

# 여성 생식기 암육종의 면역 조직 화학적 연구 -이행 부위에 대한 조직 발생학적 고찰-

<sup>1</sup>성균관대학교 및 한양대학교 의과대학 병리학교실

박찬필<sup>1</sup> · 금주섭<sup>1</sup> · 공 구 · 박문향 · 이증달

## Carcinosarcoma of the Female Genital Tract

-Immunohistochemical study on transitional area further supports the metaplastic origin-

Chan Pil Park<sup>1</sup>, Joo Seob Keum<sup>1</sup>, Gu Kong, Moon Hyang Park, and Jung Dal Lee

Department of Pathology, College of Medicine, <sup>1</sup>Sungkyunkwan University,  
Seoul 100-634, Korea and Hanyang University

Carcinosarcoma of the female genital tract, also called malignant mixed mullerian tumor (MMMT), is a rare and relatively aggressive tumor with various homologous and heterologous components. There have been various studies to find prognostic factors and to investigate the histogenesis, including tissue culture, electron microscopy, and immunohistochemical studies. We investigated carcinomatous, sarcomatous, and transitional areas of 6 cases of carcinosarcoma of the uterus and ovary by using epithelial and mesenchymal markers. Immunohistochemical profiles of the transitional areas were significantly different from those of carcinomatous and sarcomatous areas. Immunoreactivities for cytokeratin and epithelial membrane antigen (50% and 22.2%) were weaker than those of carcinomatous areas (95.2% and 100%), but stronger than those of sarcomatous areas (11.1% and 5.6%)( $p < 0.01$ ). In transitional areas, vimentin, smooth muscle actin and S-100 protein were more strongly expressed than in carcinomatous areas, but more weakly expressed than in sarcomatous areas ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ , and  $p = 0.018$ , respectively). Myoglobin was entirely negative in carcinomatous areas and immunoreactive in minor portions of transitional and sarcomatous areas (22.2% and 16.7%, respectively). These results suggest that the transitional areas are between the carcinomatous and sarcomatous nature in differentiation, further supporting that the carcinosarcomas of the female genital tract may arise, through metaplastic change, from a type of carcinoma. (**Korean J Pathol 1998; 32: 370~377**)

**Key Words:** Carcinosarcoma, MMMT, Immunohistochemistry, Transitional area, Metaplasia

### 서 론

여성 생식기에서 발생하는 암육종은 악성 상피와 육종성 간질 성분이 혼합된 종양으로 자궁체부 악성 종양의 약 1.5% 정도를 차지하는 비교적 드문 종양이다.<sup>1</sup> 종양이 조기에 발견된 경우라도 환자의 5년 생존율은 40~50% 정도로 그 예후가 나쁘다.<sup>2-6</sup> 이들 종양의 기원

에 대해서는 종양의 특징인 이상성 (biphasic) 성장의 특징을 설명하기 위하여 여러 가설이 제시되어 왔으나 아직까지 확정된 이론은 없다. 다만 지금까지는 상피 세포와 간질 성분에 대한 공통 세포 기원설이 조직 배양,<sup>7,8</sup> 이종 이식,<sup>9</sup> 전자 현미경적 검색을<sup>10-17</sup> 통해 확인되어 왔으며, 가장 일반적으로 알려진 가설이다. 최근에는 임상 및 병리학적 분석,<sup>16</sup> 면역 조직 화학적 연구<sup>13,15-17</sup> 결과 암육종은 화생성 암종이라고 제시하고 있다. 뿐만 아니라 단클론성 fluorescein isothiocyanate (FITC) 항체를 이용하여 암육종을 구성하고 있는 상피성 세포와 간엽성 세포를 분리하고 또한 중합 효소 연쇄 반응을 이용하는 최근의 암세포 클론성 연구 방법을 암육종에 적

접 수: 1997년 10월 30일, 게재 승인: 1998년 4월 1일

주 소: 서울시 종로구 평동 108, 우편번호 100-634

성균관의대 강북삼성병원 해부병리과, 금주섭

ISSN : 0379-1149

Table 1. Summary of clinicopathological features of 6 cases

Case No	Age	Site	Operation	Tumor size	Carcinoma/Sarcoma
1	58	Uterus	Curettage	30 cc	End/Het(Osteo)
2	67	Ovary	TAH/BSO	12 × 8 × 7 cm	End/Het(Chondro)
3	50	Uterus	TAH	20 × 15 × 10 cm	End/Het(Rhabdo)
4	52	Uterus	TAH/LSO	7 × 7 × 4.5 cm	End/Het(Chondro + Rhabdo)
5	84	Uterus	TAH/BSO	3 × 3 × 3 cm	End/Het(Rhabdo)
6	64	Uterus	TAH	3.5 × 3 × 3 cm	End/Hom

TAH: Total abdominal hysterectomy, BSO: Bilateral salpingoophorectomy, LSO: Left salpingoophorectomy, End: Endometrial, Het: Heterologous, Hom: Homologous, Osteo: Osteosarcomatous, Chondro: Chondrosarcomatous, Rhabdo: Rhabdomyosarcomatous

용한 연구는 상피성 세포와 간엽성 세포가 한 가지 세포에서 형질 전환을 일으킨 후 분화하는 과정에서 다른 형태를 취하게 된다는 개산성 가설 (divergence hypothesis)을 지지하고 있다.<sup>15</sup> 저자들은 암육종의 조직 발생을 좀더 명확히 밝히기 위하여 6명의 암육종에 대해 암종 부위, 육종 부위, 이행 부위를 확인하고 이들 부위에서 각각 상피 세포 표지자인 cytokeratin, epithelial membrane antigen (EMA)과 간질 세포 표지자인 vimentin, smooth muscle actin (SMA), myoglobin, S-100단백에 대해 면역조직 화학적 검사를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1984년부터 1997년까지 한양대학병원 조직병리과에서 암육종으로 진단된 6예를 대상으로 하였다. 환자의 나이는 평균 62.5세 (50-84세)였다. 5예는 자궁 체부에서 발생하였고 1예는 좌측 난소에서 발생하였다. 1예에서는 자궁내막 소파술이 시행되었고 5예에서는 전자궁적출술이 시행되었다. 적출술을 시행받은 5예 중 2예에서는 양측 난소 전제술, 1예에서는 좌측 난소적출술이 아울러 시행되었다 (Table 1).

