

용모상피암종성 및 간세포성 분화를 보이는 위의 선암종

- 1 증례 보고 -

서울대학교 의과대학 병리학교실, 일반외과학교실*

정경천 · 김우호 · 김용일 · 최국진*

Gastric Adenocarcinoma with Choriocarcinomatous and Hepatoid Differentiation: Report of a Case

Kyeong Cheon Jung, M.D., Woo Ho Kim, M.D., Yong Il Kim, M.D. and Kook Jin Choe, M.D.*

Department of Pathology and Surgery*, Seoul National University College of Medicine

Association of the hepatoid and choriocarcinomatous components in adenocarcinoma of the stomach is extremely unusual and raises a possibility of new approach to understand the histogenesis of gastric hepatoid adenocarcinoma. This paper describes a Borrmann type III adenocarcinoma of the stomach with both choriocarcinomatous and hepatoid components in composite tumor pattern in a 50-year-old man. Tubular arrangement of differentiated embryonal carcinoma was encountered in choriocarcinomatous and hepatoid areas, which showed strong immunoreactivity to β -HCG and AFP, respectively. The findings suggest that gastric adenocarcinoma may have a potential of differentiation toward embryonal carcinoma, from which both choriocarcinoma and hepatoid variant of gastric adenocarcinoma may develop by retrodifferentiation. (**Korean J Pathol 1994; 28: 409~413**)

Key Words: Stomach, Hepatoid adenocarcinoma, Choriocarcinoma, Retrodifferentiation

서 론

증 례

1. 임상소견 요약

간세포분화성 선암종은 조직학적으로 간의 간세포암종을 닮은 세포들로 구성되어 있고 alphafetoprotein(AFP) 생산을 특징으로 하는 선암종으로서 위, 췌 등에서 드물게 보고되어 있다^{1,2)}. 한편 위에서는 원발성 용모상피암종도 매우 드물게 발생하며 선암종으로부터 역분화에 의하여 발생하는 것으로 추정하고 있다³⁾. 저자들은 동일한 환자에서 이 두 종양 성분을 동시에 포함한 위암종 1예를 경험하여 간세포분화성 선암종의 발생기원을 이해하는데 새로운 가능성을 제시하는 것으로 생각되어 이를 보고하고자 한다.

50세된 남자가 두달 전부터 시작된 명치끝 통증을 주소로 내원하였다. 위내시경검사로 궤양-침윤성 위암종(Borrmann 제 3형)이 발견되었고 복부 초음파검사에서는 다발성 전이성 간 결절과 복수가 발견되어 고식적 위 부분절제술과 간의 췌기생검을 시행하였다. 수술중 검색된 간에는 외관상 작은 다발성 전이성 암종이 있었다. 술후 11일째 측정된 AFP와 β -human chorionic gonadotropin(β -HCG)은 각각 11,950 ng/ml, 116,500 mIU/ml로 크게 증가되어 있었고, 술후 25일째에는 각각 17,900 ng/ml, 141,400 mIU/ml까지 증가하였다. 화학요법을 실시하였으나 도중에 폐렴, 흉강 삼출, 늑막하 농양 등이 병발하여 중단하였고 술후 35일째 환자는 사망하였다.

접 수: 1993년 8월 9일, 게재승인: 1994년 4월 6일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-799
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일

