

복부 결합조직형성 소원형세포종양(Desmoplastic Small Round Cell Tumor, DSRCT)의 임상병리학적 특성 및 임상결과

영남대학교 의과대학 외과학교실, ¹내과학교실

김소현 · 정상훈 · 김민경¹ · 이경희¹ · 김재황

Clinicopathologic Features and Clinical Outcomes of Desmoplastic Small Round Cell Tumors in Abdomen

So Hyun Kim, M.D., Sang Hun Jung, M.D., Min-Kyoung Kim, M.D.¹,
Kyung-Hee Lee, M.D.¹, Jae Hwang Kim, M.D.

Departments of Surgery and ¹Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare malignant tumor that occurs mainly in the abdominal cavity and has a tendency to occur in young males. But it occurs in other primary sites including the central nerve system, lung, kidney and soft tissue like bone. Major symptoms include abdominal palpable mass, abdominal pain and distention. Useful studies for diagnosis are radiographic study including computerized tomogram and percutaneous pathologic study. DSRCT is an aggressive malignant neoplasm and its prognosis is poor. The overall survival at three years is about 30%. This report describes 5 cases of DSRCT since 2002. The median age of patients was 35 years. All patients are men that presented abdominal pain and abdominal mass. 3 patients underwent surgical resection of tumor and 4 patients received chemotherapy. The survival time of 2 expired patients was 39 and 28 months, individually. And the follow-up period of survival patients is 23~31 months. (J Korean Surg Soc 2011;80:151-156)

Key Words: Desmoplastic small round cell tumor, Abdominal cavity, Prognosis

중심 단어: 결합조직형성 소원형세포종양, 복강, 예후

서 론

결합조직형성 소원형세포종양(Desmoplastic small round cell tumor, DSRCT)은 1989년 Gerald과 Rosai에 의해 처음 보고된 드문 악성종양으로 주로 복부 내에 발생하는 매우 침습성이 강한 종양으로 알려져 있다.(1) 젊은 남자에서 주

로 발생하며 대부분 복강 및 골반강 내 큰 종양을 형성하지만 그 외 두피와 같은 연부조직에서도 발생하는 경우가 있다.(2) 그러나 아직 발생 조직의 기원에 대해서는 논란 중이며 복부내의 복막조직에서 주로 발생하는 것으로 보고되고 있고, 조직검사에 의해 결합조직의 형성을 보이는 기질과 작고 둥근 종양세포가 보이고 상피 표지자와 중간엽 표지자가 동시에 발현되는 특징을 보인다.(2) DSRCT는 종양이 다발성이고 인접장기로의 침습이 심해 근치절제가 매우 어려우며 또한 병의 진행이 빠르다. 항암요법 및 방사선요법 등이 시도되지만 예후가 매우 불량하다고 보고된다.(3,4)

저자들은 복부 내에 발생한 DSRCT 5예의 임상병리학적 특성과 경과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

책임저자: 김재황, 대구시 남구 대명5동 317-1번지
☎ 705-717, 영남대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-620-4032, 3580, Fax: 053-624-1213
E-mail: jhkings@ynu.ac.kr

접수일 : 2010년 10월 13일, 게재승인일 : 2011년 1월 4일
본 논문의 요지는 2009년 대한외과학회 추계학술대회에서 포스터 전시됨.

증 례

1) Case 1

57세 남자가 상복부 통증으로 복부 컴퓨터단층촬영에서 우상복부 종괴가 확인되었다. B형 간염 보균자로 기타 특이 과거력은 없었다. 초음파 유도하 경피적 생검을 시행한 후 병리조직검사에서 DSRCT로 진단되었다. 우상복부 종괴 제거를 위해 수술이 시행되었다. 수술소견에서 14×15 cm 크기의 종양이 간만곡아래 위치하였으며 간이나 대장이 원발부위라기 보다 대장주위의 복막에서 발생한 것으로 여겨지는 종괴로 우반결장절제술을 포함한 종양 제거술 시행했다. 추가적으로 골반강 내 복막에 2 cm 크기의 전이성 종괴가 발견되어 제거하였다. 수술 후 상기 진단이 다시 최종 확인되었다. 술 후 항암치료는 환자가 거부해 시행되지 않았다. 6개월 후 추적 복부 컴퓨터촬영에서 다발성 복강내 종괴가 관찰되었으며, 1년 뒤 종괴는 더 진행되었다. 이후에도 복수와 간 등의 타장기로 전이는 없이 복막에서 다발성으로 나타나고 커지는 소견으로 진행되었으며 진단 후 39개월째 종양의 진행과 식도정맥류 출혈로 사망하였다.

