

소화기 간질종양에서 CD34항원의 발현

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

성 순 희 · 조 민 선 · 한 운 섭

CD34 Antigen Expression in Gastrointestinal Stromal Tumors

Sun Hee Sung, M.D., Min Sun Cho, M.D.
and Woon Sup Han, M.D.

Department of Pathology, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is known as considerable controversial tumor about its histogenesis, differentiation and biologic behavior. It is traditionally regarded as smooth muscle tumor. To evaluate and clarify the origin of tumor, we performed immunohistochemical study of 23 cases of GIST on CD34 antigen, α -smooth muscle actin, S-100 protein, and compared the result with 4 cases of typical leiomyoma of GI tract. The results were as follows. CD34 antigen expression was noted in 21 cases (91.3%) of GIST, while typical leiomyoma was all negative. There were no difference of CD34 expression according to the biologic behavior. However, its staining pattern was significantly different ($p < 0.05$). Focal or multifocal expression was dominant in benign GIST (58.3%), while diffuse expression was dominant in malignant GIST (80%). Actin was expressed in 5 cases of benign GIST (38.5%) and 1 of malignant GIST (16.7%) focally. All typical leiomyoma showed diffuse strong positivity on α -smooth muscle actin. S-100 protein was expressed in 2 cases of benign GIST (16.7%) only. The pattern of CD34 expression was focal in the actin or S-100 protein positive cases. In conclusion CD34 antigen is useful marker in the separation of GIST, from typical smooth muscle tumor. Also it suggest that most GISTs are histogenetically primitive mesenchymal cell origin. However, CD34 expression was unrelated with biologic behavior of GIST. (Korean J Pathol 1997; 31: 1166~1171)

Key Words: CD34 antigen, Gastrointestinal stromal tumor, Leiomyoma

서 론

소화기간질종양 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)

접 수: 1997년 3월 22일, 게재승인: 1997년 7월 10일

주 소: 서울시 양천구 목동 911-1, 우편번호 158-056

이화의대부속 목동병원 해부병리과, 성순희

ISSN: 0379-1149

은 과거 대부분이 평활근종 또는 평활근육종으로 불리워져 왔는데 그 근거로 H-E 염색에서 자궁의 평활근 종양과 유사하고 대부분의 종양이 위장관의 근육층에 위치해 있기 때문이다.¹⁻⁴ 그러나 근자에 전자현미경적, 면역조직화학적 검색을 통해 근세포 기원의 증거가 불분명함이 여러 문헌을 통해 확인되어 이를 통칭하여 광의의 세포기원의 의미를 담고 있는 GIST로 불리운다.⁵⁻⁹ GIST의 기원에 대해서

는 많은 학자들에 의해 면역조직화학적 및 전자현미경적 검색이 시행되었으나 평활근 세포기원이라는 주장과 신경원성 종양, 평활근과 신경원성 세포의 양분화를 보인다거나 미분화된 간엽기원의 세포 등 그 결과가 매우 천차만별이어서 논란이 많고 별다른 정설이 없다.⁵⁻¹⁴ 또한 GIST에서 전형적인 평활근 종양이나 신경원성 종양은 따로 분류한다. 왜냐하면 GIST는 생물학적 행동양식이 예측하기 어려운데 비해서 전형적인 평활근 종양이나 신경원성 종양은 분명한 양성 경과를 취하기 때문이다.

CD34항원은 분자량 115 kd의 sialylated transmembrane glycoprotein 성분으로 기능은 알려져 있지 않으나 골수의 초기 골수양 및 림프양 조상세포에 존재하며 내피세포와 섬유아세포, 미분화 간엽세포의 표지자이다.¹⁶⁻²⁰ 이항원은 미숙한 간엽세포기원의 일부의 종양에서 뚜렷한 발현을 보이는 반면, 전형적인 평활근종 및 쉬반세포종에서는 음성이므로 이들의 분류에 유용한 표지자임이 밝혀졌다.^{17,18,20,21}

저자들은 CD34항원의 발현이 이 종양의 미분화성과 관련이 있으리라는 착안하에 최근 5년간 본원에서 소화기계의 간엽세포기원의 종양으로 진단된 예들을 수집하여 알파 평활근 actin, S-100 단백질 및 CD34 항원에 대한 면역조직화학적 검색을 시행하여 종양세포의 기원, 세포의 분화도, 세포의 기원과 악성도와의 상관관계에 대하여 비교분석해보았다.

