

CASE REPORT

다발성 전이를 동반한 위 평활근육종

류우선, 주종석, 강선형, 문희석, 성재규, 이병석, 정현용, 송규상¹

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실, 병리학교실¹

A Case of Gastric Leiomyosarcoma with Multiple Metastases

Woo Sun Rou, Jong Seok Ju, Sun Hyung Kang, Hee Seok Moon, Jae Kyu Sung, Byung Seok Lee, Hyun Yong Jeong and Kyu-Sang Song¹

Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Leiomyosarcoma is an uncommon tumor that originates from various organs, including uterus, kidney, retroperitoneum, and soft tissues. In particular, leiomyosarcoma of the stomach is extremely rare. Only 9 cases have been reported worldwide since the discovery of KIT-activating mutation. A 48-year-old woman was admitted to our hospital with abdominal discomfort and generalized weakness. Upon detection of multiple nodules in both lung on chest posterior-anterior radiograph taken at the time of admission, chest CT was performed and it revealed multiple mass lesions in the lung, liver, and pancreas along with multiple lymph node metastases. On endoscopic examination, a 2.0 cm sized ulcerofungating mass lesion was found on the stomach body. Biopsy was performed and the mass lesion proved to be leiomyosarcoma confirmed by immunohistochemical staining. Chemotherapy was thus initiated, but the patient died after one year due to tumor progression. Our experience suggests that leiomyosarcoma can manifest aggressive behavior in its early stage. Herein, we report a case of gastric leiomyosarcoma with multiple metastases along with review of relevant literature. (*Korean J Gastroenterol* 2015;65:112-117)

Key Words: Leiomyosarcoma; Stomach; Gastrointestinal; Neoplasm metastasis; Immunohistochemistry

서 론

평활근육종(leiomyosarcoma)은 혈관의 연부조직이나 내장기관의 평활근층에서 발생한다.¹ 과거 2000년대 이전까지 위장관의 평활근육종은 드물지만 꾸준히 보고되어 왔으며, 특히 위와 소장은 위장관 평활근육종이 호발하는 부위로 알려져 있었다.² 하지만 1998년 *KIT* 유전자의 돌연변이가 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)의 발생에 중요한 역할을 한다는 것이 발견되면서 이전까지 평활근육종으로 진단되었던 상당수가 위장관기질종양으로 밝혀졌다. 이후 평활근육종이 위장관기질종양과 비교하여 호발하는 부위 및 세포 면역화학염색, 예후가 다르다는 사실이 보고되고 있

다.³⁻⁵ 위장관의 평활근육종은 위장관기질종양의 빈도의 1 : 50-60으로 드물게 발생한다.⁶ 따라서 위장관기질종양의 특성과 치료에 관한 연구는 많이 이루어지고 있지만, 위장관 평활근육종에 대한 국내를 비롯한 외국 문헌에서의 보고는 드물며 관심 역시 적다. 특히 림프절과 다른 장기의 다발성 전이를 동반한 위 평활근육종이 보고된 바는 거의 없다.

저자들은 전신 쇠약감과 복부불편감으로 내원하여 검사 중에 우연히 발견된 폐, 간, 췌장과 림프절을 포함한 다발성 전이를 동반한 위 평활근육종을 경험해 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

Received July 2, 2014. Revised August 5, 2014. Accepted August 6, 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.

Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 문희석, 301-721, 대전시 중구 문화로 282, 충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Hee Seok Moon, Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, 282 Munwha-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea. Tel: +82-42-280-7143, Fax: +82-42-257-5753, E-mail: mhs1357@cnuh.co.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

증 례

48세 여자가 한 달 전부터 경미한 복부 불편감이 있었으며, 전신 쇠약감이 심해져 내원하였다. 1년 전에 고혈압을 진단받고 투약 중이었다. 가족력에서 특이 사항은 없었으며, 음주력과 흡연력은 없었다. 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 73 회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5°C였다. 신체검사에서 결막은 창백하지 않았으며, 복부에 압통이나 반발통은 없었고 종괴는 촉진되지 않았다. 말초혈액검사에서 백혈구 3,970/mm³, 혈색소 12.6 g/dL, 적혈구 용적률 37.2%, 혈소판 307,000/mm³