2) Case 2

24세 남자가 하복부 통증으로 시행한 복부컴퓨터단층촬영에서 골반강에 12×12 cm 크기의 소엽성의 저음영 종양이 확인되었다(Fig. 1A). 과거력상 특이사항이 없었으며 추가적인 병리학적 진단 없이 수술적 제거를 시행하였다. 수술소견에서 복강 내 다량의 복수가 있었으며 대망에서 발생한 것으로 보이는 종괴로 비교적 경계가 명확했다. 소장이나 대장에는 특이소견이 없었으며 골반강 내 복막으로 복막 전이된 소견을 보여 대망절제를 포함한 종괴제거와 골반강 복막제거를 시행했다. 수술 후 병리조직검사와 면역조직화학검사에서 Neuron-specific enolase (NSE), Epithelial membrane antigen (EMA)에 양성반응을 보였고, Cytokeratin AE1/AE3, Desmin, Vimentin에서 부분적인 양성반응을 보여 DSRCT로 진단되었다. 술 후 타병원으로 전원되었으며 Vincristine, Adriamycin, Cyclophosphamide, Mesna, Ifosfamide, Etoposide (VAC/IE) 항암요법을 6차 시행되었으나 종양의 진행이 관찰되었다. 이후 다시 진행성 종양에 대한 추가 종양절제술과 수술 후 paclitaxel/cisplatin 항암요법이 3차례 시행되었으나 종양이 계속 진행되었고 항암요법의 부작용으로 진단 28개월째 사망했다.

3) Case 3

37세 남자가 상복부 통증과 복부 종괴로 내원했다. 최초 타병원에서 복강내 종괴로 경피적 조직생검 시행 후 악성 종양 의심되어 전원 되었다. 컴퓨터단층촬영에서 우상복부의 근위부 횡행결장 부근에 고형성 종괴가 발견되었으나 대장내시경 검사에 특이 소견은 없었다. 종괴 제거를 위한 수술이 시행되었다. 수술 소견에서 중등도 혈액성 액체가 복강내에 고여 있어 이전 조직검사에 의한 종괴의 파열이 의심되었다. 상복부 종괴는 근위부 횡행결장 주위 대망에서 발생한 것으로 보였으며 대장부분절제와 대망절제술 그리고 복강내 세척 시행하였다(Fig. 1B). 조직병리검사에서 결합조직형성을 보이는 소원형세포 군집이 관찰되었다(Fig. 2A, B). 추가적인 면역조직화학검사에서 Desmin, cytokeratin AE1/AE3, neuron-specific enolase에서 각각 양성반응을 smooth muscle actin, CD37/117, S-100 protein, caldesmon 등에서 각각 음성으로 확인되어 최종적으로 DSRCT를 진단하였다(Fig. 3A, B). 수술 후 Mesna, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine를 이용한 항암요법을 6차례 시행하였다. 이후 추적관찰에서 수술 후 15개월째 골반강 내 재발성 종괴가 관찰되어 수술을 시행하였다. 수술소견에서 골반강 및 복강내 복막으로 재발성 종괴가 10개 이상 관찰되었으며 육안적 확인 가능한 종괴는 모두 제거하였다. 수술 후 전복강 방사선 치료를 시행하였다. 방사선 치료 후 반복적인 빈혈이 있어 수혈을 시행했으며 그 외 특별한 소견은 없었다. 이후 추가적인 재발없이 31개월째 생존하고 있다.