2. 병리학적 소견

병리 조직학적 진단은 1예는 동종성 암육종이었고 5예는 이종성 종양 성분을 가지고 있었다. 이종성 종양은 황문근 육종성 분화가 2예, 골육종 1예, 연골 육종 1예를 보였으며 나머지 1예는 골육종 및 연골 육종 부위가 관찰되었다 (Table 1).

3. 면역 조직 화학적 염색

암육종 6예에 대해 광학 현미경적 소견을 재검토하였다. 이 중 상피 세포로 구성된 암종 부위, 간엽 조직의 육종 부위, 그리고 이들의 중간 형태를 보이는 이행 부위가 포함된 부위를 각 증례마다 3부위씩 선택하였다. 1예에서는 암종 부위가 선암종과 연평세포암종으로 구

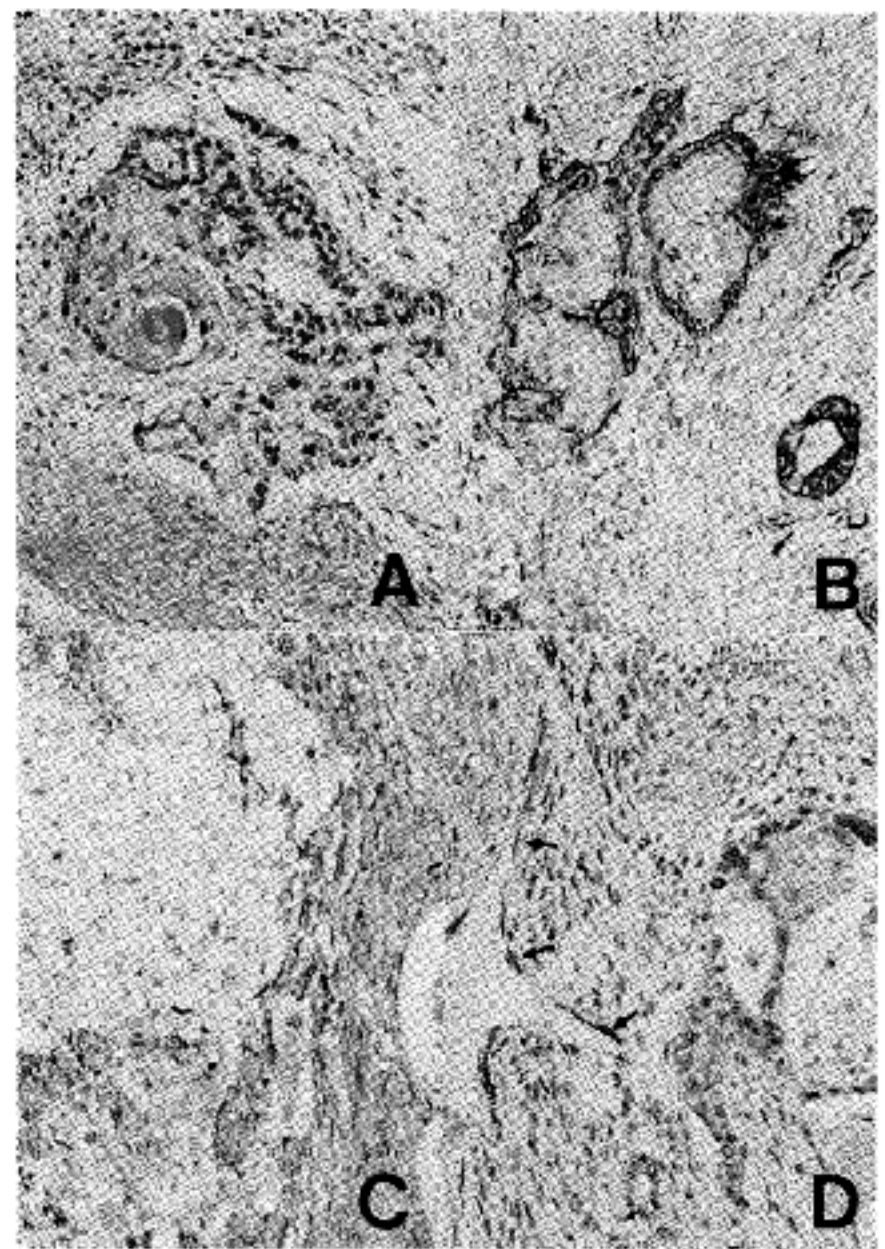


Fig. 1. Carcinomatous lesion: The epithelial components show adenosquamous nests with obvious demarcation from surrounding spindle cell stroma (A). The nests are in good contrast with positive and negative immunoreactivities for cytokeratin (B) and vimentin (C), respectively. They are also non-reactive for smooth muscle actin (D). Smooth muscle fibers on dilated small vessel disclose positive immunoreactivity as a good internal control (arrows).

