

과오종과 유사한 폐 상피모양혈관내피종

— 1예 보고 —

백종현* · 이정철* · 이장훈* · 신경철** · 이상진** · 김미진***

Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma Mimicking Hamartoma

— A case report —

Jong Hyun Baek, M.D.*, Jung Cheul Lee, M.D.*, Jang Hoon Lee, M.D.*
Kyeong Cheol Shin, M.D.**, Sang Jin Lee, M.D.**, Mi Jin Kim, M.D.***

Epithelioid hemangioendothelioma, originating from the vascular endothelium, is a very rare and low-grade malignancy. World-wide, about 50 cases of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma have been reported. This is more common in female and is usually shown as multiple nodules in both lung fields. A 41-year-old male, who had suffered from right pleuritic chest pain for 3 months, was initially diagnosed as adenocarcinoma under bronchofiberscopic biopsy. At that time, the stage of tumor according to the TNM staging was IIIa. He received bronchoscopic biopsy again during follow-up period and it was diagnosed as hamartoma. After surgery, the final diagnosis was pulmonary epithelioid hemangioendothelioma.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:937-941)

Key words: 1. Hemangioendothelioma
2. Lung pathology
3. Malignant disease

증례

41세 남자환자가 약 3개월 간의 우측 흉막통을 주소로 본원 호흡기내과를 방문하였다. 환자는 아버지가 간암으로 사망한 가족력이 있었고 아스피린에 대한 과민반응 외에는 특이한 과거병력은 없었다. 하루 1갑씩 약 15년의 흡연력이 있었으며, 아연과 납을 이용한 용접을 직업으로 하고 있었다. 일반흉부방사선사진에서 우측 흉수가 발견

되어 굴곡기관지경검사와 흉부전산단층촬영을 시행하였다. 흉부전산단층촬영에서 우중엽의 허탈, 우측 흉수 및 흉막비후, 좌폐야에 염증성병변으로 생각되는 작은 다발성 결절, 그리고 하부기관주위림프절과 기관분기부하림프절 비대가 관찰되었고(Fig. 1), 기관지경검사에서는 돌출된 종괴에 의한 우중엽기관지의 완전폐쇄가 관찰되었다. 기관지경검사서 발견된 종괴를 생검하였고 샘암종(adenocarcinoma)으로 보고되었다. 흉막생검은 만성염증성병변으

*영남대학교 의과대학 흉부외과학교실
Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Yeungnam University
**영남대학교 의과대학 호흡기내과학교실
Department of Pulmonology, College of Medicine, Yeungnam University
***영남대학교 의과대학 병리학교실
Department of Pathology, College of Medicine, Yeungnam University
논문접수일 : 2004년 6월 16일, 심사통과일 : 2004년 8월 27일
책임저자 : 이정철 (705-717) 대구광역시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의료원 흉부외과
(Tel) 053-620-3882, (Fax) 053-626-8661, E-mail: jclee@med.yu.ac.kr
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

