

중복종으로 발생한 담낭의 신경 내분비 암종

충남대학교 의과대학 병리학교실

백대현 · 민성기 · 김진만 · 서광선 · 강대영

서 론

다형성 악성 상피종(pleomorphic carcinoma)은 1958년 Nash와 Stout¹⁾에 의하여 처음으로 giant cell carcinoma라고 분류된 이래 미분화성 악성 상피종, carcinosarcoma, spindle cell carcinoma 등의 다양한 명칭으로 불리어진 종양이며, 유암종(carcinoid tumor)은 위장관, 충수돌기, 폐등에 가장 많이 발견되는 종양으로, 모두 담낭에 발생하는 경우가 희귀한 것으로 알려져 있다²⁾.

저자들은 51세 남자의 담낭의 기저부와 경부에 다형성 악성 상피종과 이형성 유암종의 분리된 형태로 발생한 비교적 희귀한 중복종(double tumor) 1례를 경험하고, 본 예의 조직발생(histogenesis)을 규명하기 위하여 면역조직화학적 염색 및 전자현미경적 검색을 시행하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자는 51세 남자로 미만성 복통을 주소로 내원하였으며 입원 4개월전부터 간헐적인 복통을 느껴오다가 내원 2주전부터 동통이 심해졌다고 한다. 이학적 소견상 전신 상태는 비교적 쇠약한 편이었고 간이 약 2cm 정도로 축지되었으며 입원당시 검사소견은 백혈구가 $62,610/\text{mm}^3$ 로 상당한 증가를 보인 것 외에는 특이한 사항이 없었다.

복부 초음파 촬영상 담낭의 종괴를 발견하였으며 전산화 단층 촬영에서 담낭의 기저부와 경부에 각각의 분리된 종괴가 확인되어(Fig. 1) 담낭절제술을 시행받았으

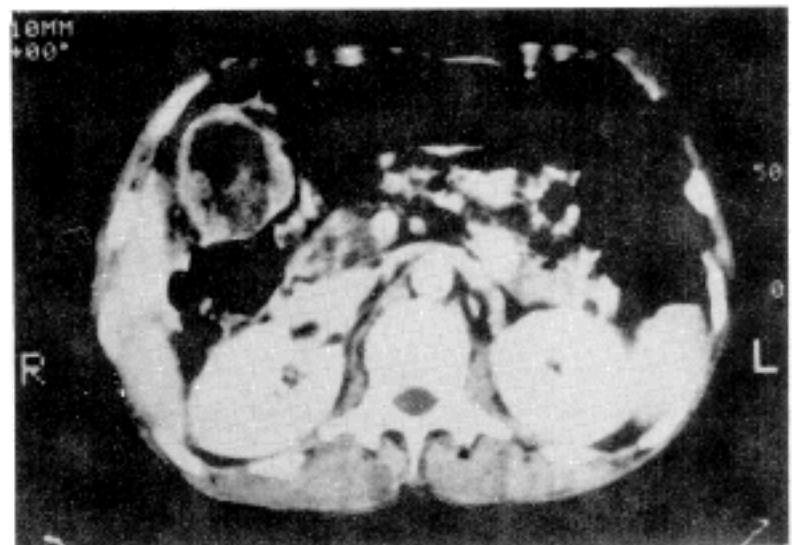


Fig. 1. CT scan shows irregularly thickened wall and internal soft tissue mass density in the fundic portion of gallbladder.

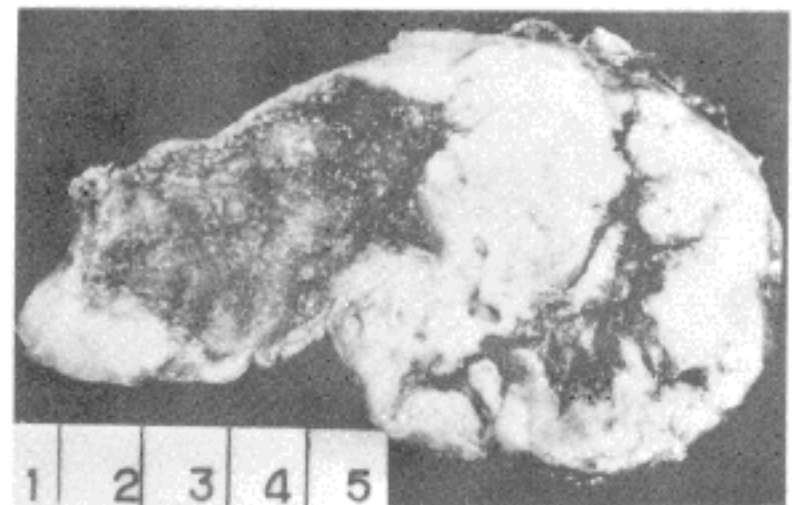


Fig. 2. The cut surface reveals a solid fundic mass and a small polypoid mass in the neck portion.