였다. 혈청생화학검사에서 총 단백 7.2 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총 빌리루빈 0.65 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 9 IU/L, 혈액요소질소 13.4 mg/dL, 크레아티닌 0.71 mg/dL였다. 간염 표지자 검사에서 B형간염 표면 항원과 항체는 음성이었고, C형간염 항체 음성이었다. 종양표지자 검사에서 AFP 0.30 ng/mL (0-10 ng/mL), CEA 1.23 ng/mL (0-5.0 ng/mL), CA 125 13.3 U/mL (0-35 U/mL), CA 19-9 8.38 U/mL (0-37 U/mL)였다. 단순 흉부촬영에서 양 중엽과 하엽에 다발성 결절이 관찰되었다. 흉부전산화단층촬영에서 폐의 양 하엽에 다양한 크기의 결절 및 우측 겨드랑이 림프절에 종대가 발견되었고, 간과 췌

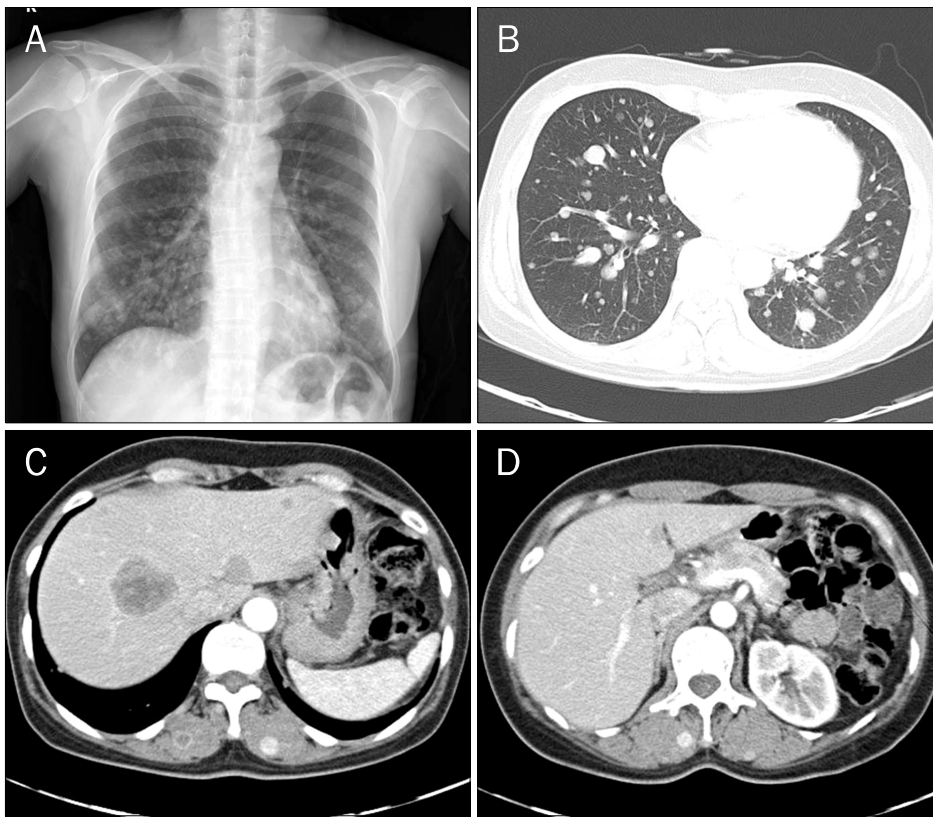


Fig. 1. Chest radiography and computed tomography findings. (A) Chest X-ray image shows multiple nodules in both lungs, which appears to be due to metastasis. (B) Multiple variable-sized nodules are randomly distributed in both lungs, especially in lower lung. (C) Multiple heterogeneously enhancing nodules with peripheral rim enhancement are observed in both lobes of the liver. (D) Multiple low-attenuated nodules are also present on the pancreas.