4) Case 4

23세 남자가 복부 종괴를 주소로 시행한 복부컴퓨터단층촬영에서 췌장꼬리 주위와 골반강 내 다발성 종괴가 발견되었다. 이 후 검사에서 좌측쇄골 상부에 림프결절이 촉진되어 시행한 병리조직검사에서 전이성 DSRCT가 진단되었다. 면역조직화학검사에서는 Cytokeratin (AE1/AE3), desmin, Neuron-specific enolase (NSE), vimentin에 양성반응을 보였고 CD3, CD20에는 음성반응을 보였다. 진단 후 수술적 치료 없이 타병원에서 Adriamycin, Vincristine, Cyclophosphamide, Mesna를 이용한 항암요법과 Vincristine, Adriamycin, Cyclophosphamid, Mesna, Ifosfamide, Etoposide (VAC/IE)를 이용한 항암요법으로 치료 중이며 진단 후 25개월째 생존 중이다.

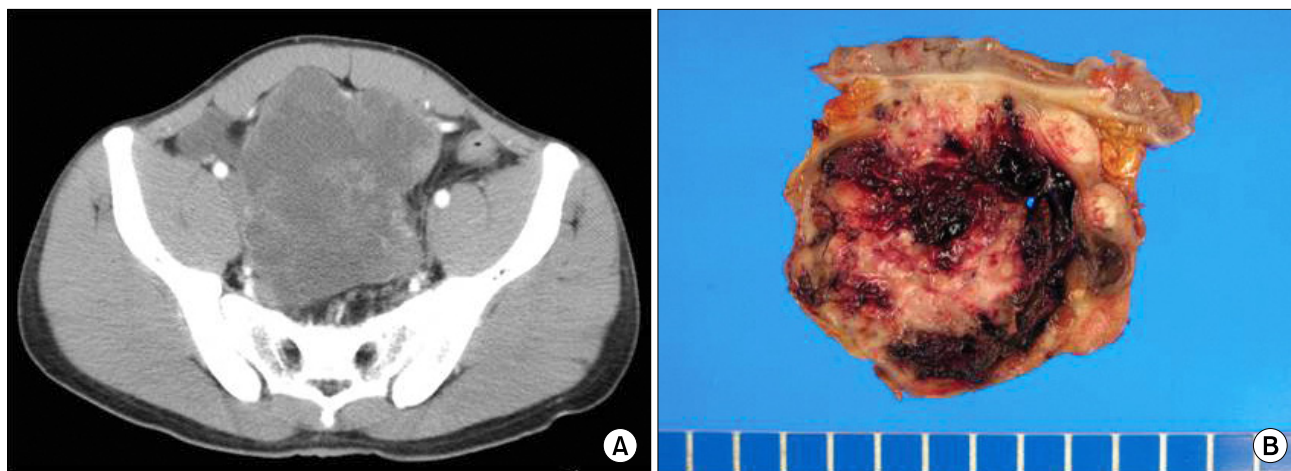


Fig. 1. (A) Abdominal CT shows a large, low-density, lobulated mass in pelvic cavity. (B) The tumor mass shows solid, firm and grey cut surface with necrosis and hemorrhage.