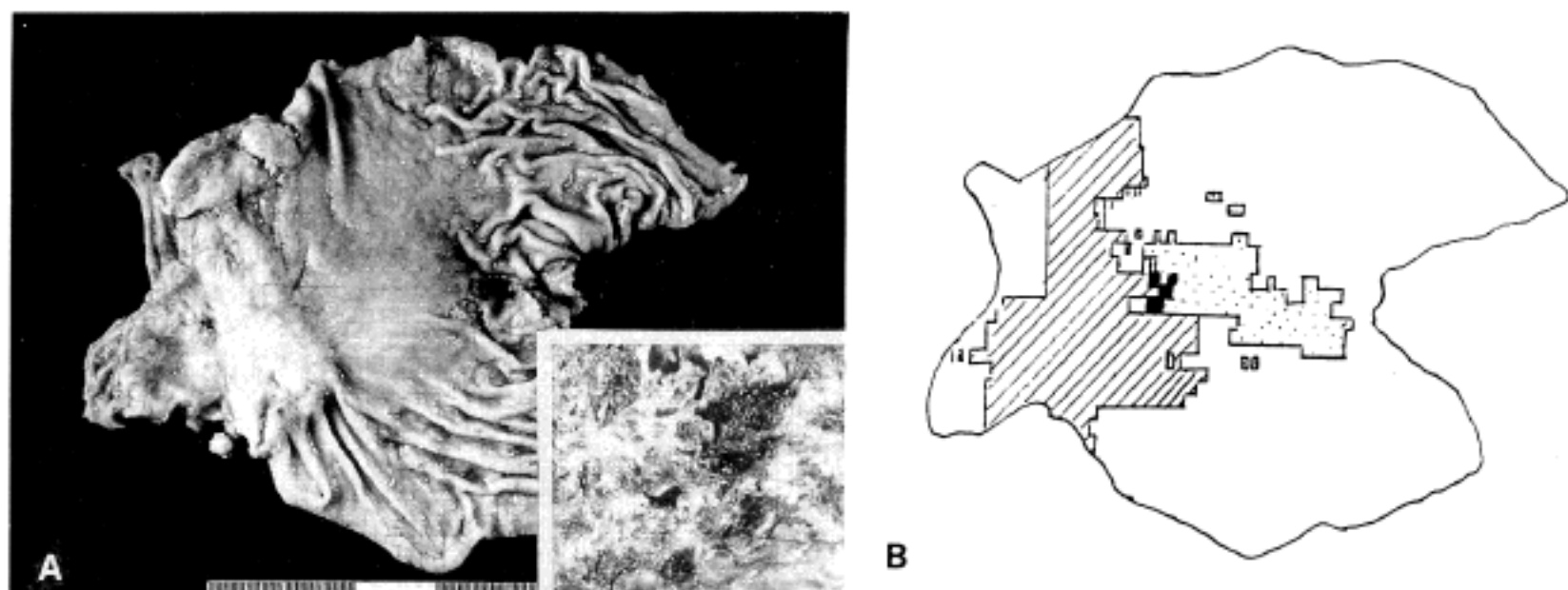


Fig. 1. A) An ulceroinfiltrative tumor, 5.5×5.1 cm, is located in the pyloric antrum. Another 3.0×2.9×1.9 cm-sized exogastric mass is separately noted in the serosal surface of body. Inset shows the cut surface of the latter hemorrhagic and necrotic mass. B) Histotopographic mapping discloses a relationship between the pyloric and body tumors (adenocarcinoma: oblique line, choriocarcinoma: dot). No direct emergence of tumors is found.

