

Alpha-fetoprotein 생산성 담낭암종

- 1 증례 보고 -

한양대학교 의과대학 병리학교실 및 외과학교실*

오영하·강행지·이형근*
홍은경·김용일*·이종달

Alpha-Fetoprotein-Producing Carcinoma of the Gallbladder

Young Ha Oh, M.D., Haeng Ji Kang, M.D., Hyoung Guen Lee, M.D.*
Eun Kyung Hong, M.D., Yong Il Kim, M.D.* and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology and General Surgery*, College of Medicine, Hanyang University

Alpha-fetoprotein (AFP) is a well-known tumor marker for hepatocellular carcinoma, hepatoblastoma, and yolk sac tumors. There are several studies on AFP-producing tumors that arose from the gastrointestinal tract, pancreas, lung, kidney, and urachal tract. AFP-producing carcinoma of the gallbladder is extremely rare. We report a case of AFP-producing carcinoma of the gallbladder without liver involvement in a 58-year-old man with a gallstone, on which clinical, morphologic, and immunohistochemical studies were performed. (*Korean J Pathol* 1996; 30: 453~456)

Key Words: Alpha-fetoprotein-producing carcinoma, Gallbladder

Alpha-fetoprotein(AFP)은 간세포암종, 간모세포종, 난황낭 종양과 같은 생식기 종양에 대한 혈청내 표지자로 잘 알려져 있다¹. 최근 종양검색에서 혈청 AFP의 검사는 일상화 되어있고, 면역조직화학적 염색을 이용하여 조직에서 AFP 생성의 증명이 가능하므로 간이나 생식기 기원이 아닌 종양에서의 AFP 생성이 계속 보고되고 있으며 위장관, 췌, 폐, 신, 요막낭에서 기원한 종양에서도 AFP를 생성함이 보고되어있고, 이중 일부는 형태학적으로 간세포 암종과 매우 유사하여 소위 간모양 선암종(hepatoid adeno-

carcinoma)의 소견을 보이기도 한다^{2,3}.

간과 더불어 위장관과 담낭은 모두 전장(foregut) 기원이므로 조직 발생학적으로 담낭에서도 유사한 종양이 발생할 수 있다². 그러나 AFP를 생성하는 담낭암종은 매우 드물어 1972년 Bernades 등⁴이 최초로 보고한 이래 일본에 약 25예가 보고되어 있고² 국내 문헌보고는 아직 없다.

최근, 저자들은 AFP를 생성하는 담낭 암종을 경험하여 이의 임상적, 조직학적 및 면역조직화학적 소견을 보고하고자 한다.

증례: 환자는 58세 남자로 약 3년전 담석증으로 진단받고 수술을 권유받았으나 그냥 지냈으며 약 1년 전부터는 간헐적으로 우상복부의 통증이 있었고

접 수 : 1995년 5월 29일, 게재승인 : 1995년 7월 27일
주 소 : 서울시 성동구 행당동 산 17, 우편번호 133-792
한양대학교 의과대학 병리학교실, 오영하

2달전 좌측 고관절 부위의 통증이 있어 개인병원을 방문하였다가 초음파 검사와 전산화 단층촬영 시행 후 담낭이나 췌장의 암이 의심되어 본원 내과에 전원되었다. 본원에서 시행한 초음파 촬영상 담낭의 체부에 약 3.3×2.5 cm 크기의 비균질성 음영을 보이는 종괴와 함께 담낭의 저부에는 한개의 커다란 담석이 관찰되었고 담관 주위에 약 2.8 cm 크기의 림프절 종대가 있어 림프절 전이가 있는 담낭암종으로 생각되었다.

수술전 시행한 검사소견에서 ALT 25 U/ml, AST 24 U/ml, ALP 84 U/ml, total bilirubin 0.5 mg/dl로 간기능검사는 정상범위에 속하였고, HBs Ag(-), HBs Ab(+), HBc Ab(-), HCV Ab(-)였으며 Ca 19-9 1.6 U/ml, Ca 125 9.3 U/ml 로 정상범위였으나 혈청내

AFP치는 11,000 ng/ml(정상범위: <20 ng/ml)로 매우 높았고 CEA가 3.5 ng/ml(정상범위: <3.5 ng/ml)로 정상범위의 상한치에 해당하였다. 이와같은 소견으로 담석을 동반한 담낭암이 간에 침윤했을 가능성을 의심하였다.

수술 소견상 간은 정상이었고 종괴가 관찰되지 않았으며 담낭과 간의 유착도 없었다. 담낭 절제술을 시행하였다.