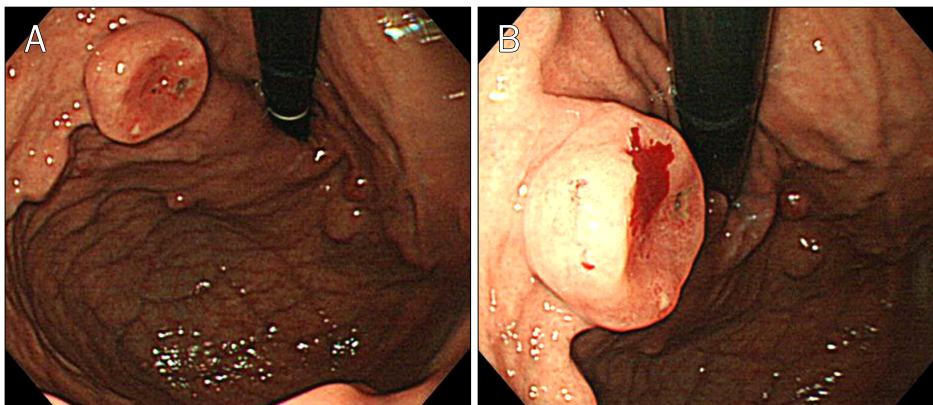


Fig. 2. Endoscopic findings of gastric leiomyosarcoma. About 2.0 cm sized ulcerofungating mass lesion is noted on the posterior wall of the gastric upper body.

장에서도 다발성 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 이후 시행한 위 내시경검사에서 체상부 후벽에 1.2 cm의 야마다(Yamada) 분류 III 형태의 중양에 함몰이 동반된 용종이 관찰되었다(Fig. 2). 조직검사를 시행한 결과 방추형 세포들과 다양한 형태의 핵과 세포질을 갖는 이형성 세포들이 관찰되었다. 세포 분열지수(mitotic index)는 많게는 2/HPF까지 관찰되었으나 조직의 양이 충분하지 않아 분열지수는 구할 수 없었다. 면역조직화학염색에서 α -smooth muscle actin (SMA) 강양성을 보였고, c-kit, S-100, CD34는 음성소견을 보여 평활근육종으로 진단하였다(Fig. 3). 동시에 왼쪽 경부 림프절의 절제 생검에서 위 병변과 같은 면역조직화학염색 소견을 보여 평활근육종으로 진단하였다. 림프절과 타 장기로의 전이 병변이 있어서 ifosfamide (HOLOXAN; Baxter Healthcare GmbH, Vienna, Austria), MESNa (UROMITEXAN; Baxter Healthcare GmbH), doxorubicin hydrochloride emulsion (AD MYCIN; Boryung Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea), darbazine (DTI;

Korea United Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea)의 병합화학요법으로 3차까지 시행하였지만 진행되어 etoposide (EPS; Boryung Pharm. Co., Ltd.), cisplatin (CISPLAN; Dong-A ST Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea), ifosfamide (HOLOXAN), MESNa (UROMITEXAN)로 변경하여 2차까지 시행하였으나 중성구 감소증, 전신 상태 저하로 중단하고 보존적 치료만 하였다. 이후 진단 389일 후에 사망하였다.

고 찰

1960년에 Martin 등⁷이 처음 위 평활근육종을 보고하였으며, 이후 국내외에서 지속적으로 보고되어 왔다. 하지만 1998년에 Hirota 등³에 의하여 *KIT* 유전자의 돌연변이와 위장관기질종양의 관련성이 밝혀진 이후 대부분의 위 평활근육종이 위장관기질종양으로 밝혀졌으며,^{4,5} 그 결과로 2000년 이후 보고된 위 평활근육종은 국내 1예,⁸ 외국 8예^{1,6,9-14}로 드물다. 위 평활