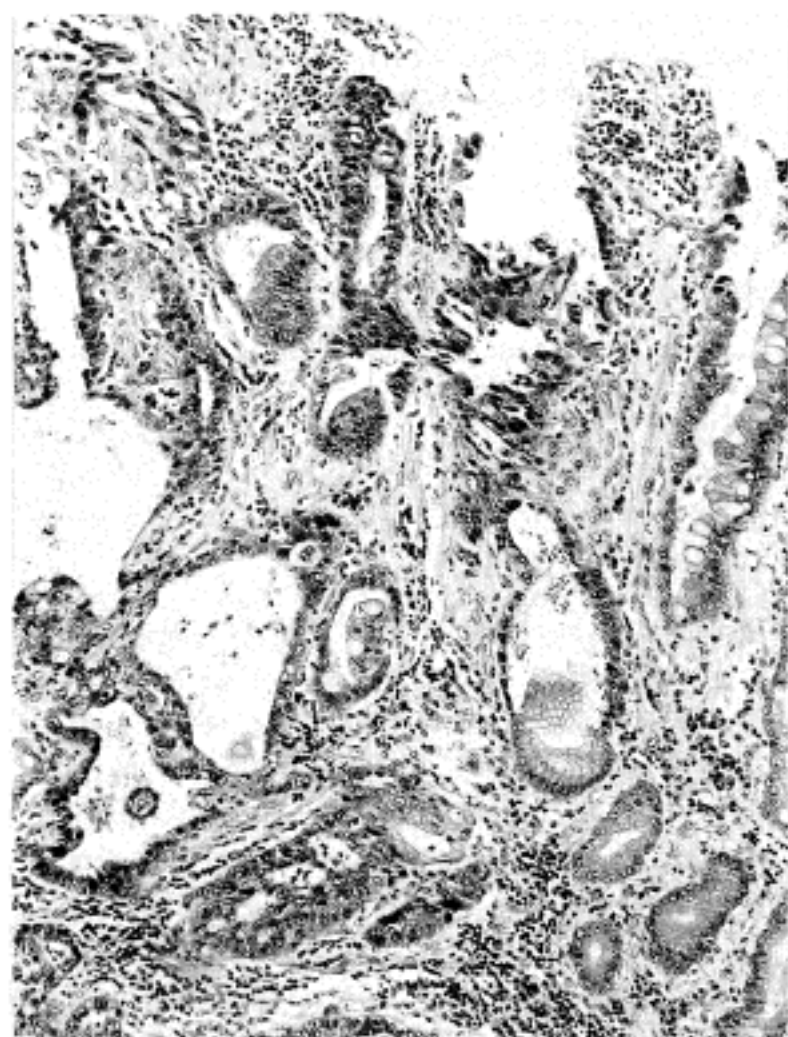


Fig. 2. Mucosa shows neoplastic proliferation of atypical glands and mucin secretion adjacent to foveolar epithelial cells.

2. 병리학적 소견

육안적으로 절제된 위의 유문동에 5.5×5.1 cm 크기의 진행성인 회백색의 궤양-침윤성 위암종이 있었다. 종양은 유문동의 전 둘레를 침범하고 있었고, 십이지장 기시부도 일부 침범하였다(Fig. 1a). 한편 위체부에는 7.5×7.1×3.2 cm 크기의 별도의 종괴가 장막측으로 돌출되어 있었는데 이 종괴의 단면은 짙은 적갈색을 띠며 심한 출혈과 괴사를 보였다(Fig. 1a inset, 1b). 간 생검 조직은 2.3×1.5×0.8 cm 크기의 작은 조직이었다.

광학현미경적으로 유문부 종양은 점막에서 시작하여 장막하층까지 침윤하는 중증도의 분화를 보이는 선암종으로서 주로 유두상 배열을 보였다(Fig. 2). 많은 부위에서 종양세포들은 크고 다각형인 세포질과 핵 아래 공포들을 가지고 있었고 일부에서는 종양세포들이 세포질내 미세낭을 형성하였으며 구조적으로는 혈관성 중심축을 가진 진성 유두상 돌기로 되어 있어서 부분적으로 성인형의 배아성 암종과 매우 닮았다(Fig. 3). 또한 유문동 부위에서는 종양세포들이 주상 배열(trabecular arrangement)을 보였는데 구성세포는 호산성 혹은 투명한 세포질을 가진 다각형의 세포들이었고 섬유주 혹은 끈 모양으로 배열되어 있었으며, 세포질내 혹은 세포질 외에 다수의 유리질 소체들(hyaline globules)이 관찰되었다. 많은 세포가 다형성이었고 유사분열도 다수 관찰되었다(Fig. 4). PAS 염색상 세포질은 디아스타제(diastase) 처리 후 PAS 양성반응을 보였고, 유리질 소체는 디아스타제 저항성

