출혈 및 괴사는 관찰할 수 없었던 반면, 비점액성 조직은 전자에 비해 연하고 다발성의 작은 괴사를 보였다.

현미경적으로 종양은 크기가 다른 다수의 소엽으로 구성되어 있으며, 각 소엽은 림프구 침윤을 동반한 얇은 결제조직성 격벽으로 나뉘어 있었다(Fig. 2). 점액성 부위는 연푸른색의 비누거품 같은 기질로 이루어져 있으면서 투명한 세포질을 갖는 인환세포 모양의 세포들로 구성되어 있었고, 이 중에는 담공포세포도 섞여 있어서 전형적인 척삭종에 부합되는 소견이었다(Fig. 3). 이들 세포는 PAS염색에 강양성 반응을 보였으며, 부위에 따라서는 호염기성 세포질내에, 응집된 염색질상을 보이는 핵을 중앙에 갖고 있는 세포들도 관찰되었다. 일

부 세포에서 경미한 세포 다형성이 관찰되었으나 유사분열은 보이지 않았다. 기질이 많은 곳에서는 점액성 변성이 보다 심하게 관찰되었고 일부에서 출혈을 동반하기도 하였으나 괴사는 없었다.

비점액성 부위 역시 격벽으로 구분되는 소엽성 구조로 구성되어 있었고 소엽의 중심부에서는 광범위한 괴사가 관찰되었다. 구성 세포들은 대개는 원형이었고 다양한 크기였으며, 호산성 혹은 투명한 세포질을 가지고 있었으나(Fig. 4) 간혹 방추형 또는 상피양 세포도 섞여 있었다. 핵은 과염색이고 다형성이었으며 간혹 괴상한 모양이었고 다핵성 거대세포를 만들기도 하였다. 비정형성 유사분열도 종종 보였다. 유골, 황문, 유연골성 극과, 오니무늬 모양(herring-bone appearance) 등은 관찰할 수 없었고, 뚜렷한 층상이나 윤상 배열(storiform or whorling pattern)도 없었다. 점액성 부위와 비점액성 부위의 경계는 격벽을 사이에 두고 돌연한 변화를 보이는 곳이 대부분이었으나 촛점성으로 척삭종 세포에서 미분화 세포로 점진적 이행을 보이는 부위도 있었다. 6개월 후에 재발한 종양은 1차 수술 조직의 비점액성 부위와 동일한 성상의 육종성 조직으로만 구성되어 있었다.

면역조직화학적 검사는 파라핀 포매 조직을 대상으로 통상의 avidin-biotin peroxidase complex 방법을 사용하였으며 그 결과는 Table 1에 요약하였다. Cytokeratin(low molecular weight)과 S-100 단백에 대한 염색은 척삭종 부위와 미분화 육종 부위 양쪽에서 양성 반응을 보였으나 척삭종 부위의 반응도가

Table 1. Result of immunohistochemical study

Antibody against	Area of	
	Chordoma	Anaplastic sarcoma
Cytokeratin	++	+
S-100 protein	++	+
A-1-ACT	+	+
Desmin	-	-
Myoglobin	-	-

A-1-ACT: Alpha-1-antichymotrypsin

Table 2. Documented cases of dedifferentiated chordoma in the literature

Case	Year	Authors	Sex/Age	Site	Associated sarcoma
1	1913	Debernardi	M/56	Sacrum	Sarcoma, FU
2	1922	Berard et al.	M/22	Sacrum	Sarcoma, FU
3	1928	Davison & Weil	M/64	Lumbar	Sarcoma, FU
4	1935	Mabrey	F/33	Sacrum	Sarcoma, FU
5	1952	Poppen & King	M/64	Cranium	Spindle cell sarcoma
6	1968	Fox et al.	F/67	Thorax	Sarcoma, FU
7	1970	Knechtges	M/62	Coccyx	Spindle cell metaplasia
8	1974	Kishikawa & Tanaka	M/53	Sacrum	Fibrosarcoma
9	1979	Chambers & Schwinn	F/50	Sacrum	Anaplastic fibrosarcoma
10	1979	Chambers & Schwinn	F/34	Cranium	Fibrosarcoma
11	1982	Makek & Leu	M/52	Sacrum	MFH
12	1984	Halpern et al.	M/68	Sacrum	MFH
13	1984	Miettinen et al.	F/49	Lumbar	MFH
14	1985	Belza & Urich	F/57	Cervical	MFH
15	1987	Meis et al.	M/66	Sacrococcyx	MFH
16	1987	Meis et al.	M/44	Sacrococcyx	MFH
17	1987	Meis et al.	M/65	Sacrum	Osteosarcoma

