

간세포암을 동반한 가족성 용종증 1예

대구 파티마병원 외과

김광일 · 이재운 · 조해창 · 박종훈 · 배병조

A Case of Familial Adenomatous Polyposis Combined with Hepatocellular Carcinoma

Kwang-Il Kim, M.D., Jae-Woon Lee, M.D., Hae-Chang Jo, M.D., Jong-Hoon Park, M.D., Byung-Jo Bae, M.D.

Department of Surgery, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant disease characterized by formation of multiple colorectal adenomas with nearly 100 percent potential for malignant transformation. FAP is a rare condition with an incidence of 1 in 10,000 live births. Germline mutations in the adenomatous polyposis coli gene (APC) located on chromosome 5q21 have been founded in many patients with FAP. Patients with FAP can have extracolonic manifestations of their disease. These include tumors of the upper gastrointestinal tract (hamartomatous polyps, adenomas, carcinomas), small intestine adenomas or carcinoma, bile duct adenomas, papillary thyroid carcinoma, osteomas of the mandible, skull, and long bones, a variety of soft tissue lesions, including fibromas, lipomas, and desmoid tumors, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) and hepatoblastoma. Hepatocellular carcinoma combined with FAP is a very rare condition. Just 8 cases of Hepatocellular carcinoma with a history of FAP have been reported in the literature. We now present a report of a case of Hepatocellular carcinoma with FAP (Gardner's syndrome) in a 19 year-old girl. *J Korean Soc Coloproctol* 2003;19:170-176

Key Words: Familial adenomatous polyposis, Hepatocellular carcinoma

가족성 용종증, 간세포암

책임저자: 조해창, 대구시 동구 신암동 302-1
대구 파티마병원 외과(우편번호: 701-600)
Tel: 053-940-7236, Fax: 053-954-7417
E-mail: cho2347@fatima.or.kr

본 논문의 요지는 2002년 대한대장항문학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

서론

가족성 용종증은 전 결장 및 직장 전체에 걸쳐 100 개 이상의 용종들을 가지는 상염색체 우성 유전 질환이다. 그러나 Gardner's syndrome의 소견과 함께 원발성 간세포암을 동반한 가족성 용종증은 그 발생 빈도가 극히 드물고 국내에서는 아직 보고된 바가 없었다. 저자들은 19세 여자 환자에서 악성변화를 동반한 것으로 의심되는 가족성 용종증의 소견을 보이며 동시에 Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) 및 상부 위장관의 용종증 등의 소견과 함께 간 좌엽에 전이성 병변과 간 우엽에 발생한 원발성 간세포암을 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 증례 보고하는 바이다.

증례

19세 여자 환자가 6개월간 지속되는 배변 후 출혈을 주소로 내원하여 외래에서 시행한 직장경 검사 결과 염증성 대장 질환 또는 악성 변화가 의심되는 출혈성 병변이 관찰되어 직장경을 통한 조직 검사를 시행하였다. 조직 검사 결과 심한 핵의 이형성을 동반한 선종성 용종의 결과가 나와 대장 조영 촬영과 대장 내시경 검사를 시행하였다. 대장 조영 촬영에서 전 대장에 걸쳐 다발성 용종이 관찰되었으며(Fig. 1), 대장 내시경 검사 결과 악성이 의심되는 병변을 포함한 가족성 용종증의 소견(Fig. 2)을 보여 입원 후 수술적 치료를 권하였으나 거부 후 외래 방문을 중단하였다. 4개월 후 항문 출혈이 심해지고 항문 주위의 동통이 생겨 다시 외래로 방문하여 입원하였다. 입원 당시 가족력에서 아버지 및 오빠가 대장암으로 사망하였으나 정확한 조사는 불가능하였다. 입원 당시 검사한 혈액 검사 결과 백혈구 $18,740/\text{mm}^3$, 혈색소 8.0 g/dl , 헤마토크리트 26.1% , 혈소판 $357,000/\text{mm}^3$ 였고, 소변 검사 결과는 정