육안소견상 4×2.5×2 cm 크기의 용종형 종괴가 4.5 cm 크기의 담석을 동반하면서 담낭강내로 돌출하고 있었다(Fig. 1). 용종의 표면은 황록색의 지저분한 괴사 물질로 덮혀 있었고 절단면상 종양은 회백색의 충실성 종괴로 광범위한 출혈과 괴사가 관찰되었다. 담낭의 주변에는 2.5 cm 크기의 한개의 커다란 림프절이 축지되었고 절단면상 미만성의 괴사가 관찰되어 종양의 전이가 의심되었다.

광학 현미경 소견상 내강내로 돌출된 종양은 대부분 선구조의 분화를 보이지 않고 판상의 충실성 병소를 형성하는 분화가 나쁜 암종의 형태를 취하고 있었고 종양의 사이사이에는 광범위한 출혈과 괴사가 동반되어 있었다(Fig. 2a). 종괴의 저부와 변연에서는 부분적으로 중등도로 분화된 선암종으로 이행되고 있었으며, 이 부위가 주로 담낭벽으로 침윤성 성장을 하고 있었다(Fig. 2b). 종양 세포는 다각형으로 크고, 세포의 경계가 비교적 뚜렷하며 중등도의 호산성 세포질을 갖고 있었다. 핵은 크기와 모양이 매우 다양하며 염색질이 거칠게 뭉쳐 있고 한개, 두개 또는 여러개의 뚜렷한 핵소체를 갖고 있었다. 가끔 여러 개의 종양세포가 합친 것 처럼 종양 거대세포나 매우 기괴한 모양의 커다란 세포도



Fig. 1. A polypoid, 4×2.5×2 cm sized tumor mass is present in fundus of the gallbladder. A single large stone (arrow) is present.

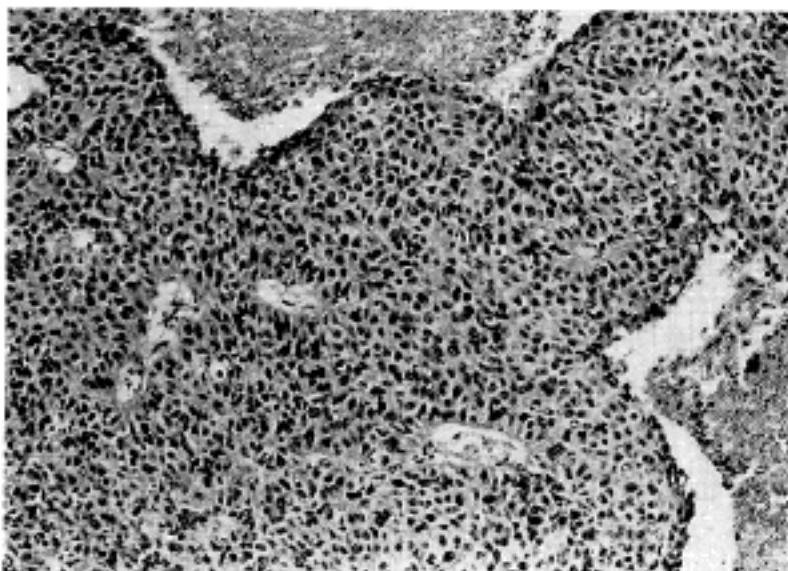


Fig. 2a. Polypoid areas show medullary growth pattern with necrosis.

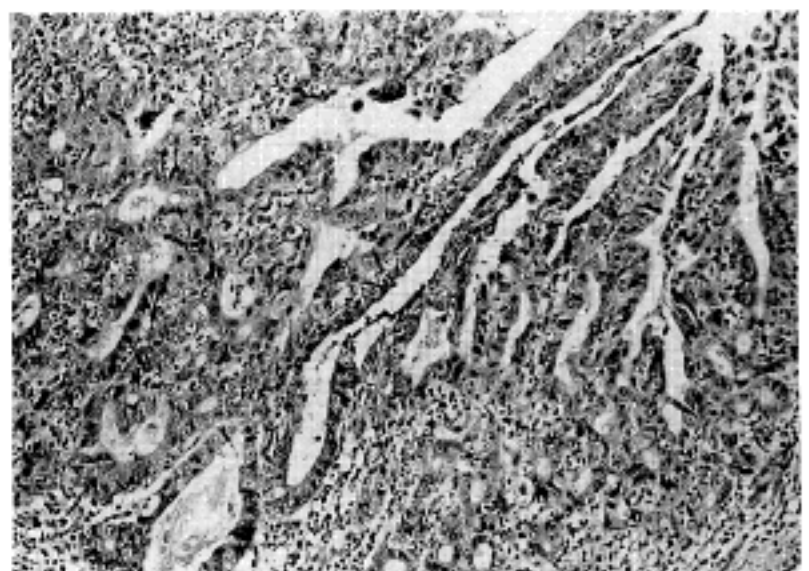


Fig. 2b. Invasive areas show moderately differentiated adenocarcinoma.

