

대뇌에 전이한 포상 연부육종

- 1 증례보고 및 그 조직기원에 관한 고찰 -

인하대학교 인하병원 해부병리과, 병리학교실*

주영채 · 김준미 · 김영배* · 황태숙*

Intracerebral Metastasis of Alveolar Soft Part Sarcoma

- A case report and study on its histogenesis -

Young Chae Chu, M.D., Joon Mee Kim, M.D., Young Bae Kim, M.D.* and Tae Sook Hwang, M.D.*

Department of Anatomical Pathology & Pathology*, Inha University Inha Hospital

We describe a case of metastatic alveolar soft part sarcoma of the brain in a 20-year old man. Alveolar soft part sarcoma is slowly growing tumor which almost shows conspicuous vascular invasion and have a high incidence of blood-borne metastasis. The principal metastatic sites are the lungs, followed by the skeleton and brain. Cerebral metastases may be the first manifestation of the disease and are more common with alveolar soft part sarcoma than with any other type of soft tissue sarcoma. The light- and electron-microscopic and immunohistochemical findings are described. Periodic acid-Schiff-positive, diastase resistant, intracytoplasmic crystals, pathognomonic for alveolar soft part sarcoma, are present. The cells expressed immunoreactivity for vimentin, desmin, neuron-specific enolase, S-100 protein and renin. The results of our own immunohistochemical examinations is suggestive of myoendocrine origin. (**Korean J Pathol 1992; 26: 510~516**)

Key Words: Alveolar soft part sarcoma, Intracerebral metastasis, Histogenesis

서 론

포상 연부육종은 1952년 Christopherson 등¹⁾이 처음으로 명명하였고 그 이전에는 악성 근모세포종, 부신경절종, 혈관내피종 등 여러 이름으로 보고되었다. 이 종양의 조직학적 기원에 대해서는 아직까지 확실치 않으나 최근의 여러 저자들의 면역조직화학적 및 전자현미경적 검색의 결과는 근조직에서 기원한다는 설을 강하게 뒷받침하고 있다. 그러나 신경내분비세포와 근내분비세포가 그 기원이라는 주장과 함께 다른 조직에서 기원한 종양이 같은 형태학적 특성을 갖고 있는 종

양이라는 설도 있어 아직 논란의 여지가 있다.

이 종양은 그 형태학적 특성과 함께 임상적 소견도 특징적인데 본 예와 같이 약 1/4에서 원발성 종양이 발견되기 전에 전이성 병변이 증상을 초래한다²⁾.

저자들은 대뇌에 전이하여 원발성 뇌종양의 진단하에 절제된 전이성 포상 연부육종 1예를 경험하였기에 그 기원을 알아보고자 면역조직화학적 검사와 전자현미경적 검색을 시행하여 그 결과들 간단한 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례 보 고

환자는 20세의 남자로 6개월간 지속된 왼쪽 눈의 시력장애와 언어장애를 주소로 내원하였다. 환자는 내원 1년 전에 원인이 확실치 않은 신장질환으로 1달간 입원치료를 받은 것 외에는 과거력에 특이사항은 없으

접 수: 1992년 3월 31일, 게재승인: 1992년 7월 13일
주 소: 성남시 수정구 태평동 3309-327, 우편번호 461-192
인하대학 인하병원 해부병리과, 주영채

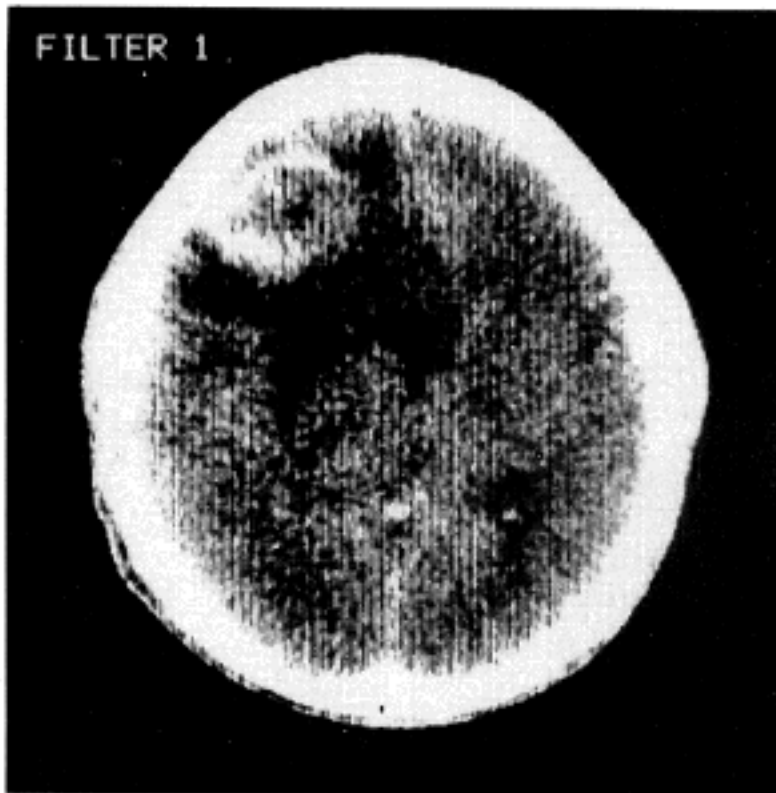


Fig. 1. CT scan of brain revealed a relatively demarcated round tumor mass in the left frontal area of brain.



