

CASE REPORT

다발성 전이를 동반한 후복막강 악성 혈관주위상피모양세포종양 1예

오혜원^{1,3}, 김태효^{1,3}, 차라리^{1,3}, 김나영^{1,3}, 김현진^{1,3}, 정운태^{1,3}, 이옥재^{1,3}, 이정희^{2,3}

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 병리학교실², 건강과학원³

A Case of Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumor of the Retroperitoneum with Multiple Metastases

Hye Won Oh^{1,3}, Tae Hyo Kim^{1,3}, Ra Ri Cha^{1,3}, Na Young Kim^{1,3}, Hyun Jin Kim^{1,3}, Woon Tae Jung^{1,3}, Ok Jae Lee^{1,3} and Jeong Hee Lee^{2,3}

Departments of Internal Medicine¹ and Pathology², Institute of Health³, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) are unusual mesenchymal neoplasms composed of histologically and immunohistochemically distinct perivascular epithelioid cells (PECs). Although PEComas have the potential to behave in a malignant fashion, malignant PEComas arising from the retroperitoneum are extremely rare. A 68-year-old woman presented with a painful palpable mass in her left upper abdomen. Computed tomography of the abdomen showed a 9 cm sized heterogeneous mass in left para-aortic space and multiple hypervascular nodules in the liver. ¹⁸F-fludeoxyglucose-PET/CT showed multifocal hypermetabolic lesions in retroperitoneum, liver, and skeletal bones. Percutaneous needle biopsies were done on the retroperitoneal and hepatic mass. Both specimens were positive for human melanoma black-45 (HMB-45) on histological and immunohistochemical staining which was compatible with PEComas. Herein, we report a rare case of retroperitoneal PEComa with multiple metastases involving liver and bone at initial diagnosis that exhibited aggressive behavior and resulted in a devastating prognosis. (Korean J Gastroenterol 2014;64:302-306)

Key Words: Perivascular epithelioid cell tumor; Metastasis; Retroperitoneal; Liver; Bone

서론

혈관주위상피모양세포종양(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)은 중간엽에서 발생하는 종양으로 평활근 및 멜라닌 세포의 분화를 동시에 보이는 종양이며, 병리조직학적으로 혈관주위상피모양세포가 존재하고 면역조직화학염색에서 근육 멜라닌 세포 표지자에 양성인 것이 특징이다.¹⁻³

혈관주위상피모양세포종양은 신장, 폐, 췌장, 자궁, 방광, 전립선, 간, 장간막, 위장관, 후복막강 등 대부분의 장기에서 발생할 수 있는데, 특히 후복막강에 발생한 악성 혈관주위상피모양세포종양은 매우 드물어 국내에서는 아직 보고된 바 없다.^{4,5}

저자들은 후복막강 종괴로 내원한 68세 여자에서 진단 당시 이미 간과 뼈에 다발성 전이를 동반한 후복막강 악성 혈관주위상피모양세포종양 1예를 국내에서 처음 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

68세 여자가 내원 2개월 전부터 좌상복부에 동통을 동반한 큰 종괴가 있어 내원하였다. 과거력에서 9년 전 유두상 갑상선암으로 갑상선 전절제술을 시행받았으며 가족력과 사회력에서는 특이사항은 없었다.

Received February 7, 2014. Revised March 17, 2014. Accepted March 18, 2014.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김태효, 660-702, 진주시 강남로 79, 경상대학교병원 내과

Correspondence to: Tae Hyo Kim, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, 79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea. Tel: +82-55-750-8726, Fax: +82-55-755-9078, E-mail: kimthy@medimail.co.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

