

상아질성 유령세포종과 관련된 사기질모세포종 - 1예 보고 -

김태정 · 이연수 · 김병기 · 이교영

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실

접 수 : 2006년 4월 21일

게재승인 : 2006년 6월 22일

책임저자 : 이 연 수

우 150-713 서울시 영등포구 여의도동 62

가톨릭의대 성모병원 병리과

전화: 02-3779-1072

Fax: 02-783-6648

E-mail: lys9908@catholic.ac.kr

Ameloblastoma Associated with Dentinogenic Ghost Cell Tumor - A Case Report -

Tae Jung Kim, Youn Soo Lee, Byung Kee Kim and Kyo Young Lee

Department of Hospital Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Dentinogenic ghost cell tumor (DGCT) is an uncommon odontogenic tumor. It is characterized by islands of odontogenic epithelial cells that contain numerous ghost cells and dysplastic dentin. Occasionally, DGCT combines with other odontogenic tumors, such as ameloblastoma. We report here on a 21-year-old female who complained of a tender solid mass in the left maxilla for the 7 month previous to her admission. MRI revealed a relatively well demarcated mass in the left maxilla with heterogenous signal intensity, measuring 3.2 × 2.8 cm, and this mass had invaded the left palate. Microscopically, the tumor was composed of nests of odontogenic epithelium that contained ghost cells and calcification with dysplastic dentin, which is all consistent with DGCT. Localized area showed odontogenic epithelial follicles that had peripheral palisading and satellite reticulum without ghost cells and dentin, and this is consistent with ameloblastoma. The immunohistochemistry revealed cytokeratins, EMA, S100 and Bcl-2 positivity in areas of the DGCT and ameloblastoma. In the ameloblastoma, Bcl-2 positivity was noted in the palisading basal cells. We concluded that the tumor was an ameloblastoma associated with DGCT.

Key Words : Odontogenic tumor; Ameloblastoma; Maxilla

최근 WHO에서는 상아질성 유령세포종(dentinogenic ghost cell tumor, DGCT)을 성숙된 결합조직 내에 사기질모세포종(ameloblastoma)과 유사한 치원성 상피세포의 군집들로 구성되어 있으며 이들 상피세포에서 유령세포 같은 이상 각질화(aberrant keratinization)를 보이고 석회화 및 이형성 상아질(dysplastic dentin)이 관찰되는 양성 종양으로 정의하였다.¹ 이는 과거 석회화 치원성낭(calcifying odontogenic cyst, COC)의 고형 종양성 병소로 불려왔다. COC는 1962년 Gorlin 등²이 처음으로 명명하였고, Praetorius 등³이 남성 병변과 종양성 병변으로 나누는 이원론적인 분류를 제시하였으며, 1971년 WHO에서 양성 치원성 종양으로 분류하기 시작하였다.

최근 WHO는 COC의 명칭을 석회화 양성 치원성 종양(calcifying cystic odontogenic tumor, CCOT)과 DGCT로 구분하였다.¹ DGCT는 상피성 치원성 유령세포 종양(epithelial odontogenic ghost cell tumor),⁴ 석회화 유령세포 치원성 종양(calcifying ghost cell odontogenic tumor),⁵ 치원성 유령세포 종양

(odontogenic ghost cell tumor),⁶ 상아질성 사기질모세포종(dentinoameloblastoma)⁷ 등 다양한 명칭으로 불려왔다. 또한 Toida 등⁵은 조직학적으로 사기질모세포종이나 치아종(odontoma)과 같은 다른 종류의 치성 종양이 동반되는 것도 종양성 COC의 분류에 포함시켜 기술하도록 하였다. 이에 저자들은 조직학적으로 한 종양 내에 DGCT와 사기질모세포종이 함께 보이는 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례

21세 여성이 좌측 구개 부위에서 종괴와 압통이 7개월 동안 지속되어 내원하였다. 혈액 및 혈액 화학 검사, 소변 검사 결과는 정상이었고, 기타 유의할 만한 과거력은 없었다. 환자는 좌측 작은 어금니에서 두 번째 큰 어금니 부위가 부어 있었으나 이 부분을 덮고 있는 구강 점막은 유지되어 있었다. 또한 저작과 연하

시에 경구개 부위에 고형 종괴가 있는 이물감을 제외하고는 다른 증상은 없었다. 자기공명영상 촬영 결과 3.2×2.8 cm의 비교적 경계가 좋은 종괴가 좌측 어금니 부위에서부터 상악동의 반 이상을 차지하고 있었고, 좌측 경구개 부위까지 종괴가 위치하고 있었다. 이로 말미암아 구개의 후측 경계 부위가 파괴되어 있었으며 아래쪽 코 선반(nasal concha)도 부분적으로 파괴되어 있었고 코 중격은 우측으로 밀려 있었다(Fig. 1). 종괴는 두 경로를 통해 제거되었는데 부비동 쪽 골 절개를 통해 종괴의 상부를 제거하였고, 경구개 쪽으로 종괴의 하부를 제거하였다. 종괴의 위쪽은 좌측 상악동 바닥에 고정되어 있었고, 경계가 잘 지워져 있어 쉽게 분리되었으나 아래쪽은 경구개를 부분적으로 침습하고 있어 제거하기 쉽지 않았다.

