CASE REPORT

역분화성 지방육종의 골수 전이에 관한 증례

이현우¹, 김영훈², 이재현¹, 하혜림¹, 최한솔¹, 원하경¹, 장 현^{3,4}서울대학교병원 ¹내과, ²병리과, ³분당서울대학교병원 내과, ⁴국제성모병원 혈액종양내과

Involvement of the Bone Marrow by Dedifferentiated Liposarcoma: The First Case Report

Hyun Woo Lee¹, Younghoon Kim², Jae Hyun Lee¹, Hyerim Ha¹, Han-Sol Choi¹, Ha Kyeong Won¹, Hyun Chang^{3,4}Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Seoul National University Hospital, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁴Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, International St. Mary's Hospital, Incheon, Korea

We report on a first case of bone marrow metastasis by dedifferentiated liposarcoma. A 39-year-old male diagnosed with retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma underwent surgery and postoperative radiotherapy. In spite of radiotherapy, his whole-body positron emission tomography showed high uptake in multiple bone metastasis. With thrombocytopenia, bone scan suggested bone marrow involvement. After bone marrow biopsy, bone marrow metastasis by dedifferentiated liposarcoma was finally confirmed. He was administered with systemic chemotherapy with doxorubicin. But he died 3 months after chemotherapy due to disease progression. This case revealed that in a patient of unexplained cytopenia with dedifferentiated liposarcoma, bone marrow metastasis should be in consideration.

Keywords: Liposarcoma; Bone marrow; Neoplasm metastasis; Doxorubicin

서 론

지방육종은 가장 흔한 종류의 연부조직 육종으로 2013년도 세계보건기구에서는 조직학적으로 5가지 종류로 새롭게 분류하였고, 기존에 포함되었던 원형세포아형은 제외하면서 고분화, 역분화, 점액성, 다형성, 그리고 그 외 지방육종으로 분류하였다[1].

그중에서 역분화성 지방육종은 성인에서 발생하는 90%가 신생으로 알려져 있다. 후복막강에서 가장 많이 발생하고 그 외에 사지, 몸통 및 고환에서 발생하는데 무증상으로 서서히 자라기 때문에 진단 당시에는 이미 많이 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많았다[2]. 조직학적으로는 이상성을 보여 고분화 지방육종에서 비지방형 육종으로 이행하는 듯한 모습을 보이고, 그 사이에 다양한 형상과 분화도를 보이지만 일반적으로 대부분의 육종세포가 고분화 형태

를 보이는 것으로 알려져 있다[2,3]. 최근에는 세포의 형태학적 진단뿐만 아니라 mouse double minute 2 (MDM2), cyclin dependent kinases 4 (CDK4), sarcoma amplified sequence와, high mobility group protein AT hook 2 유전자의 증폭을 확인함으로써, 저분화 형태를 주로 보이는 역분화성 지방육종에서도 진단적 정확성을 높이는 데 도움이 되고 있다[4].

역분화성 지방육종의 전이율은 1-18% 정도로 다양하게 보고되고 있는데, 후복막강과 폐가 가장 흔한 것으로 알려져 있으나, 아직까지 국내를 비롯하여 국외에서도 골수에 전이가 있는 예는 보고된 바가 없었다. 본 증례는 후복막에 발생한 원발성 역분화성 지방육종으로 진단받은 환자에서 골수에 전이를 확인한 1례로, 최근에 저자들이 경험하여 보고하게 되었다.

Correspondence to: Hyun Chang

Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7071, Fax: +82-31-787-4052, Email: mobitz@hanmail.net

Received: Aug. 14, 2014 / Accepted after revision: Oct. 1, 2014

© 2014 Soonchunhyang Medical Research Institute

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/>).

Fig. 1. (A) Abdominal computed tomography revealed a large mass in the left posterior pararenal space abutting the left abdominal wall and left psoas muscle but without definite invasion. (B) Abdominal magnetic resonance imaging revealed a retroperitoneal sarcomatous tumor arising from the left infrarenal retroperitoneum.

Fig. 2. Sectioning revealed that the tumor mass had a multinodular light gray solid cut surface with multifocal necrosis and cysts as well as a circumferential demarcation by a thin capsule. No tumor invasion into the capsule was observed.

