전이성 유방외 파제트병에서 나타난 골수괴사와 연관된 혈전성 혈소판감소성 자반증

¹연세대학교 원주의과대학, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 ²종양내과, ³내과, ⁴진단검사의학과, ⁵병리과, ⁶비뇨기과

손종민¹ · 이재련^{2,3} · 김범준² · 송경미³ · 조영욱⁴ · 김은나⁵ · 홍준혁⁶

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Bone Marrow Necrosis Complicating Metastatic Extra-Mammary Paget's Disease

Jong Min Sohn¹, Jae Lyun Lee^{2,3}, Bum Jun Kim², Kyung Mee Song³, Young-Uk Cho⁴,
Eun Na Kim⁵, Jun Hyuck Hong⁶

¹Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Departments of ²Oncology, ³Medicine,
⁴Laboratory Medicine, ⁵Pathology, and ⁶Urology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of
Medicine, Seoul, Korea

As extra-mammary Paget's disease is rare and usually diagnosed at early stage when it is highly curable with surgical resection, it is much rarer to see patients with recurrent metastatic disease. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with metastatic solid cancer is also a rare disease and may result from bone marrow metastasis or bone marrow necrosis. For the latter, the majority of cases are not eligible for systemic chemotherapy for rapid disease progression and poor performance status. Herein, authors report a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow necrosis complicating extra-mammary Paget's disease who was successfully treated with docetaxel and carboplatin combination chemotherapy. (*Korean J Urol Oncol* 2016;14:82-87)

Key Words: Extramammary Paget's disease, Bone marrow necrosis, Thrombotic thrombocytopenic purpura

유방외 파제트병 (extramammary Paget's disease)는 유방외 부분분비샘이 (apocrine gland) 분포한 서혜부 또는 액와부에 발생하는 표피상피내 악성종양이다.¹ 정확한 발생율은 보고되어 있지 않지만 드물게 발생한다. 흔히 소양감을 동반한 홍반성 미란성 판으로 나타나며 색소 침착 또는 탈색소 소견을 보이는 경우가 흔하다. 이러한 증상 및 징후로 인해 조기 진단이 가능하며 진피를 침범하지 않은 경우 대부분 수술적 절제로 완치되므로 전이성 유방외 파제트 병

은 매우 드물어 국내에서 증례 보고만 되어 있으며 전신 항암치료 및 그 효과에 대한 보고는 매우 제한적이다.^{2,3}

혈전성 혈소판감소성 자반증 (thrombotic thrombocytopenic purpura)는 혈전성 미세혈관병증 (thrombotic microangiopathy)의 파종성 형태로서 발열, 미세혈관병성 용혈성 빈혈, 변동적인 신경손상, 신기능이상, 혈소판감소증의 5대 징후가 특징이다. 원인으로는 임신, 파종성 악성종양, 골수 이식, 사이클로스포린이나 클로피도그렐과 같은 약물 등 다양하다. 골수 괴사 (Bone marrow necrosis)는 조혈기능을 하는 골수의 조직과 수질부에 광범위한 괴사가 일어나는 것을 일컫는다. 증상으로는 뼈의 통증과 발열이 가장 흔하며, 혈액학적 검사소견으로 빈혈과 혈소판감소증이 백적모구성반응을 보인다.⁴ 골수괴사의 가장 흔한 원인은 백혈병, 림프종, 다발성 골수종과 같은 혈액학적 악성종양이다. 그

Received May 25, 2016, Revised June 2, 2016,
Accepted June 18, 2016

Corresponding Author: Jae Lyun Lee, Department of Oncology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of
Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505,
Korea. Tel: 82-2-3010-5977, Fax: 82-2-3010-6961, E-mail:
jaelyun@amc.seoul.kr

러나, 혈액학적 악성종양 이외에도 결핵, 용혈성 요독 증후군, 패혈증 등 원인이 다양하므로 그 감별 질환을 배제하여 정확한 진단을 하는 것이 무척 중요하다.⁵

유방외 파제트병에 의한 골수 전이 및 이로 인한 골수 괴사는 극히 드문 질환으로 이전 문헌에서 보고된 사례가 없다. 저자 등은 최근 다발성림프절 전이와 골전이를 동반한 유방외 파제트병 환자에서 병발한 골수 괴사와 연관된 혈전성 혈소판감소성 자반증 1예를 경험하였으며 도세탁셀 기반의 복합항암요법으로 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

69세 남자가 전신 쇠약감을 주소로 내원하였다. 환자는 음경 및 음낭에 발생한 유방외 파제트병으로 5년 전 광범위 절제술 (wide excision) 시행하였으나 국소 재발되었고, 다시 광범위 절제술 받았으나 추적 영상 검사 소견상 다발성 골반 및 골반 외 림프절전이, 골전이 의심되어 정확한 병기 판정을 위한 추가 검사 및 항암 치료 위해 입원 대기 중 전신적 쇠약감 악화되어 응급실 통해 입원하였다.