재료 및 방법

1. 재 료

1992년 9월부터 1996년 6월까지 이화여대부속병원에서 절제술을 시행한 소화기계의 간엽세포성 종양 27예를 수집하였다. 종양의 악성도를 Appelman의 분류⁶에 의거하여 10개의 고배율시야당 세포분열이 2개이하인 경우 양성, 2~5개인 경우 경계성, 5개 이상인 경우 악성으로 하였다.

2. 방 법

환자의 병력지를 검토하여 성, 연령, 증상, 종양의 크기, 종양내 출혈, 괴사의 여부, 종양의 부위 등을 파악하였다. 각 종양조직의 대표적인 파라핀블록 1~3개를 골라 labeled streptavidin biotin 방법으로 면역조직화학적 검색을 시행하였다. CD34 항원 (Dako Carpinteria, CA, U.S.A), 알파 평활근 actin (Dako), S-100 단백질 (Dako)에 대한 1차 항체를 이용하였다. 발색제는 AEC (Zymed, San Francisco, CA, U.S.A)을 이용하였으며 대조염색은 hematoxylin으로 하였다.

CD34 항원의 양성 대조는 종양주변의 혈관내피세포로 하였고 음성 대조조직은 종양주위의 평활근층, 자궁의 평활근종 4예를 이용하였다. 면역조직화학적 염색의 결과는 양성으로 나누고 양성인 경우 미만성과 국소성으로 나누었다. 미만성은 종양세포의 거의 100%가 양성을 보일때를 기준으로 하였고 국소성은 5~90%일 때로 하였으며 5% 미만일 때는 음성으로 판정하였다.

결 과

1. 일반적인 임상 및 병리학적 소견

27예의 GIST중 전형적인 평활근종 4예는 따로 분류하였다. 전형적인 평활근종의 판정기준은 H-E 염색에서 자궁의 평활근종 및 위장관의 평활근층의 세포와 형태학적으로 동일하고 전자현미경적 검색에서 전형적인 intermediate filaments with focal density, dense body, pinocytotic vesicle을 보이는 경우로 하였다. GIST 23예중 양성인 13예, 경계성이 4예, 악성이 6예였다 (Table 1). 종양세포의 형태에 따라 방추형과 상피양형으로 분류하였는데 방추형이 19예, 상피양형이 4예였다. 상피양형은 양성인 2예, 경계성 1예, 악성 1예였다. 환자의 평균 연령, 성비와 조직학적 분류 및 악성도와는 뚜렷한 상관관계가 없었다. 종양의 평균크기는 양성인 3.8 cm, 악성이 7.9 cm으로 현격한 크기 차이를 보였으며 ($p < 0.01$) 전형적인 평활근종은 1.4 cm으로 양성 GIST보다 의미있게 작았고 ($p < 0.05$) 4예중 3예는 다른질환으로 수술중 우연히 발견된 것이었다. 종양의 부위별 분포는 위장이 12예, 소장 9예, 대장 4예였으며 위장에서 발생한 경우 양성인 53.8%로 많았으나 악성은 장관에 발생한 경우가 60%로 더 흔하였다. 반면 전형적 평활근종은 4예중 2예가 식도에 발생하였으며 1예는 직장에서 발생하였다 (Table 1).

2. 면역조직화학적 염색결과 및 분석

CD34 항원은 GIST 23예중 21예 (91.3%)에서 발현을 보였고 반면 전형적인 평활근종 4예와 GIST의 종양주위의 정상 평활근층, 대조군으로 염색한 자궁의 평활근종은 모두 음성이었다. 양성인 양성 GIST에서 38.5%로 악성 GIST (16.7%) 보다 발현율이 높았다 ($p < 0.05$). 전형적 평활근종 4예에서는 공히 미만성으로 actin에 강양성이었고 S-100단백

Table 1. Clinicopathologic findings of gastrointestinal stromal tumors and typical leiomyomas

Histologic type	Mean age	Sex(M:F)	Mean size (cm)	Sites			
				Esophagus	Stomach	S.I	L.I
Typical leiomyoma (n=4)	54.3	2:2	1.4	2	1	0	1
Benign GIST (n=13)	42.7	6:7	3.8	0	7	4	2
Borderline GIST (n=4)	54.8	3:1	4.1	0	2	2	0
Malignant GIST (n=6)	56.2	3:3	7.9	0	2	3	1
Total (n=27)				2	12	9	4