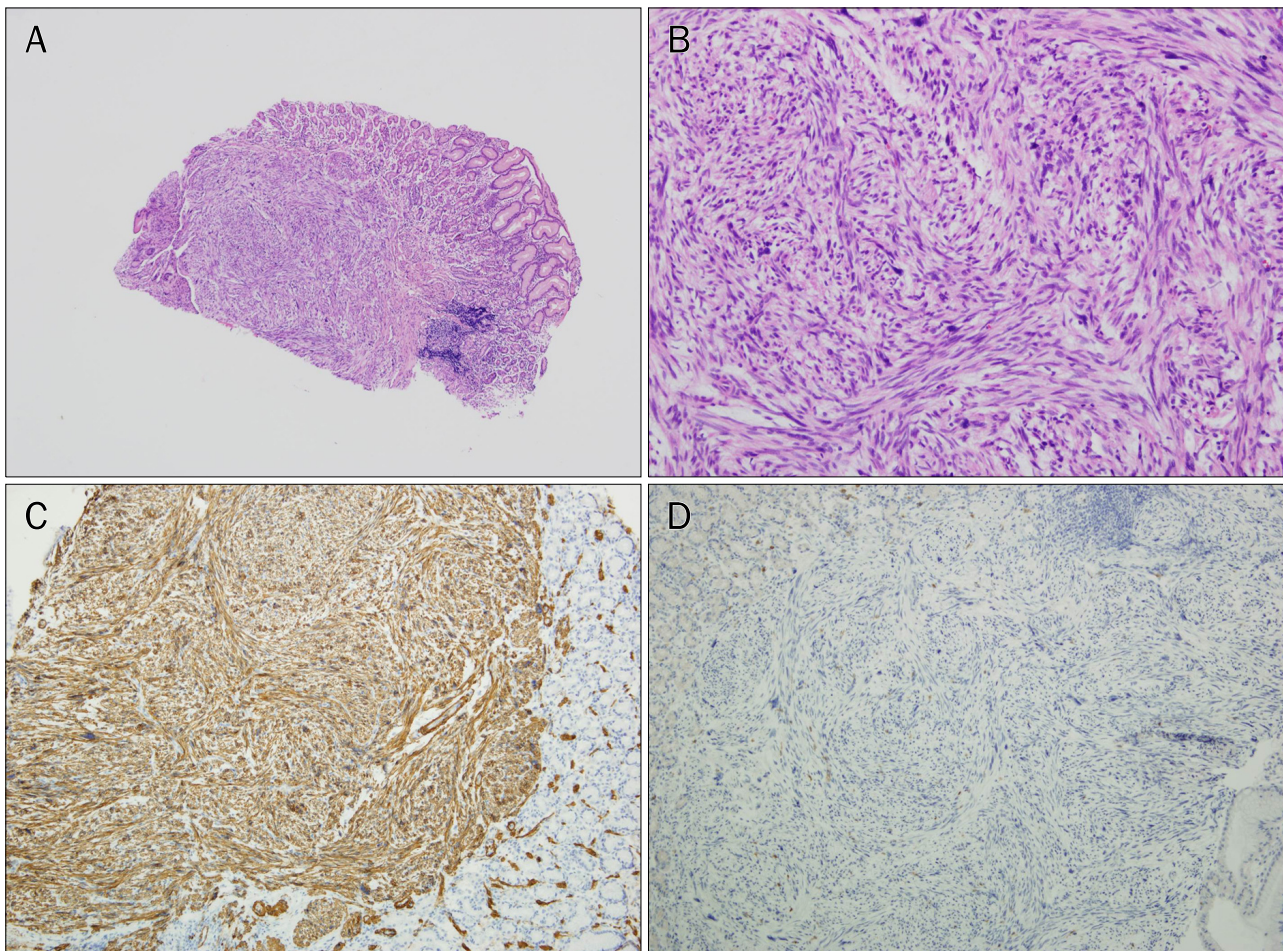


Fig. 3. Microscopic findings of the gastric leiomyosarcoma. (A) At low magnification, the specimen displays plump spindle cells arranged in a fascicular pattern (H&E, $\times 40$). (B) At higher magnification, the tumor cells have eosinophilic cytoplasm with pleomorphic and elongated nuclei, as well as frequent mitoses (H&E, $\times 200$). Staining results ($\times 100$) are strongly positive for α -smooth muscle actin (C) and negative for c-kit (D).

