

개 비장에서 발생한 myxoid liposarcoma 증례 보고

고두민¹ · 우상호¹ · 천두성² · 김 준³ · 오예인⁴ · 김대용^{1,*}

¹서울대학교 수의과대학 수의병리학교실, ²포스트바이오

³호원동물병원, ⁴충남대학교 수의과대학 수의내과학교실

Splenic myxoid liposarcoma in a dog

Du-Min Go¹, Sang-Ho Woo¹, Doosung Cheon², Jun Kim³, Ye-In Oh⁴, Dae-Yong Kim^{1,*}

¹Department of Veterinary Pathology and Research Institute for Veterinary Science, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul 08826, Korea

²POSTBIO, Inc., Guri 11906, Korea

³Howon Animal Medical Center, Uijeongbu 11704, Korea

⁴Department of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 34140, Korea

Abstract: A 7-year-old Maltese was presented to a veterinary clinic for a history of anorexia, soft feces, and anemia. During abdominal sonography and computed tomography imaging, splenic mass was suspected. Laparotomy revealed the bloody ascites, and the enlarged spleen containing a large spherical mass. Microscopically, the splenic parenchyma was replaced by neoplastic cells with cytoplasmic vacuolation and abundant myxoid matrix. Cellular vacuolation and myxoid matrix were positive to Oil-Red-O and Alcian-blue stains. The neoplastic cells were positive to vimentin on immunohistochemistry. The case was diagnosed as myxoid liposarcoma. Based on a poor prognosis, the dog was euthanized three weeks after splenectomy.

Keywords: dog, immunohistochemistry, liposarcoma, myxoid, spleen.

*Corresponding author

Dae-Yong Kim
Department of Veterinary Pathology and
Research Institute for Veterinary Science,
College of Veterinary Medicine, Seoul
National University, Seoul 08826, Korea

Tel: +82-2-880-1249
Fax: +82-2-879-2736
E-mail: daeyong@snu.ac.kr

ORCID

Du-Min Go
<https://orcid.org/0000-0001-8924-7197>
Sang-Ho Woo
<https://orcid.org/0000-0002-5779-8127>
Doosung Cheon
<https://orcid.org/0000-0003-3306-9875>
Jun Kim
<https://orcid.org/0000-0001-9361-3970>
Ye-In Oh
<https://orcid.org/0000-0001-8082-2458>
Dae-Yong Kim
<https://orcid.org/0000-0002-3168-3938>

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Received: December 20, 2019

Revised: April 07, 2020

Accepted: April 27, 2020

지방육종은 사람에서 발생하는 연부조직 육종 중 2번째로 흔한 종양으로 사지 말단과 후복강 부위에서 주로 발생하는 것으로 알려져 있는 반면[1], 동물에서 지방육종은 흔하지 않은 종양으로 주로 피부, 피하조직에서 대부분 발생하며 비장 등 실질장기에서는 매우 드물게 발생한다[2]. 비장에서 원발하는 비혈관 비림프구(nonangiogenic and nonlymphoid) 유래의 종양은 개의 비장 종양 중에서 대략 23-34% 정도를 차지하며, 그 중 약 2-6%가 지방육종으로 알려져 있다[3]. 동물에서 발생하는 지방육종은 조직학적으로 고분화성 아형(well-differentiated variant), 점액성 아형(myxoid variant), 다형태성 아형(pleomorphic variant)으로 분류되는데 이중 점액성 아형의 발생이 가장 드문 것으로 보고되었다[4]. 위의 3가지 아형의 지방육종 모두 비장에서 발생할 수 있으나[5], 각각의 종양에 대한 특성은 명확히 규명되어 있지 않다. 개에서 발생한 비장 점액성 지방육종에 대한 구체적인 특성은 극히 일부의 문헌에서 보고되어 있다[3]. 본 증례보고에서는 국내에서 아직 보고되지 않은 비장에서 원발한 점액성 지방육종에 대하여 보고하고자 한다.

7년령 암컷 말티즈가 내원 전 며칠 동안의 심한 식욕 저하와 연변 증상을 보여 복부에 대한 임상검사 도중 초음파와 CT검사에서 비장에서 결절성 병변으로 의심되는 비정상적인 소견이 관찰되었다. 본 환축은 약 1년 전 큰 세 포 아형의 림프종으로 진단받고 항암치료를 받은 병력이 있었다. 탐색적 개복술 시 복강은 다량의 혈액으로 차 있었으며 비장에서는 약 4×4×4 cm³ 정도 크기의 일부 파열된 종괴가 관찰되었다. 종괴는 융기되어 주변 비장 실질과 어느 정도 구별되어 보였으며, 거친 표면과 비교적 단단하지 않은 정도



Fig. 1. Splenic myxoid liposarcoma in a Maltese patient. A large bulging spherical mass was embedded in the enlarged spleen. The mass was soft, light-brown to dark-red, and had a rough surface. The mass was partially ruptured with hemorrhage visible.

