

< Case Report >

개 대망의 악성 중피종

박자실^{1,2} · 민창우^{1,2} · 김아영^{1,2} · 이은미^{1,2} · 이은주^{1,2} · 강경구^{1,2} · 김상협^{1,2}
이명미^{1,2} · 성수은^{1,2} · 황미열^{1,2} · 권영삼¹ · 김태환¹ · 김재훈³ · 정규식^{1,2*}

경북대학교 수의과대학¹, 줄기세포치료기술연구소², 제주대학교 수의과대학 및 수의과학연구소³

Malignant mesothelioma of omentum in a dog

Ja-Sil Park^{1,2}, Chang-Woo Min^{1,2}, Ah-Young Kim^{1,2}, Eun-Mi Lee^{1,2}, Eun-Joo Lee^{1,2},
Kyung-Ku Kang^{1,2}, Sang-Hyeob Kim^{1,2}, Myeong-Mi Lee^{1,2}, Soo-Eun Sung^{1,2}, Meeyul Hwang^{1,2},
Young-Sam Kwon¹, Tae-Hwan Kim¹, Jae-Hoon Kim³, Kyu-Shik Jeong^{1,2*}

¹College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

²Stem Cell Therapeutic Research Institute, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

³College of Veterinary Medicine and Veterinary Medical Research Institute, Jeju National University, Jeju 63241, Korea

(Received 27 August 2015; revised 15 September 2015; accepted 24 September 2015)

Abstract

An 8-year old intact female poodle was presented to clinics due to abdominal distension, anorexia, and labored breath associated with pleural effusion. Intra-operative findings revealed multiple neoplasm of the greater omentum, involving anterolateral abdominal wall, sterna surface in the pleural cavity and diaphragm. These masses were 0.1~0.5 cm in diameter and extended to ovaries, pancreas, and serosal surface of stomach. Microscopically, most neoplastic cells had oval nuclei with prominent nucleoli and abundant eosinophilic cytoplasm. In deeper area, neoplastic acinus or glandular structures showed invaginated growth resembling adenocarcinoma. High mitotic figures were observed. By immunohistochemistry, the neoplastic cells were strong positive both cytokeratin and vimentin. The present case described for malignant mesothelioma in a dog. Our findings might be helpful for diagnosis and information and helped the clinics choose the treatment including chemotherapy such as cisplatin.

Key words : Dog, Malignant, Mesothelioma, Radiography, Immunohistochemistry

서 론

중피종은 개와 고양이에서 드문 종양으로 중피세포가 피복하는 장막에 발생하기 때문에 흉막, 심장막강, 복강에서 일반적으로 발생하고 고환집막에도 발생한다(Brimo 등, 2010; Jane 등, 2010). 개에서는 원발 중피종이 흉강, 복강, 심장막강과 고환집막에 영향을 준다고 보고되었고, 고양이에서는 심막강, 흉막, 흉강에 주로 영향을 준다고 보고되었다(Carpenter 등, 1987; Kobayashi 등, 1994).

중피종은 체강으로 파종되는 특징 때문에 악성으로 분리되며 결과적으로 다수의 종양으로 성장하나, 전이는 드문 편이다. 중피세포는 형태적으로 상피세포처럼 보이지만 중피에서 유래한다. 중피종은 조직학적으로 상피성, 간엽성 또는 이상성의 형태를 보일 수 있다. 상피성 중피종은 소동물에서 흔하고, 암종(carcinoma)이나 선암종(adenocarcinoma)과 유사하다. 간엽성 중피종은 경화성 중피종으로 진행되고 육종(sarcoma)과 비슷하다(Dubielzig, 1979; Geninet 등, 2003; Schoning 등, 1992).

중피종을 완전히 치료할 수는 없으나 국소적으로 존재하고 있거나 아직 확산되지 않은 종양의 경우 근

*Corresponding author: Kyu-Shik Jeong, Tel. +82-53-950-5975,
Fax. +82-53-950-5955, E-mail. jeongks@knu.ac.kr
The first two authors contributed equally to this work.

