

퇴행성 암종과 유사한 복막의 악성 중피종

-1예 보고-

연세대학교 원주의과대학 병리학교실, 내과학교실* 및 산부인과학교실**

조미연 · 정순희 · 장우익* · 차동수**

Peritoneal Diffuse Anaplastic Malignant Mesothelioma Simulating Anaplastic Carcinoma

Mee Yon Cho, M.D., Soon Hee Jung, M.D., Woo Ick Jang, M.D.* and Dong Su Cha, M.D.**

Department of Pathology, Medicine*, and Gynecology**, Yonsei University Wonju College of Medicine

A case of diffuse malignant mesothelioma of peritoneum which was difficult to distinguish from metastatic anaplastic carcinoma or malignant melanoma was presented. The patient was a 50 year-old woman and complained of an abdominal pain and ascites for 20 days. Histologically, the tumor cells showed highly anaplastic appearance with sheet-like arrangement without any papillary or tubular structure. They stained positive for cytokeratin and vimentin and negative for CEA, S-100 protein and melanoma associated antigen. A few cells within the tumor showed positive reactivity to desmin. Ultrastructurally, the tumor cells had characteristic findings of mesothelioma such as long, exuberant, wavy microvilli with 10 to 12 of length/diameter ratio. The patient died 3 months after the diagnosis in spite of intraperitoneal chemotherapy. (**Korean J Pathol 1994; 28: 206~209**)

Key Words: Diffuse malignant mesothelioma, Anaplastic, Ultrastructure, Microvilli

중피종은 흉막 또는 복막에 발생하는 비교적 드문 종양으로 기원세포의 다양한 분화능력으로 인해 여러 가지의 조직학적 형태를 나타내며, 그에 따라 예후도 또한 다양하다. 1870년 Wagner가 처음으로 병리학 적 소견을 기술한 이후 다양한 이름으로 불리우다가 1908년 Adamani가 중피종이라고 처음 명명하였고 1931년 Klemperer 및 Rabin이 상피형과 섬유형으로 구분하였다¹⁾. 19세기 이후 점차 보고가 늘어가고 있으며, 환자의 대다수가 석면에 노출된 과거력을 가지고 있어서 석면의 병인적 역할 및 기전에 관한 연구가 있었고 역학조사에 의하면 복막에 발생한 중피종의 경우는 특히 다량의 석면에 장기간 노출된 경력이 있었다²⁾. 악성 중피종 중 미만성 증식을 보이는 경우는

대부분이 상피형이면서 예후가 나쁘며, 또한 상피형중 분화가 나쁜 경우에는 종양성 및 비종양성 질환³⁾과의 감별이 매우 어렵다. 그러므로 최근에는 미만성 증식을 하는 상피형 악성 중피종과 비슷한 임상 및 병리학 적 소견을 보이는 종양성 질환인 선암종이나 복막의 장액성 유두상 암종과의 감별에 대한 면역조직화학 및 전자현미경적 연구가 이루어지고 있다⁴⁾. 저자들은 석면에 노출된 과거력이 없는 50세 여자의 복막에 발생한 악성중피종으로 종양의 대부분이 이형성이 매우 심한 퇴행성세포로 구성되어 있으며 유두상이나 판상구조 없이 판상배열을 하고 있어 분화가 나쁜 암종의 복강내 전이, 전이성 악성 흑색종 및 복막의 장액성 유두상 암종과 감별이 어려웠던 1예를 경험하여 이의 조직학적, 조직화학적, 면역조직화학적 및 전자현미경적 소견을 보고하고자 한다.

접 수: 1993년 8월 27일, 게재승인: 1993년 11월 26일
주 소: 강원도 원주시 일산동 162번지, 우편번호 220-701
연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 병리과, 조미연