조직학적으로 종괴는 고형성 성장을 하고 있었는데 수술적 접근 방법에 따라 얻은 종양 조직은 조직학적 형태가 각각 달랐다. 상악동으로 접근하여 얻은 경계가 분명한 종양 부위는 비교적 균등한 크기의 입방형 상피세포들의 군집으로 구성되어 침윤성 성장을 하였다. 그리고 주변 결합 조직은 성숙된 섬유세포로 이루어져 있었다. 세포 군집의 크기는 큰 증식성 세포 군집에서 작은 군집에 이르기까지 다양하였다. 큰 증식성 세포 군집에서는 종양 세포의 대부분이 기저 세포와 유사한 모양을 보였는데 둥근 과염색성의 균일한 핵 모양을 하고 있었다. 증식하는 상피세포 군집 일부 부분에서는 10 HPF에서 3개까지 핵분열이 관찰되었으나 비정형 핵분열은 아니었으며 상피세포의 비정형성도 관찰되지 않았다. 또한 Ki-67에 대한 증식지수도 1-2% 정도로 낮았고 괴사도 관찰되지 않아 악성 변화의 가능성을 배제하였다. 일부 작은 세포 군집에서는 군집의 기저세포들이 원주형으로 변하면서

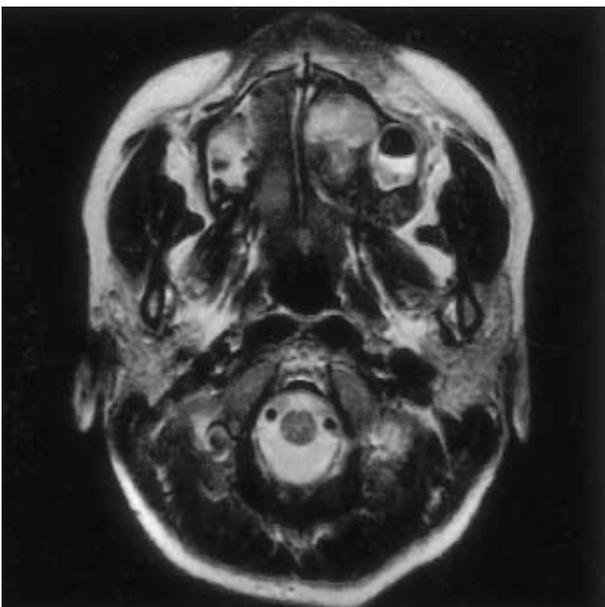


Fig. 1. Magnetic resonance imaging revealed a relatively well demarcated intraosseous mass involving the left palate with inhomogeneous bright signal intensity.

가장자리를 따라 책상배열을 하고 있었다. 군집의 중심부에는 세포들이 느슨하게 배열되면서 별 그물(stellate reticulum) 모양이 관찰되어 사기질모세포종과 유사한 모습을 보였다. 이 상피세포의 군집들 가까이에 핵의 형태가 사라지면서 세포 모양만 남은 수많은 유령 세포와 석회화 물질이 나타났으며, 무정형의 호산성 이형성 상아질(dentinoid)을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

이러한 소견은 DGCT에 합당한 조직학적 소견이었다. 또한 경구개 쪽으로 접근하여 얻은 침습성 성향을 보인 종괴 부분에서는 DGCT와는 달리 1) 과염색성의 기저세포핵, 2) 기저세포의 책상배열과 극성, 3) 세포질의 공포 형성(vacuolization), 4) 상피세포 주위의 섬유성 결합 조직의 띠 모양 유리질화(hyalinization), 5) 주변 결합 조직으로 새책 모양 확장을 보이는 상피세포들의 군집이 관찰되었다(Fig. 3). 이러한 소견은 Vicker와 Gorlin⁸이 제시한 사기질모세포종의 조직병리학적 기준에 부합하는 소견이었으며, 이런 사기질모세포종의 군집에서는 유령세포나 이형성 상아질은 관찰되지 않았다. 사기질모세포종은 바깥쪽 기저세포층과 안쪽의 별 그물층으로 나눌 수 있었으며, 안쪽 별 그물층이 일부에서 편평 상피 화생의 모습을 보이기도 했다(Fig. 3). 이 사기질모세포종은 전체 종양의 40%를 차지하고 있었다. 이에 저자들은 본 종양이 DGCT와 사기질모세포종이 함께 동반되어 있는 것으로 생각하였다.