Fig. 2. The tumor removed from the left frontal lobe was well circumscribed. The cut surface revealed whitish-pink, solid appearance with areas of necrosis and hemorrhage.

며 가족력에도 특이사항이 없었다.

이학적 검사상 머리의 우측 두정부에서 작은 종괴가 만져졌고 왼쪽 다리의 안쪽에서도 고정된 비교적 단단한 종괴가 만져졌다. 왼쪽 다리의 종괴는 약 10년 전부터 서서히 자랐으며 아무런 증상도 없었다.

방사선학적 검사상 두부 단층촬영에서 좌측 전두부에 비교적 경계가 좋은 장경 5cm의 연조직 밀도를 보이는 종양이 발견되었고(Fig. 1) 우측 두정부에도 골파괴를 동반한 경계가 좋은 장경 2cm의 종양이 발견되었다. 이 종양들은 경동맥 혈관조영술상 혈관이 매우 풍부한 종양이었다.

환자의 말초혈액 검사, 생화학적 검사 및 요 검사는 모두 정상이었다.

환자는 좌측 전두부에서 종괴를 절제한 후 전이성 포상 연부육종으로 진단되어 10일 후 다시 좌측 하지의 종양과 우측 두정부의 종양을 절제하였다.

육안적 소견상 좌측 전두부와 우측 두정부 및 좌측 하지에서 절제된 종양은 각각 크기가 5.2×4.3×4.2 cm, 2.0×1.5×1.3 cm 및 6.7×6.5×5.9 cm 이었고 연분홍색 내지 회백색이었다. 그 절단면은 회백색 내지 연분홍색으로 생선살 같았으며 출혈이 있고 비교적 단단했다(Fig. 2). 좌측 하지에서 절제된 종양은 그 경계가 불규칙하며 주변 조직으로 침범하는 소견을 보였다(Fig. 3).

광학현미경적 소견으로 크기나 모양의 변화가 적은 비교적 균일한 원형 또는 다각형의 종양세포가 포상형

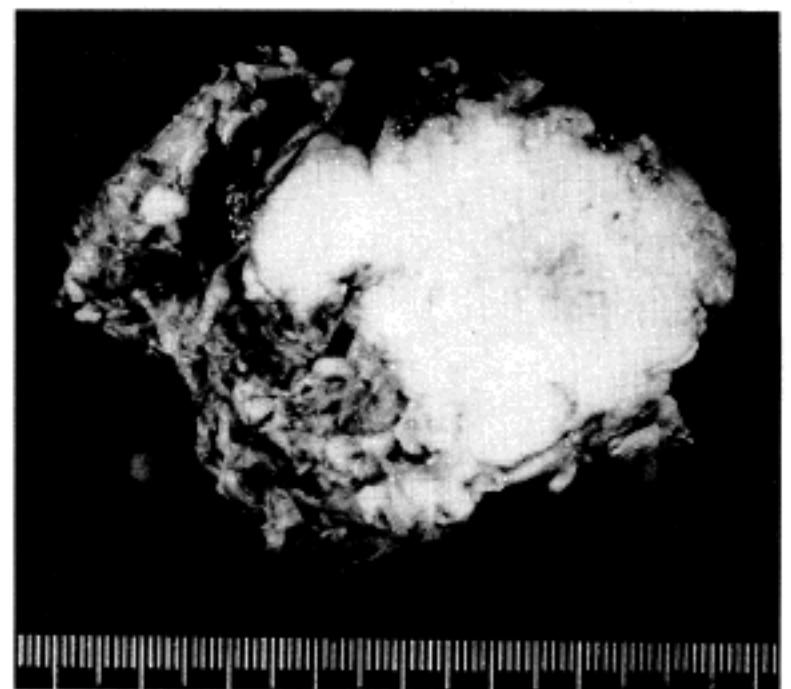


Fig. 3. The tumor removed from the left thigh was relatively circumscribed and adherent to skeletal muscle. The cut surface was solid, whitish-pink with lobular appearance and infiltrative margin.

