

간의 배아성 육종

—부분적으로 연골육종성 분화를 보인 1예 보고—

연세대학교 의과대학 병리학교실, 방사선과학교실* 및 의과학교실**

정우희·임현이·김호근
박찬일·오기근*·최승훈**

Embryonal Sarcoma of the Liver with Chondrosarcomatous Differentiation

— A case report —

Woo-Hee Jung, M.D., Hyunee Yim, M.D., Hoguen Kim, M.D., Chanil Park, M.D.

Ki Keun Oh, M.D.* and Seung Hoon Choi, M.D.**

Departments of Pathology, Radiology* and Surgery**, Yonsei University College of Medicine

Embryonal sarcomas of the liver, often called undifferentiated sarcomas or malignant mesenchymomas, are extremely rare tumors that occur chiefly in children with poor prognosis and uncertain histogenesis. Histologically, tumor cells are stellate or spindle shaped, loosely arranged in edematous or myxoid pattern alternating with highly cellular zones and do not show evidence of differentiation. Ultrastructural and immunohistochemical studies by previous investigators indicate that the neoplastic cells are mostly primitive mesenchymal cell which occasionally differentiate to fibroblasts, lipoblasts, histiocytes and smooth muscle cells via intermediate cell types.

The authors experienced a case of 6-year old boy who presented with an enlarging abdominal mass of the liver which revealed typical histological and ultrastructural features of embryonal sarcoma with focal areas of unusual chondrosarcomatous differentiation. (**Korean J Pathol 1992; 26: 504~509**)

Key Words: Embryonal sarcoma, Liver, Electron microscopy, Immunohistochemistry

서론

간의 배아성 육종은 간엽성 육종, 미분화 육종 또는 악성 간엽종양의 다양한 명칭을 갖는 희귀한 종양으로서 대부분 소아에서 발생하며 형태학적으로 어떤 특정한 종류의 세포로도 분화하지 않는 악성 원시간엽성 세포들로 이루어진 종양이다.

1973년 Stanley등¹⁾에 의하여 처음 기술되었으며

Stocker 및 Ishak²⁾에 의하여 특징적인 임상 및 병리학적 소견을 갖는 질환으로 성립된 이후 국외문헌에 약 120여례의 보고가 있으며 국내에서는 소아에서 발생한 2예를 포함한 3예^{3~5)}의 보고가 있다. 저자들은 부분적으로 연골육종성 분화를 보인 배아성 육종 1예를 경험하고 전자현미경 및 면역조직화학적 검색을 시행하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자는 6세 남아로 평소 건강하였으나 약 10개월 전부터 간헐적인 복통 및 소화불량을 호소하였으며, 10일 전부터 복부에서 종괴가 만져지고 점차 커져 내

접 수: 1992년 3월 30일, 게재승인: 1992년 5월 26일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 정우희

원하였다. 만삭에 정상분만으로 태어났으며 출생 당시 체중은 3,800 gram으로 특이 사항은 없었다. 가족력상 부친이 신중후군으로 치료받고 있는 것 이외의 특이 사항은 없다. 내원 당시 체온 36.8°C, 맥박수 분당 100회, 혈압 100/70 mmHg였으며, 급성병색의 소견이었다. 결막은 창백하였으며, 공막에 황달의 소견은 없었다. 복부진찰 소견상 직경 약 16 cm의 원형의 종괴가 복부 중앙에서 촉진되었고 표면은 매끄럽고 비교적 유동적이었으며, 압통을 호소하였다. 종괴에서 박동은 촉진되지 않았으며 청진상 특이 소견은 없었다. 혈액검사소견상 백혈구 12,400/mm³, 혈색소 10.5 g/dl, 헤마토크릿 32.6%, 혈소판 428,000/mm³이었으며, 간기능검사에서 SGPT는 25.0 IU/L(정상: 8.0~35.0 IU/L)로 정상이었으나, SGOT가 41.0 IU/L(정상: 7.0~35.0 IU/L)로 증가되었으며, 혈청 알부민은 2.9 g/dl로 감소되었다. 수술전 시행한 alpha-fetoprotein은 1.3 IU/L로 정상이었다.

복부전산화 단층촬영상 주위조직과 경계가 좋으며 중앙에 석회화의 소견이 있는 균질성의 종괴가 간의 좌엽에서 관찰되었다. 조영제 주사후 사진에서 종괴는 중앙부의 밀도가 저하된 불규칙한 대조강화를 보이며 피막부위 및 격막의 대조강화가 뚜렷하였다(Fig. 1). 종괴 주위에 커진 림프절은 없었다.