S.I : small intestine, L.I : large intestine

Table 2. Summary of results of immunohistochemical stainings of gastrointestinal stromal tumors (n=23)

Histologic type	CD 34 (%)	Actin (%)	S-100 protein (%)
GIST, Benign (n=13)	12 (92.3)	5 (38.5)	2 (16.7)
spindle (n=11)	10 (90.9)	4 (36.4)	2 (18.2)
epithelioid (n=2)	2 (100)	1 (50)	0 (0)
GIST, Borderline (n=4)	4 (100)	1 (25)	0 (0)
spindle (n=3)	3 (100)	1 (33)	0 (0)
epithelioid (n=1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
GIST, Malignant (n=6)	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0)
spindle (n=5)	4 (80)	1 (20)	0 (0)
epithelioid (n=1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Total (n=23)	21 (91.3%)	11 (30.4%)	2 (8.7%)

및 CD34에는 음성이었다. S-100 단백질은 2예 (8.7%)에서 국소적 양성을 보였는데 이들은 모두 소장내 발생한 양성 종양이었다 (Table 2). CD34 항원의 발현을 보인 21예의 GIST 중 발현 패턴이 미만성으로 양성인 경우는 11예, 국소적 양성인 경우는 10예이었다 (Table 3 and Fig. 1). 국소적으로 CD34 항원의 발현을 보인 경우는 양성 GIST가 7예 (7/12=58%)로 악성 GIST 1예 (1/5=20%) 보다 현저히 높았다 (p < 0.05, Table 3). 또한 국소적 발현을 보인 예에서

Table 3. Staining patterns of CD 34 positivity in gastrointestinal stromal tumor (n=21)

Diagnosis	Diffuse ¹⁾	Focal ²⁾
GIST, Benign	5	7
GIST, Borderline	2	2
GIST, Malignant	4	1
Total	11	10

1) Diffuse : positive reaction with more than 90% of tumor cells

2) Focal : positive reaction with 5 ~ 90% of tumor cells

actin 또는 S-100 단백질과 동시 발현을 보인 경우가 5예로 높은 빈도를 보였다. 방추양 또는 상피양의 조직학적 분류에 따른 CD34의 발현의 차이는 미약하였다 (Table 2 and Fig. 2).

토 의

GIST는 종양의 명칭, 세포기원, 악성도 등 여러 측면에서 매우 논란이 많은 종양이다. GIST에 대한 세포기원을 분석하기 위한 많은 연구가 있었는데 Stout등¹, Knapp등²은 대부분의 GIST가 평활근기원의 종양임을 주장한 반면 Pike등¹⁰, Mazur등¹³은 다수의 GIST가 actin과 S-100단백의 동시 발현을 보이는 것으로 미루어 평활근과 신경원성 세포의 양 분화를