태로 배열하여 미세한 섬유성 격막에 의해 나뉘며 격막 사이에 풍부한 모세혈관들의 증식을 볼 수 있었다

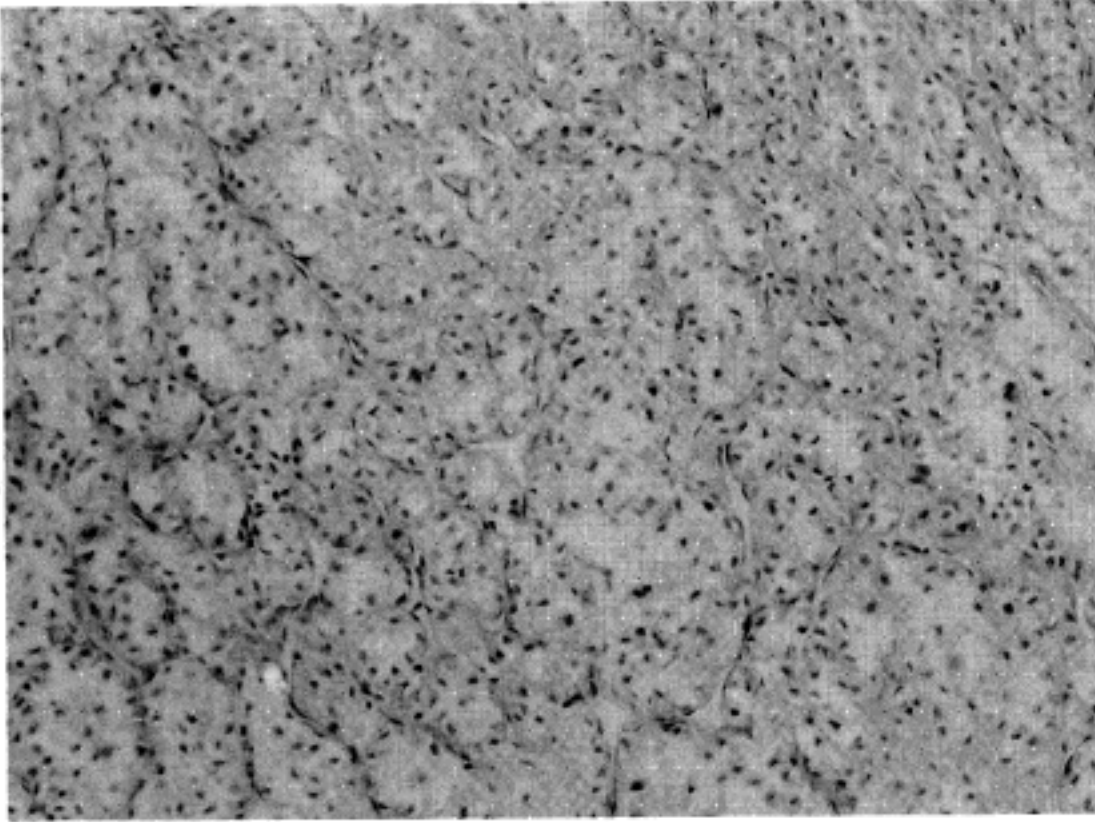


Fig. 4. The tumor shows an alveolar pattern separated by delicate vascular septae.

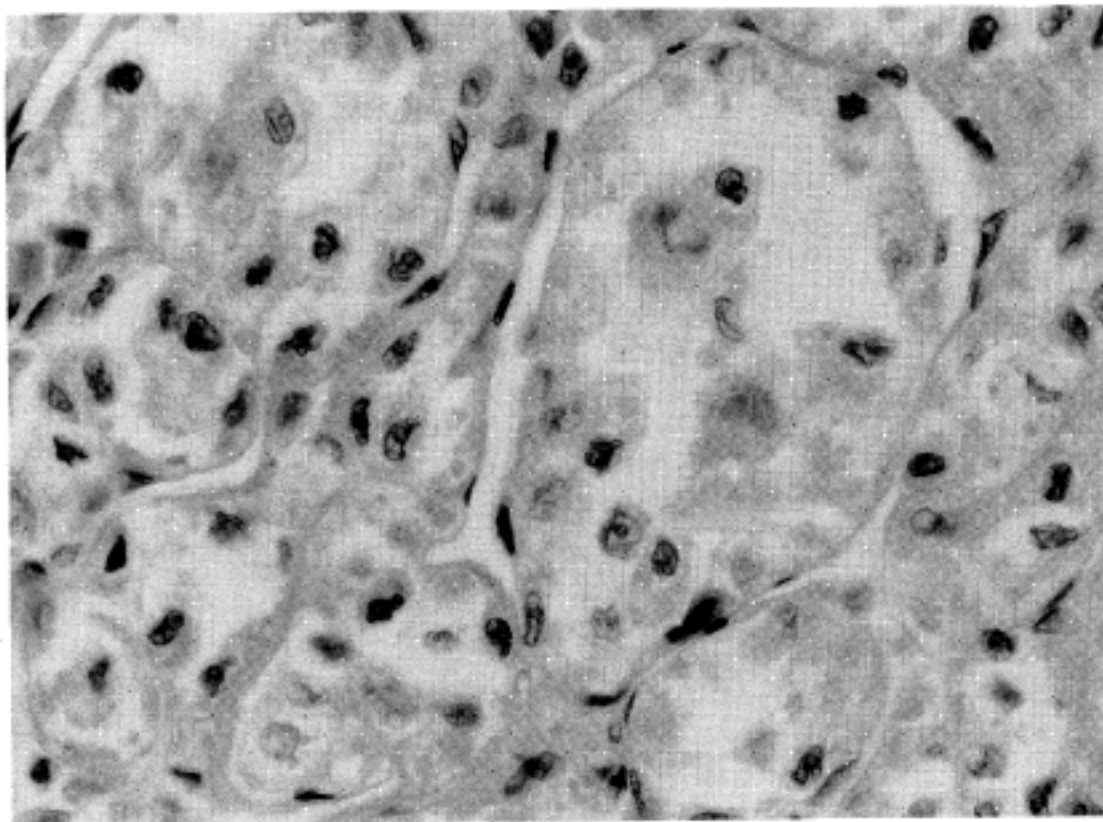


Fig. 5. The tumor cells are large and polygonal, containing eccentrically located round vesicular nucleus, single prominent nucleolus. The cytoplasm is abundant, granular and eosinophilic.