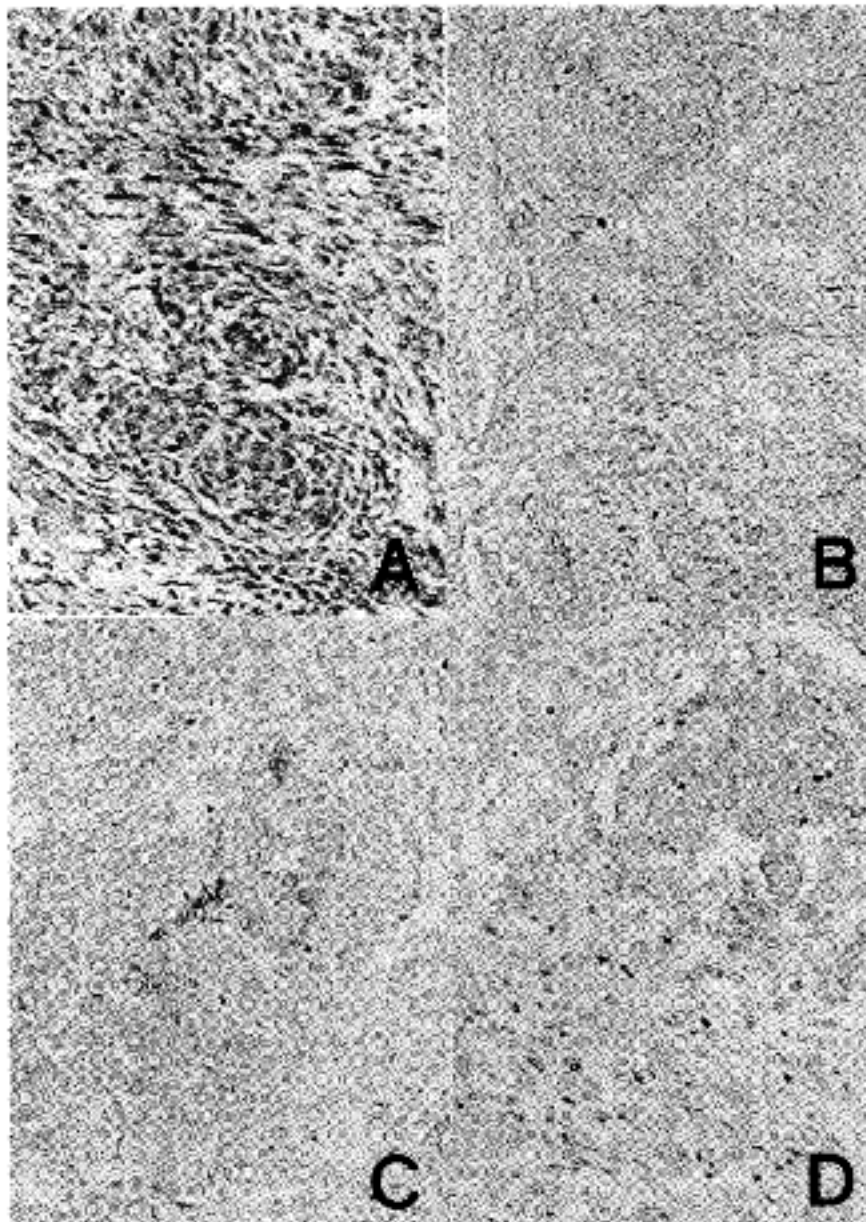


상되어 있어, 선암종과 편평세포암종의 분화를 보이는 각각에 대해 3부위씩을 선택하여 암종 부위로 정하였다.

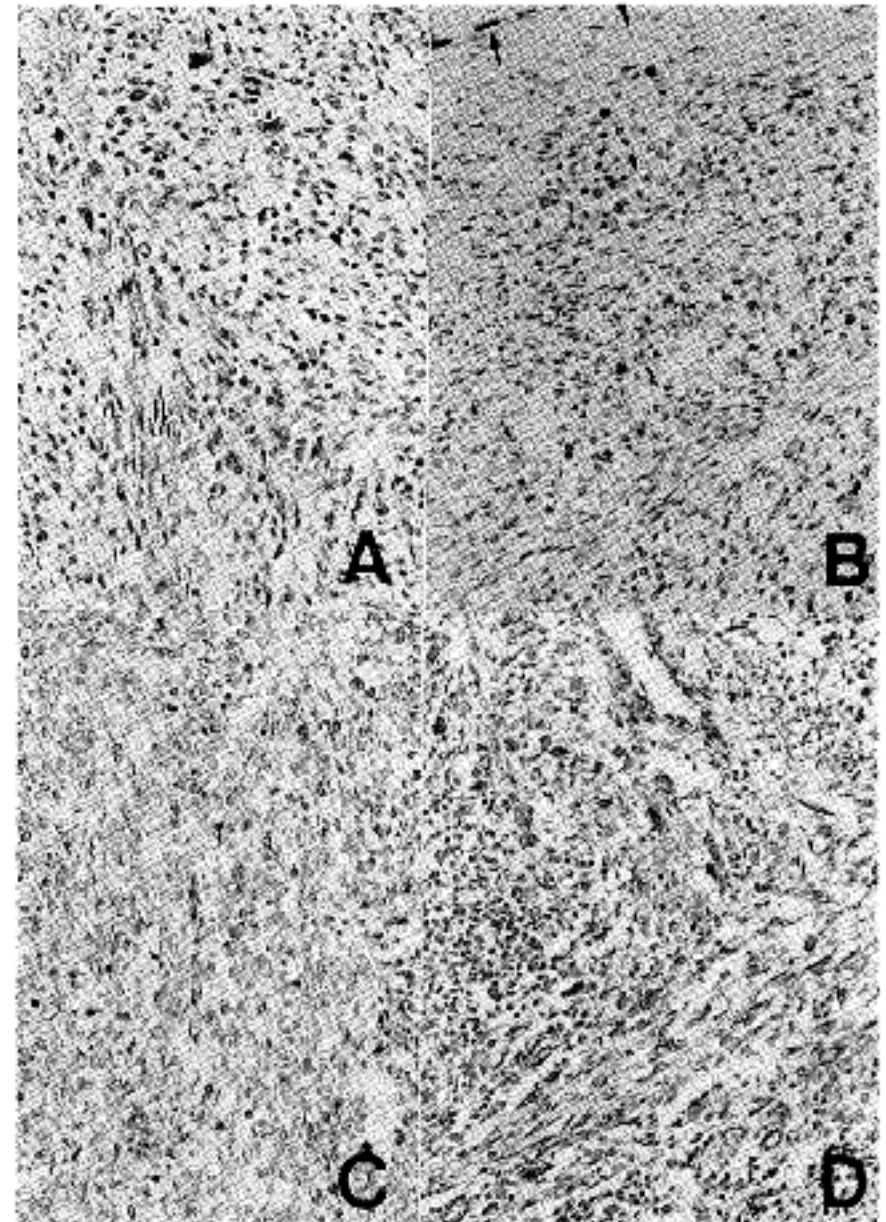
면역 조직 화학적 염색은 통상의 avidin-biotin-peroxidase 방법으로 시행하였으며, 사용된 1차 항체는 상피 세포 표지자로 cytokeratin 34BE12 (Keratin 1, 5, 10 and 14) (1 : 100, DAKO, Denmark)와 epithelial membrane antigen (1 : 100, DAKO, Denmark), 간질 세포 표지자로 vimentin (1 : 100, BioGenex, USA), smooth muscle actin (1 : 100, DAKO, Denmark), myoglobin (predilution, DAKO, Denmark), 그리고 S-100 protein (predilution, DAKO, Denmark)을 사용하였다. 각 부위별로 각각의 표지자에 대해 양성의 면역 반응을 보이는 종양 세포가 전혀 관찰되지 않을 경우에 0점, 5% 이하의 세포에서 국소적으로 양성을 보일 경우 1점, 5~30%의 세포에서 양성을 보일 경우 2점, 30~70%의 양성물을 보일 경우 3점, 70% 이상의 세포들이 양성으로 염색될 경우 4점으로 점수화하였다. 이 중 5% 이상의 세포가 양성을 보이

는 2, 3, 4점의 경우를 면역 조직 화학적 양성으로 판정하였다.