입원 4일째 개복술을 시행하였다. 종괴는 간의 좌엽에서 발생하여 아래로 돌출한 16×14×12 cm의 육질성 종괴로, 주로 좌엽의 외측구역을 차지하였으며 경상인대를 넘어 좌엽의 우측구역을 극히 일부 침범하였다. 간의 우측구역일부를 포함한 좌엽 외측구역절제술을 시행하였으며, 대망에서 발견된 림프절의 동결절편 검사상 전이는 없었다.

병리학적 소견

육안소견: 종괴는 다엽성으로 피막에 싸여 주위 간 실질과 경계가 잘 지어졌으며, 크기는 16×14×12 cm, 무게는 1,500 gram이었다. 절단면상 중앙에 불규칙한 모양의 출혈성 괴사를 동반한 낭성변화가 관찰되었다. 중앙은 분홍 또는 회백색으로 생선육질의 경도를 가지며 간 실질과 근접한 부위에 연골조직과 같이 보이는 점액성으로 분업을 이루는 곳이 관찰되었다(Fig. 2).

광학현미경적 소견: 정상 간과 중앙의 경계 부위는

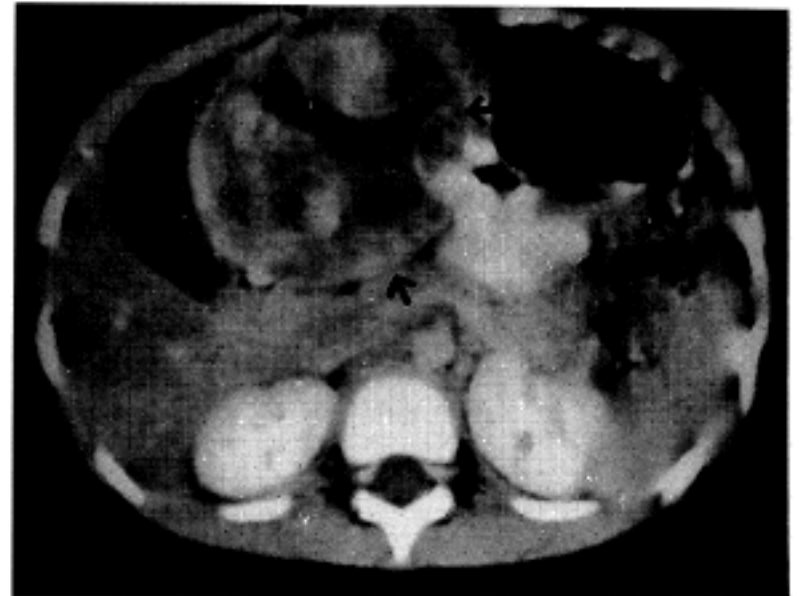


Fig. 1. Postcontrast CT scan. Irregularly enhancing, inhomogeneous densities are seen in a well defined mass(arrows) of the liver. A large area of necrosis is also noted in the central portion. No visible enlarged lymph nodes in abdomen.