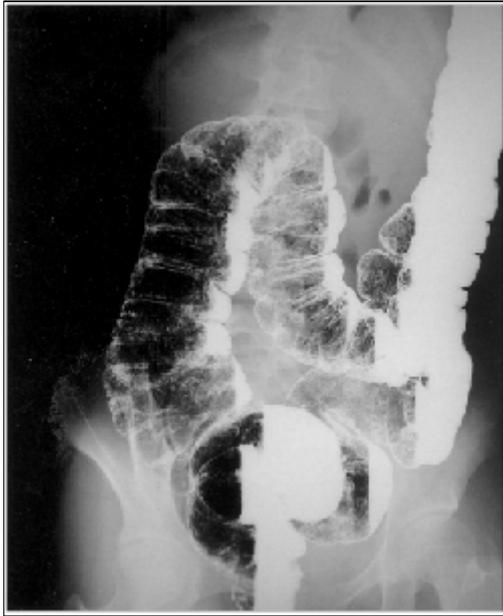


Fig. 1. Barium-air double contrast enema reveals innumerable small polyps throughout the colon.



Fig. 3. Pelvic CT scan at the level of distal rectum shows large fluid containing abscess like lesion at the right perianal region.

상범위였다. 혈청 생화학 검사 결과 단백질 5.9 g/dl, 알부민 2.9 g/dl로 측정되었고, 전해질 검사 및 혈액응고 검사는 정상 범위였다. 종양 표지자 검사 결과 AFP 500 ng/ml 이상(정상치 < 15 ng/ml), CEA 3.9 ng/ml (정상치 < 5.0 ng/ml), CA 125 8.1 U/ml (정상치 < 35 U/ml), CA 19-9 25.2 U/ml (정상치 < 37 U/ml), TPA 190 U/L (정상

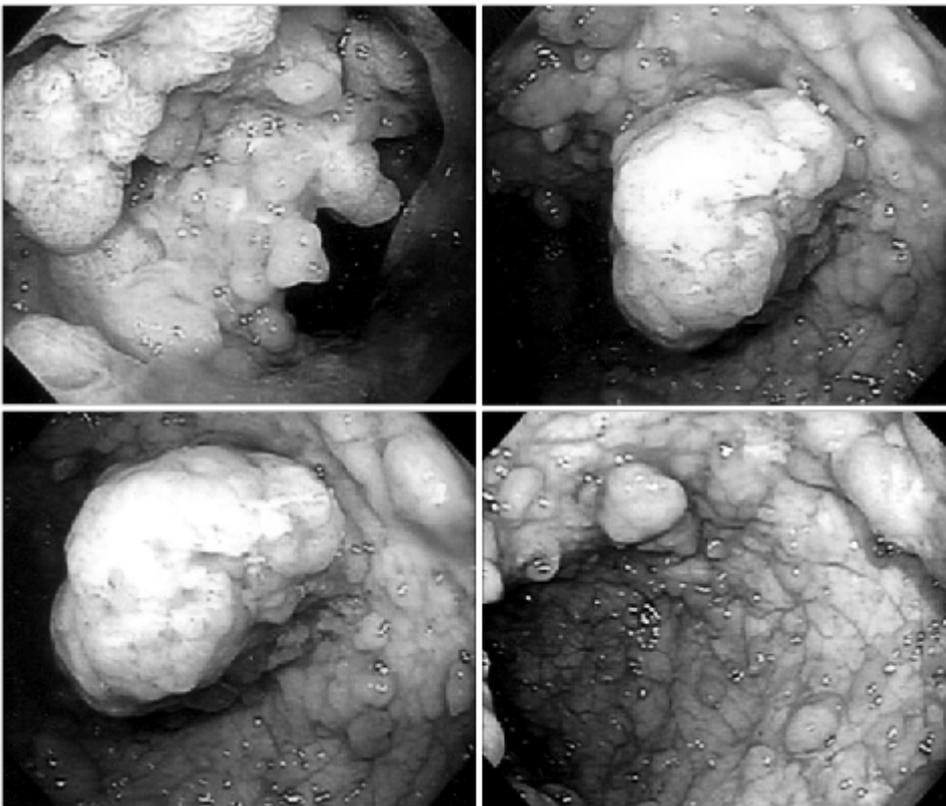


Fig. 2. Colonoscopic examination reveals multiple variable sized polyps.



