

## 膵臟의 乳頭狀 囊性癌 3例 報告

—組織發生學的 考察—

慶北大學校 醫科大學 病理學教室\* 大邱 파티마病院 病理科\*\*

襄漢益\* · 徐仁壽\* · 文世光\*\* · 孫泰重\*

### 서 론

원발성 췌장종양은 매우 다양하여 많은 형태학적 종류가 기술되고 있다<sup>1)</sup>. 그중 췌장의 유두상 낭성암은 임상적 및 병리학적으로 특징적 소견을 보이거나, 산발적으로 보고되어 온 종양으로, 주로 젊은 여자에서 발생하며 췌장의 체부나 미부에 위치하여 피막에 싸인 큰 종괴를 형성하고 병리학적으로 악성의 특징을 보이지만 전이를 거의 하지않고 높은 생존율을 보이는 드문 종양이다. 1959년 Frantz<sup>2)</sup>가 AFIP fascicles에서 처음 보고한 이래 최근 5년동안 몇 편의 유사한 예<sup>3,4)</sup>가 영어문헌상 발견되었다. 그러나 아직 국내문헌의 발견은 김등<sup>5)</sup>이 발표한 2예를 제외하고는 없었으며 전자현미경을 통한 이 종양의 형태발생(morphogenesis)에 대한 연구는 아직 규명되지 않고 있다. 저자들은 최근 경북대학교 의과대학 병리학교실에서 2예, 대구 파티마병원 병리과에서 1예의 췌장 유두상 낭성암을 경험하였기에 미세형태학적 소견과 더불어 이를 보고하고자 한다.

### 증 례 보 고

#### 1) 임상적 소견

증례 1은 22세된 여자로서 5년전부터 촉진되는 상복부 종괴를 주소로 입원하였다. 가족력이나 기왕력상에 특이사항은 없었다. 이학적 검사에서 큰 고정된 상복부 종괴를 발견하였으며 2횡지정도 촉진되는 간종대에 외에는 모두 정상이었으며, 검사소견에서도 특이사항은 없었다. 상부위장관 조영술상 큰 난형 종괴가 위장을

후상방으로 이동시키고 있었으며 십이지장의 C환을 크게 확장시키고 있었다. 초음파검사(Fig. 1)에서 echo가 증가된 말초부위를 가진 종괴가 중심에서는 echo가 없는 불균질한 낭성 공간을 형성하고 있었다. 혈관 조영술에서 혈관의 분포가 적은 후복막에서 생긴 종괴를 나타내었고, 전산화 단층촬영(Fig. 2)에서 췌장 체부에서 생긴 큰 종괴는 밀도가 높은 피막에 싸여 있고 중심부위는 불균질한 밀도를 보여주었다. 복부에서 다른 장기의 전이소견은 없었다. 단순적출술을 시행한 육안표본(Fig. 3)은 20×18×15 cm의 크기와 약 1,100그램의 무게를 가졌다.

증례 2는 26세된 여자로서 4개월전부터 촉진되는 복부 종괴를 주소로 입원하였다. 기왕력상 간헐적인 복부 동통을 호소한 이외에 특이사항은 없었다. 이학적 소견 및 검사소견상 복부종괴 외에는 이상이 없었다. 상부위장관 조영술에서 위대만부에 심한 압박결손을 볼 수 있었고 위장을 전상방부로 이동시키고 있었으며 십이지장은 C환의 확장을 보여주었다. 췌장 미부에 있는 종괴를 근치적절제술을 시행한 육안표본은 명황한 회갈색의 피막으로 잘 싸여진 난형 종괴로서 직경 12센티미터의 고형 종양이었다.

증례 3은 23세된 여자로서 1년전부터 촉진되는 좌측 상복부 종괴를 주소로 입원하였다. 가족력 기왕력 이학적 소견상 특이사항은 없었다. 검사소견에서 amylase가 50 Somogyi units per 100 ml를 나타내는 외에는 이상이 없었다. 상부위장관 조영술에서 위장 대만부를 압박하여 위장을 전상방부로 이동시키고 있는 종괴가 발견되었으며 전산화 단층촬영에 췌장 미부에서 일어나는 원형의 고형종괴가 말초부위에는 밀도가 높으며 중심부위에는 낮은 밀도로 나타났다. 비장적출술을 동반한 췌장 미부 절제술을 시행하여 보내진 육안 표본은 피막으로 잘 싸여진 난형종괴로서 16cm의 직경을

접 수: 1984년 10월 25일

가지는 종양이었다.