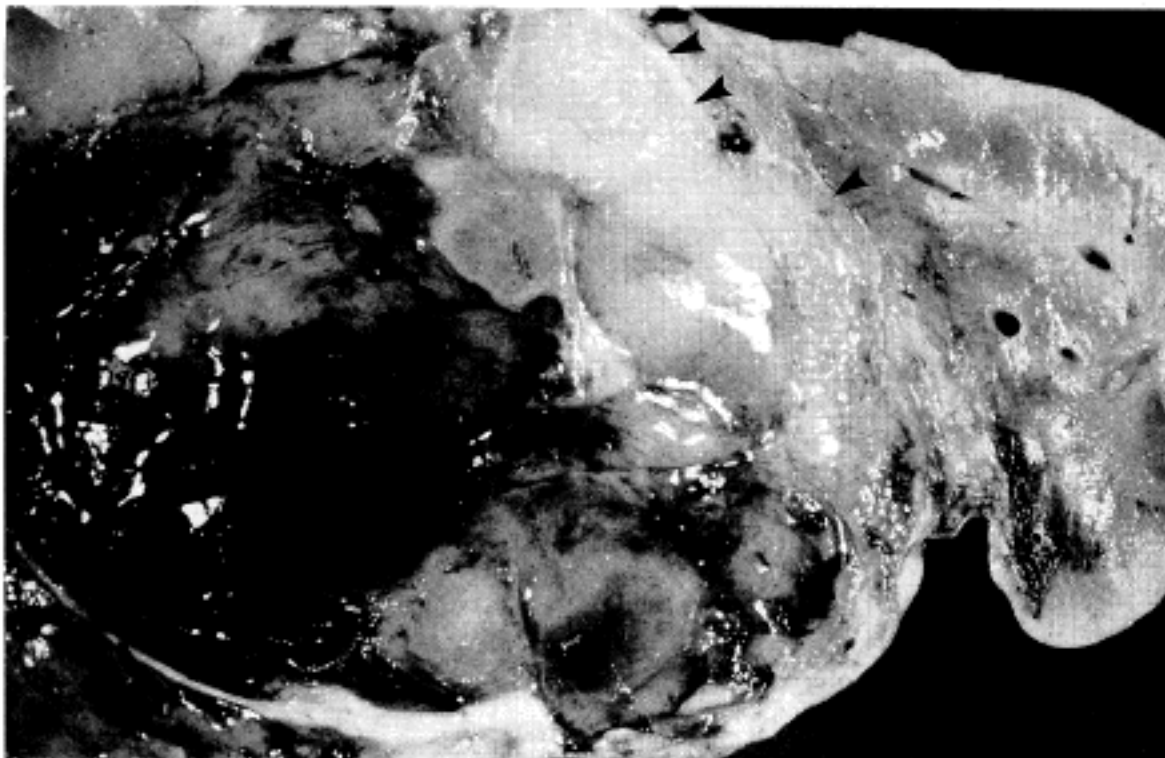


Fig. 2. Resected liver showing a pedunculated and well-circumscribed mass with hemorrhage, necrosis and cystic degeneration. Note the area of chondroid tissue (arrowheads) adjacent to the normal liver.

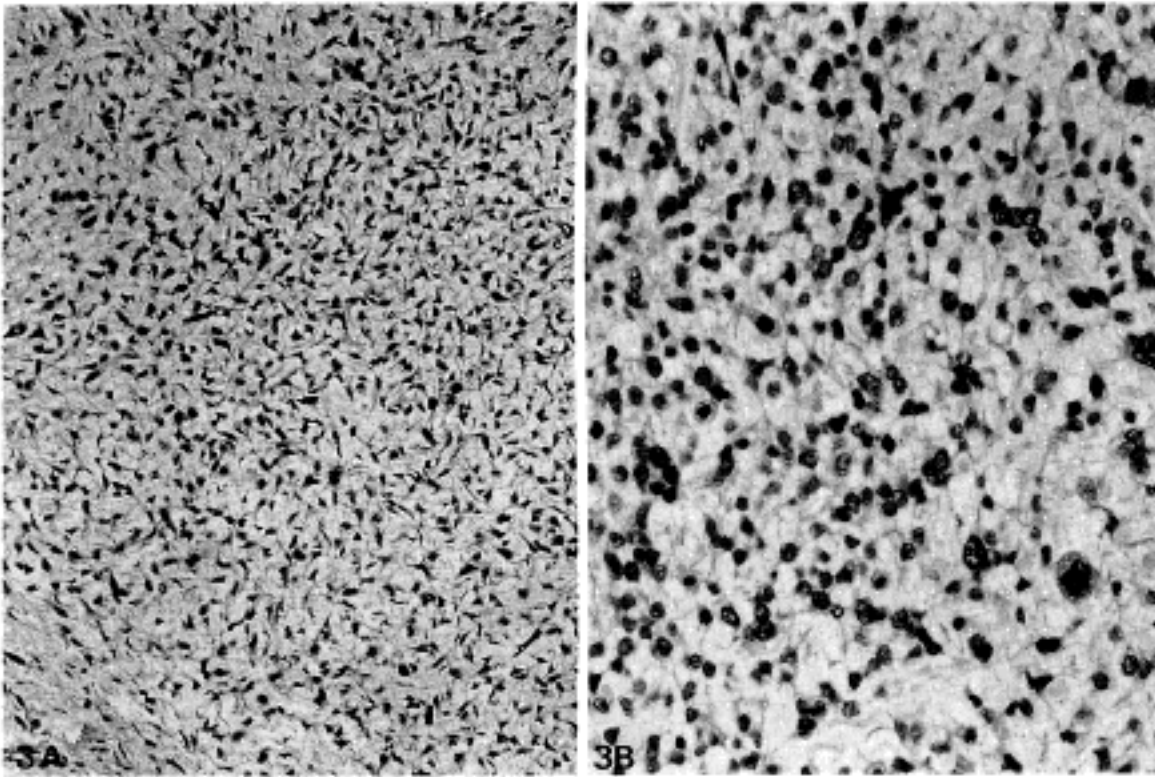


Fig. 3A. Small, undifferentiated, stellate-to-spindle shaped neoplastic cells in a loosely textured background comprise major portions of the tumor.

