대한병리학회지 : 제 25 권 제 6 호 1991
Korean J. Pathal., 25(6): 594-600

간세포 분화성 조기위암
—1예에 대한 조직구축학적 분석—

서울대학교 의과대학 병리학교실

강 경 훈 · 김 종 재 · 김 용 일

Early Gastric Carcinoma with Hepatoid Differentiation
—Report of a case with histotopographic analysis—

Gyeong Hoon Kang, M.D., **Chong Jai Kim**, M.D. and **Yong Il Kim**, M.D.

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

A 56-year-old man received subtotal gastrectomy for an early gastric carcinoma type IIa+IIc with submucosal invasion. The tumor was made up of mixed papillo-tubular adenocarcinoma and solid carcinomatous portion, the latter comprising approximately four-fifths of the total tumor mass. The solid portion was confined within the submucosa and revealed a mixture of trabecular, compact and pelioid patterns of large polyhedral cells, resembling hepatocellular carcinoma of the liver(Edmondson-Steiner grade 2). Sinusoid-like vascular stroma of classical trabecular hepatocellular carcinoma intervened the tumor cell nests but was not associated with endothelial-cell lining. Immunohistochemical stainings with α-fetoprotein and α_1-antitrypsin gave a strong reactivity in those areas of hepatoid differentiation and in the adjacent minute portion of adenocarcinoma. The findings suggest that a portion of gastric carcinoma may transdifferentiate into cells with hepatoid features along the line of endodermal lineage.

Key Words: Hepatoid carcinoma, Early gastric carcinoma, Stomach, Transdifferentiation

머 리 말

간외 장기에 발생하는 원발성 암종의 일부가 조직학적으로 간세포암종을 닮고 있다는 사실은 Ishikura 등이 발표한 7예의 간세포 분화성 위 선암종 보고[1]를 전후하여 난소[2,3], 폐[4], 위[5,6] 및 췌[7]등에서 산발적으로 보고되어 왔으며, 간세포암종의 종양표지자로 잘 알려진 α-fetoprotein(AFP)이 이들의 혈청내 또는 조직내에서 증명되고 있다[1-7]. 그러나 지금까지 보고된 간세포암종성 분화를 보인 위암종 증례들은 모두 진행성 위선암종으로서 종양발생 초기단계부터 간세포성 분화를 보이는지 아니면 성장과정중의 경분화(transdifferentiation)또는 역분화(retrodifferentiation)인지에 대한 의문에 대해서는 충분한 정보를 제공해 주지 못하고 있다. 뿐만 아니라 본 종양의 병리학적 기준을 설정하기 위해서는 간세포암종의 조직성장 및 세포학적 특징의 다양성[8,9]을 검토하지 않고는 많은 증례를 놓칠 가능성이 있다. 저자들은 위암종의 일부가 간세포성 분화를 보인 조기위암 1예를 조직

접 수: 1991년 6월 10일, 게재승인: 1991년 7월 8일
주 소: 서울특별시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김 용 일

구축학적으로 검색하고 이들의 광학현미경적 및 면역조직화학적 소견을 조직분화 측면에서 검토하였다.

증 례 보 고

54세 남자가 6개월간 지속된 상복부 동통과 충만감을 주소로 입원하였다. 환자는 약 1년 반 동안 폐결핵 때문에 항결핵 치료를 정기적으로 받아 왔으나, 상복부 동통이 뒤따랐으며 항결핵제 투여에 따른 부작용으로 생각하여 이를 중단하고 제산제를 복용하였지만 효과는 없었다. 입원후 시행한 내시경적 검사 및 생검에서 분화가 나쁜 선암종이 위 체부에서 발견되었다. 복부 초음파 검사상 담석을 지닌 교착성 담낭이 관찰되었으나 간에서는 어떤 종류의 종양 결절도 발견되지 않았다. 동위원소를 이용한 골 주사로도 전이를 의심할 만한 곳은 없었다. 혈청검사상 암-태아항원(CEA)치는 20 ng/ml이었다. 흉부 단순촬영상 우측 상부 폐야에서 선상의 결절성 음영을 보였다. 세차례에 걸쳐 반복된 객담 결핵균 검사는 모두 음성이었다. 환자는 근치적 위 아전절제술, 위-공장 문합술, 비적출 및 담낭 적출술을 시행받았다. 수술소견상 복강내에서 종양성 파종, 유착, 직장책(rectal shelf) 등은 없었다. 위 주위의 소속 림프절은 종대되어 있었고, 담낭은 협착되어 있었다. 주위 및 원격 장기나 조직으로의 종양 전이는 육안적으로 발견되지 않았다. 수술전 혈청 AFP는 측정되지 않았다. 환자는 수술후 1년반이 지난 현재 생존해 있고, 추적 검사상 종양 재발을 발견할 수 없었다.