내원 당시 만성 병색이었으나 의식은 명료하였고, 신체활동력징후는 혈압은 120/90 mmHg, 맥박수는 분당 68회, 호흡수는 분당 14회, 체온은 36.7°C였다. 신체검사상 좌측 상복부에 손바닥 크기의 고정되고 단단한 종괴가 촉지되었으며, 압통은 있었으나 반발통은 없었다. 검사실 소견에서 백혈구 9,400/mm³, 혈색소 12.5 g/dL, 헤마토크리트 37%, 혈소판 281,000/mm³였다. 생화학검사상에서 혈액요소질소 18.2 mg/dL, 크레아티닌 0.63 mg/dL, 총 단백질 6.8 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 총 빌리루빈 1.27 mg/dL, AST/ALT 20/18 IU/L, LDH 424 U/L, HBsAg 음성, anti-HBs 양성, anti-HCV 음성, anti-HIV 음성이었고, 혈청내 종양표지자 검사에서 AFP 1.71 ng/mL, CEA 1.19 ng/mL, CA 19-9 2.95 U/mL, CA 125 13.77 U/mL였다. 복부 초음파와 전산화단층촬영에서 좌측 복부 대동맥과 요근, 신장, 요관, 신동맥과 신정맥에 인접하여 비균질한 조영증강을 보이는 약 9 cm 종괴가 관찰되었다. 또한 간양엽에 높은 조영증강을 보이는 다발성 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). ¹⁸F-fludeoxyglucose (¹⁸F-FDG)-PET/CT 전신 스캔에서는 좌

측 복부 대동맥 주변과 간 뿐만 아니라 5번 흉추의 왼쪽 횡돌기, 2번 및 3번 요추 체부, 4번 요추 왼쪽 추궁관, 왼쪽 장골에도 ¹⁸F-FDG 섭취 증가 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

간 및 뼈에 다발성 전이를 동반한 악성 후복막강 종양 또는 유두상 갑상선암의 재발로 인한 후복막강, 간 및 뼈전이를 의심하고 입원 2일째 초음파 유도하에 후복막강과 간 종괴에 합병증 없이 경피적 조직생검을 시행하였다. 후복막강과 간 종괴의 조직병리 검사에서 동일하게 과립형 호산구세포질로 구성된 다양한 모양의 상피모양세포들이 둥지를 형성하고 있었고, 유사분열지수는 2/10 HPF였으며 중등도의 핵 이형성이 관찰되었다(Fig. 3A). 그리고 면역조직화학염색에서 cytokeratin 음성, vimentin 음성, CD56 음성, S-100 protein 음성, human melanoma black-45 (HMB-45) 양성, CD117 (c-KIT) 음성, inhibin 음성, D2-40 음성, smooth muscle actin 음성을 보여 혈관주위상피모양세포종양으로 진단되었다(Fig. 3B-D). 진단 후 환자에게 항암치료를 권유하였으나 거절하고 지내다 2개월 후 사망하였다.

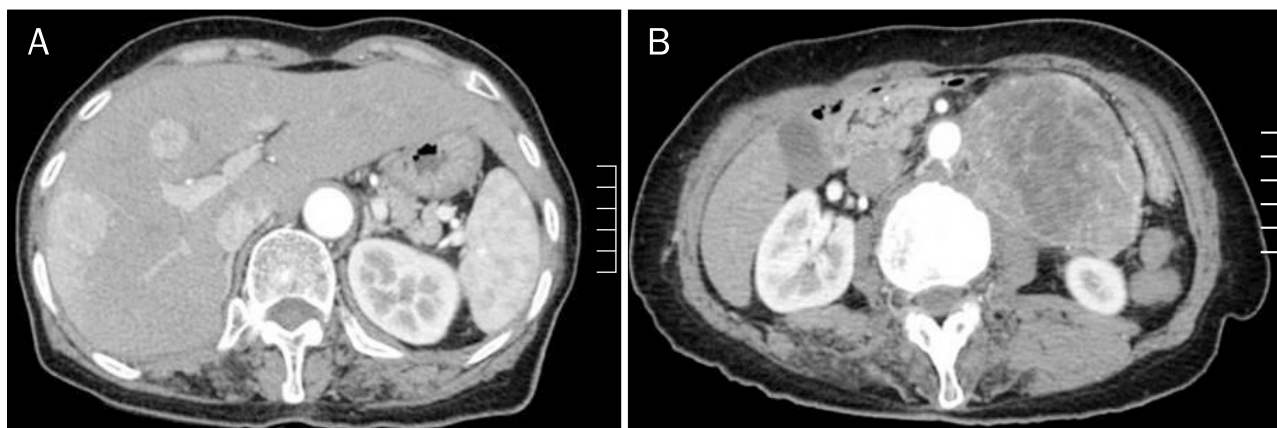


Fig. 1. Abdominal enhanced computer tomography shows multiple hypervascular nodules in the liver (A) and 9 cm sized heterogenous enhancing mass in left para-aortic space (B).