Fig. 3B. More compact areas showing pleomorphism of nuclei with bizarre multinucleate giant cells and atypical mitosis.

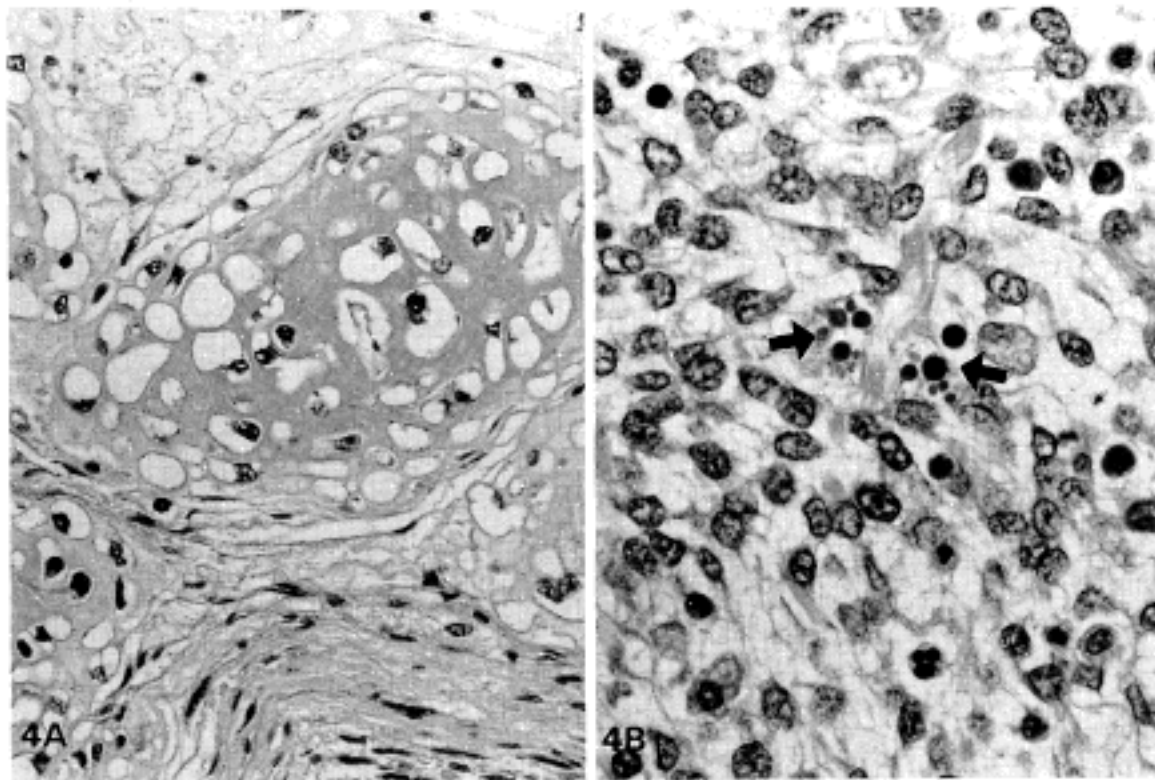


Fig. 4A. Areas of chondroid differentiation with sarcomatous features are noted.

Fig. 4B. Hyaline globules of variable size (arrows) are present in the cytoplasm of tumor cells, which are strongly positive for PAS stain (PAS).