치절제술(radical excision)을 실시할 수 있다. 심장압박(cardiac tamponade)을 보이는 중피종 환자의 경우 심막절제술(pericardiectomy)을 통해 증상을 완화할 수 있다(Kerstetter 등, 1997). 또한 약물을 이용한 항암요법도 종양의 성장을 지연시키는 등의 효과를 보인다고 알려져 있다(Closa 등, 1999; Dunning 등, 1998; Stepien 등, 2000).

본 연구에서는 8살 푸들의 대망에서 발생한 악성 중피종에 대한 증례를 통해 악성중피종의 임상적 특징과 영상진단학적 특징, 병리학적 특징 및 치료에 대해 살펴보고자 한다.

증 례

8살 중성화 수술하지 않은 암컷 푸들은 복부 팽만과 식욕부진을 보였다. 내원 당시 심잡음은 없었으나 60회/분의 빈호흡을 보이고 구강점막이 창백하며 기력이 없었다. 체온은 40°C (정상범위 38~39°C)로 상승해 있었고, 체중은 5.75 kg으로 BCS 3/9 (Body con-

dition scale: 1~9)로 늑골과 척추가 촉진되나 복부만 팽만해 있는 상태를 보였다.

혈액검사결과 백혈구는 $57.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (정상범위 $6 \sim 17 \times 10^3/\mu\text{L}$)로 백혈구 증가증이 보였고, 헤마토크리트는 29%로 약한 빈혈 양상을 보이고, 혈소판은 31만으로 정상범위였다. 간효소수치인 ALP은 512 U/L (정상범위 47~254 U/L)로 상승한 것으로 보이나 GPT는 31 U/L (정상범위 17~78 U/L), albumin은 3.0 g/dL (정상범위 2~4 g/dL), TP는 6.3 g/dL (정상범위 5~7.2 g/dL), BUN은 27.9 mg/dL (정상범위 9.2~29.2 mg/dL)로 정상범위로 보였다. 내원 당시 흉부 방사선 사진(Fig. 1A)에서 심장 변연이 불분명하고 우측 폐엽 사이에 방사선 음영이 증가하고, 측면 촬영에서 폐엽이 다 확장되지 못하는 scallop sign (Fig. 1B)을 보였고, 복부 방사선 사진(Fig. 1C, 1D)에서는 전반적으로 방사선 음영이 증가하고 복부 장간막 대비도가 감소하였다. 호흡곤란 양상을 보여 산소 케이지에서 산소를 공급하면서 hetastarch 20 mL/kg/day로 하여 체액을 감소시키고자 하였다. 2일 후 방사선 사진상에 심장의 크기는 VHS (vertebral heart scale) 10.1v (정상범위 8.5~