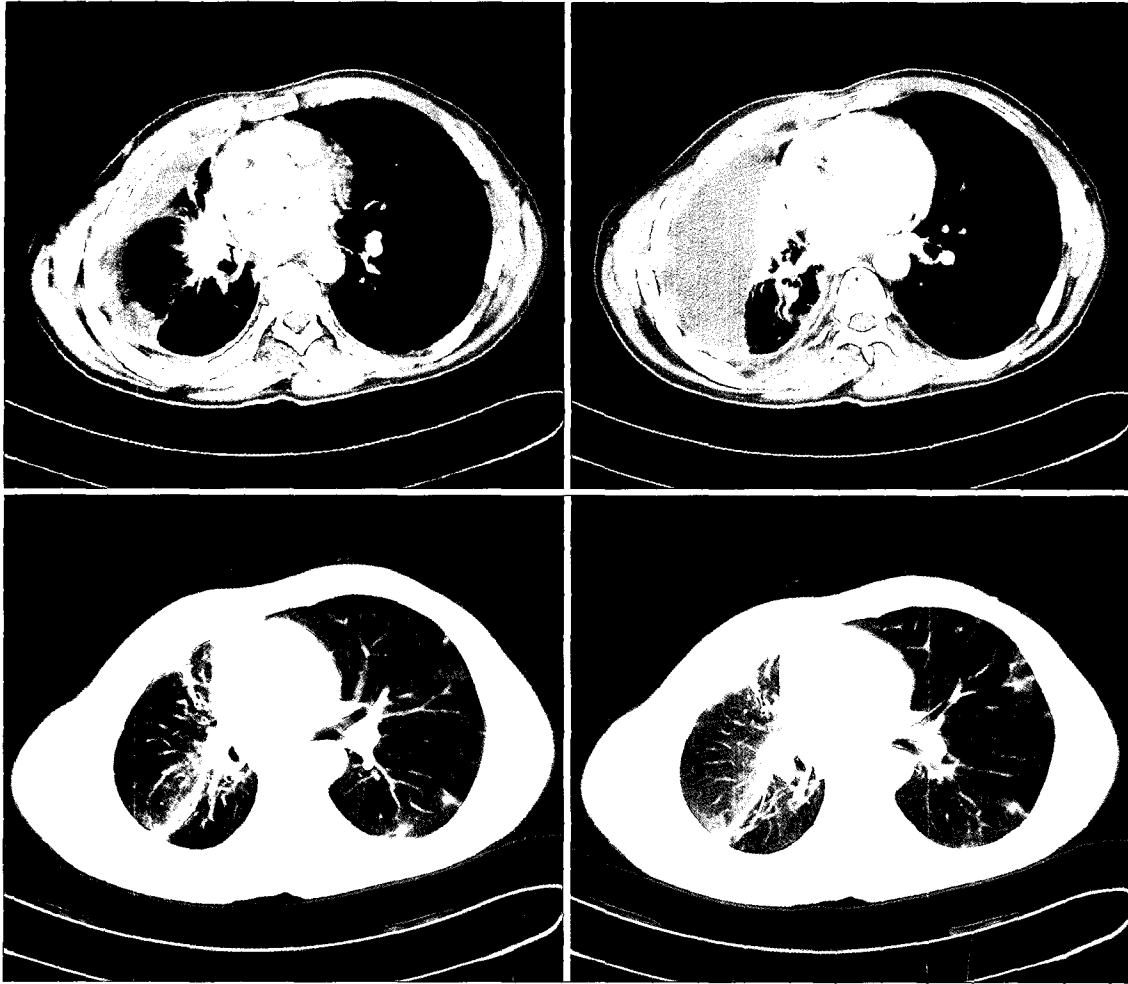


Fig. 1. Preoperative chest CT shows pleural effusion in the right hemithorax and collapsed right lung. Also shows multiple nodules in the parenchyme of left lung.

로 보고되었다. 임상적 병기는 IIIa (T₂N₂M₀)로 진단되었고 환자가 대증치료만 원하여 외래에서 경과 관찰하였다. 처음 샘암종으로 진단되고 약 13개월이 경과한 후 우측 흉막통이 악화되고 호흡곤란이 발생하였다. 이후 흉수가 증가되어 진단적 흉강천자술을 시행하였고 기관지경검사를 다시 시행하였다. 흉수의 체액분석(fluid analysis) 결과는 pH 7.744, 포도당 121 mg/dL, 총단백질 4.2 g/dL, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase) 294 U/L, adenosine deaminase (ADA) 8 IU/L 그리고 백혈구 3,425/ μ L(림프구 95%)였고, 세포검사(cytology)결과는 class I이었다. 기관지경검사에서 처음과 같이 돌출된 종괴에 의한 우중엽기관지의 완전 폐쇄가 관찰되어 생검을 시행하였고 과오종으로 보고되었다. 생검조직병리검사결과가 상이하게 보고되어 이전의 모든 생검조직병리표본(slide)들을 재검토하였고 과오종을