Fig. 4. Fundus finding shows atypical, oval lesions at the both eyes.

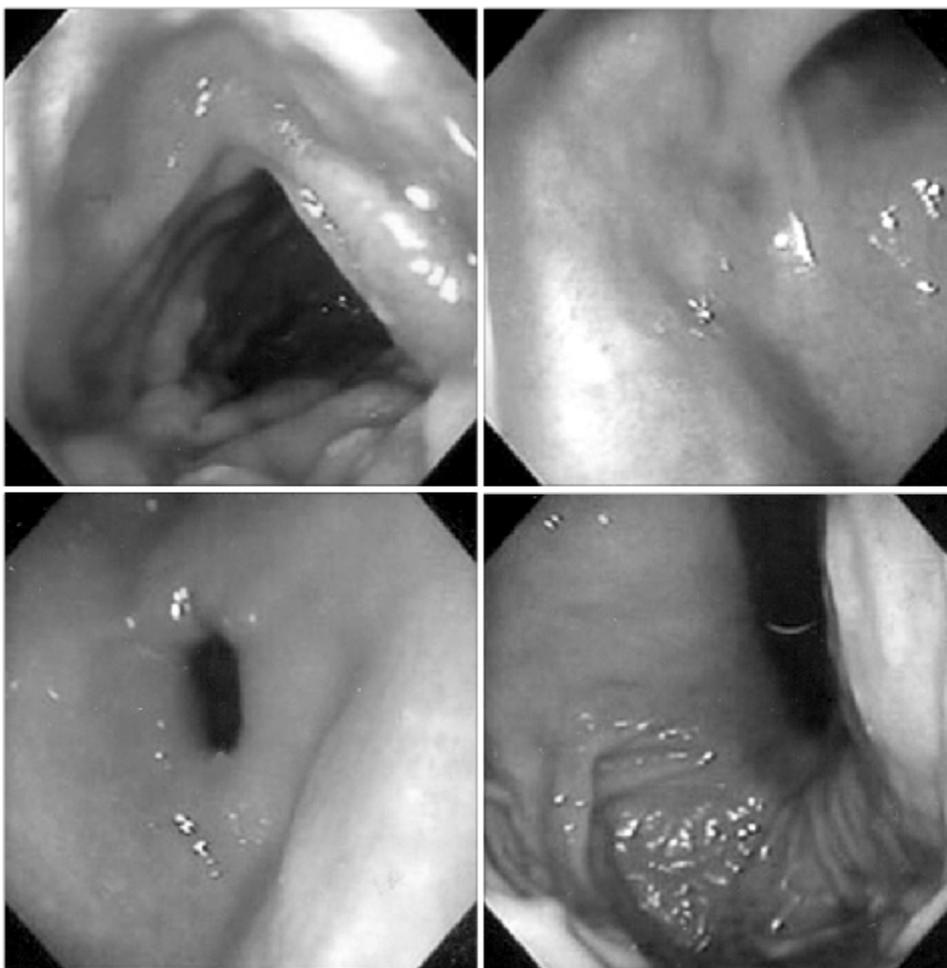


Fig. 5. Endoscopic photograph reveals round, sessile mucosal elevations in the second portion of duodenum.

치 < 70 U/L)이었다. 입원 후 시행한 복부 및 골반 전산화단층촬영에서 직장 주위 농양의 결과를 보여 수술적 치료를 고려한 상태에서 우선 경피적 배농술을 시행하였다(Fig. 3). 이후 시행한 Skull 4-view에서는 골종이나 치아 이상 등의 이상 소견은 보이지 않았다. 망막안저 검사상 양안에서 저명한 CHRPE 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 상부 위장관 내시경 검사 결과 다발

성 십이지장 용종의 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 수술 전 간내 종양의 검사를 위해 시행한 혈관 조영술 상에서 고혈관성 종괴 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 6). 외과적 치료는 직장 주위 농양이 심했던 관계로 전대장 절제술 및 회장 조루술(total colectomy with Brook ileostomy), 담낭 절제술, 간 우엽 절제술 및 간 4B 분절의 아분절 절제술을 시행하였다. 수술 소견상 전 대장



Fig. 6. Hepatic angiogram reveals 4 cm sized hypervascular staining mass.

