대한족부외과학회지 제2권 제1호
J. of Korean Society of Foot Surg.
Vol. 2. No. 1. pp.35~41, 1998

중족골에 발생한 전이암

아주대학교 의과대학 정형외과학 · 치료방사선과학*
종양내과학** · 진단방사선과학*** · 병리학교실****

김병석 · 전미선* · 최진혁** · 조재현*** · 이기범**** · 김우식 · 안재인

—Abstract—

Acrometastasis to the Second Metatarsal Bone

Byoung—Suck Kim, M.D., Mison Chun, M.D.*, Jin—Hyuk Choi, M.D.**,
Jae Hyun Cho, M.D.***, Kyi Beom Lee, M.D.****, Woo Sig Kim, M.D., and Jae In Ahn, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Radiation Oncology, Medical Oncology**,*
*Diagnostic Radiology***, Pathology****,*
Ajou University, College of Medicine, Suwon, Korea

The pulmonary metastasis and bony metastasis finally resulted from the malignant tumors as one of the inevitable problems. Among them, the bony metastasis, which frequently involved the vertebrae, pelvis, ribs, sternum, and skull, have had the frequencies over 30%. Metastasis to the distal part of the knee is rare. However, acrometastasis which occured in bones of the foot is even rarer(0.4%) and a late manifetation of a disseminated disease from the literature review. Acrometastasis should be considered in elderly patients with a history of the previous malignancy, complaint of foot pain and mass lesion. We are reporting one rectal carcinoma with acrometastasis to the second metatarsal bone.

Key Words : Rectal carcinoma, Acrometastasis, Metatarsal bone.

통신저자 : 김병석
경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 정형외과학교실
TEL : (0331) 219—5220, 5224
FAX : (0331) 219—5229

서 론

전이성 골종양은 악성 골종양 중 가장 흔한 종양으로, 일반적으로 이차성 골종양으로 분류하며, 모든 종류 암의 30%에서 골로 전이된다고 알려져 있다[9,10]. 전이성 골종양의 호발부위는 척추골에서 가장 많고, 골반골, 대퇴골, 늑골 및 두개골 등에서 흔하게 발생된다고 알려져 있으며[13], 주관절 혹은 슬관절 이하의 말단 부위에서는 드물게 발생된다고 알려졌다.

족부에 발생된 전이성 골종양은 Bloodgood[4]이 처음 보고한 이래, Zindrick 등[16]이 이제까지 보고된 족부의 전이성 골종양 72례를 분류하여 보고한 바 있다. 그러나 우리나라에서는 이 등, 김 등이 족부 및 수부에 전이된 전이암을 각각 1례씩 발표했을 뿐이다[1,2].

저자들은 직장암 환자가 직장 절제술 및 림프 절제술, 항암 및 방사선 치료후 발생된, 좌측 제2 중족골로 전이된 전이암 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례보고

43세 여자환자는 혈변과 두통을 주소로 본원 응급실을 경유하여 소화기 내과에 입원하였다. 내원당시 이학적 소견상, 좌측 하 복부에 압통이 관찰되었으며, 직장 수지직거상 직경이 약 2cm 크기의 압통이 있는 종괴가 촉지되었다. 대장 조영술(Fig. 1)상 항문 상방 약 5cm 부위에서 점막의 파괴소견과 함께 직장이 좁아진 소견을 보여 주었으며, 직장 내시경을 시행한 결과 항문 상방 약 5cm 부위에서 경계가 불분명하고 불규칙적으로 융기되어 있는 궤양이 발견되어 확진을 위하여 내시경적 생검을 실시하였다. 병리조직학적 검사상 악성 선암종(adenocarcinoma)으로, 주위 지방조직까지 침윤된 소견을 보여 주었다. 복부 및 두부 전산화 단층촬영을 실시한 결과 원격 전이소견은 발견되지 않았다. Duke의 직장암의 분류 중 C2에 해당하였으며, 수술적 치료를 위하여 일반외과로 전원되어, 복회음부 절제술(Mile's operation)을 시행하였다. 수술후 육안적 소견상 종양의 크기는 4.3×4.5 cm 이었으며, 주위 임파절의 비후 및 간의 전이성 종물을 의심할 만한 소견은 관찰되지 않았다. 적출된 종물의 해부병리학적 소견상 궤양을 동반한 악성 선암종으로 직장 주위의 지방조직까지 침윤된 소견이었으며(Fig. 2), 종양 절제된 부위에서 근위 및 원위 경계에서는 암세포가 발견되지 않았고, 주위 림프절 10개 중 4개에서 암세포의 전이가 관찰되었다.

