

간의 원발성 비정형 유암종

- 1 증례 보고 -

인제대학교 상계백병원 해부병리과 및 일반외과*

이 원 애 · 김 홍 용* · 고 일 향

Primary Atypical Carcinoid Tumor of Liver

- A case report -

Won Ae Lee, M.D., Hong Yong Kim, M.D.* and Ill Hyang Ko, M.D.

Department of Pathology and General Surgery*, Sanggye Paik Hospital, Inje University

Primary hepatic carcinoid tumors are extremely rare although the liver is a frequent site of metastases from intestinal carcinoids. Recently we investigated a case of primary hepatic atypical carcinoid in a 47-year-old man who had infested with *Clonorchis sinensis* for 20 years. The resected right lobe of the liver was almost completely occupied by a huge tumor, measuring 20×19×12 cm. The cut surfaces of the mass were solid, soft and pale yellow, accompanied by several small satellite nodules, measuring up to 1.5 cm in diameter. Microscopically, the tumor consisted of polygonal to columnar cells with eosinophilic granular cytoplasm forming numerous small acini and large trabeculae. Their nuclei were round to polygonal with coarse chromatin, had obscure to small nucleoli and frequent mitoses. There were multiple necrotic foci of varying sizes. The surrounding dilated bile ducts contained several degenerating worms of *Clonorchis sinensis*. The tumor cells were argyrophil-positive but argentaffin-negative. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for cytokeratin, chromogranin and somatostatin but were negative for CEA, AFP, insulin, glucagon, ACTH, growth hormone and prolactin. Ultrastructurally, the tumor cells contained variable-sized numerous electron dense neurosecretory granules. (Korean J Pathol 1995; 29: 807~810)

Key Words: Primary atypical carcinoid, Liver, Neurosecretory granules

간에 발생한 원발성 유암종은 현재까지 전 세계적으로 문헌에 약 25예 보고되어 있으나 아직 국내에는 보고가 없는 아주 드문 종양이며¹⁻⁶, 원발성 간세포암종이나 전이성 유암종에 비해 예후가 좋은

것으로 알려져 있다¹. 일반적으로 유암종의 병리조직학적 소견은 소포, 육주 또는 도형으로 성장하며 유사분열 및 다형성이 거의 없는 것이 특징으로 되어 있으나, 유암종의 일반적인 조직학적 성장구조를 취하면서 많은 유사분열과 다형성이 관찰될 때를 악성 또는 비정형 유암종이라 일컫는다. 최근 저자들은 47세 남자의 간에서 원발성으로 발생한 장경 20 cm 크기의 비정형 유암종 1예를 경험하였기에

접 수 : 1995년 2월 9일, 게재승인 : 1995년 6월 9일
주 소 : 서울시 노원구 상계7동 761-1, 우편번호 139-207
인제대학부속 상계백병원 해부병리과, 이원애

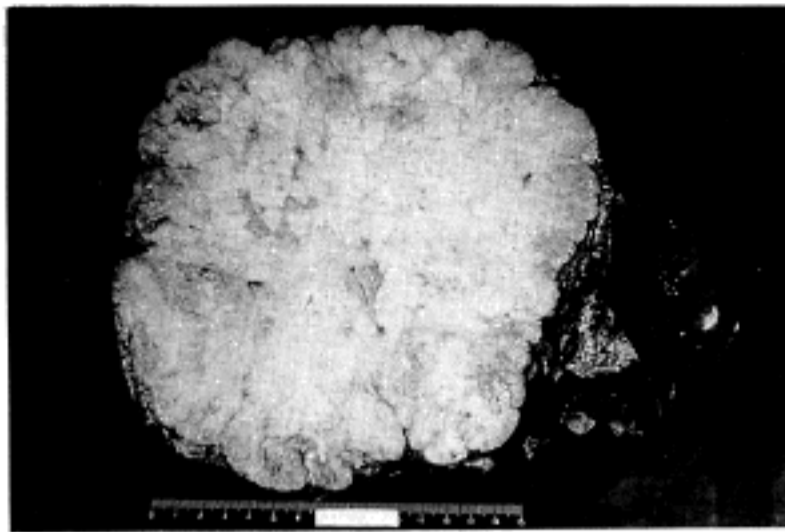


Fig. 1. The cut surface of the tumor shows a well circumscribed pale yellow huge solid mass, measuring 20 x 19 x 12 cm, with multifocal necroses.