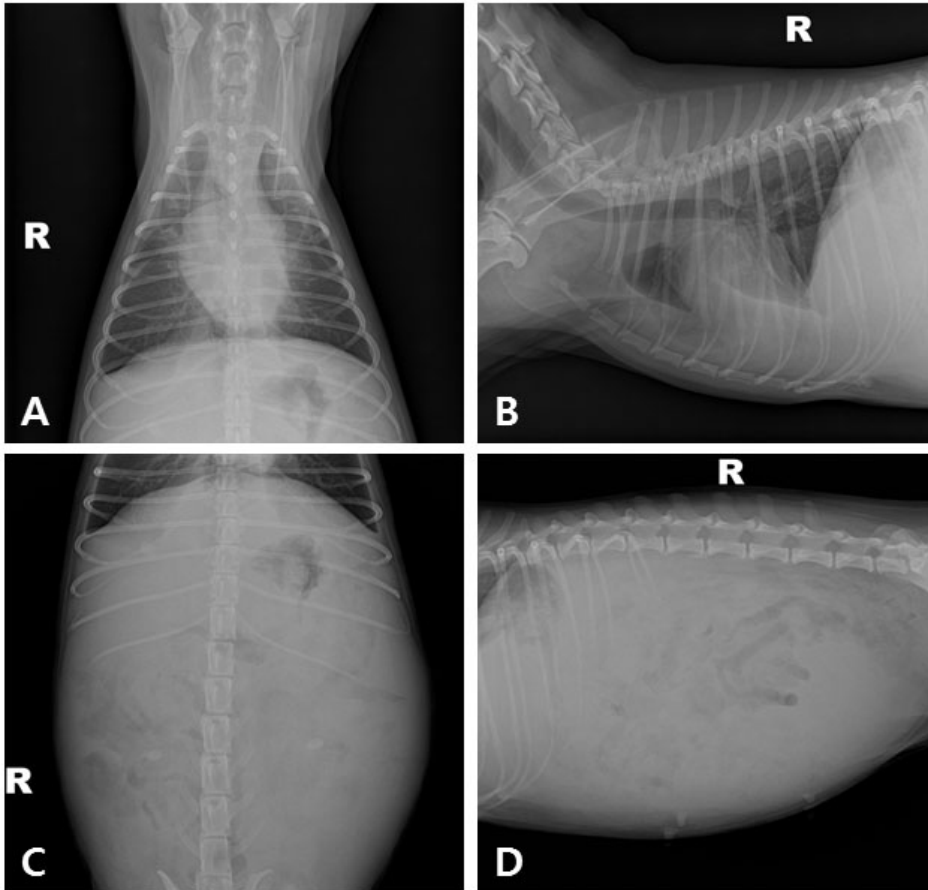


Fig. 1. Radiographic findings. (A) Ventrodorsal view showed interlobar fissures and the silhouette of heart was unclear. (B) On right-lateral view, density of soft tissue was increased and lobules of lung were pushed to dorsal part (scallop sign). (C), (D) Radiographic contrast between abdominal wall and mesentery was decreased and density of soft tissues of abdominal cavity was increased.

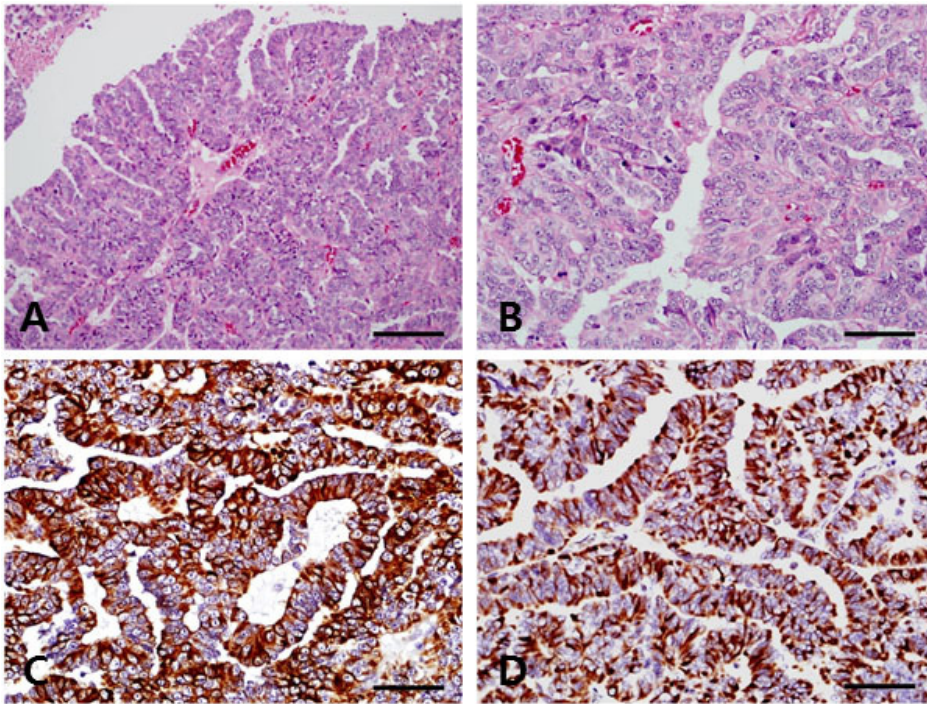


Fig. 2. Histological findings. (A) The papillae masses consisted of connective tissue stalks and lined by single or multiple cell layer of cuboidal or spindle basophilic mesothelial cells. H&E stain. Scale bar=100 μ m. (B) Most neoplastic cells had oval nuclei with prominent nucleoli and abundant eosinophilic cytoplasm. In deeper area, neoplastic acinus or glandular structures showed invaginated growth. High mitotic figures were observed. H&E stain. Scale bar=50 μ m. The neoplastic cells were strong positive both cytokeratin (C) and vimentin(D). Immunohistochemistry. Scale bar=50 μ m.