상피 세포 부위는 주변의 간엽 조직의 기질과 뚜렷하게 구별되는 세포 군집이 소(nest)를 이루고 내강을 형성하거나, 편평 상피 세포의 분화를 분명히 확인할 수 있는 부위로, reticulin 섬유가 뚜렷하게 둘러싸는 부위로 정의하였다 (Fig. 1). 이행 부위는 hematoxylin and eosin (H-E)과 reticulin 염색을 시행하여 다음과 같은 기준으로 정하였다. H-E 염색상 (1) 상피성 또는 선암종의 분화가 불분명한 경우, (2) 난원형 또는 원형의 세포가 기관 모양의 (organoid) 구조를 보일 때, (3) 주위의 기질 조직과 뚜렷이 구분되지 않고 서로 섞이는 부위로, (4) reticulin 섬유가 해당 부위를 잘 둘러 싸지 않고, 변연부에는 reticulin 섬유가 개개의 세포를 둘러싸는 소견이 함께 관찰될 경우를 이행 부위로 정하였다 (Fig. 2). 육종 부위는 상피 세포가 없이 난원형 혹은 방추상 세포들로 구성된 부위로 정하였다 (Fig. 3).



**Fig. 2.** Transitional lesion: Nodular grouping of rather round to oval cells are present in the midst of spindle-shaped cells with no definite epithelial differentiation and poor demarcation (A). Reticulin fibers only vaguely surround the area (B). The lesion shows positive immunoreactivity for both cytokeratin (C) and vimentin (D). Vimentin immunoreactivity is also present in the spindle cell portion (D).



**Fig. 3.** Sarcomatous lesion: Fascicles of spindle cells with moderate pleomorphism are present (A). They are non-reactive for cytokeratin, although atrophic endometrial surface-lining cells are immunoreactive (arrow) as a control (B). The tumor cells are strongly reactive for both vimentin (C) and smooth muscle actin (D).

통계학적인 분석을 위해 암종, 육종, 그리고 이행 부위에 대한 면역 조직 화학적 염색의 면역 반응의 정도를 점수화하여 비모수적 방법인 Kruskal-Wallis 검사를 SPSS통계 프로그램을 이용하여 시행하였다.

결 과

1. Cytokeratin과 EMA에 대한 염색 반응

Cytokeratin에 대한 양성 반응을 보이는 세포는 세포질에 갈색의 발색 반응을 보였다. 각 부위를 구성하는 세포 가운데 5% 이상을 보이는 2, 3, 4점의 면역 반응을 양성이라고 정하였을 때, 암종 부위가 21부위 가운데 20부위가 양성으로 95.2%의 가장 높은 양성률을 보였다. 이행 부위는 18부위 중 9부위 (50%)에서 양성을 보였고 육종 부위에서는 18부위 중 불과 2부위 (11%)에서만 양성 반응을 보였다 (Table 2). EMA에 대한 검사는 cytokeratin에서와 유사하여 암종 부위에서 100%로 가장

높은 양성률을 보였다. 이행 부위와 육종 부위에서는 22.2%와 5.6%의 훨씬 낮은 양성 반응을 보였다 (Table 2). 각 부위에 따른 cytokeratin과 EMA의 염색성의 차이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 (각각  $p < 0.0001$ ).

2. Vimentin에 대한 염색 반응

Vimentin에 대한 검색에서는 이행 부위와 육종 부위에서 100%의 양성률을 보였으며, 암종 부위에서도 양성률 76.2%로 비교적 높은 양성률을 보였다. 그러나 양성 반응의 정도는 부위별로 차이가 있었다. 육종 부위에서는 18부위 모두가 4점의 높은 염색성을 보였다. 그러나, 이행 부위는 18부위 중 4점의 강양성을 보이는 경우는 9부위로 50%밖에 되지 않았고, 3점과 2점의 염색성이 각각 6부위와 3부위에서 관찰되었다. 그러나 암종 부위에서는 양성으로 판정된 16부위 가운데 10부위가 3점과 4점의 비교적 강한 반응을 보였지만, 6부위에서는 2점의 비교적 낮은 반응을 보였으며, 부위에 따른

Table 2. Distribution of immunoreactivity in each group

Ab	Group (N)	Immunoreactivity <sup>*</sup>					% positive <sup>†</sup> (n/N)	p-value
		0	1	2	3	4		
CK	C(21)	1	0	0	5	15	95.2 (20/21)	< 0.0001
	T(18)	1	8	3	4	2	50.0 (9/18)	
	S(18)	10	6	2	0	0	11.1 (2/18)	
EMA	C(21)	0	0	2	7	12	100 (21/21)	< 0.0001
	T(18)	8	6	1	3	0	22.2 (4/18)	
	S(18)	12	5	1	0	0	5.6 (1/18)	
VMT	C(21)	1	4	6	7	3	76.2 (16/21)	< 0.001
	T(18)	0	0	3	6	9	100 (18/18)	
	S(18)	0	0	0	0	18	100 (18/18)	
SMA	C(21)	21	0	0	0	0	0 (0/21)	< 0.0001
	T(18)	7	10	1	0	0	5.6 (1/18)	
	S(18)	0	4	10	2	2	77.8 (14/18)	
MYO	C(21)	14	7	0	0	0	0 (0/21)	0.676
	T(18)	5	9	4	0	0	22.2 (4/18)	
	S(18)	8	7	3	0	0	16.7 (3/18)	
S-100	C(21)	21	0	0	0	0	0 (0/21)	0.018
	T(18)	14	4	0	0	0	0 (0/18)	
	S(18)	12	3	3	0	0	16.7 (3/18)	

C: Carcinomatous lesion, T: Transitional lesion, S: Sarcomatous lesion, Ab: Primary antibody, CK: Cytokeratin, EMA: Epithelial membrane antigen, VMT: Vimentin, SMA: Smooth muscle actin, MYO: Myoglobin, S-100: S-100 protein, <sup>\*</sup> Immunoreactivity [0: negative, 1: focal positive <5%, 2: 5~30% positive, 3: 30~70% positive, 4: positive >70%] <sup>†</sup> positive immunoreactivity, n; number of lesions corresponding to score 2~4, N: Number of lesions tested

염색성의 분포의 차이를 통계학적으로 비교하였을 때 세부위간에 유의한 차이가 있었다 ( $p < 0.001$ ).

