

투명세포육종의 세침흡인 세포학적 소견

- 1에 보고 -

조선대학교 의과대학 병리학교실

임 성 철 · 정 유 경 · 김 동 출 · 이 윤 경 · 신 은 택

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Clear Cell Sarcoma

- A Case Report -

Sung Chul Lim, M.D., You Kyung Chung, M.D., Dong Chool Kim, M.D.,
Yoon Kyung Lee, M.D., and Eun Taik Shin, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Chosun University

Clear cell sarcoma(CCS) is an uncommon soft tissue sarcoma that occurs in tendons and aponeuroses, usually of the lower extremities and is believed to be of neural crest origin that have a capability to produce melanin. These tumors commonly metastasize and have a very poor prognosis. The fine needle aspiration cytologic finding of CCS is not well documented. We recently experienced a case of CCS. The patient was a 54-year-old male with painful swelling of the right inguinal area. Fine needle aspiration cytology revealed polygonal or fusiform tumor cells with clear or granular cytoplasm and vesicular nuclei containing one or two nucleoli. Immunohistochemical staining for S-100 protein and HMB-45 revealed strong positivity, and variable developing stages of premelanosomes were observed by electron microscopy in the excised specimen.

Key words: Clear cell sarcoma, Fine needle aspiration cytology

서 론

투명세포육종(연부조직 흑색종)은 비교적 드문 질환으로서 청년기 및 젊은 성인에 호발하

고, 주로 건 및 건막을 침범하는데 하지가 호발병소이다^{1~3)}. 이 종양의 정확한 조직기원은 알려져 있지 않고 아직 논란이 있지만 멜라닌 생성능이 있는 신경능 세포에서 기원한다고

한다⁴⁾. 투명세포육종을 세침흡인 세포검사로 진단한 증례가 국내 문헌에 보고 된 바 없어 최근 경험한 1례의 세침흡인 세포학적 소견을 면역조직화학적 및 전자현미경적 소견과 함께 보고하고자 한다.

증례

1. 임상소견

환자는 54세 남자로 약 1개월 전부터 있어 온 통증을 동반한 우측 서혜부의 종창을 주소로 개인의원에서 림프선증 의진하에 항생제 치료를 1주일간 하였으나 호전이 없어 본원으로 전원되었다. 과거력상 특이 소견은 없었고, 이학적 검사상 병변은 압통과 약간의 경결이 있고, 피복상피는 약간의 발적을 동반하고 있었으며 발열과 오한을 수반하였다. 병변의 크기는 5×3 cm 정도로 여러개의 덩어리가 모여 있는 듯 하였다. 초음파 검사 및 컴퓨터 단층촬영결과 림프선증과 농양 의진하에 항생제 치료를 하여 발열 및 오한은 완화되었으나 특별한 호전이 없었다. 병변으로부터 세침흡인 세포검사를 시행하여 악성 소원형세포 종양으로 진단하였다.

검체는 괴사성 배경하에 소량의 세포만이 도달되었는데 면역세포화학적 검색상 cytokeratin에 음성, leukocyte common antigen(LCA)에 음성 및 vimentin에 양성 반응을 보여 악성 림프종의 가능성을 배제하였다. 병변의 MRI 촬영상 병변의 크기가 촉진한 것보다 더 크고 심부에까지 도달되어 있고, 대퇴 동,정맥을 에워싸며 복막, 복강 및 골반강에 이르고 다양한 크기의 결절을 형성하였다(Fig. 1). 골주사 소견상 전이병소는 발견할 수 없어 절제술을 시행하였다.

수술 소견상 종괴는 골반강 및 복강을 광범

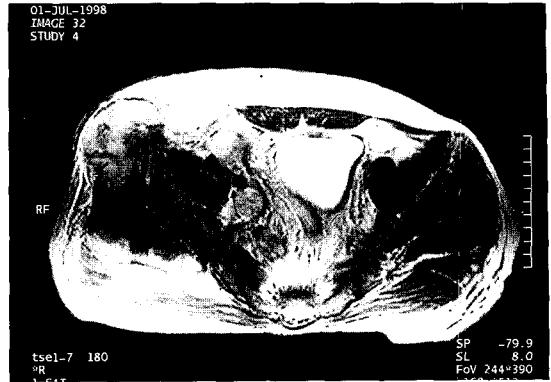


Fig. 1. Pelvic MRI scan showing multinodular contrast enhanced masses in the right inguinal area, right lateral pelvic wall and right gluteus muscle.