10.5), 폐엽 사이 흉수 소견은 많이 감소하였으나 폐엽간열이 남아 있고, 흉강의 복부 쪽 벽이 비후되고 불규칙하게 가스 음영이 남아 있는 것이 확인되었다. 복부 방사선 사진에서는 흉강 내 흉수가 감소한 것에 비해 여전히 복부 장간막 대비도가 감소한 상태로 방사선 음영이 전반적으로 여전히 증가해 있었다. 복부 초음파 상에 담낭 내에 다수의 고에코 찌꺼기들이 떠다니고, 간 실질이 다소 거친 에코음영을 보이고 전반적으로 에코가 감소한 것이 확인되었다. 양측 신장은 피질 에코가 두드러지게 증가해 있고, 부신의 크기는 양측 모두 정상범위를 보였다. 좌측 난소가 불균질하게 저에코 양상을 보였고, 우측 난소는 불규칙한 변연에 무에코의 낭성 구조를 보이면서 좌측보다 크기가 커져 있었다. 자궁의 벽이 다소 불규칙하게 비후되어 있고 불균질한 에코를 보였다. 장 분절을 포함하여 복강 내 장기(organ)들 간에 불규칙하면서 형태를 알아볼 수 없는 저에코의 종괴가 존재하고 무에코의 체액이 저류하고 있었다. 췌장은 변연이 확인되지 않았다. 초음파 검사 결과 복강 내 우측 난소, 췌장, 장간막 또는 대망 유래의 종양으로 의심되었고 개복하여 일부 조직만 검사하거나 전체적으로 절제술을 실시하기로 하였다.

탐색적 개복술을 실시하면서 복강 내 혈액성 삼출물을 확인하였고 복부 대망막 전체가 유두상의 종괴로 덮여 있었고, 난소, 췌장 및 위 주변까지 밀착하여

있었다. 우측 난소를 싸는 일부 막까지도 유두상의 종괴가 존재하였다. 수술을 통해 복막과 대망막, 횡격막 전체에 걸쳐 크고 작은 다수의 결절성 종괴가 확산되어 있음을 확인하였다. 육안상으로 대망 표면 전체에 황백색의 염주상의 돌출된 종괴가 퍼져 있었다.

조직병리검사를 위해 종양 조직을 10% 포르말린액에 고정한 후 H&E 염색을 실시하였다. 현미경상에서 선상 유사구조(gland-like structure) 또는 심하게 유두상으로 돌출한 구조를 보였고, 유두상의 구조가 결합조직 줄기로 구성되어 있고 입방형의 호염성으로 보이는 중피세포가 단층 또는 복층으로 싸고 있었다 (Fig. 2A). 종양세포는 뚜렷한 핵소체와 풍부한 호산성의 세포질을 보이는 큰 난원형의 핵을 가졌고, 분열상들이 고배율에서 2~3개 정도 관찰되었다(Fig. 2B). 종피종을 확진하기 위해 상피성의 cytokeratin (AE1/AE3) 과 간엽성 표지자인 vimentin을 이용한 면역조직화학 염색에서 양성을 보여 악성 종피종으로 진단하였다 (Fig. 2C, 2D).

고 찰

사람과 마찬가지로 개와 고양이에서도 종양의 발생은 계속 증가하고 있다. 이는 개와 고양이의 영양 상태가 좋아지고, 보호자 교육으로 예방접종이 증가