DGCT를 이루는 상피세포들과 유령 세포들은 cytokeratin 7, 8, 19에 양성이었으나 cytokeratin 20에는 음성이었으며, EGFR, EMA, S-100에 양성이었다. Bcl-2는 상피세포와 유령 세포에서 일부이기는 하지만 미만형으로 양성이었다. 반면 사기질모세포종 부분도 유사한 염색상을 보였지만 Bcl-2는 주로 바깥 세포층에 양성으로 DGCT와는 차이를 보였다(Fig. 4). 본 증례는 외과적 적출술을 시행한 이후 15개월이 지난 현재까지 재발하지 않고 양호한 경과를 보이고 있다.

고 찰

과거 COC로 불리던 병변들은 2005년 WHO에서 CCOT와 DGCT로 나뉘었다.¹ COC는 분류에도 많은 논란의 여지가 있어 왔는데, WHO에서는 COC를 종양으로 분류하면서 이 중 본 증례와 같은 COC의 고형 종양 병변만을 DGCT로 따로 분류하였고 치원성 기원 양성 종양을 CCOT로 구분하였다. 양성 종양인 CCOT에 비해 DGCT는 드물게 발생하여, Hong 등⁹의 보고에 따르면 COC 발생 예 중 고형 종양 병변은 14%만 차지하고 있다. 사기질모세포종과 유사한 상피세포, 유령세포 및 석회화 부분 그리고 상피세포 가까이에 형성되는 이형성 상아질을 특징으로 하는 조직학적 소견은 유사하지만, CCOT는 양성 종양이며 거의 재발하지 않는 것과 달리 DGCT는 고형성 종양이며 재발의 빈도가 더 높다.