위하게 침범하고있어 전절제술을 시행하지 못하고 제거가 용이한 부분만을 절제하였다. 절제한 종괴의 크기는 24×10.5×6 cm이었고 불규칙한 경계를 지니며, 단면상 연미색의 고형성 종괴로 부분적으로 심한 괴사 및 괴사에 의한 낭성 변화를 동반하였다(Fig. 2).

수술로 얻은 신선한 검체로부터 조직검사와 함께 세침흡인세포검사를 다시 시행하였다. 환자는 수술후 제 7일째 심한 호흡곤란 및 핏뇨 증상이 나타나 수술후 제 12일째 사망하였다.

2. 세포학적 소견

수술전에 시행한 세침흡인 세포학적 검사소견상 괴사성 배경하에 소량의 작고 둥근 세포들이 서로 연결성이 없이 배열하고 있었다. 핵은 수포성이거나 간혹 농염되어 있고, 핵소체는 하나 또는 두 개로 뚜렷하였다. 세포질은 대부분 소량이었으나 일부에서는 풍부하고 호산성이었으며 핵은 한쪽에 편재되었다. 또한 단핵 또는 다핵 거대세포가 종종 관찰되어 역형성 림프종의 가능성을 배제하기 위하여 면역세포화학적 검색을 시행해 본 결과 LCA에

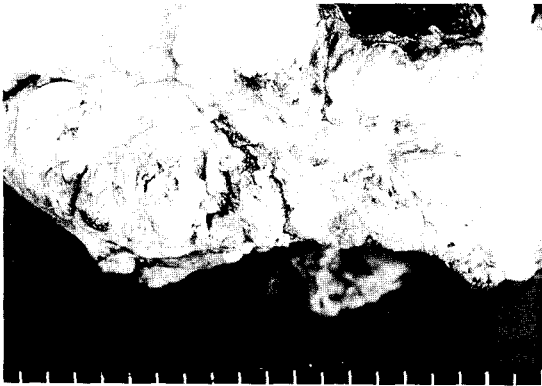


Fig. 2. Gross findings: The cut surface shows multiodular growth with multifocal necroses. There is no evidence of any visible pigment deposition or epidermal connection. Two hemorrhagic foci in the subcutaneous fat are the sites of previous biopsy.

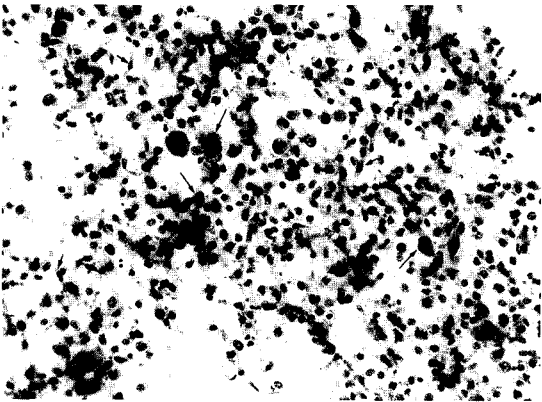


Fig. 3. Low power view of FNAC: Loosely attached round to polygonal cells and spindle cells(short arrows). Note the multinucleation(long arrows) and cellular pleomorphism(Papanicolaou, $\times 100$).

음성, CD30에 음성, vimentin에 양성 반응을 보여 악성 림프종의 가능성을 배제하였다.

