

## 위의 간세포암종 분화성 선암종

-14예에 대한 병리학적 분석-

서울대학교 의과대학 병리학교실

강 경 훈 · 김 용 일

### Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach

- A Pathologic Analysis of 14 cases -

Gyeong Hoon Kang, M.D. and Yong Il Kim, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Hepatoid adenocarcinoma of the stomach has been designated to a primary gastric adenocarcinoma with minimum criteria of elevated serum  $\alpha$ -fetoprotein and its histological resemblance to neoplastic liver cells. Of the 1,500 consecutive cases of surgically resected gastric carcinomas during a period of 4 years, we retrieved 14 cases of adenocarcinoma which met the histologic features of hepatoid growth and compared them histologically with 400 consecutive cases of non-hepatoid gastric adenocarcinomas. The patient's age ranged from 32 to 80 years (non-hepatoid group: 25 to 81 years) and their male to female ratio was 3.7:1 (non-hepatoid group: 1.8:1). Grossly, five case were Borrmann type II and another five cases type III. All three cases of early gastric carcinomas were the submucosal type IIc. The remaining one was an advanced gastric carcinoma mimicking early gastric carcinoma. Microscopically, the hepatoid portions varied in growing patterns and arranged in either compact, trabecular or pseudoglandular pattern and gave an immunoreactivity to  $\alpha$ -fetoprotein and  $\alpha$ -1-antichymotrypsin. Regardless of the tumor stage, the hepatoid areas were located in the deeper portion of the tumor mass and grew in an expanding/nodular pattern. The associated adenocarcinomatous areas were mostly papillotubular, moderately to well differentiated, and frequently revealed clear PAS-negative cytoplasm reminiscent of the differentiated embryonal carcinoma. Tumor emboli and nodal metastasis were the frequent associations. We assume that the hepatoid adenocarcinoma may develop from gastric adenocarcinoma through embryonal carcinomatous growth. (**Korean J Pathol 1994; 28: 620~628**)

**Key Words:** Hepatoid adenocarcinoma, Gastric carcinoma, Stomach, Hepatocellular differentiation

### 서 론

간세포암종성 분화를 보이는 위의 선암종 또는 소위

접 수: 1994년 3월 2일, 게재승인: 1994년 6월 3일  
 주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-744  
 서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일

\*본 연구에 소요된 경비의 일부는 1993년도 서울대학교 병원 임상연구비에 의하여 충당되었음.

간양 선암종(hepatoid adenocarcinoma)은 1985년 Ishikura 등<sup>1)</sup>에 의하여 처음으로 명명된 위암종의 독립된 유형으로서, 조직학적으로 동일 암종내에 선암종 부분과 분명한 간세포암종성 분화를 보이는 부분을 공유하나 두가지 모두 위점막에서 기원한다<sup>2)</sup>. 그 동안의 보고를 바탕으로 이 종양은 높은 혈청  $\alpha$ -fetoprotein (AFP)치<sup>3-4)</sup>, 70% 이상의 높은 간 전이율<sup>2,5,6)</sup>, 및 나쁜 예후<sup>5,6)</sup>등으로 알려져 있다. 그러나 우리나라와 같이 위암종이 많이 발생하는 지역에서 이 유형의 빈도가 어느 정도인지에 대해서는 전혀 알려진 바 없고 산

발적인 증례보고만 참조할 수 있을 뿐이다<sup>7,8</sup>. 실제로 대부분의 연구에서는 이 종양의 기준을 AFP 생성을 전제로 하고 있으나 AFP 생성은 원발성 간세포암종의 65% 전후에서만 관찰된다는 점을 고려할 때, 혈청 내 AFP치의 상승이 간세포분화성 위선암종의 필수기준이 될 수는 없을 것이다. 더욱이 이 종양이 어떤 육안적 및 현미경적 유형을 보이는지, 그리고 수반되는 위 선암종에 어떤 특성이 발현되는지에 대해서는 문헌상 전혀 검토되어 있지 않고, 나아가서 이러한 다양한 조직상에 대한 인식결여가 이 종양의 발생빈도를 과소 추정하는 요인이 되고 있다. 뿐만 아니라 우리나라 임상 의사들은 일반적으로 이 종양에 대한 인식이 부족하여 위암 수술전에 혈중 AFP 측정을 하고 있지 않기 때문에 이 종양의 수술전 진단율이 매우 낮고 또 AFP가 예후 추정인자로서 이용되고 있지 않다.

저자들은 위의 선암종중 종양의 일부가 간세포로 분화하는 상대적 빈도를 조사하고 그동안 축적된 증례들의 병리학적 분석을 통하여 이 종양의 병리학적 특성을 검색하였다.

### 재료 및 방법

1988년부터 1991년의 기간동안 서울대학교병원 병리과에서 검색된 위 선암종 1,500예중에서, 광학현미경적으로 원발성 간세포암종의 조직상을 보이면서 면역조직화학적으로 AFP 및  $\alpha$ -1-antichymotrypsin(AACT) 염색에 양성을 보이는 분명한 간세포암종성 부위를 내포하고 있는 위 선암종 14예를 대상으로 하였다. 대부분의 증례는 수술후 병리학적 검색과정에서 간세포분화성 위선암종의 조직상이 발견되었기 때문에 수술 전후 별도의 혈청내 AFP치가 측정되지 않았다. 위암의 육안적 분류는 진행성 위암종인 경우 Borrmann분류를 적용하였고, 조기위암인 경우에는 일본 위장관내시경학회의 분류를 따랐다. 이 종양의 병리학적 특성을 알기 위하여 1989년도에 절제되고 저자들이 별도로 면밀히 검색한 연속 400예의 위 선암종을 대조군으로 설정하여 비교하였고 이들의 육안적 분류도 같은 방법을 적용하였다. 이들에 대해서 원래 진단의 확인을 위하여 육안적 및 광학현미경적 소견을 재검색하여 종양의 위치, 침윤정도, 분화정도, 종양세포유형을 조사하였으나 본래의 진단과 차이가 없었고, 간세포분화성 위선암종에 대해서는 별도로 원발성 간세포암종에서 나타나는 현미경적 소견들에 대하여 조사하였다.