병리학적 소견

아전 절제된 위의 원위 및 중앙 체부 전벽에 걸쳐 7.8×6.5 cm 크기의, 약간 융기된 종양(조기위암 제 IIa형)이 발견되었고 외관상 회-담홍색을 보였다. 이 종양과 연속하여 근위 전정부의 후벽에 3.5 cm 크기의 IIa+IIc형 종괴가 있었으며 전술한 IIa형 종괴와 소만 선상에서 서로 연결되어 전체적으로는 한개의 불규칙성 난원형의 IIa+IIc형 조기위암을 만들고 있었다(Fig. 1a, b). 이들 종괴를 제외한 위점막 특히 전정부의 점막 표면은 현저한 위소구(area gastricae)상을 보였다. 절단면상 종괴는 점막하층으로 팽창형의

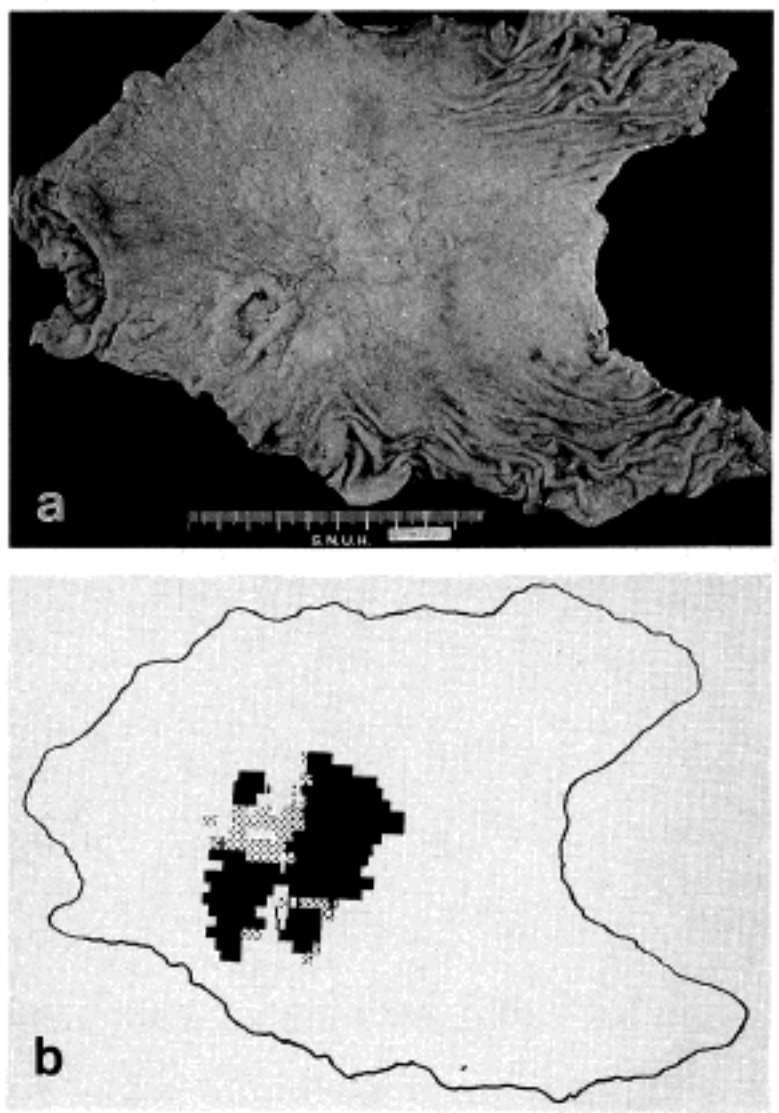

Fig. 1. a. Resected stomach showing a conglomerated early gastric carcinoma(IIa and small area of IIa+IIc). b. Histotopography of two distinct carcinomas. Tubular adenocarinoma (dotted area) is mixed with areas of hepatoid differentiation(solid black area).