### 3. Smooth muscle actin에 대한 염색 반응

Smooth muscle actin (SMA)에 대한 검색에서는 육종 부위가 18부위 중 14부위로 77.8%에서 양성 반응을 보였다. 이행 부위에서는 18부위 중 단 1부위(5.6%)만 양성을 보였다. 암종 부위에서는 21부위 모두에서 면역 반응이 전혀 관찰되지 않았다. 각 부위에 따른 SMA의 염색성의 차이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.0001$ ).

### 4. Myoglobin에 대한 염색 반응

Myoglobin에 대한 검색에서는 암종 부위에서는 21부위 모두 5% 이하이거나 전혀 반응을 보이지 않았다. 이행 부위와 육종 부위에서도 각각 4부위 (22.6%)와 3부위 (16.7%)에서 2점의 반응성을 보여 두 부위간에는 큰 차이를 보이지 않았으며, 통계학적으로도 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p < 0.676$ ).

### 5. S-100 단백질에 대한 염색 반응

S-100 단백질에 대한 면역 조직 화학적 반응은 암종 부위에서는 21부위 모두에서 전혀 관찰되지 않았다. 이행 부위는 18부위 중 4부위에서 5% 미만인 1점의 반응성을 보였으며, 육종 부위에서는 1점이 3부위, 2점이 3부위에서 관찰되었으나 이들 사이에 통계학적 유의성은 없었다 ( $p = 0.018$ ).

## 고 찰

여성 생식기에 발생하는 암육종은 과거에는 악성 혼합 물리 종양이라고 하여 암종과 육종의 두 가지 형태학적 특징을 모두 보이는 종양에 대하여 붙여진 이름이다. 이 종양은 자궁에 발생하는 악성 종양의 1.5%를 넘지 않는 드문 종양이다.<sup>1</sup> 병기 (stage) I과 II로 자궁에 국한된 경우는 5년 생존율이 40~50%에 이르나 병기가 III과 IV로 자궁을 넘어 침범할 경우에는 불과 25~30%밖에 되지 않는다.<sup>4</sup> 이 종양은 흔하지는 않으나 예후가 비교적 불량하고 종양이 형태학적으로 다양한 조직으로 구성되어 있는 점 때문에 이를 이해하기 위한 다양한 연구가 시행되어 왔다. 국내에서도 이 종양에 대한 보고가 간혹 있으나 서구에서와 마찬가지로 발생 빈도가 드물어<sup>22,23</sup> 강등은 그들의 16예의 자궁 육종 가운데 2예만이 악성 혼합 물리 종양이라고 보고하였다.<sup>22</sup>

이 종양의 육종 부위는 다양한 형태를 보일 수 있다. 자궁 내막 기질 육종이나 평활근 육종의 형태를 보이는 종양은 동종성 종양이라 하고, 횡문근 육종, 골육종, 연골 육종, 지방 육종 등과 유사한 부위가 관찰되는 경우는 이종성 종양으로 분류하였다.<sup>24</sup> 특히 횡문근 육종이나 연골 육종의 부위가 관찰될 경우 예후가 더 불량하

다고 알려지면서 이들 이종성 부위를 확인하기 위한 전자 현미경적 검색과 면역 조직 화학적 검색의 중요성이 강조되어 왔다.<sup>25</sup> 그러나 그 후의 연구들에서 이종성 종양과 동종성 종양의 예후에는 큰 차이가 없는 것으로 밝혀졌다.<sup>26</sup> Norris와 Taylor는 동종성 종양은 암육종이라 하고, 이종성 종양은 혼합 중배엽 종양 (mixed mesodermal tumor)이라 하는 것이 좋다고 제안하였다.<sup>24</sup> 그러나, 이 두 종양 모두에 대해 악성 혼합 물리 종양 (malignant mixed mullerian tumor)이라는 이름이 공히 사용되어 왔다. 최근 미국의 부인과병리학회 (Society of Gynecological Pathologists)와 WHO (1991)는 동종성 및 이종성 종양에 대하여 하나의 용어로 통합하여 암육종 (carcinosarcoma)으로 하자고 제안하여 최근에는 이 용어를 많이 사용하고 있다.<sup>27</sup>

암종과 육종이 동반되는 기전과 종류에 대해 1930년에 Meyer는 세 가지의 설명을 제시하였다.<sup>5</sup> 그에 의하면, 첫째, 병리 조직학적으로 뚜렷이 구분되는 두개의 악성 종양 세포의 종괴가 서로 다른 병소에서 발생하여 자라다가 나중에 서로 맞닿게 된 충돌성 종양 (collision tumor), 둘째, 자궁 내막 암종이 있고 그 주위의 간엽 세포들이 반응성 혹은 비정형성 증식을 한 혼합성 종양 (composition tumor), 셋째, 두 가지의 병리 조직학적 형태로 모두 분화가능한 어떤 간세포 (stem cell)로부터 암종 부위와 육종 부위로 섞여서 증식하는 조합성 종양 (combination tumor)으로 설명할 수 있다고 하였다.

이 가운데 충돌성 종양은 이론적으로 두 가지 형태가 모두 관찰되는 암육종의 형태학적 양상을 설명할 수는 있지만 두 형태가 한데 섞여 증식하는 혼합 물리 종양을 설명하는 데는 부적절하다.<sup>8</sup> 혼합성 종양은 과거에 여러 연구자들에 의해 그 가능성이 제시되어 왔으나<sup>8</sup> 암육종 조직을 이용한 배양 실험에서 암종 세포뿐만 아니라 육종 세포의 세포주가 분리되고, 이들의 특성이 중배엽 기원성 조직의 특성을 잘 보이며 백서에 이식할 경우 육종의 종괴를 형성하는 것으로 미루어 암육종의 간질성 조직은 반응성 내지 비정형성 증식이라기 보다는 악성 종양인 육종의 특성을 갖는다는 것이 지적되었다.<sup>7-9,21</sup> 따라서, 지금까지 연구된 결과로는 대개 암육종은 어떤 원시 기원의 간세포 (stem cell)가 있고 이 세포에서 암종과 육종의 두 형태를 보이는 조직으로 분화하여 서로 혼합된 종양을 형성한다는 조합성 종양 (combination tumor)이 암육종을 설명하기에 적절한 이론이라는 주장이 많았다.

