

골외성 점액성 연골육종의 임상 결과

공창배 · 김경훈 · 남희승 · 송원석 · 고재수* · 조완형[✉]

원자력병원 정형외과, *병리학과

The Clinical Outcome of Extraskkeletal Myxoid Chondrosarcoma

Chang-Bae Kong, M.D., Kyung Hoon Kim, M.D., Hee Seung Nam, M.D., Won-Seok Song, M.D., Jae-Soo Koh, M.D.*, and Wan-Hyeong Cho, M.D.[✉]

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

Purpose: Extraskkeletal myxoid chondrosarcoma (EMC) is an extremely rare malignant mesenchymal neoplasm, accounting for less than 3% of soft tissue sarcomas. This sarcoma is usually characterized by its indolent course. This study examined the clinical manifestations and oncologic outcomes of EMC.

Materials and Methods: Seventeen patients diagnosed and treated for EMC between January 2008 and December 2018 were enrolled in this study. The cohort was then reviewed regarding age, gender, symptom onset, tumor location, magnetic resonance images, surgical margin, and pathologic diagnosis. The time to local recurrence and metastasis, follow-up duration, and the patients' final status were analyzed.

Results: The patients were comprised of 10 males and seven female patients with a mean age of 54 (range, 31–79). The tumor location was the buttock in five, thigh in four, knee in three, foot in three, shoulder in one, and back in one. The average tumor diameter was 11.5 cm (range, 2.2–23.2 cm). At the time of diagnosis, five patients were American Joint Committee on Cancer stage II; three were IIIA; three were IIIB; six were IV. Local recurrence occurred in 12 cases, and distant metastasis occurred in 15 cases. The five-year overall survival of the patients with EMC was 73%±17%, and two patients died of the disease.

Conclusion: Despite the high rate of local recurrence and distant metastasis, the long-term survival rate in patients with EMC is quite high because of its indolent characteristics.

Key words: extraskkeletal myxoid chondrosarcoma, pathology, prognosis, indolent

서 론

골외성 점액성 연골육종은 전체 연부 조직 종양 환자 중 약 3% 이내에서 발생하는 매우 희귀한 종양이다.^{1,2)} 1972년 Enzinger와 Shiraki³⁾에 의해 처음으로 임상 양상과 조직학적 소견이 기술되었다. 골외성 점액성 연골육종은 처음 보고될 때에는 저악성도의 병변으로 간주되었으나, 후속 연구들에서 특징적으로 수술

후 5년이 지나도 재발이나 전이를 한다는 특징이 있는 악성 종양으로 확인되었다. Drilon 등⁴⁾의 보고에 따르면 5년 생존율은 82%였으나, 이후 지속적으로 생존율이 감소하여 10년 생존율은 65%, 15년 생존율은 58%라고 한다. Ogura 등⁵⁾의 보고에서는 70%의 국소 재발과 원격 전이가 5년 추시 이후에 발생한다고 하였다.

골외성 점액성 연골육종은 발생 빈도가 적기 때문에 임상 양상 및 치료 결과를 분석한 논문은 전세계적으로 드문 실정이다. 이에, 저자들은 원자력병원에서 경험한 골외성 점액성 연골육종 환자의 치료 결과 및 예후를 분석하고자 하였다.

Received February 23, 2022 Revised April 4, 2022 Accepted April 5, 2022

✉Correspondence to: Wan-Hyeong Cho, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Korea Cancer Center Hospital, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 01812, Korea

TEL: +82-2-970-1243 FAX: +82-2-970-2403 E-mail: chowanda@naver.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4768-2075>

대상 및 방법

2008년 1월부터 2018년 12월까지 원자력병원에서 골외성 점액성 연골육종으로 진단된 이후 치료받은 17명의 환자를 대상으로 하였다. 이들의 나이, 성별, 증상 발현 기간, 종양의 위치 및 크기, 병기, 자기공명영상, 병리 소견을 후향적으로 분석하였다. 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage에 따라 구분하였다.⁹⁾ 병원 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)는 본 연구 및 환자 동의 면제를 승인하였다(IRB no. 2021-10-005).