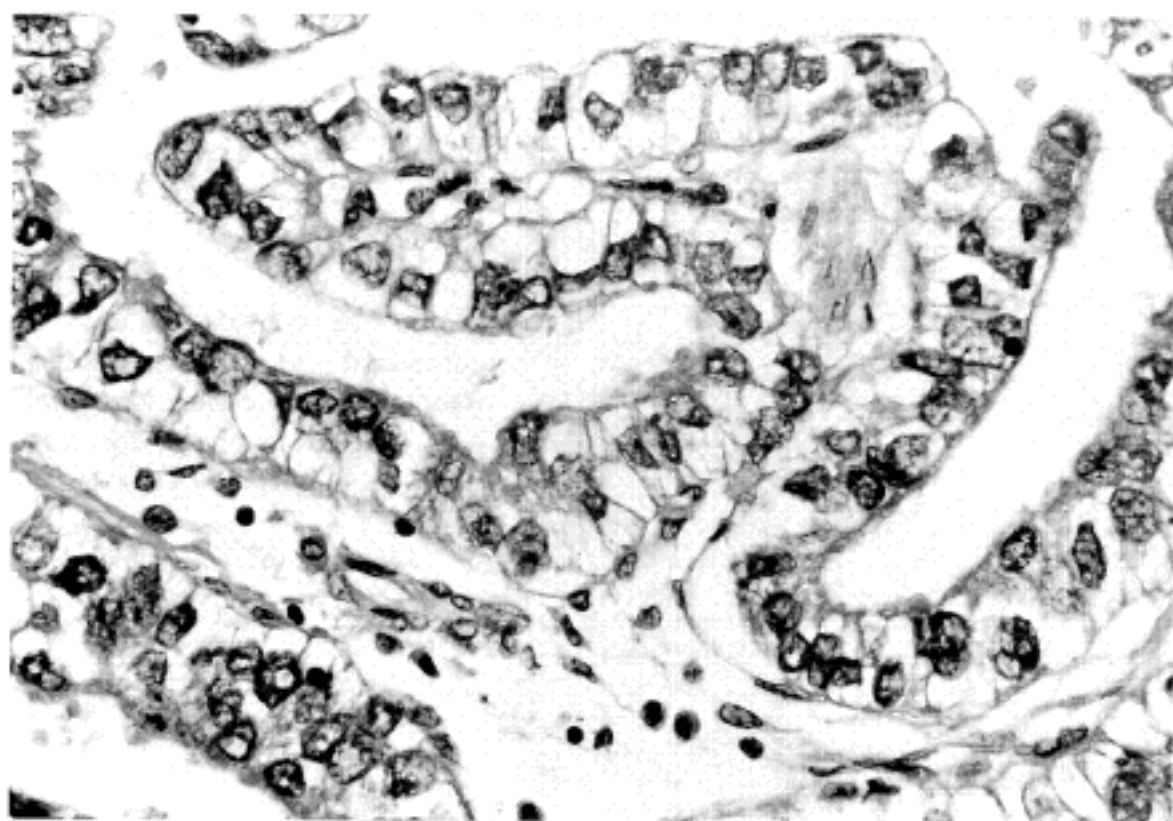


Fig. 3. The tumor in the pyloric region is mainly composed of papillary adenocarcinoma with non-mucinous subnuclear vacuolization suggesting embryonal carcinomatous differentiation.