내원 당시 활력 징후는 혈압 114/70mmHg, 맥박수 98회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C로 안정적이었으나 만성병색을 보였다. 신체 검사상 결막은 창백 하였으며 심음은 규칙적이고 심잡음은 관찰되지 않았다. 양측 서혜부에 집괴성의 (conglomerate) 림프절 종대가 촉진되었다. 림프절의 정도

는 고무를 만지는 듯 하였고 주위 조직 및 림프절 간 유착은 관찰되지 않았다. 중등도의 음낭 종창이 있었으며 음낭에서부터 항문까지 광범위한 영역에 걸쳐 색소침착, 과각화증, 미란 및 삼출물을 동반한 습진성 홍반이 관찰되었다.

일반혈액검사 결과 혈색소 5.2g/dl, 혈소판 132,000/ μ l, 평균적혈구용적 (MCV, Mean Corpuscular Volume) 99.4fl (80-100), 평균적혈구 혈색소량 (MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin) 32.9 pg (27-33), 적혈구분포폭 (RDW, Red blood cell Distribution Width) 25.8% (11.5-14.5)로 정구성, 적혈구부동증 (anisocytosis)을 보이는 빈혈 소견과 혈소판 감소증이 관찰되었다. 감별을 위한 추가 검사에서 망상적혈구 10.65% (0.5-1.8), 철분 206 μ g/dl (50-170), 전체철결합능력 359 μ g/dl (280-400), ferritin 1303.6ng/ml (20-320), haptoglobin <7.8mg/dl를 보여 용혈성 빈혈에 합당하였으며 직접과 간접 쿄즈검사 결과 모두 음성이었다. 혈액응고검사 결과 프로트롬빈 시간 13.0 초 (10-13), 활성화 부분프로트롬빈 시간 22.9초(25-35)로 특이소견 보이지 않았다. 말초혈액도말 검사 결과 빈혈 및 혈소판 감소증 및 분열적혈구 (schistocyte)가 8.6/HPF 관찰되어 미세혈관병증 용혈성빈혈로 진단할 수 있었으며 추가로 백혈구적모구성 반응 (leukemoid reaction)을 보였다. 입원 후 특별한 원인없이 혈소판 감소증은 단시간내에 악화되었다. 입원 3일째부터 98,000/ μ l 이하로 감소하기 시작하여 입원 16일째에 21,000/ μ l로 점차 심화되었다 (Fig. 1). 입원 당시 생화학적검사 결과 AST/ALT 53/14IU/l, 요소질소/혈청크레아틴 1.42/32mg/dl로 간기능에 이상 없었

Fig. 1. The treatment of hospitalized patients and their stats. Patient received doxetaxel-carboplatin combination chemotherapy on the 6th and 13th day after admission. On the 6th day post-chemotherapy, bilirubin, LDH and schistocytes count began to decrease. The Platelet counts started to increase after the 11th day of chemotherapy, and recovered to normal range by the 14th day. Hemoglobin also increased by the 14th day, reducing dependence of leukocyte filtered RBC transfusion. Red squares, blue circles, green triangles, purple x, light blue astrisks represent plateletes ($\times 10^4/\mu$ l) hemoglobin (g/dl), total bilirubin (mg/dl), lactate dehydrogenase (IU/l) and fragmented RBC (/HPF), respectively. Red arrows, light blue arrow and purple arrows represent leukocyte filtered RBC transfusion, plasmapheresis and chemotherapy, respectively.

으며, 사구체여과율 (Glomerular Filtration Rate, GFR) 49ml/min으로 조금 상승되어 있었다. C-반응성단백 3.88mg/dl (0-0.6), 알칼리 인산분해효소 (Alkaline phosphatase, ALP) 131IU/l (40-120), 총 빌리루빈 2.5mg/dl (0.2-1.2), 직접 빌리루빈 0.7mg/dl, 젖산탈수소효소 (LDH) 1281IU/l (120-250)로 높았으며 입원 중 빌리루빈 및 젖산탈수소 효소 농도가 점차 상승하였다 (Fig. 1). 암배아항원 (Carcino-Embryonic Antigen, CEA) 또한 85.3ng/ml로 높았다.

