대한세포병리학회지 제 14 권 제1호
The Korean Journal of Cytopathology
14(1) : 36-41, 2003

늑막삼출액에서 전이성 샘암종과 유사한 복합 상피성 혈관내피종

-세포학적 및 면역세포화학적 소견-

한양대학교 의과대학 병리학교실

장 기 석 · 한 홍 수 · 박 문 향

= **Abstract** =

Composite Epithelioid Hemangioendothelioma in Pleural Effusion Mimicking Metastatic Adenocarcinoma

- Cytologic and Immunocytochemical Findings -

Ki Seok Jang, M.D., Hong Xiu Han, M.D., and Moon Hyang Park, M.D.

Department of Pathology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Epithelioid hemangioendothelioma is a rare vascular tumor of borderline malignancy which is characterized by the presence of "epithelioid" or "histiocytoid" endothelial cells. Superficial and deep tumors have been recognized in the extremities, head, neck, chest, and mediastinum of adult patients. It may also occur as a primary tumor of liver, bone, and other visceral organs. Few effusion cytologic findings of epithelioid hemangioendothelioma have been reported.

We report a case of composite epithelioid hemangioendothelioma with focal epithelioid angiosarcomatous areas of the iliac bone and adjacent soft tissue in a 38-year-old female, which, during its metastatic course, was presented as a pleural effusion. The effusion was cellular with epithelioid cells presenting both singly and in clusters. The tumor cells were round to ovoid showing cytoplasmic vacuolization, variability in cell size, and prominent nucleoli. The effusion smears and cell block sections revealed strong positive staining for CD31 and vimentin, weak positive for CD34 and Factor VIII-related antigen, and negative for cytokeratin, CEA, and calretinin. The cytologic findings in this case were similar to that of metastatic adenocarcinoma or malignant mesothelioma. Therefore, immunocytochemical staining in smear and cell block is a helpful tool to differentiate malignant "epithelioid" cells in effusion.

Key words: Epithelioid hemangioendothelioma, Angiosarcoma, Pleural effusion, Cytology, Immunocytochemistry.

책임저자 : 박 문 향
주 소 : (133-792) 서울특별시 성동구 행당동 17번지 한양대학교 의과대학 병리학교실
팩 스 : 02-2296-7502
E-mail address : parkmh@hanyang.ac.kr

서 론

늑막 삼출액에 대한 세포학적 검사는 간단하나 진단에 도움이 되는 여러 가지 정보를 제공한다.[1] 혈관내피종(HE)은 다양한 혈관 종양에서 비특이적인 용어로 자세한 구분없이 포괄적으로 사용되어 왔으나, 1982년 상피양 혈관내피종(epithelioid HE)이 기술된 이래, 방추세포 혈관내피종(spindle cell HE), 망상 혈관내피종(retiform HE), 카포시형 혈관내피종(kaposiform HE), 림프절의 다형 혈관내피종(polymorphous HE)등을 포함하여 그 범위가 확장되었다. 상피양 혈관내피종은 드문 저악성의 혈관종양으로 "상피양" 혹은 "조직구 모양"의 내피세포로 구성된다.[2] 림프절, 비장, 또는 사지 및 두경부의 연부 종양으로 나타나거나, 흉부, 종격동, 혹은 다른 내장에서도 보고된 바 있다.[2,4] Nayler 등[5]은 다른 아형의 혈관내피종의 성분이 다양하게 섞여있고 양성 혈관종부위와 혈관육종과 구별할 수 없는 부위를 보이는 다양한 성분이 혼합된 종양 8예를 보고하면서 복합 혈관내피종(composite HE)으로 보고하였다.

상피양 혈관내피종의 세포학적 소견은 늑막 삼출액에서 드물게 보고되었다.[4,6,7] 늑막 삼출액에서 종양세포는 세포질이 풍부하고 둥글고 상피모양을 취하여 다른 전이성 암종과 감별진단이 용이하지 않다.[6,7] 저자는 장골에서 발생한 복합 혈관내피종의 진행과정에 늑막삼출액내로 전이된 1예의 세포학적 소견과 세포도말 및 세포군집을 이용한 면역세포화학적 소견을 기술하고 전이성 암종과의 감별점을 보고하고자 한다.