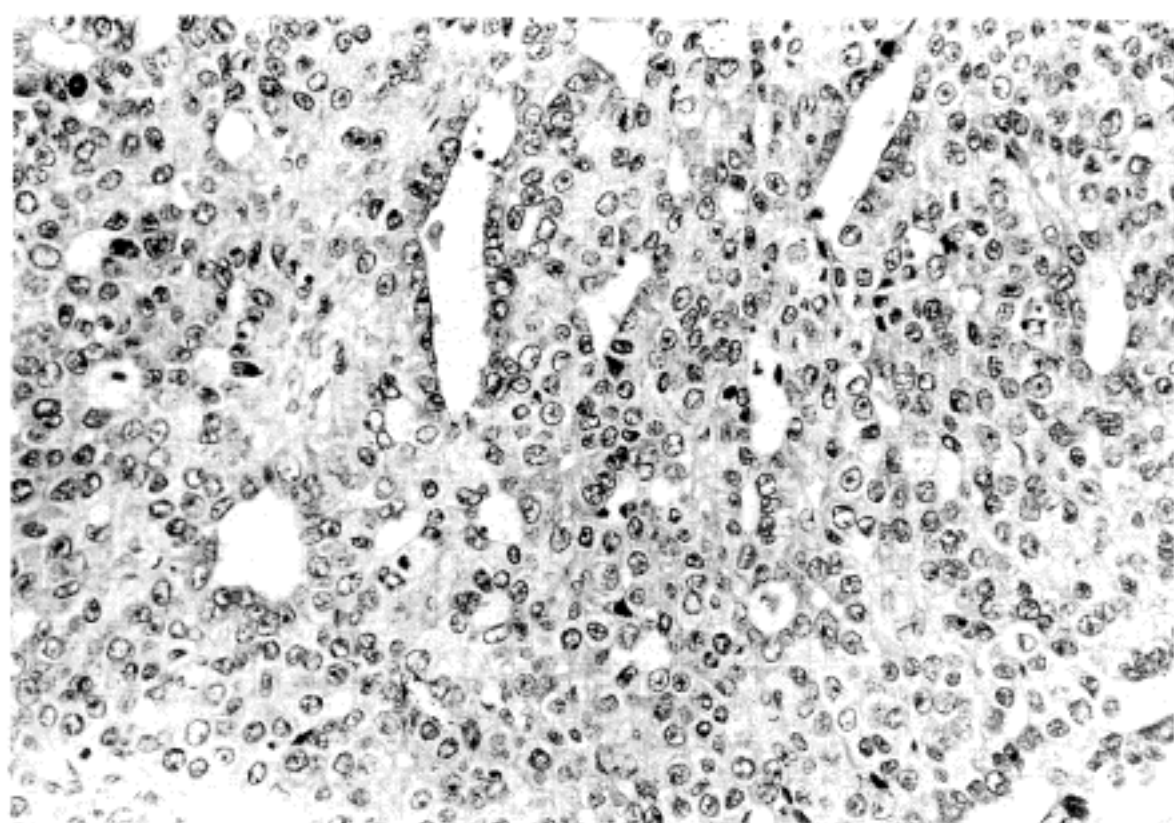


Fig. 4. The hepatoid areas are composed of large polygonal cells in sheet. The cells are clear and eosinophilic, and they arrange in trabecular or cord-like pattern.

의 PAS 양성 물질이었다.

한편 체부에 있는 종괴는 투명한 핵을 가진 다각형이고 세포경계가 분명한 세포성 영양모세포들과, 크고 여러 개의 불규칙하고 짙은 핵을 가지며 세포경계가 불분명한 합포체성 영양모세포들로 이루어져 있었고, 여러 군데에서 심한 괴사와 출혈을 동반하여 전형적인 용모상피암종의 조직상을 보였다(Fig. 5). 이 종양과 위문부의 선암종이 밀접하게 부착되어 있었으나 이들 간의 직접적인 이행은 발견되지 않았다.

43개의 위 주위 림프절 중 7개에서 전이소가 관찰

되었는데 모두 다각형의 풍부한 세포질을 가진 간세포 분화성 선암종세포들이었으며 간에서는 전이성 용모상피암종의 소견이 관찰되었다.

면역조직화학적으로 위의 선암종성 병변 특히 간세포 분화성 선암종부는 AFP, CEA, α -1-antitrypsin 과 α -1-antichymotrypsin에 선택적으로 양성이었다. 용모상피암종 세포는 β -HCG에만 선택적으로 양성이었다. 간세포분화성 선암종 부위는 β -HCG에 음성이었다고, 유리질 소체는 AFP, CEA 및 β -HCG 모두에 음성이었다.