암육종 조직을 배양하면 상피 세포의 형태학적 특징을 보이는 세포주와 비상피세포의 특징을 보이는 세포주를 분리할 수 있다.<sup>28</sup> 상피 세포 모양을 보이는 세포주는 세포 배양 배지에서 방추상 혹은 다각형의 세포들이 자갈을 깔아 놓은 듯한 모양으로 여러 층을 이루며 배양된다. 이들은 면역 조직 화학적 검색에서 EMA와 cytokeratin에 면역 반응을 나타내고, 전자 현미경 검색에서는 세포 접합과 함께 가늘고 긴 미세 음모를 보이



고 세포와 세포 사이에 내강 형성을 보인다. 반면에 비상피성 세포주는 방추상의 길쭉한 세포들로 접촉에 의한 증식의 억제 없이 여러 층으로 자라며, 면역 조직 화학적 검색에서 vimentin과 근조직 분화 표지자인 desmin이나 myoglobin에 대해 양성 of 면역 반응을 보일 수 있다. 전자 현미경 검색에서도 간엽 조직 기원의 세포에 합당한 소견이 관찰된다.

인체에 발생한 암육종에 대해서 시행한 면역 조직 화학적 검색에서도 세포 배양주에서와 유사한 결과를 보여 주고 있다. 즉, 상피 세포로 구성된 암종 부위는 상피 세포 표지자인 EMA, cytokeratin, CEA 등에 양성 반응을 보이며, 세포 연결부 같은 미세 구조가 전자현미경적 관찰에서 확인된다. 육종 부위에서는 vimentin에 대한 양성 of 면역 반응과 함께 동종성 및 이종성 조직의 종류에 따라 actin, myoglobin, desmin, S-100 단백질과 같은 간엽 조직 분화 표지자들에 양성 of 면역 반응을 관찰할 수 있다. 뿐만 아니라 상피 세포 부위에서 일부 간엽 조직 분화 표지자에 다소간의 양성 of 면역 반응을 보이는 점은 전자 현미경 관찰에서 상피 세포와 간질 세포의 특징을 모두 보이는 세포의 존재가 확인되는 사실과 함께 암육종이 조직 발생학적으로 조합성 종양 (composition tumor)의 일종이라는 증거가 될 수 있다. 그러나, 이러한 이상성 (biphasic) 종양이 여성 생식기 이외의 다른 장기에서도 관찰되며, 아마도 암육종은 암종이나 육종 중 어느 한 형태로 분화하는 세포들이 먼저 생겨난 후에, 이들로부터 제 2의 형태로 분화가 바뀌는 이른바 화생성 변화 (metaplasia)에 의한 것이라는 지적도 있다.<sup>26</sup>

저자들은 6예의 암육종에 대한 병리 조직학적 검색을 통해 세 가지의 병소를 관찰하였다. 분명한 내강의 형성이나 편평 상피 세포 분화의 형성이 뚜렷하고, 주변의 간질 조직과 기저막에 의해 뚜렷이 구분되는 상피 세포로 구성된 부위를 암종 부위로 하였고, 방추상 세포로 구성되어 악성의 형태학적 특징을 보이는 부위를 육종 부위로 하였다. 그리고, 암종과 육종 두 부위 중 어느 한 병소로의 뚜렷한 구분이 어렵고 두 부위가 서로 섞이는 양상을 보이는 부위를 찾아 이행 부위로 정하였으며, 이들 각 병소에 대한 면역 조직 화학적 검색을 시행하였다. 그 결과 이행 부위의 면역 조직 화학적 검색의 양상은 암종 및 육종 부위의 면역 반응의 양상과 서로 달랐다.

암종과 육종의 중간적 형태를 보이는 이행 부위는 cytokeratin에 50%, EMA에 22.2%의 양성률을 보였다. 이는 암종의 95.2%와 100%, 그리고 육종 부위의 11.1%와 5.6%와 비교할 때 이 두 부위의 중간에 해당하였으며, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 ( $p < 0.0001$ ). 또한 vimentin에 대해서는 100%의 양성률을 보여 암종 부위의 76.2%보다는 높았고, 육종 부위와의 비교에서는 둘 모두 100%의 양성률을 보였지만 반응의 강도를 보면 육종 부위가 18부위 모두에서 높은 양성 반응을 보

이는데 비해 이행 부위에서는 단지 50%만 높은 양성 반응을 보이고 나머지 50%는 약하거나 중등도의 양성 반응을 보여 반응성에 차이가 있었다. 따라서 이행 부위의 면역 조직 화학적 소견은 암육종이 공통의 간 (幹) 세포 (stem cell)에서 발생하였거나 혹은 어느 한 가지 세포로 분화한 후에 다른 한 형태로 이행한 화생성 종양의 산물이라는 설명을 뒷받침하는 소견이라 할 수 있다.

암종 부위에서 vimentin에 대해 양성 of 면역 반응을 보이는 것은 이미 잘 알려져 있다. 그러나 이 전의 연구들에서는 vimentin에 양성 of 면역 반응을 보이는 암종 세포들이 암종 부위에 개별적으로 흩어져 있다고 언급하는데 그치고 있다. 저자들의 검색에서는 21부위 중 16부위 (76.2%)가 vimentin에 대해 양성 of 면역 반응을 보였다. 그러나, 면역 반응의 반응성 정도를 분석한 결과 21부위 가운데 10부위에서는 다른 저자들과 마찬가지로 일부 흩어진 세포들에서 국소적 양성 반응을 보였으나, 이 가운데 4부위는 양성 반응을 보이는 세포의 수가 5% 미만으로 면역 반응이 없는 것으로 판별되었고, 나머지 6병소는 5%~30%의 범주에 속하는 약한 양성 반응을 보였다. 나머지 11부위 중 1부위는 전혀 면역 반응을 보이지 않았고, 7부위에서는 중등도를, 3부위에서는 고도의 면역 반응을 보여 약 반수에서 비교적 높은 양성 of 면역 반응이 관찰되었다. 이러한 vimentin에 대한 면역 반응 양상은 육종 부위 및 이행 부위와는 서로 달랐고, 통계학적으로 유의하였다.