전 증례들은 수술후 자기 12, 14, 10개월의 추적조사에서 양호한 건강상태를 유지하고 있었으며 재발도 없었다.

## 2) 병리학적 소견

**육안소견 :** 전예에서 종양의 표면은 둥글고 평활하며 회갈색의 두꺼운 섬유성 피막으로 싸여 있었다(Fig. 3). 증례 2에서는 한 부위에 피막 침입이 관찰되었고 이곳에서 장간막의 유착이 발견되었다. 단면에서는 중심부위가 암갈색의 광범위한 괴사와 출혈이 일어나 있었으며 변연부에 남아있는 고형 종양조직은 쉽게 부스러졌다. 부분적으로 낭성변화를 보여주었다.

**광학현미경 소견 :** 광학현미경적으로 세 증례는 동일한 형태를 보여주었다. 호산성의 풍부한 세포질을 가진 다각형 혹은 단각형 세포들이 모세혈관을 중심으로 나열하여 있고 유두상 배열을 보였다(Fig. 4). 주위에는 작은 낭성 공간이 많이 있었으며, 선방구조물은 관찰되지 않았다. 핵은 비교적 크기나 모양이 균질하고 원형이었으나, 가끔 깊은 함몰상도 있었다. 경한 세포이형증은 있었으나 유사분열상은 관찰되지 않았다(Fig. 4 및 5). 세포들 사이에 무정형의 호산성 점액성 변화를 보이는 간질조직이 풍부하게 모여 있었으며 PAS (periodic acid-Schiff) 염색과 pH 2.5 alcian blue 염색에 각기 약한 양성 반응을 보였다. 세포 자체는 PAS와 alcian blue 염색에서 음성을 보였으나 어떤 세포에서는 경한 양성 반응을 보이는 것을 관찰할 수 있었다. 증례 2에서는 출혈이 동반된 괴사가 일어난 부위에 곳곳에서 콜레스테롤 새열을 형성하였으며 많은 석회화가 동반되었다(Fig. 6). 적출된 종양을 22 gauge 바늘로 흡인하여 도말한 세포진 검사에서 떨어져 나온 종양세포들은 유두상 배열을 나타내었다(Fig. 7).

**전자현미경 소견 :** 절취된 종양의 일부를 전자현미경 검색자료를 위해 1 mm<sup>3</sup>로 세절하여 2.5% glutaraldehyde와 1% osmium tetroxide에 고정하여 일반 전자현미경 검색을 위한 조직표본 처리와 동일한 과정을 거친 뒤 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 전자 염색을 하여 Hitachi H 600형 전자현미경으로 관찰하였다. 전자현미경적으로 종양은 다각형의 세포질이 밝은 세포와 어두운 세포가 공존하는 구성을 나타내었고 공히 작은 미토콘드리아가 풍부하게 보였다(Fig. 8 및 Fig. 9). 밝은 세포의 핵은 원형 혹은 난형으로 되어 있었으며 미세한 염색질을 가졌으며 핵막변연부에 약간의 heterochromatin을 보였다. 어두운 세포에서

뚜렷한 핵인이 세포막 가까이 한개 혹은 둘로 나타났고 가끔 깊은 핵막의 함몰상이 관찰되었다. 어둡고 유동성 물질의 양이 적은 세포질 안에는 많은 작은 미토콘드리아와 SER이 있었으며 어느 세포에서도 신경분비과립 혹은 효소원 과립은 관찰되지 않았다. 가끔 Golgi체의 출현이 보였으나 그 양은 적었다. 세포간 desmosome이 비교적 잘 관찰되었다. 종양의 간질 조직은 교원섬유 다발의 형태는 적었고 섬유성 장공간형 섬유(fibrous long-spacing-like fibers)의 형태로 있었다.