환자는 50세 여자로서 서서히 발생한 하복부 동통

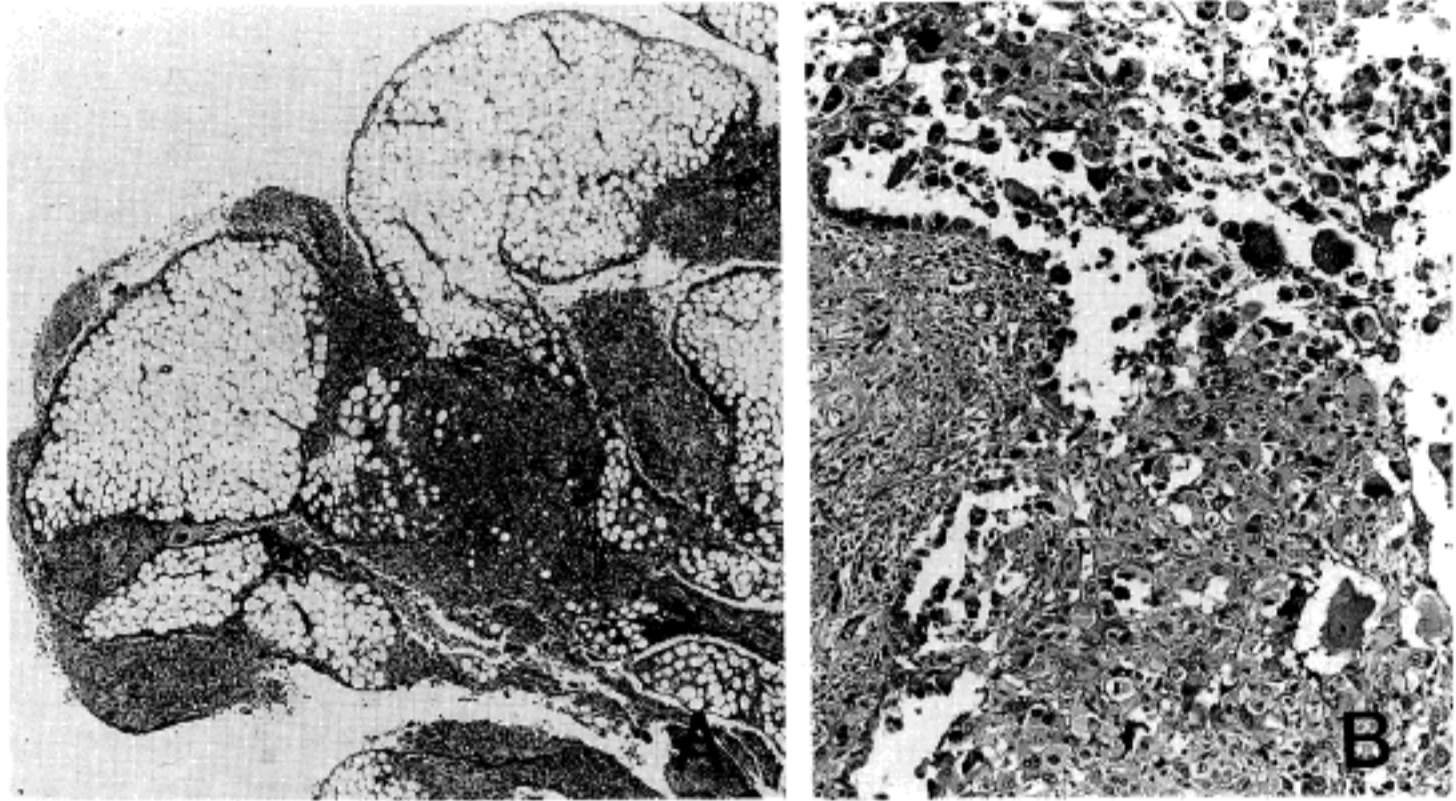


Fig. 1. The tumor is composed of highly anaplastic polygonal cells(B) involving the peritoneal surface and forming variable sized nodules(A).

을 주소로 내원하였다. 환자는 가정 주부로 특정직업에 종사한 과거력 및 병력이 없었으며, 내원 20일전 상기증상이 발생하여 개인 병원에서 골반염증성질환(PID) 의진하에 항생제로 치료를 받았으나, 증세의 호전없이 복수가 발생하여 본원으로 전원되었다. 이학적 검사상 복부팽만 및 압통이 관찰되었고, fluid shifting 소견이 있었다. 검사소견상 특이 소견 없었으며, 흉부방사선 소견도 정상이었다. 복수 세침흡인검사 결과 악성세포가 관찰되었고, 복수의 화학적 검사상 단백질은 5.0 g/dl, LDH 404 u/l, pH 7.0, Sugar 55 mg/dl, amylase 15 unit, CA 125는 38 u/ml였다.