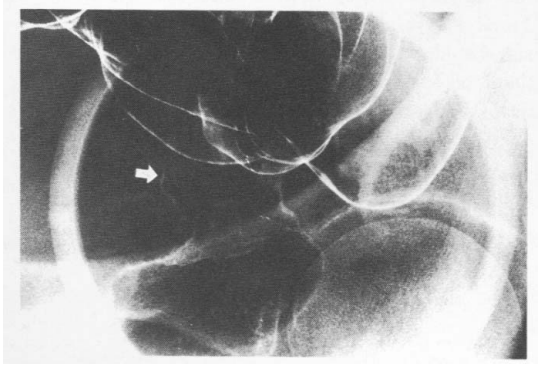

Fig. 1. Barium enema of the rectum shows a typical apple core appearance and mucosal destruction of the rectal cancer.

Fig. 2. Photomicrograph of the resected colon shows the normal colonic mucosa and the underlying invasive adenocarcinoma(H-E stain, ×40).

수술후 3주후부터 5-Fluorouracil 750mg, Leucovorin 30mg을 각각 5일간 첫번째 항암 화학요법을 시행받고 퇴원하였으며, 그 후 외래에서 골반강내에 4500 cGy를 25회 분할하여 방사선 치료를 실시하였고, 이후 3일간 종양이 있었던 부위를 중심으로 540 cGy를 3회 분할하여 방사선 치료를

시행하였다. 수술 5주째부터 4주 간격으로 외래에서 5-Fluorouracil 250mg 및 Leukovorin 30mg의 병용요법을 10회 시행하였다. 수술 19개월 후 두통으로 인하여 본원 종양 내과에서 입원하여 시행한 두부 자기공명영상 소견상 여러 군데의 전이성 뇌종양이 발견되어, 300 cGy를 10회 분할하여 두부에 방사선 치료를 시행하였다. 수술 20개월 후 전신상태의 악화로 인하여 본원 종양 내과에 다시 입원하여, 흉부 단순 방사선 사진 및 복부 전산화단층 사진상 폐 및 간에도 전이성 종양이 발견되어, 5-Fluorouracil 1000mg, Leukovorin 30mg, Cisplatin 30mg을 각각 3일간 투여하는 고식적 목적의 항암 화학요법을 시행하였다.

환자는 좌측 족배부에 서서히 진행되는 동통 및 종괴가 있었으나 그냥 지나치다가 증상이 심해져

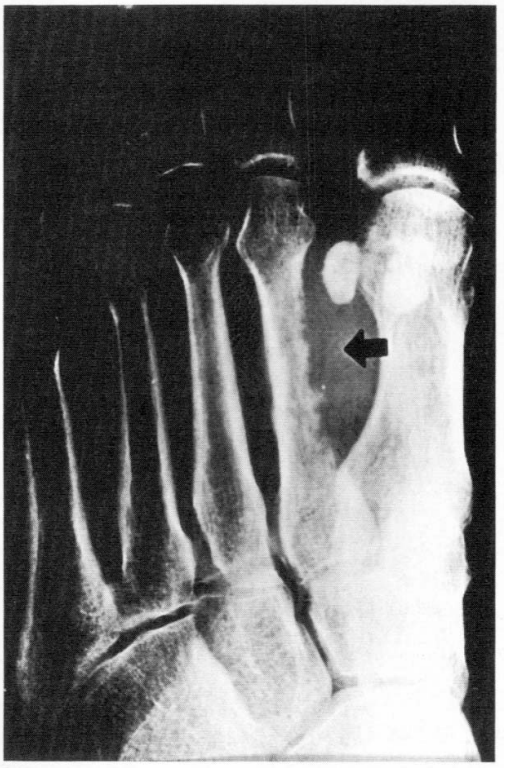

Fig. 3. Simple Roentgenogram of the foot shows permeative osteolytic lesion in the shaft of the second metatarsal bone with surrounding soft tissue swelling, thick and somewhat irregular periosteal new bone formation and cortical disruption, suggesting malignancy.