두꺼운 섬유성 조직으로 이루어진 피막이 존재하는 곳도 있었으며 종양의 주변부에는 끼어들어간 담관구조물이 관찰되었다. 종양은 성긴 점액성 또는 부종성 간질에 부분적으로 세포 충실도가 높은 부위가 번갈아 나타나며, 종양세포들은 주로 방추형 또는 별모양이며, 핵은 과염색성이고 불규칙한 모습인데 핵소체는 뚜렷하지 않았다(Fig. 3A). 세포분열은 매우 빈번하며 가끔 크고, 기괴한 모양의 다핵세포들도 관찰되었다(Fig. 3B). 대부분의 종양세포들이 특징한 종류의 세

포로 분화하는 모습은 볼 수 없었으나 부위에 따라 호산성의 풍부한 세포질과 한쪽으로 치우친 핵의 모양이 횡문근모세포와 비슷한 것과 세포질내 공포 또는 지방방울을 함유한 것 같은 지방모세포와 비슷한 세포들이 보이기도 하였다. 육안적으로 연골조직 같았던 부위는 다엽성 구조의 염기성 점액성 간질내에 부분적으로 연골세포로의 분화를 보이는 조직으로 핵의 과염색성과 다형성이 심하여 연골육종과 같은 모습을 취하였다(Fig. 4A). 혈관주위로 골수의조혈이 관찰되었으며,

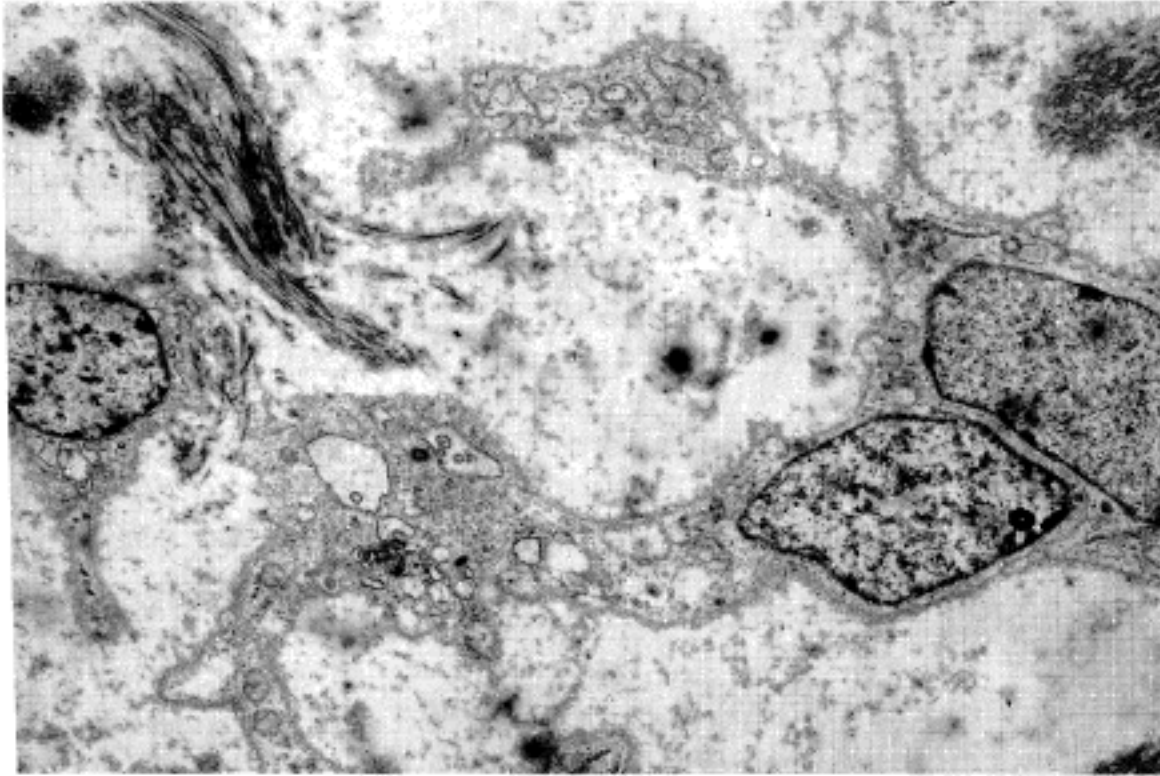


Fig. 5. Electron micrograph showing spindle or stellate shaped cells in abundant amorphous granular matrix intermingled with collagen bundles. The cytoplasm contains abundant free ribosomes, moderate number of RER with dilated cistern and small round mitochondria(Uranyl acetate-lead citrate, $\times 5,000$).