증 례

1. 임상 소견

38세 여자가 약 10개월 전부터 좌측 고관절 부위에 동통이 나타나서 내원 후 골반 컴퓨터단층촬영에서 좌측 장골의 관구(acetabulum)의 위쪽과 안쪽 벽을 파괴하는 경계가 불분명한 저음영 병변이 관찰되었다(Fig. 1A). 흉부 방사선촬영상 작은 결절성 음영이 양측 폐의 첨부에 관찰되어 결핵으로 판단되었다. 그 후 좌측 고관절 부위에서 장골과 주변 조직에서 종괴를 생검하여 현미경 소견상 주로 상피양 혈관내피종과

Fig. 1. Pelvic and chest CT findings: **(A)** Pre-contrast enhanced CT reveals ill-defined osteolytic lesions in acetabulum around the left hip joint. **(B)** Chest CT shows focal thickening of pleural wall and bilateral pleural effusion.

부분적으로 혈관육종의 소견이 보이는 복합 혈관내피종으로 진단하였다. 생검 15일 후에 우측 흉부방사선 사진상 늑막에 약간의 비후가 나타났고 시간이 경과함에 따라 폐의 엽간 격막의 비후와 늑막 삼출이 관찰되었다(Fig. 1B). 다섯번째 흉추골에 골융해성 병소가 나타나서 전이성 골병변을 의심하였다. 수술 1개월 후 7주간 6000~6400 rad의 방사선치료를 시행하였다. 생검 진단 후 약 두달이 지나 양쪽 폐문에 다발성 림프절 종대가 발견되었고 양측성 늑막삼출이 나타나서 늑막삼출액의 세포검사를 시행하였다. 점차 양측성 늑막삼출이 심해지고 폐의 림프관 전이가 의심되는 소견이 관찰되었다. 양측 폐의 기관지혈관을 따라서 미만성으로 흐린 음영이 보였고 우측 여덟번째 갈비뼈의 골절이 나타났다. 방사선 치료 후 항암치

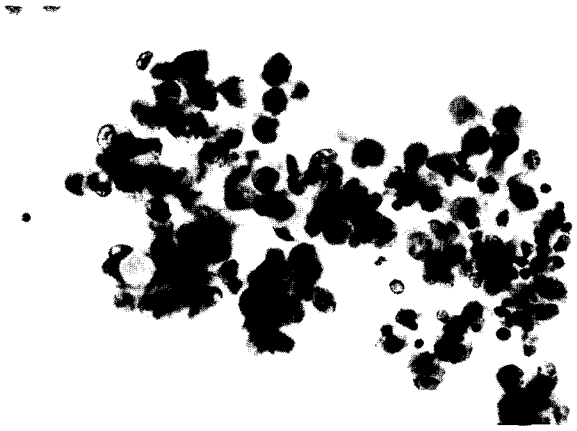

Fig. 2. Cytologic smear of pleural fluid: It show single cells or clusters of round epithelioid cells in clean background (Papanicolaou).

Fig. 3. High power view of cytologic smear: The tumor cell clusters show distinct cell border and vacuolated cytoplasm with intracytoplasmic lumen. Note ovoid or round vesicular nuclei and small prominent nucleoli (Papanicolaou).

료를 시행하고자 하였으나 전신상태가 호전되지 않아 다른 병원으로 전원하기 위해 자의 퇴원하여 추적이 중단되었다.