형태로 침윤하였고 침윤연은 예리하고 내근층에 근접해 있었다. 현미경적으로 점막부의 암종은 주로 유두-선관형 선암종으로 이루어져 있었고, 종양세포는 입방형이면서 담-호산성인 세포질을 가지고 있었다. 점막하층에서는 두가지 유형의 종양을 보였는데, 점막의 선암종 부분이 점막고유층으로 연속 침윤한 부분과 팽창성 성장 형태를 보이는 결절형 부분으로 이루어져 있었다. 후자의 종양세포들은 대개 주상(trabecular) 또는 충실상(solid)으로 배열되어 있었고, 전자에서는 풍부한 유동상 맥관구조를 가지고 있었다(Fig. 2a, b). 이들 종양세포는 정상 간세포보다는 작고 다각형이며 호산성의 풍부한 과립성 세포질을 가지고 있었으며 핵은 둥글고 세포 중앙에 위치하고 있었다. 종양의 일부에서는 투명한 세포질과 뚜렷한 세포막을 보이는 종양

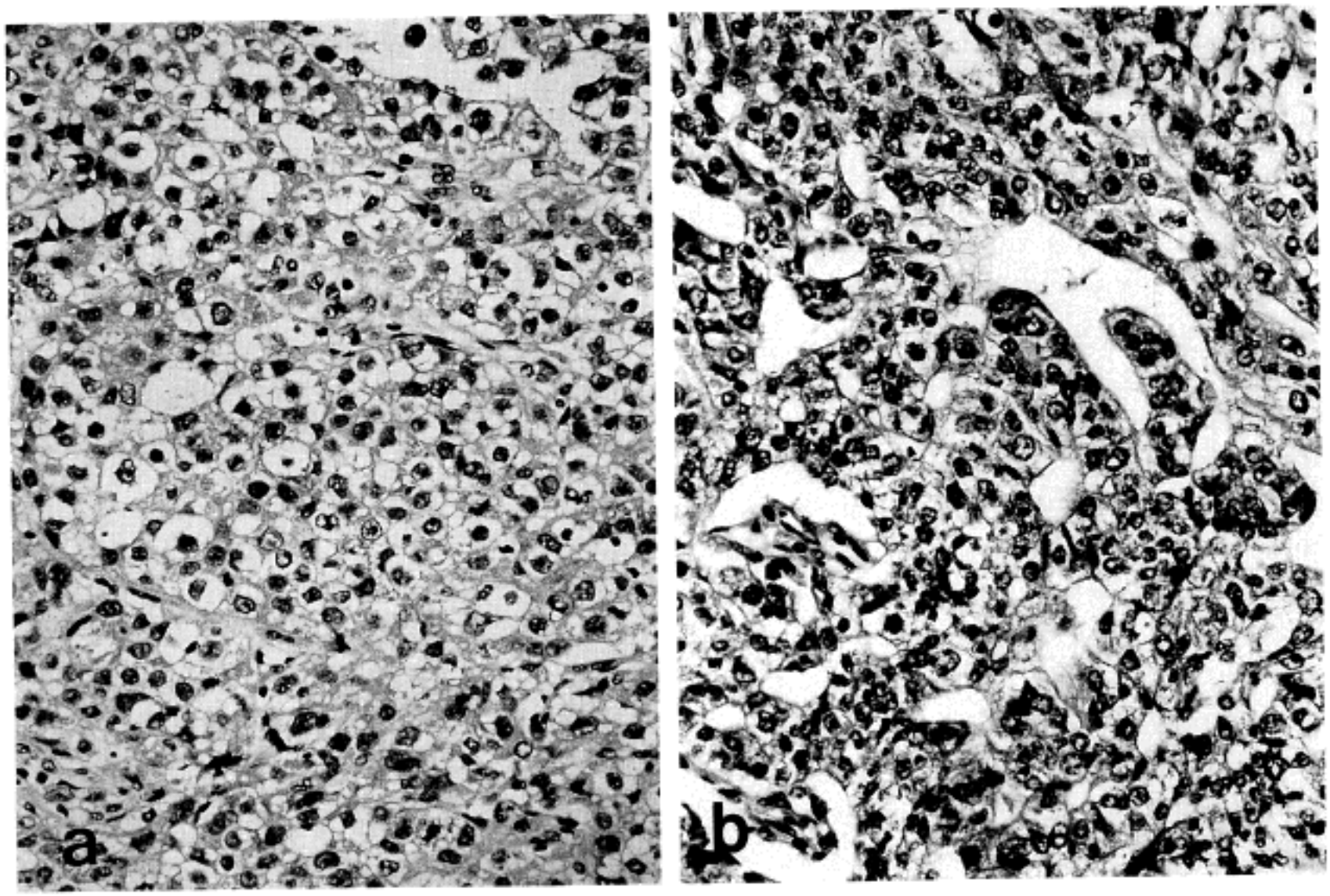

Fig. 2. Photomicrograph of the tumor featuring hepatoid differentiation. a. Tumor is made of solid nests, focally in trabecular pattern(right uppe corner), and indivisual cells reveal abundant, eosinophilic or clear cystoplasm with centrally located nuclei. b. hepatoid area reminiscent of hepatocellular carcinoma grade II. Tumor cells arrange in trabecular pattern with sinusoid-like vascular channels, but no endothelial lining is evident.