## 고 찰

문헌을 통해서 저자들은 췌장에서 발생한 다른 18예의 유두상 낭성암을 발견할 수 있었다. 이를 종합하면 Table 1과 같다. 임상적으로 12~33세 사이의 젊은 여자에서 발생하였으며 Compagno 등<sup>13)</sup>의 조사에 의하면 평균 연령이 24세라고 하였다. 또한 이 종양의 예후는 아주 좋은 것으로 보고되었으며 단 한 환자만이 7년 후 재발했다. 이러한 점은 다른 악성 췌장종양이 50대, 60대에 많고 2년 생존율이 5%미만인 점과는 많은 차이가 있다<sup>14)</sup>. 이와같이 젊은 여자에서 생기는 췌장의 유두상 낭성암은 췌장선방암(acinic cell carcinoma)과 췌아세포종(pancreatoblastoma)으로부터 감별진단하여야 한다. 그러나 췌장선방암은 주로 50대, 60대에 발생하고 성별차이가 없고 조직학적으로 세포의 다형태성이 더 심하다<sup>15,16)</sup>. 또한 췌아세포종은 성별차이가 역시 없고 나이 어린 소아에서 발생하며 간충조직과 편평상 부위(mesenchyme and squamous area)가 공존한다는 점이 다르다.

Table 1과 같이 이 종양은 여러가지 이름으로 불려져 왔다. 최초로 기술한 Frantz<sup>2)</sup>는 "papillary tumors of the pancreas-benign or malignant?"라는 제목하에서 이 종양이 원주종상(cylindromatous)이라고 기술하였다. 저자들은 처음 Frantz가 기술한 3예중 2예만이 본 증례들과 같은 병리 및 임상적 양상을 보인다고 생각한다. Hamoudi 등<sup>4)</sup>은 "papillary epithelial neoplasm of pancreas"라고 이름을 붙였으며 이 종양은 췌장 관상 구조물에서 기원하는 호산성과립세포종(oncocytoma)일 것이라고 생각했다. Kloppel<sup>1)</sup>은 "solid and cystic acinar cell tumors of the pancreas"라고 이름을 붙이고 효소원 과립의 출현이 있으므로 췌장선방에서 기원한다고 생각했다. Boor 등<sup>3)</sup>은 "papillary-cystic neoplasm of the pancreas"라고 이름을

Table 1. Summary of reported cases

Author	Sex/Age	Year of publication	Terminology(suggested origin)
Frantz <sup>2)</sup>	F/20 F/24	1959	Papillary tumor-benign or malignant?
Hamoudi et al. <sup>4)</sup>	F/12	1970	Papillary epithelial neoplasm(duct)
Taxy <sup>5)</sup>	F/13	1976	In: Adenocarcinoma in childhood(acinus)
Cubilla & Fitzgerald <sup>1)</sup>	F/12	1979	
Boor & Swanson <sup>3)</sup>	F/19	1979	Papillary cystic neoplasm(duct)
Bedjamin & Wright <sup>6)</sup>	F/16	1980	In: Adenocarcinoma of childhood(acinus)
Schosnagle & Campbell <sup>7)</sup>	F/25 F/21	1981	Papillary and solid neoplasm(duct)
Alm, et al. <sup>8)</sup>	F/16	1981	Papillary-cystic epithelial neoplasm(duct)
Kloppel, et al. <sup>9)</sup>	F/33 F/24 F/32 F/30 F/14	1981	Solid and cystic acinar cell tumor(acinus)
Porter, et al. <sup>10)</sup>	F/16	1982	Low grade papillary neoplasm
Bombi, et al. <sup>11)</sup>	F/22 F/23	1684	Papillary cystic neoplasm(acinus)
Current cases	F/20 F/26 F/23		Papillary cystic neoplasm(small duct associated with intercalated duct)

붙이고 췌장 소관에서 기원할 것이라고 하였다. 이러한 여러 문헌상의 차이점은 기원세포에 관한 논란때문이다. 일반적으로 췌장 외분비 조직의 상피종은 선방 혹은 관에서 기원하는데<sup>10)</sup> 선방세포는 기저에 위치하는 핵과 둥근 효소원 과립 및 잘 발달된 RER<sup>20-21)</sup>이 특징이며 Golgi complex의 발달<sup>22)</sup>을 보여준다. 본례에서는 이러한 전자현미경적 관찰이 적었다. 췌장 관상피 세포는 중심에 위치하는 핵, 변위부로 편위된 핵소체, 작지만 풍부한 미토콘드리아 그리고 발달이 적은 RER<sup>22)</sup>을 보여준다. 따라서 본 증례에 나타난 췌장종양이 관의 미세형태학적 관찰과 일치하므로 관기원임을<sup>3,4,7-9,13)</sup> 설명하고 있다. 가끔 prezymogen 과립과 유사한 과립 및 annulate lamellae가 발견되어<sup>23)</sup> 이 종양의 선방기원을 설명하는 저자들<sup>5,6,10,11)</sup>도 있으나 이러한 주장은 아직 논란 중에 있다. 또한 본 증례에서 잘 발견되는 desmosome은 더욱 이 종양이 관 기원임을 추측케 한다(Fig. 8).