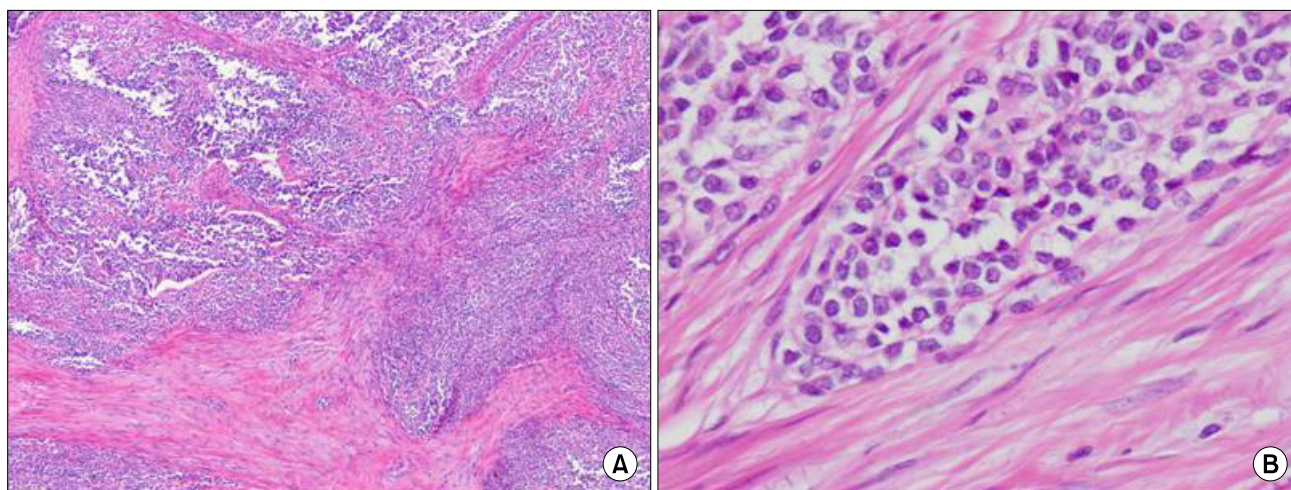


Fig. 2. The histological appearance of DSRCT is small sized round cells with hyperchromic nuclei in desmoplastic stroma. (A) H&E stain (×40). (B) H&E stain (×400).

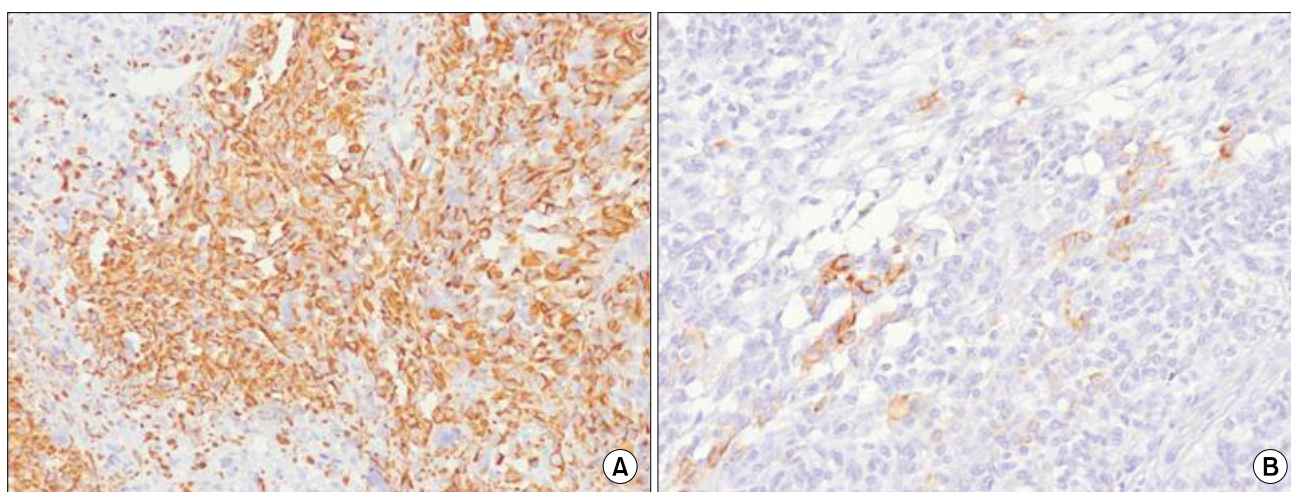


Fig. 3. Immunohistochemical staining shows positive expression for desmin, cytokeratin. (A) Desmin (×200). (B) Cytokeratine (×200).