나 종양의 전이에 의하여 2개월 후 사망하였다.

육안 소견 : 절제된 담낭의 크기는 $10.0 \times 5.5 \times 5.0$ cm이었고 기저부와 경부에 각각 $5.0 \times 5.0 \times 4.5$ cm 및 $1.5 \times 1.5 \times 1.3$ cm의 비교적 경계가 명확한 종괴를 보였다. 절단면상 종괴들은 고형성으로 회백색을 띠고 있었다(Fig. 2).

*이 증례는 1988년 7월 월례집담회에서 발표되었음.

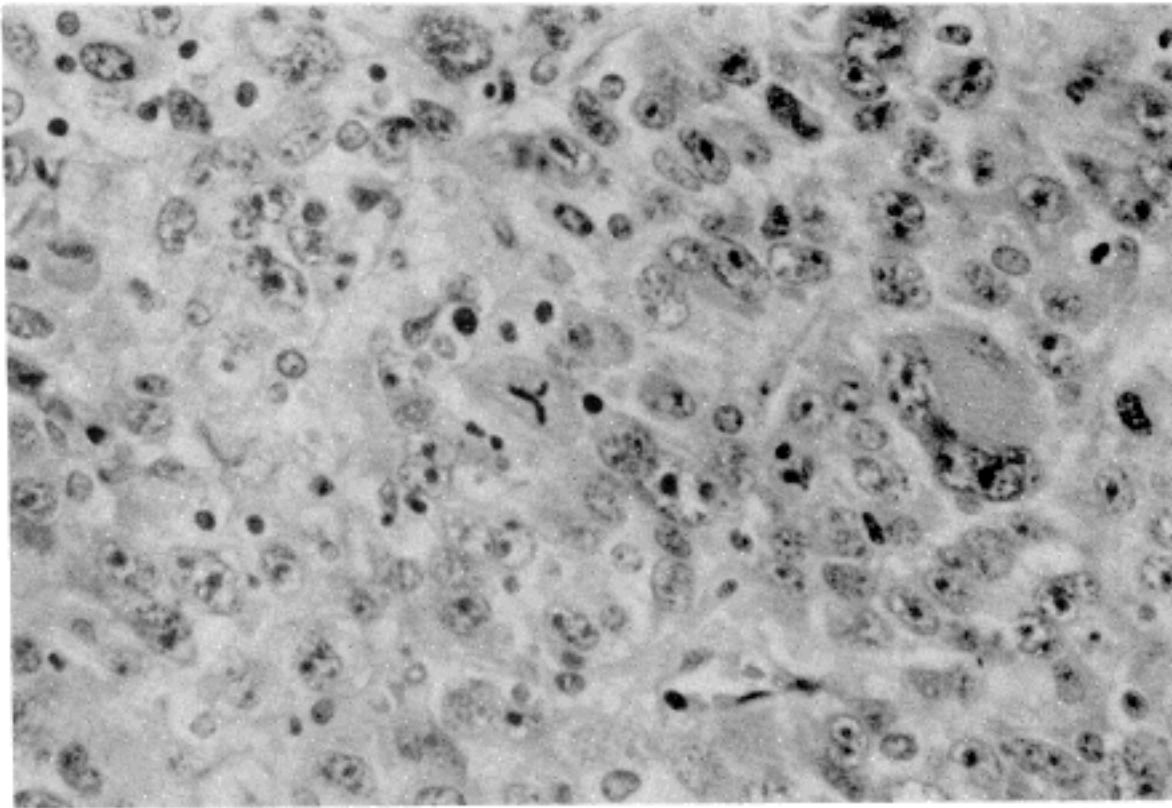


Fig. 3. The fundic mass shows large, mononucleated or multinucleated cells with abundant eosinophilic cytoplasm (H&E, ×400).