적출된 위는 통상적인 방법에 따라 10%중성 포르마린에 고정하고 우리나라의 위암 취급규정에 따라 분류하였으며, 조직편을 채취한 후 통상적인 표본제작방법에 따라 파라핀에 포매하고 박절하였으며 hematoxylin-eosin 및 periodic acid-Schiff(PAS)염색을 시행하였다. 조기위암 증례에 대해서는 저자들이 개발한

개량조직구축법에 따라 표본을 제작하였다. 간세포성 분화를 보인 14예의 간세포분화성 위선암종 병변에 대해서는 구체적인 조직학적 유형을 정하기 위하여 세계보건기구, 일본 간암연구회<sup>9</sup> 및 Peters<sup>10</sup>의 분류를 바탕으로 개발한 저자들의 분류를 사용하여 성장양식, 세포학적 특성, 세포분화도 등 세가지를 중점 조사하였다.

이들에 대한 면역조직화학적 검색을 위해서는 간세포암종성 분화를 보이는 파라핀 블록 1~2개를 선택하고 이들의 파라핀포매 조직을 사용하여 avidin-biotin complex방법에 따라 면역조직화학염색을 시행하였다. 이때 사용된 일차 항체는 anti-AFP(Dakopatts, Denmark), AACT(Biogenex, USA), anti-human chorionic gonadotropin( $\beta$ -HCG; Dakopatts, Denmark)이었다.

## 결 과

### 1. 임상적 및 육안적 소견

14예에 대한 주요 임상 및 육안적 소견은 Table 1에 요약하였다. 간세포분화성 위선암종군(간세포분화군으로 약칭함) 환자의 연령분포는 32세에서 80세까지이었고 중간 연령은 55세였다. 이들의 연령은 대조군으로 설정한 400예의 위선암종에 비해서 비교적 고연령이었으나 위암종 호발 연령군의 측면에서 볼 때 큰 차이가 없었다. 14명의 연구 대상자중 11명은 남자였고, 3명만이 여자였으나(남녀비; 37:1), 대조군에서는 남녀비가 1.8:1이었다. 14예중 11예가 진행성 위암이었고 이중 Borrmann II형 및 III형이 각각 5예이었으며 나머지 1예는 종양의 대부분이 조기위암이었으나 미소부위에서 장막하 부위까지 침범한 진행성 암종이었다. 3예는 조기위암(IIa+IIc, IIc, IIc+III형이 각 1예)으로서 모두 점막하층형이었다. 진행성 위암인 경우 대조군에서 Borrmann III형이 II형에 비해 2.5:1 정도로 우세하게 나타난데 비해, 간세포분화군의 경우 1:1로서 Borrmann II형과 III형이 대등한 빈도로 나타났다. 종괴의 위치는 14예중 8예가 전정부, 4예가 전정부와 체부 하단, 그리고 2예는 체부로서 대조군과 큰 차이를 보이지 않았다.

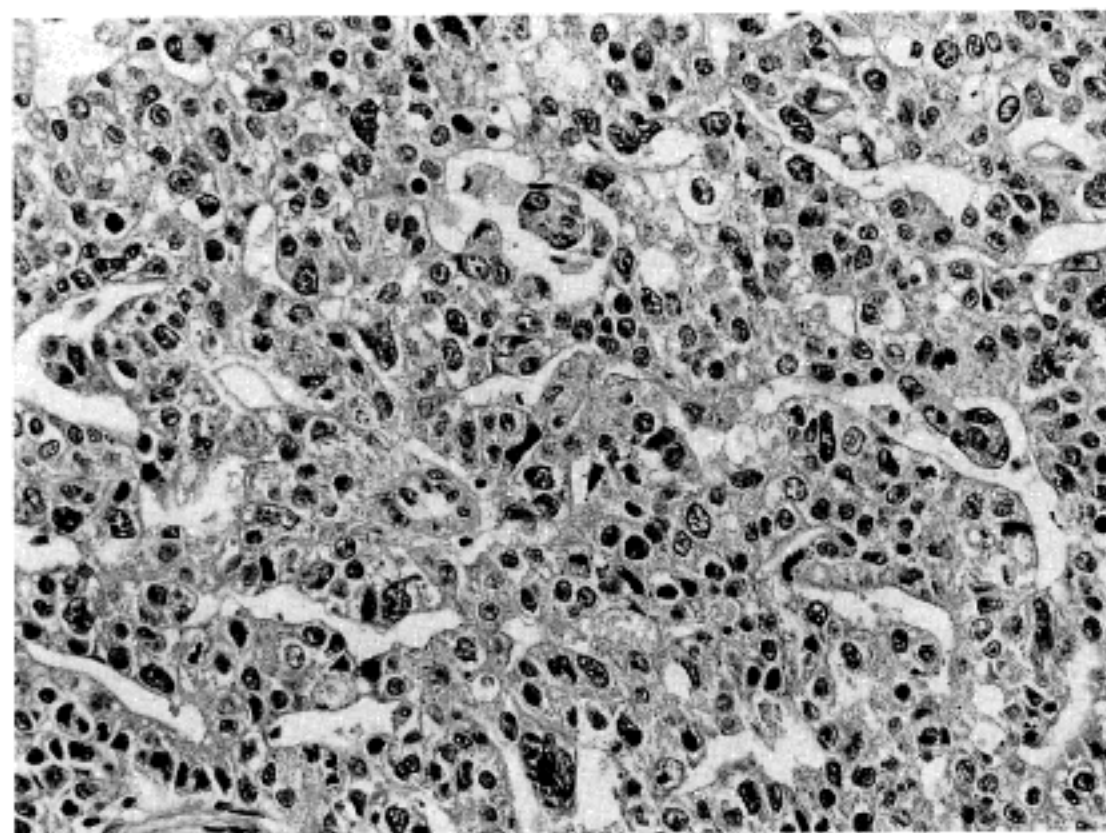
### 2. 조직학적 소견

14예의 종양은 모두 선암종 부위와 간세포암종성 부위로 이루어져 있었다. 간세포성 분화부의 점유면적 비율은 증례마다 다양하여 현미경적 크기로부터 전면적의 3/5에 이르렀으며 대개 단일 병소로 출현하였다. 육안적으로 두 부위가 뚜렷이 구분된 예는 1예도 없었다. 현미경적으로 간세포암종성 분화부는 대개 결절성 또는 팽창형의 성장형태를 보였고 세포들이 주형(trabecular type, Fig. 1) 또는 충실형(solid type, Fig.