암종 부위에서는 간질 조직 표지자로 이용한 SMA, myoglobin, S-100 단백질에 대해 양성 of 면역 반응이 전혀 관찰되지 않았다. 그러나, SMA는 이행 부위와 육종 부위에서 5.6%와 77.8%의 양성 반응을 보여, 육종에서 반응율이 현저히 높았고, 반응성을 비교하였을 때에도 육종 부위가 현저하게 강한 반응을 보여, 세 부위 사이에 SMA 발현이 차이가 있었다. 이행 부위의 SMA는 암종 부위에 비해서는 양성률 자체는 그리 크지 않지만 양성 반응이 없는 것으로 처리된 5% 미만의 국소적 면역 반응을 보이는 부위가 58.8%나 되어 21부위 모두에서 전혀 반응을 보이지 않은 암종 부위와는 서로 상이하였다 ( $p < 0.0001$ ). Myoglobin은 암종 부위에서는 전혀 관찰되지 않은 반면에 이행 부위와 육종 부위에서는 22.2%와 16.7%의 양성률을 보였다. 그러나, 이행 부위와 육종 부위 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 ( $p = 0.676$ ).

그런데, SMA의 발현이 육종 부위에서 현저하게 높은 것은 아마도 저자들이 연구한 암육종을 구성하고 있는 육종 부위가 대체로 동종성 부위로 구성되어 있음을 시사하고 있다. 저자들의 재료는 6예중 5예가 이종성 암육종이었으나, 저자들이 선택한 조직 절편에 포함된 육종 부위가 모두 이종성 조직으로 구성된 것은 아니었다. 예를 들어 연골 육종의 분화를 보인 예에서는 연골 조직이 포함되어 있는 조직 절편을 연구의 재료로 선택하였으나, 그 부분이 연속 절편에서 소실되어 더 이상

관찰되지 않았다. 또, 횡문근 육종의 분화를 보였던 3예에서 선택한 조직 절편에서는 각각 1병소에서만 myoglobin에 5% 이상의 약한 양성 반응이 관찰되었다. 따라서, 이러한 부위를 제외하면 육종 부위로 선택된 나머지 부위들은 결국 대부분이 동종성인 평활근 육종의 분화를 보이는 조직으로 구성되었다고 생각할 수 있다. 그래서, 이들 육종 부위로 선택된 병소들에서 SMA에 대한 양성 반응 (77.8%)이 myoglobin이나 S-100 단백질 (각각 16.7%)에 대한 양성 반응 보다 현저하게 강하게 나타났을 것으로 생각한다.

저자들이 시행한 연구에서는 S-100 단백질 암종 부위에서는 전혀 관찰되지 않았고, 육종 부위에서만 16.7%의 양성률을 보였다. 이행 부위에서는 검색한 18부위 가운데 4부위 (22.2%)에서 5% 미만이지만 국소적인 양성 반응을 나타내는 세포들을 관찰할 수 있었다. 반면 육종 부위에서는 3부위에서 5%를 넘는 양성 반응을 보였으며, 국소적인 양성 반응을 나타내는 것도 3부위가 있어, 이행 부위와 육종 부위 사이에 통계학적으로는 유의한 차이가 있었다 ( $p=0.018$ ). S-100 단백질은 신경초를 이루는 Schwann 세포에 특징적으로 발현하나 그 이외에도 근상피 세포, 연골 세포, 지방 세포 등에서도 발현되며, 상피 세포 기원의 암종에서도 발현될 수 있다. 본 연구에서는 이종성 육종 부위에 연골 육종의 부위를 관찰할 목적으로 시행하였으나 연골 세포 이외의 세포에서도 발현될 수 있으므로 그 특이성이 낮을 것으로 생각된다.

암육종의 전이에 대한 연구를 보면 보고자에 따라 육종 부위만 전이가 되었다고 하는 연구가 있는 반면,<sup>29</sup> 암종만이 전이된다는 보고가 있으며,<sup>29,30</sup> 두 부위 모두가 전이 병소에서 발견되지만 암종 부위가 더 많다는 보고도 있다.<sup>9,26,31</sup> 육종 부위만 전이되었다고 보고된 예들에서 객관적으로 제대로 입증받을 만한 자료가 부족하고, 또 간혹 두 가지 형태가 전이 병소에서 모두 관찰된 예가 있지만 암종성 전이 조직에 대한 간엽 조직의 반응성 변화일 가능성을 완전히 배제하지는 못하고 있다.<sup>26</sup> 또 대부분의 전이 병소가 암종으로 구성되고, 혈행성 전이보다는 국소 림프절을 침범하는 림프성 전이의 양상을 보이기 때문에, 암육종의 생물학적 양상은 육종보다는 암종에 더 가깝다는 점이 지적되었다. 그리고 유방에서도 화생성 암종이 기술되어 있고, 신장에서는 방추상 신암종이 잘 기술되어 있다. 그래서 암육종은 상피 세포의 종양으로 발생하여 화생성 변화를 거치면서 이상성 종양으로 발전한 암종의 한 형태로 취급하여야 한다고 하였다.<sup>26</sup> 그렇다면, 저자들이 검색한 이행 부위의 면역 조직 화학적 양상도 지금까지의 세포 배양, 전자 현미경, 면역 조직 화학적 소견과 함께 화생성 암종의 이론을 지지할 수 있는 결과라고 생각한다.

## 결 론

저자들은 여성 생식기에 발생한 암육종 6예를 대상으

로 병리 조직학적 검색을 통해 암종 부위, 육종 부위, 그리고 이들의 중간적 형태를 보이는 이행 부위를 찾은 후, 여러 가지 단클론성 표지자를 이용하여 면역 조직 화학적 검색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) cytokeratin과 EMA는 암종 부위가 육종 부위보다 더 잘 발현되었다 ( $p<0.0001$ ).

2) vimentin은 육종 부위와 이행 부위뿐만 아니라 암종 부위에도 발현함을 알 수 있으나, 그 발현 양상은 세 부위에서 상이하였다 ( $p<0.001$ ).

3) 암종 부위는 cytokeratin과 EMA에 대해서는 95.2% (20/21)와 100% (21/21)의 양성의 면역 반응을 보인 반면 vimentin에 대해서는 76.2% (17/21)의 양성률을 보였으며, SMA (0/21)와 myoglobin (0/21), 그리고 S-100 단백질 (0/21)에 대해서는 면역 반응이 나타나지 않았다.