세포들(투명세포)의 군집도 산재성으로 관찰되었다. 혈관확장형(pelioid) 성장상을 보이는 부위도 혼재해 있었다. 그러나 이러한 유동상 맥관내벽에서는 내피세포가 관찰되지 않았다. 종종 periodic acid-Schiff (PAS)-양성이면서 효소처리에 저항성인 초자양 소적이 세포내 또는 세포 밖에서 관찰되었다(Fig. 3). 담즙 울체는 이 점막하층 결절형 부분의 전체종양에서 보였다. 이러한 간세포암종성 부위와 선암종 부위간의 경계는 부분적으로 불분명하면서 양쪽의 특성을 보이는 세포 집단들이 혼재해 있었다. 즉 점막하층으로 침윤한 선암종부에서 단층 세포로 배열된 일부 선관 구조가 점진적으로 중첩 배열 세포상을 보이는 구조로 연결되면서 내강이 없는 충실형의 세포집괴로 이행하고 있었다. 종양의 조직구축학적 분석을 통해서 간세포암종성 부분이 전체 종양부피의 4/5 정도를 차지하고 있었고 나머지는 선암종 부분으로 이루어져 있음이 확인되었다(Fig. 1b). 48개의 위주위 림프절중 6개에서 종양 전이가 발견되었고 대부분이 간세포암종성 특성을 보였다.

면역조직화학적 소견

Avidin-biotin-complex법을 이용하여 AFP, α_1-antitrypsin(AAT) 및 제VIII-관련인자에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 간세포암종성 부분의 개개 세포들은 AFP 및 AAT에 강양성을 보였다. AFP-양성 세포들은 세포질 전체에 걸쳐 미세한 과립상의 형태로 염색되거나 또는 세포질의 일부에서 다소 조잡스런 과립형태로 염색되었다(Fig. 4a). 선암종의 대부분은 이러한 면역염색에 음성이었으나, 선암종—간세포암종성 분화 경계부에서 AFP-양성 선암종 세