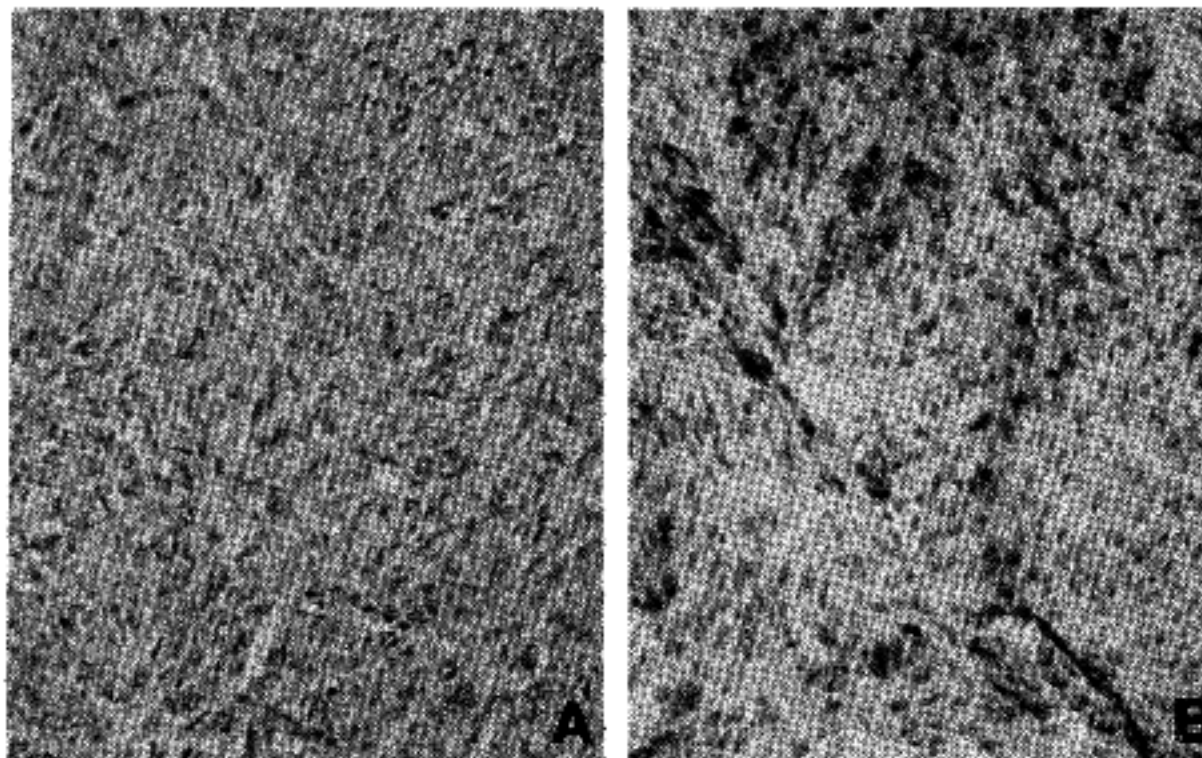


Fig. 1. Immunohistochemical stainings of CD34 in GIST. It shows diffuse positive reaction in malignant GIST (A), and focal positive reaction (B) in benign GIST.