2. 세포학적 소견

늑막삼출액의 세포도말상 다수의 둥글고 커다란 세포들이 작은 군집이나 단독으로 흩어져서 도말되었다. 배경은 비교적 깨끗하였고 괴사성 삼출액은 보이지 않았다. 종양세포는 둥글고 상피모양으로 다소의 세포의 비정형을 보였다(Fig. 2). 소수의 림프구와 반응성 중피세포가 섞여 있었다. 종양세포의 세포질 경계는 뚜렷하였으며 때로 공포성 세포질을 보였다. 핵은 둥글거나 난원형으로 흔히 세포질의 한쪽 가장자리에 위치하였고, 핵막은 다소 거칠고 수포성 염색질에 한 개 또는 두 개의 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다. 세포질의 중심부는 연하게 염색되거나 작은 공포를 함유하였다. 세포질내 공포는 대개 중앙에 위치하며 Papanicolaou 염색에는 연한 파란색으로 보였다(Fig. 3). 전이성 샘암종과 유사한 소견을 보여 감별진단을 위해 도말표본과 세포군집 절편에서 시행한 CD31에 대한 면역세포화학염색상 강한 면역반응을 보였고 세포질에 원시적인 내강형성을 인지할 수 있어 샘암종의 점액성 공포와는 구별되었다(Fig. 4). 도말 표본과 세포군집 절편으로 시행한 면역세포화학염색상 vimentin에도 강양성이었고(Fig. 5A), Factor VIII, CD34, calretinin, LeuM1, epithelial membrane antigen (EMA), cytokeratin에는 음성이었다. Cytokeratin (Fig. 5B)과 calretinin은 같이 도말된 중피세포에만 강양성으로 염색되었다. 전이성 샘암종과 감별을 위하여 시행한 PAS와 alcian blue 염색은 모두 음성이었다. 면역화학적염색과 특수염색시 전이성 샘암종과 반응성 중피세포증식을 보이는 예를 동시에 염색하여 비교한 결과 샘암종인 경우는 cytokeratin에 강한 양성 반응을 보였고, PAS와 alcian blue 염색에 세포질이 염색되어 세포질내 점액성 물질을 확인할 수 있었다. 반응성 중피세포에서는 cytokeratin, calretinin 및 vimentin에 양성을 보였고 CD31, CD34, Factor VIII에는 음성으로 나타났다.

3. 조직학적 소견

진단을 위해 회백색의 골 종괴의 일부를 동결절편 검사를 시행하여 악성 종양이라는 진단을 받은 후, 고관절 내 장골 관구벽과 연부조직에서 각각 약 1×0.5×0.3 cm 크기의 작은 조직을 생검하여 조직검사를 시행하였다. 골을 파괴하며 주변조직에 침범한 종양세포는 크고 난원형이거나 약간 방추형 세포로 판상이나 작은 관모양으로 배열하였다. 세포의 비정형, 다형성이 보였으나 핵분열은 거의 관찰되지 않았다. 부분적으로 연결되는 관을 따라서 납작하거나 둥근 내피세포가 배열된 상피성 혈관육종의 소견도 관찰되었다. 종양의 괴사소견은 없었고, 골이나 연골성 기질을

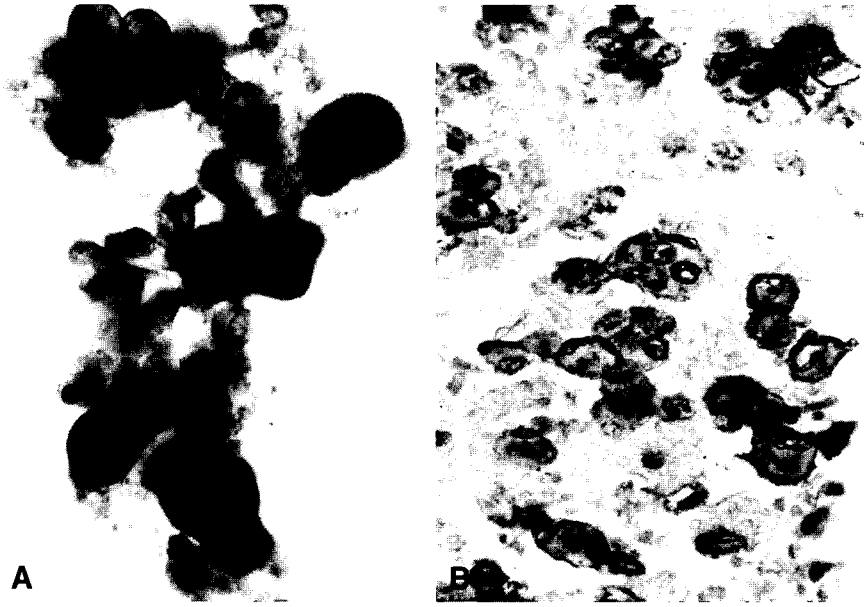

Fig. 4. Immunocytochemical stainings for CD31: It shows strong immunoreactivity along the cytoplasmic border and intracytoplasmic lumina (A: pleural effusion smear, B: Cell block section)