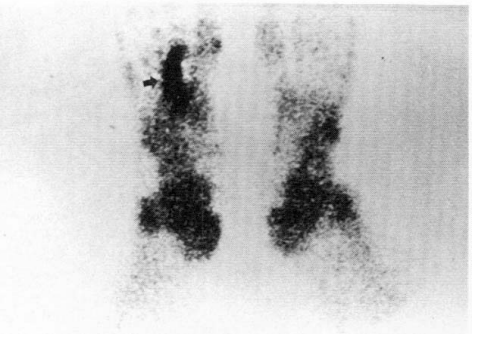

Fig. 4. ^{99m}Tc-MDP scintigraphy shows hot uptakes in the shaft of left second metatarasal bone.

서 정형외과적 자문을 의뢰받았다. 이학적 소견상 좌측 제2 중족골의 배측 부위에 압통 및 종괴가 발견되었으며, 종괴의 크기는 약 3×3cm 이었으며, 가동성없이 중족골에 고착된 소견을 보여 주었으며 국소 열감은 없었다.

단순 방사선 사진 소견상 좌측 제2 중족골의 경계가 분명치 않은 침윤성 골파괴 음영과 연부조직의 팽윤된 음영을 보여주었고, 골막하 반응 및 경화성 변화는 악성 종괴임을 의심하게 하였다(Fig. 3). 다른 골의 이상 여부를 확인하기 위하여 ^{99m}Tc-MDP를 이용한 골주사 소견상, 좌측 족부의 제2 중족골(Fig. 4), 좌측 골반골 및 우측 비구에도 증가된 음영을 발견할 수 있었다. 좌측 족부의 자기공명영상 검사상 T_1 강조 신호음영에서 제2 중족골에 3×2.5×3cm 크기의 종괴를 의심하는 고신호강도가 발견되었으며, 종괴의 중심부의 중간에 종양조직의 괴사를 암시하여 주는 저신호강도의 소견이 있었으며, 제2 중족골 피질골의 파괴도 동반되어 있었고, 종괴는 제1 중족골간 근육까지 침범되어 있었으나, 피하조직까지는 침범되지 않았다(Fig. 5).

혈액화학적 검사상 백혈구(10300/ l), 혈청 알카리성 인산 분리효소(92 U/L), 혈청 칼슘(8.9mg/dℓ), 혈청 인(3.1mg/dℓ), 혈청 암종배자성 항원(CEA)(1.5ng/mL)은 정상 소견이었다.

여러 소견들을 종합하면 직장암에 의한 전이성 골종양이 좌측 제2 중족골에 전이된 것으로 사료되어, 확진을 위하여 국소 마취하에 수술적 생검을 실시하였다. 미세 현미경 소견상 많은 괴사조직을

Fig. 5. Post-contrast T1 weighted fat saturation axial image of the forefoot shows the soft tissue mass around the second metatarsal bone with cortical breakdown. The extensor tendon is engulfed by the tumor and displaced superiorly. Rim enhancement is noted with central dark signal, suggesting possibility of central necrosis of the tumor.

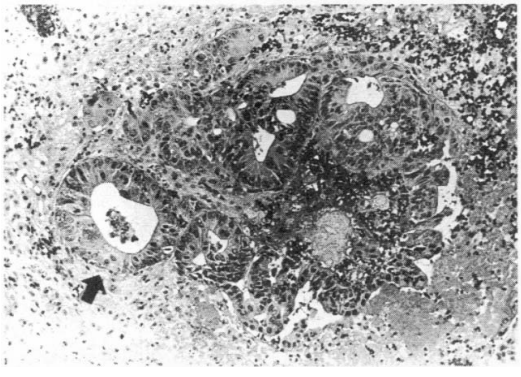

Fig. 6. Photomicrograph of the tissue samples from the second metatarsal bone, shows well differentiated adenocarcinoma, surrounding necrosis and desmoplastic reaction(H-E stain, ×200).

포함하는 전이성 선암종이었다(Fig. 6).