**Table 1.** General pathologic findings of 14 cases of hepatoid adenocarcinoma of the stomach

Case No.	Age/sex	Gross type	Location	Size (cm)	Depth of invasion	Differen-tiation	Lymphatic tumor emboli	Lymph node metastasis
1	58/M	EGC IIa+IIc	antrum/ low body	7.5×6.5	sm	m/d	+	6/8
2	43/M	EGC IIc	antrum/ low body	2.5×2.3	sm	m/d	+	0/28
3	56/F	EGC IIc+III	antrum/ low body	4.5×4.5	sm	m/d	+	1/14
4	68/M	AGC III in EGC	antrum	4.5×4.0	ss	m/d	+	2/27
5	66/M	AGC II	antrum	6.5×9.0	ss	m/d	+	1/10
6	66/M	AGC II	antrum/ low body	6.0×6.0	s	m/d	-	2/46
7	80/F	AGC III	antrum	6.7×4.2	ss	m/d	+	7/32
8	35/M	AGC II	antrum	7.0×7.0	ss	w/d	+	1/13
9	46/F	AGC III	antrum	5.3×4.5	ss	m/d	+	10/18
10	59/M	AGC III	body	8.0×5.0	ss	m/d & u/d	+	3/33
11	49/M	AGC III	antrum	8.0×7.5	ss	w/d	+	4/22
12	55/M	AGC III	antrum	8.5×6.7	s	m/d & p/d	+	2/46
13	32/M	AGC II	midbody	4.5×4.0	s	m/d	+	13/27
14	50/M	AGC II	antrum	5.0×5.0	ss	m/d	+	6/13

sm: submucosa, ss: subserosa, s: serosa, w/d: well differentiated, m/d: moderately differentiated, p/d: poorly differentiated, u/d: undifferentiated



**Fig. 1.** Photomicrograph of hepatoid carcinoma showing trabecular arrangement of polyhedral tumor cells in a sinusoid-like pattern. Tumor cells show variable degrees of polymorphism, mimicking a moderately differentiated hepatocellular carcinoma.

2) 배열상을 보였다. 주형 성장을 보인 증례에서는 섬 유질이 적거나 거의 없고 그대신 유동상의 혈관들이 각기의 주상 구조들을 경계지워서, 마치 간세포암종의

유동성 혈관과 흡사하였다(Fig. 3). 위선형 부위 (pseudoglandular area)도 주형과 충실형 부위 주변 부에서 간혹 관찰되었다. 14예 전부에서 충실형 성장



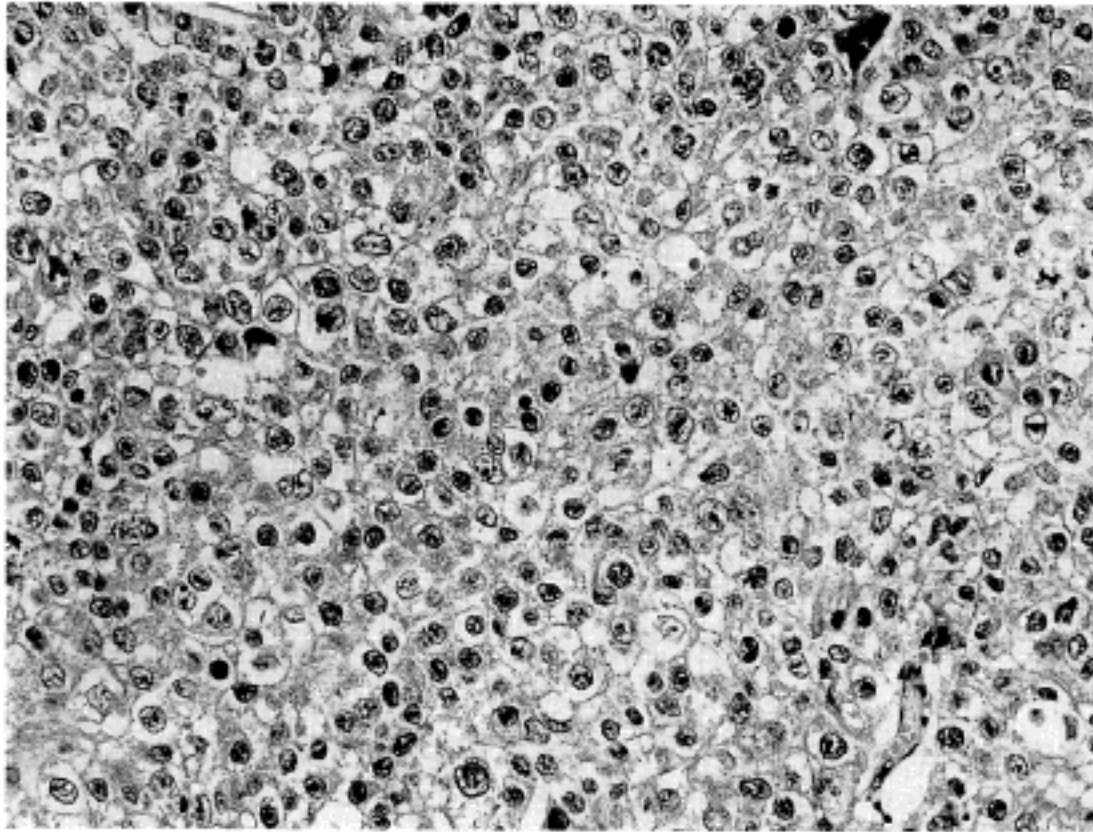


Fig. 2. Compact portion of polygonal tumor cells with eosinophilic and granular cytoplasm. The tumor resembles a solid type of moderately differentiated hepatocellular carcinoma.