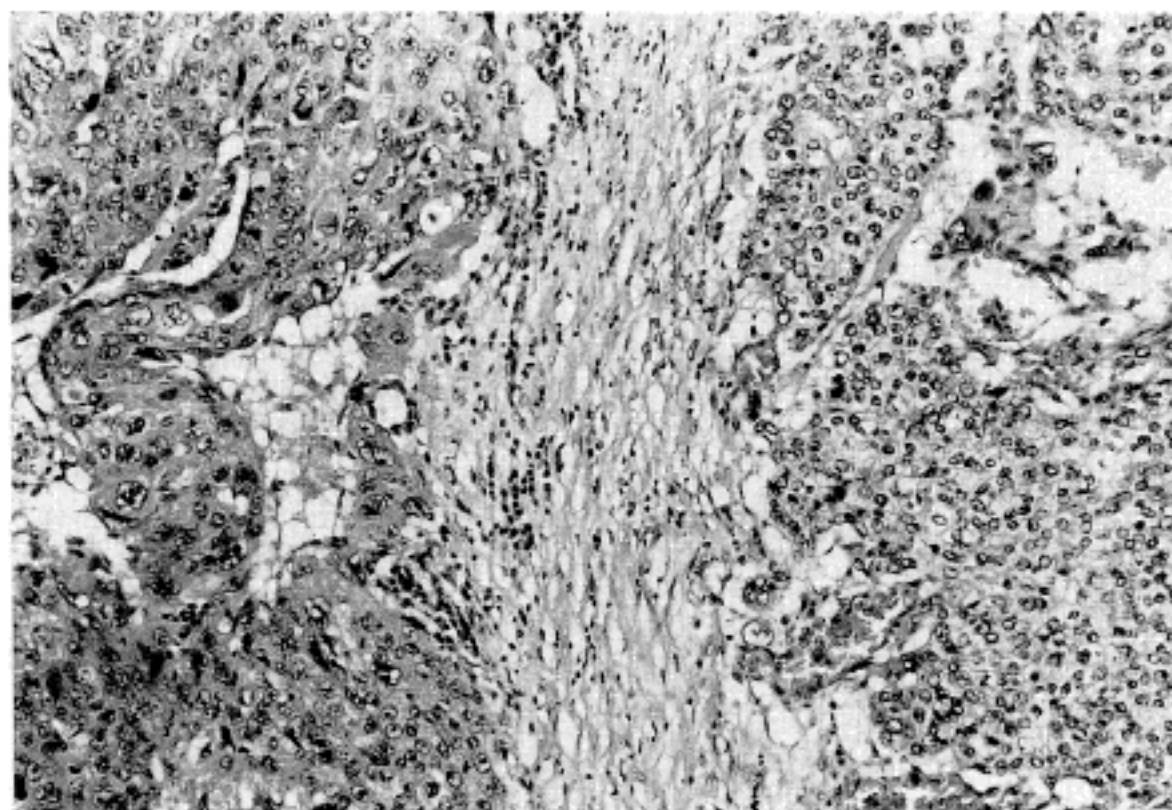


Fig 5. The exogastric mass is composed of both cytotrophoblasts with clear cytoplasm and distinct cell border and multinucleated syncytiotrophoblasts.

고 찰

위에서도 용모상피암종 등 원발성 생식세포계 종양(germ cell tumor)이 생길 수 있다는 사실이 1905년 Davidsohn 등에 의하여 처음으로 보고되었다³⁾. 그 이후 지금까지 십수예의 위 용모상피암종이 주로 선암종에 동반되거나 단독으로 발생하고 있다³⁾. 그리고 그 이외에도 내배엽종 종양과 혼합된 용모상피암종⁴⁾, 배아성 암종과 혼합된 용모상피암종⁵⁾ 그리고 원발성 내배엽종 종양⁶⁾ 등이 각각 1예씩 영문문헌에 보고되어 있다. 국내에서도 위의 접촉형 용모상피암종-내배엽종 종양 1예가 보고되어 있다⁵⁾. 한편 위의 원발성 기형종도 수예가 보고되어 있으나 이들이 주로 영아나 유아에서 단독으로 발생하는 점으로 미루어 위의 생식세포계 종양과는 그 발생기원이 다를 것으로 이해되고 있다.