DGCT는 골내형(intraosseous)과 골외형(extraosseous)으로

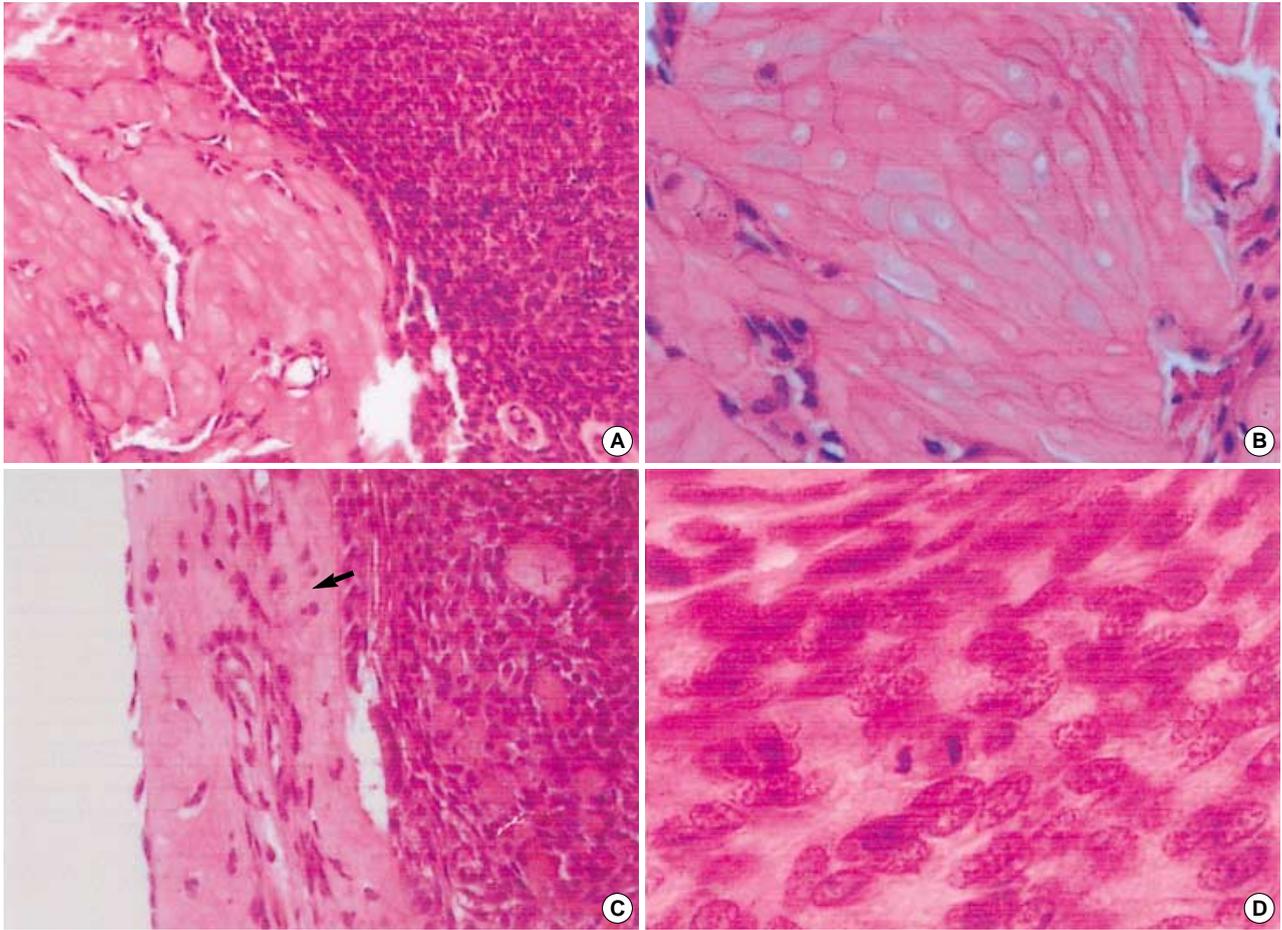


Fig. 2. Light microscopic view shows (A) proliferating sheets of odontogenic epithelium with variable amounts of ghost cell foci. (B) High magnification shows ghost cells. (C) The amorphous eosinophilic dysplastic dentin (dentinoid) accompanying odontogenic epithelium is shown near proliferating epithelium (arrow). (D) A few typical mitosis are shown in some proliferating area.

나뉘며 골내형이 좀 더 흔히 발생한다. 발생 연령은 10대에서 80대에 이르기까지 다양하며 남성에게서 좀 더 많다고 보고되어 있다. 발생 위치는 턱뼈의 치아가 위치하는 곳이면 어느 곳에서나 발생할 수 있으며 상악과 하악뼈에서 비슷한 비율로 발생한다. 골내형은 송곳니에서부터 첫 번째 큰 어금니 부위에 흔히 발생하는 반면, 골외형은 턱뼈 앞쪽에서 발생하는 경향이 있다. 골내형 DGCT는 대부분 단일 병변으로 1 cm에서 10 cm 이상 자랄 수 있으며 일반적으로 경계가 분명한 편이다. 그렇지만 침습성 성장으로 종괴로 인해 발생한 뼈 부분이 팽창하고 일부에서 골의 피질 부위를 파괴하여 주변 연부조직으로 침범하기도 하므로, 재발 가능성 때문에 절제를 할 때는 안전구간을 충분히 확보하고 넓게 제거해야 한다. 반면 골외형은 구강 점막 쪽으로 돌출하여 자라나며, 0.5-4.0 cm 크기로 골내형보다 좀 작고 대부분은 0.5-1.0 cm 정도밖에 되지 않는다. 약 20% 정도는 하부 골조직을 침범하지만 골내형만큼 침습성이 높지는 않아 단순절제만으로 충분하다.

본 증례는 상악골의 작은 어금니에서 큰 어금니 부위의 골 내

에서 발생하여 위로는 상악 부비동에서 아래쪽으로는 경구개까지 팽창 및 침습한 골내형 DGCT이다. 종괴가 상당히 큰 편이었고 경구개의 뒤쪽 경계와 아래쪽 골 선반 쪽으로 침습하는 경향이 있어, 충분히 수술시야를 확보한 다음 완전 절제를 시도하였다. DGCT 골내형과 골외형의 조직학적 소견의 차이는 없으며 부분적으로 침습성 성향을 띠고 성숙된 결합조직을 배경으로 치아형성 상피세포들이 판이나 군집을 형성하고 있고 미세낭포들이 존재할 수 있으며 일반적으로 유사분열은 관찰되지 않는다. 종양세포들이 군집의 가장자리에서는 책상배열을 하면서 중심부에서는 별 그물 모양으로 보이는 조직학적 양상을 보이기 때문에 사기질모세포종과의 감별이 필요하지만 많은 수의 유령세포와 이형성 상아질의 존재 유무로 충분히 감별할 수 있다. CCOT와 조직학적으로 매우 유사하여 조직학적 소견만으로는 감별해 내기 어렵지만, 성장 양상이 고형성 성장을 하는 DGCT와는 달리 현저한 낭성 구조를 보이므로 구분할 수 있다. 또한 DGCT에서 치아형성 유령세포 암중으로 악성 전환하는 예가 보고되어 있다.¹⁰