증 례

39세 남자가 좌측 옆구리의 종괴와 복부통증으로 내원하였다. 이전 특이 과거력은 없었다. 가족력에서는 그의 아버지가 당뇨를 가지고 있었고, 어머니는 유방암을 진단받았다.

복부 컴퓨터단층촬영에서 왼쪽 콩팥 후방 및 하방의 후복막강에서 발생한 것으로 보이는 비교적 깨끗한 변연의 14.1 cm 크기의 종괴가 확인되었다. 복부 자기공명영상에서는 T1 강조영상에서 저신호강도를 보였고, T2 강조영상에서는 비균질성 신호강도를 보여 육종성 종괴의 가능성이 높아 보였다(Fig. 1).

환자는 진단과 함께 근치적 절제를 위해 탐색개복술을 시행 받았다. 수술소견에서는 종괴가 피막으로 잘 싸여 있으면서 주변으로의 침윤이 육안적으로 보이지 않고 있어 수술적으로 종괴를 전부 절제하였다. 종괴의 크기는 17×16×7 cm로 무게는 960 g이었다. 떼어낸 종괴를 육안적으로 보았을 때 다결절성으로 얇은 피막에 싸여 있었다. 단면을 잘라보았을 때 밝은 회색으로 매우 단단하였고, 단면의 30%에서는 괴사와 출혈소견이 있었으며 부분적으로 낭종도 동반되었다(Fig. 2).

광학현미경소견에서는 Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer 가이드라인에 따라서, 병기는 pT2bN0이고 분화도는 grade 3이었다. 분화가 좋은 지방육종의 모습을 보이는 부분과 분화가 나쁜 부분이 혼재하면서 지방형성 세포형태를 보였는데, 육안소견과는 달리 절제 면에 종양세포가 침윤해있었다. 면역조직화학검사에서는 모든 종양세포에서 CDK4와 p16이 양성소견을 보였고, 30%의 종양세포에서 MDM2에 양성소견을 보였다(Fig. 3). 이러한 소견을 바탕으로 역분화성 지방육종을 진단하였다.

완전절제가 되지 않아 국소재발의 위험성이 높았기 때문에 보조적 방사선요법을 30회 계획하여 수술 7주 후부터 시작하였지만 13회(26 Gy) 치료 이후 전신상태가 악화되고 식사량이 감소하면서 더는 치료를 하지 못했다.

방사선치료 중단 1주 후에 환자는 굉장히 심한 전신 위약감과 허리통증으로 응급실에 내원하였다. 검진에서 점상 출혈을 보이지는 않았으나 전체 혈구계산검사에서는 혈소판이 50,000/μL이었고, 말초혈액파마른 표본에서는 혈소판감소증과 변형적 혈구증가증이 보였으나 파종혈관 내 응고는 보이지 않았다. 혈청화학검사에서 고

Fig. 3. Histopathological analysis revealed (A) transition from a well-differentiated lipomatous sarcoma to a non-lipomatous sarcoma (H&E, $\times 200$); (B) cyclin dependent kinases 4 positive ($\times 100$); (C) p16 positive ($\times 100$); and (D) mouse double minute 2 positive ($\times 100$) in 30% of the tumor cells.

Fig. 4. Most of the bone marrow space was infiltrated by large tumor cells. Erythropoietic cells and granulopoietic cells were scarcely observed. Megakaryocytes were not observed. (A) H&E, $\times 400$. (B) H&E, $\times 1,000$.

칼슘혈증으로 이온화 칼슘이 2.1 mg/dL였으며, 급성신손상으로 혈액요소질소가 56 mg/dL, 혈청크레아티닌이 2.7 mg/dL였다. 자기공명영상과 양전자방출단층촬영에서는 척추, 양측 골반뼈, 갈비뼈와 복장뼈에 다수의 전이성 병변이 확인되었다. 골스캔에서는 양측 상지와 하지의 관절 주위로 대칭적인 섭취증가소견을 보였으며, 이는 골수침범을 시사하였다. 이에 골수생검을 시행하였고, 다형성의 지방형성형태를 보이는 세포들이 확인되었으며 CDK4, p16 및 MDM2 양성으로 역분화성 지방육종의 전이에 합당한 소견이었다 (Fig. 4).