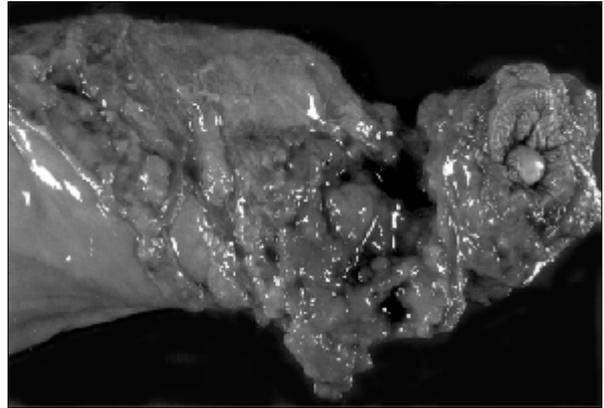


Fig. 8. The anal skin measures 2.5×2.0 cm. The serosa of anal portion shows perforation, adhesion and the wall is thickened.

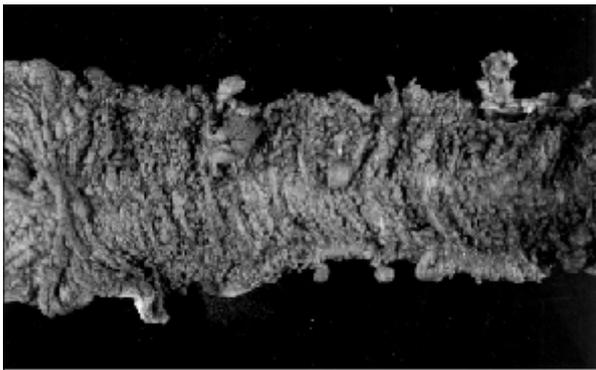


Fig. 7. Numerous sessile or pedunculated polyps of varying sizes are noted in the entire large colon.



Fig. 9. Tubular adenoma, low grade (H&E stain, ×40).

에 걸쳐 용종이 수없이 많았으며(Fig. 7), 직장 농양을 형성했던 직장 부위는 천공 및 암성 변화를 의심할 만한 소견을 보였다(Fig. 8). 조직 검사 결과 전 대장에 걸친 용종은 선종이 대부분이었으나(Fig. 9), 그중 크기가 1.5 cm 이상인 용종에서 선암의 소견이 관찰되었다(Fig. 10). 절제된 간 우엽은 주종괴 및 주위에서 동반된 다발성 소결절 모두에서 전형적인 간세포암의 소견을 보였고(Fig. 11), 분절 절제한 간 좌엽에서만 전이성 선암의 소견을 보였다(Fig. 12). 술 후 30일에 퇴원하였으며 현재 Capecitabine (Xeloda)으로 항암 치료 중에 있으며 추적 관찰 중이다. 또한 앞으로 이 환자에 대한 분자생물학적 검사 및 유전자 검사를 계획 중이다.

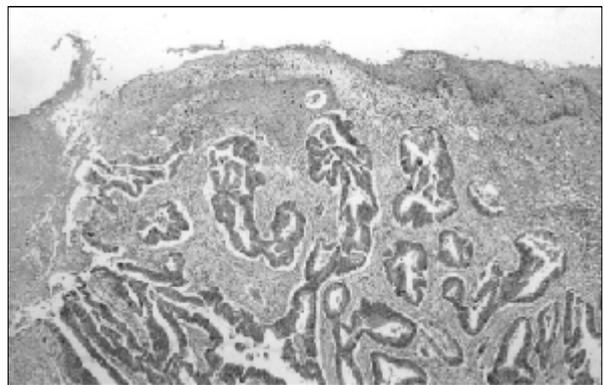


Fig. 10. Adenocarcinoma, well differentiated (H&E stain, ×40).