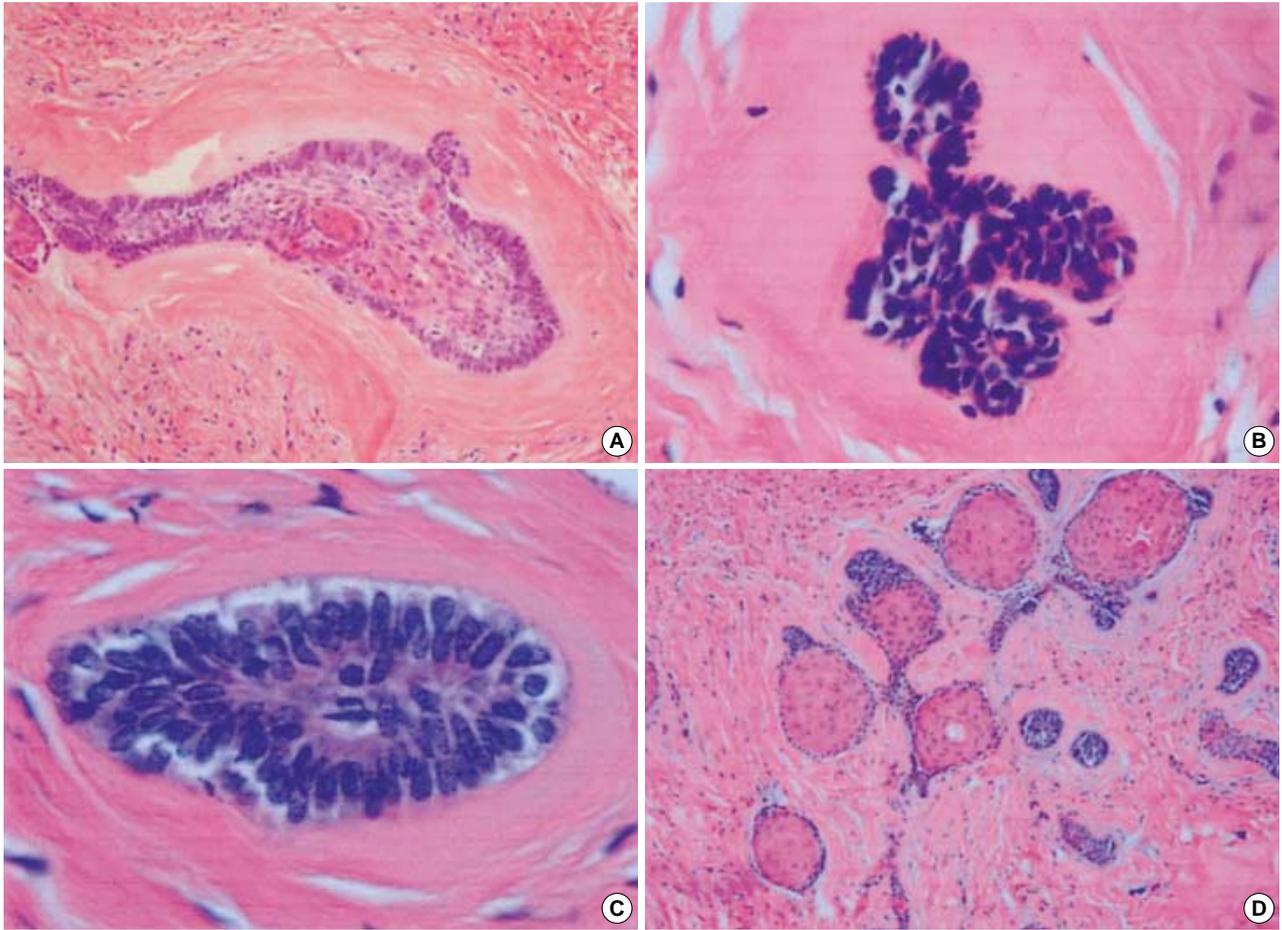


Fig. 3. A separated area reveals ameloblastoma which shows (A) the palisading of basal cell nuclei and band-like hyalinization of fibrous connective tissue adjacent to the epithelium, (B) bud-like extension into surrounding fibrous connective tissue, (C) cytoplasmic vacuolization of basal cells with hyperchromatism. (D) The inner cells of ameloblastoma show squamous metaplasia.