Table 1. Clinicopathological Findings and Outcomes of Gastric Leiomyosarcoma

Case	Symptom	Age (yr)/sex	Size (cm)	Number	Location	Gross finding	Mitotic index (/50 HPF)	Distatant/LN metastasis	Outcomes
Pauser and Grimm ¹	Reflux	37/M	1	1	Antrum	Polypoid	20	—/—	No recur for 3 yr
Agaimy and Wünsch ⁶	NR	72/F	2.5	1	Body	Ulcerated polypoid	25	—/—	NR
Park et al. ⁸	Postprandial abdominal pain	79/M	4.6	1	Post. wall of body	Exophytic	NR	—/—	Local recur and liver metastasis after 1 yr
Insabato et al. ⁹	NR	65/M	8.5	1	NR	Fungating	100	NR/NR	Lung metastasis and death after 2 yr
Soufi et al. ¹⁰	Hematemesis	16/F	NR	1	Ant. wall of upper body	Exophytic	NR	—/—	No recur for 1.5 yr
Masuzawa et al. ¹¹	Anemia, melena	29/F	11	1	Ant. wall of upper body	Mushroom shaped polypoid	500	NR/NR	No recur for 8 mo
Aggarwal et al. ¹²	Abdominal pain, melena	26/M	7.2	1	Fundus	Exophytic fungating	> 100	NR/NR	Lost to follow up after 1 mo
Yamamoto et al. ¹³	NR	51/M	2.5	1	NR	Ulcerated polypoid	164	—/—	No recur for 1.5 yr
Yodonawa et al. ¹⁴	Epigastric pain	73/M	4.0, 3.0	2	One: Ant. wall of body The other: Post. wall of body	One: polypoid The other: ulcerated polypoid	40-50	—/+	Lung, liver, bone metastasis and death after 9 mo

LN, lymph node; NR, not reported; M, male; F, female; Ant., anterior; Post., posterior.

근육종은 중배엽 종양의 0.1%까지도 드문 것으로 알려져 있고, 대장과 직장에 상대적으로 빈도가 많은 반면에 위에는 매우 드문 것으로 알려져 있다.^{6,15} 최근에 Yamamoto 등¹³은 11년 동안 7예의 위장관 평활근육종 중에서도 1예만이 위에서 발견되었다고 보고하였으며, 이는 위장관기질종양이 위에서 비교적 호발하는 양상을 고려할 때 두 질환이 면역화학염색 뿐만 아니라 다른 임상적 특성을 지니고 있는 것으로 생각된다.^{6,9,11,12}

이번 증례에서 평활근육종은 여러 장기에서 동시에 발견되었다. 동시 다발적으로 평활근육종이 발견된 경우를 평활근육종증(leiomyosarcomatosis)으로 보고한 경우가 몇 차례 있으며, 면역 결핍이나 바이러스 감염 등이 관련되었다고 보고된 경우도 있다.^{16,17} 하지만 동시성 평활근육종(multicentric synchronous leiomyosarcoma)은 좁은 의미로 림프절 전이가 없는 상태에서 다발성으로 발견된 경우를 말하기 때문에 이번 증례의 경우에는 다발성 림프절 전이가 존재하여 동시성 평활근육종으로 보기는 어렵다. 이번 증례는 상대적으로 원발암과 전이암이 드문 췌장, 위, 난소에서 발견되어 원발병소를 찾기 어려웠다. 평활근육종은 혈관이나 내장기관의 평활근층에서 발생할 수 있기 때문에 동시에 발견되었을 경우 원발병소를 찾기는 어렵다. 하지만 췌장과 간에서는 다발성으로 발생하였기 때문에 단일 병변인 위가 원발병소일 것으로 생각된다.