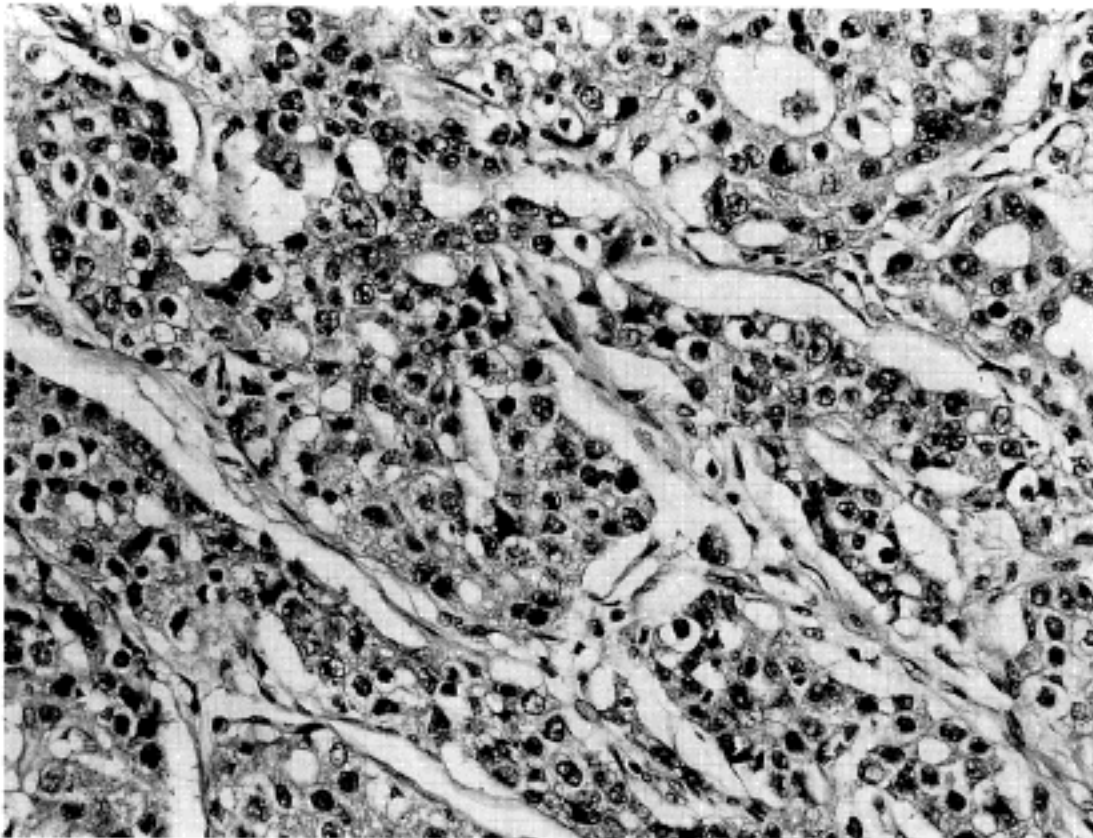


Fig. 3. Thin connective tissue stroma with elongated lining cells separate trabeculae of tumor cell cords. Two small pseudoglandular structures are seen in the right upper corner.

상을 보였지만, 이중 4에에서는 주형의 형태도 함께 보였는데 양적으로는 주형이 더 우세하였다. 총실형의 경우 혈관을 내포한 섬유간질이 간세포암종성 부위에 드물게 나타났고, 중심부위는 괴사를 보였다. 1에의 조기위암에서 보인 간세포암종성 분화 부위는 유동성 혈관의 심한 확장을 보였고 적혈구로 충만해 있어서 혈관확장형(peloid type)의 간세포암종을 닮았다.

간세포성 분화를 보인 종양세포는 다각형이며 호산성이고 풍부한 과립성 세포질을 가지고 있었고 세포막

은 뚜렷하였으며 핵은 대부분 세포의 중앙에 위치해 있었다(Fig. 4). 대부분의 예에서 초자양 소적(hyaline globule)이 세포내 또는 밖에서 관찰되었고 크기는 다양하였다(Fig. 4). 모든 간세포암종성 부위는 종양의 심층부에서 관찰되었는데, 3예의 조기위암에서 조차 점막하층에서만 출현하였고 이들 부위는 대부분 결절성 또는 팽창형의 모양을 보였다. 위조직내 림프관 종양색전은 13예에서 관찰되었으며 이를 보이지 않은 1예에서도 소속 림프절에 전이소가 있었다. 림프

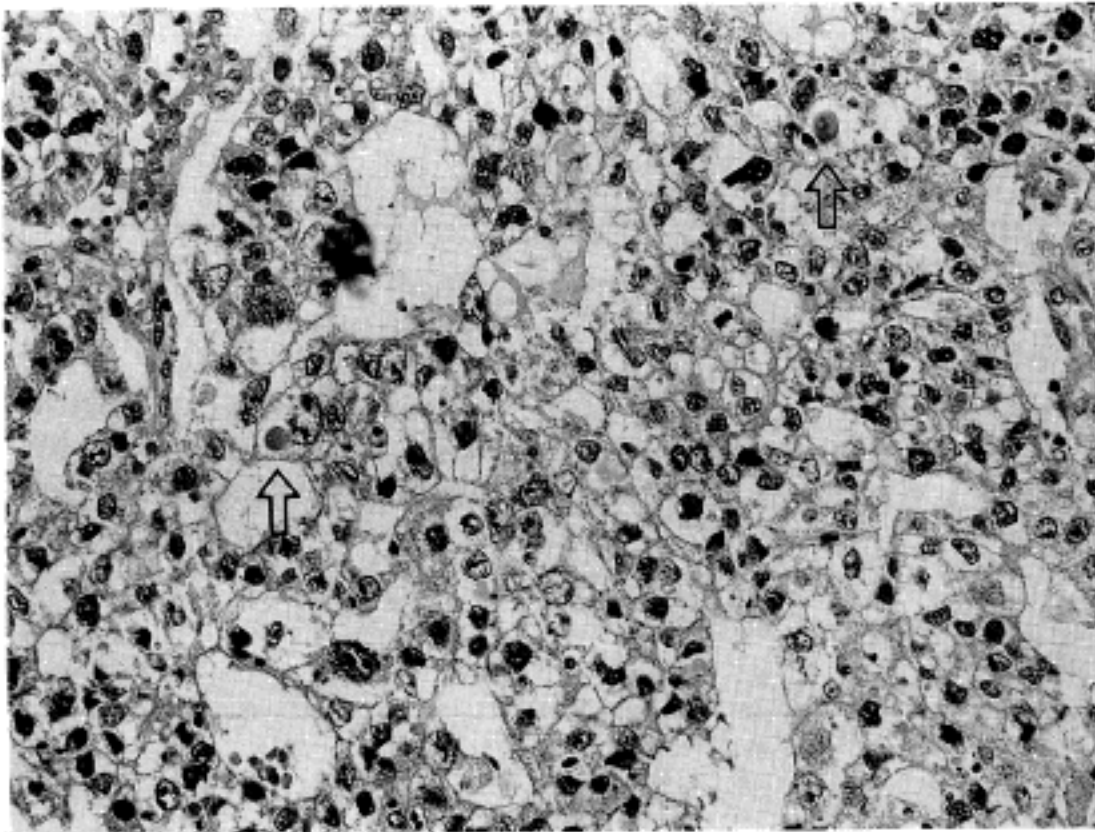


Fig. 4. Clear cell variant of hepatoid carcinoma showing several small hyaline globules in both cytoplasm and intercellular spaces (arrow).

