

위에 발생한 투명세포육종 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²외과, ³병리과, ⁴종양내과

김좌훈¹ · 김범수² · 송준선³ · 조형우¹ · 김종관¹ · 이주희¹ · 류민희^{1,4}

A Case of Clear-Cell Sarcoma in the Stomach

Jwa Hoon Kim¹, Beom Su Kim², Joon Seon Song³, Hyungwoo Cho¹, Jongkwan Kim¹, Joohee Lee¹, and Min-Hee Ryu^{1,4}

*Departments of ¹Internal Medicine, ²Surgery, ³Pathology, and ⁴Oncology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Clear-cell sarcoma (CCS) is a rare soft tissue sarcoma that usually develops in the lower extremities of young adults. CCS of the gastrointestinal tract is extremely rare. We report here the first case of CCS of the stomach in Korea. A 28-year-old female developed a large tumor of the stomach that was initially considered Ewing sarcoma, based on the results of a needle biopsy. She had paraneoplastic syndrome; fever, anemia, and hyperglycemia. Follow-up abdominal computed tomography after four-cycles of chemotherapy with vincristine–doxorubicin–cyclophosphamide or ifosfamide–etoposide showed no tumor shrinkage and revealed a fistula between the tumor and the gastric lumen. The infected tumor prompted debulking surgery, which resulted in improvement of her symptoms. The pathologic findings were consistent with CCS, and fluorescence in situ hybridization for EWS gene rearrangement was positive, confirming the diagnosis. This case highlights the importance of clinical suspicion for CCS in chemotherapy-refractory Ewing sarcoma. (Korean J Med 2015;89:465-469)

Keywords: Sarcoma, Clear cell; Stomach; Paraneoplastic syndromes

서 론

투명세포육종(clear cell sarcoma)은 멜라닌 세포의 분화를 하는 연조직 육종으로서 매우 드물다[1]. 투명세포육종은 주로 젊은 연령의 성인에서 발생하며 일반적으로 사지에서 기원한다[1]. 1965년 Enzinger [2]가 건과 건막에서 발생한 투명 세포육종을 최초로 기술하였고 1993년 Ekfors 등[3]이 처음으

로 내장 기관인 십이지장에서 발생한 투명세포육종 증례를 보고하였다. 소화기관에서 발생한 투명세포육종은 주로 회장에서 기원한 증례들이 드물게 보고되었고[4], 위에 발생한 투명세포육종은 2002년 Pauwels 등[5]과 2009년 Lagmay 등[6]의 보고가 유일하다. 국내에서는 원발, 대퇴부, 슬관절부와 완관절부, 전흉부, 피부, 신장, 자궁에 발생한 몇몇 증례가 보고된 바 있으나[7], 위에서 발생한 증례는 보고된 적이 없어

Received: 2014. 12. 6

Revised: 2015. 1. 28

Accepted: 2015. 2. 10

Correspondence to Min-Hee Ryu, M.D., Ph.D.

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-5935, Fax: +82-2-3010-8772, E-mail: miniryu@amc.seoul.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