평활근육종은 위장관기질종양과 다른 면역화학염색 소견을 보인다. 평활근육종은 α -SMA에 86-100%로 대부분 양성을 보이고, desmin에 50-100%, h-caldesmon에는 50-57% 양성을 보이며, c-kit, S-100과 CD34는 모두 음성을 보이는 것으로 알려져 있다. 반면에 위장관기질종양은 c-kit는 90-95%에서 양성을 보이며, CD34 47-82%, α -SMA 18-39%, h-caldesmon 80%, S-100 1-20%, desmin 0-5%에서 양성을 보인다고 알려져 있다.^{5,6,12,13,18} 위장관기질종양의 5-10%에서는 c-kit에 음성을 보인다고 알려져 있어 평활근육종과의 감별진단에 문제가 될 수 있다. 하지만 c-kit에 음성인 위장관기질종양의 경우에는 대부분 epithelioid phenotype이고 *PDGFRA* 유전자 돌연변이가 동반되어 있는 경우가 많으며 CD34에 80%의 높은 양성률을 보이기 때문에 평활근육종과의 감별에 도움이 될 수 있다.⁵ 면역화학염색 결과로 명확한 진단을 내리기 어려운 경우에는 *KIT*나 *PDGFRA* 같은 유전자 돌연변이 검사를 시행해보거나 discovered on GIST-1, protein kinase C theta에 대한 면역화학염색, placental-like alkaline phosphatase reactivity를 추가적으로 시행하면 감별진단에 도움이 될 수 있다.^{6,12,13} 이번 증례에서는 spindle phenotype이고 c-kit과 CD34에 음성소견을 보이며, α -SMA에 강한 양성 소견을 보여 평활근육종으로 진단을 할 수 있었다.

위 평활근육종의 주증상은 복통과 출혈이었으며, 위치가

기술된 7예의 보고에서 8개의 평활근육종 중에 6개가 위 체부에서 발견되었다. 그 외에 전정부와 저부에서 각각 1예씩 발견되었다(Table 1). 이번 증례에서도 위 체상부에서 평활근육종이 발견되어 비교적 체부에 호발하는 것으로 생각된다.

평활근육종의 악성화 위험도는 세포분열지수 5 mitoses/10 HPF를 기준으로 나눈다. 최근까지 보고된 위 평활근육종에서 분열지수를 기술한 7예 중에 5예에서 10 mitoses/10 HPF 이상으로 높은 세포분열지수를 보이는 것으로 나타났고, 다른 위장관 평활근육종에 대한 Yamamoto 등¹³의 리뷰에서도 식도(3예/3예), 소장(18예/25예), 대장(8예/12예), 직장(5예/9예)으로 높은 분열지수를 보이고 있었다. 과거 세포 분열 지수를 10 mitoses/10 HPF를 기준으로 나누어 생존율을 분석한 경우에 유의한 결과를 보이지는 않았다는 연구 결과가 있지만, 다른 연구에서는 5년 동안 생존한 환자와 사망한 환자를 비교한 결과 후자에서 분열지수가 높은 것으로 나타나 더 많은 증례를 통한 분석이 필요할 것으로 생각된다.¹²

평활근육종은 위장관 위치에 따라 다른 모양으로 관찰된다. 식도, 위, 대장, 직장, 항문에서는 관강내 용종(polypoid intraluminal mass)으로 발견되는 반면에 십이지장에서는 관벽내 종괴(transmural mass)로 발견되는 경우가 많다. 종괴를 덮고 있는 점막의 궤양은 흔한 것으로 알려져 있다.¹⁸ 식도, 위, 소장, 대장, 직장에서 발견된 평활근육종의 크기는 각각 대략 14.5 cm (9-16 cm), 4.6 cm (1-11 cm), 10.0 cm (4-29 cm), 6.5 cm (3-10 cm), 3.0 cm (2-6 cm)로 다양한 크기로 보고되고 있으나, 직장의 경우에는 상대적으로 작은 상태에서 발견되는 경우가 많았다.^{13,18}

