

간의 파골세포모양 거대세포 종양의 세침흡인 세포학적 소견

서울대학교 의과대학 병리학교실, 서울특별시립 보라매병원 병리과*

박 찬 식 · 김 지 은* · 장 미 수*

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Osteoclast-like Giant Cell Tumor of the Liver

Chan-Sik Park, M.D., Ji Eun Kim, M.D.*, and Mee Soo Chang, M.D.*

Department of Pathology, Seoul National University, College of Medicine and
Seoul Municipal Boramae Hospital* Affiliated to Seoul National University Hospital

Osteoclast-like giant cell tumor of the liver is an extremely rare malignancy with poor prognosis. To our knowledge, 5 cases have been reported in English literatures, but there was no report about fine needle aspiration cytologic(FNAC) features. We experienced a case of osteoclast-like giant cell tumor of the liver obtained by computed tomography(CT)-guided FNAC and needle biopsy. The cytologic findings mimicked giant cell tumor of the bone. A large hepatic mass of the left lobe with abdominal wall invasion was found by CT in a 46-year-old female complaining of epigastric pain. The FNAC showed moderately cellular smears consisting of osteoclast-like giant cells and mononuclear cells, which were individually scattered or intermingled in clusters. The osteoclast-like giant cells had abundant cytoplasm and multiple small round nuclei with fine chromatin and distinct nucleoli. The mononuclear cells had moderate amount of cytoplasm and relatively bland-looking oval nuclei with single small nucleoli. All of the cytologic features recapitulated the histologic findings of bland-looking osteoclast-like multinucleated giant cells evenly dispersed throughout the background of mononuclear cell. The immunohistochemical study showed positive reaction for CD68 and vimentin, but negative for cytokeratin in both osteoclast-like giant cells and mononuclear cells.

Key words: Osteoclast-like giant cell tumor, Liver, Fine needle aspiration cytology

서 론

간의 종괴에 대한 세침흡인 세포검사는 안전성과 정확성이 높아 보편화되어 있으며, 그 세포학적 소견도 이미 잘 알려져 있으나¹⁻⁴⁾, 간세포암종이나 담관세포암종에 대한 기술이 대부분이다. 간에서 발생한 파골세포모양 거대세포 종양은 매우 드문 악성 종양으로 Munoz 등⁵⁾이 1980년 처음 보고한 이후 총 5예의 임상 소견 및 조직학적 소견이 해외 논문에 보고되었는데, 세침흡인 세포학적 측면에 대해서는 국내외 문헌 보고를 찾을 수 없었다⁵⁻⁸⁾. 종양의 기원은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으며, 발생 빈도가 매우 드물고, 골의 거대세포 종양과는 달리 예후가 매우 나쁘다고 한다.

최근에 저자들은 간에서 원발성 파골세포모양 거대세포 종양 1예를 경험하여, 세침흡인 세포학적 소견을 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상 소견

46세 여자 환자가 약 1주전부터 발생한 상복부 동통을 주소로 내원하였다. 최근 한 달전부터 식후 상복부 불편감이 있었다고 하였다. 환자는 8년전에 심한 복부 동통 후 실신하여, 담석증 수술을 받은 병력이 있으며 그밖에 특이한 과거력이나 가족력은 없었다. 이학적 검사상, 우상복부에 종괴가 만져졌으며, 빌리루빈이 0.6 mg/dL, alkaline phosphatase가 153 IU/L, r-GTP가 59 IU/L, 암배아항원(carcinoembryonic antigen: CEA)이 4.2 ng/mL, alpha-fetoprotein이 6 ng/mL이었으며, B형 간염 바이러스 표면 항원 및 항체는 각각 음성이었다. 복부 초음파 및 컴퓨터 단층촬영에서 간의 좌엽을 거의 대체하는, 경계가 좋지 않은 약 8×6 cm 크기의 종



Fig. 1. Abdominal CT: A relatively well-demarcated mass with dilated bile ducts(arrow) replaces almost the left lobe of liver and shows invasion of anterior abdominal wall.

괴를 관찰하였다. 종괴의 내부에는 내강이 늘어난 담관 구조들이 산재하여 있었으며 괴사, 출혈 등을 시사하는 소견은 없었다(Fig. 1). 종괴는 복부 전벽을 침습하였으며, 침습 부위에서는 강한 조영 증강을 하였다. 종괴에서 컴퓨터 단층 촬영 보조하에 세침흡인 세포검사 및 생검을 시행하였다.