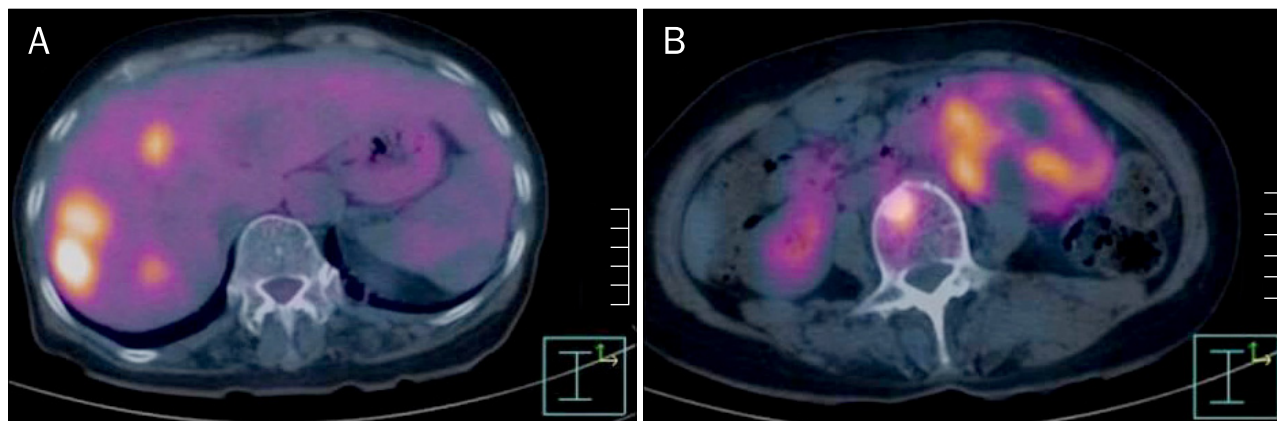


Fig. 2. PET/CT scan shows ¹⁸F-fludeoxyglucose hot uptakes in the liver (A) and left para-aortic space mass (B).