하며, 수의학적으로 예방과 치료가 발달하면서 10~20년까지 수명이 증가한 것과 관련이 있다. 악성 종피종은 개와 고양이에서 드문 종양으로 주로 체강을 싸는 막을 이루는 중피세포에서 유래한다. 정상적인 중피는 단층의 편평세포로 구성되고 이는 미세융모 접착반(microvilli desmosomes)과 탐식력을 가지는 특징이 있다. 체강막의 염증과 관련된 질병상태는 중피세포의 두드러진 증식과 관련 있다. 체강 내 체액의 축적은 중피세포의 탈락과 착상을 촉진한다. 종피종은 체강으로 파종되는 특징 때문에 악성으로 분리되며 결과적으로 다수의 종양으로 성장하나, 전이는 드문 편이다. 종양의 표면이나 주변 림프절 압박으로 삼출액을 체강에 축적하는 특징을 가져 흉수와 복수, 심낭수를 형성한다. 흉수나 심막수의 경우 기침을 비롯한 호흡곤란 증상을 보이고, 복수로 인해 심한 복부팽만 및 식욕부진 등을 보이게 된다. 악성 종피종의 진단은 혈액검사나 방사선, 초음파 검사 등으로는 비특이적인 반응을 보여 확진이 어려우며, 생검을 통해 세포, 조직학 검사로 확인할 수 있으나, 반응성 중피세포의 변화와 악성 종피종의 감별이 쉽지 않아 면역조직화학검사를 통해 확진 내릴 수 있다. 본 연구에서는 복부 팽만과 식욕부진, 간 효소 수치 상승으로 내원한 8살 암컷 푸들의 대망유래 악성 종피종 증례를 통해 소동물임상에서 종피종 진단 과정과 치료 방법에 대해 고려해보고자 한다.

환자는 혈액화학검사 결과 백혈구 증가증과 HCT 29%의 빈혈, ALP, GGT의 상승을 보였고, 흉부 방사선상에 흉수, 복부 방사선상에 복강에 장간막 음영이 소실될 정도의 유래를 알 수 없는 종피 또는 복수가 의심되었다. 초음파 검사를 통해 복강 내 장간막 또는 췌장, 대망 유래의 종양을 의심하게 되었고, 수술을 통해 대망전체에 유두상의 종피가 덮혀 있는 것을 확인하였다. 수술적으로 제거하여 생검한 대망조직은 심한 괴사가 동반되어 있었고, 조직검사에서 유두상의 군집 세포들과 핵내 다수의 핵소체와 핵의 분열상이 관찰되어 중피세포에서 유래한 종양으로 진단하였다. 그러나 종피종을 선암종, 육종 등과 감별하기 위해 cytokeratins와 vimentin을 이용한 면역조직화학염색에서 양성을 나타내 대망의 악성 종피종으로 확진하였다. 수술 후 환자는 심한 빈혈을 나타내 수혈을 실시하고 PPN을 통해 식이관리 하였으나 진단 전 사망하였다.

종피종은 만성적 비특이적인 질병으로 체강 내 체액 축적을 보이는 성격에서 의심해 볼 수 있다. 일반

적으로 상피 표면에서 종양세포가 나타나기 때문에 일반적인 심초음파 검사나 복부 초음파를 통해서 진단하기 어렵다(Stepien 등, 2000). 흉부 CT는 흉수 표면에서 폐실질과 결절성 변화를 감지하는데 유용할 수 있다. 체액을 세포학적으로 평가하는 것은 감염이나 림프종(lymphoma) 같은 질병은 진단할 수 있으나 종피종을 확진할 수는 없다. 중피세포는 체강에 체액이 축적되는 경우에 증식, 확산되기 때문에 생리적인 중피세포의 증식과 종양을 구별하는 것은 어렵고, 악성 종피세포가 체액내로 쉽게 탈락된다 하더라도 반응성 비대성 중피세포들로부터 세포학적으로 감별하는 것은 어렵다. 또한 반응성 중피세포들은 세포학적으로 다수의 악성세포의 특징을 가지고 있어서 대부분의 경우 세포학적 평가를 통한 종양의 확진은 불가능하다. 종피종을 진단하기 위해서는 개방하여 직접 보면서 생검하는 조직 샘플링이 필요하다. 소동물의 경우에는 흉강경과 복강경의 사용이 증가되면서 덜 침습적으로 종피종을 평가할 수 있다. 흉강경이나 복강경을 이용한 조직 샘플링은 체액의 축적이 없는 경우 생검을 용이하게 하고 있다. 종피종은 체강 표면에 거대한 종양조직이 있을 때 고려되고 조직학적으로 종피종의 형태학적 유형에 따라 암종, 선암종이나 육종등과 감별이 필요하다. 불행히 중피세포를 확진하게 하는 세포학적 표지자는 없다. 사람의 경우에는 다른 상피성 또는 간엽성의 종양으로부터 종피종을 감별하는데 면역조직화학 염색법이 사용된다. 종피종에서 cytokeratin이 종종 양성으로 표현되고, 이는 육종으로부터 육종성의 종피종을 감별하는데 도움이 된다. 선암종으로부터 악성의 상피성 종피종을 감별하는 데는, 종피종은 염색되나 선암종은 염색되지 않은 calretinin과 같은 면역조직화학염색이 도움이 될 수 있다(Corson, 2004; Geninet 등, 2003).