수술로 절제한 신선한 검체로부터 시행한 세침흡인 도말 소견상 괴사성 배경하에 세포 밀도가 높았으며 일부에서 군집을 이루기도 하였으나 대부분 개개의 세포로 흩어져 있었다. 세포는 대부분 원형 내지 난원형이었으나 일부

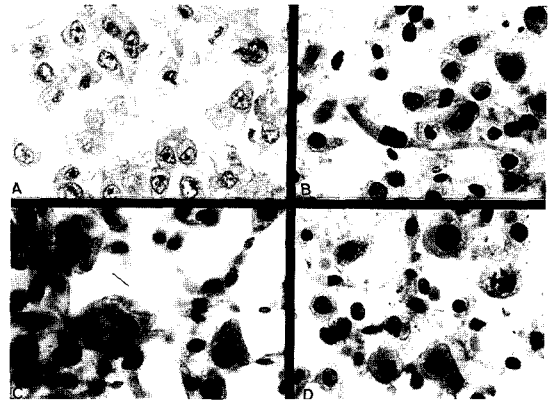


Fig. 4. High power view of FNAC: Tumor cells have round vesicular nuclei with prominent nucleoli and well defined abundant eosinophilic finely granular cytoplasm(a; H-E, $\times 400$). A spindle cell mimicking strap cell is noted(b; Papanicolaou, $\times 400$). The cytoplasm is ill-defined, clear or finely granular (c; Papanicolaou, $\times 400$) and a mitotic figure is noted(d; Papanicolaou, $\times 400$).

방추형세포도 있었다. 원형내지 난원형의 세포는 핵이 한쪽으로 치우쳐 있으며 핵막은 불규칙하고 염색질은 거칠거나 수포성이었고 뚜렷한 한개의 핵소체를 관찰할 수 있었다. 간혹 두개의 핵을 갖는 세포나 단핵 및 다핵 거대세포가 있었으며, 나머지 세포에서도 역시 약간의 다형성을 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 세포질은 일부세포를 제외하고는 상당히 풍부하였고, 과립상이었으며 H-E 염색상 약간 호산성을 띄었다. 국소적으로 나타나는 방추형세포는 원형 내지 난원형 세포에 비해 비교적 과염색상을 띄며 길쭉한 핵을 갖고 한쪽으로 편재되어 꼬리쪽으로 풍부한 세포질이 늘어져서 가죽근과 같은 양상을 띄었다. 간혹 유사분열도 관찰하였다(Fig. 4).

이상의 세포학적 소견으로는 역형성 대세포 림프종, 횡문근 육종 등을 감별하여야 하나 수포성 핵, 뚜렷한 핵소체, 풍부한 과립상 호산성 세포질 및 횡문의 부재 등이 감별에 도움

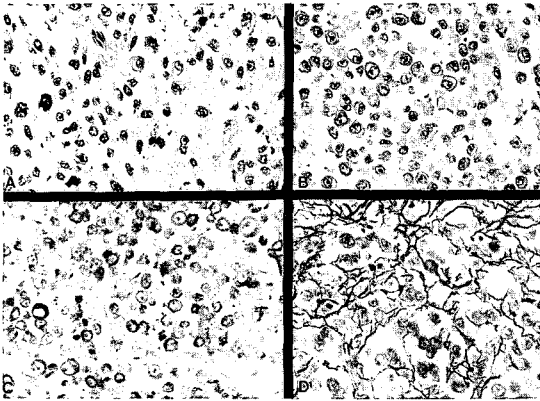


Fig. 5. Histologic findings: Note the cellular pleomorphism, vesicular nuclei and prominent nucleoli(a; H-E, $\times 200$). Marked cellular noncohesiveness with monotonous pattern(b; H & E, $\times 200$). A strong immunohistochemical reaction for HMB-45(c; ABC method, $\times 200$). Reticulin fibers outline loose meshwork, which surround the individual nests of tumor cells(d; reticulin, $\times 200$).