전산화 단층촬영에서 양측 서혜부, 양측 골반벽, 후복막강 림프절비대 소견 보였으며 우측 장골 및 요추에 골융해 병변이 관찰 되었다. 또한, 양측신장 낭종과 신결석이 관찰 되었다. ^{18}F FDG 전신 양전자방출단층촬영술 (Positron Emission Tomography, PET) 검사상 양측 서혜부, 고환부위, 후복막강에서 고대사 (hypermetabolic) 병변이 보였으며, ^{18}F NaF total bone PET/CT에서는 1번 경추, 1번, 9번 흉추, 우측 8번 늑골에서 골전이 소견을 보였으며 (Fig. 2A) 다발성 척추 및 골반골에서 골수 괴사에 합당한 양전자 결손 소견 (photon defect)이 관찰되었다 (Fig. 2B).

음낭 원발 병변 부위의 조직 염색 상 Paget 병에 합당한 상피 세포내 Paget 세포를 관찰할 수 있었다 (Fig. 4A, 4B). 우측 서혜부 림프절 부위의 조직 검사상 Paget 세포는 진피로 침범 소견을 보였고 (Fig. 4C, 4D), CEA (Carcino-Embryonic Antigen), CK 7 (Cytokeratin 7), GCDFP-15 (Gross cystic disease

fluid protein-15) 모두에서 양성 소견 (2+, Fig. 3E, 3F)을 보였다. Her-2 단백 면역조직화학 검사 결과 음성이었다. 골수흡인검사결과 집락형의 전이성 샘암종 세포들이 확연히 보였다 (Fig. 4A, 4B). 그리고, 골수생검검사 결과 인접한 조혈세포와는 구별되는 집락형의 전이성 종양세포들이 보였고 (Fig. 4C, 4D), 전이성 종양세포는 cytokeratin염색상 양성으로 나타났다 (Fig. 4E). 이는 유방외 파제트병의 골수침범에 합당한 소견이었다.

혈전성 혈소판감소성 자반증 의심하에 ADAM TS13 검사 시행하였으나 정상 소견을 보였다. 입원 6일째와 13일째에 docetaxel ($35\text{mg}/\text{m}^2$) 과 carboplatin ($\text{AUC}=3$) 을 이용한 복합항암화학요법을 시행하였고 항암치료를 시작한지 6일째부터 빌리루빈과 젖산탈수소효소, 그리고 분열 적혈구는 감소하기 시작하였다. 또한, 항암치료를 시작한지 11일째부터 혈소판은 증가하는 추세를 보였으며 20일째에 정상수치로 회복되었고 혈색소는 증가하였으며 백혈구제거 적혈구 (leukocyte filtered RBC)에 대한 의존도가 감소하였다 (Fig. 1). 두 주기의 항암치료 후 (치료 개시 7주 후) 시행한 복부 단층 촬영상 부분 반응이 관찰되었다.

고 찰

유방외 파제트병 (Extramammary Paget's disease)는 드문

Fig. 2. (A) ^{18}F NaF total skeletal PET-CT shows focal fluoride-avid lesions in sternum, C1, T1, right 8th rib, and T9. (B) ^{18}F FDG whole body PET-CT shows geographic photon defects of pelvic bones representing bone marrow infarction.

Fig. 3. Punch biopsy at scrotal area (in 2010). Large pale to eosinophilic intraepidermal Paget's cells, x200, H&E (A). PAS staining shows intact basement membrane around the Paget's cells, x200 (B). Punch biopsy at right inguinal area (in 2015). Paget cells invade the dermis, x40, H&E (C), x400, H&E (D). Paget's cells with invasive component show immunoreactivity for polyclonal CEA (E), and GCDFP-15 (F).