복부 전산화 단층촬영상 복강내 장거나 복강내부에 뚜렷한 종괴 형성은 없었고, 복막이 비후되어 있는 소견이 관찰되어 실험적 개복술을 시행하였다. 수술소견상 복막은 심한 유착과 함께 미만성으로 비후되어 있었고, 장간막, 자궁과 난소의 표면은 작은 결절들로 덮여 있었다. 수술장에서 시행한 복강내 장기의 촉진에서도 내부장기의 종양은 없었고, 횡경막과 간 사이에도 심한 유착이 있었다. 진단을 위하여 장간막의 일부와 양측난소를 포함한 자궁이 절제되었다. 수술후 복강내 화학약물 주입을 이용한 치료를 시행하여 치료직후 종괴의 감소가 있었으나 진단 3개월후 환자는 사망하였다.

검체의 육안검사상 장간막의 표면에는 1 cm 이하의 황백색 소결절들이 덮여 있었고, 자궁은 정상 크기로 표면 결절이외에 특이 소견은 없었다. 양측난소는 5×3.5×3 cm 크기로 커져 있었으며, 표면은 매우 지저

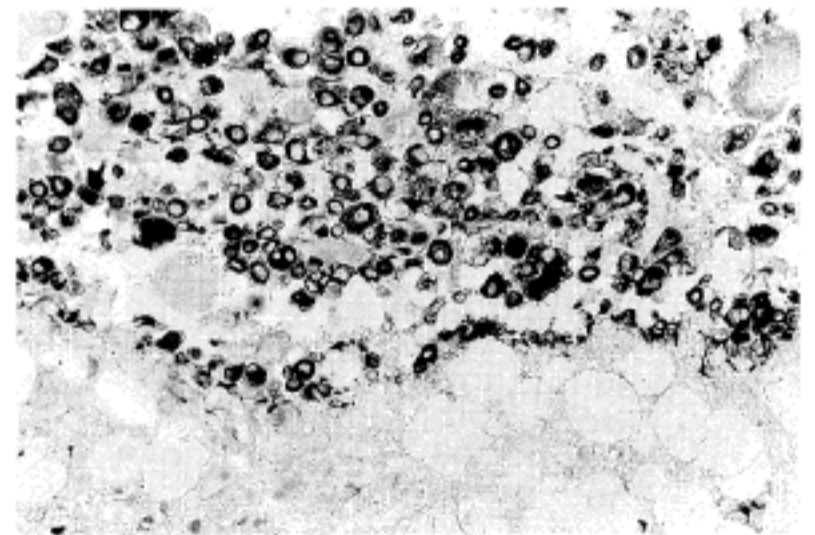


Fig. 2. Intense perinuclear cytoplasmic positive reaction for cytokeratin in the tumor cells as well as in the reactive mesothelial cells.

분하였고, 나팔관과의 유착이 심하였다. 절단면상 난소의 중심부는 정상이었으나 표면 부위는 소낭과 함께 황백색의 병변이 관찰되었다. 현미경 소견상 종양세포들은 핵의 다형성이 매우 심하고 풍부한 호산성 세포질을 가졌으며, 결절형으로 미만성 증식을 하고 있었다. 중등도의 세포분열이 보였고, 국소적으로 정상중피세포와 이행되는 부위도 관찰되었다(Fig. 1). 종양의 많은 부위를 검색하였으나 관상 또는 유두상 배열을 하는 전형적인 중피종의 소견은 관찰할 수 없었다. 종양세포 주변의 지방세포에 결체조직의 증식은 관찰되

Table 1. Results of immunostaining

| Antibody | Reactivity |
|------------------------|------------|
| Cytokeratin | + |
| Vimentin | + |
| CEA | - |
| S-100 | - |
| Melanoma associated Ag | - |
| Desmin | Focal + |