췌장 선방 및 내분비선은 발생학적으로 모두 관에서

기원하는데 관이 증식함에 따라 관벽 밖에서 중심선방상 세포(centroacinous cell)라고 알려진 선방상 세포가 말초 관세포들을 둘러싸게 되고 중심선방상 세포의 상부는 커져서 치윤관(intercalated duct)이 된다<sup>10)</sup>고 알려져 있다. 본 증례에서 나타난 밝은 세포는 관상피 세포와 유사하고 어두운 세포는 치윤관 상피세포를 닮고 있음은 흥미있는 발견이라고 생각된다. 모든 췌장 조직이 발생학적으로 관에서 기원한다는 사실이 췌장 외분비선 종양을 조직발생학적으로 분류하기에는 무리가 있을 수 있으나 이러한 공통 기원이 부분적인 선방분화를 설명하는데 도움을 주기도 한다.

Pour 등<sup>24)</sup>은 외분비와 내분비 췌장 종양이 조직발생학적으로 관련이 있으며 공통기원을 가질 수 있음을 증명하기도 하였는데 아마도 췌장소관 기원일때 더 동의할 만한 소견을 보인다고 하였다. 이러한 췌장 종양들의 이중분화<sup>25)</sup>는 조직화학적 및 전자현미경적으로 더 광범위하게 관찰하였을때 규명되어질 수 있으리라고 본다.

### 요 약

췌장의 유두상 낭성암은 특징적인 임상적 소견 및 병리학적 형태를 가지나, 산발적으로 보고되어온 드문 종양이다. 저자들은 최근 경북대학교 의과대학 병리학 교실에서 2예, 대구 파티마 병원에서 1예를 경험하였기에 미세형태학적 소견과 더불어 이를 보고하고자 한다.

환자들은 20, 26, 23세의 젊은 여자들로 타증상은 별로없이 단지 좌측 상복부에 고정된 종괴를 호소하였다. 방사선 검사소견상 췌장부에 종괴를 확인할 수 있었다. 그외의 검사소견은 정상범위였다. 수술소견은 각기 직경 20, 12, 16 센티미터의 딱딱한 섬유성 피막으로 싸인 원형종양이 췌장의 체부에 2예, 미부에 1예가 위치하고 있었다. 각기 단순 저출혈, 근치 절제술 및 비장 저출혈을 동반한 미부 절제술을 시행하였다. 육안소견은 모두 단면에서 광범위한 괴사를 동반한 고형종양으로 구성되어 있었다. 광학현미경적으로는 호산성의 세포질을 가진 다각형 세포들이 모세혈관을 중심으로 배열하여 있고 유두상 배열을 보였다. 주위에는 작은 낭성 공간이 많이 있었으며, 선방구조물은 관찰되지 않았다. 한 중례에서는 괴사가 일어난 부위에 석회화가 동반되었으며 많은 콜레스테롤새열을 형성하였다. 전예에서 림파절전이는 발견되지 않았으나 한 예에서 피막 침입이 관찰되었다. 전자현미경적 소견은 세포질이 밝은 세포와 어두운 세포가 공존한 구성을 보여주었는데 공히 마이토콘드리아의 풍부한 발달이 있었으며 신경분비 과립 및 효소원 과립은 관찰되지 않았다. 이러한 전자현미경적 관찰은 이 종양이 치운관(intercalated duct)을 포함하는 췌장소관 기원임을 시사하고 있었다. 각 중례는 14, 16, 12개월의 추적조사에서 양호한 건강상태를 유지하고 있었으며 재발도 없었다.

이 논문을 위해 수고해 주신 경북대학교 의과대학 중앙전자현미경실의 김종길 선생님의 여러분께 감사드립니다.