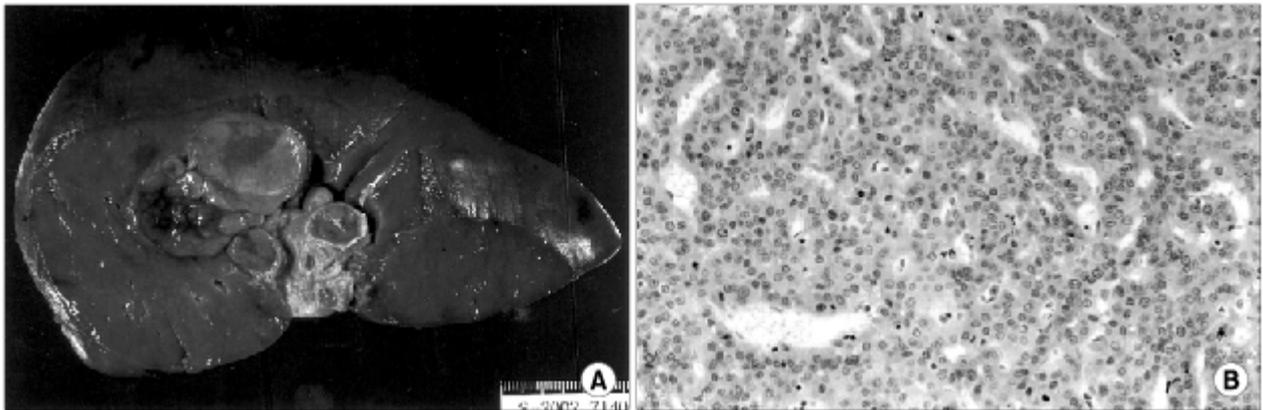


Fig. 11. (A) The cut surface of the liver shows a well demarcated, lobulated and perinodular expanding mass measuring 4×4 cm with multiple satellite nodules. The liver parenchyma is unremarkable. (B) Hepatocellular carcinoma, trabecular type (H&E stain, ×100).

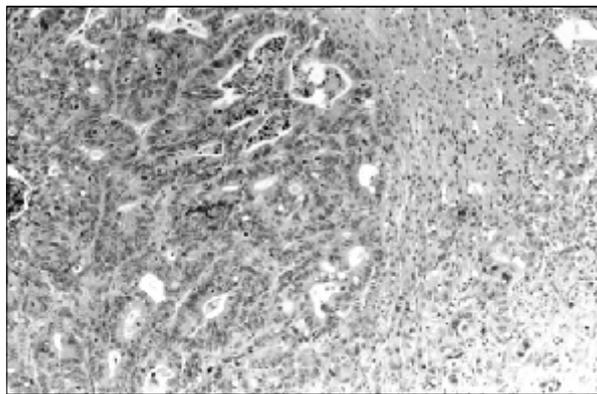


Fig. 12. Metastatic adenocarcinoma (H&E stain, ×100).

고 찰

가족성 용종증은 대장 및 직장 전체에 걸쳐 100개 이상의 용종들을 가지는 상염색체 우성 유전 질환으로 알려져 왔다.¹ 예방적 목적의 수술을 하지 않는 경우 거의 모든 경우에서 악성화를 일으킨다. 이 질환은 1951년 Gardner²가 대장 용종증과 함께 표피양 낭종 및 피하 섬유종이 발생한다는 보고를 한 후에 현재는 대장 및 직장에 국한되지 않고 상부 위장관을 비롯한 간, 췌장, 부신, 갑상선, 뇌, 망막, 두개골 등에도 영향을 미칠 수 있는 질환으로 간주되고 있다.^{1,3,5} 상염색체 5q21에 위치하는 APC 유전자의 변이에 의해 발생된다고 알려져 있는 이 질환은 현재 다양한 APC 유전자의 유전자형에 의해 여러 표현형들이 알려져 있으며 과거 Gardner's syndrome 및 Turcot's syndrome 등으로 알려져 왔다.^{6,7} 그중 Gardner's syndrome의 경우 표피양 낭