문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

임상소견: 47세 남자가 약 2개월전부터 전신 쇠약감이 있어 타 병원에서 복부 전산화단층 촬영을 시행한 결과 간 우엽에 장경 20 cm 정도의 종괴가 관찰되어 간세포암종의 의진하에 본원으로 전원되었다. 환자는 과거력상 약 20년전에 간흡충증에 걸렸었고, 이학적 검사에서 우측 늑골 하방 10 cm에서 간미가 촉진되었고 복수나 황달은 관찰되지 않았다. 검사소견은 B형간염 바이러스에 대한 항원은 음성, 항체는 양성이었으며, C형간염 바이러스에 대한 항체는 음성이었다. CEA(carcinoembryonic antigen)는 33.3 ng/ml로 약간 증가되어 있었고, AFP(alpha fetoprotein)은 정상이었다. 간기능 검사는 r-GTP가 359 U, alkaline phosphatase가 351 IU로 증가되어 있었으며, SGOT가 30 IU, SGPT가 34 IU, total bilirubin은 0.6 mg/dl로 정상이었다.

병리학적 소견: 간 우엽의 종괴에서 초음파 유도하에 세침흡인 세포학적 검사를 시행하였는데, 도말 표본은 심한 괴사성 배경과 함께 다양한 크기의 세포 군집이 관찰되었다. 군집을 이루고 있는 세포들은 밀집되거나 느슨한 배열을 하였고 소포나 관상 구조가 가끔 관찰되었다. 세포들의 핵은 둥글거나 타원형으로 거친 염색질상과 작은 핵소체가 관찰되었다. 세포들은 중등도 양의 미세한 과립상 세포질을 가지고 있었으며, 나핵과 핵주형도 종종 관찰되었다. 그 후 환자는 간 우엽 절제술을 받았는데, 절제된 간은 24 x 22 x 14 cm 크기로서 3189 g이었으며, 종괴에 접한 간 피막은 지도상으로 적황색을 띄면서 약간 돌출되어 있었다. 절단면상 경계가 좋은 장경 약 20 cm 크기의 연황색의 연한 충실성 종괴가

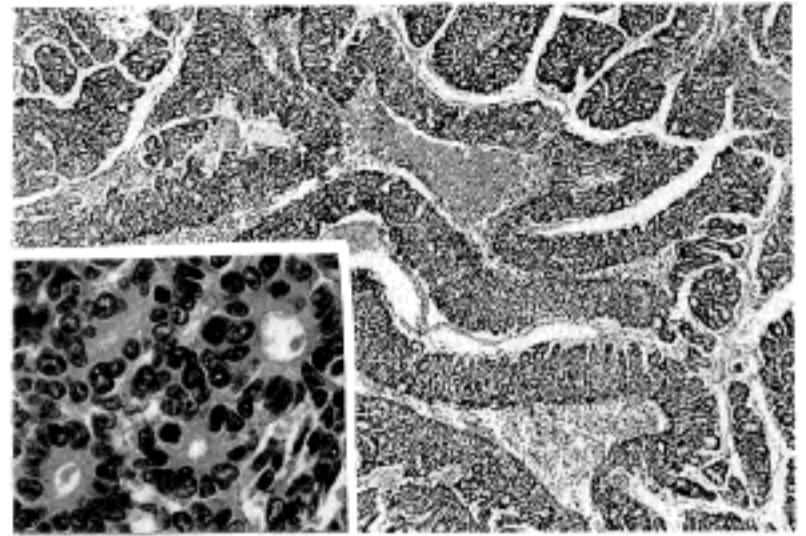


Fig. 2. Lower power photomicrograph of the tumor shows numerous small acini the groups of which are arranged in thick trabecular pattern, accompanied by multiple necrotic foci. Inset: The tumor cells reveal polygonal to columnar shape, mild nuclear pleomorphism, coarse chromatin and frequent mitoses.