치료는 동통 완화를 목적으로(palliative) 좌측 족부에 방사선량 2000 cGy를 5회로 분할하여 방사선 조사를 시행하였다. 방사선 치료 후 좌측 족부의 방사선 치료전과 비교하여 종괴의 크기는 현저히 감소되었으며 단순 방사선 사진상 종괴내에 석회화된 음영을 볼 수 있었다(Fig. 7). 이학적 소견상에서도 압통 및 종괴는 거의 소실되었으나, 좌측 족부에 첫 임상증세가 있은 후 7개월에 직장암

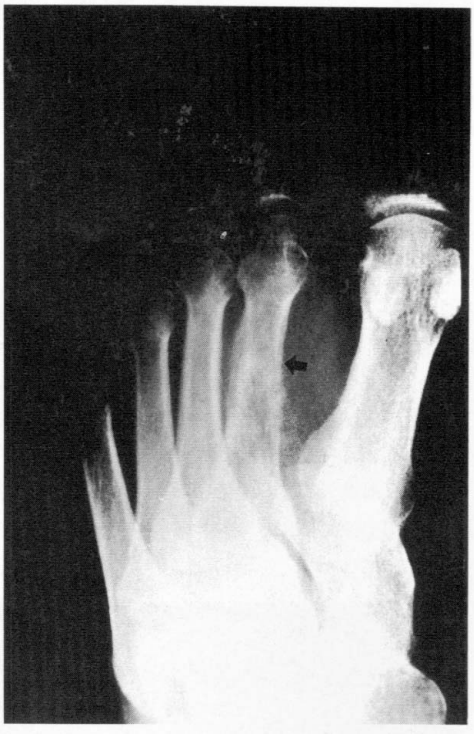

Fig. 7. Simple Roentgenogram of the foot after radiation therapy shows decreased soft tissue swelling and obvious cortical violation.

의 뇌, 폐 및 간 등의 전신적 전이로 인하여 사망하였다.

고 찰

악성 종양의 전이는 폐 및 골전이가 흔한 것으로 알려져 있으며, 이 중에서 골전이에 대한 정확한 빈도는 알기 어려우나 암으로 사망한 환자의 12~70%에서 골전이가 발생되었다[5,6]고 보고되고 있으며, 그러나 암에 의한 골전이는 실제보다 적게 알려졌다고 믿고 있다. 골전이는 어느 골격에서나 발견될 수 있으나, 대부분 사지 골격에서 보다는 구간 골격에서 많이 발생되는 것으로 알려져 있으며, 가장 빈번히 전이되는 골로는 척추골, 골반골, 대퇴골, 늑골, 상완골, 두개골 순으로 발생된다고 한다. 그러나 원발성 암으로부터 주관절이나 슬관절 이하로의 골전이는 아주 드문 것으로 보고되고 있으며, 수부로의 골전이는 0.1%, 족부로의 골전

이는 0.4%[5,7,8]로 알려졌다.

족부에 발생된 전이성 골종양은 Bloodgood[4]이 처음 보고한 이래, Zindrick 등[16]이 이제까지 보고된 족부의 전이성 골종양 72례를 분류한 결과 족근골(50%), 중족골(23%), 족지골(17%) 등의 순서로 많이 발생하였다고 보고하였다. 원발 병소로는 수부의 전이성 골종양의 경우 대부분이 폐암이었고, 족부의 전이성 골종양은 대장암과 비뇨기계 암이 50% 이상을 차지하였으며, 폐암 역시 세 번째로 많은 원발 병소로 보고하였다. 발생 연령 및 남녀비는 남자가 여자보다 2배이상 많았고, 60~80세에 호발하였다[16]고 보고하였다.

임상증세로는 족부의 동통 및 종괴이며, 진단시 간과되는 경우가 많다고 보고하고 있으며, 그 이유로는 쇠잔한 환자들이 수부나 족부의 이상 소견을 호소하지 않거나, 골전이를 검사하는 과정에서 수부나 족부가 단순 방사선 검사나 골주사 검사에 포함되지 않기 때문이고, 수부나 족부의 작은 골이나 연부조직에서 전이성 병변을 찾기 위하여 부검시 노력을 경주하지 않기 때문으로 알려졌다[12].