2. 세포학적 소견

세침흡인 도말 슬라이드는 즉시 95% 알코올에 고정하여 Papanicolaou 염색을 시행하였다. 중성구 및 핵 파편을 탐식한 대식구가 대부분인 약간 지저분한 도말 배경에, 종양 세포 밀도는 중등도였으며 날개로 흩어져 있거나 또는 느슨한 군집을 이루고 있었다. 종양 세포들은 다수의 핵을 갖는 파골세포모양 거대세포와 비교적 균일한 단핵세포 두 종류로 이루어져 있고 이들은 서로 불규칙하게 혼재하였다(Fig. 2a). 파골세포모양 거대세포는 세포질이 풍부하였고, 다수의 핵은 둥글거나 난원형이었다. 염색질은 미세하게 미만성으로 퍼져 있었

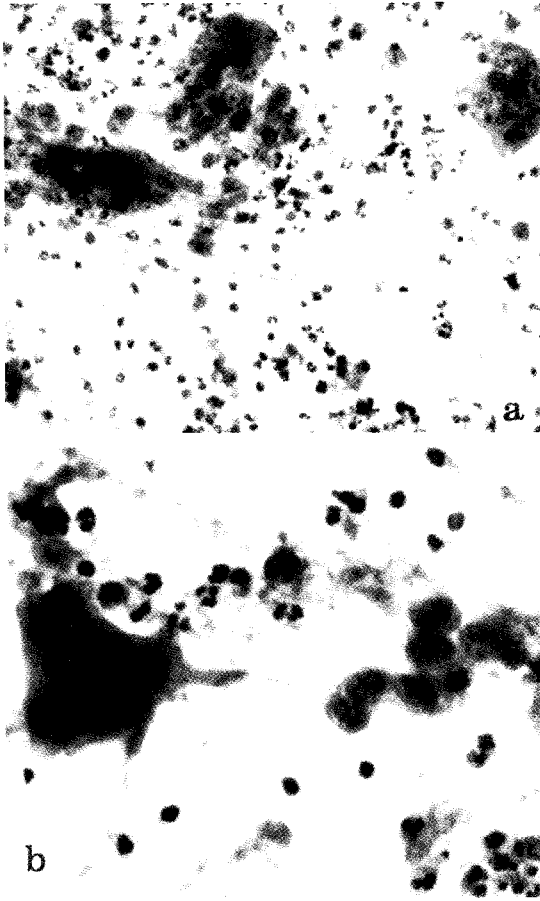


Fig. 2. Cytologic findings: (a) The moderately cellular aspirate shows loose clusters of mononuclear cells intermingled with osteoclast-like giant cells on inflammatory background(Papanicolaou, x200). (b) Both osteoclast-like multinucleated giant cells and mononuclear cells show bland-looking appearance with round to oval nuclei with finely dispersed chromatin and single small nucleoli(Papanicolaou, x400).

고, 핵막은 매끈하며, 한 개의 작은 핵소체를 볼 수 있었다. 단핵 세포는 중간 크기로 세포질의 양은 중등도이고, 순환 모양의 한 개의 핵이 있었으며, 다형성이나 비정형성 및 과염색상은 없었다(Fig. 2b).

3. 조직학적 소견

내원 당시 환자의 병기는 매우 진행하여, 간의 종괴는 수술할 수 없는 상태였으므로, 침생검만을 실시하였다. 저배율에서는 파골세포 모양의 다핵 거대세포가 단핵 세포와 혼재하여 골에서 발생하는 거대세포종양을 연상시키는 소견이었으나(Fig. 3a), 단핵세포에서 고배율 한 시야에서 최대 5개의 유사분열상을 볼 수 있었다. 거대세포는 풍부한 호산성의 세포질을 보이고 핵은 둥글고 균일하여, 심한 이형성을 보이는 간세포암종의 거대세포형 암종과는 다른 소견이었다(Fig. 3b). 그 외 전형적인 간세포암종 또는 선암종으로의 분화를 보이는 부분은 볼 수 없었다. 배경에서는 급성 염증 세포의 침윤과 심한 부종이 있었으나, 암종 조직내로 염증 세포의 침윤은 없었다. 면역조직화학적 검색에서, 파골세포모양 다핵거대세포 및 단핵의 종양 세포는 모두 미만성으로 CD68과 vimentin에 양성하였고, cytokeratin과 alpha-1-antitrypsin에는 음성이었다(Fig 3c).