관찰되었는데 주변부에도 여러개의 작은 위성 결절들이 관찰되었으며, 수술 절제면에 종괴가 노출되어 있었다. 종괴내에는 광범위한 괴사가 관찰되었고 출혈은 없었다. 종괴 주변의 간 조직에는 간경변증은 관찰되지 않았으나, 담관들이 확장되어 있었다(Fig. 1). 광학현미경적으로 종양 세포들은 수많은 소포들을 형성하거나 소포들 사이에 불규칙하게 관상으로 배열하였는데, 소포들이 모여서 얇은 섬유혈관 조직에 대해 구획지어지는 큰 육주를 형성하고 있었다. 곳곳에서 광범위한 괴사와 종양세포의 혈관 침입이 관찰되었으며, 유사분열이 자주 관찰되었다. 종양세포들은 중등도 양의 호산성의 세포질을 가지고 있었으며, 핵은 둥글거나 타원형이었고, 약간의 핵 다형성, 거친 염색질상 및 과염색성이 관찰되었으며, 핵소체는 불분명하거나 작았다(Fig. 2). 주변 간 조직의 담관들은 심한 확장, 상피세포의 탈락, 담관 주위의 섬유화 및 만성 염증세포들의 침윤이 관찰되었고 담관내에는 괴사성 물질과 함께 변성된 간흡충의 성충이 있었다. 종양세포들은 Grimelius 염색에서 1/3정도의 세포들에서 argyrophil 양성 반응을 보였고, Fontana-Masson 염색과 diastase 처리 전후의 PAS염색에서 음성반응을 보였다(Fig. 3). 면역조직화학염색에서 chromogranin과 somatostatin에 Grimelius와 같은 양상으로 양성반응을 보였고(Fig. 3), cytokeratin에도 미만성으로 양성반응을 보였으며, CEA, AFP, NSE(neuron-specific enolase), glucagon, insulin, ACTH(adrenocorticotrophic hormone), growth hormone, prolactin에는 음성반응을 보였다. 전자현미경적 검색

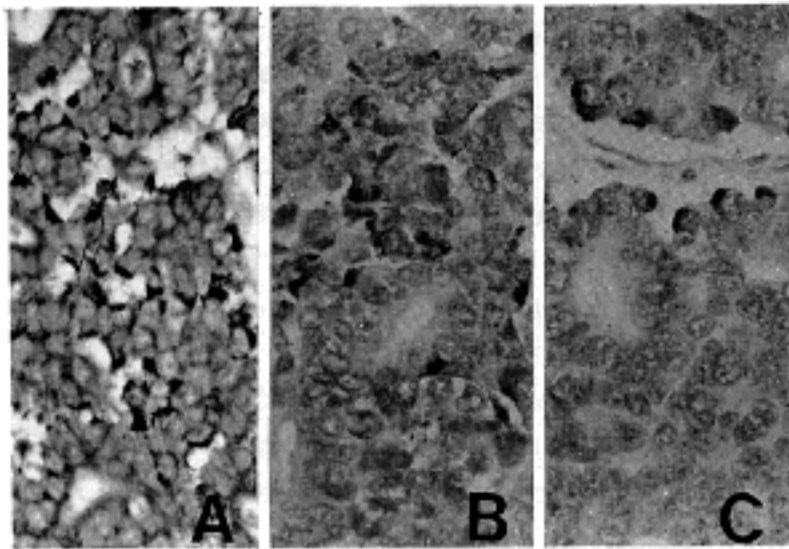


Fig. 3. The tumor cells are argyrophil-positive (A) and immunohistochemically positive for chromogranin (B) and somatostatin(C).