### REFERENCES

- 1) Cubilla A, Fitzgerald P: *Classification of pancreatic cancer (nonendocrine)*. *Mayo Clin Proc* 54:1449, 1979
- 2) Frantz VK: *Tumors of the pancreas*. In: *Atlas of Tumor Pathology VII, fascicles 27 and*

- 28, *Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1959, p32*
- 3) Boor PJ, Swanson MR: *Papillary-cystic neoplasm of the pancreas*. *Am J Surg Pathol* 3:69, 1979
- 4) Hamoudi AB, Misugi K, Grosfeld JL, Reiner CB: *Papillary epithelial neoplasm of pancreas in a child. Report of a case with electron microscopy*. *Cancer* 26:1126, 1970
- 5) Taxy J: *Adenocarcinoma of the pancreas in childhood*. *Cancer* 37:1508, 1976
- 6) Benjamin E, Wright D: *Adenocarcinoma of the pancreas of childhood: A report of two cases*. *Histopathology* 4:87, 1980
- 7) Schlosnagle D, Campbell W: *The papillary and solid neoplasm of the pancreas: A report of two cases with electron microscopy, one containing neurosecretory granules*. *Cancer* 47:2603, 1981
- 8) Alm P, Jonsson P, Karp W, Lindberg L, Stenram V, Sundler F: *A case of papillary-cystic epithelial neoplasm of the pancreas*. *Acta Pathol Microbiol Scand(A)* 89:125, 1981
- 9) Kloppel G, Morohoshi T, Thon HD et al: *Solid and cystic acinar cell tumour of the pancreas: A tumour in young women with favourable prognosis*. *Virchows Arch(Pathol Anat)* 392:171, 1981
- 10) Porter MG, Krous HF, Weedn RJ, Lambird P: *Low grade papillary pancreatic neoplasm in an adolescent female*. In: *Humphrey GB, Grindey GB, Dehner LP, Acton RP, Pysker TJ, eds. Pancreatic Tumors in Children. The Hague: Martinus Nijhoff, 1982, p181*.
- 11) Bombi JA, Milla A, Badal JM, Piulachs J, Estape J, Cardesa A: *Papillary-cystic neoplasm of the pancreas; Report of two cases and review of the literature*. *Cancer* 54:780, 1984
- 12) 김석주, 여향순, 박홍배 : 2 cases of papillary low grade carcinoma of pancreas and ERCP finding (학술대회 초록). *대한내과학회잡지* 26:1164, 1983
- 13) Compagno J, Oertel J: *Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, probably*

- of small duct origin: A clinicopathologic study of 52 cases (Abstr). Lab Invest 40:248, 1979*
- 14) Levin D, Connelly R, Devesa S: *Demographic characteristics of cancer of the pancreas: Mortality, incidence, and survival. Cancer 47: 1456, 1981*
  - 15) Osborne BM, Culbert SJ, Cangir A, Mackay B: *Acinar cell carcinoma of the pancreas in a 9-year-old child: Case report with electron microscopic observations. South Med J 70:370, 1977*
  - 16) Frable WJ, Still WJS, Kay S: *Carcinoma of the pancreas, infantile type: A light and electron microscopic study. Cancer 27:667, 1971*
  - 17) 정우희, 박찬일, 최인준: *췌아세포종 1예, 대한병리학회지 16:856, 1982*
  - 18) Morie A, Yano Y, Kotoo Y, Miwa A: *Morphogenesis of pancreatoblastoma, infantile carcinoma of the pancreas. Cancer 39:247, 1977*
  - 19) Bockman D: *Cells of origin of pancreatic cancer: Experimental animal tumors related to human pancreas. Cancer 47:1528 1981*
  - 20) Ebe T, Kobayash S: *Fine Structure of Human Cells and Tissues. Wiley, New York, 1972, p152*
  - 21) James DJ: *Histology Cell and Tissue Biology (5th ed), Leon W, New York, 1983, p749*
  - 22) Matthews JL, Marthin JH: *Atlas of Human Histology and Ultrastructure. Lea & Febiger, Philadelphia, 1971, p262*
  - 23) Hisiang ML, Edith LP: *Development of the Human Pancreas. Archives of Pathology 74: 439, 1962*
  - 24) Pour P, Sayed S, Sayed G: *Hyperplastic, pre-neoplastic and neoplastic lesions found in 83 human pancreases. Am J Clin Pathol 77:137, 1982*
  - 25) Reid J, Yuh S, Petrelli M, Jaffe R: *Ductulo-insular tumors of the pancreas: A light, electron microscopic and immunohistochemical study. Cancer 49:908, 1982*