종, 유건종, 치아 이상, 갑상선 암, 팽대부 주위 암, 상부 위장관 종양, 췌장암, 간세포종, CHRPE 등을 동반하는 질환으로,⁸ Turcot's syndrome의 경우 용종증 이외에 중추 신경계 종양을 동반하는 질환으로 간주되었다.⁹ 이 질환의 발생 빈도는 대개 남녀간의 차이 없이 1 : 7,000 내지 1 : 16,000의 빈도로 나타난다고 알려져 있다.¹⁰ 그러나 우성 유전에 대한 유전적인 전이 양상이 잘 알려져 있음에도 불구하고 20% 정도의 빈도에서 가족력이 없는 경우도 있을 수 있다.¹¹ 가족성 용종증은 높은 사망률을 가짐에도 불구하고 대장의 악성 종양이 발생할 때까지 특이한 증상이 없는 경우가 많으며, 대개 사춘기 이전에는 특이한 증상을 보이지 않는 경우가 많다. 증상의 발현은 대부분 항문 출혈이나 설사, 복통, 점액양 혈변 등의 증상 등이 있을 수 있다. Jang 등¹²은 이들 증상이 있을 때 이미 27%에서 악성 종양을 가지고 있음을 보고했다. 결국 체중 감소나 빈혈, 장폐색의 증상이 있을 때 악성 종양을 시사하는 강력한 소견임을 알아야 한다. 이들 소견이 있을 때 가족력 등의 병력, 직장 수지 검사 등의 이학적 검사와 더불어 바륨 관장술에 의한 방사선학적 검사, 대장 내시경을 통한 다발성 용종의 확인과 함께 조직 생검으로 쉽게 진단할 수 있다. 또한 암유전자에 대한 유전학적 진단을 포함시키는 것이 확진에 도움이 된다.

이는 이미 APC 유전자의 변이가 가족성 용종증 발생에 영향을 미친다고 알려져 있고,¹³⁻¹⁶ 특히 최근 APC 유전자의 biallelic inactivation이 간세포선종,¹⁷ 간세포종¹⁸ 및 간세포암¹⁹에서 밝혀졌으므로 본 증례와 같이 간세포암을 동반한 가족성 용종증의 경우 유전학적 진단은 필수적이라 할 수 있다. 아울러 현재 APC

유전자의 변이와 더불어 β -catenin 경로의 이상도 가족성 용종증 환자의 종양 형성에 영향을 줄 수 있음이 보고되고 있으므로¹⁹ 이에 대한 연구는 계속 진행되어야 할 것이다. 병리학적으로 가족성 용종증 환자의 용종은 맹장으로부터 항문에 이르기까지 전 대장에 걸쳐 다 생길 수 있으며, 호발 부위는 우측 대장보다는 좌측 대장, 특히 S-자 결장 및 직장이다.^{20,21} 용종의 현미경적 소견은 관상, 관-용모상, 용모상 등 선종 발생의 전 과정을 다 관찰할 수 있으며, 형성된 선종의 경우 무경, 유경 형태 모두 나타날 수 있고,²² 대부분 크기가 1 cm 미만인 경우가 많으며, 2~3 cm의 비교적 크기가 큰 선종의 경우 반드시 악성을 고려하여야 한다.²³ 치료는 일단 진단이 이루어지면 악성화 경향을 고려해서 가능한 한 빨리 수술을 시행하는 것이 바람직하며, 수술 시 이미 악성화된 경우가 35~45%로 수술을 하지 않는 경우 거의 전부가 악성화될 수 있다.^{21,24} 수술은 악성화 할 병변을 남기지 않는다는 이점을 가지는 결장 전절제술 및 영구 회장조루술을 시행하는 것이 이상적이나,²⁵⁻²⁷ 사회적, 성적, 정신적 문제를 고려해서 대장전 절제술과 회장직장 문합술,²⁸ 대장전 절제술과 직장점막 제거술 및 회장낭항문 문합술 등의 수술 방법을 고려할 수도 있다.²⁹