결 론

본 연구는 8살 푸들에서 복부 팽만과 호흡곤란을 보여 내원한 경우로 진단 결과 악성 종피종으로 진단되었다. 복강내 전반적으로 확산된 종양을 제거하는 수술 후 14일 정도 호흡도 안정되고 식욕도 회복되었으나 사망하였다. 증례에서 보듯이 악성 종피종의 경우 진행과 확산이 빨라서 진단됨과 동시에 사망하는 경우가 대부분이지만, 조기 진단이 된다면 생명을 연장할 수 있다. 특히 본 증례의 환자와 같이 종양의 확

산이 진행된 경우, 복수나 흉수, 탐색적 개복술로 얻은 조직의 조직병리검사와 면역화학염색 검사를 통해 악성 중피종으로 진단이 가능하다. 수술적인 절제로 종양을 제거할 수도 있으나, 완전 절제가 불가능한 상태라면 이미 보고된 바 있는 Doxorubicin, mitoxantrone, cisplatin과 같은 항암제의 사용으로 수명을 연장할 수 있다. 본 연구는 임상가에게 악성 중피종의 진단과 치료에 도움이 될 뿐 아니라 환자의 고통을 덜어 삶의 질을 높여줄 수 있고 생명도 연장시킬 수 있다는 데 의의가 있다.

감사의 글

This research was supported by the Agricultural Biotechnology Development Program, Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (312062-5).

REFERENCES

- Carpenter JL, Andrews LK, Holzworth J, Averill DR, Harbison ML, Moore FM. 1987. Tumors and tumor-like lesions. In: Diseases of the Cat. ed. Holzworth J. WB Saunders, Philadelphia, PA.
- Closa JM, Font A, Mascort J. 1999. Pericardial mesothelioma in a dog: long-term survival after pericardiectomy in combination with chemotherapy. *J Small Anim Prac* 40: 383-386.
- Corson JM. 2004. Pathology of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 14: 447-460.
- Dubielzig RR. 1979. Sclerosing mesothelioma in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 15: 745-748.
- Dunning D, Monnet E, Orton EC, Salman MD. 1998. Analysis of prognostic indicators for dogs with pericardial effusion: 46 cases (1985-1996). *J Am Vet Med Assoc* 212: 1276-1280.
- Brimo F, Illei PB, Epstein JI. 2010. Mesothelioma of the tunica vaginalis: a series of eight cases with uncertain malignant potential. *Modern pathology* 23: 1165-1172.
- Geninet C, Bernex F, Rakotovo F, Crespeau FL, Parodi AL, Fontaine JJ. 2003. Sclerosing peritoneal mesothelioma in a dog-a case report. *J Vet Med A Physio Pathol Clin Med* 50: 402-405.
- Jane M, Dobson and B. Duncan X. Lascelles. 2010. BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology 3rd ed. 282-283.
- Kerstetter KK, Krahwinkel DJ Jr, Millis DL, Hahn K. 1997. Pericardiectomy in dogs: 22 cases (1978-1994). *J Am Vet Med Assoc* 211: 736-740.
- Kobayashi Y, Usuda H, Ochiai K, Itakura C. 1994. Malignant mesothelioma with metastases and mast cell leukaemia in a cat. *J Comp path* 111: 453-458.
- Schoning P, Layton CE, Fortney WD, Willard LH, Cook JE. 1992. Sclerosing peritoneal mesothelioma in a dog evaluated by electron microscopy and immunoperoxidase techniques. *J Vet Diagn Invest* 4: 217-220.
- Stepien RL, Whitley NT, Dubielzig RR. 2000. Idiopathic or mesothelioma-related pericardial effusion: clinical findings and survival in 17 dogs studied retrospectively. *J Small Anim prac* 41: 342-347.