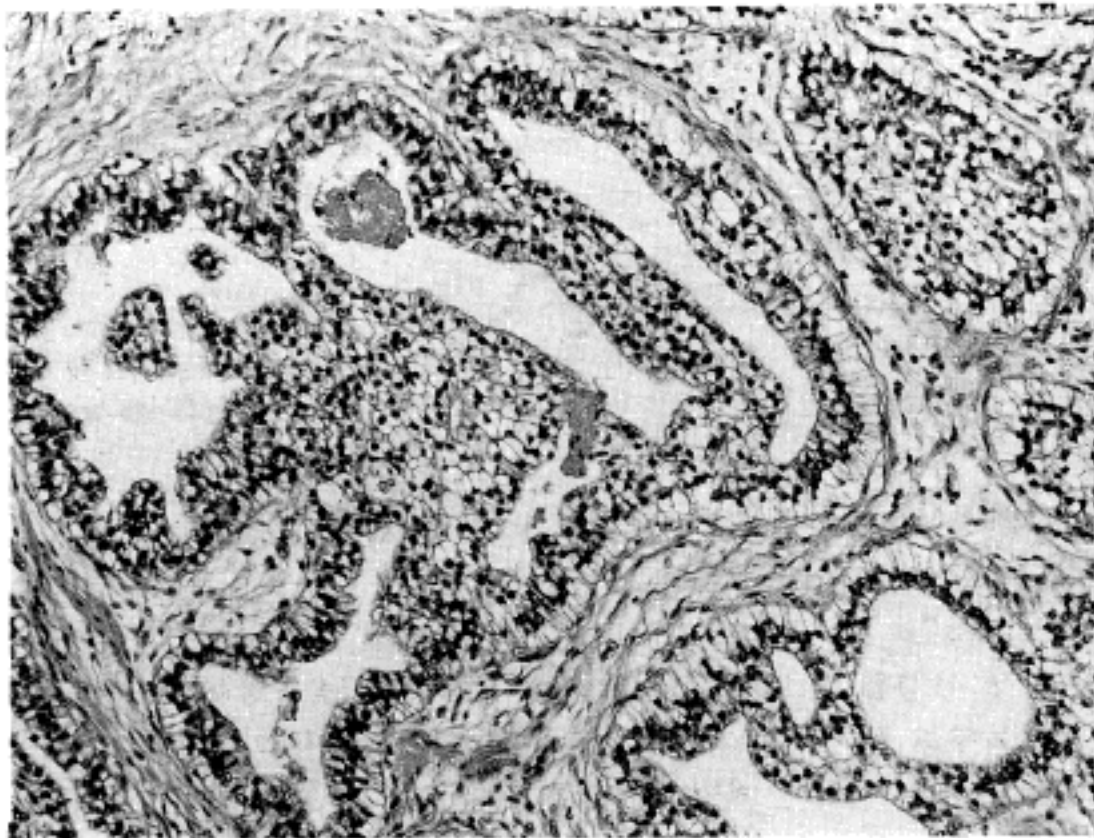


Fig. 5. The adenocarcinomatous areas consist of tubular glands lined by a single layer or pseudostratified columnar cell showing subnuclear clear cytoplasm, reminiscent of embryonal carcinomatous structure.

절 전이는 11예의 진행위암 모두에서 있었으며 이들의 조직상은 간세포성 분화부호만 구성되거나 선암종과 혼합해 있었다. 조기위암 3예중 2예에서도 간세포암종성 분화성분의 림프절 전이가 있었다. 간에 원발성 간세포암종이 있는 예는 하나도 없었다.

선암종 부위는 대부분 유두-선관형이었고, 이들의 분화도는 11예에서 중등도이었으며 간혹 고분화군(2예)이었으나 저분화군(1예)도 포함되어 있었다. 이중 4예에서 뚜렷한 핵위 또는 핵하 세포질의 투명성을 보

이는 종양세포들이 유두-선암종부의 대부분을 이루었고(Fig. 5), 세포질내 투명부위는 PAS 음성이었다. 나머지 10예의 종양에서도 이러한 투명세포는 비특양적으로는 많지 않았지만 간세포암종성 분화를 보인 주변 선암종에서 산발적이고 국소적으로 관찰되었다. 투명세포질로 이루어진 선관내강은 호산성 물질로 차 있었다. 선암종부와 간세포암종성 부위와의 이행은 점진성이었고, 이행부에서의 선암종 종양세포와 간세포암종성 부위의 종양세포는 개개의 세포형태로 볼 때

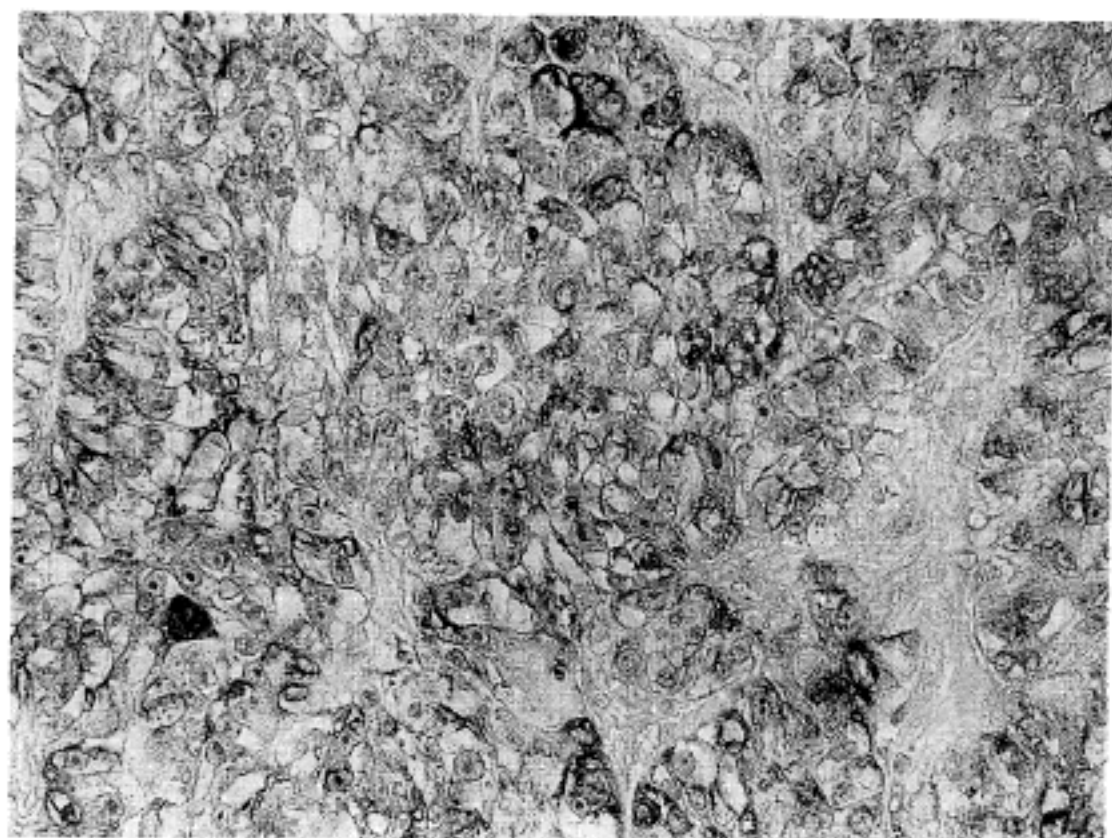


Fig. 6. Scirrhous area of the hepatoid carcinoma reveals a moderate to strong immunoreactivity against alpha-fetoprotein(ABC).