FU: Further unclassified

MFH: Malignant fibrous histiocytoma

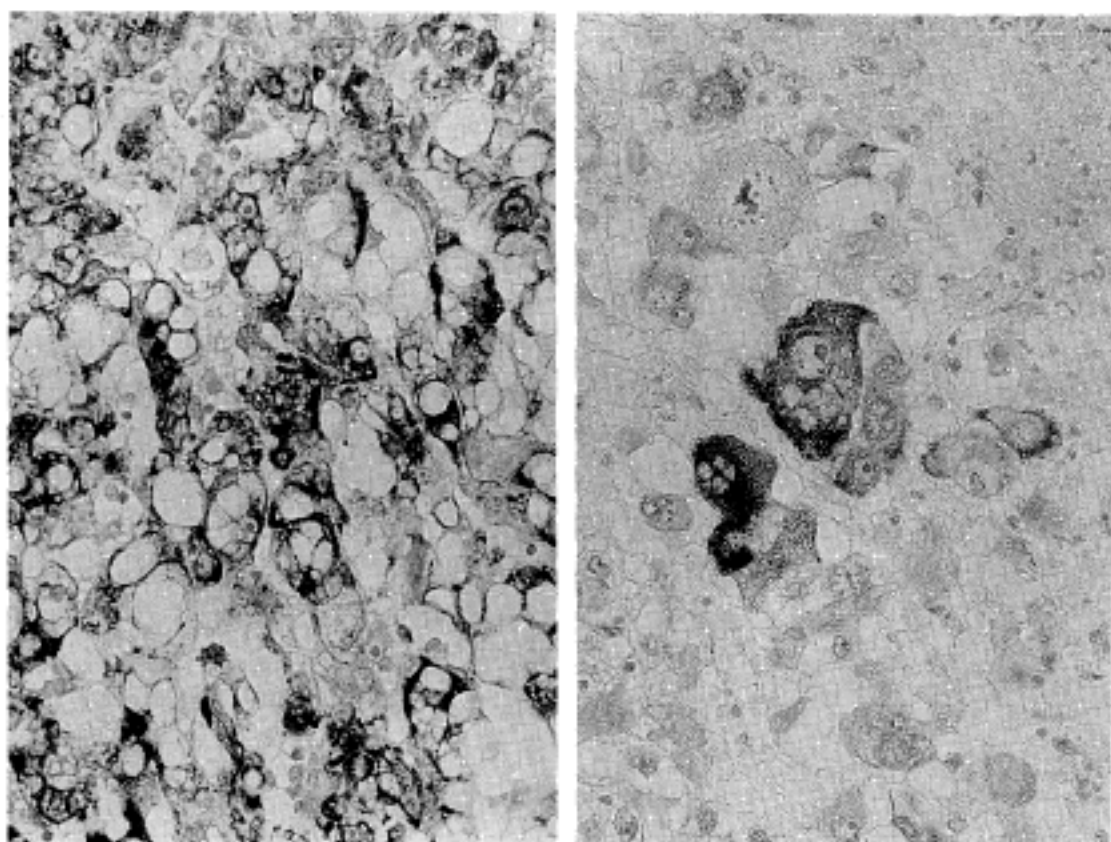


Fig. 5. Immunostaining against cytokeratin(low molecular weight). Chordoma area(left) shows more intense and diffuse immunoreactivity compared to anaplastic sarcoma area (right)(ABC).