COC로 분류되었던 종양들은 Toida 등⁵의 분류에서도 언급했던 것처럼 치아종이나 사기질 모세포종, 사기질모세포 섬유종, 사기질모세포 섬유 치아종과 같은 다른 치성 종양과 동반된다는 보고가 있다.⁵ 그러므로 COC에서 다른 치성 종양의 모습이 관찰될 때, 이를 감별하거나 적절히 분류하는 데 어려움이 있었다. 이에 Gardner¹¹는 망상(plexiform) 상피 증식이 관찰되면 사기질모세포종의 한 형태로 취급해야 한다고 주장하기도 하였다. 그러나 Hong 등⁹은 비종양성인 “ameloblastomatous COC”와 종양성인 “Ameloblastoma ex COC”로 나누면서 Vicker와 Gorlin⁸이 제시한 사기질모세포종의 조직병리학적 기준에 부합하는 소견을 보일 때만 사기질모세포종이 동반되었다고 정의해야 한다고 주장하였다. 마찬가지로 Tie-Jun Li 등¹²도 COC의 상피가 사기질모세포종과 같은 조직학적 소견을 보일 때 이것이 Vicker와 Gorlin 등이 주장한 사기질모세포종의 기준에 부합하는지를 결정하는 것이 중요하다고 강조하였다. 그러면서 이에 대한 근거로 Buchner 등⁶의 의견과 같이 COC는 다른 치성 종양이 동반될 경우 그 치성 종양의 예후를 따르므로 사기질모세포종의 동

반을 구분해 주어야 한다고 주장하였다.

본 증례에서는 DGCT가 관찰되며 이와 별도로 사기질모세포종의 조직학적 소견이 동시에 관찰된다. 또한 동반된 사기질모세포종의 조직학적 소견은 Vicker와 Gorlin 등⁸이 제시한 사기질모세포종의 기준에 부합한다. DGCT는 사기질모세포종과 많은 면에서 유사하므로 본 증례와 같은 경우, 사기질모세포종이 동반된 것으로 볼 것인지 아니면 DGCT에서 볼 수 있는 조직학적 소견으로 볼 것인지 결정하는 데 어려움이 있었다. 그러나 본 증례의 경우 뚜렷한 조직학적 차이를 보이는 종양의 부분이 서로 상하쪽으로 구분되어 있고, 아래쪽 경계 부위로 사기질모세포종 소견이 관찰되면서 좀더 침습성 성향을 띠고 있었다. 따라서 본 증례는 DGCT에 포함되는 사기질모세포종 형태의 상피세포 군집들로 보기보다는 사기질모세포종과 DGCT가 결합되어 있는 것으로 보는 것이 합당하다. 그러므로 본 증례에서 동반된 사기질모세포종은 DGCT의 한 형태가 아니며 DGCT와 사기질모세포종이 동반된 것으로 보아야 하겠다.