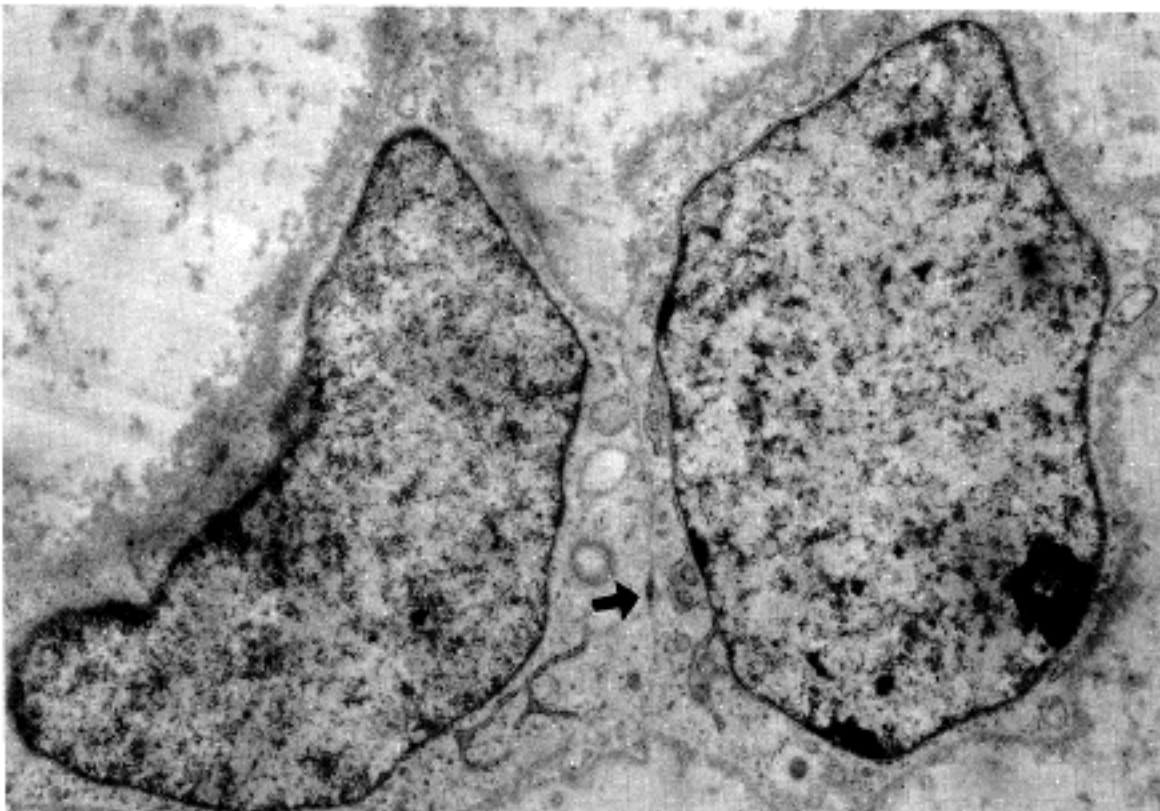


Fig. 6. The matrix substance appears to be condensed along the cell membrane. A poorly formed intercellular junction (arrow) between the adjoining cells is seen(Uranyl acetate-lead citrate, $\times 15,000$).

괴사 부위 주위로는 급만성 염증세포의 침윤도 관찰되었다. Periodic acid-Schiff(PAS) 염색에 양성이면서 디아스타제로 처리되지 않는 단백질 소체도 종양내에서 가끔 관찰되었다(Fig. 4B).

면역조직화학적 소견: Avidin-biotin-complex법을 이용하여 면역조직화학적 검사를 시행한 결과 종양세포들은 vimentin에 미만성으로 약하게 양성 반응을 보이고 cytokeratin, alpha-fetoprotein, des-

min, myoglobin, factor VIII 및 neuron specific enolase등에 음성반응을 보였다. 광학현미경적으로 근섬유모세포로 분화하는 듯이 보였던 부위에 actin이 양성반응을 보였으며, 종양의 변연에 끼어들어간 담관 구조물로 보였던 부위에 cytokeratin이 양성반응을 보였다. Lysozyme과 alpha-1-antichymotrypsin에 양성을 보이는 세포들도 자주 관찰되었으나 종양세포내에 침윤된 조직구나 대식세포로 생각하

였으며, 연골성 분화를 보이는 조직에서 S-100 단백에 양성반응을 보였다.