(Fig. 4). 종양세포는 풍부한 호산성의 과립성 세포질과 뚜렷한 핵소체 및 소포성 핵을 보였다(Fig. 5). 핵분열은 보이지 않았다. 좌측 하지에서 절제된 종양에서는 종양이 혈관내로 침입하였고 주변 조직으로의 침입이 관찰되었다. 또 종양세포의 세포질내에 Periodic acid Schiff염색에 강한 양성 반응을 보이는 결절성 과립들과 바늘같은 결정들이 흔히 관찰되었다(Fig. 6). 면역조직화학적 검사에서 종양세포의 세포질은 vimentin, desmin과 S-100단백, neuron specific

enolase 및 renin에 양성을 보였고(Fig. 7a-d) cytokeratin, epithelial membrane antigen, glial fibrillary acidic protein, neurofilament 및 myoglobin에는 음성이었다. 10% 중성 포르말린에 고정한 후 파라핀에 포매하였던 조직의 전자현미경적 검색에서 세포질내에 장방형의 결정이 관찰되었으며(Fig. 8) 이 결정은 주기성을 보였다(Fig. 9).



Fig. 6. PAS-positive diastase-resistant crystals in rhomboid, rod-like and spiked forms are found in the cytoplasm(D-PAS stain).

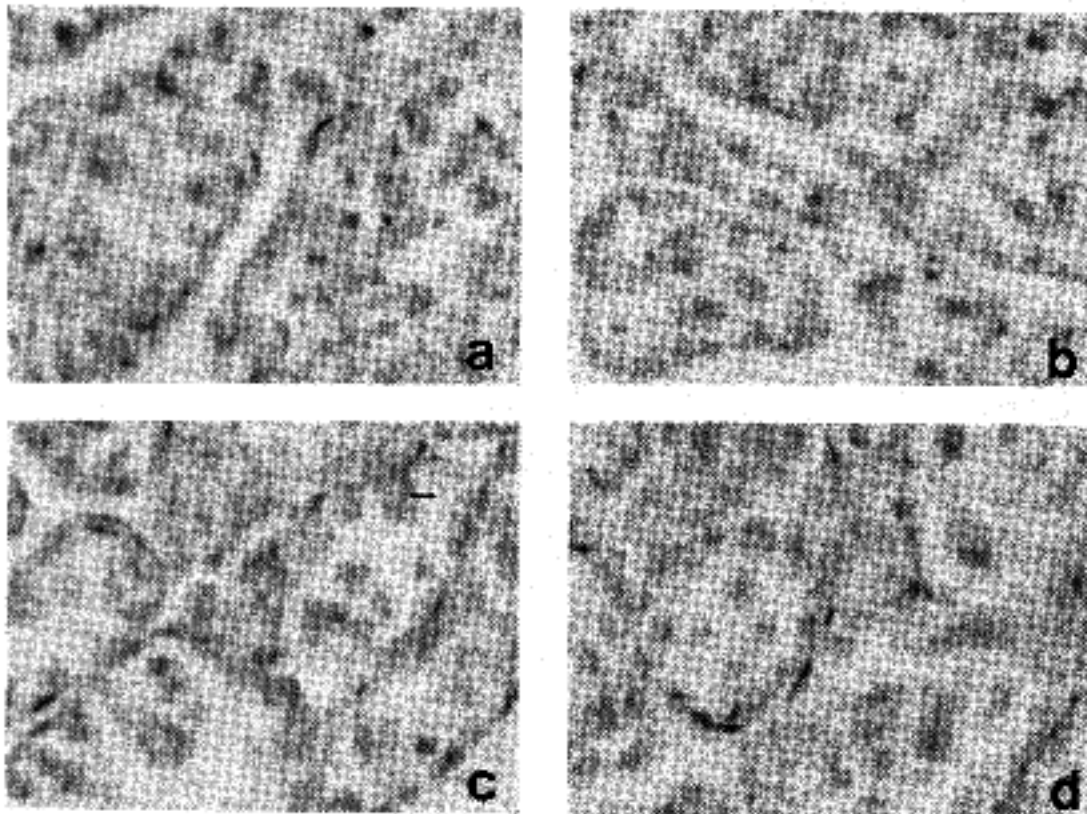


Fig. 7. Immunohistochemical stains for desmin(Fig. 7a), S-100 Protein(Fig. 7b), neuron-specific enolase(Fig. 7c) and renin(Fig. 7d) reveal positive reaction. (ABC method)

고 찰

포상 연부육종은 비교적 드문 종양으로 전체 연부조직 종양의 0.5~1.0%를 차지한다. 1952년 Christopherson 등¹⁾이 젊은 성인의 하지 끝겨는 사이에서 주로 발생하는 이 종양의 독특한 임상적, 형태학적 소견을 나타내어 포상 연부육종이라고 처음 명명하였고 그 이전에는 과립세포 근모세포종, 미크도핀화성 부신경

선종 등의 이름으로 보고되었다.