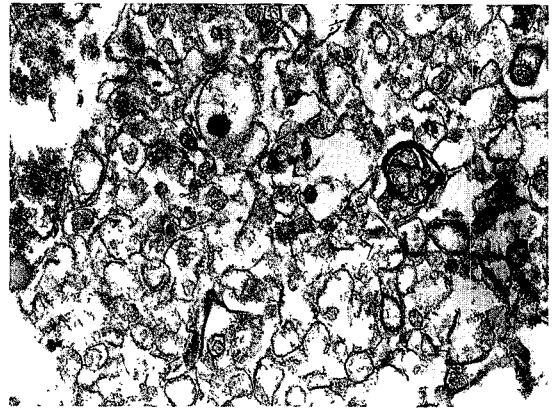


Fig. 6. Ultrastructural findings: The cytoplasm of a tumor cell contains some dense inclusions. Characteristic internal periodic structure of premelanosomes are noted(arrows). Note that there is no melanin deposition(lead citrate and uranyl acetate, $\times 58,000$).

이 되어 투명세포육종으로 진단하고, 면역조직화학적 염색 및 전자현미경 검사를 통하여 확진을 하기로 하였다.

3. 조직학적 소견

종양은 국소적으로 다발성의 종양성 피사를 동반한 다결절성 종괴였으며 주변의 피하 지방조직 및 골격근으로 심한 침윤성 성장을 하고 있었다. 종양세포에 의한 혈관내 및 림프관내 종양색전이 자주 관찰되었으나 피복 상피와의 연결성은 찾아볼 수 없었다. 종양세포들은 세침흡인 세포학적 소견과 마찬가지로 주로 난원형의 세포로 구성된 부위와 방추형의 세포로 구성된 부위, 그리고 이들간의 이행 부위가 있었다. 저배율 소견상 세포의 다형성이 그리 심하지 않고 비교적 단조로워 보였으나 자세히 살펴보면 핵이 수포성이거나 농염되고 단핵 또는 다핵 거대세포가 출현하며 핵막이 불규칙하여 광학대소견은 다양하였다(Fig. 5a).

난원형의 세포로 구성된 부위중 일부에서 전혀 세포간의 연결없이 느슨하게 배열되어 폐포상 성장을 하며 세포질이 호산성을 띠고 간혹 핵이 한쪽으로 치우쳐져 횡문근 육종을 연상케 하였다(Fig. 5b). 부분적으로 특징적인 세포질의 투명성 변화를 관찰할 수 있었는데 주로 길쭉하거나 방추형을 보이는 세포에서 현저하였고 일부 원형 또는 난원형 세포에서도 관찰할 수 있었다. 조직 검체를 이용한 면역조직화학적 검색상 cytokeratin, LCA, CD30, desmin 및 myoglobin에 음성이었고, S-100 단백질과 HMB 45에 양성이었다(Fig. 5c). Fontana-Masson 염색상 음성이었고, reticulin 염색상 미세한 reticulin 섬유가 작은 종양세포 덩어리를 에워싸고 있었다(Fig. 5d). 전자현미경 소견상 세포는 수지상의 세포돌기가 잘 발달되어 있었고, 풍부한 사립체와 함께 당원질, 프리멜라노솜(premelanosomes)이 관찰되었다(Fig. 6). 이러한 소견들을 종합하여 투명세포육종으로 최종 진단하였다. 유세포 계측 검사상 종양은 비 배수성이었다.

고 찰

투명세포육종은 대개 젊은 연령에 호발하고 (10~40세) 약 27%만이 50세 이상에 발생한다^{1~3)}. 호발부위⁵⁾는 사지, 특히 하지이며 드물게 두경부, 골⁶⁾ 및 내장⁷⁾을 침범하기도 한다. 병변은 대개 심부에 위치하며 건, 건막 및 근막과 연관관이 있는데 피하조직 심지어 진피를 침범하기도 하나 특징적으로 표피는 보존된다⁵⁾. 임상양상은 비특이적이며 때론 수개월 혹은 수년간 서서히 자라는 종괴가 유일한 소견인 경우도 있다⁵⁾. 크기는 일반적으로 작으나 15 cm 이상인 경우도 있는데⁶⁾ 평균 크기는 4.5 cm이며 경계가 좋은 경우와 침윤성 성장을 하는 경우의 비율은 동일하고 특징적으로 다엽성 혹은 다결절성 성장을 한다⁵⁾. 괴사나 낭성변화, 출혈 또는 석회화와 같은 이차적 변성 소견을 육안적으로 확인할 수 있는 경우는 흔하지 않고⁵⁾ 종례의 25%에서는 색소침착을 관찰할 수 있다⁶⁾. 예후는 불량하여 잦은 재발과 전이를 초래하지만 경우에 따라 진단후 20~30년후에 전이를 일으키는 경우도 보고되어 있다⁸⁾.