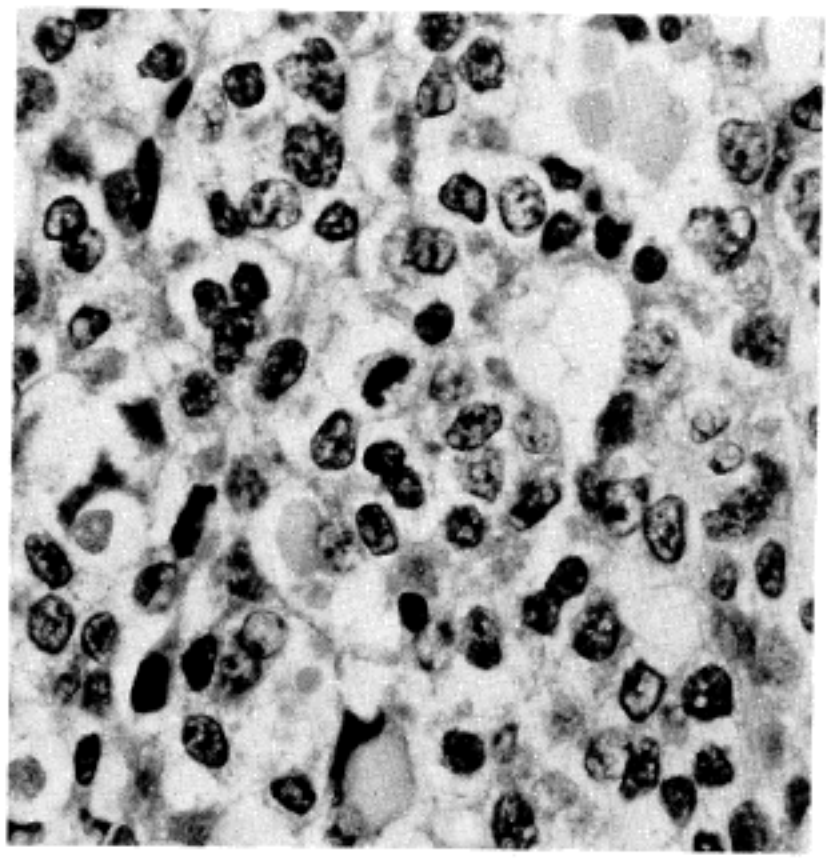

Fig. 3. Hepatoid area(grade III). Many intra- and extracellular hyaline globules are seen.

포들이 작은 덩어리로 관찰되었다(Fig. 4b). 주상 간세포암종성 분화부위의 유동상 백관구조에서 제 VIII-관련인자 양성 세포는 전혀 발견되지 않았다.

전자현미경적 검사

파라핀 포매조직을 이용하여 간세포암종성 분화를 보인 부위를 투과형 전자현미경으로 관찰하였다. 종양세포질내에서는 비교적 풍부한 조면내형질망(rough endoplasmic reticulum), 미토콘드리아 및 당원과립이 관찰되었으며 점액성 과립은 없었다. 미세융모성 담세관 구조가 시사되었으나 조직보관도가 나빠서 그 이상 확인하기는 어려웠다.