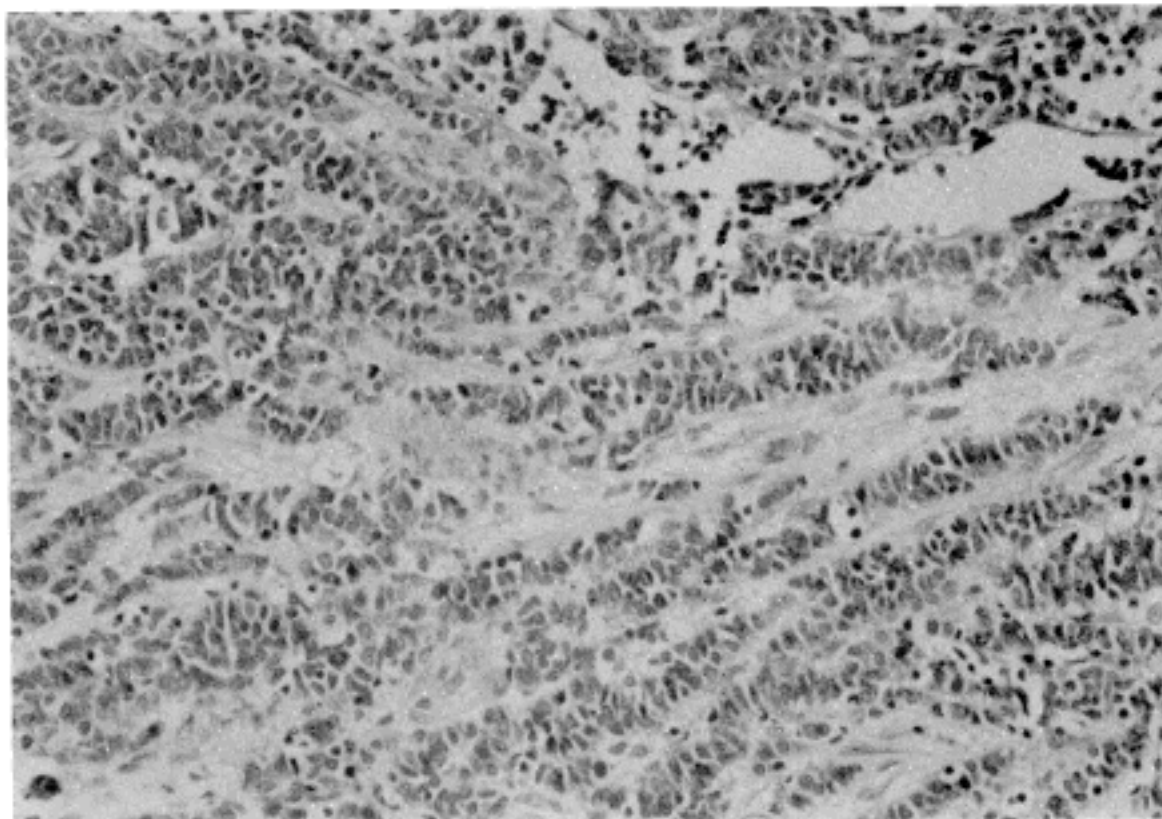


Fig. 4. The neck mass exhibits carcinoid area with some degree of cellular atypism (H&E, ×200).

광학현미경 소견 : 담낭 기저부의 종괴는 호산성의 풍부한 세포질과 다양한 크기와 모양의 핵을 가지는 세포들로 구성되어 있으며 개개의 세포들이 불규칙하게 배열되어 있었고 다수의 거대세포들도 관찰되어 다형성 악성상피종으로 생각하였다(Fig. 3). 경부의 종괴는 비교적 진하게 염색되는 핵을 갖고 세포질이 적은 세포들이 줄모양으로 배열되거나 nest를 형성하는 유암종의 일반적

인 형태를 보였으나 세포의 이형성이 관찰되어 이형성 유암종으로 생각하였다(Fig. 4).

면역조직화학검사 소견 : 담낭 기저부의 종양세포와 경부의 종양세포 모두에서 세포질내에 neuron specific enolase에 대하여 양성반응을 보였다(Fig. 5).