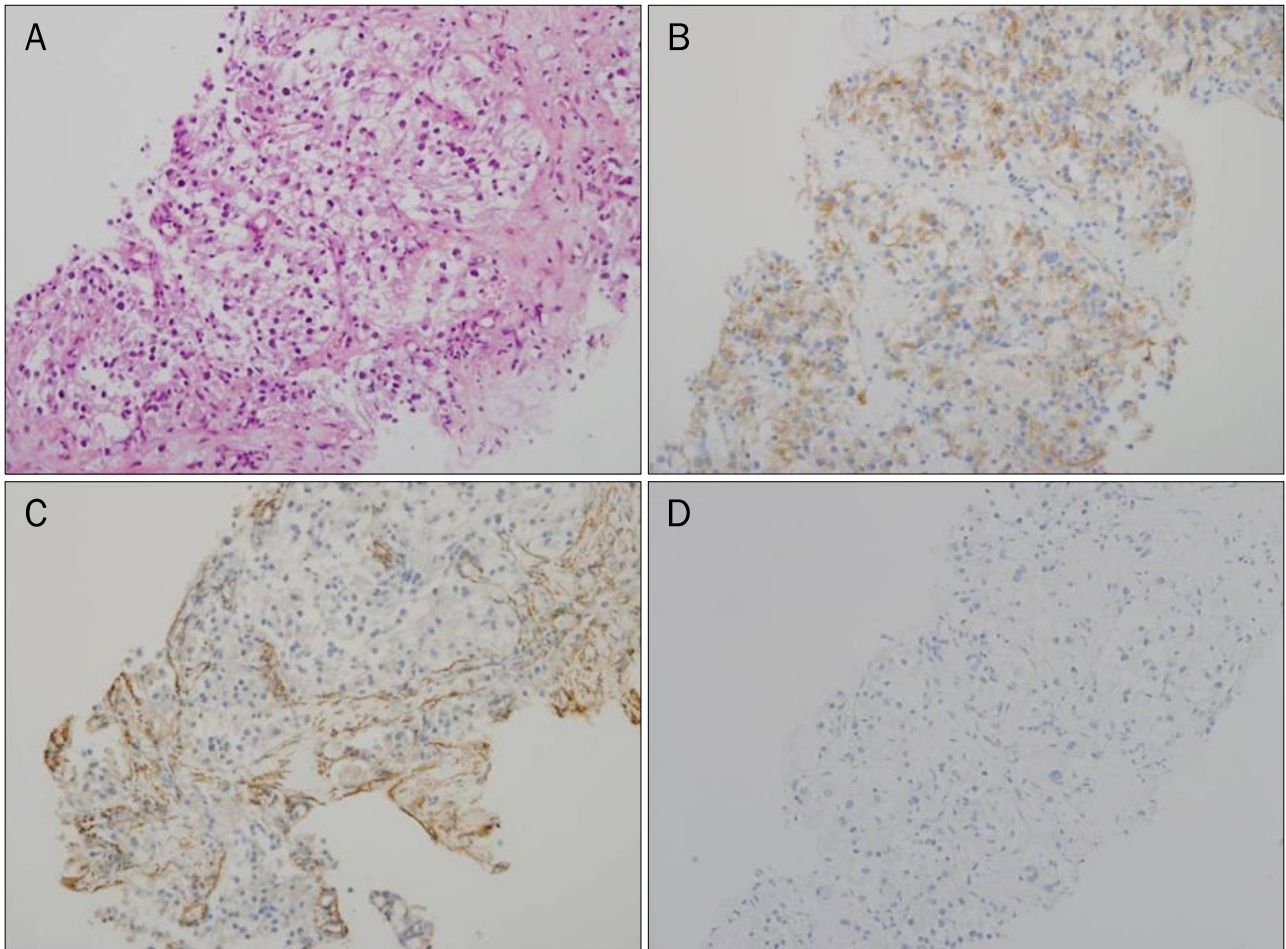


Fig. 3. (A) The tumor shows nested epithelioid tumor cells with round nucleus and granular eosinophilic or clear cytoplasm (H&E, $\times 200$). The tumor cells are positive for HMB-45 (B, $\times 200$), but negative for smooth muscle actin (C, $\times 200$) and S-100 (D, $\times 200$).

고 찰

1992년 Bonetti 등¹이 혈관주위상피모양세포종양이라는 용어를 처음으로 사용한 이후 지금은 발생 위치에 관계없이 혈관근육지방종(angiomylipoma), 림프관근종증(lymphangioleiomyomatosis), 폐의 clear cell "sugar" tumor를 포함하는 중간엽 종양의 한 범주에 속하는 종양이다.^{2,6} 혈관주위상피모양세포종양은 공통적으로 투명세포질 또는 호산구세포질을 가진 혈관 주위에 분포한 다양한 모양의 상피모양세포로 이루어져 있고 세포 내부에 과립물질이 존재하며 면역조직화학염색에서 smooth muscle actin 및 HMB-45 (gp100 protein) 같은 melanocytic marker에 양성 반응을 보인다.^{1,7} HMB-45와 Melan-A는 혈관주위상피모양세포의 가장 민감한 melanocytic marker이다.

이처럼 혈관주위상피모양세포종양은 병리조직 및 면역조직화학염색으로 진단하는 드문 종양으로서 자연사나 예후에 대해서 알려진 바가 별로 없으나 대부분 양성종양으로서 완전

한 수술적 절제가 이루어진 후에는 재발을 하지 않는 것으로 알려져 있다. 하지만 국소적인 침습적 재발 또는 전이를 보이는 악성종양도 드물게 발견된다. Folpe 등^{3,4}이 제안한 악성을 시사하는 소견으로는 종양의 크기(직경 > 5 cm), 침윤성 성장 경향, 높은 세포밀도 및 높은 핵분화도, 높은 유사분열 정도(고배율상 $> 1/50$), 조직학적 괴사, 혈관침범으로 이중 2개 이상이 해당되면 악성으로 분류한다(Table 1). 현재까지 후복막강에서 발견된 악성 혈관주위상피모양세포종양은 매우 드물며 특히 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. Table 2에서는 현재까지 국외문헌에 보고된 후복막강에 발생한 악성 혈관주위상피모양세포종양의 8개 증례들을 정리하여 특성을 살펴보았다.⁸⁻¹⁵