고 찰

간외 장기에서 발생하는 원발성 종양의 일부가 간세

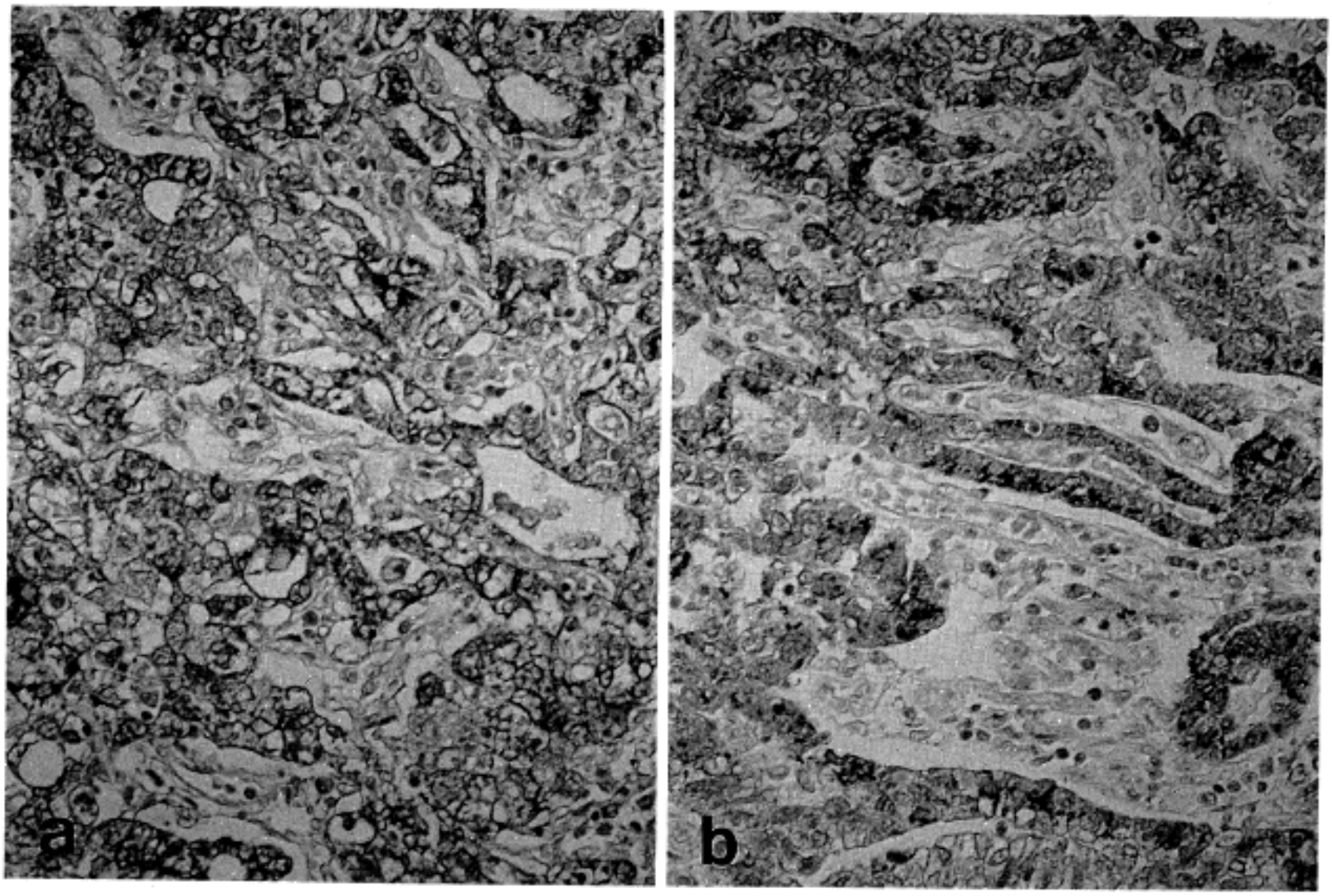

Fig. 4. Immunostain for α-fetoprotein. a. Strong positivity is demonstrated in the hepatoid areas(ABC). b. Similar α-fetoprotein-positive cells are intermixed within the tubular adenocarcinoma interfacing to the hepatoid area(ABC).

포암종성 분화를 보인다는 사실을 확인하기 위해서는 단순히 hematoxylin-eosin 염색상에서 조직학적으로 닮았다는 것만으로는 불충분하다. 간세포암종-특이 단클론성 항체가 있다면 가장 이상적이겠으나 아직까지 그러한 단세포항체는 개발되지 않고 있다. 따라서 특정종양의 간세포성 분화를 증명하기 위해서는 아래와 같이 최소한의 엄격한 기준이 적용되어야 한다고 생각된다. 즉 ① 간의 원발성 간세포암종의 전형적인 조직상과 유사성을 보이고, ② 간에 생긴 간세포암종의 전이가 아니라는 증거가 확실하며, ③ 조직학적으로 종양의 담즙 생성이 분명하거나, ④ 담즙생산이 없더라도 전자현미경적으로 담세관이나 간세포에서 보이는 미세구조상을 보이며, ⑤ 정상 또는 종양성 간세포의 산물 일부에 대해서 면역조직화학적으로 반응하는 근거가 있어야 한다는 등이다.

본 증례는 IIa+IIc형 조기위암으로서, 종양조직이 점막과 점막하층에 국한되어 있으나 암종의 소속 림프절 전이를 동반하고 있었다. 수술당시 또는 수술후 1년 반 동안의 경과 추적기간에도 간내 암종 발생이나 간으로의 종양전이의 근거가 없었다. 현미경적으로 본 증례에서 관찰된 종양은 두개의 뚜렷한 부분, 즉 유두-선관형의 선암종부와 주상 배열을 주로 하는 간세포암종 부분으로 이루어져 있었고, 후자는 저자들이 제창하는 최소한의 광학현미경적 및 면역조직화학적 기준을 모두 만족시키고 있다. 특히 담즙생산이 뚜렷하고 간세포암종의 특징적인 두가지 면역조직화학적 염색에 대해 양성을 보임으로써 간세포성 분화의 근거는 분명하였다. 또한 전자현미경적 검색을 통하여 담세관의 존재와 간세포암종 세포와 유사한 미세구조상을 확인함으로써 간세포암종성 분화를 뒷받침하고 있다. 다만 본 환자에서 수술전 AFP치를 측정하지 못하여 수술 전후의 AFP치의 차이를 확인할 수 없었다.