전자현미경 소견 : 담낭 기저부의 종양세포들은 비교적 풍부한 세포소기관들이 관찰되었으며 세포질내에 소

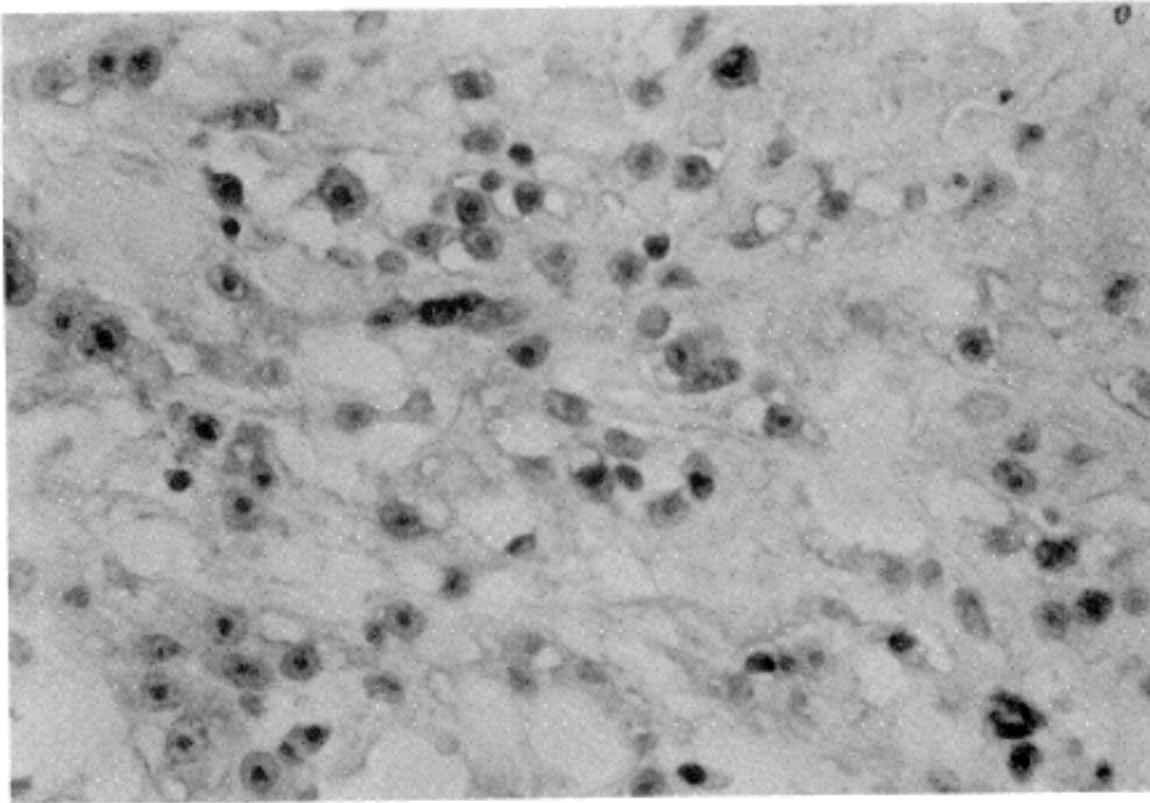


Fig. 5. Immunohistochemical staining for neuron specific enolase shows diffuse cytoplasmic reaction (Fundic mass, $\times 200$).