Table 2의 8예들은 대부분 여성이고, 흔히 우연히 발견되는 양성 혈관주위상피모양세포종양과 달리 복통, 요통, 복부 압박감, 촉진되는 종괴 등의 증상이 대부분 있었다. 일차치료로 모든 예에서 수술적 절제를 시행하였고, 1예¹¹를 제외한 모든 예에서 재발하였다. 재발하지 않은 1예도 추적기간이 짧아 이후 재발하였을 가능성도 배제하기 어렵다. 또한, 2예^{8,12}

Table 1. Proposed Classification of Perivascular Epithelioid Cell Tumors by Folpe et al.^{3,4}

Risk features	Risk category
Size > 5 cm	Benign; <2 high risk features and size < 5 cm
Infiltrative growth pattern	Uncertain malignant potential; size > 5 cm with no other high risk features
High nuclear grade and cellularity	or nuclear pleomorphism/multinucleated giant cells only
Mitotic rate > 1/50 HPF	Malignant; 2 or more high risk features
Necrosis	
Vascular invasion	

Table 2. Summary of Previously Reported Cases of Malignant Retroperitoneal Perivascular Epithelioid Cell Tumors

Author (year)	Age (yr) /sex	Presenting symptoms	Size (cm)	Location of tumor	Metastasis at initial diagnosis	Treatment	Outcome
Yokoo et al. (2000) ⁸	38/F	Lumbar pain	30	Near the left kidney	Regional lymph node	Surgery, CTx, RT	Peritoneum metastasis after 1 year; dead after 4 years
Lau et al. (2003) ⁹	29/M	Dyspepsia	20	Near the splenic flexure	None	Surgery	Liver metastases after 9 years; thymus and lung metastases after 17 years
Gupta et al. (2007) ¹⁰	80/F	Abdominal pain	15	Abutting left kidney	Liver	Surgery	Bone metastasis after 1 year
Lans et al. (2009) ¹¹	28/F	LLQ pain	15	Posterior to the left broad ligament	None	Surgery	NED at 1 year
Subbiah et al. (2010) ¹²	58/F	RUQ mass	17	Above the right kidney	None	Surgery, adjuvant CTx	Liver metastasis after 2 years
de León et al. (2010) ¹³	38/F	Abdominal pain	7	Near the renal hilum	None	Surgery	Dead after 18 months
Wagner et al. (2010) ¹⁴	65/M	Not available	20	Not available	Peritoneal seeding	Surgery	Recur after 3 months
Wu et al. (2013) ¹⁵	55/F	RLQ discomfort	7.5	Front of the right psoas muscle	None	Surgery	Liver metastasis after 7 months

CTx, chemotherapy; RT, radiation therapy; LLQ, left lower quadrant; RUQ, right upper quadrant; RLQ, right lower quadrant; NED, no evidence of disease.

에서 수술 후 화학요법을 추가로 시행하였지만 결국 1-2년 내에 재발하였다. 일반적으로 악성 혈관주위상피모양세포종양에서 평균 약 71%에서 주위 장기로의 전이, 침범 등의 공격적인 성향을 보인다고 보고된 바 있으나, 후복막강의 악성 혈관주위상피모양세포종양은 상대적으로는 드물게 발생하지만 더 높은 침습성과 불량한 예후를 가짐을 확인하였다.⁸⁻¹⁵ 이번 증례도 이미 진단 당시 후복막강으로부터 간과 뼈로 다발성 전이를 하는 매우 공격적인 성향의 악성 혈관주위상피모양세포종양으로 수술에 의한 종괴의 완전 제거가 불가능하였으며 항암치료 없이 단지 보존적인 치료 중 조기 사망하여 아주 나쁜 예후를 보였다.