본 증례의 면역조직화학염색 결과 DGCT에 합당한 조직학적

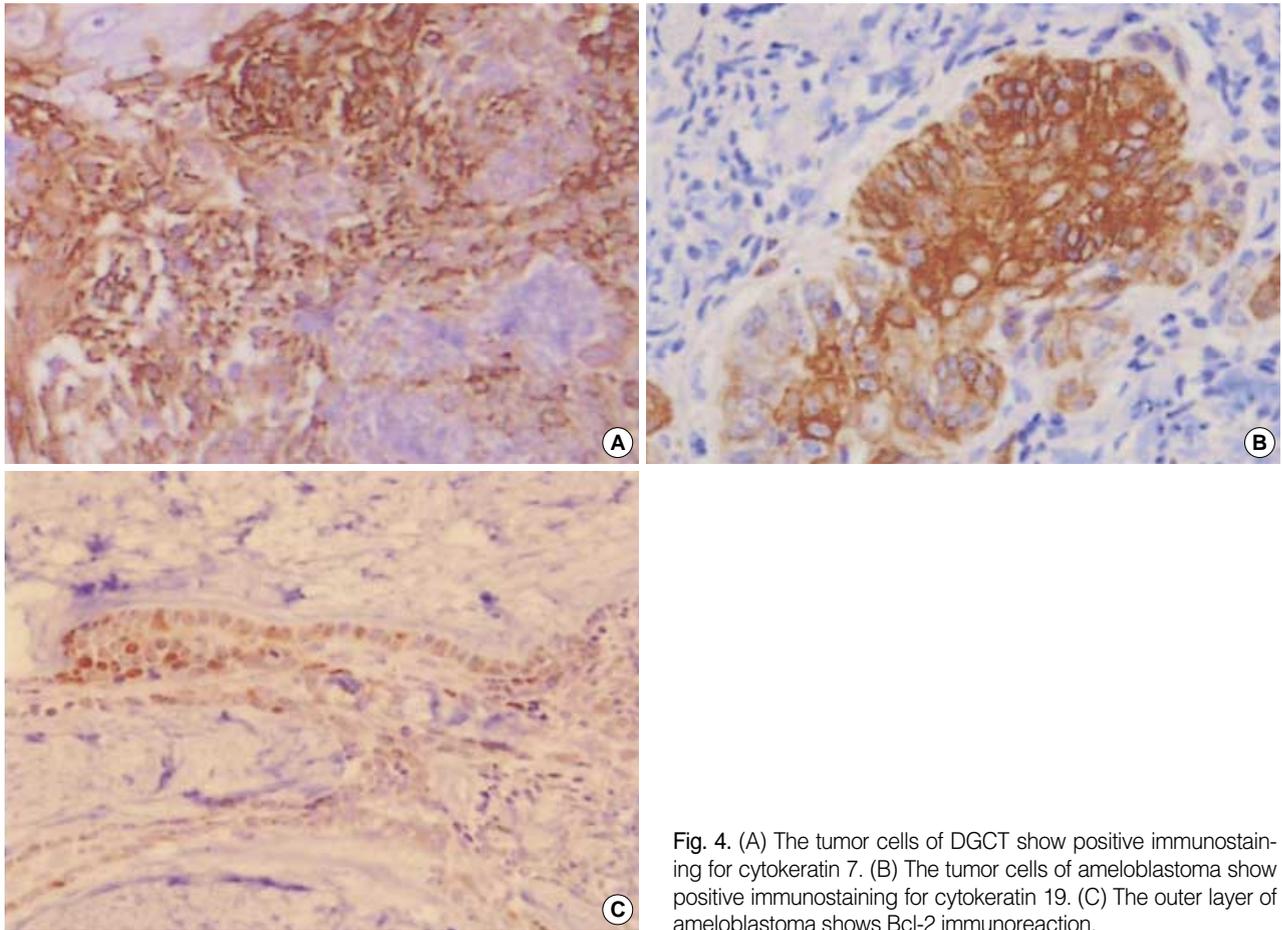


Fig. 4. (A) The tumor cells of DGCT show positive immunostaining for cytokeratin 7. (B) The tumor cells of ameloblastoma show positive immunostaining for cytokeratin 19. (C) The outer layer of ameloblastoma shows Bcl-2 immunoreaction.

소견을 보이는 상피세포들은 Yoshida 등¹³과 Mori 등¹⁴이 보고하는 바와 같이 다양한 cytokeratin에 양성이었지만 cytokeratin 20에는 음성이었다. DGCT 부분에서 Bcl-2가 부분적으로 미만성 양성을 보인 데 반해, 사기질모세포종 부위에서는 Mitsuyasu 등¹⁵이 주장한 바와 같이 Bcl-2가 바깥 세포층에 양성되었고 안쪽 세포층에서는 음성이었다.

또한 DGCT가 악성화되면 유령세포 치아형성 암종(ghost cell odontogenic carcinoma)으로 명명된다. 치아형성 암종은 CCOT나 DGCT의 조직학적 소견을 나타내면서 악성 상피로 이루어진 암종으로, 핵의 과염색 및 다형성을 포함한 종양세포의 비정형성과 많은 수의 유사분열, 괴사 부위, 높은 증식지수 같은 확실한 악성 소견이 관찰되어야 한다. 본 증례는 가장 활발한 부위에서 10개의 고배율 시야당 세 개 정도의 유사분열이 관찰되어 일반적인 DGCT와 차이를 보였다. 그리하여 악성화 가능성이 의심되었으나 종양세포의 비정형성이나 괴사가 없고, Ki-67에 대한 증식지수도 1-2% 정도로 낮게 관찰되어 악성 전환으로 보기에는 합당하지 않았다.

치아 형성 과정은 매우 길고 복잡하기 때문에 두 가지 또는 그 이상의 치성 종양이 동반되는 것은 그리 놀라운 일이 아니다. 그렇지만 이를 분류하고 명명하는 것은 많은 문제를 동반한다. Li

등¹²의 주장처럼, 이러한 혼성(hybrid) 종양을 분류 또는 명명할 때는 더 나쁜 예후와 관련된 종양을 강조해야 하는 것이 이론적으로 옳다. 본 증례에서 동반된 종양 각각의 예후를 살펴봤을 때, 대개의 DGCT는 외과적 적출술만으로 치유할 수 있으며 재발은 매우 드물다고 알려져 있다. 그러나 수술 후 5년이나 10년째 재발되는 사례도 보고되고 있으며,^{1,12} 사기질모세포종의 경우는 16-19%까지 재발하며 전이도 보고되고 있다.¹ 따라서 사기질모세포종의 예후가 더 나쁘므로 명명 시 이를 더 강조해야 한다.