투명세포육종은 대부분의 종례에서 멜라닌이나 프리멜라노솜, 멜라노솜들을 확인할 수 있기 때문에 연부조직 흑색종이라는 명칭을 얻게 되었으나 실제로 피부의 악성 흑색종과의 감별이 어려운 경우가 흔하며 최근에는 투명세포육종의 경우 특이하게 초래되는 세포유전학적 변화 즉, t(12;22)(q13;q12)이 피부 흑색종과 감별하는데 매우 유용하다고 보고되어 있다^{7, 9~13)}.

투명세포육종의 세침흡인 세포학적 소견이 국내 문헌에 아직 보고된 바 없을 뿐만 아니라 외국 문헌에도 소수만이 보고되어^{14~16)} 일관성 있는 자세한 소견을 충분히 검토할 수 없었다. Nguyen 등¹⁴⁾이 보고한 하지에 발생한 2예의 경우는 광범위한 전이를 초래하여 늑막

삼출액 천자에서 종양세포가 관찰되었는데 이들은 약간의 다형성이 있었고 날개로 관찰되거나 심한 세포응집력을 보이며 다양한 크기의 세포무리를 형성하였다. 세포질은 경계가 명확하고, 투명하거나 미세한 과립상이었다. 그러나 Almeida 등¹⁵⁾이 원발병소에서 직접 세침흡인세포검사를 실시하여 진단 보고한 3예는 종양세포가 응집력이 없었고, 단조로운 도말상을 보이며, 핵은 일정한 형태이었고 한쪽으로 치우쳐 있었다. 그리고, 1예를 제외하고는 세포질은 풍부하며 연한 청색이었다. 그리고 일부 세포는 분명한 세포변연을 갖거나, 방추형을 띠며 간혹 2개의 핵을 갖거나 핵내 세포질 봉합체가 관찰되었다. 그러나 본 종례에서는 조직학적 소견상 특징적인 세침흡인 세포학적 소견을 모두 관찰할 수 있었다. 즉, 풍부하고 투명한 세포질에 불명확한 세포 변연을 갖거나 간혹 명확한 세포변연을 갖는 난원형 또는 다각형의 세포와 뚜렷한 핵소체를 갖는 수포성 핵을 관찰할 수 있었다. 이런 소견들을 Schwartz 등¹⁶⁾이 보고한 2예의 세침흡인 세포학적 소견과 종합하여 비교해 볼 때 투명세포육종의 진단에 가장 특징적이고 일관된 소견은 세포충실도가 아주 높고, 비교적 단조로운 세포들이 주로 산재되어 있으며 핵은 크고 다각형 또는 방추형이며 대개 한쪽으로 치우치고 핵소체가 매우 크고 분명하다는 점이다. 이와 더불어 세포질은 풍부하고 호염기성이며 대부분에서 세포변연은 분명하며 모든 종례에서 두 개 또는 여러개의 핵을 갖는 다핵세포가 관찰된다.