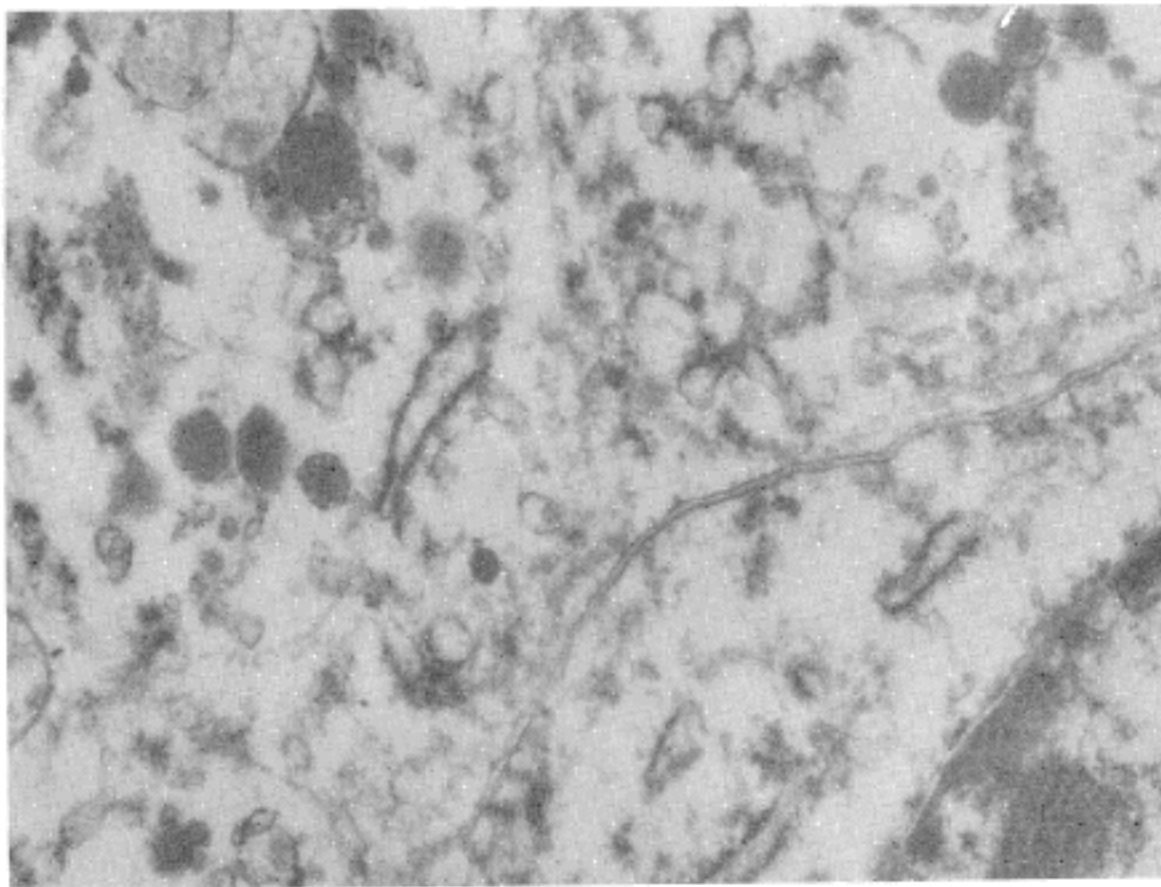


Fig. 6. Dense core neurosecretory granules are present in the peripheral portion of a tumor cell of the fundic mass (EM, $\times 20,000$).

수의 membrane bound dense core neurosecretory granules을 보였다(Fig. 6). 경부의 종양세포들은 핵이 원형 또는 난형이었으며 핵 변연부에 농축된 염색질을 보였고 핵소체는 작고 불확실하였다. 세포질내에는 기저부의 종양세포에서 보이는 것과 같은 dense core granules을 관찰할 수 있었다(Fig. 7).

고 찰

원발성 담낭암은 모든 소화기 계통의 악성종양중 약 3~5%정도를 차지하며 담관계 악성종양중 가장 빈발하는 종양으로 일반적으로 60대 여성에 많은 것으로 알려