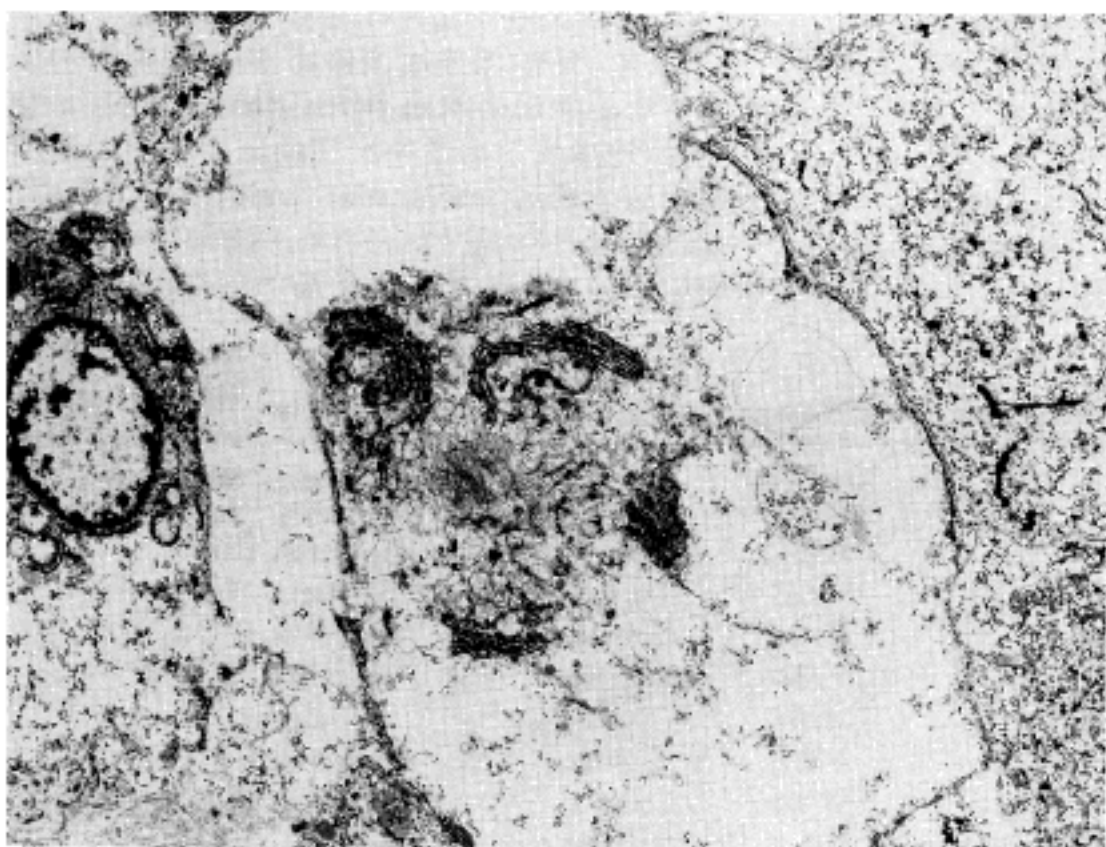


Fig. 6. Ultrastructure of a physaliferous cell showing intracytoplasmic, seemingly empty, electron-lucent vacuoles, in close association of mitochondria with rough endoplasmic reticulum and intracytoplasmic fine filaments (Uranyl acetate-lead citrate, $\times 3,000$).

더 강했다(Fig. 5). Alpha-1-antichymotrypsin에 대한 염색은 두 부위에서 비슷하게 양성 반응을 보였고 desmin과 myoglobin에 대해서는 모두 음성이었다.