만드는 소견은 관찰되지 않았다. 풍부한 호산성 세포질은 PAS나 alcian blue 염색에 음성이었고 cytokeratin과 carcinoembryonic antigen (CEA)에도 음성으로 전이성 샘암종의 가능성은 배제할 수 있었다. vimentin과 CD31에 강양성, Factor VIII에 약하게 양성, CD34, S-100 protein 및 smooth muscle actin (SMA)에는 음성이었다.

고 찰

상피성 혈관내피종양은 1982년 Weiss와 Enzinger[2]에 의해 처음 기술된 드문 경계성 악성 혈관종양이다. 대개 성인에서 사지의 연부조직에 침범하며,[2,3] 골에서 원발하기도 한다.[8] 과거에 폐의 혈관내기관지폐포종양 (intravascular bronchioloalveolar tumor)으로 기술된 예는 폐의 상피성 혈관내피종으로 특징적인 조직학적 소견을 보이며 양측성 폐 결절로 나타나는 종양이다.[4] 폐나 늑막을 침범하는 예는 드물지만 전종격동에 종괴와 악성 중피종과 비슷하게 늑막에 미만성 비후를 보인 예에서 전이성 암종의 림프관 침습으로 나타난 예가 보고되었다.[9] 혈관내피종은 여러 유형이 기술되어 왔고 대부분은 저악성으로 국소적인 재발이 흔하지만, 일부는 림프절이나 폐에 전이하여 사망하기도 한다.[10] 최근 혈관내피종의 소견과 함께 양성 혈관종의 부분과 혈관육종의 소견이 복합되어 함께 나타나는 종양을 복합 혈관내피종으로 기술하였다.[5] 본 증례의 조직학적 소견도 상피양 혈관내피종의 소견에 부분적으로 혈관육종의 소견을 보이는 점이 이들의 보고와 유사하였다.

문헌상 늑막삼출액에서 상피양 혈관내피종의 세포학적 소견에 대해서는 보고가 드물다.[4,6,7] 폐의 원발성 상피양 혈관내피종 21예의 보고에서 3예는 자연히 부분적인 관해가 있었던 반면 3예가 늑막삼출이 동반되었는데 이중 2예는 1년 이내에 사망하였다. 이는 폐의 상피양 혈관내피종의 다양한 예후를 반영하며 폐의 원발성인 경우도 늑막 삼출이 있는 경우는 예후가 나쁜 것을 알 수 있다.[11] 늑막삼출이 동반된 상피양 혈관내피종의 예들은 원발성 종괴가 폐에 있으면서 늑막을 침범한 예가 흔하며[4,9] 드물지만 횡격막에서 기원하여 늑막을 침범하면서 출혈성 늑막삼출을 동반하기도 한다.[12] 또한 골이나 연부조직에서 기원하여 폐로 원격 전이되어 늑막 삼출이 발생한 예들도 보고되었다.[6] 본 증례와 매우 유사한 Abati 등[6]의 보고는 22세 여성에서 장골과 인접 연부조직에서 원발하여 늑막 삼출로 발현하였다. 이 예에서는 종양세포가 단독으로 또는 군집으로 도말되었으며 세포내 내강형성, Diff-Quik 염색에서 세포질의 이종성 염색상, 다핵, 세포질 내에 미입된 듯한 세포와 여러 개의 뚜렷한 핵소체 등이 관찰되었다. 늑막삼출로 발현하는 상피성 혈관내피종의 감별진단은 악성 중피종과 샘암종