= Abstract =

**Three Cases of Papillary Cystic Neoplasm of Pancreas and Histogenetic Consideration**

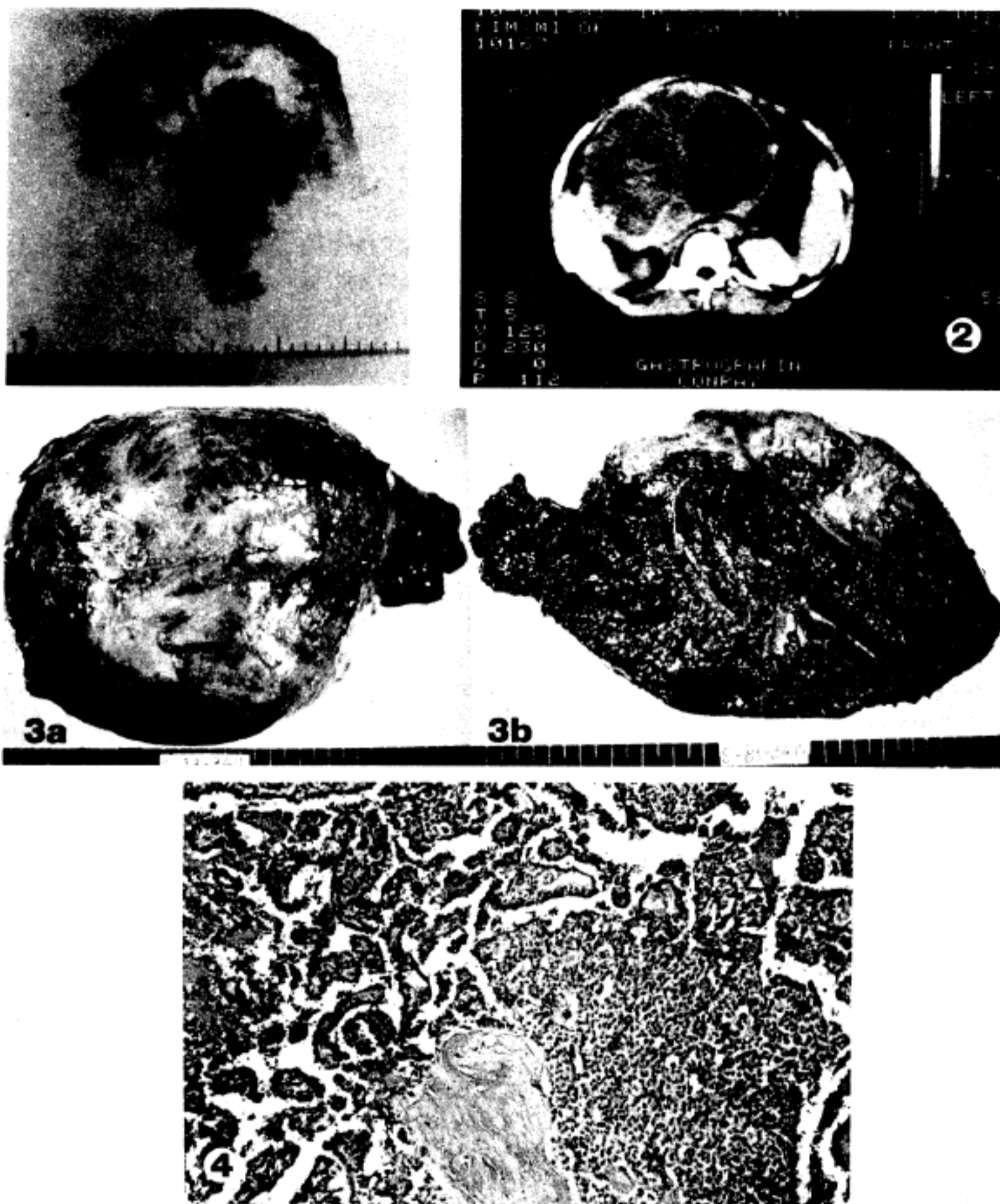
Han Ik Bae, M.D., In Soo Suh, M.D.  
and Tae Joong Sohn, M.D.

*Department of Pathology Kyungpook National University School of Medicine*

Sae Kwang Moon, M.D.

*Department of Pathology Fatima Hospital, Taegu, Korea*

Three cases of papillary cystic neoplasm of pancreas were experienced in young females (20, 26 and 23 years old respectively). Chief complaints were only mass and intermittent pain on epigastrium. All laboratory datas were insignificant except huge masses on the epigastrium. Well circumscribed masses were noted in body (1 case) and tail (2 cases), measuring 20, 12 and 16 cm in diameters respectively, which were simply excised, radically resected and distal pancreatectomized. Cut surfaces showed thick fibrous capsules containing solid mass with partially cystic areas filled by hemorrhage and necrosis. Evidence of metastasis was not noted in all cases. Microscopically, they showed typical patterns of papillary cystic tumor described by others. Ultrastructurally, tumor cells showed two different tones of cytoplasm; dark and light. They showed indented nuclei, abundant mitochondriae, but zymogen granules and neurosecretory granules were not noted. These findings suggested that the tumor was originated from small ducts associated with intercalated duct. All patients are in good conditions for 14, 16 and 12 months after surgery respectively.