전자현미경적 검색을 위해 육안적으로 구분되는 두 부위에서 조직을 채취하고 2% glutaraldehyde 용액에 고정한 후 통상의 방법에 따라 처리하였다. 척삭종 부위에서는 세포내에 투명한 공포를 갖는 담공포세포가 관찰되었다(Fig. 6). 핵은 치우쳐져서 관찰되지 않

는 경우가 대부분이었고, 미토콘드리아와 조면내형질망이 발달되어 있으면서 밀접하게 배열되어 마치 주름진 차양처럼 보이기도 하였다. 미세용모와 당원질과립이 자주 관찰되었고 세포내 미소사상체도 관찰되었다. 육종 부위에서는 세포의 다형성이 심하였고 대개의 경우 핵이 변연부로 밀려 있으면서 말굽모양이었다. 핵 염색질은 치밀하고 핵소체는 1개이면서 원형이었다. 조면내형질망은 매우 풍부하였고 미토콘드리아와 서로 교차하며 특징적인 환상총관구조를 형성하였다(Fig.

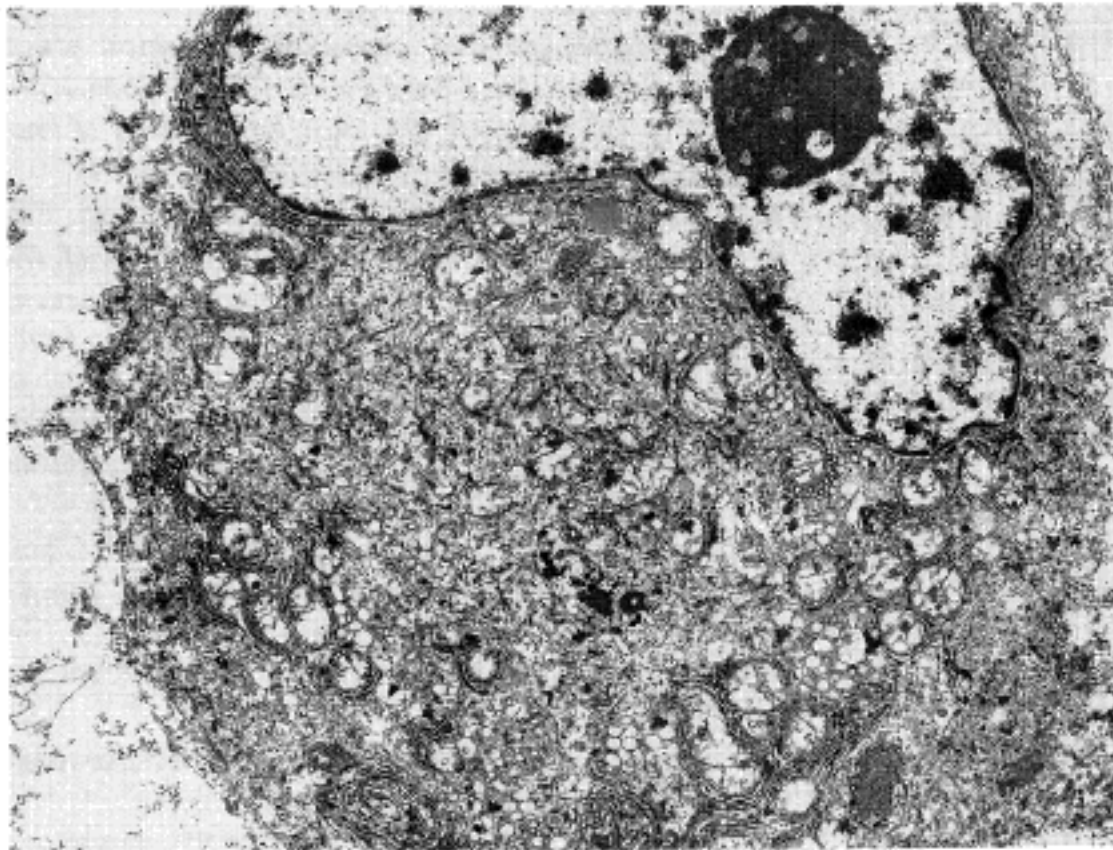


Fig. 7. Ultrastructure of the pleomorphic cell containing abundant rough endoplasmic reticulum which often form peculiar multilayered arrangement in alteration with mitochondria. Glycogen deposit and diffusely scattered filamentous materials are also noted. A large nucleolus is seen in reniform nucleus(Uranyl acetate-lead citrate, $\times 8,800$).