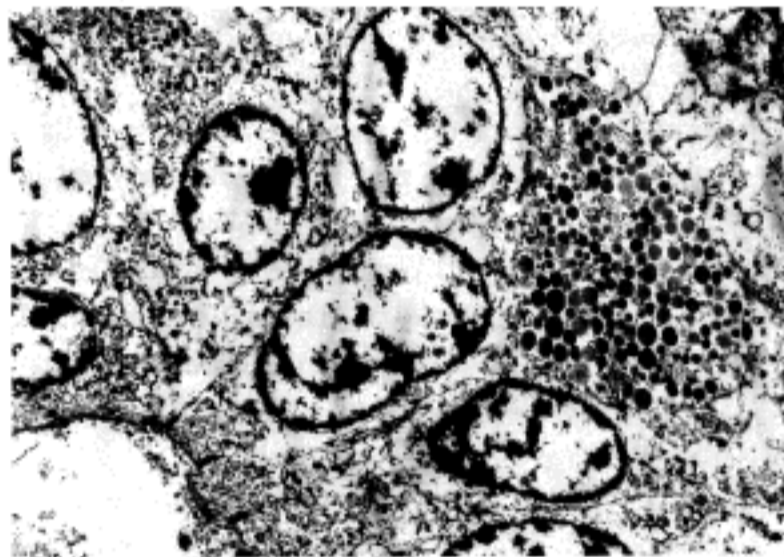


Fig. 4. Ultrastructurally, the tumor cells contain variable-sized neurosecretory granules in the cytoplasm.(EM × 3900)

에서 많은 수의 종양세포들의 기저부에서 장경 200~400 nm 정도되는 신경분비성 과립이 관찰되었으며, 세포간의 연결 복합체와 세포들의 내강에 수많은 미세용모가 관찰되었다(Fig. 4).

수술후 임상 경과: 환자의 24시간 소변의 5-HIAA (5-hydroxyl indol acetic acid)는 수술 전에는 검사하지 않았으나, 종양의 절제 직후 검사한 결과는 정상이었다. 3차례에 걸친 화학요법을 실시하였으나, 수술 후 80일째에 시행한 복부 전산화단층 촬영에서 간 좌엽의 내측 분절에서 장경 2.5 cm 되는 두개의 결절이 재발하였으며, 수술 6개월 후에 시행한 복부 전산화단층촬영에서는 최고 장경이 7 cm 되는 다수의 결절이 관찰되었다. 간내 담관이 최고 8.6 mm 정도로 확장되어 있었고 경피적 담즙 배액술로 배

출된 담즙 속에는 간혹충으로 생각되는 검은 물질이 관찰되었다. 수술 후에도 방사선과적으로 간 이외의 다른 원발병소는 관찰되지 않았다. 수술 7개월 후 환자는 복수, 과빌리루빈혈증, 혈청 암모니아의 증가 및 의식혼탁이 발생하여 간부전과 간성뇌병증에 빠진 것으로 생각되어 자가 퇴원하였다.

간에 생긴 유암종은 전이성인 경우는 종종 관찰되지만 원발성인 경우는 아주 드물기 때문에 반드시 위장관의 원발성 병변을 철저히 배제한 연후에라야 간의 원발성 유암종이라고 진단할 수 있다^{1~3}.

간의 원발성 유암종의 기원 세포에 대해서는 논란이 많은데, 전자현미경적으로 유암종에서 미세용모를 가진 내강과 연결복합체가 관찰된다는 점등이 담관 상피세포와 유사하므로 담관 상피세포가 기원 세포라는 설이 있다^{1,2,4}. 한편 간유암종에서 간세포 암종과 유암종의 두가지 조직학적 특징을 동시에 가지는 세포들이 관찰되고 혈청의 AFP와 소변의 5-HIAA이 모두 증가한 예가 보고 되었으므로, 간세포(stem cell)가 악성 전환을 일으킬 때 상피세포와 신경내분비 세포로 분화한다고 주장하는 설도 있다⁵.

간은 발생학적으로 전장의 내배엽의 돌출과 증식으로 형성된 간 계실로부터 발생하기 때문에 전장의 유암종과 유사한 조직학적, 면역조직학적 및 전자현미경적 소견을 갖는다고 한다³. 전장의 유암종은 조직학적으로 육주상, 소포상 또는 혼합된 성장상을 보이면서 주로 argyrophil 과립을 갖지만 argentaffin 과립은 갖지 않는다고 한다. 본 증례가 소포상 또는 육주상의 성장양식을 보이면서 종양세포들에서 argentaffin 과립은 관찰되지 않고 argyrophil 과립이 관찰되었다는 점은 일반적인 전장 기원의 유암종에 일치하는 소견이다.