병리학적 분석을 위해 15년 이상의 골관절 종양 병리 경험을 가진 병리과 전문가가 슬라이드를 모두 재판독하였다. 골외성 점액성 연골육종 환자의 치료 시작 시점은 진단된 날을 기준으로 하였으며 대상 환자의 국소 재발 및 원격 전이 발생 시간, 추시 기간 및 종양학적 결과를 분석하였다. 생존율 분석에는 Kaplan-Meier법을 이용하였다.

결 과

남자가 10예, 여자가 7예였으며 평균 연령은 54세(31-79세)였다. 종양의 위치는 둔부가 5예, 대퇴부 4예, 슬관절부 3예, 족부

3예, 견관절부 1예, 배부가 1예였으며 종양의 평균 크기는 11.5 cm (2.2-23.2 cm)였다. 진단 당시 증상은 14예에서 종괴, 2예에서 동통이었으며, 나머지 1예는 검진에서 우연히 발견된 연부 조직 병변이었다. 증상 발현 기간은 평균 24개월(1-180개월)이었다. 병기의 결정은 AJCC stage에 따라 이루어졌으며, 원발 종양의 크기가 5 cm 이하이면서 조직학적 등급 G 2, 3에 해당하는 Stage II 5예, 원발 종양의 크기가 5 cm 초과 10 cm 이하이면서 조직학적 등급 G 2, 3에 해당하는 Stage IIIA 3예, 원발 종양의 크기가 10 cm 초과이면서 조직학적 등급 G 2, 3에 해당하는 stage IIIB인 환자가 3예, 진단 시 전이 병변이 있는 stage IV 환자는 6예였다(Table 1).

총 17예의 환자 중 타원에서 조직 검사 후 전원된 환자가 3예(case 3, 4, 15), 수술 후 전원된 환자가 5예였으며, 계획적 절제술 2예(case 7, 11), 무계획 절제술 3예(case 1, 10, 17)였다. 무계획 절제술 환자 중 1예(case 10)는 재발 후 전원되었고, 나머지 2예는 악성 소견 확인 후 바로 전원되어 본원에서 재절제술을 시행 받았다. 이 2예(case 1, 17) 모두 재절제술 받은 조직에서 악성 종양이 남아 있었다.

평균 추시 기간은 56개월(7-151개월)이었으며, 진단 시 폐 전이가 있었던 환자는 6예였다. 진단 시에 폐 전이가 없었던 11예 중 9예에서 추시 중 국소 재발 및 원격 전이가 관찰되었으며, 3예

Table 1. Patient Demographics and Clinical Course

Case no.	Gender/age	Location	Symptom (mo)	Initial tumor size* (cm)	Histologic grade	AJCC stage [†]	Adjuvant treatment
1	M/51	Buttock	Mass (180)	18.0	G2	IV	
2	F/65	Knee	Mass (36)	9.5	G2	IIIA	
3	F/74	Thigh	Pain (2)	14.0	G3	IV	RT
4	M/45	Foot	Mass (60)	11.0	G2	IIIB	
5	F/79	Thigh	Mass (24)	19.6	G2	IIIB	
6	F/70	Knee	Pain (3)	10.0	G3	IIIA	
7	M/57	Knee	Mass (2)	23.2	G2	IV	CTx
8	M/53	Shoulder	Mass (6)	7.6	G3	IIIA	
9	M/47	Buttock	Incidental (1)	13.0	G2	IV	CTx
10	F/47	Back	Mass (2)	1.3	G2	II	
11	M/31	Foot	Mass (36)	14.2	G2	II	
12	F/46	Thigh	Mass (2)	8.5	G2	II	
13	M/39	Buttock	Mass (2)	18.0	G2	IV	CTx & RT
14	F/67	Thigh	Mass (6)	2.2	G3	II	
15	M/59	Buttock	Mass (48)	9.6	G1	IV	
16	M/58	Buttock	Mass (5)	8.2	G2	IIIB	
17	M/38	Foot	Mass (1)	8.2	G3	II	

*Maximum tumor diameter. [†]According to the system of the American Joint Committee on Cancer. M, male; F, female; RT, radiation; CTx, chemotherapy.