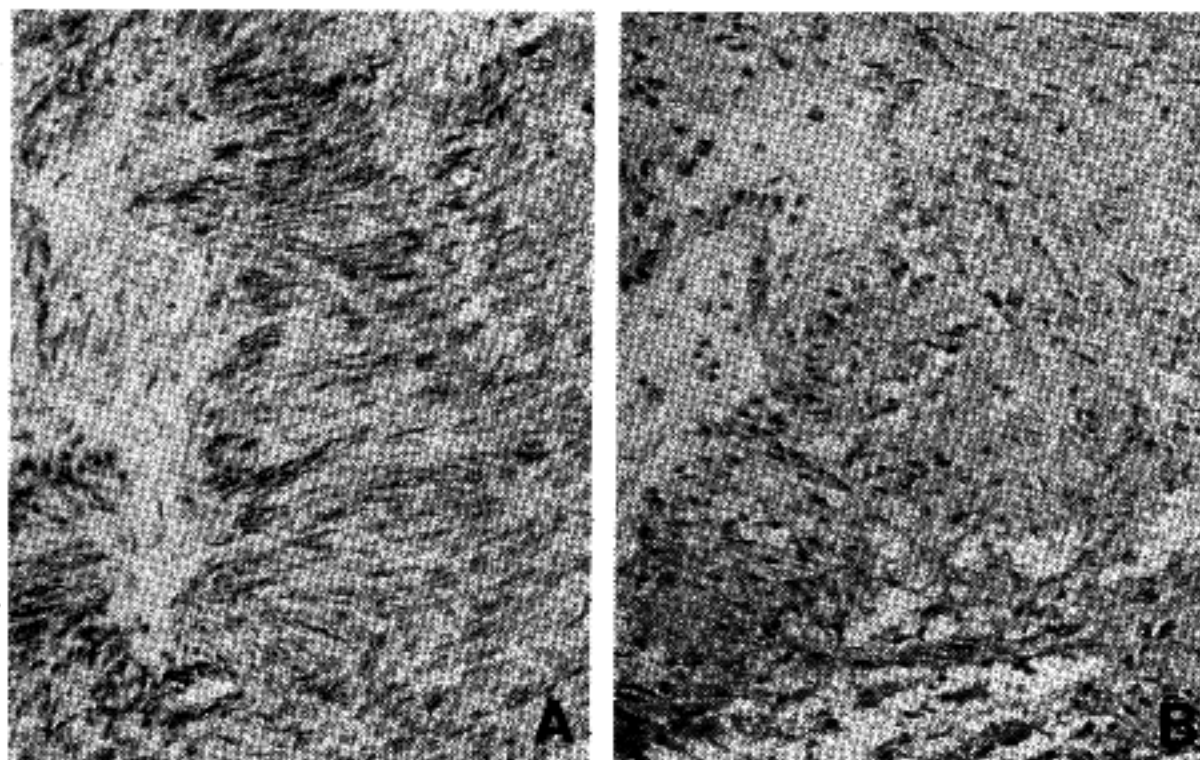


Fig. 2. Positive reaction of CD34 antigen is noted in GIST with palisading arrangement, reminiscent of Schwannoma (A), and epithelioid type (B).

보인다고 하였고, Appelman,^{5,6} Welch와 Meyer¹¹은 그보다 미분화된 간엽세포기원임을 주장하였다. 그 외 GIST의 기원세포를 밝히고자하는 수많은 문헌에서의 결과는 그 차이가 매우 심하여 짐선이 없다고 할 수 있겠고 그래서 광의의 의미를 가지는 간질종양 (stromal tumor)으로 명명하고 있다.

CD34항원은 골수세포 조상항원으로 알려진 이래

혈관내피세포, 섬유아세포에서 정상적으로 발현이 되며^{5,19,20} 일부의 간엽세포기원의 종양 즉, 흉막의 단일섬유종,¹⁸ 혈관주위세포종,¹⁵ 용기성 피부섬유육종²¹ 등에서 발현이 되며 이들 종양의 진단에 유용한 표지자로서의 가능성이 제시되었다. GIST에서의 CD34 항원의 발현은 Michael 등에 의해 처음 연구되었는데^{17,18} 이들은 GIST의 78%에서 CD34항원이

양성을 보이며 악성 GIST (85%)에서 양성 GIST (75%)보다 더 발현율이 높다고 하였고 Miettinen 등은 GIST 중 70%가 CD34에 양성이고 CD31항원에는 모두 음성이어서 GIST가 미분화 간엽세포기원임을 시사한다고 주장하면서 GIST는 전형적 평활근종과 Schwann 세포종과는 뚜렷히 구분된다고 하였다.¹⁵

저자들의 연구에서도 GIST의 91.3%가 CD34항원의 발현을 보여 Michael²²과 Miettinen 등²³의 연구결과와 부합된다. 그러나 Michael 등의 연구에서는 악성 GIST에서 약간 더 높은 발현을 보인 반면 본 연구에서는 양성 GIST에서 악성보다 약간 더 높게 나왔는데 이는 본 연구의 증례 수가 충분하지 않음을 감안하면 별다른 의미를 두기 어렵다. CD34의 발현 패턴은 미만성과 국소성으로 다르게 나타났는데 악성 GIST에서는 미만성의 발현이 75%로 양성 GIST (41.6%)보다 높았고 반면 양성 GIST에서는 국소적 발현패턴 (58.4%)이 악성 (75%)보다 높았다. 또한 CD34의 국소적인 발현패턴을 보인 양성 GIST의 경우 actin 또는 S-100단백과 함께 표현을 보인 경우가 미만성보다 월등히 많았다. 이는 양성인 경우 미분화세포에서 성숙된 평활근 또는 신경원 세포로의 분화를 보이는 것으로 해석된다. 방추형 또는 상피양의 조직학적 분류에 따른 CD34의 발현의 차이는 비교증례가 너무 적어 본 연구에서는 단정할 수 없으나 Miettinen 등은 이에 따른 차이는 없다고 하였다. 또한 본연구에서 Actin은 전체 GIST 중 7예 (30.4%)에서 S-100단백은 2예 (8.7%)에서 발현되었으므로 성숙된 평활근세포로의 분화를 보이는 경우가 신경원 세포로의 분화를 보이는 경우보다 좀더 많았다. S-100단백의 양성 2예는 모두 소장내 발생한 GIST였는데 이는 Goldblum 등 외 여러 문헌에서 소장내서 발생한 GIST가 타부위보다 S-100 단백질의 발현이 현저히 높다는 연구결과와 부합된다.