악성 혈관주위상피모양세포종양의 치료로 광범위한 수술적 절제 외에 mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) 억제제인 sirolimus로 치료한 사례 및 sirolimus에 반응이 없는 환자에서 everolimus 또는 doxorubicin과 ifosfamide로 항암치료를 시도한 사례가 보고되고 있으나, 혈관주위상피모양세포종양이 일반적으로 드물어 아직 수술적 치료 외 항암치료 또는 방사선치료의 효능을 평가하기 매우

어려우므로 현재까지 치료기준이 확립되어 있지 않다.^{14,16-18} 따라서 혈관주위상피모양세포종양의 발생과 관련된 분자생물학적 기전과 유전적 요인에 대한 추후 연구를 토대로 종양의 악성도 평가 기준 및 수술적 절제와 더불어 항암 또는 방사선 치료의 치료기준의 새로운 정립이 꼭 필요하다.

결론으로 혈관주위상피모양세포종양은 중간엽에서 기원하는 드문 종양으로, 후 복막강에서 특히 악성으로 발생하는 경우는 매우 드물고 예후가 매우 나쁘다는 것을 국외 보고와 이번 증례로 확인할 수 있었다. 따라서 후복막강에 발생한 혈관주위상피모양세포종양에 대해 수술이 가능하여 근치적 절제술을 하더라도 악성으로 판정된 경우에는 재발과 전이가 매우 흔하여 보다 적극적인 추적관찰 및 치료가 필요할 것으로 생각된다. 향후 악성 혈관주위상피모양세포종양에 대한 보다 많은 경험보고와 발병원인 및 치료에 대한 연구가 더 필요할 것이다.

REFERENCES

- Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Zamboni G. PEC and sugar. *Am J Surg Pathol* 1992;16:307-308.

2. Pea M, Martignoni G, Zamboni G, Bonetti F. Perivascular epithelioid cell. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1149-1153.
3. Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum Pathol* 2010;41:1-15.
4. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1558-1575.
5. Hornick JL, Fletcher CD. Sclerosing PEComa: clinicopathologic analysis of a distinctive variant with a predilection for the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* 2008;32:493-501.
6. Ruco LP, Pillozzi E, Wedard BM, et al. Epithelioid lymphangioleiomyomatosis-like tumour of the uterus in a patient without tuberous sclerosis: a lesion mimicking epithelioid leiomyosarcoma. *Histopathology* 1998;33:91-93.
7. Hornick JL, Fletcher CD. PEComa: what do we know so far? *Histopathology* 2006;48:75-82.
8. Yokoo H, Isoda K, Nakazato Y, et al. Retroperitoneal epithelioid angiomyolipoma leading to fatal outcome. *Pathol Int* 2000;50:649-654.
9. Lau SK, Marchevsky AM, McKenna RJ Jr, Luthringer DJ. Malignant monotypic epithelioid angiomyolipoma of the retroperitoneum. *Int J Surg Pathol* 2003;11:223-228.
10. Gupta C, Malani AK, Gupta V, Singh J, Ammar H. Metastatic retroperitoneal epithelioid angiomyolipoma. *J Clin Pathol* 2007;60:428-431.
11. Lans TE, van Ramshorst GH, Hermans JJ, den Bakker MA, Tran TC, Kazemier G. Perivascular epithelioid cell tumor of the retroperitoneum in a young woman resulting in an abdominal chyloma. *J Gastrointest Surg* 2009;13:389-392.
12. Subbiah V, Trent JC, Kurzrock R. Resistance to mammalian target of rapamycin inhibitor therapy in perivascular epithelioid cell tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:e415.
13. de León DC, Pérez-Montiel D, Bandera A, Villegas C, Gonzalez-Conde E, Vilchis JC. Perivascular epithelioid cell tumor of abdominal origin. *Ann Diagn Pathol* 2010;14:173-177.
14. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:835-840.
15. Wu JH, Zhou JL, Cui Y, Jing QP, Shang L, Zhang JZ. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the retroperitoneum. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2251-2256.
16. Scheppach W, Reissmann N, Sprinz T, Schippers E, Schoettker B, Mueller JG. PEComa of the colon resistant to sirolimus but responsive to doxorubicin/ifosfamide. *World J Gastroenterol* 2013;19:1657-1660.
17. Koenig AM, Quaas A, Ries T, et al. Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the retroperitoneum - a rare tumor with uncertain malignant behaviour: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:62.
18. Gennatas C, Michalaki V, Kairi PV, Kondi-Paphiti A, Voros D. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor. *World J Surg Oncol* 2012;10:181.