Table 1. Clinical features and outcomes of desmoplastic small round cell tumors in abdomen (5 cases)

Case	Age	Sex	Chief complaints	Primary lesion	Surgery	CTX*	F.U. (month)	Survival status
1	57	M	Abd. pain	RUQ (peritoneum)	Yes (C [†])	No	39	Death
2	24	M	Abd. pain	Pelvic cavity	Yes (P [‡])	Yes	28	Death
3	37	M	Abd. pain	Omentum	Yes (C)	Yes	31	Survival [§]
4	23	M	Abd mass	Pancreas tail, Pelvic cavity	No	Yes	25	Survival
5	34	M	Flank pain	LN	No	Yes	23	Survival

*CTX = chemotherapy; [†]C = curative; [‡]P = palliative; [§]Re-operation for recurrence (peritoneal seeding).

5) Case 5

34세 남자가 좌측 옆구리 통증으로 시행한 복부컴퓨터단층촬영에서 전 복부 대동맥 주위와 양측 서혜부 림프절 종대를 주소로 내원하였다. 흉부컴퓨터단층촬영에서 양쪽 폐에 다발성 종괴 소견도 추가적으로 관찰되었다. 우측 서혜부 림프절 병리조직검사 및 면역조직화학검사에서 DSRCT로 진단되었다. 면역조직화학검사에서 Desmin, Cytokeratin AE1/AE3, Epithelial membrane antigen에 양성, Myogenin 음성반응을 보였다. 이후 환자는 수술적 치료 없이 Cisplatin, Etoposide, Doxorubicin을 이용한 항암요법을 8차 후 시행한 추적검사에서 복강 내 종괴가 진행되었으며 Mensa, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine을 사용한 항암요법으로 현재 진단 후 23개월째 생존 중이다(Table 1).

고 찰

DSRCT는 지금까지 국내에서도 소수의 증례를 통해 몇 예가 보고되었다. 복강 내에 주로 발생하는 드문 종양으로 대부분 젊은 남자에서 호발 한다. 젊은 여성에서도 발생이 가능하지만 저자들의 경우처럼 대부분 남자에서 발생하며 발생 연령이 주로 30세 미만으로 알려져 있으나 저자들의 경우 3예에서 연령이 30세 이후로 최고 57세 남자에서도 발병해 타 연구에 비해 비교적 높은 연령대의 환자가 많았다.(2)

최초 보고 이후 대부분의 DSRCT는 복강 내에 주로 발생하는 것으로 보고 되고 있다. 본 증례처럼 복통이 가장 흔한 증상으로 신체검사에서 대부분 복강 내 종괴가 촉진된다. 이외 증상으로 복부 팽만, 복수, 체중 감소, 빈비, 비장증대 또는 간종대 등이 나타난다.(2) DSRCT의 정확한 발생기원은 아직 잘 알려지지 않았지만 임상적 소견에 의하면 대부분 복강 내 복막에서 발생하며 원발부위의 큰 종괴와 주변

복막으로 부종괴가 흔히 나타난다. 종양이 복막으로 진행하지만 타 장기의 복막전이에 비해 다량의 악성 복수가 나타나는 빈도는 높지 않았다. 또한 종양의 복막진행이 다발성인지 아니면 복막전이의 형태로 전이가 나타나는지 명확히 구별하기 어렵다. 본 증례에서 림프절 전이와 폐전이 1예 관찰되었지만 아직 DSRCT의 림프절 혹은 혈행성 전이의 임상양상에 대해서는 증례가 적어 결론을 내리기 어렵다.