이 종양은 주로 다리나 팔의 심부 연부조직에 발생하며 그 외에도 비강, 부비동, 안와, 혀, 후복막, 자궁, 질, 외음부, 흉벽, 천골, 장골, 위, 종격동에 발생한 보고도 있다²⁾. 여자에 더 잘 오고(남:녀 1:1.5) 어떤 나이에든지 올 수 있지만 진단시의 평균 연령은 여자가 22세, 남자가 27세이다. 따라서 20세 미만에서 이 종양이 진단될 때 여자가 차지하는 비율이 훨씬 높다. 이 종양은 편측성이 있어 우측에 좀 더 잘 생긴다는

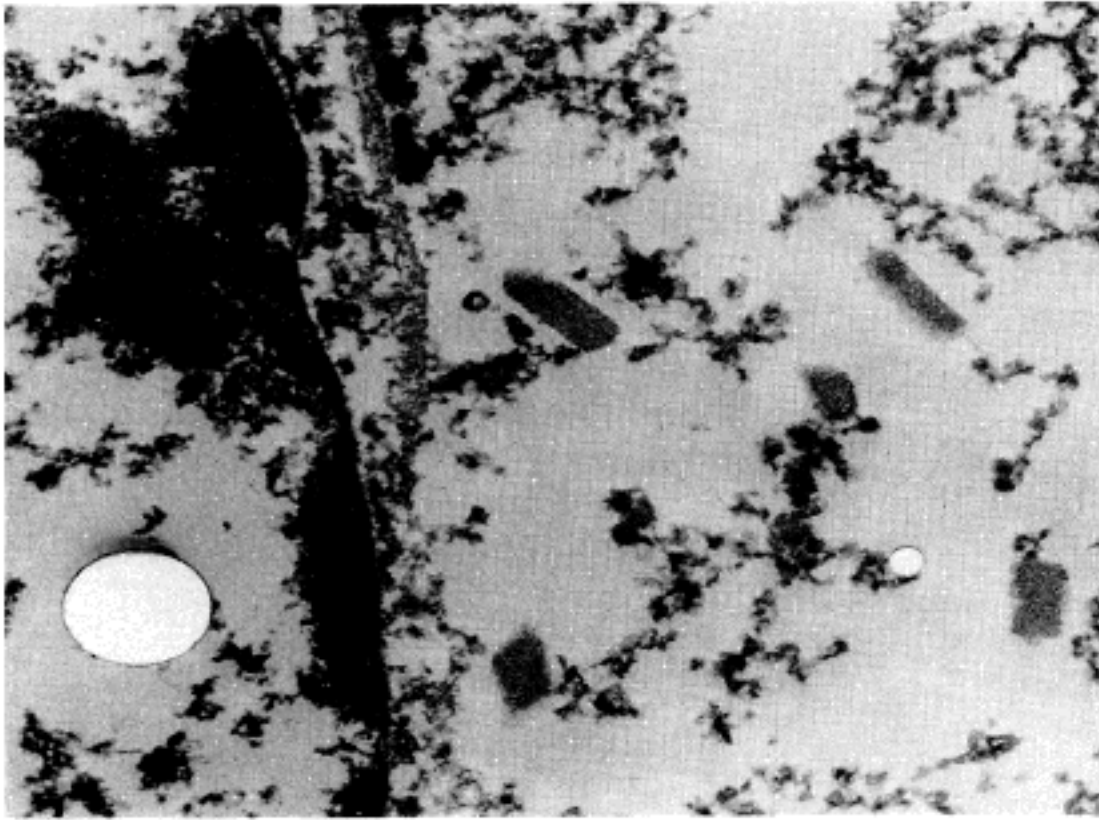


Fig. 8. Electron microscopic finding of the tumor cell using formalin fixed paraffin embedded tissue shows cytoplasmic rhomboid crystals($\times 7,000$).