를 보였다(Fig. 1). 임상병리 검사 결과, PCV 25-30 정도의 빈혈이 있었으며 이 수치는 안락사시까지 지속되었다. 비장 절제술 이후 백혈구 증가증이 10일 정도 지속되다가 정상 수치로 회복되었으며, 환축은 식욕, 활력을 어느정도 유지하였다. 그러나 수술 후 3주 후에 환축은 갑작스러운 복통, 식욕과 활력 감소, 간헐적인 노적하 및 전신 허탈 증상을 보였고, 흉골 림프절, 간, 폐장, 뇌 전이 의심 소견도 고려하여 예후가 불량하다고 판단되어 안락사 되었다.

비장 절제술 후, 종괴의 일부는 병리조직학적 진단을 위하여 10% 중성 포르말린에 충분히 고정되었다. 통상적인 조직 처리과정을 거친 다음 파라핀에 포매한 후 4 µm 두께로 연속 절편한 조직에 대해 hematoxylin and eosin (H&E)과 Alcian blue 염색을 실시하였고, 종양세포의 정확한 기원을 확인하기 위해서 vimentin과 cytokeratin에 대한 면역조직화학염색을 실시하였다. 또한 나머지 종괴의 일부는 동결절편으로 만들어 Oil Red O 염색을 실시하였다.

비장 조직에 대한 병리조직학적 검사 결과, 의뢰된 조직의 거의 대부분은 종양성 종괴로 이루어져 있었으며, 일부 가장자리에서 비장 실질 조직이 관찰되었다. 종괴 내부에서 종양 세포들은 대체로 성긴 양상으로 무질서하게 증식하고 있었으며, 일부에서는 다소 높은 세포 치밀도를 보였다(Fig. 2A). 종양 세포 주변으로는 호염기성의 점액성 기질이 다량 존재하고 있었다(Fig. 2B). 종양 세포는 원형, 타원형 및 방추형의 형태를 보였으며, 다수의 종양 세포 세포질 내에는 다양한 크기의 경계가 명확한 공포가 존재하고 있었다(Fig. 2B). 공포로 인하여 종양 세포의 핵은 세포의 변연부로 밀려나 있었다. 종양 세포의 핵은 과염색상이며, 일부 핵 내부에는 뚜렷한 1-2개의 핵소체가 관찰되었다. 종양 세포들은 중등도의 세포다형태성을 보이고 있었으며, 유사분열상은 400배 10시 야상에서 총 12개가 관찰되었다. 검사한 비장 조직의 절편에서 종양 세포의 색전은 관찰되지 않았다. 종괴 내부에서는 심한 괴사와 출혈이 동반되어 있었다. Oil Red O 염색 결과, 종양 세포의 세포질에 존재하던 공포는 지방 과립이었으

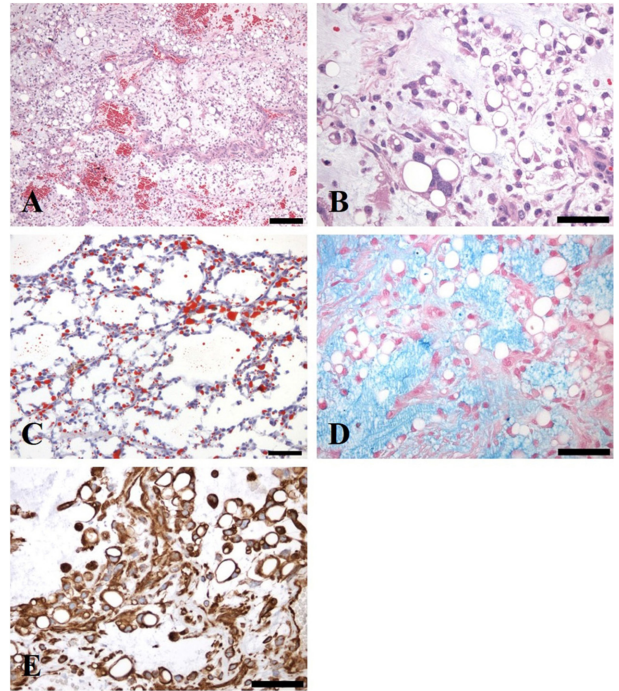


Fig. 2. Splenic myxoid liposarcoma in a Maltese patient. Representative photomicrographs of splenic mass (A-E). Note the compact to loose sheet of round to oval to spindle-shaped neoplastic cells (A) with abundant myxoid matrix stained light blue on H&E staining (B). The neoplastic cells have clear cytoplasmic vacuolations (B) that are positive on Oil-Red-O staining (C). The myxoid matrix was positive on Alcian-blue staining (D). Strong positive immunoreactivity to vimentin was observed in the neoplastic cells (E). H&E; scale bars = 200 µm and 50 µm (A and B). Oil Red O; scale bar = 100 µm (C). Alcian blue and vimentin immunohistochemistry; scale bars = 50 µm (D and E). H&E, hematoxylin & eosin.