평활근육종의 근치적 치료는 수술을 통한 병변의 완전한 절제이다. 하지만 수술 치료가 어려운 경우에는 doxorubicin과 gemcitabine의 병합요법이나 진행된 경우 ifosfamide, anthracycline와 dacarbazine의 항암제 병합요법을 고려하게 되는데 반응률은 30-60%로 낮은 것으로 보고되고 있다. 그 외에 최근에는 doxorubicin과 S-1의 병합요법이 효과적이었던 보고가 있다.^{19,20}

2000년 이후 보고된 위 평활근육종의 증례는 단 9예 뿐이며, 최근 발표된 논문에서도 c-kit 염색을 하지 않은 상태에서 평활근육종으로 진단하는 경우가 드물게 있다. 하지만 위장관 기질종양의 경우에는 위 평활근육종과는 다르게 표적치료제로 치료할 경우 상대적으로 양호한 생존율을 보인다. 따라서 c-kit 염색을 시행하여 위장관기질종양과 구분하려는 노력이 필요하다. 또한 이번 증례와 같이 조기에 림프절과 타 장기로의 전이가 동반될 수 있기 때문에 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다. 위 평활근육종은 다른 위장관에 비해 상대적으로 드물게 발생하기 때문에 향후 활발한 증례 보고 및 연구가 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

1. Pauser U, Grimm H. Intramucosal leiomyosarcoma of the stomach following hereditary retinoblastoma in childhood: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2008;6:131.
2. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985;56:2242-2250.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
4. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1121-1133.
5. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
6. Agaimy A, Wünsch PH. True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:75-81.
7. Martin JF, Bazin P, Feroldi J, Cabanne F. Intramural myoid tumors of the stomach. Microscopic considerations on 6 cases. *Ann Anat Pathol (Paris)* 1960;5:484-497.
8. Park SY, Lee CK, Park JS, et al. A case of multiple liver metastasis of true gastric leiomyosarcoma after complete surgical resection. *Soonchunhyang Med Sci* 2011;17:138-142.
9. Insabato L, Di Vizio D, Ciancia G, Pettinato G, Tornillo L, Terracciano L. Malignant gastrointestinal leiomyosarcoma and gastrointestinal stromal tumor with prominent osteoclast-like giant cells. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:440-443.
10. Soufi M, Errougani A, Chekkof RM. Primary gastric leiomyosarcoma in young revealed by a massive hematemesis. *J Gastrointest Cancer* 2009;40:69-72.
11. Masuzawa N, Kishimoto M, Nishimura A, et al. Gastric leiomyosarcoma manifesting peculiar findings: radiological-pathological correlation. *Pathol Int* 2009;59:306-311.
12. Aggarwal G, Sharma S, Zheng M, et al. Primary leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract in the post-gastrointestinal stromal tumor era. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:532-540.
13. Yamamoto H, Handa M, Tobo T, et al. Clinicopathological features of primary leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract following recognition of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2013;63:194-207.
14. Yodonawa S, Ogawa I, Yoshida S, et al. Gastric metastasis from a primary renal leiomyosarcoma. *Case Rep Gastroenterol* 2012;6:314-318.
15. Miettinen M, Fetsch JF. Evaluation of biological potential of smooth muscle tumours. *Histopathology* 2006;48:97-105.
16. Boybeyi O, Akçören Z, Oğuz B, et al. Multifocal leiomyosarcomatosis in a 6-year-old child with epidermodysplasia verruciformis and immune defect. *J Pediatr Surg* 2009;44:e5-e8.

17. McLoughlin LC, Nord KS, Joshi VV, DiCarlo FJ, Kane MJ. Disseminated leiomyosarcoma in a child with acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1991;67:2618-2621.
18. Abraham SC. Distinguishing gastrointestinal stromal tumors from their mimics: an update. *Adv Anat Pathol* 2007;14:178-188.
19. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-2831.
20. Hamai Y, Hihara J, Emi M, et al. Leiomyosarcoma of the sigmoid colon with multiple liver metastases and gastric cancer: a case report. *BMC Gastroenterol* 2012;12:98.