전자현미경적 소견: 종양세포들은 세포들기를 갖는 별모양으로서 세포간 연결의 발달이 좋지 않고 세포간 질내에 glycosaminoglycan으로 생각되는 무정형의 과립성 물질이 풍부하였으며 가끔 아교원 섬유다발이 이들과 섞여 관찰되었다(Fig. 5). 핵과 세포질의 비율이 높고 염색질이 고우며 핵인이 관찰되기도 하였다. 세포질내 소기관은 유리 리보솜이 약간 있는 것 이외에 조면소포체나 사립체는 거의 관찰되지 않았으나 드물게 확장된 조면소포체나 사립체, 지방방울을 갖는 세포가 보였고 과립성물질이 세포막에 연결하여 침착된 곳도 관찰되었으나 기저판은 없었다(Fig. 6).

치료 및 경과

수술후 환자의 경과는 양호하여 6일째부터 유동식을 섭취하였으며 수술후 11일째부터 vincristine, actinomycin D와 cyclophosphamide로 약물요법을 받고 있으며 수술후 현재까지 4개월간의 추적조사 기간동안 재발이나 전이소견이 없이 환자의 상태는 양호한 편이다.

고 찰

배아성 육종은 소아기 간의 원발성 악성 종양의 약 5%를 차지하는 매우 드문 질환으로 간모세포종, 영아형 혈관내피종, 간세포암종 다음으로 빈발한다²⁾. 진단시 평균연령은 6~10세로 15세 미만의 환자가 전체의 88%를 차지하며 남녀비는 동일하다. 국내의 1예를 포함하여 어른에서의 보고도 드물게 있다^{5,6)}.

임상적으로 복부종괴, 발열, 동통을 주 증상으로 하며 증상이 없는 경우 본 예와 같이 점진적으로 나타나는 복부팽만이 특징이다. 황달을 유발하는 경우는 상당히 드물며, alpha-fetoprotein치와 간기능 검사를 포함한 대부분의 검사가 본예와 같이 정상소견을 보인다. 본예에서는 시행하지 않았지만 선택적 간동맥촬영술상 주로 혈관이 희박한 종괴로 나타나나 경우에 따라 과혈관성이거나 무혈관성등 다양한 양상을 나타낸다고 한다^{1,2)}.

육안적으로는 대개 본예와 같이 단발성으로 10cm 가 넘는 큰 종괴이며 돌출성 종괴로 발견되기도 한다. 간의 우엽을 더 잘 침범하며 본예와 같이 좌엽에 생기는 경우는 약 20% 정도이다²⁾. 종양은 비교적 주위 간 조직과 경계가 명확하나 확실한 피막 형성이 없는 경우가 많고 본예와 같이 부분적으로 피막을 갖는 예들도 있다.

광학현미경적으로 감별이 필요한 종양으로는 악성섬유조직구종, 섬유육종, 횡문근육종 및 간엽성 과오종등이 있으나 배아성 육종은 어떤 특정한 세포로의 분화

나 특정 조직학적 배열이 없는 점이 다른 육종과 틀리며, 간엽성 과오종과는 종양 세포들이 악성인 점과 별모양의 세포들이 출현하는 점등으로 감별된다. 본예에서는 기왕에 보고된 예들과 달리 육안 및 광학현미경적으로 연골성 증식을 보이는 곳이 관찰되어 전형적인 배아성 육종과는 맞지 않으나, 종양의 극히 일부에 국한되어 있었고 면역조직화학검사와 전자현미경검색에서도 연골육종 이외의 특정 세포나 조직으로의 분화없이 대부분이 미분화 간엽조직으로 이루어져 배아성 육종이라는 진단명이 악성 간엽세포종이라는 명칭보다 적합하다고 생각하였으며 전형적인 간의 배아성 육종의 경우에서도 전이 병소에서 연골육종의 부위가 관찰된 경우와⁷⁾ 부분적으로 지방육종과 연골육종의 부위가 함께 관찰된 예의 보고가 있다⁸⁾.

본예에서도 관찰된 세포질 또는 세포간질내에 나타나는 PAS에 양성이고 디아스타제로 소화되지 않는 구형의 초자양체의 뚜렷한 본질은 아직 규명되지 않았으나 간세포암종과 달리 alpha-fetoprotein이 함유되어 있지 않고 대신에 alpha-1-antitrypsin이라는 보고도 있으나⁹⁾ 최근의 견해는 퇴행된 세포의 산물로 여겨지며 전자현미경적으로는 포식용해소체(phagolysosome)로 생각되는 전자밀도가 높은 막을 가진 방울의 형태로 나타난다고 하나¹⁰⁾ 본 예에서는 확인하지 못하였다.