는 국소 재발만, 3예는 원격 전이만 발생하였고, 최종 추시까지 무병 상태로 확인된 환자는 2예(case 16, 17)였다. 국소 재발이 발생하는 평균 기간은 28개월(2-120개월)이었으며, 재발이 발생한 환자 12예 중 11예에서 모두 광범위 절제술을 계획해서 시행하였으며, 그 중 2예(case 6, 9)에서 추가로 항암치료를 시행하였다. 원격 전이 병변이 확인된 12예 중 7예에서 전이 병변에 대한 수술적 치료(metastasectomy)를 시행하였다(Table 2).

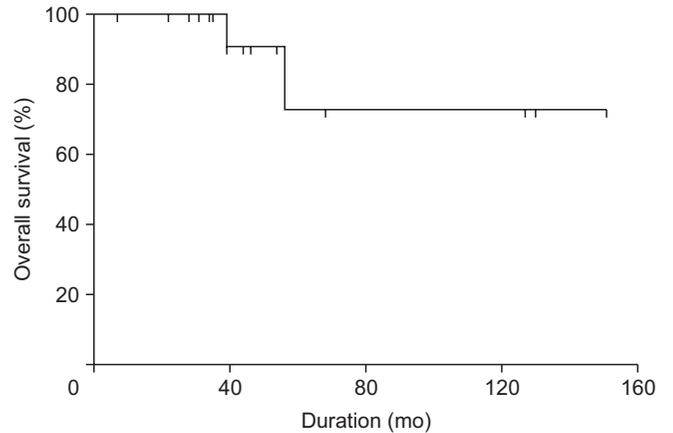
초기 전이 병변이 있었던 6예 중 2예에서 원발 병변에 추가적인 방사선치료를 시행하였으며, 2예(case 7, 9)에서 항암 치료를 시행하였다. 골외성 점액성 연골육종 환자의 Kaplan-Meier법을 이용한 5년 전체 생존율(overall survival)은 $73\% \pm 17\%$ 였으며, 2명의 환자가 질병으로 인해 사망하였다(Fig. 1).

고찰

골격외 연골육종은 1953년 Stout과 Verner⁷⁾에 의해 처음으로 보고되었으며, 골외성 점액성 연골육종의 최초 보고는 1972년 Enzinger와 Shiraki³⁾에 의해서였다. 이후 골외성 점액성 연골육종에 대한 임상 결과에 대한 보고는 질환의 희귀성으로 인하여 매우 드물다.⁸⁾ 두 자리 수 이상의 환자들에 대한 예후 및 생존율 분석을 시행한 논문은 전 세계적으로도 소수이며, 국내에서는 증

례 보고로만 기술되었다.^{4,9,10)}

골외성 점액성 연골육종은 풍부한 점액양 기질(myxoid matrix) 내에 원시적 유연골 세포(primitive chondroid cell)로 구성된 육종으로 처음 기술되었다.³⁾ 연부 조직 종양에 대해 세계보건기구가 2020년 발표한 병리학적 분류에 따르면 골외성 점액성 연골육종의 정의는 ‘풍부한 점액성 기질을 갖는 불분명한 분