결 론

저자들은 6개월간의 혈변을 주소로 내원한 19세 여자 환자에서 악성 대장 종양을 동반한 가족성 용종증의 소견을 보이며 동시에 CHRPE 및 상부 위장관의 용종증 등 Gardner's syndrome의 소견과 함께 간 좌엽에 전이성 병변과 간 우엽에 발생한 원발성 간세포암 1예를 경험하였으며, 외과적 치료술로 전 대장 절제술 및 회장 조루술(Total Colectomy with Brook ileostomy), 담낭 절제술, 간 우엽 절제술 및 간 4B 분절의 아분절 절제술로 치료한 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Busse HJR, Familial adenomatous polyposis coli. Familial studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press, 1975.
2. Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. Am J Hum Genet 1951;3:167-73.

3. Boland CR, Itzkowitz SH, Kim YS. Colonic polyps and the gastrointestinal polyposis syndromes. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management. 4th ed. Philadelphia: WB Sanders, 1989;1500-7.
4. Haggitt RC, Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. Am J Surg Pathol 1986;10:871-87.
5. Jamilton SR, Liu B, Parsons RD, Papadopolous NC, Jen J, Powell S, et al. The molecular basis of Turcot syndrome. N Engl J Med 1995;332:839-47.
6. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. Science 1991;253:661-5.
7. Nishisho I, Nakaumra Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. Science 1991;253:665-9.
8. Sener SF, Miller HH, Decosse JJ. The spectrum of polyposis. Surg Gynecol Obstet 1984;159:525-32.
9. Turcot J, Depres JP, St. Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon; Report of two cases. Dis Colon Rectum 1959;2:465-8.
10. Campbell WJ, Spence RAJ, Parks TG. Familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1994;81:1722-33.
11. Rustin RB, Jagelman DG, McGannon E, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL. Spontaneous mutation in familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1990;33:52-5.
12. Jang YS, Steinhagen RM, Heimann TM. Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1997;40:312-6.
13. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991;66:589-600.
14. Joslyn G, Carlson M, Thliveris A, Albertsen H, Gelbert L, Samowitz W, et al. Identification of deletion mutations and three new genes at the familial polyposis locus. Cell 1991;66:601-13.
15. Bala S, Wunsch PH, Balhausen WG. Childhood hepatocellular adenoma in familial adenomatous polyposis: mutations in adenomatous polyposis coli gene and p53. Gastroenterology 1997;112:919-22.
16. Kurahashi H, Takami K, Oue T, Kusafuka T, Okada A, Tawa A, et al. Biallelic inactivation of the APC gene in hepatoblastoma. Cancer Res 1995;55:5007-11.
17. Li-Kuo S, Eddie KA, Calvin HLL, Wendy K, Asif R, Jean-Nicolas V. Biallelic inactivation of the APC gene is associated with hepatocellular carcinoma in familial adenomatous polyposis coli. Cancer 2001;92:332-9.
18. Lokhart-Mummary HE, Kerr TA, Schapira K, Roth M,

- Ruther E, Sokol K, et al. The surgery of familial polyposis of colon. *Br J Surg* 1956;43:476-81.
19. Waugh, Harp & Spencer. The surgical management of multiple polyposis. *Ann Surg* 1964;159:149-56.
 20. Bussey HJr. Familial polyposis coli. *Pathol Ann* 1979; 14:61-81.
 21. Goligher JC Jr. Surgery of the anus, rectum and colon. Balliers Tindall, London 1980;4:359-65.
 22. Gumpel RC, abd Carballo, HD. A new concept of familial adenomatosis. *Am Intern Med* 1979;45:1045-52.
 23. Bacon HE. Cancer of the colon, rectum and anal canal. Philadelphia, JB Lippincott Co. 1964.
 24. Moore SW. Polyposis of large intestine. *Am J Surg* 1951;82:390-4.
 25. Shephred JA. Familial polyposis of the colon with special reference of rectal polyps after subtotal colectomy. *Br J Surg* 1971;58:85-9.
 26. Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Lavery IC, Oakley JR, Milsom J, et al. Quality of life after prophylactic colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1404-8.
 27. Parks AG, Nicholls RJ, Belliveau P. Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis. *Br J Surg* 1980;67:533-8.
-