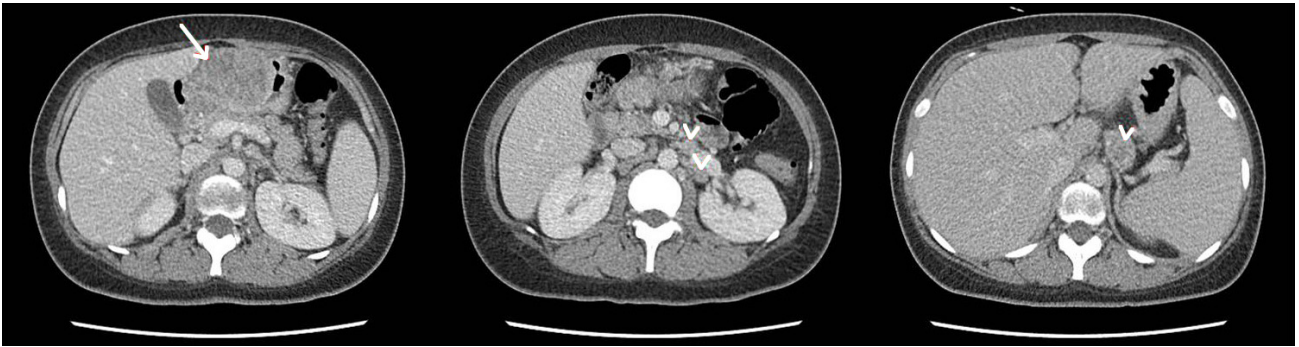


Figure 1. Abdominal and pelvic computed tomography at baseline, showing a large tumor (arrow) in the antrum of the stomach with metastasis to the perigastric, left gastric, celiac, paraaortic, and retroperitoneal lymph nodes (arrowheads).

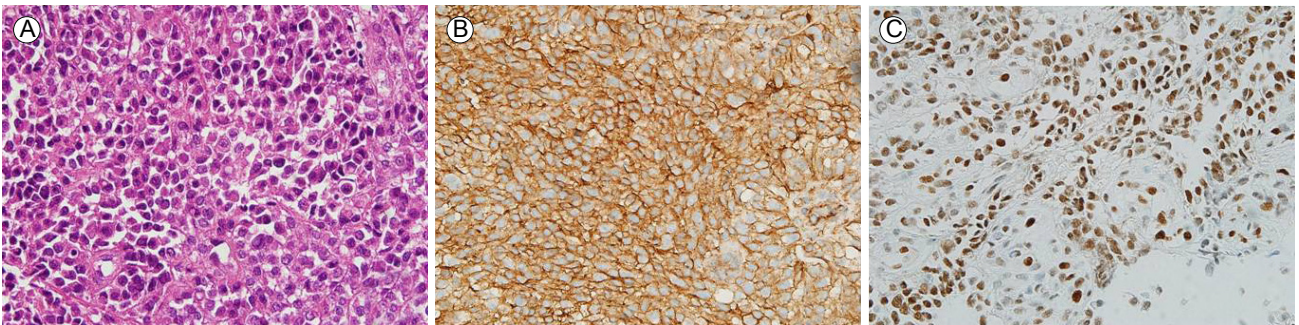


Figure 2. Histological findings of the stomach biopsy. (A) The tumor consisted of small round cells (hematoxylin and eosin, original magnification $\times 400$). The tumor cells were positive for (B) CD99 (immunohistochemical stain for CD99, original magnification $\times 400$) and (C) FLI-1 (immunohistochemical stain for FLI-1, original magnification $\times 400$).

저자들은 복강내 다발성 림프절 전이와 함께 위에서 발생한 투명세포육종 1예를 보고하는 바이다.

증 례

28세 여자가 4개월 동안 지속된 피로감을 주소로 외부 병원을 방문하였고 4개월 동안 7 kg의 체중 감소 및 발열 증상이 동반되었다. 환자는 혈액검사상 Hb 4.7 g/dL로 확인되어 말초혈액 도말 검사 및 골수 검사까지 시행하였으나 만성 질환성 빈혈을 시사하는 소견 외에 빈혈을 유발할 만한 특이 소견은 없었고, 대증 치료에도 불구하고 빈혈이 호전되지 않아 원인을 찾기 위해 흉부 및 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 복부 전산화단층촬영에서 위에 종양이 관찰되었고, 진단 및 치료를 위해 본원으로 전원되었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 116/78 mmHg, 맥박 116회/분, 호흡 20회/분, 체온 39°C이었고 과거력상 건강하였던 환자이며 복용 중인 약물은 없었다. 신체 검진에서 전신 상태는 만성으로 아파 보이고 의식은 명료하였으며 두경부, 흉부, 복부 진찰에서 특이 소견은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 $9,100/\text{mm}^3$, 혈색소 8.6 g/dL,