그 동안 위의 용모상피암종의 발생기원에 대해서는 많은 논란이 있었으나 지금은 일반적으로 Pick가 제시한 바와 같이 선암종조직으로 부터의 역분화설(retrodifferentiation)이 받아들여지고 있다³⁾. 그 근거로는 ① 원발성 용모상피암종의 71%가 선암종에 동반되어 있고, ② 이들 환자의 평균 발생연령이 56세, 남녀비가 56:44로 선암종의 발생양상과 비슷하며, ③ 또한 위 선암종의 발생율이 높은 지역 특히 일본 동지에서 많이 보고되어 있다는 점 등이다.

간세포분화성 선암종은 1970년에 Bourreille가 위에서 AFP를 분비하는 선암종을 보고한 이래 주로 위에서 보고되었으나⁶⁾, 폐²⁾, 신⁷⁾, 췌⁷⁾, 및 방광⁸⁾ 등에서

도 드물게 보고되었으며, Ishikura 등은 난소에 생긴 간세포분화성 암종을 보고하면서 이 종양에 대한 병리학적인 특성을 강조한 바가 있다⁹⁾. 간세포분화성 선암종은 분화정도에 따라 다각형의 세포나 커다란 핵을 가지는 부정형의 세포들이 주상, 수질상 혹은 선관상 배열을 보이는 것을 특징으로 하는데, 세포질은 호산성이거나 투명하고 풍부하며 세포질내 혹은 세포질 밖에서 다수의 유리질소체가 발견되기도 한다. 이 부위에서 담즙생산은 극히 예외적이다. 또한 이들 환자의 종양세포에서 흔히 AFP를 증명할 수 있고 현미경적으로 간세포암종을 닮았다는 사실에 근거하여 이를 간의 선암종에서 기원하는 간세포분화성 선암종이라 호칭하였다¹⁾. 그러나 AFP를 생산하고 조직학적으로 간세포암종을 닮은 선암종을 모두 간세포성 분화로 기술하는데 대해서 여러 반론이 제기되었는데 그중 간세포분화성 선암종의 일부는 현미경적으로 오히려 내배엽종 종양이나 배아성 암종을 닮았으며 유리질소체는 두가지 모두에서 나타날 수 있다는 사실이다²⁾. 그리고 종양세포에서 생성되는 AFP가 Concanavalin-A에 대해서 강한 흡착성을 보여 간세포암종에 특이적인 것으로 알려져 있으나, 일부의 간세포분화성 선암종에서는 오히려 그 흡착성이 약하며 광학현미경적으로도 생식세포계 기원을 시사하고 있다¹⁰⁾. 또한, 생식세포계 분화 종양종의 많은 경우에 간세포성 분화를 보일 수 있는데, 특히 내배엽종종양과 배아성 암종의 각각 48%와 11%에서 간세포성 분화부를 동반하고 있다^{11,12)}.

한편 강 등¹³⁾은 간세포분화성 조기위암을 조직학적으로 구축하여 점막내 선암종이 점막하로 침윤하면서 간세포성 분화를 보이는 점을 들어 종양세포의 일부가

깊이 침윤하는 과정에서 미성숙세포로 역분화하여 간세포성 분화를 보일 가능성을 제시하였다.

본 증례는 위의 선암종에 용모상피암종, 배아성 암종 및 간세포분화성 성분 모두를 동반한 점이 특이하며 그 조직기원을 설명하는 데는 다음의 두가지 가능성을 고려할 수 있다. 첫째는 위의 선암종이 부분적으로 미분화상을 보이면서 한편으로는 간세포성 분화를 보이고 다른 한편으로는 배아성 종양, 혹은 용모상피암종 등의 생식세포 종양으로 발생할 가능성이 있다. 둘째는 선암종이 역분화하여 용모상피암종 및 배아성 암종 등의 생식세포계 암종이 발생하고, 여기에서 간세포성 분화 방향으로 증식할 가능성을 고려할 수 있다. 형태학적 관찰만으로 두 가지 가능성중 어느 하나가 우세하게 작용하는 지는 입증할 수 없다. 그러나 본 증례에서 배아성 암종 및 간세포분화성 성분이 혼재하고 있고 저자들이 시행한 14예의 간세포성 선암종에 대한 연구에서 2/3이상의 증례가 배아성 암종 부위를 동반하고 있어서 적어도 생식세포계 종양의 일부분이 간세포성 분화를 보일 가능성을 뒷받침하고 있으며¹⁴⁾ 이를 증명하기 위해서는 종양세포 배양 등의 추후 연구가 필요하다.