고 찰

간의 원발성 파골세포모양 거대세포 종양은 매우 드문 악성 종양으로, 해외 문헌에 5예만의 보고가 있을 뿐이다. 그 중 3예는 종양의 일부에서 전형적인 간세포암종 부위를 동반하고 있었으며, 다른 1예는 담관상피암종을 동반하고 있었고, 또 다른 1예는 다수의 절편을 취하였지만 전형적인 간세포암종이나 담관상피암종의 소견을 찾을 수 없었다고 하였다⁵⁻⁸⁾. 본 증례의 경우, 침생검 조직의 H-E 소견 및 면역조직화학적 검사에서 간세포암종이나 담관상피암종의 부위는 관찰하지 못하였다. 본 증례에서는 발견 당시 종양이 복부 전벽을 직접 침

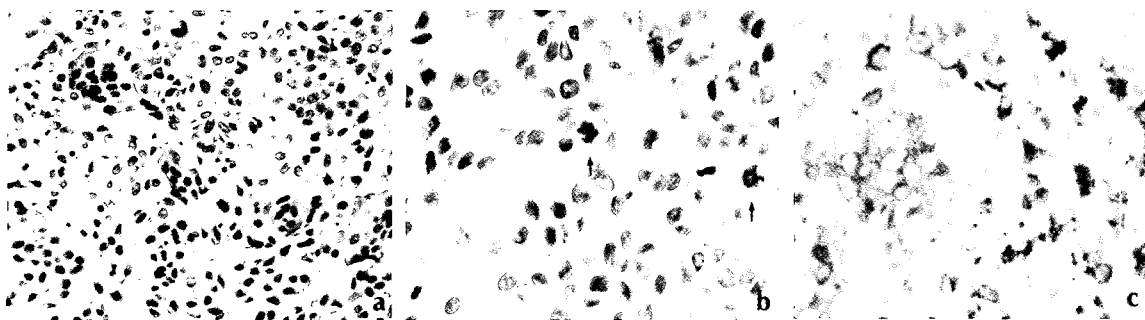


Fig. 3. Histologic findings: (a) Bland-looking osteoclast-like giant cells are evenly dispersed throughout the mononuclear cells(H-E, ×200). (b) Frequent mitotic figures(arrows) are found among mononuclear cells only(H-E, ×400). (c) Immunohistochemical staining for CD68 shows strong positive reaction in most of osteoclast-like giant cells and mononuclear cells(PAP, ×400).

습하고 있고, 환자가 생검 한달 후에 두개강 내 전이를 의심할 수 있는 의식의 소실을 보였다는 점에서 매우 불량한 예후를 짐작할 수 있는데, 문헌 보고에 따르면 환자들이 모두 입원 2개월 내에 사망한 악성도가 매우 높은 종양이다.

Munoz 등⁵⁾은 파골세포모양 거대세포의 기원에 대하여 세 가지 가설을 제시하였다: 1) 원발성 간세포암에 대한 정상 조직의 비정상적인 거대 세포 육아종성 반응, 2) 간세포암종의 중배엽성 세포로의 화생, 3) 간의 세망내피 세포 기원의 육종성 거대세포 증양의 가능성 등이다. 첫 번째 가설은 간에 세망내피계가 잘 발달하여 있으며, 동물 실험으로 유발한 암종이나, 사람에서 항암치료중인 편평세포암종에서 반응성 거대 세포들이 많이 발견된다는 점에 기초하였다. 두 번째 가설은 이러한 거대 세포 증양이 많은 갑상선암종이나, 췌장암종에서 흔히 중배엽성 조직으로 화생하는 예가 있음을 제시하였다. 그러나 Munoz 등⁵⁾은 세 번째 가설을 지지하고 간의 파골세포모양 거대세포증양의 기원을 Kupffer 세포로 추정하였다. 그러한 주장의 근거로 동반하는 다른 전형적인 형태의 암종이 없으며, 동양내피 세포의 이형성, 파골세포모양-거대세포의 형태학적 특징 및 빈

번히 관찰할수 있는 탐식 소견을 증거로 내세웠다. 그 이후 다른 저자들^{6~10)}은 암종 세포의 화생성 변화의 가능성이 더 높다고 결론지었는데. 그들은 암종의 일부(전체 암종 넓이의 5% 미만)에서 전형적인 간세포암종 또는 담관상피암종의 특징적인 부분을 찾을 수 있었으며, 면역조직화학염색에서 파골세포모양 거대세포가 alpha-1-antitrypsin에 음성이고, 전자현미경소견에서 간세포와 유사한 핵과 담모세관과 유사한 미세 용모를 갖는 점등을 근거로 들었다.

본 증례의 경우 전체 종양의 일부만을 세침흡인 및 생검하였으므로 과거의 문헌 보고와 직접적인 비교를 통한 증양의 기원에 대한 추정은 어렵다. 그러나 환자의 임상 소견에서 만성 간질환의 증거가 없고, 각종 바이러스 및 종양 단백에 대한 표지자도 음성 또는 정상 범위이었고, 컴퓨터 단층 촬영 소견에서 내장이 늘어난 담관 주위로 종괴가 있어 담관상피암종을 가장 의심하였던 점과 기존의 보고⁸⁾에서와 같이 환자가 담석증으로 수술한 병력이 있는 점등을 종합하여 보면, 종양의 일부에서 전형적인 담관상피암종 부위를 동반하였을 가능성이 가장 높다고 볼 수 있다. 그러나 전형적인 담관상피암종 부위를 동반하는 거대세포