이 종양의 조직기원에 대해서는 아직 규명되지 않았으나 전자현미경 및 면역조직화학 검색상 종양의 일부에서 지방모세포, 평활근세포, 횡문근모세포, 섬유모세포 또는 조직구로의 분화를 보인다는 보고가 있다^{10,11)}. 그러나 구성성분이 대부분 미분화 간엽성 조직이므로 간엽성 과오종과 연관이 있으리라는 가설도 있으나¹²⁾ 배아성 육종이 기왕에 존재하던 간엽성 과오종에서 발생한다는 증거는 없으며 불완전 절제를 하였던 간엽성 과오종이 재발하였거나 악성화하였다는 보고도 없다.

배아성 육종은 간절제술이 치료의 기본원칙으로 되어 있으나 외과적 절제변연에 종양이 없어도 재발이 잘되며 폐에 원격전이가 잘되어 평균 생존율이 11개월 정도이다. 화학요법이나 방사선요법에도 치료반응이 나빠 환자의 80%가 이 종양으로 사망하는 예후가 불량한 종양으로 알려져 있으나^{13,14)} 최근에는 일반적으로 생각하였던 것보다 예후가 좋아 3년 생존율이 약 38%에 이르며 DNA ploidy가 예후와 연관이 있다는 보고도 있다¹⁵⁾.

참 고 문 헌

- 1) Stanley RJ, Dehner LP, Hesker AE. *Primary Malignant mesenchymal tumors(Mesenchymoma) of the liver in childhood. Cancer 1973; 32: 973-84.*
- 2) Stocker JT, Ishak KG. *Undifferentiated(embryo-*

- nal) sarcoma of the liver: Report of 31 cases. *Cancer* 1978; 42: 336-48.
- 3) 서은주, 지영희, 조진희, 이종무. 간의 발생한 원발성 악성 간엽세포종 1예. *대한병리학회지* 1982; 16: 496-8.
 - 4) 이기형, 김인, 서홍석 등. 간의 발생한 악성 간엽세포종: 1예보고. *대한방사선학회지* 1985; 21: 789-95.
 - 5) 고영관, 김윤화, 윤여규, 양문호, 주홍재. 성인에 생긴 간의 원발성 악성 간엽세포 육종 1예. *경희의학* 1986; 2: 540-4.
 - 6) Chang WL, Agha FP, Morgan WS. Primary sarcoma of the liver in the adult. *Cancer* 1983; 51: 1510-7.
 - 7) Dehner LP. Hepatic tumors in the pediatric age group; a distinctive clinicopathologic spectrum. In: Rosenberg HS, Bolande RP, eds. *Perspectives in Pediatric Pathology, Vol 4. Chicago: Yearbook Medical Pub, 1978: 217.*
 - 8) Finegold M. *Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents. Philadelphia, W.B. Saunders 1986; 360-3.*
 - 9) Abramowsky CR, Cebelin M, Choudhury A, Izant RJ Jr. Undifferentiated(Embryonal) sarcoma of the liver with alpha-1-antitrypsin deposits. *Cancer* 1980; 45: 3108-13.
 - 10) Cozzutto C, De Bernanrdi B, Comelli A, Soave F. Malignant mesenchymoma of the liver in children: A clinicopathologic and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1981; 12: 481-5.
 - 11) Keating S, Taylor GP. Undifferentiated(Embryonal) sarcoma of the liver: Ultrastructural and immunohistochemical similarities with malignant fibrous histiocytoma. *Hum Pathol* 1985; 16: 693-9.
 - 12) Donnelly WH, Talbert JL, Miale T. Malignant undifferentiated stromal tumor of liver(mesenchymoma). An ultrastructural study. *Lab Invest* 1978; 38: 385-6.
 - 13) Horowitz ME, Etcubanas E, Webber BL et al. Hepatic undifferentiated(embryonal) sarcoma and rhabdomyosarcoma in children: Results of therapy. *Cancer* 1987; 59: 396-402.
 - 14) Steiner M, Bostrum B, Leonard AS, Dehner LP. Undifferentiated(Embryonal) sarcoma of the liver: A clinicopathologic study of a survivor treated with combined technique therapy. *Cancer* 1989; 64: 1318-22.
 - 15) Leuschner I, Schmidt D, Harms D. Undifferentiated sarcoma of the liver: Morphology, flow cytometry, and literature review. *Hum Pathol* 1990; 21: 68-76.