며(Fig. 2C), 종양 세포 주변으로 존재하던 호염기성 기질은 Alcian blue에 양성 반응을 보였다(Fig. 2D). 한편, 면역조직화학염색 결과, 종양 세포는 cytokeratin 음성이었으나 vimentin에 대해서는 강한 양성 반응을 보였다(Fig. 2E). H&E 염색상에서의 조직 소견과 더불어 Oil Red O, Alcian blue 염색 및 vimentin 양성 반응을 토대로 본 종양은 비장에서 발생한 점액성 지방육종으로 진단되었다.

지방육종은 주변 조직으로의 국소적인 침습성을 보이는 악성 종양으로 재발이 흔하지 않으며, 다른 장기로의 전이는 드문 것으로 알려져 있다[6]. 이러한 종양의 특성은 다형태성 아형에서 재발률이 좀 더 높을 수는 있지만, 대체로 조직학적 아형에 따라 큰 차이를 보이지는 않는 것으로 보고되어 있다[6]. 다만, 이와 같은 지방육종의 특성은 대부분 피하에서 발생한 지방육종에 대한 보고들에 의하여 알려져 왔으며, 비장에서 발생한 지방육종의 특성과 예후에 대하여 알려진 바는 적다.

비장에서 발생하는 지방육종은 비장에 존재하는 다능성 (multipotential) 미분화세포에서 유래하는 것으로 추정된다[5].

육안적으로 비장에 하나의 종괴 양상으로 발생하며, 조직학적으로는 고분화성, 점액성, 다형태성 아형 3가지 모두 발생할 수 있다[5]. 개에서의 발생 연령은 5년령에서 16년령으로 범위가 넓고, 평균은 12년령으로 보고되어 있다[2,3]. 서틀랜드 쉽독이 지방육종의 호발 품종으로 알려져 있으나[6], 비장 지방육종의 경우에는 특정 품종에서의 호발 경향성을 보이지는 않았다. 임상증상으로 식욕부진, 구토, 무기력, 쇠약, 체중감소, 빈혈, 복부 팽창, 복통을 동반할 수 있으며[2,3,5], 본 환축에서도 이와 같은 여러 임상증상들이 관찰되었다.

개의 비장에서 발생한 지방육종 13증례에 대한 한 연구에 따르면, 5증례는 종양에 의한 직접적인 폐사였다[2]. 폐사된 5마리 중 4마리에서는 간 전이가 확인되었으며, 폐사된 5마리의 절제술 후 생존기간 범위는 42일에서 369일이었다[2]. 이와 더불어, 비장에서 발생한 점액성 지방육종 3건에 대한 조사에서 2마리는 절제술 후 2개월, 1마리는 절제술 후 21개월에 간 전이가 확인되어 예후가 불량한 것으로 판단되어 안락사 되었다[3]. 이러한 보고들을 바탕으로 비장에서 발생한 지방육종은 빈번하게 간으로 전이되는 것으로 사료된다.

지방육종이 포함된 비혈관 비림프구 유래의 비장 육종의 경우, 일반적으로 전이 유무와 유사분열 지수(400배율 10시야 9개 기준)가 예후를 평가하는데 가장 주요한 인자로 보고되어 있다[7,8]. 다만, 이러한 예후 분석 보고들에서 비장에서 발생한 지방육종의 증례 수는 총 144건 중 5건으로 소수 포함되어 있었으며[7,8], 개의 비장에서 발생한 점액성 지방육종 3건에 대한 보고에서 유사분열 지수와 예후와의 깊은 상관관계가 없었다는 점을 고려하였을 때[3], 비장에서 발생한 지방육종의 예후를 단순히 유사분열 지수만으로 평가하기에는 제한이 있을 것으로 생각된다.