화를 보이는 악성 간엽성 종양(malignant mesenchymal neoplasm of uncertain differentiation)'이며, 특이한 점은 이름과 다르게 연골성 분화는 보이지 않는다는 것이다.¹¹⁾ 진단명으로부터 임상자들은 연골육종이 연부 조직에 발생한 것으로 골외성 점액성 연골육종을 오해할 수 있으나, 연부 조직에 생긴 연골육종과 골외성 점액성 연골육종은 전혀 연관성이 없는 질환이라는 것을 저자들은 본 논문을 통해 강조하고자 한다. 분자유전학적 진단법이 최근 골외성 점액성 연골육종의 진단에 적용되고 있으며, NR4A3 유전자 재배열이 특징적 소견이라고 한다. 현미경적으로

비슷한 모양(morphology)을 보이는 악성 근상피종과의 감별 진단에 이러한 분자유전학적 소견이 도움이 된다.¹⁾

현재까지 보고된 논문들에 나타난 골외성 점액성 연골육종의 임상적인 특징은 느린 성장 속도와 높은 국소 재발률과 원격 전이율이다. 본 연구 대상의 환자들에서도 총 17명 중 2예를 제외한 모든 환자에서 국소 재발 혹은 원격 전이가 나타났다. 이번 연구 결과에서 흥미로운 점은 12예(71%)에 이르는 환자에서 원격 전이가 발생했음에도 불구하고, 질환으로 인하여 사망한 환자는 단 2예(12%) 뿐이라는 것이다. 높은 국소 재발률과 원격 전이, 그에 대비되는 상대적으로 양호한 환자의 생존율이 골외성 점액성 연골육종 환자의 중요한 임상 양상이라고 할 수 있는데, 이는 다른 논문에서도 비슷하게 나타난다. 총 10명의 환자를 대상으로 한 Saleh 등⁸⁾의 연구에서는 한 명의 환자를 제외한 전원에서 원격 전이가 발생하였으며, 7명의 환자가 질병으로 인해 사망하였는데, 5년 이내에 사망한 환자는 2예에 불과하였다. 총 117명의 환자를 대상으로 한 Meis-Kindblom 등¹²⁾의 연구에서는 48%의 환자에서 국소 재발이, 46%의 환자에서 원격 전이가 관찰되었으나, 5년 생존율은 90%로 확인되었다. 총 87명의 환자를 대상으로 한 Dylon 등⁴⁾의 연구에서는 37%의 국소 재발률과 26%의 원격 전이율에도 82%에 이르는 5년 생존율 결과를 보여주었다.

높은 원격 전이율에도 높은 생존율을 보이는 골외성 점액성 연골육종의 임상적 특징은 원격 전이 병변에 대한 수술적 치료의 효용성에 대해 의문을 갖게 한다. 최근에 발표된 총 67명의 환자에 대한 Paioli 등¹⁾의 보고에 따르면 폐에 원격 전이가 발생한 17예의 환자에 대해 11예에 대해서만 전이 병변에 대해서 수술적 치료를 시행하였다고 하며, 이 11예의 환자 중 7예에서 관해를 얻었으나, 추시 중 6예의 환자에서 다시 폐 병변이 재발했다고 하였다. 전이 병변에 대해 수술적 치료를 시행하지 않은 6예 중 3예는 항암화학요법만, 나머지 3예는 “wait and see” 접근법을 적용하였다. 본 연구에서도 폐 전이가 발생한 12예 중 5예는 “wait and see” 접근법을 사용하였는데, 이 5예 중 추시 중 사망한 환자는 없었다(Fig. 2, 3). 원격 전이가 있는 골외성 점액성 연골육종 환자에서 전이 병변에 대한 수술적 치료는 환자의 전신 상태와 완전 관해를 얻기 위한 환자의 의지 등을 종합적으로 고려하여 결정할 필요가 있다고 생각된다.

결론

골외성 점액성 연골육종은 국소 재발과 원격 전이가 많이 발생하는 질환임에도 상당히 양호한 예후를 보이는 악성 연부 조직 종양으로 확인되었다. 원발 병변 및 국소 재발 병변에 대해서는 수술적 치료를 통한 근치적 절제가 권유되나, 원격 전이 병변에 대한 치료법은 아직 정립되지 않은 실정으로 환자의 상태를 고려한 접근이 필요하다고 판단된다.