그러나 이와 같은 세포학적 소견만으로는 확진하기가 어려우므로 면역세포화학적 검사가 가장 빠르게 추가 시도할 수 있는 보조적인 진단방법으로 여겨진다. 이때 추천되는 일차항체로는 다크론성 및 단크론성 S-100 단백질과 HMB-45가 있는데, S-100 단백질은 다크론성이 감수성이 높고 강한 미반성 반응을 보이며¹⁷⁾,

HMB-45는 소수에서 위음성반응을 보인다는 보고⁵⁾가 있기도 하지만 대부분이 강하고, 미만성인 양성반응을 보이기 때문에 다크론성 S-100 단백질과 HMB-45에 대한 항체를 이용한 검색이 위음성을 막을 수 있는 가장 좋은 검사 조합으로 생각한다. 또한 전이성 암종이나 활막육종 및 상피양 육종과 같은 keratin 양성 육종의 가능성을 배제하기 위하여 cytokeratin에 대한 염색이 필요한 경우가 있는데 투명세포육종의 경우는 대부분 음성이며^{3, 17)} 양성을 보일 경우 항상 국소적이고 약한 반응을 보인다¹⁸⁾. 멜라닌 색소는 종종 국소적이고 드물게 관찰되지만, 면밀히 관찰하면 흔히 관찰할 수 있다고 하며, d'Amore와 Ninfo⁵⁾의 연구에 의하면 증례의 55%에서 Fontana-Masson 염색으로 찾을 수 있다고 한다. 본 증례는 Fontana-Masson 염색을 통한 멜라닌 색소 검색에서는 음성이었으나 전자현미경적으로 여러 발달단계에 있는 프리멜라노솜을 찾을 수 있었다. 이와 같은 여러단계의 발달과정에 있는 프리멜라노솜이나 멜라노솜은 증례의 50~60%에서 관찰되는데 이러한 구조들은 이 종양의 진단을 뒷받침하는 특징적인 초미세형태학적 소견이다^{19, 20)}. 또한, 잘 발달한 긴 세포질 돌기가 지상구조(interdigitation)를 형성하는 소견을 드물게 전자현미경적 검색에서 관찰할 수 있다고 보고되어 있는데^{19, 20)} 본 증례에서도 현저한 세포질 돌기를 확인할 수 있었다.

산재되어 관찰되는 다핵 거대세포의 기원은 조직구 계통이라고하며 모든 예의 50~70%에서 보이고, 종양세포의 다형성이 경하고 유사분열상이 드문 것이 추가적인 세포학적 소견이라고 한다⁵⁾.

그러나 이와 같은 전형적인 세포양상 이외에 여러 가지 형태변이를 초래하여 진단이 어려워지는데 이러한 변이로는 섬유육종과 같은 양상으로 배열되는 긴 방추세포, 주로 고형성 충실성장을 하거나 세포 응집이 떨어져 날개

로 흩어진 원형의 상피양 세포, 세포질이 투명하기보다 옅은 호산성을 띄는 세포, 현저한 다형성, 과염색성 및 유사분열상을 보이는 세포, 미세낭을 형성하는 성장²¹⁾, 그리고 불분명한 세포사이공간에 점액성 물질이 채워져 있는 경우 등인데 종양세포의 현저한 다형성, 과염색성 및 유사분열상은 재발하거나 전이를 초래한 병변에 좀 더 흔한 것으로 보고되어 있다^{5, 17, 22)}.

본 증례의 경우 종양의 빠른 성장과 환자의 급속한 악화로 인한 사망은 현저한 출혈, 괴사, 비교적 흔한 유사분열 소견, 세포의 다형성과 연관이 있는 것으로 보이며, 종괴의 크기가 5 cm 이상인 경우 나쁜 예후를 보인다는 보고^{3, 21)}를 참고하면 본 증례의 경우 절제한 종괴의 최대 장경이 24 cm이므로 예후가 불량하다. 한편, DNA 배수성 검사가 예후에 어떠한 영향을 미치는지는 충분한 자료의 축적이 부족하여서 정확히 예측할 수는 없지만 본 증례의 경우 비 배수성을 보여 비 배수성이 예후에 나쁜 영향을 미칠 수 있을 것으로 추측한다.