전형적인 평활근종으로 진단한 4예는 평균크기가 1.4 cm으로 양성 GIST의 3.8 cm에 비하여 매우 적고 4예중 3예는 다른 수술중 우연히 발견된 점, 종양의 위치가 2예가 식도인 점 등이 주목할 소견으로 사료된다. CD34가 소수의 평활근 종양에서 발현된다는 보고도 있으나 본 연구에서는 대조조직으로 염색한 자궁의 평활근종과 GIST의 종양주변의 평활근층이 공히 음성인 점 등으로 CD34 항원이 평활근 또는 명백한 평활근 분화를 보이는 종양에서는 음성인 것으로 해석되며 CD34가 대부분의 GIST에서 발현되고 actin과 S-100 단백질은 소수에서 또한 국소적으로 발현되는 점으로 미루어 GIST의 구성세포는 미분화간엽세포가 주종을 이룸을 확인할 수 있었다.

그러나 CD34 항원의 발현이 양성 GIST에서는 92.3%, 악성 GIST에서는 83.3%로 별다른 차이가 없으므로 미루어 악성도와는 상관관계가 없는 것으로 해석이 된다. 하지만 발현패턴에 있어서는 악성 GIST에서는 미만성이 많고 양성 GIST에서는 국소적 발현이 더 빈번한 점에서 차이가 있다.

결 론

결론적으로 GIST의 대부분의 예에서 CD34가 양성인 것은 이 종양이 미분화간엽세포기원임을 시사한다고 할 수 있겠다. 또한 GIST에서 CD34항원의 표현은 전형적 평활근종을 배제할 수 있는 유용한 표지자로서 이용될 수 있으리라 사료된다. 그러나 CD34의 발현여부가 악성도와는 무관하며 단, CD34의 표현패턴이 다발성 국소적인 경우 좀더 양성임을 시사하는 것으로 해석된다.

참 고 문 헌

1. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumor of the stomach. *Cancer* 1962; 15: 400-9.
2. Knapp RH, Wick MR, Gollner JR. Leiomyoblastomas and their relationship to other smooth-muscle tumors of the gastrointestinal tract. An electron-microscopic study. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 449-56.
3. Saul SH, Rast ML, Brooks JJ. The immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors. Evidence supporting an origin from smooth muscle. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 464-73.
4. Ranchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. A pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 1977; 39: 255-62.
5. Appelman HD, Helwig EB. Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 373-7.
6. Appelman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer* 1976; 38: 708-28.
7. Franquemont DW, Frierson HF. Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 947-54.
8. Hjermsted BM, Sobin LH, Helwig EB. Stromal tumors of the gastrointestinal tract: myogenic or neurogenic? *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 383-6.
9. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical

- study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 71-80.
10. Pike AM, Lloyd RV, Appelman HD. Cell markers in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 1988; 19: 830-4.
 11. Welsh RA, Meyer AT. Ultrastructure of gastric leiomyoma. *Arch Pathol* 1969; 87: 71.
 12. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1984; 15: 229.
 13. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
 14. Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 428-32.
 15. Miettinen M, Lindenmayer AE, Chaubal A. Comparison of four endothelial cell markers CD31, CD34, BNH9 for H and Y-antigen, and von Willebrand's factor in the analysis of vascular tumors. *Mod Pathol* 1994; 7: 82-90.
 16. Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and in proliferating endothelial cells and stromal spindle shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 523-7.
 17. Mikhael AI, Gown AM, Bacchi CE, Ma CK, Zarbo RJ. CD34 is a sensitive marker of gastrointestinal stromal cell tumors [Abstract]. *Mod Pathol* 1993; 6: 49A.
 18. Rijn M, Lombard CM, Rouse RV. Expression of CD34 by solitary fibrous tumors of the pleura, mediastinum, and lung. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 814-20.
 19. Aziza J, Mazerolles C, Selves J, et al. Comparison of the reactivities of monoclonal antibodies QBEND10 (CD34) and BNH9 in vascular tumors. *Appl Immunohistochem* 1993; 1: 51-7.
 20. Cohen PR, Rapini RP, Farhood AI. Expression of the human hematopoietic progenitor cell antigen CD34 in vascular and spindle cell tumors. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 15-20.
 21. Abenoza P, Lillemoe T. CD34 and factor XI Ila in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Derm* 1993; 15: 429-34.
 22. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, Ma CK, Gown AM. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 89-93.
 23. Miettinen M, Virolainen M, Rikala MS. Gastrointestinal Stromal Tumors - Value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and Schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-16.
-