시사하는 것으로 수정 보고되었다. 이에 과오종에 대한 치료목적으로 우측 후측방개흉술을 통하여 폐절제술을 시도하였다. 수술시야에서 흉막이 심하게 비후되어 있었으며 우중엽과 우하엽은 심한 경화, 용적감소 그리고 환기장애를 보였고, 특히 우중엽이 심하였다. 전 폐에 걸친 심한 유착으로 틈새박리(fissure dissection)가 불가능하였으며 폐문부위의 심한 유착으로 혈관 및 기관지의 박리가 불가능하여 전폐절제술을 시행하였다. 횡격막부위의 흉막 역시 심하게 비후되어 있었으며 주위의 흉벽 및 횡격막과 박리가 불가능할 정도로 강하게 유착되어 있어서 완전절제가 불가능하였다. 적출된 우폐의 기관지벽은 매우 비후되어 있었고 폐실질에서는 약 1~1.5 mm 크기의 다발성 결절들이 관찰되었으며 우중엽기관지의 완전폐쇄를 관찰할 수 있었다(Fig. 2A). 조직학적으로 결절의 중심부는 유

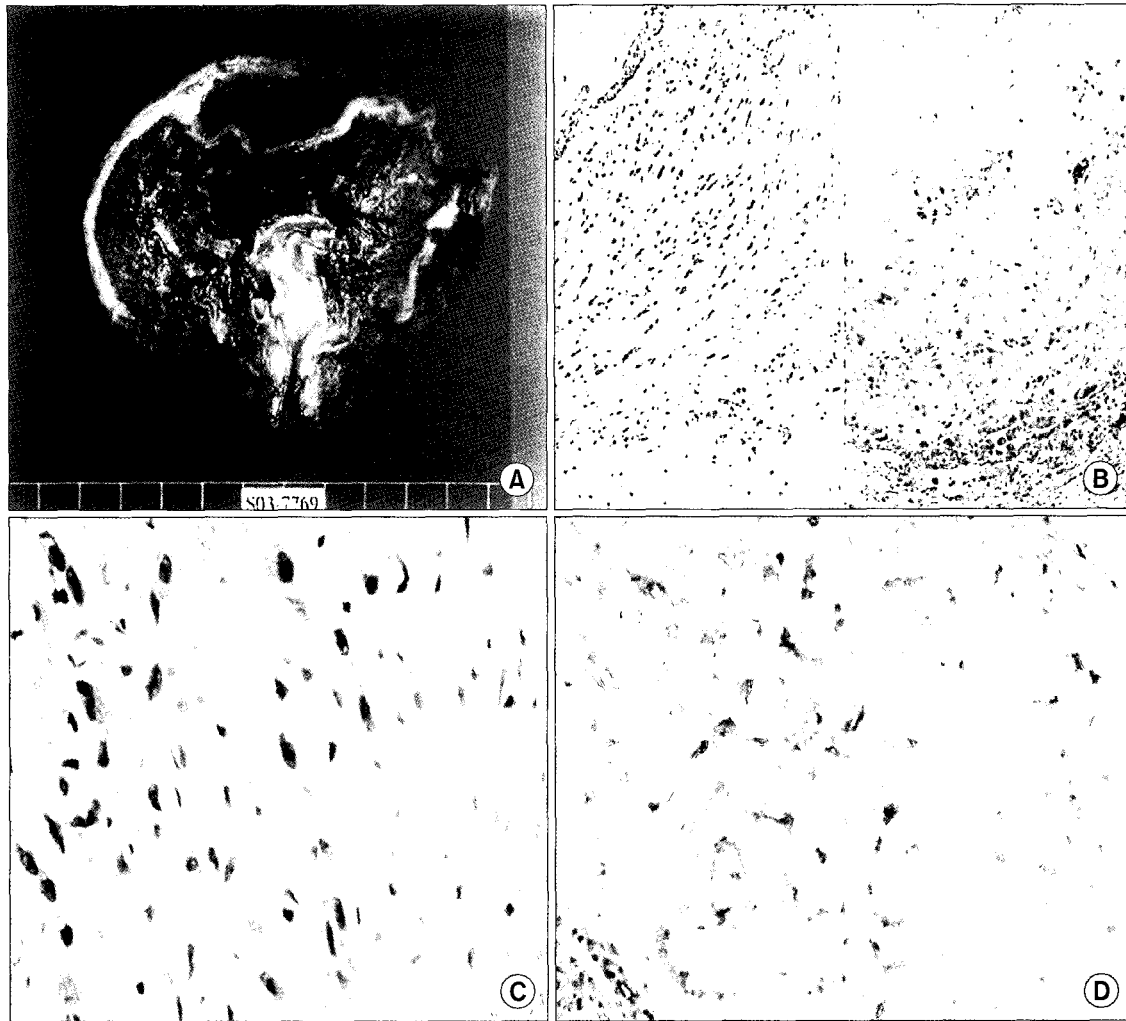


Fig. 2. Postoperative gross findings and microscopic findings. (A) Marked bronchial wall thickening with luminal narrowing and scattered small nodules in the lung parenchyme were found. The thickened pleura encases the lung. (B, C) Acellular central zone of myxohyalinized matrix surrounded by a more cellular zone of pleomorphic epithelioid tumor cells. The tumor cells have moderately atypical nuclei and vacuolated cytoplasm