일차 악성 종양의 전이는 혈류, 림파계, 장액성강(serous cavity), 신경의 주행을 따라 다른 장기로의 전이가 일어난다고 하며, 여기에서 혈류를 통한 다른 장기로의 전이는 여러가지 분자 생물학적인 단계를 거쳐 다른 원발 부위로 전이된다고 알려져 있다. 첫번째 단계로는 악성 종양 세포가 성장하는 데에는 영양공급이 필요한데, 종양의 직경이 2cm 이하는 단순 확산(diffusion)에 의해 영양공급을 받지만, 2cm 이상은 단순 확산으로는 불충분하다고 알려져 있다. 이 때 악성 종양 세포는 혈관형성 펩티드(angiogenetic peptide)를 형성하여 인근 세정맥 및 모세혈관에서 신행 혈관을 유도하여 종양성 신생 혈관을 형성하는데, 이는 정상 혈관과는 다르게 혈액의 누출이 많아 종양의 영양 공급에 충분하다고 한다. 두번째 단계로는 종양세포와 종양세포간의 응집력(loss of cell-cell cohesion)에 관여하는 세포유착 분자(cell adhesion molecule:CAM)로 카드헤린(cadherin)이 있는데, 이 중에서 상피성 카드헤린(epithelial cadherin)이 종양 세포에서 표현되는 가장 중요한 세포유착 분자로, 이 상피성 카드헤린의 소실과 분화의 소실은 종양세포간의 응집력 소실을 유발하여 결국 종양세포의 이동을 초래한다고 알려져있다. 세번째 단계로는 혈관내로 들어간 종양세포는 major histocompatibility complex(MHC) class 1 antigen 또는 CAM-1 ligand이 소실되어 종양의 항원의 소실로 연결되어, 결국 면역 감시체제에서 벗어나게 되어 종양세포는 살아남게 된다. 네번째 단계는 내피세포(endothelial cell)와 종양 세포간의 유착은 세포와 세포외 유착성 당단백질(adhesive glycoprotein of the extracellular matrix)간의 상호작용으로 이루어지는데, 알파와 베타 체인으로 형성되는 인테그린(integrin)이 여기에 관련된 당단백질로 세포-기질간 상호작용(cell-substrate interaction)에 일차적으로 관여한다고 알려져 있다. 다섯번째 단계로는 세포 유착과 이동에 관여하는 단계로 종양세포나 종양세포 이웃에 존재하는 간질 섬유모세포(stromal fibroblast)에 의해 분비되는, 이동을 유도하는 인자인 모토카인(motokine)을 분비하여 종양세포의 이동을 조절한다고 알려져 있다. 이렇듯 복잡한 단계를 거쳐 종양세포가 일차 원발부위에서 혈류를 통하여 다른 장기로 전이되어 전이암을 유발한다고 알려져 있으나, 전이암의 완벽한 병리생태를 이해하기 위하여는 아직도 많은 연구가 필요한 것이 사실이다[3,14,15].

일반적으로 종양 환자에서 추후 관찰하는 경우 전이를 알아보는 가장 손쉬운 방법으로는 흔히 골주사 검사를 하는 것이 통례다. 골주사 검사 후 음영이 증가된 경우에는 비정상적인 부위의 단순 방사선 검사를 실시함이 원칙이며, 이 때 전이암이나 양성 질환을 확진할 수 있으며, 만약에 단순 방사선 검사에서도 정상이면, 전산화단층 촬영이나 자기공명영상 검사를 실시하여 다시 전이암이나 양성 질환을 구별해 내고, 다시 정상으로 나오면 이 때에는 신중하게 환자 상태 등을 고려하여 조직검사 여부를 고려해 보는 것이 권장된다. 그러나 골주사 검사에서 정상일 경우에는 계속 관찰하는 것이 바람직하다. 보고에서는 동통이 발생된 후 약 4~6개월 후에 골주사 검사상 이상소견이 보인다고 알려져 있다[11].

알려진 단순 방사선 소견으로는 다발성 골수종

과 신세포암인 경우에는 골파괴의 소견이 특징이며, 전립선암은 골형성의 소견이 특징으로 알려져 있다. 그러나 유방암의 경우에는 골흡수와 골형성이 다 존재하는 혼재된 소견이 특징이다.

가장 확정적인 진단방법은 조직검사로 알려졌으며, 조직검사 소견이 알려진 일차 병변과 일치된다면 문제는 쉽게 해결되나, 일차 병변을 모르나 전이암이 발생된 경우에는 일차 병변을 찾기 위하여 자세한 검사가 행해져야 한다. 내과, 정형외과, 일반외과, 산부인과, 비뇨기과적 검사가 행해져야 한다. 일반적으로 빈혈과 함께 혈청 알칼리성 인산효소 및 혈중 칼슘의 증가는 전이성 골종양의 흔한 검사소견으로 알려져 있다. 혈청 산성 인산 효소의 증가는 전립선암, 혈청 단백 전기 영동법에서 단클론성 면역 글로불린이 감마 글로불린 영역 또는 베타(β)와 알파-2(α-2) 사이에서 극파를 나타내면 다발성 골수종의 특징소견으로 알려져 있다.