환자는 독소루비신 단독으로 3주 간격의 항암화학요법을 시작하였다. 4주기까지 시행 후 고칼슘혈증이 악화되고 복수가 늘기 시작하였으며, 컴퓨터단층촬영에서는 뼈와 간, 복막으로 이전에 비해 전이성병변이 더 늘어나면서 골수전이의 진단 후 3개월 만에 환자는 사망하였다.

고 찰

Krishnan 등[5]은 골수에 침범한 비혈액암성 전이 111건을 리뷰하였고 흔한 빈도 순서대로 나열하였을 때, 유방암, 신경모세포종, 폐암, 횡문근육종, 유잉육종, 전립선암, 그리고 위장관암의 순서였다. 지방육종 전체를 대상으로 이전 증례들을 리뷰해보았을 때 골수로 전이되는 경우는 매우 드물었는데, 확인된 모든 증례에서 말초혈액검사에 이상이 생겼고, 잠재적인 전이를 의심해 골수생검을 시행하여 골수침범을 확인하였다[6-8]. 그 중 점액성 지방육종의 1예는 carminomycin 항암치료 후 부분관해를 보였지만[6], 다른 원형세포성 및 다형성 지방육종들은 골수전이의 첫 발현 후 2-3주 내에 사망하였다[7,8]. 본 증례의 환자는 역분화성 지방육종에 의한 골수침범을 보였으며 이는 이전에는 보고된 적이 없었던 증례로 골수전이의 진단 후 3개월 만에 사망하였다. 이전의 증례와 본 증례를 고려하였을 때 지방육종에서 골수전이는 나쁜 예후인자로 생각되며, 역분화성 지방육종에서 말초혈액퍼파른표본검사에 이상소견이 있을 경우 골수생검까지도 필요하다.

National Comprehensive Cancer Network 가이드라인은 연부조직육종 전체에 대하여 치료방향을 제시하고 있으나, 아직까지는 역분화성 지방육종의 치료에 대한 가이드라인이 명확하게 정해져 있지는 않다. 다만 부분적인 연구는 이전부터 있어왔다. 수술 부위

에서의 재발률이 27-41%로 완전절제가 예후에 중요하고[2,3], 재발을 한 경우에는 항암치료가 생존기간에 이득이 있으며 중앙생존기간은 13.9개월이었다[9]. 역분화성 지방육종은 고분화성 지방육종에 비해 재발률과 전이율이 높아 상대적으로 예후는 나쁘다고 알려져 있다[10].

골수황폐증에 의한 골수기능저하는 지방육종 환자의 생존과 연관되어 중요하게 고려해야 할 사항이다[7,8]. 본 증례 환자는 골수기능저하를 최소화하기 위해 독소루비신 단독으로 항암치료를 시행하였는데, 결국 충분히 역분화성 지방육종의 전이 병변에 대해 치료하지 못했다. 지방육종의 골수전이에 있어서 다른 새로운 접근방식의 치료가 필요할 것으로 생각되는 바이다.

REFERENCES

1. Antinori A, Antonacci V, Magistrelli P. Giant retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg* 2002;184:56-7.
2. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997;21:271-81.
3. McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma: clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1213-23.
4. Liao JY, Lee JC, Wu CT, Kuo KT, Huang HY, Liang CW. Dedifferentiated liposarcoma with homologous lipoblastic differentiation: expanding the spectrum to include low-grade tumours. *Histopathology* 2013;62:702-10.
5. Krishnan C, George TI, Arber DA. Bone marrow metastases: a survey of nonhematologic metastases with immunohistochemical study of metastatic carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007;15:1-7.
6. Bramwell VH, Little MB, Chang J, Crowther D. Bone marrow involvement in adult soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18:1099-106.
7. Hosenpud JD, Thorning D, Greenberg G. Liposarcoma metastatic to bone marrow presenting as myelophthytic anemia: a case report. *Cancer* 1980;45:345-8.
8. Darvishian F, Brody JP, Hajdu SI. Liposarcoma in the bone marrow: a terminal event. *Ann Clin Lab Sci* 2001;31:402-4.
9. Italiano A, Toulmonde M, Cioffi A, Penel N, Isambert N, Bompas E, et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol* 2012;23:1601-7.
10. Kim ES, Jang SH, Park HC, Jung EH, Moon GB. Dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *Cancer Res Treat* 2010;42:57-60.