위의 간세포분화성 선암종은 일반적으로 위 선암종에 비해서 예후가 나쁘다. 위에서 기술한 14예에 대한 병리학적 검색에서도 림프절내 전이성 병변과 위벽내 림프관내 종양 색전이 모두 간세포분화성 선암종 성분인 점이 이를 반영한다. 또한, 간세포분화성 선암종은 화학요법에 대한 효과도 일반 선암종과는 다른 것으로 보고되어 있어서¹⁵⁾ 이 종양에 대한 임상적 관심이 특히 강조되고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, Aizawa M. *Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. Cancer* 1986; 58: 119-26.
- 2) 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]* 1990; 417: 73-80.
- 3) Krulewski T, Cohen LB. *Choriocarcinoma of the stomach: pathogenesis and clinical characteristics. Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1172-5.
- 4) Garcia RL, Ghali VS. *Gastric choriocarcinoma and yolk sac tumor in a man: observations about its possible origin. Hum Pathol* 1985; 16: 955-6.
- 5) 김은경, 홍은경, 이광수, 이중달. 위의 접촉형 용모암종과 내배엽동 종양. *대한병리학회지* 1992; 26: 405-10.
- 6) Kudama T, Kameya T, Hirota T, Shimosato Y, Ohkura H, Mukojima T, Kitaoka H. *Production of alpha-fetoprotein, normal serum protein, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases. Cancer* 1981; 48: 1647-55.
- 7) Ishikura H, Ishiguro T, Enatsu C, Fuji H, Kakuta Y, Kanda M, Yoshiki T. *Hepatoid adenocarcinoma of the renal pelvis producing alpha-fetoprotein of hepatic type and bile pigment. Cancer* 1991; 67: 3051-6.
- 8) Lertprasertsuke N, Tsutsumi Y. *Alpha-fetoprotein-producing urachal adenocarcinoma. Acta Pathol Jpn* 1991; 41: 318-26.
- 9) Ishikura H, Scully RE. *Hepatoid carcinoma of the ovary. A newly described tumor. Cancer* 1987; 60: 2775-84.
- 10) Ooi A, Nakanishi I, Sakamoto N, Tsukada Y, Takahashi Y, Minamoto T, Mai M. *Alpha-fetoprotein(AFP)-producing gastric carcinoma. Cancer* 1990; 65: 1741-7.
- 11) Nakashima N, Fukatsu T, Nagasaka T, Sobue M, Takeuchi J. *The frequency and histology of hepatic tissue in germ cell tumors. Am J Surg Pathol* 1987; 11: 682-92.
- 12) Prat J, Bhan AK, Dickersin GR, Robboy SJ, Scully RE. *Hepatoid yolk sac tumor of the ovary (endodermal sinus tumor with hepatoid differentiation). A light microscopic, ultrastructural and immunohistochemical study of seven cases. Cancer* 1982; 50: 2355-68.
- 13) 강경훈, 김종재, 김용일. 간세포 분화성 조기위암-1에 대한 조직구축학적 분석. *대한병리학회지* 1991; 25: 594-600.
- 14) 강경훈, 김우호, 김용일. 조직학적으로 간세포성 분화를 보이는 선암종-14예에 대한 병리학적 분석 및 비간세포성 위선암종과의 비교-대한병리학회 1994(인쇄중)
- 15) Chang YC, Nagasue N, Kohno H, Ohiwa K, Yamanoi A, Nakamura T. *Xenotransplantation of alpha-fetoprotein-producing gastric cancers into nude mice. Cancer* 1992; 69: 872-7.