대부분의 DSRCT의 첫 검사는 컴퓨터단층촬영을 통해 이루어진다. 이전 보고에 의하면 저자들의 증례처럼 복강 내 장기에서 기원한 명확한 실질 종괴가 특징이다. 대부분 복막에 위치해 있으며 고형장기나 소화기계 주위로 침범하는 양상을 보인다. 또한 다발성의 복막 내 부종괴가 나타나며 종괴가 클수록 중심부에 괴사 혹은 출혈성 괴사를 보일 수 있다.(5) DSRCT는 조직 형성에 대해 정확히 밝혀져 있지 않았으나 종괴세포 기원으로 복부나 골반의 장막에서 주로 생긴다.(3) 현미경 소견은 결합조직을 형성하는 기질에 의해 구분되는 종양세포 군집이 보이는 것과 작고 둥근 과염색성의 핵소체이다.(3) 대부분의 경우에서 결합조직을 형성하는 기질과 종양세포 군집의 비율은 비슷했으나 특정 부분이 훨씬 많은 부분을 차지하는 경우도 있었다.(3) 그리고 이 종양에서는 ES (Ewing sarcoma) 유전자의 5'exons과 WTI (Wilms' tumor suppressor) 유전자의 3'exons 사이의 합성으로 인한 염색체 전좌, t (11;22) (p13;q12)가 특징적으로 나타난다. 그리고 DSRCT의 EWS-WTI fusion gene은 RT-PCR을 통해 확인할 수 있으며 93%의 환자들에서 양성으로 나타났다.(2) DSRCT는 다양한 소원형세포 종양과 감별되어야 한다. 소원형 세포가 특징적인 종양으로는 Ewing's sarcoma, Rhabdomyosarcoma, neuroendocrine carcinoma, mesothelioma, neuroblastoma, malignant lymphoma 등이 있다. DSRCT의 진단은 복강 종양에서 병리조직 검사상 특징적인 결합조직형성을 보이는 소원형세포 군집이 보일 경우

의심해 볼 수 있다. 그러나 이 종양은 병리조직학적 검사만으로 다른 소원형 세포 종양과 감별이 어려워 면역조직화학검사를 시행하게 된다. 면역조직화학검사에서 DSRCT는 상피기원 인자와 중간엽 기원 인자에 모두 반응한다. 따라서 전자현미경 검사와 면역화학검사를 통해 Desmin, Vimentin, Cytokeratin, neuron-specific enolase, epithelial membrane antigen, smooth muscle actin의 양성 반응을 확인하여 감별 진단을 할 수 있다.(2,3) Desmin에는 80%에서 양성반응을 보이며 cytokeratin은 87~88%에서 양성반응을 보이는 데 모두 dot-like perinuclear pattern으로 나타난다.(2) Neuron-specific enolase에는 84%에서 양성이었다.(2) 면역조직화학검사법 외에 *EWS-WT1 fusion gene*을 확인하는 것도 DSRCT의 진단에 도움이 된다. RT-PCR을 통해 93%에서 *EWS-WT1 fusion gene*을 확인할 수 있으나 음성인 경우에서도 Southern blot hybridization이나 phosphoglycerate kinase를 이용하면 양성으로 나타난다.(2) DSRCT의 진단에는 조직병리학적인 특징과 면역조직학적 검사 및 세포유전학 검사를 고려해야 한다. 본 증례에서는 현미경 소견과 면역조직화학 검사결과 DSRCT에 합당한 소견을 보여 유전검사는 시행하지 않았다.

DSRCT의 치료는 수술적 절제, 항암요법 그리고 방사선 치료의 단일 또는 복합치료로 이루어 질 수 있다. 수술적 치료는 종양의 용적축소술이 주로 이루어진다. 대부분의 경우 부종괴가 산재해 있어 근치절제는 어렵다. 그리고 소화기관의 장막에서 발생하거나 침범되는 경우가 많아 소화기관을 포함한 광범위 절제가 시행될 수도 있다.(6) 일부 저자들의 경우 수술적 종양 축소수술 후 유의하게 생존율이 높았지만 본 증례의 경우에서처럼 수술적절제가 환자의 예후에 미치는 영향에 대해서는 결론을 내리기에 무리가 있다.(6) 항암요법에는 다양한 Regimen이 시도되고 있다. 그 중 doxorubicin, vincristine, ifosfamide, cyclophosphamide, etoposide를 이용하는 P6 protocol 또는 이런 항암제를 일부 포함하는 방법이 널리 사용되고 있다. 그러나 다양한 요법제의 시도에도 불구하고 아직 장기생존을 기대할 수 있는 결과는 없다.(7,8) 일부 저자에 의하면 doxorubicin, vincristine, ifosfamide을 이용한 고용량 항암요법에서 DSRCT는 43%만 부분적인 관해(PR)를 보였으며 나머지는 오히려 병이 진행되는 결과를 보였다.(9) 방사선 치료는 수술이나 항암화학요법보다는 드물게 사용되는 방법이다. Goodman 등이 보고한 바에 따르면 전체 복부와 골반 내에 시행한 방사선 치료로 생존율 중간 값은 32개월로 나왔으며 병의 재발까지 소