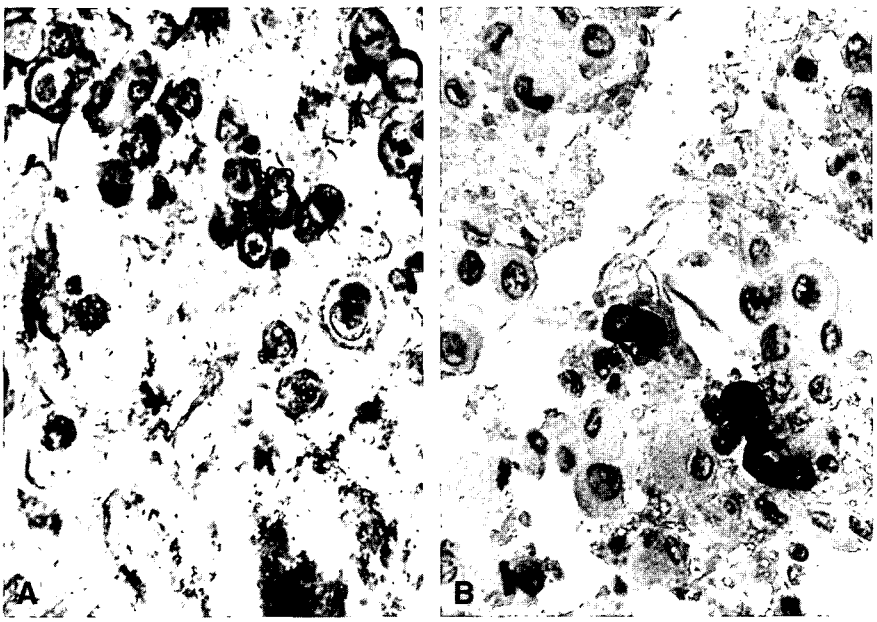

Fig. 5. Immunocytochemical staining in cell block section of pleural effusion: **(A)** Immunostaining for vimentin reveals strong positivity along the cell membrane and intracellular lumens. **(B)** Immunocytochemical staining for cytokeratin shows strong cytoplasmic positivity only in mesothelial cells.

으로 이에 대한 면역염색으로 혈관성 기원을 알기 위해 시행한 Ulex Europaeus와 Factor VIII-related antigen, CD31 및 CD34에 양성으로 염색되어 염색되어 진단할 수 있다.

본 증례는 장골과 고관절 주변에 침범하여 생검으로 진단된 예로 추적과정 중 늑막삼출이 나타나서 늑막삼출액을 이용한 세포학적 검사로 전이성 복합 상피양 혈관내피종으로 확진하였다. 환자의 연령이 그리 많지는 않았지만 과거력을 알지 못할 경우 늑막삼출액의 세포학적 소견으로는 악성 중피종과 위장관이나 폐에서 원발한 전이성 샘암종을 감별하기 어려운 예였다. 특히 세포질이 풍부하고 핵이 한쪽으로 치우쳐져서 인환세포와도 유사하였고, 세포들이 작은 군집을 이루어서 늑막삼출액에서 빈도가 높은 전이성 샘암종과 매우 유사하였다. 그러나 핵소체가 크고 뚜렷하며 붉게 다소 호산성을 보이며 점액성 세포질이나 커다란 세포내 공포를 가지고 있는 샘암종과 다르게 세포질 내에 한두 개의 작은 공포가 관찰되었다. 이는 전자현미경상 나타나는 세포내 내강형성에 부합하였다. 이때 늑막삼출액의 세포 도말과 세포군집 절편을 이용하여 면역세포화학염색을 함께 시행한다면 감별이 가능하다. 일부의 보고에서는 Factor VIII과 CD34에도 양성이라고 하였으나,[5] 본 예에서는 도말된 세포질에 CD31은 강하게 그리고 Factor VIII에 약하게 염색되었으나, CD34에는 음성이었다. 두 번째 얻은 늑막 삼출액의 도말과 세포군집에서 시행한 면역세포화학 염색상 CD31과 vimentin에 강 양성이었다. 상피성 혈관내피종이나 상피성 혈관육종에서 일부의 예는 cytokeratin에 부분적으로 양성인 경우가 보고되었으나 본 예는 cytokeratin에 음성이었다. 전이성 샘암종을 의심하는 경우 cytokeratin이나 CEA에 대한 면역세포화학 염색을 활용하며, 반응성 중피세포나 악성 중피종의 감별을 위해서 calretinin 과 vimentin 염색을 추가하면 감별진단에 도움이 된다. 또한 샘암종인 경우 PAS나 alcian blue, mucicarmine 등을 이용하면 세포내 점액을 확인할 수 있어 도움이 된다.[1] 본 증례에서도 calretinin에 대한 면역세포화학염색에서 반응성 중피세포에서는 calretinin과 cytokeratin에 양성으로 발현하였으나 종양세포에서는 음성으로 전이성 샘암종과 악성 중피종의 가능성은 배제할 수 있었다.