7). 당원질과립과 불규칙한 모양의 미소사상체들이 세포질내 곳곳에 산재해 있었다. 이 육종부위에서도 담공세포와 닮은 세포들이 다수 관찰되었다.

고 찰

본 증례는 광학현미경적으로 척삭종의 특성을 보이는 부위와 다형성 과세포성 부위로 구성되어 있었고, 후자는 미분화성 육종으로서 부분적으로 다형성 악성 섬유 조직구종과 구별되기 어려웠으며, 기왕에 보고된 탈분화성 척삭종의 조직상을 보이고 있다. 면역조직화학적으로 cytokeratin과 S-100 단백질에 강양성을 보였고 이는 척삭종 혹은 태아 척삭 기원의 세포에 부합되는 소견이다³⁾.

척삭종에서 다른 다형성 육종 성분이 관찰되는 경우는 1913년 Debernardi의 보고 이후 이를 포함하여 문헌상 17예가 보고되어 있다^{2,4)}. 이를 Table 2에 요약하였다. 이들의 연령은 22세에서 68세까지 분포하고 있었고(평균연령: 53.3세) 성비는 1.83:1로 남성에 호발하였다. 발생 부위는 천미추(11예), 흉요추(3예), 두개내(2예), 경추(1예) 순이었고, 동반 육종은 방추세포 육종(7예), 악성섬유조직구종(6예), 섬유육종(3예), 골육종(1예)이었다. 이 중에서 처음에 척삭종으로 진단받고 방사선 치료를 받은 후 육종이 발생한 예는 9예이고 그 기간은 1.5년에서 16년이었으며 평균기간은 5.1년이었다. 처음부터 육종을 동반했던 예는 6예였다. 탈분화현상을 보이는 종양으로는 척삭종 이외에 연골육종과 지방육종에서 더 많은 보고가 있고, 이러한 탈분화성 종양은 원래의 종양보다 더 나쁜 예후를

갖는다고 알려져 있다⁵⁻¹¹⁾. 탈분화성 척삭종 역시 통상의 척삭종보다 평균연령이 높고, 남성에 더 많이 발생하며, 생존기간이 짧다는 점에서 척삭종의 한 유형으로 분류하기 보다는 하나의 독립된 종양으로 취급하는 것이 타당하다는 주장도 있다⁴⁾.

탈분화성 현상을 설명하는 기전으로는 크게 3가지 가설이 제시되어 있다²⁾. 첫째는 충돌설로서 두가지 다른 종양이 시기와는 무관하게 우연히 비슷한 곳에서 생겨 서로 만났다는 가설이다. 대개의 탈분화성 종양이 뚜렷한 이행부위를 갖기 보다는 돌연한 변화를 보이는 경우가 많다는 점은 이러한 가설에 의해 설명될 수 있다⁶⁾. 둘째는 변이설로서 저등급 악성 종양인 척삭종의 일부가 고등급 육종으로 악성 변이를 했다는 가설이다. 본 증례의 경우나 다른 보고에서 이 두가지 성분이 비슷한 면역조직화학검사 결과를 보인다는 점에서 척삭종의 모세포와 동일 기원일 가능성을 뒷받침해주고 있다⁴⁾. 한편 일부 보고에서는 본 증례와 마찬가지로 점진적인 이행 부위가 관찰되어 역시 이 가설의 가능성이 높음을 시사해 주고 있다²⁾. 태아 척삭은 성인의 중엽성 조직인 추체, 추간판, 전천추 연부조직을 구성함에도 불구하고 상피세포 표지자인 cytokeratin에 양성을 보이는 특징이 있고 이러한 특징을 이용하여 연골육종과 감별진단을 할 수 있다³⁾. 본 증례에서 시행된 모든 면역조직화학검사 결과가 척삭종 부위와 미분화 육종 부위에서 동일함은 이들의 기원이 결국은 동일하다는 가설을 강력히 시사하는 소견이다. 강양성을 보인 cytokeratin과 S-100 단백질의 강도가 미분화 육종 부위에 비해 척삭종 부위에서 더 강했던 점은 혹시나 후자에서 강하게 발현되던 항원성이 전자