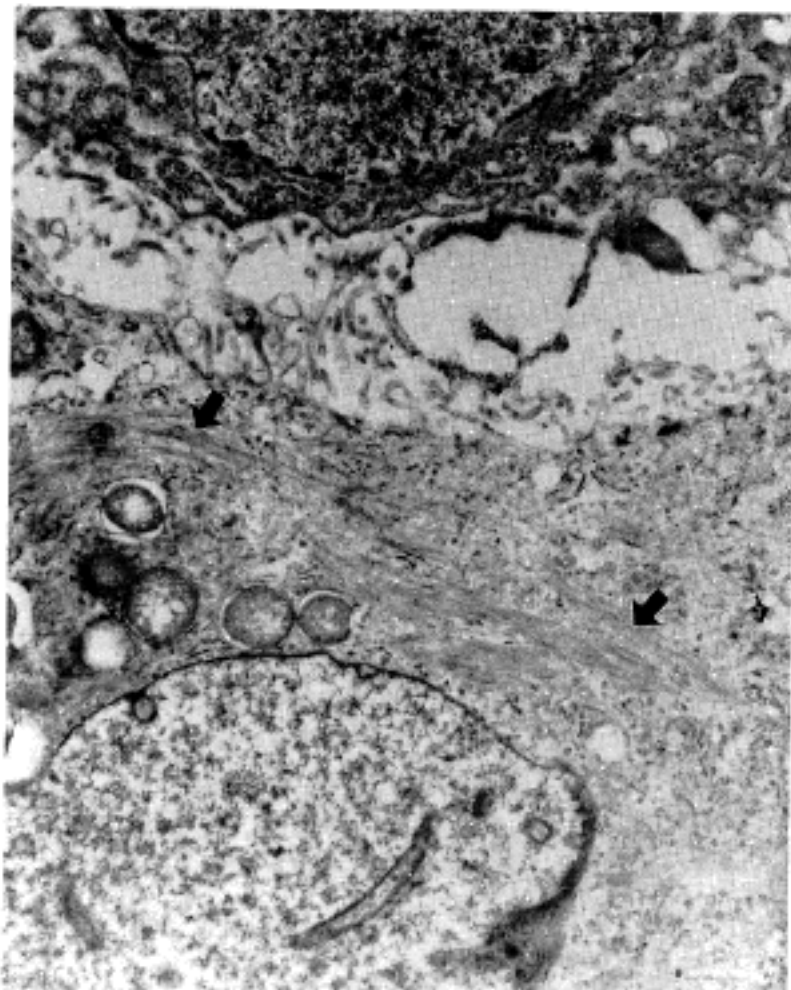


Fig. 3. Mesothelioma cells have numerous, long, slender microvilli and intermediate filaments (arrow)($\times 5700$).

지 않았다. 난소의 표면은 동일한 세포에 의해 침윤되어 있었으나 난소 실질과의 이행부위는 없었다. 조직화학염색상 종양세포의 세포의 기질에 alcian blue (pH 2.3) 염색에 양성 반응을 보이는 물질이 있었고, 세포질내에 점액질은 관찰되지 않았다. 면역조직화학염색상 종양세포들은 주변 중피세포와 함께 cytokeratin과 vimentin에 모두 양성반응을 보였고 (Fig. 2), 일부에서 desmin에 양성반응을 보였으나 carcinoembryonic antigen(CEA)과 melanoma associated antigen에는 음성이었다(Table 1). 전자현미경 소견상 종양세포의 표면은 세근(rootlet)이 없

는 길고 많은 수의 미세용모들로 덮여 있었고 핵주위 세포질내에서 장세사들이 관찰되었으나 세포간 접합구조는 관찰되지 않았다(Fig. 3). 유세포 측정기를 이용한 DNA량 분석결과 DNA지수는 이배체량(diploidy)이었고, 증식지수(S+G2M%)는 11.2%로 비교적 낮았다.

중피종은 환자의 80%이상 이 석면에 노출된 과거력이 있어 석면이 중요한 병인으로 연구되고 있는데, 그 길이와 폭이 질병발생의 중요한 관련인자로 사료되고 석면과 체강내 탐식 세포의 상호작용이 종양발생에 중요한 단계임이 보고되었다¹⁾. 그러나 석면에 노출된 과거력이 없이 중피종이 발생한 빈도가 0%에서 87%까지 보고 되었으며, 석면 이외의 가능한 병인으로써 방사선, 광물질, 인조섬유, 유기화학물, 바이러스, 만성염증 등 다양한 인자들이 기술되었다²⁾. 국내문헌상 서등(1987)³⁾이 보고한 2예의 복막 중피종중 1예와 본 증례도 석면에 노출된 과거력이 없이 발생하였다. 병리학적으로 다양한 세포형태와 조직학적 구조를 보여, 세포의 모양에 따라 상피형, 육종형, 혼합형으로 분류되고, 구조에 따라 관상, 유두상, 관상과 유두상의 혼합형, 또는 관상배열로 분류할 수 있다. 또한 상피형 내에서도 세포들의 분화정도는 매우 다양한데, 증식성 중피세포와 모양이 비슷한 것부터 심한 역분화를 보이는 것 까지 다양하다. 따라서 중피종은 분화정도와 배열상태가 다양하기 때문에 복막의 장액성 유두상 암종과 전이성 암종중과의 감별이 어려워 면역조직화학 염색과 전자현미경 검색을 이용하여 이들을 감별하고자 한 보고들이 있었다^{3,4)}. 면역조직화학 염색상 B72.3, placental alkaline phosphatase, Leu M1, CA-125, 또는 CEA에 양성인 점은 중피종의 가능성을 배제하는데 도움은 되나 절대적인 기준은 될 수 없다⁵⁾. 문헌을 통하여 가장 중요한 확진방법은 전자현미경적 검색임을 알 수 있었는데⁶⁾, 중피종의 특징은 미세용모의 길이로써 직경에 대한 길이의 비율이 10이상이며, 세포질내에 장세사와 세포질내강이 있는 점이고, 미세용모에 세근이 없는 점과 층판상 봉입체와 같은 특수 구조가 없는 점이 진단에 도움이 되며, 기저판의 비연속부위를 통하여 기질내의 교원섬유가 abluminal microvilli와 직접 접하고 있는 소견도 중피종의 특이한 소견으로 보고되었다⁶⁾. 그러나 최근 보고⁷⁾에 의하면 선암종에서도 abluminal microvilli가 교원섬유에 직접 연결된 소견이 관찰된 반면 과립성 폐포세포 기원임을 나타내는것으로 알려진 층판상 봉입체와 관내 분비과립등이 중피종에서 관찰되었다. 본 증례는 임상 및 육안소견으로 다른 장기에 원발성 암종이 없이 복막의 미만성 비후가 있었으며 조직학적 소견상 세포의 이형성이 매우 심한 퇴행성 세포가 관상 배열을 하고 있었고, 여러 조직절편을 검색하였으나 유두상 구조나 관상 구조는 없었다. Psammoma 소체도