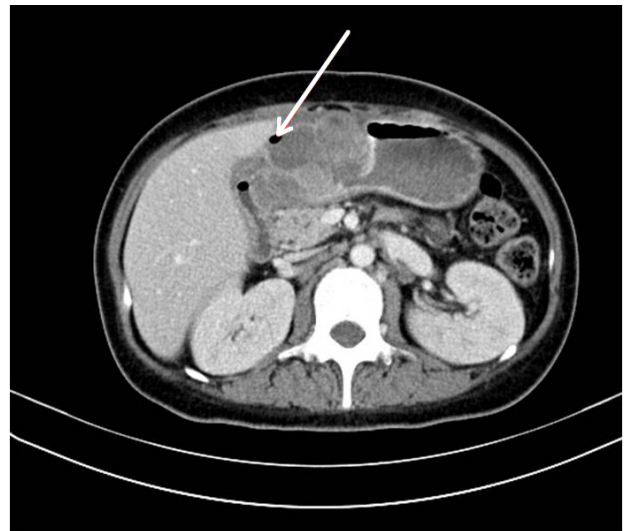


Figure 3. Abdominal and pelvic computed tomography after four cycles of chemotherapy showing air density (arrow) in the stomach tumor with metastasis to the perigastric, left gastric, and celiac lymph nodes, suggesting communication between the tumor and the stomach lumen.

혈소판 $615,000/\text{mm}^3$ 이었고, 혈청 생화학 검사에서 총 단백 8.1

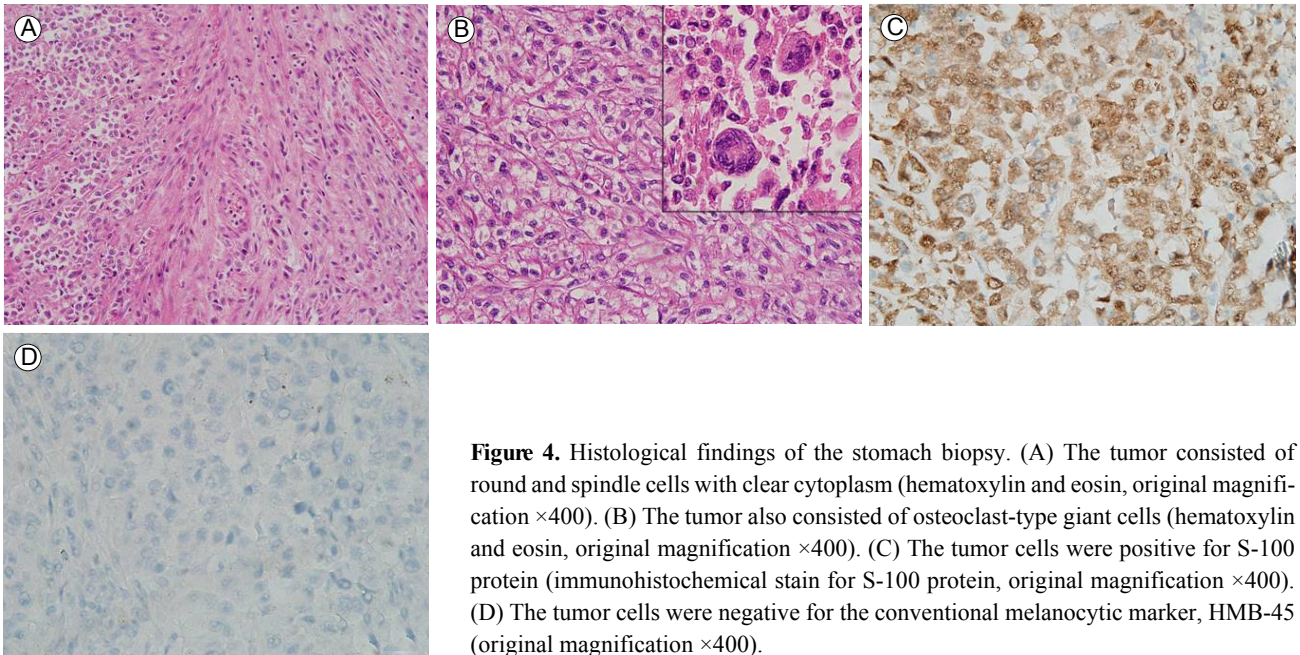


Figure 4. Histological findings of the stomach biopsy. (A) The tumor consisted of round and spindle cells with clear cytoplasm (hematoxylin and eosin, original magnification $\times 400$). (B) The tumor also consisted of osteoclast-type giant cells (hematoxylin and eosin, original magnification $\times 400$). (C) The tumor cells were positive for S-100 protein (immunohistochemical stain for S-100 protein, original magnification $\times 400$). (D) The tumor cells were negative for the conventional melanocytic marker, HMB-45 (original magnification $\times 400$).