문헌에 따르면 정상적으로 내분비 세포가 담낭이나 성인 또는 유아의 담관 조직에 존재한다고 하며, 이러한 내분비 세포들의 일부에서 담즙의 분비를 억제하는 somatostatin이 증명되었다고 한다^{6,7}. 저자들은 이러한 학설을 바탕으로, 본 증례를 비롯한 다른 보고에서도² 원발성 간 유암종에서 somatostatin이 증명된 사실이 있음을 관련지어 볼 때, 아직까지 간의 원발성 유암종의 보고가 드물어 통계적으로 밝혀진 바는 없지만, 간 기원의 유암종에서 somatostatin을 분비할 가능성이 높을 것이라고 추정한다.

본 증례의 경우 환자가 과거력상 간혹충증의 병력이 있는데, 간혹충증과 간 유암종과의 관련 여부에 관한 보고는 찾지 못했다. 그러나 내분비 세포의 과형성이 담즙울체나 간석증과 같은 담소관 증식

상태와 관련이 있다고 하므로^{6,7}, 본 증례에서 간혹 증증으로 인해 이차적으로 생긴 담관올체와 담소관 증식이 내분비 세포의 과증식을 유도했을 가능성을 추정할 수 있다.

조직학적으로 감별하여야 할 원발성 종양으로는 간세포암종과, 담관세포암종이 있는데, 세포학적으로 차이가 날 뿐만아니라 은천화성 과립의 존재 여부와 NSE, chromogranin, AFP, CEA 등에 대한 면역조직화학 염색과 전자현미경적 검색에서의 신경분비과립의 관찰 여부가 감별에 도움이 된다¹⁻³.

일반적인 유암종은 유사분열이 적고, 핵 다형성이 심하지 않고, 괴사와 혈관침윤이 없다고 하며 양성 또는 저급 악성을 나타내는 종양으로 알려져 있다^{1,8}. 그러나 신경내분비 종양종에, 많은 유사분열, 핵 다형성, 괴사와 혈관침윤이 관찰되는 등 조직학적으로 악성 형태를 취하며 예후가 나쁜 경우도 있는데, 이를 학자들에 따라 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma), 비정형 또는 악성 유암종이라고 구분하여 부르기도 한다^{1,8}. 본 증례는 후자에 해당한다.

참 고 문 헌

1. Salvatore A, Luciano L, Riccardo AA, Vincenzo M, Dimitris K, Roberto D, Lendro G, Lenonaro M, Thomas ES, David HT. A clinicopathologic study of primary hepatic carcinoid tumors. *Cancer* 1990; 65: 1211-8.
2. Norgaard T, Bardram L. Endocrine liver tumor differential diagnosis from hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 1984; 5: 892-4.
3. Nicholas S, Sally V, Noubar K. Primary hepatic carcinoid tumor: an electron microscopic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 172-5
4. Alpert LI, Zak FG, Wertharmer S, Bochetto F. Cholangiocarcinoma: A clinicopathologic study of five cases with ultrastructural observations. *Hum Pathol* 1974; 5: 709-28.
5. Barsky SH, Linnoila I, Triche TJ, Costa J. Hepatocellular carcinoma with carcinoid features. *Hum Pathol* 1984; 15: 892-4.
6. Henryk D, Ulrike K, Ulrich L, Klaus H, Meinhard C. Somatostatin-containing cells in the extrahepatic biliary tract of humans. *Gastroenterology* 1984; 86: 892-6
7. Hiroshi K, Goroku O, Yasuni N. Endocrine cells in the intrahepatic biliary tree in normal livers and hepatolithiasis. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 143-7
8. Staren ED, Gould VE, Warren WH, Norman LW, Steven B, James B, Philip B, David LR, Steven GE. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: A clinicopathologic evaluation. *Surgery* 1988; 104: 1080-9.