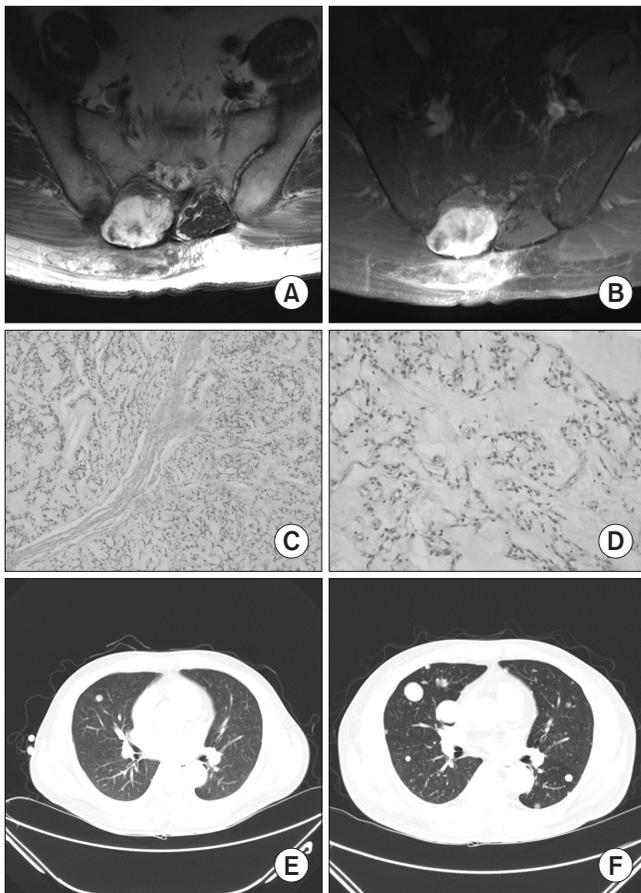


Figure 2. 51-year-old male with a right buttock mass that developed 15 years ago (case 1). (A, B) The initial axial T2-weighted and contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance images show a heterogeneously enhancing mass in the right buttock with an erosion of the right sacrum and sacro-iliac joint. The initial presumptive diagnosis based on the images was soft tissue sarcoma. (C) Low-power histologic photomicrograph shows the myxoid matrix and grouping of cells in cords (H&E stain, $\times 100$). (D) Slender interanastomosing cells are seen (H&E stain, $\times 200$). (E) An initial chest computed tomography (CT) image shows multiple nodules in both lower lobes, suggesting pulmonary metastasis. The patient did not undergo metastasectomy. (F) A chest CT image taken 13 years later showed an increase in the size and number of both lung nodules. Those CT images demonstrate the indolent course of extraskelletal myxoid chondrosarcoma disease progression.