AFP, albumin, prealbumin, AAT, α_1-antichymotrypsin(AACT), ferritin, transferrin, 그리고 CEA등은 정상 또는 종양성 간세포에 의해서 생산된다[9~13]. 이중 AFP는 간세포암종의 약 60~70%에서 양성을 보이는 유용한 간세포암종 종양 표지자로서 위암종의 간세포암종성 분화부에서 면역조직화학적으로 또는 혈청내에서 그 존재를 증명해 보일 수 있다[1,5,6]. 그러나 AFP를 생산하지 않는 간세포암종이 적지 않기 때문에 AFP에 대한 음성 결과만으로는 간세포성 분화를 완전히 배제할 수는 없다. 간세포암종과 형태학적 유사성을 보이면서 면역조직화학적으로 AFP에 음성을 보이는 경우에는 정상 또는 종양성 간세포 기원의 다른 산물에 대한 면역조직화학적 염색 즉 AAT, AACT등을 통해서 그 분화를 뒷받침할 수 있다[9]. 본 증례에서 흥미로운 점은 면역조직화학적 검색을 통해 간세포암종성 부분(주상 또는 충실성 배열) 뿐만 아니라 이 부위와 인접한 선암종성 부분에서도 AFP 및 AAT에 대해 양성을 보였다.

이러한 간세포성 분화를 동반하는 선암종의 조직발생에 대해서는 아직까지 자세히 밝혀져 있지 않다. 간과 위는 둘다 태생학적으로 전장 기원장이기 때문에 위 선암종의 일부가 성장과정중에 간세포암종 분화를 하였을 것으로 추측할 수 있지만, 종양의 초발단계부터 간세포암종성 분화를 하는지 아니면 종양 성장과정중에 속발성으로 발현되는지에 대해서는 전혀 검토된 바 없다. 지금까지 보고된 위의 간양 선암종 증례는 모두 진행성 위암종이며, Ishikura의 7예 중에서도 5예는 Borrmann II형이었고 나머지 2예는 각각 Borrmann I형과 III형이었다[1]. 또한 5예에서는 간으로의 전이를 보였으나 이들 위선암종의 침윤깊이에 따른 조직학적 양상의 변화에 대한 기술은 없다. 본 증례와 같이 조기위암에서 점막하종양의 일부만이 간세포암종 분화를 보인다는 사실은 종양세포가 위점막의 미숙세포(primitive uncommitted cells)로 부터 시발하여[1] 통상적인 위선암종으로 분화해 나가는 한편, 다른 한쪽으로는 종양세포의 일부가 점막하층으로 침윤하면서 미시환경의 변화와 함께 간세포암종성 분화(내지 새로운 클론을 생성)를 하였을 가능성을 시사해 주고 있다. 이러한 추정은 저자들의 위 선암종에 대한 조직구축학적 분석에 대한 연구에서 위선암종 조직이 깊이 침투해 들어가면서 조직유형 및 분화정도가 점차 덜 분화된 형태로 변해 가는 경향을 보인다는 사실[14]로도 뒷받침될 수 있다. 즉 종양세포의 일부가 깊이 침윤하는 과정에서 타 내배엽성세포로의 경분화 또는 미숙세포로의 역분화과정을 거쳐 간세포성 분화(새로운 간세포암종성 분화클론을 만들었을 가능성)를 하는 것으로 보인다. 이상의 가정은 위암종 구성세포의 일부에서 보다 더 침윤성이 강하고 전이를 잘 하면서 동시에 간세포암종의 특징을 갖출 가능성을 내포한다

고 하였을 때 본 증례에서의 림프절 전이소가 대부분 간세포암종성인 점을 설명할 수 있다.

간에 발생하는 간세포암종, 특히 주형은 유동성 맥관계를 가지면서 내피세포의 배열을 특징으로 하지만[9] 이 특징은 저자들이 경험한 어떠한 간외 간세포암종 분화성 종양에서도 볼 수 없었고 문헌상 발표된 유사 증례에서도 확인할 수 없었다. 이는 간의 유동성 구조가 **septum transversum** 기원인 반면, 간외 간세포암종 분화성 종양에서는 **septum transversum** 기원의 간엽성분이 참여하지 않기 때문일 것으로 추정된다.