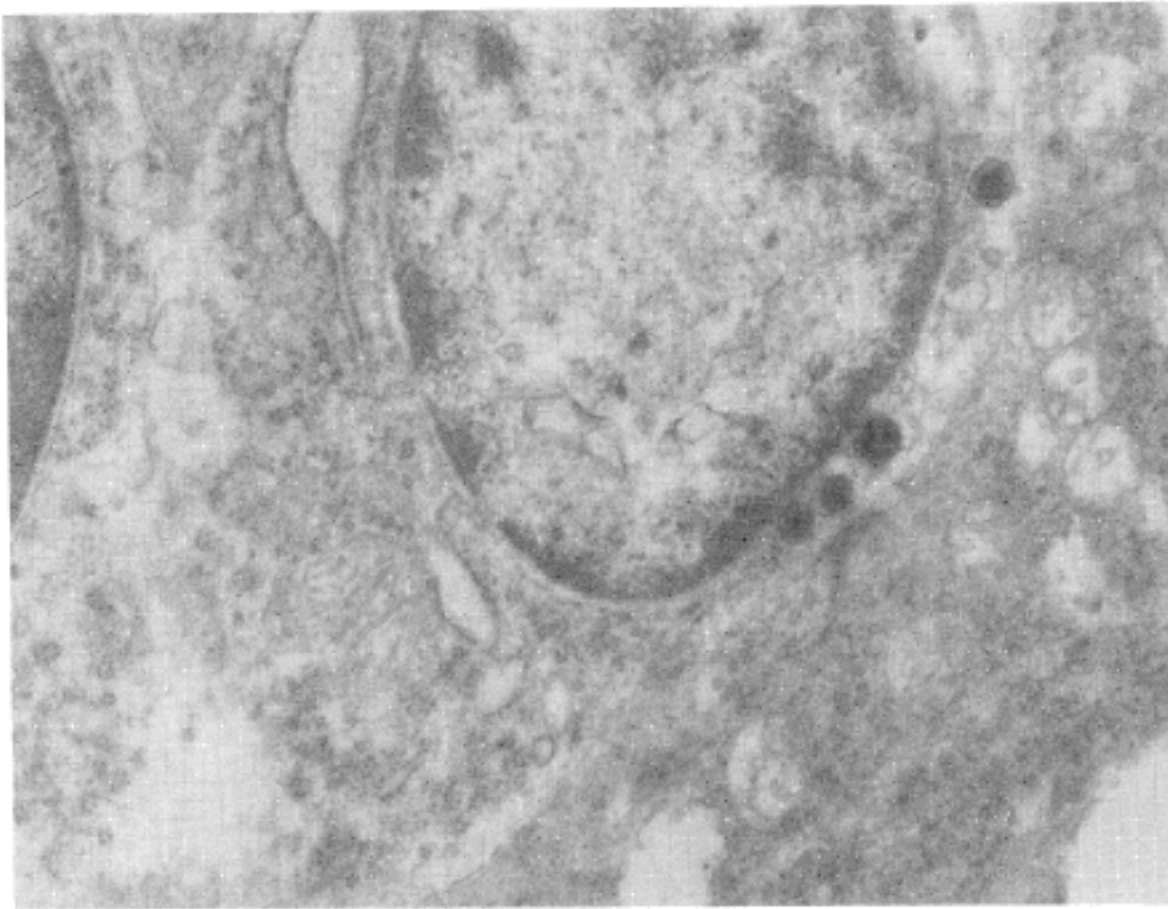


Fig. 7. Dense core granules are also found in the perinuclear portion of a tumor cell of the neck mass (EM, $\times 17,000$).

져 있고, 그 발생 원인으로는 담석증, 담낭 양성종양의 악성전환, 발암물질, 염증성 장질환 등으로 생각되어지고 있다³⁾. 그 가장 주된 병리조직학적 유형은 선암으로 80% 정도가 이에 속한다고 하며 미분화암은 상당히 적은 정도로 발생하는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

Pleomorphic carcinoma는 폐, 갑상선, 췌장, 담낭 등에서 발견되었으며 gemistocytic(giant) cells, smaller polygonal cells, spindle cells과 같이 세가지 세포 형태로 구성되는 종양이며 예후가 상당히 나쁜 것으로 보고되어 있다⁵⁾. Bak 등⁶⁾, Wang 등⁶⁾은 비록 드물기는 하나 이러한 종양세포의 세포질내에 dense core granules이 발견되고 neuron specific enolase에 양성반응을 보이는 등 유암종의 분화와 특징을 같이하는 점을 중시하여 신경내분비 암종의 미분화성 변위로 생각하는 것이 가장 합당하다고 하였다.

이형성 유암종은 비교적 일정한 크기의 세포질이 적은 세포들이 줄모양 또는 nest를 형성하는 유암종의 형태에 분명한 세포의 이형성을 보여서 diffuse argentaffinoma, argentaffin cell adenoma, malignant neuroendocrinoma 등으로 불리워졌으며 일반적인 유암종과 small cell carcinoma의 중간단계의 종양으로 생각되어지고 있는 것으로 이들 모두가 Kultchitsky 세포에

서 유래하는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 또한 이러한 내분비 세포들은 담낭의 표면상피와 화생화된 상피에서 발견되며 담낭의 악성 내분비 상피종의 경우 화생상피내에 존재하는 내배엽유래의 totipotential Kultchitsky 세포에서 다양한 형태로의 분화를 보이는 것으로 믿어지고 있다^{8,9)}.

담낭에서 악성상피성 종양과 유암종의 분화를 모두 보이는 composite tumor는 1972년 Wisniewski 등¹⁰⁾이 그 첫예를 보고한 이래 문헌상 7례의 보고가 있었으나²⁾ 이들은 세포학적으로 선암과 유암종으로 구성되었으며 다형성 악성 상피종과 이형성 유암종으로 구성된 경우는 문헌상 보고되어 있지 않았고 본 증례의 경우와 같이 담낭의 기저부와 경부에 분리된 형태로 나타난 종양은 문헌상 찾아볼 수 없었다.