현재 영문 문헌상, DGCT와 조직학적 기준에 부합하는 사기질모세포종이 동반된 예는 매우 드물게 보고되고 있다.^{9,12,16,17} 또한 추적 관찰도 제대로 이루어지지 않아 아직 예후가 정립되지는 못했으나, Li 등¹²이 첫 수술 이후 10년 만에 재발한 1예를 보고하고 있다. 그런데 보고된 대부분의 증례에서는 사기질모세포종이 DGCT 내 낭 상피에서 발견되었으며, 또한 사기질모세포종이 여러 종류의 양성 치원성 낭에서 생겨난다는 보고가 많다.⁹ 그러므로 이들 증례는 초기 병소인 DGCT에서 생겨난 사기질모세포종(Ameloblastoma arising in DGCT)으로 명명해도 무리가 없을 것이다. 그러나 본 증례의 경우 DGCT와 사기질모세포종은 위치상으로도 구분되어 있었으며, 두 종양 간의 이행도 명확하지 않아 지금까지 보고된 증례들과는 달리 de novo로 생겨난 것으

로 보인다. 따라서 “Ameloblastoma associated with DGCT”로 명명하는 것이 더 적절하겠다.

본 증례는 DGCT와 사기질모세포종이 동반되어 있어 재발 가능성이 높으므로 반드시 10년 이상 충분히 추적관찰을 한 후 재발 여부를 확인, 보고해야 할 것이다.

참고문헌

- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World health organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors. Geneva: WHO press, 2005: 314.
- Gorlin RJ, Pindborg JJ, Odont, Clausen FP, Vickers RA. The calcifying odontogenic cyst -A possible analogue of the cutaneous calcifying epithelioma of Malherbe. An analysis of fifteen cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1962; 15: 1235-43.
- Praetorius F, Hjorting-Hansen E, Gorlin RJ, Vicker RA. Calcifying odontogenic cyst. Range, variations and neoplastic potential. *Acta Odontol Scand* 1981; 39: 227-40.
- Ellis GL, Shmookler BM. Aggressive (malignant?) epithelial odontogenic ghost cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 471-8.
- Toida M. So-called calcifying odontogenic cyst: review and discussion on the terminology and classification. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 49-52.
- Colmenero C, Patron M, Colmenero B. Odontogenic ghost cell tumors. The neoplastic form of calcifying odontogenic cyst. *J Craniomaxillofac Surg* 1990; 18: 215-8.
- Slabbert H, Altini M, Crooks J, Uys P. Ameloblastoma with dentinoid induction: dentinoameloblastoma. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 46-8.
- Vickers RA, Gorlin RJ. Ameloblastoma: Delineation of early histopathologic features of neoplasia. *Cancer* 1970; 26: 699-710.
- Hong SP, Ellis GL, Hartman KS. Calcifying odontogenic cyst. A review of ninety-two cases with reevaluation of their nature as cysts or neoplasms, the nature of ghost cells, and subclassification. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 56-64.
- McCoy BP, Carroll MK, Hall JM. Carcinoma arising in a dentinogenic ghost cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 371-8.
- Gardner DG. Plexiform unicystic ameloblastoma: a diagnostic problem in dentigerous cysts. *Cancer* 1981; 47: 1358-63.
- Li TJ, Yu SF. Clinicopathologic spectrum of the so-called calcifying odontogenic cysts: a study of 21 intraosseous cases with reconsideration of the terminology and classification. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 372-84.
- Yoshida M, Kumamoto H, Ooya K, Mayanagi H. Histopathological and immunohistochemical analysis of calcifying odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 582-8.
- Mori M, Kasai T, Nakai M, *et al.* Dentinogenic ghost cell tumor: histologic aspects, immunohistochemistry, lectin binding profiles, and biophysical studies. *Oral Oncol* 2000; 36: 134-43.
- Mitsuyasu T, Harada H, Higuchi Y, *et al.* Immunohistochemical demonstration of bcl-2 protein in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 345-8.
- Tajima Y, Yokose S, Sakamoto E, Yamamoto Y, Utsumi N. Ameloblastoma arising in calcifying odontogenic cyst. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 776-9.
- Ide F, Obara K, Mishima K, Saito I. Ameloblastoma ex calcifying odontogenic cyst (dentinogenic ghost cell tumor). *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 511-2.