Table 2. Results of immunohistochemical stainings in 14 cases of hepatoid adenocarcinoma of the stomach

antisera against	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
AFP	++	++	+/-	+	+	++	++	++	++	+/-	++	+	+	++
AACT	+	++	++	++	++	+	++	++	+++	+	++	++	++	+++
$\beta$ -HCG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AFP:  $\alpha$ -fetoprotein

AACT:  $\alpha_1$ -antichymotrypsin

$\beta$ -HCG:  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin

서로 유사하였다.

### 3. 면역조직화학적 소견

14예에 대한 AFP, AACT 및  $\beta$ -HCG에 대한 결과는 Table 2에 요약하였다. 7예에서 간세포암종성 분화부가 AFP에 대해 중등도의 강양성을 보였고 (Fig. 6), 5예에서는 국소적으로 강양성을 보였으며, 2예에서는 미약하였다. AACT는 간세포암종성 분화부 뿐 아니라 주변의 선암종성 부위에서도 대부분 강양성을 보였고, 정상 위점막세포는 음성이었다.  $\beta$ -HCG에 대해서는 14예 모두 음성이었다.

## 고 찰

위선암종의 간세포암종성 분화에 대한 연구는 일차적으로 혈중 AFP치의 상승을 동반한 위암종의 해석 과정에서 검토되었으나 궁극적으로는 전형적인 원발성

간세포암종과의 조직학적 유사성, 그리고 정상 또는 종양성 간세포 산물 일부에 대한 면역조직화학적 양성 반응에서 비롯된다고 할 수 있다. 간세포가 생성하는 산물로는 AFP,  $\alpha$ -1-antitrypsin(AAT),  $\alpha$ -1-antichymotrypsin, albumin, prealbumin, ferritin, 그리고 transferrin등을 들 수 있는데 최근에는 이들에 대한 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학적 염색으로 간세포성분화를 증명할 수 있게 되었다. 그중에서도 AFP는 가장 잘 알려진 종양표지자로서 수술전 혈청 AFP치 측정으로 이 종양의 존재를 감지할 수 있을 뿐 아니라 수술후 추적검사를 통하여 이 종양의 재발 여부를 추정할 수 있다<sup>1,3-5)</sup>.

AFP는 간세포암종 및 난황낭종양에 대한 종양표지자로 잘 알려져 있는 당단백 물질로서, 태아기때에 주로 난황낭과 간에서 생산되며 위장관에서도 소량 생산된다<sup>11)</sup>. 최근 인체 AFP에는 Concanavalin A에 반응하는 것과 반응하지 않는 두종의 변이형이 있는 것



으로 밝혀졌으며, 간세포암종에서 생성되는 AFP는 Concanavalin A binding assay에서 혈청량의 약 90% 정도가 결합하나<sup>12)</sup> 난황낭 종양이나 태아세포암종에서 생성된 AFP는 Concanavalin A binding assay로 혈청량의 약 50~70%정도가 결합하는 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>. 또 위선암종의 3.9~15%에서 AFP를 생성하는 것으로 보고되어 있고<sup>4,14,15)</sup>, 이러한 AFP를 생성하는 위선암종중 조직학적으로 간세포암종성 분화를 보이는 부위를 가진 위선암종을 간세포암종성 위선암종 또는 간양 선암종이라고 일컫는다.

본 연구종례들은 모두 절제된 위암종에 대한 병리학적 검색과정에서 우연히 발견된 예로서 1예도 수술전에 AFP검사가 시행되지 않았으며 이들의 선택과정이 지금까지의 검색과는 시발점이 달라서 이들을 초발 임상검색 당시부터 AFP 생성 또는 간세포분화 위선암종이라고 호칭하는데 이견이 있을 수 있다. 그러나 수술전 환자의 혈청 AFP를 측정치 않은 경우라고 할지라도 ① 조직학적으로 뚜렷한 간세포암종성 분화를 보이면서 원발성 간세포암종의 각종 조직학적 유형을 증명해 낼 수 있었고, ② 면역조직화학적으로 AFP에 대해 양성 반응을 보이는 부위를 가지고 있거나, ③ 간의 원발성 간세포암종의 30~40%에서는 혈중 AFP의 상승을 보이지 않으면서도 간세포암종의 조직상을 보인다<sup>16)</sup>.

더우기 혈중 AFP치가 높지만 조직학적으로 간세포암종성 분화를 보이지 않는 위선암은 간세포분화성 위선암종과는 구별되어야 한다.

1,500예의 위선암종중 14예(0.9%)의 간세포분화성 위선암종을 관찰할 수 있었던 점은 이 종양의 유형에 대한 이해를 바탕으로 위암종을 면밀히 검색한다면 한국인 위암에서도 적지 않게 간세포암종성 분화부위를 관찰할 수 있음을 시사해 주고 있으며, 특히 위장관암종에 대한 수술전 검사항목으로 관례화되어 있는 암-태항원(carcinoembryonic antigen) 이외에도 AFP 추가가 이 종양의 검색빈도를 높여 줄 가능성을 시사해 주고 있다.

AFP 및 AACT에 대한 면역조직화학염색 결과 12예(85.7%)는 간세포암종성 분화부에서 분명한 미만성 양성반응을 보였고 나머지 2예에서는 국소적인 AFP 양성반응만을 보였으나 후자의 2예 모두 AACT에 대해서 미만성으로 강한 양성반응을 보였으며 조직학적으로 간세포암종성 분화가 뚜렷하였다. 실제로 간세포암종의 60~70%에서만 혈청 AFP치의 유의한 상승을 보이며 면역조직화학적으로도 60%전후에서 AFP에 대한 양성반응을 보인다는 사실에 입각하여, 광학현미경적 근거가 뚜렷할 때만이 위암종의 간세포성분화의 근거로 삼을 수밖에 없다. 또한 병리의사가 전형적인 주상성장 이외에 간세포암종의 다양한 조직학적 유형에 대해 충분히 이해하고 있지 못하면 위암종의 간세포암종성 분화를 파악하기 어렵다. 그렇지

않으면 전자현미경적 검사를 통하여 담세관의 증명이나 세포질내 미세구조의 특성 등으로 간세포성 분화를 확인할 필요가 있으나 현실성이 없고 매우 드물다.