결 론

저자들은 조직학적, 전자현미경적으로 특징적인 소견을 보이는 투명세포육종을 세침흡인 세포검사로 경험하였기에 증례의 희소성에 비추어 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Chung EB, Enzinger FM: Malignant melanoma of soft parts. *Am J Surg Pathol* 7:405-13, 1983.
2. Eckardt JJ, Pritchard DJ, Soule EH: Clear cell sarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 52:1482-8, 1983.
3. Lucas DR, Nascimento AG, Sim FH: Clear cell

- sarcoma of soft tissues. Mayo clinic experience with 35 cases. *Am J Surg Pathol* 16:1197-204, 1992.
4. Mackey SL, Hebel J, Cobb MW: Melanoma of the soft parts(clear cell sarcoma): a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 38:815-9, 1998.
 5. d'Amore ESG, Ninfo V: Clear cell tumors of the somatic soft tissues. *Seminars Diagn Pathol* 14: 270-80, 1997.
 6. Chung EB, Enzinger FM: Malignant melanoma of soft part. A reassessment of clear cell sarcoma. *Am J Surg Pathol* 7:405-13, 1983.
 7. Travis JA, Bridge JA: Significance of both numerical and structural chromosomal abnormalities in clear cell sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 64:104-6, 1992.
 8. Mackenzie DH: Clear cell sarcoma of tendon and aponeuroses with melanin production. *J Pathol* 114:231-42, 1974.
 9. Donner LR, Trompler RA, Dobin S: Clear cell sarcoma of the ileum. The crucial role of cytogenetics for the diagnosis. *Am J Surg Pathol* 22:121-124, 1998.
 10. Nedoszytko B, Mrozek K, Roszkiewicz A, Kopacz A, Swierblewski M, Limon J: Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses with t(12;22)(q13;q12) diagnosed initially as malignant melanoma. *Cancer Genet Cytogenet* 91:37-39, 1996.
 11. Bridge JA, Sreekantiah C, Neff JR, et al: Cytogenetic findings in clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. Malignant melanoma of soft parts. *Cancer Genet Cytogenet* 52:101-6, 1991.
 12. Speleman F, Delattre O, Peter M, Hauben E, Van Roy N, Van Marck E: Malignant melanoma of the soft parts (clear-cell sarcoma): confirmation of EWS and ATF-1 gene fusion caused by a t(12; 22) translocation. *Mod Pathol* 10:496-9, 1997.
 13. Stenman G, Kindblom LG, Angervall L: Reciprocal translocation t(12;22)(q13;q12) in clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses. *Genes Chromosomes Cancer* 4:122-7, 1992.
 14. Nguyen GK, Shnitka TK, Jewell LD, Wroblewski JA: Exfoliative cytology of clear-cell sarcoma metastases in pleural fluid. *Diagn Cytopathol* 2: 144-9, 1986.
 15. Almeida MM, Nunes AM, Frable WJ: Malignant melanoma of soft tissue. A report of three cases with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 38:241-6, 1994.
 16. Schwartz JG, Zollars PR: Fine needle aspiration cytology of malignant melanoma of soft parts: Report of two cases. *Acta Cytol* 34:397-400,1990
 17. Montgomery EA, Meis JM, Ramos AG, et al: Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. A clinicopathologic study of 58 cases with analysis of prognostic factors. *Int J Surg Pathol* 1:89-100, 1993.
 18. Mooi WJ, Deenik W, Peterse JL, et al: Keratin immunoreactivity in melanoma of soft parts (clear cell sarcoma). *Histopathology* 27:61-5, 1995.
 19. Mukai M, Torikata C, Iri H, et al: Histogenesis of clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An electron microscopic, biochemical, enzyme histochemical and immunohistochemical study. *Am J Pathol* 114:264-72, 1984.
 20. Benson JD, Kraemer BB, Mackay B: Malignant melanoma of soft parts: An ultrastructural study of four cases. *Ultrastruct Pathol* 8:57-70, 1995.
 21. Sara AS, Evans HL, Benjamin RS: Malignant melanoma of soft parts(clear cell sarcoma). A study of 17 cases, with emphasis on prognostic factors. *Cancer* 65:367-74, 1990.
 22. Enzinger FM: Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An analysis of 21 cases. *Cancer* 18: 1163-74, 1965.