in myxohyaline stroma (B: H&E stain, $\times 40$ / C: H&E stain, $\times 200$). (D) The tumor cells show strong cytoplasmic immunoreactivity for anti-factor VIII related antibody (Immunohistochemical stain, $\times 100$).

리질(hyaline)이 풍부하고 세포가 거의 없는 반면, 주변부는 다수의 종양세포가 연골을 닮은 점액유리질기질(myxohyalinized matrix) 사이에 있는 양상을 보여 파오종처럼 보였다(Fig. 2B). 종양세포는 상피모양세포로서 중등도의 비정형성을 보이며 흔하게 세포질내 공포를 가지고 있어 샘암종과의 감별을 필요로 하였다(Fig. 2C). 면역조직화학검사를 시행하였고 종양세포는 내피표지자(endothelial marker)인 anti-CD 31 antibody, anti-vimentin antibody, anti-factor VIII related antibody에 양성반응을 보였으며(Fig. 2D) 상피표지자(epithelial marker)인 anti-cytokeratin antibody

에는 음성반응을 보였다. 광학현미경소견과 면역조직화학검사를 통해 폐 상피모양혈관내피종으로 확진할 수 있었다. 조직병리검사에서 상피모양혈관내피종은 기관지주위 침범과 혈관주위침범을 보이며 상엽, 중엽 그리고 하엽에 모두 침범되어 있었다. 병변은 중간기관지까지 퍼져 있었으며 벽측흉막(pleural)에도 침범이 있었고, 또한 국소림프절(6/12)에서도 전이된 상피모양혈관내피종이 관찰되었다. 흉수에서는 종양세포가 관찰되지 않았다. 전신화학요법을 권유하였으나 환자가 이를 거부하여 대증치료를 하면서 외래추적관찰 중이다.