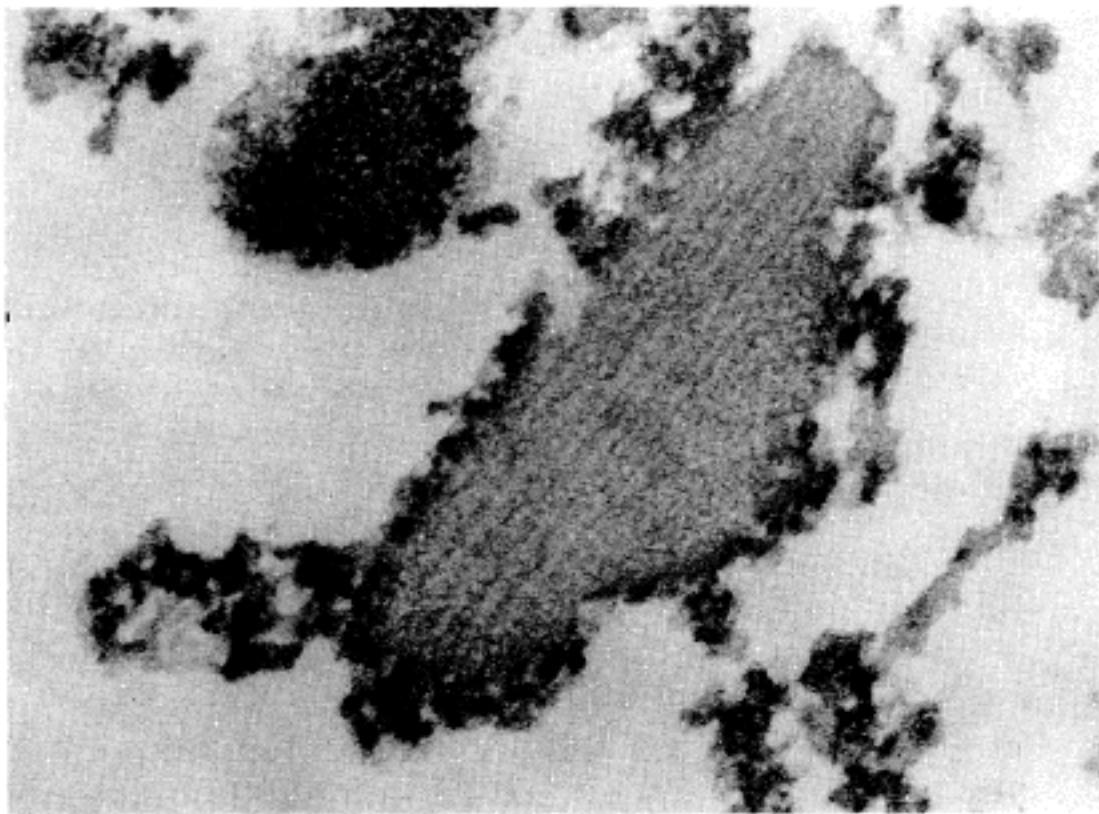


Fig. 9. The crystal shows internal periodicity(EM, $\times 60,000$).

보고도 있으나²⁾ 이를 부정하는 보고도 있다⁴⁾. 이 종양은 통증이나 기능적인 장애를 초래하지 않고 천천히 자라면서 혈관을 잘 침범하여 진단할 당시 이미 약 23%에서 전이를 보인다. 이 종양이 가장 잘 전이하는 부위는 폐이고 그 다음이 골과 뇌이다. 따라서 본 예와 같이 폐나 뇌로 전이한 병소가 이 종양의 첫 증상으로 나타나기도 한다. 진단할 때 이미 전이한 경우는 평균 생존기간이 3년으로 전이없는 경우가 11년인데 비해 아주 낮다. 전이하는 빈도는 진단할 당시의 환자의 나

이에 비례하여 20세 전에는 전이율이 17%이나 30세 이후에는 32%로 증가한다. 따라서 진단할 때의 환자 나이가 생존기간에 영향을 미치는데 20세 전에 진단된 경우 평균 생존기간은 14년이고 30세 이후에 진단된 경우는 5년이다. 진단할 당시의 종양의 크기는 평균 6 cm이고 전이가 없는 경우는 5 cm, 전이가 있는 경우는 10 cm이다. 이 종양을 외과적으로 절제한 후 시행하는 방사선 치료나 화학요법은 전이를 막는데 효과가 없다. 이 종양은 2년 생존율이 87%, 5년 생존율

이 62%, 10년 생존율이 43%, 20년 생존율이 18%로 평균 생존기간은 7년이다²⁾.

호발부위는 허벅지나 둔부이며(약 39.5%) 대개 주변 횡문근과 연결되어 발생한다. 절단면상 종양은 단단하고 때로 약간 위로 돌출하며 황백색과 회갈색이 섞여 있고 흔히 출혈과 괴사를 보인다. 종종 피막에 의해 둘러 싸여 있는 것 처럼 보이나 항상 주변으로 침윤이 있다. 현미경적으로 종양세포 덩어리가 혈관을 함유한 미세한 결체조직 격막에 의해 나뉘고 그 중심부가 괴사를 일으켜 포상형태로 보이며 Christopherson 등¹⁾은 이를 사구체 형태라고 기술하였다. 격막에 의해 싸인 한 단위안에 종양세포가 약 50개 정도 있으며 종양세포는 크고 원형 또는 다각형으로 크기나 모양이 다양하고 대개 1~2개의 소포성핵과 뚜렷한 핵소체를 갖는다. 세포질은 풍부하고 호산성이며 미세한 과립을 보인다. 핵분열은 아주 드물다. 이 종양의 약 22~80%에서 다른 종양에서는 볼 수 없는 디아스타제 저항성 Periodic acid Schiff 염색에 양성인 마름모나 막대모양의 결정형 구조들을 관찰할 수 있으며^{2,4)} 전자현미경적으로 약 46%에서 5 nm의 직경인 fiber가 10~15 nm의 주기로 평행하게 모여 막에 둘러싸인 격자모양의 결정체를 관찰할 수 있다²⁾.