- FIG. 1. Ultrasonogram of case 1. Echolucent irregular cystic spaces with echogenic margin. Posterior enhancement suggests cystic nature of this lesion.
- FIG. 2. Computerized tomogram of case 1. A large tumor arisen from pancreatic body is encapsulated by a wall of high density in retroperitoneal space.
- FIG. 3. Gross view of the pancreatic tumor of case 1. Well encapsulated glistening fibrous wall(3a) envelops irregular cystic and solid tumor with hemorrhage and necrosis in cut surface(3b). The gross findings are well correlated with ultrasonographic and computerized tomographic examination.
- FIG. 4. Papillary and cystic appearance of tumor. Loose eosinophilic stroma is interspersed.(H&E stain,  $\times 200$ )



Fig. 5. The tumor shows cuboidal epithelial cells with eosinophilic abundant cytoplasm around central thin fibrovascular cores. The nuclei relatively show uniform size and shape. (H&E stain,  $\times 400$ )

Fig. 6. Wide hemorrhage and necrosis is accompanied by formation of cholesterol clefts and calcification. (H&E stain,  $\times 200$ )

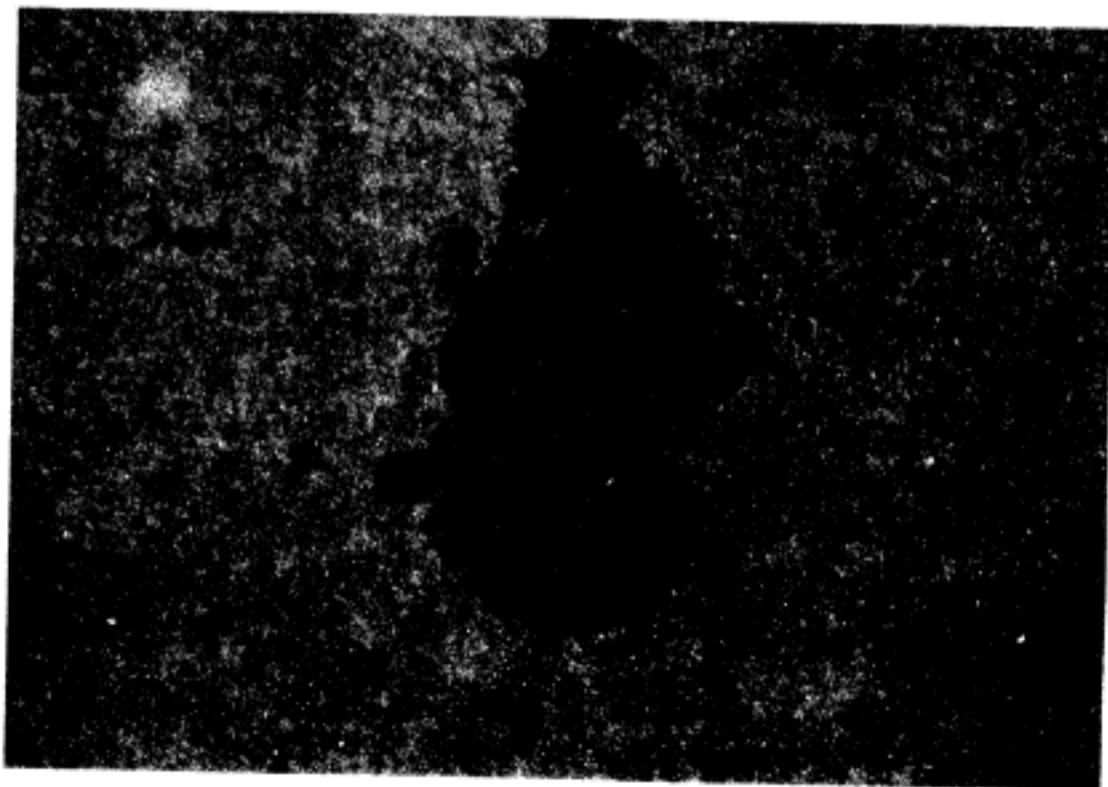


Fig. 7. Aspiration biopsy cytology of excised tumor mass. A papillary frond is smeared. (H&E stain,  $\times 1,000$ )