로 변이하는 과정에서의 약화, 혹은 탈분화에 의한 분화성 항원성의 소실경향을 암시하고 있다. 셋째는 방사선에 의한 유발설이다. 방사선과 육종과의 관계는 여러 종양에서 그리고 실험적으로 많이 알려져 있다^{2,12)}. 방사선 치료 후 육종 성분이 발견된 경우는 9 예였고 평균 기간은 5.1년이었으나 방사선 조사 후 충분한 기간 이후에 생긴 경우는 단 1예 뿐이며 따라서 방사선에 의한 유발 가능성은 희박하다. 이 종양의 탈분화성 성분은 척삭종과 밀접한 관련이 있다고 믿어지지만 과연 어떤 요인에 의해 이러한 탈분화 현상이 일어나는지에 대한 해답은 종양 세포의 배양을 통한 연구에 의해서 얻을 수 있다고 생각된다. 이 종양이 재발을 잘하고 나쁜 예후를 갖는다는 점에서 기존의 척삭종과는 구분되어야 하며 환자의 세밀한 추적 관찰과 포괄적인 치료가 요구된다.

참 고 문 헌

- 1) Mirra JM, Picci P, Gold RH. *Bone Tumors*. Philadelphia: Lea E Febiger, 1989; 649-72.
- 2) Belza MG, Urich H. *Chordoma and malignant fibrous histiocytoma. Evidence for transformation*. *Cancer* 1986; 58: 1082-7.
- 3) Salisbury JR, Isaacson PG. *Demonstration of cytokeratins and an epithelial membrane antigen in chordomas and human fetal notochord*. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 791-7.
- 4) Meis JM, Raymon AK, Evans HL, Charles RE, Giraldo AA. "Dedifferentiated" chordoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 516-25.
- 5) Dahlin DC, Beabout JW. *Dedifferentiation of low-grade chondrosarcoma*. *Cancer* 1971; 20: 461-6.
- 6) Frassica FJ, Unni KK, Beabout JW, Sim FH. *Dedifferentiated chondrosarcoma. A report of the clinicopathological features and treatment of seventy-eight cases*. *J Bone Joint Surg* 1986; 68-A: 1197-205.
- 7) McCarthy EF, Dorfman HD. *Chondrosarcoma of bone with dedifferentiation. A study of eighteen cases*. *Hum Pathol* 1982; 13: 36-40.
- 8) Johnson S, Tetu B, Ayala AG, Chawla SP. *Chondrosarcoma with additional mesenchymal component(Dedifferentiated chondrosarcoma): I. A clinicopathologic study of 26 cases*. *Cancer* 1986; 58: 278-86.
- 9) Jaworski RC. *Dedifferentiated chondrosarcoma*. *Cancer* 1984; 53: 2674-8.
- 10) Evans HL. *Liposarcoma. A study of 55 cases with a reassessment of its classification*. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 507-23.
- 11) Cho KJ, Kim YI, Lee HS, Suk SI. *A dedifferentiated liposarcoma of soft tissue with features of fibrosarcomatous redifferentiation*. *Kor J Pathol* 1987; 21: 102-7.
- 12) Kim HM, Chi JG, Kim YI, Ham EK. *Postirradiation extraskeletal osteosarcoma(A case associated with aggressive fibromatosis)*. *Kor J Pathol* 1987; 21: 98-101.