요된 시간의 중앙값은 19개월이었다.(10) 그러나 방사선 치료를 시행한 대부분의 환자들에서 상부 위장관 또는 하부 위장관의 독성증상을 보였으며 모든 환자들에서 혈액학적 급성 독성을 보여 치료 선택에 주의를 요한다.(10) DSRCT의 치료는 수술, 항암화학요법, 방사선 치료의 단일 치료보다는 여러 치료법을 병행하는 복합요법을 했을 때 생존율이 향상된다는 보고도 있다.(11) 진단 당시 또는 항암화학요법을 시행하면서 90% 이상의 종양을 수술로 제거한 경우 치료의 반응이 우수하다는 연구결과도 있으나 대부분 보고에서 공격성이 강한 종양으로 예후도 3년 생존율은 30% 정도로 나빠져 초기 항암치료에 반응을 보이나 짧은 무병생존 기간을 지나면 재발을 잘 하는 것으로 보이므로 더 많은 증례를 통한 연구결과가 필요할 것이다.(12)

결합조직형성 소원형세포종양(Desmoplastic small round cell tumor, DSRCT)은 비교적 드문 복강내 종양으로 주로 복강내 복막조직에서 발생한다. 대부분 수술 전 경피적 병리조직학적 검사로 진단이 가능하지만 종양이 매우 침습적이다. 지금까지 예후가 나쁘고 증례수가 매우 적지만 대부분 젊은 남자에서 발생하므로 예후를 좀 더 향상시키기 위해 적극적인 다병합치료가 신중히 고려되어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Gerald WL, Rosai J. Case 2: desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol* 1989;9:177-83.
- 2) Lae ME, Roche PC, Jin L, Lloyd RV, Nascimento AG. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:823-35.
- 3) Gerald WL, Miller HK, Battifora H, Miettinen M, Silva EG, Rosai J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol* 1991;15:499-513.
- 4) Lee SH, Ahn BK, Baek SU, Kim YO. Retroperitoneal desmoplastic small round cell tumor. *J Korean Surg Soc* 2005;69:338-41.
- 5) Eiriz Martinez S, Conceição ESJP. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen: CT findings and radiologic-pathologic correlation in 3 cases. *Radiologia* 2009;51:313-7.
- 6) Quaglia MP, Brennan MF. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surg Oncol* 2000;9:77-81.
- 7) Ferrari A, Grosso F, Stacchiotti S, Meazza C, Zaffignani E, Marchiano A, et al. Response to vinorelbine and low-dose cyclophosphamide chemotherapy in two patients with desmo-

- plastic small round cell tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:864-6.
- 8) Al Balushi Z, Bulduc S, Mulleur C, Lallier M. Desmoplastic small round cell tumor in children: a new therapeutic approach. *J Pediatr Surg* 2009;44:949-52.
 - 9) Bertuzzi A, Castagna L, Nozza A, Quagliuolo V, Siracusano L, Balzarotti M, et al. High-dose chemotherapy in poor-prognosis adult small round-cell tumors: clinical and molecular results from a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20: 2181-8.
 - 10) Goodman KA, Wolden SL, La Quaglia MP, Kushner BH. Whole abdominopelvic radiotherapy for desmoplastic small round-cell tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:170-6.
 - 11) Stuart-Buttle CE, Smart CJ, Pritchard S, Martin D, Welch IM. Desmoplastic small round cell tumour: a review of literature and treatment options. *Surg Oncol* 2008;17:107-12.
 - 12) Schwarz RE, Gerald WL, Kushner BH, Coit DG, Brennan MF, La Quaglia MP. Desmoplastic small round cell tumors: prognostic indicators and results of surgical management. *Ann Surg Oncol* 1998;5:416-22.