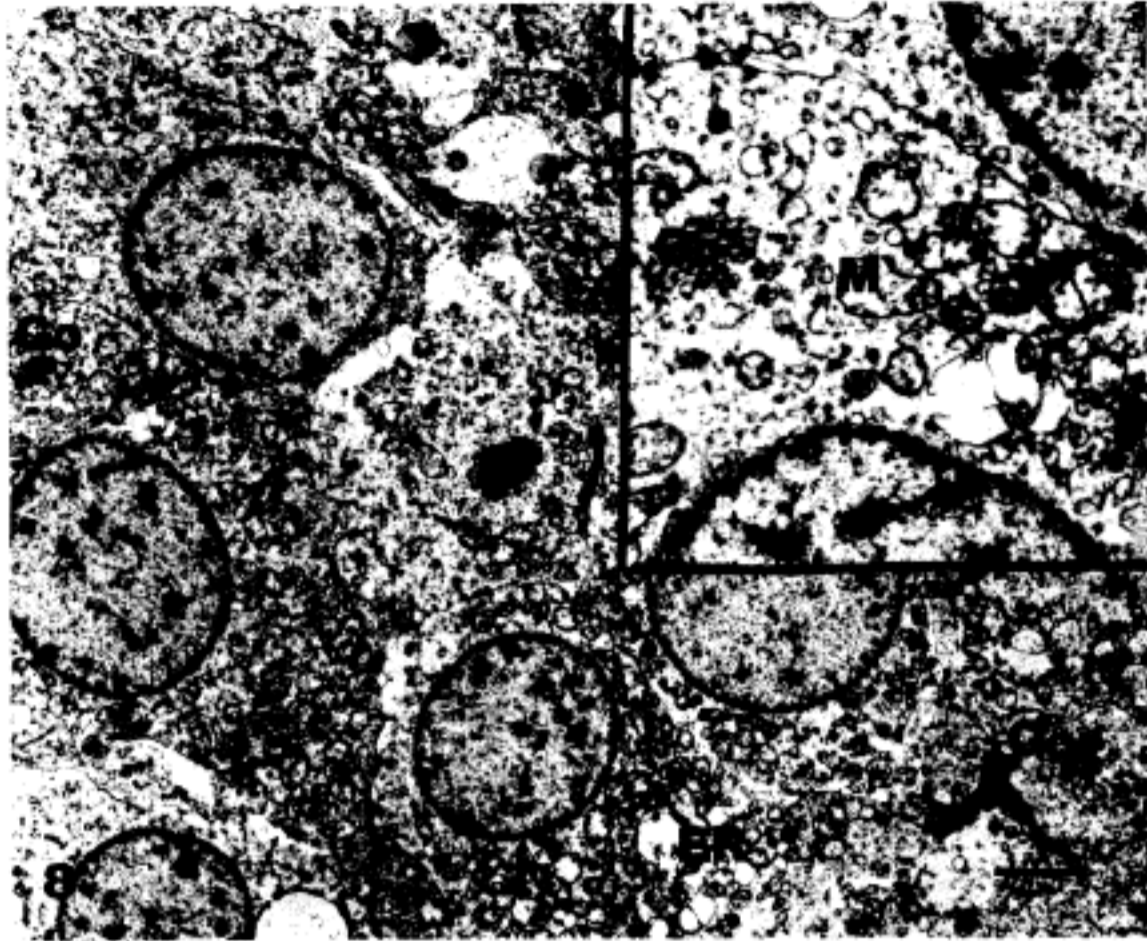


Fig. 8. Electron microgram of tumor cells demonstrating round clear nuclei with interspersed heterochromatin. Many small mitochondriae(M) and dilated endoplasmic reticulum(ER) are present. Golgi apparatus(Go) are occasionally seen. Desmosome(arrow head) is well visualized. Lead citrate and uranyl acetate,  $\times 10,000$ (inset:  $\times 30,000$ ).



Fig. 9. Electron micrograph of tumor cells. The two different tones of cytoplasm; dark(D) and light(L). The dark cells show indented nuclei and the more abundant mitochondriae. Lead citrate and uranyl acetate. ( $\times 10,000$ )