고 찰

상피모양혈관내피종은 혈관에서 기인하여 연부조직, 간, 폐, 뇌, 뇌수막, 골 그리고 림프절 등 다양한 부위에 발생할 수 있는 희귀한 종양으로서[1-5], 정도(low grade) 혹은 중등도(borderline or intermediate)의 악성도를 보인다[1,6]. 폐 상피모양혈관내피종은 1975년 Dail 등이 최초로 보고하였으며 당시에는 혈관내기관지폐포종양(intravascular brochoalveolar tumor, IVBAT)으로 불렸다[1,4,6,7]. 전자현미경과 면역조직화학검사의 발달로 이들 종양세포가 내피세포에서 유래함이 밝혀진 후 1986년 Weiss 등이 최초로 상피모양혈관내피종이란 용어를 사용하였다[1,4,6,7]. 폐 상피모양혈관내피종은 여자에서 높은 발생빈도를 보이는데 Dail 등은 80%, Kitaichi 등은 62%로 보고하고 있다[1,3-5,8]. Kitaichi 등에 의하면 남자환자의 50%, 여자환자의 8%에서 기침, 가래, 흉통, 호흡곤란 등 비특이증상을 호소하였으나, 대부분의 환자들은 특별한 임상증상 없이 나타나며 다른 질환에 대한 검사나 건강검진에서 시행한 흉부방사선사진에서 우연히 발견된다[4]. Jang 등에 의해 단일공동형태로 발생한 예가 보고되기도 하였지만 양측 폐실질에 2 cm 이하의 다발성 결절들을 관찰할 수 있는 것이 전형적인 특징이다[1,3-5,7,8]. Dail 등은 10개 이하의 결절을 보이는 경우가 20%, 20개 이상의 결절을 보이는 경우가 25% 그리고 그 외는 11~19개의 결절을 보인다고 보고하였다[1,8]. 이로 인하여 원발성 세기관지폐포암종이나 전이암종으로 오인되기 쉽지만[1,2,8] 연속적인 흉부방사선사진에서 성장이 매우 늦은 것을 관찰할 수 있다[1]. 또한 이런 흉부방사선사진소견은 만성 염증성병변이나 혹은 가능성은 낮지만 다발성 양성종양을 감별진단하여야 한다[1]. 기관지경 또는 흉강경을 이용하거나 개흉술을 통한 조직생검을 시행하여 진단할 수 있겠고[1-3,5-7], 면역조직화학검사를 통해 내피표지자인 anti-CD 31 antibody, anti-CD 34 antibody, anti-vimentin antibody, anti-factor VIII related antibody에 양성반응을 확인하면 확진할 수 있다[1-8]. 또, 면역조직화학검사에서 상피기원의 종양을 배제하기 위해서 anti-cytokeratin antibody에 대한 음성반응을 확인하는 것도 중요하다[5]. 상피모양혈관내피종의 조직학적 양상을 살펴보면, 이는 주로 상피모양의 세포들로 구성되어 있어 전이성종양과 비슷한 양상을 보인다. 드물게 종양세포들이 인환세포(signet-ring cell)와 유사하게 분명한 세포질내 공포(cytoplasmic vacuole)를 가지고 매우 형질세포적인 모습을 보인다[2,4-6]. 상피모양혈관내피종이

인환세포가 출현하는 다발성 결절의 형태로 발생한다면 전이성 인환세포암종으로 진단할 수도 있겠고 실제로 Hristova 등은 폐 상피모양혈관내피종을 인환세포양상을 보이는 샘암종으로 잘못 진단한 경우를 보고하였다[2]. 또한 Dail 등은 폐 상피모양혈관내피종이 샘암종, 과오종, 종피종, 화학감수체종(chemodectoma), 연골육종(chondrosarcoma), 섬유성조직구종(피부섬유종, fibrous histiocytoma), 평활근육종, 혈관육종 등으로 오인될 수 있음을 보고하였다[8]. 본 증례에서도 기관지경검사서 발견된 종피를 생검하여 샘암종으로 보고되었고, 이후 증상이 악화되어 다시 기관지경을 이용한 생검을 시행한 뒤 과오종을 시사하는 소견이라고 수정보고되었다. 기관지내 과오종에서 흔히 볼 수 있는 지방조직, 연골, 골 그리고 평활근 등의 요소는 보이지 않았지만 섬유점액성기질(fibromyxoid stroma)과 가성샘형성(pseudoglandular formation)을 포함한 비정형의 세포둥지(cellular nest)가 과오종이나 기타 중간엽성종양(mesenchymal tumor)에서 드물게 볼 수 있는 원시중간엽요소로 생각되어 과오종을 시사하는 소견이라고 보고되었다. 과오종을 시사한다는 수정보고와 함께 증상이 악화되어 우측 전폐절제술을 시행하였고 폐 상피모양혈관내피종이라는 확진을 얻을 수 있었다. 폐 상피모양혈관내피종은 매우 희귀한 질환이며 생물학적행태가 다양하기에 아직까지 확립된 치료방침이 없다. 여러 연구에서 방사선 치료나 화학요법은 효과가 없다고 보고하고 있으며[3-5,8], Dail 등은 증상없는 환자의 경우에는 아무런 치료를 하지 않고 추적관찰만 할 것을 권장하고 있다[8]. Kitaichi 등은 아무런 치료없이 부분적인 자연관해가 이루어진 경우도 보고하였다[4]. 다른 많은 연구들은 Dail 등이 권장한 “무증상환자에 대해서 치료하지 않고 경과관찰만 하는 원칙(no therapy attitude in asymptomatic patients)”이 근거 있음을 제시하면서도 단일병변의 경우나 병변의 수가 제한된 경우에는 외과적절제가 가장 좋은 치료방법임을 제시하고 있다[2-5]. 병변이 진행되어 확산된 경우에 Hristova 등은 endostatin을 이용한 임상실험으로 안정된 성적을 얻고 있고[2], Pinet 등은 carboplatine과 etoposide를 이용한 화학요법으로 완전관해에 도달한 경우를 보고하였다[5]. Roudier-Pujol 등은 alpha-interferon으로 부분관해를 이룬 경우를 보고하였고[4,5], Cronin 등도 alpha-interferon에 대해 언급하고 있다[1]. 불량한 예후인자로 Dail 등은 호흡기계통의 임상증상, 혈관내확산, 기관지내확산, 간질성확산(interstitial spread), 흉막으로의 확산, 간 전이, 주위림프절병변 등을 제시하였고, Kitaichi 등은 일반흉부방사선사진에서 흉수