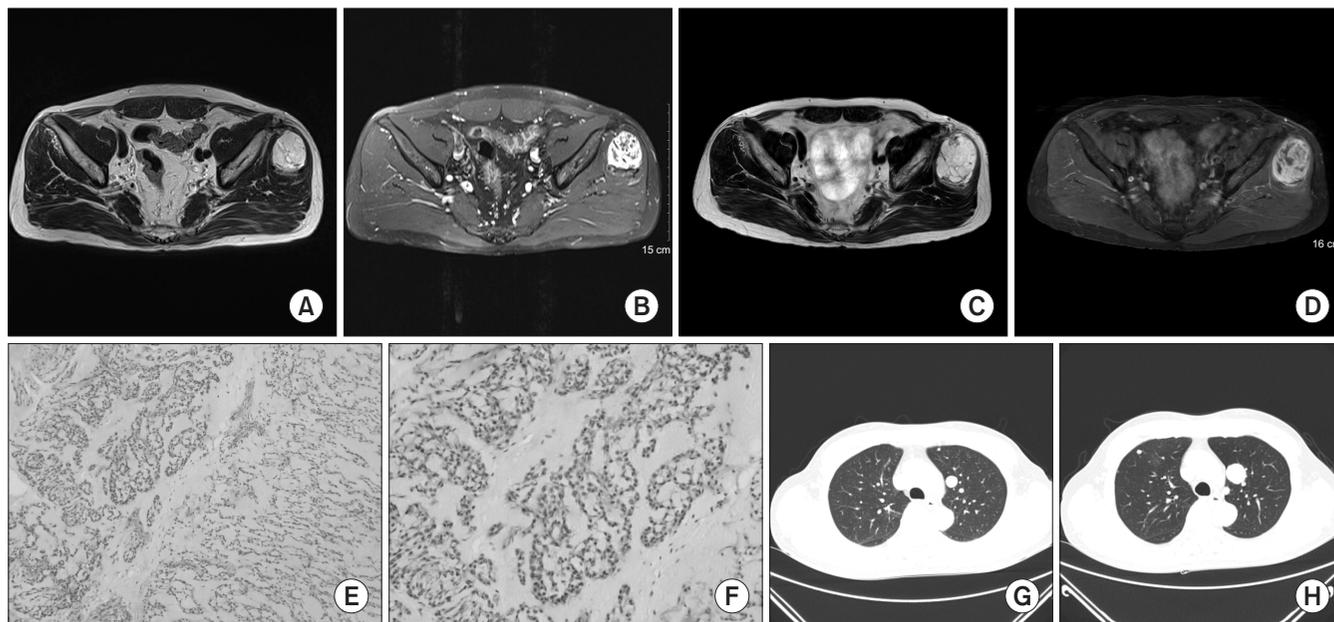


Figure 3. 59-year-old male with a left hip mass that developed four years ago (case 15). (A, B) The initial axial T2-weighted and contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance (MR) images show heterogeneously enhancing mass in the left gluteal muscle. No further diagnostic test was performed. (C, D) Four years later, the patient underwent another MR study. The follow-up T2 and T1-enhanced MR images show a slight increase in the size of the enhancing mass in the left gluteal muscle. (E) This photomicrograph shows the abundant myxoid matrix and interconnecting cord of uniform cells (H&E stain, $\times 100$). (F) High-power histologic photomicrograph shows the cribriforming of plump cells (H&E stain, $\times 200$). (G) Initial chest computed tomography (CT) image shows multiple nodules in the left lower lobes, suggesting a pulmonary metastasis. Lung metastasectomy was not performed. (H) A chest CT image taken three years later showed an increase in size and number of both lung nodules.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

ORCID

Chang-Bae Kong, <https://orcid.org/0000-0001-8753-9831>

Kyung Hoon Kim, <https://orcid.org/0000-0002-3010-675X>

Hee Seung Nam, <https://orcid.org/0000-0003-3063-2140>

Won-Seok Song, <https://orcid.org/0000-0003-2852-5581>

Jae-Soo Koh, <https://orcid.org/0000-0001-5634-0483>

Wan-Hyeong Cho, <https://orcid.org/0000-0002-4768-2075>

REFERENCES

- Paioli A, Stacchiotti S, Campanacci D, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma with molecularly confirmed diagnosis: a multicenter retrospective study within the Italian Sarcoma Group. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:1142-50.
- Lockyer MG, Rosen DG. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma presenting as a plantar fibroma: case report and review of the literature. *Anticancer Res.* 2015;35:6171-4.
- Enzinger FM, Shiraki M. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. An analysis of 34 cases. *Hum Pathol.* 1972;3:421-35.
- Drilon AD, Popat S, Bhuchar G, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer.* 2008;113:3364-71.
- Ogura K, Fujiwara T, Beppu Y, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a review of 23 patients treated at a single referral center with long-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012;132:1379-86.
- Cates JMM. The AJCC 8th edition staging system for soft tissue sarcoma of the extremities or trunk: a cohort study of the SEER database. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:144-152.
- Stout AP, Verner EW. Chondrosarcoma of the extraskeletal soft tissues. *Cancer.* 1953;6:581-90.
- Saleh G, Evans HL, Ro JY, Ayala AG. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. A clinicopathologic study of ten patients with long-term follow-up. *Cancer.* 1992;70:2827-30.
- Chang JD, Shin SI, Kim HG, Yoo KB, Kang G. A case report of extraskeletal chondrosarcoma. *J Korean Orthop Assoc.*