4) 육종 부위는 vimentin에 대해서는 100% (18/18)에서, 그리고 SMA에 대해서는 77.8% (14/18)에서 양성의 면역 반응을 보였다. 그러나 cytokeratin과 EMA에 대해서는 단지 11.1% (2/18)와 5.6% (1/18)에서만 양성의 면역 반응을 보였고, myoglobin과 S-100 단백질에 대해서도 각각 16.7% (3/18)에서만 양성의 면역 반응을 보였다.

5) 이행 부위에서는 vimentin에 대해서만 100% (18/18)에서 양성 반응을 보였고, cytokeratin과 EMA에서는 50% (9/18)와 22.2% (4/18)에서, 그리고 SMA, myoglobin, 대해서는 5.6% (1/18)와 22.2% (4/18)의 양성률을 보였으며, S-100 단백질에 대해서는 면역 반응을 보이지 않았다. vimentin, SMA, S-100단백에 대한 면역 조직 화학적 발현이 암종 부위보다는 높고 육종 부위보다는 낮았다 (각각  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.018$ ).

이상의 결과에서 이행 부위는 암종과 육종의 특징을 동시에 보이며, 면역 조직 화학적으로 암종 부위 및 육종 부위와 강도 및 분포의 양상에서 상이한 병소임을 확인할 수 있었다. 저자들은 이러한 이행 부위에 대한 분석 결과 여성 생식기의 암육종도 다른 부위의 암육종과 마찬가지로 처음에 암종의 한 형태로 발생하여 화생성 변화를 거친 후 육종의 형태로 분화하는 화생성 암종의 일종이라는 가설을 지지할 수 있을 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, Hannigan EV, Tiamson EM, Yandell RB. Mixed müllerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 388-92.
2. Covens AL, Nisker JA, Champman WB, Allen HH. Uterine sarcoma: an analysis of 74 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 370-4.
3. Perez CA, Askin F, Baglan RJ, et al. Effects of irradiation on mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 1979; 43: 1274-84.
4. Schweizer W, Demopoulos R, Beller U, Dubin N. Prognostic factors for malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 129-36.

5. Spanos WJ, Jr., Wharton JT, Gomez L, Fletcher GH, Oswald MJ. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 1984; 53: 311-6.
6. Vontgma V, Karlen JR, Piver SM, Tsukada Y, Moore RH. Treatment, results and prognostic factors in stage I and II sarcomas of the corpus uteri. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 139-47.
7. Masuda A, Takeda A, Fukami H, et al. Characteristics of cell lines established from a mixed mesodermal tumor of the human ovary: carcinomatous cells are changeable to sarcomatous cells. *Cancer* 1987; 60: 2696-703.
8. Ishiwata I, Ishiwata C, Nagayama T, Ishikawa H. Histogenesis and culture of human uterine carcinosarcoma. *Cancer Res* 1981; 41: 1978-83.
9. Ishiwata I, Ono I, Ishiwata C, et al. Heterotransplantation of mixed mesodermal tumor cells in nude mouse: Histology of metastatic foci. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 189-96.
10. Silverberg S. Malignant mixed mesodermal tumor of the uterus: An ultrastructural study. *J Obstet Gynecol* 1971; 110: 702-12.
11. Bocker W, Stegner HE. A light and electron microscopic study of endometrial sarcomas of the uterus. *Virchows Arch* 1975; 368: 141-56.
12. Bocker W, Stegner HE. Mixed müllerian tumors of the uterus: Ultrastructural studies on the differentiation of the rhabdomyoblasts. *Virchows Arch* 1975; 363: 337-49.
13. Bitterman P, Chun B, Kurman RJ. The significance of epithelial differentiation in mixed mesodermal tumors of the uterus: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 317-28.
14. Ramadan M, Goudie RB. Epithelial antigens in malignant mixed müllerian tumor of the endometrium. *J Pathol* 1986; 148: 13-8.
15. Meis JM, Lawrence WS. The immunohistochemical profile of malignant mixed müllerian tumor: Overlap with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 1-7.
16. George E, Maniver JC, Degner LP, et al. Malignant mixed müllerian tumors: An immunohistochemical study of 47 cases with histogenetic considerations and clinical correlation. *Hum Pathol* 1991; 22: 215-23.
17. Costa MJ, Khan R, Judd R. Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian (mesodermal) tumor) of the uterus and ovary: Correlation of clinical, pathologic and immunohistochemical features in 29 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 583-90.
18. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (Carcinosarcomas): evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 277-85.
19. Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 918-29.
20. Ellis GL, Langloss JM, Heffner DK, et al. Spindle cell carcinoma of the aero-digestive tract: An immunohistochemical analysis of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 335-42.
21. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcoma. *Cancer* 1989; 64: 1490-9.
22. 강중구, 김경태, 황운영, 문형, 김두상. 자궁 육종 16예에 대한 임상적 고찰. *대한산부인과학회지* 1990; 33: 763-9.
23. 장은덕, 지영희, 김선무. 난관의 악성 혼합성 물러리안 종양 -1례보고- *대한병리학회지* 1988; 22: 92-6.
24. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. III. A clinical and pathological study of 31 carcinomas. *Cancer* 1966; 19: 1459-65.
25. Barwick KW, LiVolsi VA. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus; A clinicopathologic assesment of 34 cases. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 125-35.
26. Silverberg SC, Major FJ, Blessing JA, et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus: A gynecologic oncology group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 1-19.
27. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. In: Atlas of tumor pathology, 3rd Series, Fasc. 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1991; 1: 166-77.
28. Emoto M, Iwaski H, Kikuchi M, Shirakawa K. Characteristics of cloned cells of mixed müllerian tumor of the human uterus: carcinoma cells showing myogenic differentiation in vitro. *Cancer* 1993; 71: 3065-75.
29. Bartsich EG, O'Leary JA, Moore JG. Carcinosarcoma of the uterus. A 50-year review of 32 cases (1917-1966). *Obstet Gynecol* 1967; 30: 518-23.
30. Ober WB. Carcinosarcoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1538-9.
31. Sternberg WH, Clark WH, Smith RC. Malignant mixed müllerian tumor (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus: a study of 21 cases. *Cancer* 1954; 7: 704-24.