가 보이는 경우, 종양세포의 흉막외 증식을 동반한 섬유소섬유성 흉막염(fibrinofibrous pleuritis), 방추모양 종양세포(spindle tumor cell) 등을 제시하였다[4,7,8]. 본 증례에서 흉수에서는 종양세포가 관찰되지 않았으나 벽측흉막에 종양의 침범이 보고되었으므로 불량한 예후를 보일 것으로 생각된다. Kitaichi 등은 완치적 절제술을 시행 받은 환자뿐만 아니라 양측성 폐결절을 보이며 증상이 없는 환자에서도 매 3~6개월마다 추적관찰할 것을 권장하고 있다[4].

참 고 문 헌

1. Cronin P, Arenberg D. *Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: an unusual case and a review of the literature.* Chest 2004;125:789-92.
2. Hristova EN, Krishnamurthy S, Ro JY, Ayala AG. *Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with prominent signet ring cell features mimicking metastatic adenocarcinoma.* Ann Diagn Pathol 2003;7:160-4.
3. Crotty EJ, McAdams HP, Erasmus JJ, Sporn TA, Roggli VL. *Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura: clinical and radiologic features.* Am J Roentgenol 2000;175:1545-9.
4. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, et al. *Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression.* Eur Respir J 1998;12:89-96.
5. Pinet C, Magnan A, Garbe L, Payan MJ, Vervloet D. *Aggressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy.* Eur Respir J 1999;14:237-8.
6. Verbeken E, Beyls J, Moerman P, Knockaert D, Goddeeris P, Lauweryns JM. *Lung metastasis of malignant epithelioid haemangioendothelioma mimicking a primary intravascular bronchioalveolar tumor: A histologic, ultrastructural, and immunohistochemical study.* Cancer 1985;55:1741-6.
7. Jang KY, Jin GY, Lee YC, et al. *Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a tumor presented as a single cavitory mass.* J Korean Med Sci 2003;18:599-602.
8. Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, et al. *Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT).* Cancer 1983;51:452-64.

=국문 초록=

상피모양혈관내피종은 혈관에서 기인하는 매우 희귀하고 악성도가 낮은 종양이다. 폐에 발생하는 상피모양혈관내피종은 세계적으로 약 50예가 보고되어 있다. 폐 상피모양혈관내피종은 여자에서 더 많이 발생하며 흔히 양측폐야에 다발성 결절들이 관찰된다. 3개월 가량의 우측 흉막통을 주소로 내원한 41세 남자가 굴곡기관지경생검에서 샘암종으로 보고되었고 당시 TNM병기는 IIIa였다. 추적관찰기간 중 다시 기관지경생검을 시행하였고 과오종으로 보고되었다. 수술 후 조직병리검사에서 폐 상피모양혈관내피종으로 최종 진단되었다.

중심 단어 : 1. 혈관내피종
2. 폐 병리
3. 악성 질병