피부의 악성종양으로서 유방의 파제트병과 조직학적 소견이 매우 유사하지만, 발생기전은 아직 밝혀지지 않았다. 주로 부분분비샘 (apocrine gland)이 분포하는 곳에 발생하며

남성에서는 고환에 가장 흔하게 발생한다. 발생 연령은 60대에 가장 흔하며, 증상이 나타난 후 평균 43개월 후에 진단되고 있는데, 이는 초기 비특이적인 임상적 특징으로 인하

Fig. 4. Bone marrow aspiration, Wright-Giemsa stain x400 (A), x1000 (B). A cluster of metastatic adenocarcinoma cells is evident on the bone marrow aspirate smear. Bone marrow biopsy, H&E stain, x100 (C), x200 (D). Metastatic foci form discrete tumor aggregates with distinct separation from the adjacent hematopoiesis. These tumor aggregates appear cohesive and form nests. The metastatic tumor cells show positive immunohistochemical staining for cytokeratin, Cytokeratin IHC, x100 (E).

여 습진성 피부질환이나 진균 감염 등으로 오진 되는 경우가 있기 때문이다.⁶ 국소성 유방외 파제트병의 표준 치료는 모스 수술 (mohs's surgery)을 적용한 광범위 외과적 절제술 (Wide surgical excision)이다.⁷ 수술을 할 수 없는 경우 광역 동요법, 냉동요법, 국소 5-FU (5-Fluorouracil), 또는 방사선 요법 등을 고려해 볼 수 있다. 유방외 파제트병은 표피에 국한 되어 있는 경우 절제술만으로 완치가 가능하며 재발율은 20-40%로 낮고 예후는 비교적 양호하다.^{1,6,7} 하지만, 침윤성이거나 림프절 전이, 절제 변연 양성 (Positive margin) 시 재발율이 높고 예후는 불량하다.

유방외 파제트병의 극소수만이 원격 전이를 동반하여 재발한다. 이로 인해 진행성 유방외 파제트병의 전신 항암화학요법에 대해 잘 알려져 있지 않다. 현재 FP (5-Fluorouracil and Cisplatin), FECOM (5-Fluorouracil, Epirubicin, Carboplatin,

Vincristine, Mitomycin C), docetaxel 또는 paclitaxel 로 항암화학요법을 한 증례 보고가 있다. Docetaxel 단독항암화학요법은 총 12명의 환자 중 7명에서 부분 관해 (58%), 3명에서 안정 병변 (25%)을 보여 주었으며 전체생존기간은 약 17개월의 양호한 결과를 보여 주었다.⁸ FP병합항암화학요법은 총 17명의 환자 중 10명에서 부분 관해 (58%), 4명에서 안정 병변 (23%)을 보여주었고 전체생존기간은 평균 12개월이었다. FECOM 병합항암화학요법은 4명의 평가 가능한 환자들 중 4명 모두에서 부분 관해를 보였으며 전체생존기간은 약 9개월이었다. 최근에는 유방외 파제트병의 50-60%에서 *Her* gene 증폭 (amplification)이나 *Her*-2 단백 과발현 (overexpression)이 보이는 것으로 보고 되었으며 *Her*-2가 과발현 된 경우, trastuzumab 단일약제나, trastuzumab, docetaxel의 병합항암화학요법이 도움이 될 수 있다는 보고가 있다.⁹

골수 괴사의 가장 흔한 원인은 백혈병, 림프종, 다발성 골수종과 같은 혈액학적 악성종양이다.⁴ 그러나 비혈액학적 종양에서 골수 괴사가 발생한 케이스도 보고 되고 있다. 진행성 위암에서 합병하는 경우가 보고되었으며 일부 다발성 골전이를 동반한 대장암 및 전립선암에서 보고되었다.⁵ 골수 괴사에서는 뼈의 통증과 발열이 나타난다. 또한 빈혈과 혈소판감소증, 그리고 말초혈액도말검사상 백혈구적모구증(leukoerythroblastosis)를 보이기도 하며 젖산탈수소효소와 알칼리인산분해효소의 상승을 동반한다. 일반적으로 골수 괴사의 예후는 기저질환에 의하여 좌우된다. 골수 괴사를 보이는 비혈액학적 악성종양 환자의 대부분에서 광범위한 전이소견을 보였으며, 일부에서는 골수전이 소견도 보였다. 이러한 환자의 평균 수명은 약 5주 정도로 보고되었다.^{4,5}