- 1995;30:1084-7.
10. Kim SW, Ahn KC, Seo SS, Kim YC, Choi JS, Lee YG. Extraskelletal chondrosarcoma in the thigh with femoral neurovascular invasion. *J Korean Bone Joint Tumor Soc.* 1997;3:201-4.
 11. Horvai AE, Agaram NP, Lucas DR. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma. In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. WHO classification of tumours. Vol. 3, Soft Tissue and Bone Tumours.* 5th ed. Lyon: IARC; 2020. 303-5.
 12. Meis-Kindblom JM, Bergh P, Gunterberg B, Kindblom LG. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma: a reappraisal of its morphologic spectrum and prognostic factors based on 117 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:636-50.

골외성 점액성 연골육종의 임상 결과

공창배 · 김경훈 · 남희승 · 송원석 · 고재수* · 조완형[✉]

원자력병원 정형외과, *병리학과

목적: 골외성 점액성 연골육종은 전체 연부 조직 종양 환자 중 약 3% 이내에서 발생하는 매우 희귀한 종양이다. 이 종양은 매우 느리게 자란다는 특징으로 잘 알려져 있다. 저자들은 원자력병원에서 경험한 골외성 점액성 연골육종 환자들의 임상 양상과 종양학적 결과에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 2008년 1월부터 2018년 12월까지 원자력병원에서 골외성 점액성 연골육종으로 진단된 이후 치료 받은 17명의 환자를 대상으로 하였다. 이들의 나이, 성별, 증상 발현 기간, 종양의 위치 및 크기, 병기, 자기공명영상, 병리 소견을 후향적으로 분석하였고, 국소 재발 및 원격 전이 발생 시간, 추시 기간 및 종양학적 결과를 분석하였다. 생존을 분석에는 Kaplan-Meier 생존율 분석법을 이용하였다.

결과: 남자가 10예, 여자가 7예였으며, 평균 연령은 54세(31-79세)였다. 종양의 위치는 둔부가 5예, 대퇴부 4예, 슬관절부 3예, 족부 3예, 견관절부 1예, 배부가 1예였으며 종양의 평균 크기는 11.5 cm (2.2-23.2 cm)였다. American Joint Committee on Cancer 병기에 따른 진단시의 분류는 5예에서 II, 3예에서 IIIA, 3예에서 IIIB, 6예에서 IV였다. 국소 재발이 12예, 원격 전이가 15예에서 발생했다. 국소 재발은 평균 8개월(2-23개월), 원격 전이는 평균 7개월(1-32개월)에서 관찰되었다. 골외성 점액성 연골육종 환자의 Kaplan-Meier법을 이용한 5년 전체 생존율은 73%±17%였으며, 2명의 환자가 골외성 점액성 연골육종으로 인해 사망하였다.

결론: 높은 국소 재발률과 원격 전이율에도 불구하고, 골외성 점액성 연골육종의 느린 성장 속도로 인해 환자의 장기 생존율은 상당히 좋은 것으로 확인되었다.

색인단어: 골외성 점액성 연골육종, 병리 소견, 예후, 느린 성장

접수일 2022년 2월 23일 수정일 2022년 4월 4일 게재확정일 2022년 4월 5일

[✉]책임저자 조완형

01812, 서울시 노원구 노원로 75, 원자력병원 정형외과

TEL 02-970-1243, FAX 02-970-2403, E-mail chowanda@naver.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4768-2075>