본 증례의 경우는 광학현미경적 소견이 기저부의 미분화성 악성 상피종과 경부의 이형성 유암종으로 아주 상이한 형태로 나타나는 double tumor이나 Bak 등¹¹⁾이 주장한대로 다형성 악성 상피종을 신경내분비 암종의 미분화성 변이로 생각하여 이들 두 종양이 한가지 세포에서 유래하나 다양한 세포형태로 나타난 경우라고 해석하였다.

결 론

51세 남자의 담낭에 발생한 기저부와 경부의 종양이 광학현미경적으로 상이한 소견을 보인 1예를 보고하고 그 유래세포를 규명하기 위하여 면역조직화학검사와 전자현미경 검색을 시행하고 문헌고찰을 하였다.

면역조직화학검사서 두종양의 구성세포 모두에서 neuron specific enolase 양성을 보였으며 두가지 종양의 전자현미경 관찰 결과 모두 neuroendocrine granules을 갖는 점에서 Kultchitsky 세포의 totipotential differentiation을 보인 예로 생각하였다.

참 고 문 헌

- 1) Nash AD, Stout AP: *Giant cell carcinoma of the lung: Report of 5 cases. Cancer 11:369-376, 1958*
- 2) Masami Y, Susumu N, Nobukazu M, Shiro N, Eiichi T: *Endocrine cell carcinoma (carcinoid) of the gallbladder. Am J Surg Path 13(4):292-302, 1989*
- 3) 이영주, 최국진 : 담낭암의 초음파촬영 소견 및 임상적 고찰. *외과학회지 25(2):137-143, 1983*
- 4) Guo KJ, Koji Y, Munetomo E: *Undifferentiated carcinoma of the gallbladder; A clinicopathologic, histochemical and immunohistochemical study of 21 patients with a poor prognosis. Cancer 61:1872-1879, 1988*
- 5) Bak M, Teglbjerg PS: *Pleomorphic (giant cell) carcinoma of the intestine. An immunohistochemical and electron microscopic study. Cancer 64:2557-2564, 1989*
- 6) Wang N, Seemayer TA, Ahmed MN, Knaack J: *Giant cell carcinoma of the lung: A light and electron microscopic study. Hum Pathol 7:3-16, 1976*
- 7) Jorge AS, Juan S, Oscar LH, Jesus A, Donald EH: *Oat cell carcinoma of the gallbladder. Hum Path 15(7):639-646, 1984*
- 8) Wada A, Ishiguro S, Tateishi R, Ishikawa O, Matsui Y: *Carcinoid tumor of the gallbladder associated*

- with adenocarcinoma. Cancer 51:1911-1917, 1983*
- 9) Frierson HF: *The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile duct, vaterian system and minor papilla. Am J Surg Path 13(2):146-162, 1989*
- 10) Wisniewski M, Toker C: *Composite tumor of the gallbladder exhibiting both carcinomatous and carcinoidal patterns. Am J Gastroenterol 58:633-637, 1972*

— Abstract —

Neuroendocrine Carcinoma of the Gallbladder Arising as a Double Tumor

Dae-Hyun Baek, M.D., Seong-Ki Min, M.D.
Jin-Man Kim, M.D., Kwang-Sun Suh, M.D.
and Dae-Young Kang, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine
Chungnam National University

Pleomorphic (undifferentiated) carcinoma is a rare histologic type of carcinoma of the gallbladder and an atypical carcinoid is thought to be an intermediated type between carcinoid tumor and small cell carcinoma. Dense core "neurosecretory" granules can be found in the above mentioned tumors.

We experienced a case of a double tumor of the gallbladder in a 51-year old male patient. Grossly, a large solid mass, about 5.0 cm in diameter, was found in the fundic portion and the neck portion also had a small 1.5 cm-sized polypoid mass. Microscopically, these lesions had features of pleomorphic carcinoma and atypical carcinoid, respectively.

Immunohistochemically, they manifested reactivity for neuron specific enolase. Ultrastructural study revealed neurosecretory granules in the cytoplasm of tumor cells of the fundic and neck masses. Although light microscopic features of these tumor masses are quite different, we consider that these tumors represent a spectrum of neuroendocrine differentiation.

Key Words: Neuroendocrine carcinoma, Gallbladder