관찰되지 않았다. 조직화학염색상 세포질내 mucicarmine, d-PAS, alcian blue에 양성반응을 보이는 점액질이 없었던 점과 면역조직화학염색상 cytokeratin 및 vimentin에 양성, CEA와 melanoma-associated antigen에 대해 모든 종양세포들이 음성반응을 보인 점이 전이성 선암종 및 악성흑색종을 감별하는데 도움이 되었다. 전자현미경 검사에서 길고 가늘며, 직경에 대한 길이의 비가 10~12정도되는 미세융모가 관찰된 점과, 미세융모에 세균이 없는 점이 중피종을 진단하는데 중요하였다. Talerman등(1985)²⁾은 13세 여아의 복막에 발생한 상피형 악성 중피종으로써 본 증례와 유사하게 다각형의 분화가 나쁜 세포들이 판상 배열을 보여 가종양성 이소성 탈락막으로 진단되었던 예를 보고하였는데, 석면에 노출된 과거력이 없고, 조직학적으로 세포의 퇴행성변화가 매우 심하여 진단에 어려움이 있었던 점이 본 증례와 매우 유사하였다. 저자들은 50세 여자의 복막에 발생한 퇴행성변화가 매우 심한 상피형 악성 중피종 1예의 병리학적 소견을 보고한 바 이의 진단을 위하여는 전자현미경 검색으로 세균이 없고 균일한 굵기를 보이며 직경에 대한 길이의 비율이 10이상인 특징적인 미세융모를 관찰하는 것이 가장 중요하였다.

참 고 문 헌

1) Enzinger FM, Weiss SW. *Mesothelioma*. In:

Enzinger FM, Weiss SW, 2nd eds. Soft tissue tumors. St. Louis: C.V. Mosby co., 1983; 689-718.
2) Talerman A, Chilcote RR, Montero JR, Okagaki T. *Diffuse malignant peritoneal mesothelioma in a 13-year-old girl: report of a case and review of the literature. Am J Surg Pathol 1985; 19: 73-80.*
3) Bollinger DJ, Wick MR, Dehner LP, Mills SE, Swanson PE, Clarke RE. *Peritoneal malignant mesothelioma versus serous papillary adenocarcinoma; a histochemical and immunohistochemical comparison. Am J Surg Pathol 1989; 13(8): 659-70.*
4) Warhol MJ, Hickey WF, Corson JM. *Malignant mesothelioma; ultrastructural distinction from adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6: 307-14.*
5) Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA. *Non-asbestos-related malignant mesothelioma; a review. Cancer 1984; 54: 951-60.*
6) 서영주, 김철우, 김병호, 박영철, 이만호, 이상종, 김명숙. 원발성 복막 중피종의 2예. *대한내과학회잡지 1987; 33(1): 106-12.*
7) Carstens HB. *Contact between abluminal microvilli and collagen fibrils in metastatic adenocarcinoma and mesothelioma. J Pathol 1992; 166: 179-82.*