감별 질환으로는 양성 종양과 악성 종양이 있는데, 양성 종양으로는 유표피성 합입낭종(epidermoid inclusion cyst), 사구체 종양, 내연골종, 동맥류성 골낭종, 거대 세포종 등이 있으며, 이들은 잘 구분되는 경계를 가지며 골막성 골형성이 없는 것이 대부분이어서 구별이 쉬운게 통례이고, 구별되어야 할 다른 양성 질환으로는 통풍, 교감신경 이영양증, 감염 등이 있다. 그러나 일차성 악성 종양은 전이성 골종양과 구별되어져야 하는데, 여기에는 편평 세포암, 흑색종, 표피세포암, 연골 육종, 섬유 육종, 유잉 육종 등이 있다[13].

전이성 골종양의 치료는 동통의 경감, 병적 골절의 예방 및 치료, 이환 부위의 기능 회복 및 잔존 생명의 연장에 목적을 두고 있는데, 부목이나 석고고정, 또는 보조기 사용으로 병적 골절을 방지하고 기능을 도와주며, 병변부위의 동통이나 종양 성장을 조절하기 위한 치료로써, bisphosphonate 투여, 국소 방사선 치료법, 절단술 및 소파술 등이 효과적일 수 있다[6]고 알려져 있다.

요 약

저자들은 43세된 여자 환자에서 직장암에 대하여 광범위 절제술 및 럼프 절제술, 항암치료 및 방사선 치료 후, 국소 재발없이 직장암 수술 20개월 후, 좌측 족부의 제2 중족골로 전이된 전이암 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) **김병석, 박예수, 이성주** : 수무지 근위지골에 발생한 전이암 1례 보고. *최신의학*, 36(9) : 59-64, 1993.

2) **이충길, 권진우, 김수용, 박준완, 박광화** : 족지골에 발생한 전이암 1례 보고. *대한정형외과학회지*, 27(1):417-419, 1992.

3) **Albelda SM** : Endothelial and epithelial cell adhesion molecules. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 4(3):195-203, 1991.

4) **Bloodgood JC** : Bone tumors, benign and malignant : A brief summary of the salient features, based on a study of some 370 cases. *Am J Surg*, 34:229, 1920.

5) **Cain A** : Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer*, 19:15-29, 1965.

6) **Jaffe HL** : *Tumors and tumorous conditions of the bone and joints.* Philadelphia. Lea & Febiger, 103-117, 1958.

7) **Kerin R** : Metastatic tumors of the hand. A review of the literature. *J Bone Joint Surg*, 65A:1331-1335, 1983.

8) **Mangini U** : Tumors of the skeleton of the hand. *Bull Hosp Joint Dis*, 28:61-103, 1967.

9) **Nagendran T, Patel MN, Gaillard WE, Imm F and Walke M** : Metastatic bronchogenic carcinoma to the bones of the hand. *Cancer*, 45:824-828, 1980.

10) **Nissenbaum M, Kutz JE and Lister GD** : Clear-cell carcinoma of the lung metastatic to the hamate : A case report. *Clin Orthop*, 134:293-296, 1978.

11) **Rubens RD and Fogelman I** : *Bone metastasis.* London. Springer-Verlag, 31

−61, 1991.

12) **Sim FH** : *Diagnosis and management of metastatic bone disease.* 1st ed. New York, Raven Press, 237−243, 1988.

13) **Sim FH and Pritchard DJ** : Metastatic desease in the upper extremity. *Clin Orthop,* 169:83−94, 1982.

14) **Springfield DS** : Mechanism of metastasis. *Clin Orthop,* 169:15−19, 1982.

15) **Vleminckx K, Vackaet L Jr, Mareel M, Fiers W, van Roy F** : Genetic manipulation of E−cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell.* 66(1):107−119, 1991.

16) **Zindrick MR, Young MP, Daley RJ and Light TR** : Metastatic tumors of the foot. *Clin Orthop,* 170:219−225, 1982.