g/dL, 알부민 2.0 g/dL, 총 빌리루빈 1.1 mg/dL, AST 15 IU/L, ALT 20 IU/L, ALP 336 IU/L, C-Reactive Protein 25.5 mg/dL, 혈당 229 mg/dL, 당화 혈색소 5.9%이었다. 복부 전산화단층촬영에서 위 전정부에 6 cm 크기의 상피하 종양과 위 주변부 및 후복막 부위에 림프절 종대가 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 전산화단층촬영에서 특이 소견은 없었다. 전신 양전자단층촬영에서 위 전정부에 대사가 증가된 종양이 관찰되어 악성 종양이 의심되고 위 주변부 및 후복막 부위에 다수의 전이성 림프절이 관찰되었다. 조직 검사 방법으로 피하 초음파 유도 세침 흡입술 및 침생검 그리고 내시경적 초음파 검사를 통해 세침 흡입술 및 침생검을 모두 시행하였다. 조직 검사에서 소원형세포 악성 종양이 관찰되었고 면역조직화학 검사에서 S-100단백, TLE1, SOX10, cytokeratin, CD56, CD99, FLi-1에 양성 소견 및 CD117, CD34, smooth muscle actin, desmin, synaptophysin, chromogranin, HMB45, melan A, LCA에 음성 소견 관찰되었다(Fig. 2). 감별 진단을 위한 형광제자리부합법(fluorescent in situ hybridization)을 이용한 분자학적 검사를 계획하였으나, 조직이 충분하지 않았고 환자가 추가 조직 검사를 원하지 않아 시행하지 못하였다. 병리 검사를 종합한 결과 유잉 육종의 가능성이 가장 높은 것으로 진단되었다. 초기 전이성 림프절을 동반한 환자로서 vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide 3제 병용과 ifosfamide, etoposide 2제 병용 교차 항암화학요법을 시작하였으나, 2주기 및 4주기의 항암화학요법 후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 종양

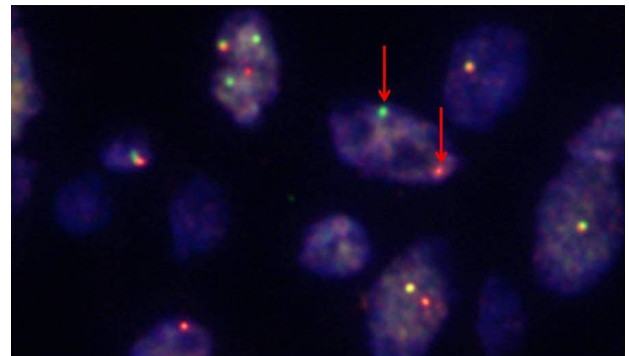


Figure 5. FISH showing a translocation in the EWS gene. Split red and green signals (arrows) within a single nucleus indicate the presence of an EWS (22q12) gene rearrangement (original magnification $\times 1,000$). FISH, fluorescence *in situ* hybridization.

반응은 불변 상태였다. 항암화학요법 4주기 후에는 위 종양 내부에 공기 음영이 관찰되어 종양과 위 내강 사이에 누공형성과 종양 내 감염이 발생한 것으로 판단되었다(Fig. 3). 종양 내 감염과 압박한 위천공의 위험성으로 위 절제술을 시행하였다. 원위부 위절제술과 동시에 환자의 부종양 증후군인 발열, 빈혈, 고혈당 증상의 호전을 위해 육안적으로 관찰되는 모든 림프절인 위 주위 림프절부터 위 소만 및 대만, 위 유문, 종간동맥, 비장 문부 주변 림프절까지 제거하였다. 수술 후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 잔존 병변은 관찰되지 않았다. 수술적 절제로 9.5 cm $\times$ 6.5 cm $\times$ 4.5 cm 크기의 위 종양 조직을 얻었으며 조직 검사에서 투명 세포질을 가진 원형 및