미세혈관병 용혈성빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)이란 혈관내의 적혈구가 조각 나서 말초혈액도말검사에서 분열적혈구(schistocyte)가 보이는 비면역성 용혈성빈혈을 말한다. 기전으로는 종양의 미세 색전(microemboli)으로 인한 미세혈관의 폐쇄, 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)와 같은 사이토카인으로 인한 혈관내피세포의 손상, 그리고 부종양성 증후군으로 인한 후천적 ADAMTS-13 결핍을 들 수 있다. 그 중 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura)는 혈전 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)의 과중성 형태로서 발열, 미세혈관병용혈성빈혈, 변동적 신경손상, 신기능 이상, 혈소판감소증을 보인다. 최근 연구에서, 혈전성 혈소판감소성 자반증환자에서 본빌레브란트인자(von willebrand factor, vWF)를 분해하는 효소인 ADAMTS13이 결핍되어 있다는 사실이 발견되었다. ADAMTS13이 감소하여 큰 분자량의 본빌레브란트인자(unusually large vEF, ul vWF)가 분해 되지 않고 증가하며 이를 통해 혈소판이 활성화되고 응집 된다. 혈관내피세포가 손상되면 큰 분자량의 본빌레브란트인자가 가 혈액내로 분비되고, 분해가 되지 않는다면 미세혈관내혈전증을 유발하고 혈전성 혈소판감소성 자반증이 발생할 수 있다.¹⁰ 혈장교환술은 부족한 ADAMTS13을 보충함으로써 이런 혈액학적 문제를 해결할 수 있다. 그러나, 혈전성 혈소판감소성 자반증에서 ADAMTS13의 결핍과 악성 종양간의 관계는 불명확하다. 이전에 보고된 악성종양과 동반된 혈전성 혈소판감소성 자반증 환자에서, 일부의 환자만이 ADAMTS13의 결핍을 보였다. 이러한 사실은 과중성 악성종양과 관련된 혈전성 혈소판감소성 자반증에서는 ADAMTS13과 본빌레브란트인자 상태가 정상이며, 혈장교환술치료에 큰 효과를 얻을 가능성이 높음을 시사한다.⁵ 골수 괴사와 미세혈관병용혈성 빈혈의 악성종양과의 관계는 불명확하지만 골수내의 암으로 인해 증가된 혈관형

성작용과 암의 성장으로 인한 물리적인 작용, 그리고 2차적인 골수섬유화로 인하여 내피혈관세포의 손상되어 미세혈관병용혈성 빈혈이 나타나는 것으로 보여진다. 결론적으로, 혈전성 혈소판감소성 자반증을 보이는 악성종양환자의 경우 반드시 골수전이 여부를 확인하여야 한다. 악성종양에 대한 치료가 혈전성 혈소판감소성 자반증과 골수괴사의 가장 중요한 치료 방법이다. 다발성 전이를 동반한 유방외 파제트병에서 도세탁셀/카보플라틴 병합치료는 종양의 위축뿐만 아니라 병발한 혈전성 혈소판감소증자반증의 호전도 가져 올 수 있었다.

REFERENCES

- Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol* 2008;158:313-8
- Choi Y, Park W, Lee J, Cho EY, Moon GH. Aggressive clinical course of extramammary Paget disease after radiotherapy. *Radiat Oncol J* 2014;32:95-8
- Choi KA, Yang JH, Kim SJ, Yi SY, Park BB. A case of metastatic extramammary Paget's disease in liver and lung. *Kor J Med* 2008;74(suppl 1):S90-S95
- Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ. Bone marrow necrosis. *Cancer* 2000;88:1769-80
- Lee JL, Lee JH, Kim MK, Cho HS, Bae YK, Cho KH, et al. A case of bone marrow necrosis with thrombotic thrombocytopenic purpura as a manifestation of occult colon cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:476-80
- Zhu Y, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhang HL, et al. Clinicopathological characteristics, management and outcome of metastatic penoscrotal extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2009;161:577-82
- Hegarty PK, Suh J, Fisher MB, Taylor J, Nguyen TH, Ivan D, et al. Penoscrotal extramammary Paget's disease: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center contemporary experience. *J Urol* 2011;186:97-102
- Yoshino K, Fujisawa Y, Kiyohara Y, Kadono T, Murata Y, Uhara H, et al. Usefulness of docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic extramammary Paget's disease. *J Dermatol*. 2015
- Barth P, Dulaimi Al-Saleem E, Edwards KW, Millis SZ, Wong YN, Geynisman DM. Metastatic Extramammary Paget's Disease of Scrotum Responds Completely to Single Agent Trastuzumab in a Hemodialysis Patient: Case Report, Molecular Profiling and Brief Review of the Literature. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:895151
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84