이 종양은 진행성 위암인 경우 Borrmann II형 또는 III형의 육안형태를 보였고, 조기위암인 경우에는 모두 점막하형이었다. Ishikura등이 보고한 7예의 간세포분화성 위선암종중 5예가 Borrmann II형, 1예가 Borrmann I형, 나머지 1예가 Borrmann III형이었다<sup>2)</sup>. 즉 이 종양은 전반적으로 침윤형보다는 팽창형 성장을 하며, 또한 Borrmann III형인 경우에도 간세포암종성 분화부는 항상 결절형 또는 팽창형 성장형태를 보이고 있어서 간에 발생하는 원발성 간세포암종의 성장상과 매우 유사하다. 또한 간세포암종성 분화부는 위선암종의 심부에 주로 위치해 있었고, 림프절로 전이된 종양조직내에서도 주로 간세포암종성 분화를 보이고 있어서 이 위암종이 처음부터 양분화성 증식을 했다가보다는 선암종성세포의 증식 도중 획득된 새로운 아-클론이 확장하여 간세포성 종괴를 만들 가능성을 암시하고 있다. 14예중 어느 것도 별도의 원발성 간세포암종성 종괴를 만들지 않았다.

4예에서는 미만성으로 그리고 나머지 예에서는 산재성으로 선암종부 종양세포들의 세포질이 투명하였는데 이 부위는 모두 PAS 음성이었고 분화성 배아암종과 매우 유사해 보이므로 위암종의 일부가 배아성 암종 분화를 거쳐 간세포분화성 암종이 된다는 가정을 세울 수 있다. 배아암종에 대한 별도의 특이 표지자가 개발되어 있지 않는 현 시점에서 간세포암종성 분화가 배아성암종성 증식부에서 기원한다는 가능성을 증명할 수 없다. 또 저자들이 시행한  $\beta$ -HCG에 대한 면역조직화학 염색에서는 모두 음성이었다. 그러나 역으로 PAS-음성 투명 세포질을 보이는 위선암종에서 간세포암종성 분화를 가진 부위를 발견하는 경우가 비-간세포성 분화군보다 많았다. 또한 저자들은 최근 2예의 위의 원발성 용모상피암종을 경험하였는데 2예 모두 기본적으로는 위의 선암종성 종괴이었으나 부분적으로 분화성 배아암종성 성장을 보였으며 그중 1예는 뚜렷한 간세포암종성 분화부를 함유하고 있었고 수술전후의 혈중  $\beta$ -HCG치의 증가와 간 전이를 보였다<sup>17)</sup>. 이러한 소견은 위의 선암종이 성장중 정세포(精細胞)성 분화를 하며 그중 일부가 배아성 선암종으로 발현하고 뒤이어 일부가 용모상피암종 및 간세포암종으로 역분화하였을 가능성을 강력히 시사하고 있다.

위와 간은 모두 동일 전장(foregut) 유도 장기이며, 또 태생학적으로 배아기 간아(liver bud)와 위는 매우 가까운 위치에서 발생한다. 따라서 위암종내에서 간세포암종성 분화부를 보이는 암종이 존재한다는 것은 배아의 간과 위의 관계로 볼 때 전혀 기대할 수 없는 일은 아니다. 아마도 위점막내의 미분화성 간세포(stem cell)가 발암인자에 의해 암성전환을 일으키면서 이중의 일부에서 분화의 교란 또는 간세포로의 경

분화를 통해서 선암종성 부위와 간세포암종성 부위를 공유하게 되리라고 추측해 볼 수 있다. 실제로 간세포성 분화 선암종은 위 뿐만 아니라 전장 유도 장기인 폐<sup>18)</sup>, 췌<sup>19)</sup>, 담낭<sup>20)</sup>, 간담도<sup>21)</sup>, Vater 유두<sup>22)</sup>에서도 발견되고 있어서 저자들의 가설을 뒷받침해 주고 있다. 신우점막에 생긴 이행세포암종에서 간세포암종성 분화를 보인 1예가 보고되어 있으며 이 역시 전장성 분화 내지 화생과정을 거쳐 생긴 것으로 추정되고 있다<sup>23)</sup>.

AFP에 대한 면역조직화학 염색상 AFP는 간세포암종성 부위뿐만 아니라 이에 인접한 선암종 부위 즉 간세포암종성 부위로 이행하는 선암종 부위도 양성으로 염색되었는데, 이런 부위는 형태학적으로 선관이나 도관의 형태를 보이면서 배열 세포들은 한층 내지 두층의 간세포 유사세포로 배열되어 있었다. 이와 같은 사실은 형태학적으로 충실형 또는 간세포암종으로 인지할 만한 소견을 취하기에 앞서 먼저 면역학적 발현을 획득할 가능성을 제시한다.

대조군인 비-간세포암종성 위선암종에 비하여 14예의 간세포분화군 모두에서 위조직내에서 다수의 혈관내 종양색전이나 림프절 전이를 보인 점으로 미루어 이 종양의 예후가 불량할 것임을 짐작해 볼 수 있다. Ishikura 등<sup>2)</sup>의 7예중 5예에서 간 전이가 있었고, Chang 등<sup>3)</sup>의 간세포 분화성 위선암종 3예는 점막하층형의 조기위암이었는데 3예 모두 간 전이가 있었으며, 2년 생존율은 0%이었다. Sowado 등은 nude mouse 실험을 통하여 간세포분화성 위선암종이 간 전이를 잘 하는 속성을 가졌음을 증명한 바 있다<sup>24)</sup>. 간세포 분화성 위선암종의 예후가 불량한 원인은 이 종양이 간 전이를 잘한다는 사실과 더불어 이 종양이 생성하는 AFP와 AAT 또는 AACT와 관련이 있으리라고 믿어지고 있다. 즉 AFP가 지닌 면역억제능<sup>25)</sup>과 종양세포내의 AAT나 AACT가 갖는 단백분해효소 억제능<sup>26)</sup>과 관련이 있으리라고 Ishikura는 주장하고 있다. 세포독성 T세포가 종양세포를 살해할 때 T세포의 단백분해효소를 사용하여 종양세포를 분해하는 것으로 알려져 있는데 AAT나 AACT등이 이러한 단백분해효소를 비활성화시킴으로써 결과적으로 종양세포를 보호하게 되고 종양의 성장을 돕는다는 가설을 제시하고 있다. 이 종양의 일부가 간세포성 분화를 하여 종양성 간세포의 성질을 획득하였다는 점과 이 종양이 종양색전을 잘 형성하는 경향, 그리고 전이 림프절내의 조직학적 소견이 대부분 간세포암종성 분화를 보였다는 점 등으로 미루어 볼 때 아마도 위선암종중 침윤성이 강한 종양세포 클론들이 간세포암종성 분화를 한 것으로 추측되며, 이들이 선택적으로 간에 대한 친화성을 가지고 있어서 간 전이를 잘 하리라는 추측도 가능하다.