또한 간세포암종은 조직학적으로 매우 다양한 조직상을 보이며 성장양식으로는 주형 이외에도 위선형, 충실형, 경결형, 혈관확장형, 유두형 등이 있고, 세포학적으로도 전형적인 군 외에 거대(다형)세포군, 투명세포군, 방추세포군 등이 있을 뿐 아니라, 세포의 분화도도 많은 차이를 보이고 있음을 감안할 때[8,9], 위암종 조직을 주의 깊게 관찰한다면 간세포성 분화부위가 적지 않게 발견될 것으로 예상된다. 실제로 본 증례를 검색한 이후 저자들은 4예를 관찰할 수 있었으며 대부분은 주형이었으나 다른 조직형도 섞여 있었다. 그러나 이상 저자들의 관찰을 확인하기 위해서는 향후 증례의 축적에 의하여 재검정되어야 할 것이다

결 론

조직구축학적 방법을 통하여 점막하 침범-조기 위암종의 일부가 간세포암종성 분화를 보인 1예를 보고하고 이들의 광학현미경적 및 면역조직화학적 특성을 요약하였다. 증례는 56세 남자로서 절제위의 체부에서 IIa+IIc형 조기위암이 관찰되었고 점막부위 암종은 전부 유두-선관암종이었으나 점막하조직으로 침윤한 종양의 대부분은 주형, 충실형 및 유맥관형 간세포암종의 특성을 보였고 α-fetoprotein과 α_1-antitrypsin에 강양성을 보였다. 유동성 구조는 보였으나 내피세포배열은 관찰되지 않았다. 이상의 소견으로 미루어 위 암종에 수반되는 간세포암종성 분화는 점막하로의 침범과정에서 나타나는 동일 내배엽성 경분화임을 시사하며 내피계세포 참여가 없는 것이 전이성 간세포암종과 다른 점중의 하나로 사료되었다.

참 고 문 헌

1) Ishikura H, Kirimoto K, Sakamoto M, et al: *Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: An analysis of seven cases. Cancer 58: 119-126, 1986*

2) Ishikura H, Scully RE: *Hepatoid carcinoma of the ovary: A newly described tumor. Cancer 60: 2775-2784, 1987*

3) Prat J, Bhan AK, Dickersin GR, et al: *Hepatoid yolk sac tumor of the ovary(endodermal sinus tumor with hepatoid differentiation): A light microscopic, ultrastructural and immunohistochemical study of seven cases. Cancer 50: 2355-2368, 1982*

4) Ishikura H, Kanda M, Ito M, Nosaka K, Mizuno K: *Hepatoid adenocarcinoma: A distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma Virchows Archiv A Pathol Anat 417: 73-80, 1990*

5) Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al: *An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: A case report. Cancer 56: 840-848, 1985*

6) Kodama T, Kameya T, Hirota T, et al: *Production of alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analysis of 35 cases. Cancer 48: 1647-1655, 1981*

7) Kim YI, Lee SS: *Ductal carcinoma of the pancreas with hepatoid differentiation(Submitted).*

8) Peters RL: *Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peters RL(eds): Hepatocellular Carcinoma. New York, Wiley. 1976: 107-168*

9) Kojiro M: *Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG(eds): Neoplasms of the Liver. Tokyo, Springer-Verlag, 1987: 81-104*

10) Deugnier Y, Auffret P, Lehry D, Brissort P, Bourel M: *Marqueurs biologiques due carcinome hepatocellulaire. Gastroenterologie Clinique et Biologique 11: 255-263, 1987*

11) Anthony PP: *Liver tumous: an update. Anthony PP, MacSween RNM(eds): Recent Advances in Histopathology No. 14. Edingburgh, Churchill Livingstone, 1989: 185-203*

12) Thung SN, Gerber MA, Sarno E, et al: *Distribution of five antigens in hepatocellular carcinoma.*

Lab Invest 41: 101-105, 1979

13) Hirohashi S, Shimosato Y, Kameya T, et al: *Production of alpha-fetoprotein and normal serum proteins by xenotrasplanted human hepatomas in relation to their growth and morphology. Cancer Res 39: 1819-1828, 1979*

14) Kim YI, Kim CJ, Kim WH: *Histologic heterogeneity of gastric carcinomas by depth of tumor invasion. Histotopographic analysis of 400 resected stomach cancer. proceedings of the 8th Asia-Ocenanea Congress of Gastroenterology, 1988*