상피성 혈관내피종은 늑막 삼출액의 세포검사에서 크고 미분화된 형질세포모양의 세포가 풍부하고 호산성의 섬세한 과립모양의 세포질과 둥근 핵에 뚜렷한 핵소체를 가지고 있는 경우 세포소견을 중심으로 간세포암종, 부신피질암종, 신세포암종, 악성 흑색종, 중피종, 신경내분비종 등을 감별진단에 포함할 수 있다.

늑막 삼출액의 세포 도말 표본에서 악성 삼출액인 경우 세포학적인 소견을 분석하고 부가적으로 세포도말과 세포군집을 이용하여 특수염색과 면역세포화학 염색을 활용하면 원발성 중피종과 전이성 암종 등

을 감별 진단하는데 도움이 될 것이다. 또한 늑막 생검 등을 추가하여 전자현미경검사와 면역조직화학검사로 감별할 수도 있다.[3)]

복합 상피성 혈관내피종양은 늑막으로 전이하여 늑막삼출액에서 악성 상피양 세포가 관찰되는데, 이런 경우 정확한 감별 진단이 환자의 치료에 매우 중요하다. 이를 위해서는 도말표본이나 세포군집 절편을 이용한 면역세포화학염색을 병행하면 정확한 세포학적 진단으로 임상적 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Koss LG: Diagnostic Cytopathology and Its Histopathologic Basis. 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1992, pp1116-1178
2. Weiss SW, Enzinger FM: Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 50:970-981, 1982
3. Pettinato G, Insabato L, De Chiara A, Forestieri P, Manco A: Epithelioid hemangioendothelioma of soft tissue. Fine needle aspiration cytology, histology, electron microscopy and immunohistochemistry of a case. *Acta Cytol* 30:194-200, 1986
4. Buggage RR, Soudi N, Olson JL, Busseniers AE: Epithelioid hemangioendothelioma of the lung: pleural effusion cytology, ultrastructure, and brief literature review. *Diagn Cytopathol* 13:54-60, 1995
5. Nayler SJ, Rubin BP, Calonje E, Chan JK, Fletcher CD: Composite hemangioendothelioma: a complex, low-grade vascular lesion mimicking angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 24:352-361, 2000
6. Abati A, Cajigas A, Hijazi YM: Metastatic epithelioid hemangioendothelioma in a pleural effusion: diagnosis by cytology. *Diagn Cytopathol* 11:64-67, 1994
7. Walts A: Epithelioid hemangioendothelioma in pleural fluid. *Diagn Cytopathol* 16:372-374, 1997
8. Tsuneyoshi M, Dorfman HD, Bauer TW: Epithelioid hemangioendothelioma of bone. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 10:754-764, 1986
9. Yousem SA, Hochholzer L: Unusual thoracic manifestations of epithelioid hemangioendothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 111:459-463, 1987
10. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM: Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 3:259-287, 1986
11. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, Itoh H, Asamoto H, Izumi T, Dail DH: Pulmonary epithelioid haemangio endothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 12:89-96, 1998
12. Bevelaqua FA, Valensi Q, Hulnick D: Epithelioid hemangioendothelioma: A rare tumor with variable prognosis presenting as a pleural effusion. *Chest* 93:665-666, 1988