## 결 론

조직학적으로 간세포암종성 분화를 보인 14예의 위

선암종과 비-간세포분화성 위 선암종 400예의 임상-병리학적 특성을 비교하였다. 간세포분화성 위선암종의 검색빈도는 연속 1,500 절제 위암종의 0.9%이었고 간세포성 분화부는 진행암(11예) 및 조기위암(3예) 모두에서 점막하 침윤부 이하에서 관찰되었다. 이들 모두가 팽창성 내지 결절성 성장양식을 보였고 주형, 충실형, 위선형, 혈관확장형 등 원발성 간세포암종에서 나타나는 조직학적 형태를 재현하고 있었다. 면역조직학적으로 85.7%에서는  $\alpha$ -fetoprotein 및 alpha-1-antichymotrypsin에 양성반응을 보였고 림프절 전이 또는 림프관 침범은 전예에서 관찰되었다. 주위 선암종의 선관은 비-점액분비성 담배세포로 배열되어 있고 고분화 배아선암종성 성장과 혼합되어 있는 점이 이 종양을 발견하는 주요 단서가 되었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: A case report. *Cancer* 1985; 56: 840-8.
- 2) 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.
- 3) Kodama T, Kameya T, Hirota T, Shimosato Y, Ohkura H, Mukojima T, Kitaoka H. Production of  $\alpha$ -fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: Histologic and immunohistochemical analysis of 35 cases. *Cancer* 1981; 48: 1647-55.
- 4) McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, Go VLW. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1975; 35: 991-6.
- 5) Chang Y-C, Nagasue N, Abe S, Kohno H, Kumar DD, Nakamura T. Alpha-fetoprotein producing early gastric cancer with liver metastasis. *Gut* 1991; 32: 542-5.
- 6) Chang Y-C, Nagasue N, Abe S, Taniura H, Kumar DD, Nakamura T. Comparison between the clinicopathologic features of AFP-positive and AFP-negative gastric cancers. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 321-5.
- 7) 강경훈, 김종재, 김용일. 간세포분화성 조기위암: 1예에 대한 조직구축학적 분석. *대한병리학회지* 1991; 25: 594-600.
- 8) 홍은경, 이종달, 성건형, 정태준. Alpha-fetoprotein 상승을 동반한 위선암종: 임상병리학적 분석. 1991년도 대한병리학회 추계학술대회 초록집 A-56.
- 9) Liver Cancer Study Group of Japan. The general rule for the clinical and pathological study of pri-



- mary liver cancer. *Jpn J Surg* 1989; 19: 98-129.
- 10) Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 1972; 32: 979-82.
  - 11) Peters RL. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peters RL, eds. *Hepatocellular Carcinoma*. John Wiley & Sons, New York 1976; 107-68.
  - 12) Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, Soga K, Ozaki T, Ichida T, Inoue K, Sasaki H, Ichida F. Differential reactivity of alpha-fetoprotein with lectins and evaluation of its usefulness in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res(Gann)* 1984; 75: 809-15.
  - 13) Ruoslahti E, Engvall E, Pekkala A, Seppala M. Developmental changes in carbohydrate moiety of alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 1978; 22: 515-20.
  - 14) Okita K, Noda K, Kodama T, Takenami T, Fukumoto Y, Fujii R, Odawara M, Iida Y, Hayakawa M, Shigeto K, Okazaki Y, Takemoto T. Carcino-fetal proteins and gastric cancer: The site of alpha-fetoprotein synthesis in gastric cancer. *Gastroenterol Jpn* 1997; 12: 400-6.
  - 15) Takahashi Y, Mai M, Ogino T, Veda H, Sawaguchi K, Veno M. Clinicopathologic study of AFP producing gastric cancer. Significance of AFP in gastric cancer. *J Jap Surg Soc* 1987; 88: 696-700.
  - 16) Anthony PP. Hepatic neoplasms. In: MacSween RN, Anthony PP, Scheuer PJ, eds. *Pathology of the Liver*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979; 196.
  - 17) 정경천, 김우호, 김용일, 최국진. 간세포성 선암종을 동반한 위의 원발성 용모상피암종. 1992년도 대한병리학회 추계학술대회 초록집 A-223.
  - 18) Ishikura H, Kanda M, Ito M, Nosaka K, Mizuno K. Hepatoid adenocarcinoma: A distinctive histologic subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma. *Virchows Archiv[A]Pathol Anat* 1990; 417: 73-80.
  - 19) Itoh T, Kishi K, Tojo M, Kitojima N, Kinoshita Y, Inatome T, Fukuzaki H, Nishiyama N, Tachibana H, Takahashi Y. Acinar cell carcinoma of the pancreas with elevated serum alpha-fetoprotein levels: a case report and a review of 28 cases reported in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1992; 27: 785-91.
  - 20) Katsuragi M, Enomoto Y, Toyoda T, Nishimura Y, Uchida H, Ohishi G, Tsutsumi M, Konishi Y. A case of gallbladder cancer with high level alpha-fetoprotein. *Rinsho-Hoshasen* 1989; 34: 371-418.
  - 21) Kim YI, Kang YK, Kim ST. Hepatoid adenocarcinoma of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis (submitted).
  - 22) Gardiner GW, Lajoie G, Keith R. Hepatoid adenocarcinoma of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis(submitted).
  - 23) Ishikura H, Ishiguro T, Enatsu C, Fujii 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.
  - 24) Sawada H, Nakatani K, Watanabe A, Nishiwada T, Okumura T, Yamada Y, Yano T, Shino Y, Yamada T, Tanase M. The potential for the development of liver metastasis for alpha-fetoprotein-producing human gastric carcinomas in nude mice. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 303-7.
  - 25) Yachnin S. The immunosuppressive properties of alpha-fetoprotein: A brief overview. *Ann NY Acad Sci* 1983; 417: 105-7.
  - 26) Redelman D, Hudig D. The mechanism of cell-mediated cytotoxicity: I. Killing by murine cytotoxic T lymphocytes requires cell surface thiols and activated proteases. *J Immunol* 1980; 124: 870-8.