이 종양의 조직학적 기원에 대해서는 계속 논란이 되고 있으며 크게 4가지 설이 있는데 과립세포종양설, 혈관레닌종양설, 부신경절 기원설과 근세포 기원설이다. 첫째로 과립세포종양은 현재 신경초세포 기원으로 여겨지고 있으며 Mathew⁵⁾는 포상 연부육종의 전자현미경적 검색에서 수초와 수초에 싸인 축삭돌기를 관찰함으로써 두 종양이 신경능 기원임을 제시하였으나 다른 저자들은 이런 소견을 볼 수 없었다고 하며 이 과립세포종양 기원설은 신빙성이 적은 것으로 간주되고 있다²⁾. 둘째로 혈관레닌종양설은 De Schryver-Kecsckemeti⁶⁾가 사구체근접종양(juxtaglomerular cells)의 레닌 양성 결정체와 포상 연부육종의 결정체를 비교하여 이 두 종양의 결정체의 염색성과 전자현미경적인 유사성과 함께 포상 연부육종이 면역형광법으로 renin에 양성임을 밝혀 이 종양이 사구체근접세포와 같이 화생된 동맥의 평활근세포에서 유래되었음을 주장하였으나 다른 연구자들은 이런 소견을 발견하지 못했고 renin의 과잉분비에 의한 증상이 없으며 혈장 renin치도 정상이어서 이 설도 신빙성이 없다⁷⁾. 셋째로 부신경절 기원설은 광학현미경상 이 종양세포가 소(nest)를 이루는 형태가 부신경절종의 zellballen 소견과 유사하고⁸⁾ 전자현미경적으로 진한 신경분비성 과립이 관찰되며^{9,10)} 면역조직화학적으로 종종 neuron specific enolase에 양성인 점¹¹⁾이 이 설을 뒷받침하였으나 임상적으로 호발하는 연령과 경과가 다르고 또 대개 이 종양이 발생하는 근육에는 부신경절이 없고 부신경절종이 Grimelius 염색에 양성인데 반해 이 종양은 음성이며 neuron specific enolase

에 음성인 경우가 있고 serotonin, leuencephalin에 음성인 점이 부신경절 기원에 부합되지 않는다¹⁰⁾. 또 부신경절종에는 광학현미경상 이 종양에서 특징적으로 관찰되는 결정체가 보이지 않고 전자현미경에서 결정체가 관찰된다는 보고는 있으나 결정체의 주기가 5~10 nm으로 이 종양의 10~15 nm과는 다르다³⁾. 네째로 가장 유력한 설은 근세포 기원설인데 이 종양이 발생하는 부위와 연령, 형태학적 소견이 근세포 기원일 가능성을 나타내고 최근 면역조직화학적 검사로 이 종양에서 desmin, muscle-specific actin, Z-protein, beta-enolase, creatine kinase의 MM isoenzyme을 검출한 여러 연구들과 전자현미경적으로 근세포의 actin에서 관찰되는 결정체의 주기가 이 종양과 유사하다는 발견들은 근세포 기원임을 강하게 제시한다^{12~16)}. 그러나 여러 저자들의 면역조직화학적 연구결과가 이와 다르게 잘 분화된 횡문근종양에서 항상 나타나는 myosin이나 myoglobin이 대부분 음성이며 전자현미경적으로 근사상체를 전혀 관찰할 수 없어서 근세포 기원에 대해 반론이 있다¹⁷⁾. Mukai 등¹⁸⁾은 횡문근의 포식을 연구하기 위해서는 동결절편조직으로 해야하는데 대개의 연구가 파라핀 포매조직을 이용해서 연구결과가 일정치 못하다고 하였다. Rosai 등¹⁷⁾은 면역형광 염색으로 횡문근으로의 분화를 주도하는 유전자인 MyoD1을 이 종양에서 광범위하게 많이 검출함으로써 근기원임을 밝혔고 이 MyoD1에 의해 전환된 비근세포에는 횡문근으로 충분히 표현되지 않도록 하는 세포내 조건이 있을 것으로 추정하였다.

그 외의 다른 설로 Auerbach 및 Brooks⁴⁾는 이 종양이 neuron specific enolase, desmin, myoglobin에 모두 음성이어서 부신경절이나 근세포 모두 이 종양의 기원이 아니라고 하였고, Lieberman 등²⁾은 이 종양의 결정체가 형성되는 과정이 외분비선의 선방세포의 과립형성과 유사하다고 하였다. Heller 등¹⁹⁾은 그들이 경험한 흉벽에 발생한 포상 연부육종이 neuron specific enolase와 glucagon에 양성이고 전자현미경으로 많은 신경분비성 과립을 관찰하고 신경내분비 기원의 가능성을 제시하였다. Yagihashi 등³⁾은 이 종양이 횡문근이 없는 장기에서도 발생할 수 있고 또 그들이 경험한 위에 발생한 포상 연부육종에서 면역조직화학적으로 methionine-enkephalin과 neuropeptide Y가 양성이고 간질방추세포가 S-100 단백질에 종종 양성이며 전자현미경으로 많은 진한 분비성 과립을 확인하고 이 종양이 심방 natri-uretic peptide를 분비하는 심방의 심근세포나 renin을 분비하는 사구체근접세포와 같이 내분비세포와 근세포의 특성을 동시에 갖고 있는 근내분비세포에서 유래된다고 하고 횡문근에서 발생한 경우와 그 기원이 다르다고 하였다. 이들 이전에도 여러 보고들이 이 종양에서 근세포 항원과 신경내분비성 항원의 검출 및 분비성 과립의 관찰을 보고하였고^{2,4,10,12,19)} 본 예에서도 면역