유사분열 지수 이외의 예후 판단 근거로 개에서 발생하는 연부조직 육종의 조직학적 등급 체계를 적용할 수 있으며[9], 실제로 한 연구에서는 조직학적 등급이 낮을수록 긴 생존기간을 보였다[2]. 또한, 사람에서 발생하는 지방육종은 조직학적 아형에 따라 예후에 뚜렷한 차이를 보이는데, 점액성 아형과 다형태성 아형의 예후가 더 좋지 않은 것으로 알려져 있다[3,10]. 이와 유사하게 최근 종양의 발생 위치에 관계없이 개에서 발생한 지방육종 53건의 조직학적 아형에 대한 연구에서는, 점액성 아형과 다형태성 아형이 고분화성 아형에 비하여 조직학적으로 높은 등급, 높은 증식률 지수(Ki67 표지 지수, 유사분열 지수), p53 종양 억제제의 중요한 음성 조절 인자로 알려진 MDM2 단백질의 낮은 발현을 보이며 더 좋지 않은 예후를 보이는 것으로 암시되었다[4]. 특히 점액성 아형의 경우, 일부 종양세포가 원형세포로의 분화(round cell variant)를 보일 수 있는데, 이러한 소견은 좋지 않은 예후를 나타내는 인자 중의 하나로 알려져 있다[3,10,11]. 위와 같은 사례들을 종합하였을 때, 비장에서 발생한 지방육종의 경우 유사분열상 지수, 조직학적 등급, 조직학적 아형 분류 및 점액성 아형에서 종양세포의 원형세포로의 분화 소견, 전이 여부에 대한 명확한 평가가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

본 개체의 비장 종괴에 대한 조직학적 검사 결과, 점액성 지방육종이었으며, 다른 사례들에서 적용한 바와 같이 개의 연부조직 육종의 조직학적 등급 체계를 근거로 본 종양은 2등급에 해당되었다[2,3,4,9]. 검사 단면 상, 종양 세포의 색전 소견이나 원형 세포로의 분화 소견은 관찰되지 않았지만, 임상적으로 종괴의 파열이 관찰되었으며 종양의 조직학적 타입, 유사분열 지수를 고려하였을 때, 절제술 이후에도 종괴의 파열로 인한 괴종성 전이 및 혈행성 혹은 림프성 전이 가능성에 대한 지속적인 예후 관찰이 실시되었다. 비장 절제술 전과 후에 진행된 영상 검사에서는 흉골 림프절의 종대, 간과 폐장에서의 다발성 결절 및 뇌 전이 의심 소견도 확인되었다. 다만 안락사 후 부검을 실시하지 않아 흉골 림프절, 간과 폐장 결절 및 뇌의 소견이 비장에서 발생한 종양의 전이에 의한 것인지는 확인할 수 없었다.

본 증례는 개의 비장에서 원발한 점액성 지방육종 사례로, 이 보고가 향후 임상 현장에서 비장 종양의 진단과 치료 및 예후 판단에 도움이 될 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원의 수출전략기술개발사업(317022-03-1-SB010)에 의해 지원되었습니다. 연구비 지원에 감사드립니다.

References

1. Eltweri AM, Gravante G, Read-Jones SL, Rai S, Bowrey DJ, Haynes IG. A case of recurrent mesocolon myxoid liposarcoma and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013:692754.
2. Gower KL, Liptak JM, Culp WT, Bravo L, Powers B, Withrow SJ. Splenic liposarcoma in dogs: 13 cases (2002-2012). *J Am Vet Med Assoc* 2015;247:1404-1407.
3. Forlani A, Roccabianca P, Palmieri C, Sarli G, Stefanello D, Santagostino S, Randi C, Avallone G. Pathological characterization of primary splenic myxoid liposarcomas in three dogs. *Vet Q* 2015;35:181-184.
4. Avallone G, Roccabianca P, Crippa L, Lepri E, Brunetti B, Bernardini C, Forni M, Olandese A, Sarli G. Histological classification and immunohistochemical evaluation of MDM2 and CDK4 expression in canine liposarcoma. *Vet Pathol* 2016;53:773-780.
5. Valli VE, Bienzle D, Meuten DJ, Linder KE. Tumors of the hemolymphatic system. In: Meuten DJ (ed.). *Tumors in Domestic Animals*, 5th ed. pp. 314-315, Wiley Blackwell, Ames, 2017.
6. Hendrick MJ. Mesenchymal tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten DJ (ed.). *Tumors in Domestic Animals*, 5th ed. p. 159, Wiley Blackwell, Ames, 2017.
7. Spangler WL, Culbertson MR, Kass PH. Primary mesenchymal (nonangiomatous/nonlymphomatous) neoplasms occurring in the canine spleen: anatomic classification, immunohistochemistry, and mitotic activity correlated with patient survival. *Vet Pathol* 1994;31:37-47.

8. Weinstein MJ, Carpenter JL, Schunk CJ. Nonangiogenic and nonlymphomatous sarcomas of the canine spleen: 57 cases (1975-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1989;195:784-788.
9. Dennis MM, McSparran KD, Bacon NJ, Schulman FY, Foster RA, Powers BE. Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Vet Pathol* 2011;48:73-84.
10. Plumlee QD, Hernandez AM, Clark SD, Bascuñán A, Davidson J, Mansell J. High-grade myxoid liposarcoma (round cell variant) in a dog. *J Comp Pathol* 2016;155:305-309.
11. Creytens D. A contemporary review of myxoid adipocytic tumors. *Semin Diagn Pathol* 2019;36:129-141.