방추 세포가 관찰되었고, 파골세포 모양 거대세포도 관찰되었다. 면역조직화학 검사에서 S-100단백, b-catenin는 양성 소견을 보였고 HMB45, melan A, CD117는 음성 소견이었다(Fig. 4). 분자학적 검사에서 EWS 전좌를 확인하였다(Fig. 5). 저자들은 위에서 발생한 투명세포육종으로 진단하였고, 환자의 부종양 증후군은 수술 후에 호전되었다. 수술 후 본 증례 보고 시까지 5개월간 재발 소견 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

소화기관에 발생한 투명세포육종은 전 세계적으로 매우 드물며 위에 발생하는 투명세포육종은 더욱 드물다[1]. 위에 발생한 투명세포육종은 국외에서 2개의 증례가 보고되었으나, 국내에서는 보고된 적이 없어 본 증례는 첫 예로서 의미가 있다고 하겠다. 투명세포육종의 진단은 어렵고 충분한 조직 검체의 획득 및 면역조직화학 검사와 분자학적 검사가 중요하다. 본 증례에서는 침샘검에서 소원형 세포가 관찰되었고 유잉 육종, 윤활막 육종, 투명세포육종, 간엽연골육종, 결체조직소원형세포암, 폐포성 횡문근육종 등이 감별 진단에 포함되었다. 진단 초기 임상적으로 젊은 연령의 성인 및 질병의 빈도를 고려하였고, 면역조직화학 검사에서 CD99, FLI-1, S-100단백 양성을 보여 유잉 육종의 가능성이 가장 높은 것으로 판단하였다. 일반적으로 유잉 육종은 항암화학요법에 반응이 좋은 것으로 알려져 있는데[8], 항암화학요법의 치료 효과가 미미하였고 부종양 증후군인 발열, 빈혈, 고혈당 증상이 지속되어 다른 육종의 가능성이 제기되었다. 본 증례에서는 감별 진단을 위해 수술적 절제를 통한 충분한 추가 조직 검체 획득이 필요하였는데, 추적 복부 전산화단층촬영에서 위 종양과 위 내강 사이에 누공이 확인되어 감염 및 압박한 위 천공에 대한 치료 목적으로 또한 수술적 절제가 요구되었다. 진단 및 치료를 위해 수술적 절제를 시행하였고, 수술을 통한 충분한 조직 검체로 EWS 유전자의 전좌를 확인하여 최종적으로 투명세포육종으로 확진할 수 있었다.

문헌 보고에 따르면 투명세포육종 환자들은 주로 발열, 체중 감소, 빈혈 등의 비특이적 증상으로 병원을 방문하였고, 일반적으로 초기 진단이 용이하지 않았다[1]. 조직 검사에서는 원형 또는 방추형 세포들이 관찰되며 투명 세포질과 뚜렷한 핵소체를 가진 소포성의 핵이 관찰된다. 면역조직화학 검사에서 S-100단백은 양성이고 다른 멜라닌 세포의 지표인 HMB-45, MiTF, Melan-A도 양성인 경우가 있으며 synaptophysin, CD56, CD57은 각각 43%, 21%, 75%에서 양성 소견을 보인

다[1]. 상피세포와 관련된 지표인 cytokeratin, epithelial membrane antigen은 드물게 양성을 보이고 근육 분화와 관련된 지표에서는 음성을 보인다[1]. 종양의 감별 진단을 위해서 분자학적 검사가 중요한데 EWS 유전자의 전좌를 확인하는 것이 중요하다[9]. 염색체 t(12;22)(q13;q12) 전좌는 염색체 22번의 EWS 유전자가 염색체 12번의 ATF 유전자와 융합하여 EWSR1/ATF1을 발생시킨다[9]. 투명세포육종의 일반적인 치료로는 종양의 광범위 절제술이 적용되고, 항암화학요법의 효과는 미미한 것으로 알려져 있다[10]. 투명세포육종의 예후는 일반적으로 나쁜 것으로 알려져 있으나, 수술적 절제 후 5년 생존율이 40-67%에 달하여 수술적 절제를 적극적으로 고려해야 한다[10]. 본 증례에서는 초기 유잉 육종 진단하에 항암화학요법을 적용하였는데, 치료 경과가 유잉 육종과 일치하지 않는 경우 투명세포육종의 가능성 또한 염두에 두어야 함을 시사한다고 하겠다. 아울러 수술 후 부종양 증후군 증상들이 호전되었고, 수술 후 5개월간 재발 소견이 없어 치료 측면에서도 수술적 절제가 효과적이었다고 할 수 있다.