조직화학적 검사에서 vimentin, desmin과 함께 S-100단백, neuron specific enolase 및 renin에 모두 양성이어서 Yagihashi등³⁾이 주장하는 근내분비세포기원의 가능성이 있는 것으로 생각된다. 그러나 지금까지 보고된 포상 연부육종의 면역조직화학적 소견이 일정하지 않아서 이 종양이 근방추세포나 원시적인 횡문근세포, 근내분비세포, 신경내분비세포와 같이 서로 다른 세포에서 기원하여 같은 광학현미경적 소견을 보이는 종양이라는 견해도 있다¹⁹⁾. 따라서 이 종양의 조직학적 기원에 대해 지속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

저자들은 20세 남자의 대뇌에 전이하여 원발성 뇌종양의 진단하에 절제된 포상 연부육종 1예를 경험하여 그 임상적, 조직학적, 면역조직화학적 및 전자현미경적 소견을 간단한 문헌고찰과 함께 보고하였다.

참 고 문 헌

- 1) Christopherson WM, Foote FW Jr, Stewart FW. *Alveolar soft part sarcoma; structurally characteristic tumors of uncertain histogenesis. Cancer 1952; 5: 100-11.*
- 2) Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M, Erlandson RA, Chesa PG, Flehinger BY. *Alveolar soft part sarcoma: A clinico-pathologic study of half a century. Cancer 1989; 63: 1-13.*
- 3) Yagihashi S, Yagihashi N, Hase Y, Nagai K, Garcia AA. *Primary alveolar soft part sarcoma of stomach. Am J Surg Pathol 1991; 15(4): 399-406.*
- 4) Auerbach HE, Brooks JJ. *Alveolar soft part sarcoma: A clinico-pathologic and immunohistochemical study. Cancer 1987; 60: 66-73.*
- 5) Mathew T. *Evidence supporting neural crest origin of an alveolar soft part sarcoma: An ultrastructural study. Cancer 1982; 50: 507-14.*
- 6) De Schryver-Kecsckemeti K, Kraus P, Engleman W, Lacy PE. *Alveolar soft part sarcoma: A malignant angioangiosarcoma. Am J Surg Pathol 1982; 6: 5-18.*
- 7) Mukai M, Torikata C, Iri H, Kageyama K, Nakajima T, Ueno N, Hirose S, Murakami K. *Alveolar soft part sarcoma: A review on its histogenesis and further studies based on electron microscopy, immunohistochemistry and biochemistry. Am J Surg Pathol 1983; 7: 679-89.*
- 8) Welsh RA, Bray DM, Shipkey FH. *Histogenesis of alveolar soft part sarcoma. Cancer 1972; 29: 191-204.*
- 9) Unni KK, Soule E. *Alveolar soft part sarcoma: An electron microscopic study. Mayo Clin Proc 1975; 50: 591-7.*
- 10) Ekfors TO, Kalimo H, Rantakokko V, Latvala M, Parvinen M. *Alveolar soft part sarcoma: Report of two cases with some histochemical and ultrastructural observations. Cancer 1979; 43: 1672-7.*
- 11) Abeler V, Nesland JM. *Alveolar soft part sarcoma in the uterine cervix. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 1179-83.*
- 12) Miettinen M, Ekfors T. *Alveolar soft part sarcoma: Immunohistochemical evidence for muscle cell differentiation. Am J Clin Pathol 1990; 93: 32-8.*
- 13) Ordonez NG, Ro JY, Mackay B. *Alveolar soft part sarcoma. An ultrastructural and immunocytochemical investigation of its histogenesis. Cancer 1989; 63: 1721-36.*
- 14) Mukai M, Torikata C, Iri H, Mikata A, Hanaoka H, Kato K, Kageyama K. *Histogenesis of alveolar soft part sarcoma: An immunohistochemical and biochemical study. Am J Surg Pathol 1986; 10(3): 212-8.*
- 15) Mukai M, Torikata C, Iri H, Mikata A, Sakamoto T, Hanaoka H, Shinohara C, Baba N, Kanaya K, Kageyama K. *Alveolar soft part sarcoma: An elaboration of the three dimensional configuration of the crystalloids by digital image processing. Am J Pathol 1984; 116: 398-406.*
- 16) Fisher ER, Reibord H. *Electron microscopic evidence suggesting the myogenous derivation of the so-called alveolar soft part sarcoma. Cancer 1971; 27: 150-9.*
- 17) Rosai J, Dias P, Parham DM, Shapiro DN, Houghton P. *MyoD1 protein expression in alveolar soft part sarcoma as confirmatory evidence of its skeletal muscle nature. Am J Surg Pathol 1991; 15(10): 974-81.*
- 18) Mukai M, Torikata C, Shimoda T, Iri H. *Alveolar soft part sarcoma. Assessment of immunohistochemical demonstration of desmin using paraffin sections and frozen sections. Virchow Arch(A) 1989; 414: 503-9.*
- 19) Heller DS, Frydman CP, Gordon RE, Jagirdar J, Schwartz IS. *An unusual organoid tumor: alveolar soft part sarcoma or paraganglioma? Cancer 1991; 67: 1894-9.*