종양은 방추형 세포로 주로 구성되고 육종과 같이 아주 불량한 분화도의 이형성이 심한 세포 소견을 보이며, 본 증례처럼 순한 세포 모양의 파골세포모양 거대세포종양은 전형적인 담관상피암종 부위를 동반하기보다는 간세포암종 부위를 동반하는 경우가 훨씬 많다고 한다. 본 증례의 경우 방추세포를 볼 수 없었고, 환자의 비장이 중등도로 커져 있었으며 미상엽(caudate lobe)이 매우 커져 있고 방사선학적으로 초기 소결절성 간경화의 가능성을 시사하는 소견이 있어서, 종양의 일부에서 전형적인 간세포암종을 보일 가능성도 배제할 수는 없겠다.

간의 세침 흡인 표본에서 다핵 거대세포는 여러 양성 및 악성 질환에서 나타날 수 있으나, 육아종성 병변을 제외하면, 대부분은 간세포 기원이다¹⁻³⁾. 거대 세포는 간세포암종의 특징적 소견의 하나이며, 특히 거대세포형 간세포암종에서 다수의 다핵 거대세포가 나타난다. 그러나, 간세포암종의 경우, 소주 배열이 보이고, 세포학적으로는 세포의 경계가 명확하며, 핵염색질이 과립상으로 불규칙하게 분포하고, 뚜렷한 핵소체가 있어, 본 증례에서 보이는 파골세포모양 거대 세포와는 감별을 할 수 있다. 기존의 보고를 살펴 볼 때, 본 증례에서 관찰할 수 있는 종양 세포는 췌장에서 기술된 파골세포모양 거대세포종양과 거의 동일하며^{1, 10, 11)}, 생검 조직에서 실시한 면역조직화학 염색 소견도 CD68과 vimentin 양성, cytokeratin과 alpha-1-antitrypsin 음성으로 일치하였다. 췌장의 파골세포모양 거대세포종양도 예후가 매우 불량하여서 진단 후 1년 내에 거의 사망하는 것으로 알려져 있으므로 간의 파골세포모양 거대세포종양과 기원 또는 발병 기전에 관련이 있을 가능성이 높다.

간의 종괴에서 시행한 세침흡인 세포검사상, 파골세포모양 거대세포가 다수 나타나는 경우 골의 거대세포종양과 감별이 필요한데, 먼저

임상적으로 간 원발성 종괴임을 확인한 후에, 간의 파골세포모양 거대세포종양으로 진단할 수 있고, 이는 순한 세포 모양과는 달리, 많은 유사분열상을 단핵세포에서 관찰할 수 있으며 매우 불량한 예후를 갖는다.

결 론

저자들은 46세 여자 환자의 간 세침흡인 세포검사 소견상, 비교적 순한 모양의 파골세포형 거대 세포와 단핵 세포로 이루어져 있는 매우 드문 원발성 파골세포모양 거대세포 종양을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ: Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, 3rd Ed, Churchill Livingstone Inc. 1997, pp1941-1968
2. Nguyen G-K: Fine needle aspiration cytology of hepatic tumors in adults. *Pathol Annu* 2:321-349, 1986
3. 이광길, 이종태, 최수임, 박찬일: 간세포암종의 세침흡인 세포학적 소견. -247예에 대한 연구-. *대한세포병리학회지* 1:1-17, 1990
4. 박영년, 홍순원, 이광길: 간의 전이성암의 세침흡인 세포학적 소견. -110예에 대한 연구-. *대한세포병리학회지* 2:79-89, 1991
5. Munoz PA, Roa MS, Reddy JK: Osteoclast-like giant cell tumor of the liver. *Cancer* 46:771-779, 1980
6. Kuwano H, Sonoda T, Hashimoto H, Enjoji M: Hepatocellular carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Cancer* 54:837-842, 1984
7. Hood DL, Bauer TW, Leibel SA, McMahon JT: Hepatic giant cell carcinoma. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 93:111-116, 1990

8. Haratake J, Yamada H, Horie A, Inokuma T: Giant cell tumor-like cholangiocarcinoma associated with systemic cholelithiasis. *Cancer* 69:2444-2448, 1992
9. Ito M, Hsu CT, Matsuo T, Onizuka S, Sekine I, Fujii H, Maisuoka Y: Osteoclast-like giant cell tumor of the gallbladder. *Virchows Arch A Pathol Anat* 420:359-366, 1992
10. 성순희, 한운섭: 췌장의 파골성 거대세포종양의 세침흡인세포학적 소견. *대한세포병리학회지* 9: 89-94, 1998
11. Martin A, Texier P, Bahnini JM, Diebold J: An unusual epithelial pleomorphic giant cell tumor of pancreas with osteoclast-type cells. *J Clin Pathol* 47:372-374, 1994