최근에 투명세포육종에 대한 유전자 단계의 치료법들이 연구 중이다. EWSR1/ATF1 융합은 microphthalmia transcription factor를 활성화시켜 hepatocyte growth factor (HGF)의 수용기인 mesenchymal-epithelial transition (MET)을 과활성화시킨다[10]. HGF는 세포의 생존, 접착, 이동, 신생혈관 생성에 관여하며, HGF의 수용기인 MET를 억제하는 치료제에 대해 2상 연구가 진행 중이다[10]. 또한 임상 전단계 시험으로서 histone deacetylase 억제제는 세포의 자살을 유발하고 세포 성장 억제, EWS/ATF1의 mRNA를 감소시키는 효과가 있다[10]. 기존의 항암화학요법의 효과가 미미한 점을 고려하면 MET 억제제 또는 EWS/ATF1의 mRNA를 줄이는 histone deacetylase 억제제 등이 향후 유망한 치료제로 기대된다.

요 약

위에 발생한 투명세포육종은 매우 드물며 국내에서 첫 증례를 보고하는 바이다. 투명세포육종의 진단은 어렵지만 충분한 조직 검체를 이용하여 면역조직화학 검사 및 분자학적 검사를 하면 진단할 수 있고, 특히 EWS 유전자 전좌를 확인하는 것이 중요하다. 문헌 보고에 따르면 투명세포육종의 치료로서 항암화학요법의 효과는 미미하였고 아직까지 항암화학요법에 대해 일치된 의견이 없어 현재까지 수술적 절제가 권장된다. 본 증례에서 초기 유잉 육종 진단하에 항암화학요법을 적용하였는데 치료 경과가 유잉 육종과 일치하지 않아

투명세포육종을 의심하여 수술적 절제로 진단 및 치료를 하였다. 수술적 절제 이후에 부종양 증후군이 호전되는 것을 확인하였고 재발 없이 추적관찰 중이다.

중심 단어: 투명세포육종; 위; 부종양 증후군

REFERENCES

1. Karamchandani DM, Patil DT, Goldblum JR. GI tract tumors with melanocytic differentiation. *Adv Anat Pathol* 2013;20:398-406.
2. Enzinger FM. Clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An analysis of 21 cases. *Cancer* 1965;18:1163-1174.
3. Ekfors TO, Kujari H, Isomäki M. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses (malignant melanoma of soft parts) in the duodenum: the first visceral case. *Histopathology* 1993;22:255-259.
4. D'Amico FE, Ruffolo C, Romeo S, Massani M, Dei Tos AP, Bassi N. Clear cell sarcoma of the ileum: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2012;20:401-406.
5. Pauwels P, Debiec-Rychter M, Sciot R, et al. Clear cell sarcoma of the stomach. *Histopathology* 2002;41:526-530.
6. Lagmay JP, Ranalli M, Arcila M, Baker P. Clear cell sarcoma of the stomach. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:214-216.
7. Yoo WJ, Jeon SM, Lee NR, et al. Case Reports : A case of clear cell sarcoma in gluteus muscle with multiple LN metastases. *Korean J Med* 2006;71:1090-1094.
8. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348:694-701.
9. Zucman J, Delattre O, Desmaze C, et al. EWS and ATF-1 gene fusion induced by t(12;22) translocation in malignant melanoma of soft parts. *Nat Genet* 1993;4:341-345.
10. Jones RL, Constantinidou A, Thway K, et al. Chemotherapy in clear cell sarcoma. *Med Oncol* 2011;28:859-863.