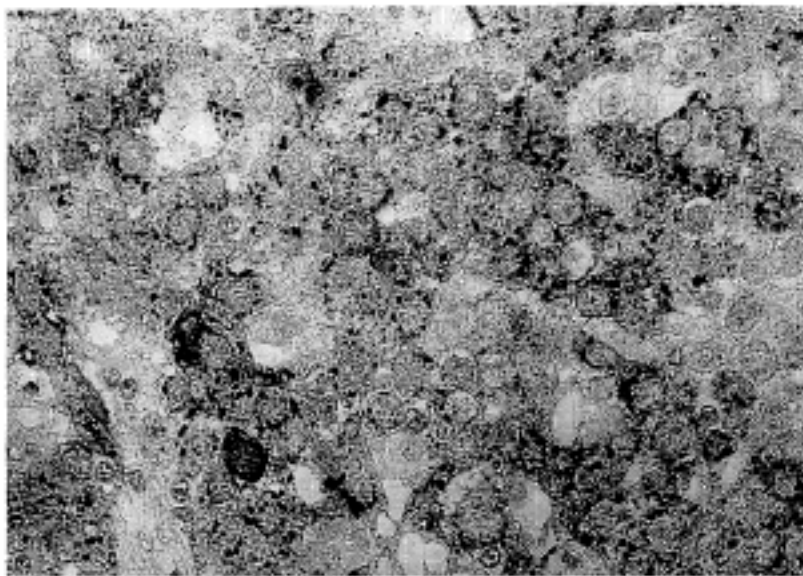


Fig. 3. Most tumor cells of medullary pattern are positively stained for alpha-fetoprotein in the cytoplasm (PAP, $\times 200$).

관찰되었다. 이러한 종양세포의 자라는 형태나 배열양상 및 세포학적 소견에서 간세포암종과의 유사성은 없었다. 림프절에는 광범위한 괴사를 동반한 종양의 전이가 관찰되었다. 면역조직화학적 염색에서 AFP는 용종의 대부분을 차지하는 저 분화성 수질성 암종 부위에는 강양성 반응을 보인 반면(Fig. 3) 중등도로 분화된 선암종 부위에서는 음성 반응을 보였고 CEA에는 두 부위에서 모두 약하게 미만성으로 양성이었다. β -HCG에는 음성이었다. 환자는 수술 후에 검사한 AFP이 843 ng/ml로 현저하게 감소하였고 2개월 후에는 8.7 ng/ml, 5개월 후에는 6.5 ng/ml로 감소되어 종양에서의 분비를 확인할 수 있었으며 CEA는 5개월 후에 검사치가 2.3 ng/ml로 역시 감소하였다.

고 찰: AFP는 초기 태생기에 정상적으로 출현하는 중요한 혈장 당단백의 하나이며 간세포암종, 간모세포종이나 난황낭 종양, 기형암종(teratocarcinoma)과 같은 생식기 종양에 대한 혈청내 표지자로 잘 알려져 있다^{1,5}. 그러나 1970년 O'Conor 등이 위장관 기원의 암종, 특히 위암환자의 혈청내 AFP이 상승하는 경우를 최초로 보고하였고 그외에도 췌, 폐, 신, 요막낭에서 기원한 종양에서도 AFP를 생성함이 보고 되었다². 담낭에 발생한 AFP 생산성 암종은 1972년 Bernades 등⁴이 최초로 보고한 이래 일본에 약 25예가 보고되고 국내 문헌보고는 없다.

위에 열거한 AFP를 생성하는 암종들 중 일부는 형태학적으로 간세포암종과 유사하며 Ishikura 등³은 이를 간모양 선암종(hepatoid adenocarcinoma)으로 구분

하여 명명하였다. 일반적으로 간모양 선암종(hepatoid adenocarcinoma)은 AFP의 생성 여부에 관계없이 간세포암종과 비슷한 조직학적 소견을 보이는 경우를 말하며 반면에, 조직학적으로 간세포암종과 다른 선암종의 종양세포가 AFP를 생성하는 경우는 AFP 생산성 선암종(AFP-producing adenocarcinoma)으로 구분하여 분류하고 있다³. 본 예는 조직학적으로 수질성 암종의 형태로 충실성 병소를 형성하며 분화가 나쁜 선암종의 형태를 취하고 있었으나 간세포암종과의 유사성은 없었으므로 AFP 생산성 선암종에 해당한다.

CEA는 임신 13~24주에 태아의 위장관에서 정상적으로 발견되며 대장이나 직장 기원의 암종(colorectal carcinoma)에 특이성이 있는 혈청내 종양 표지자이나 위, 간, 췌, 혹은 폐에서 기원한 암종에서도 CEA를 생성할 수 있다⁵. 담낭암종에서는 혈청에서 CEA가 상승하는 경우가 약 50~60%에 달한다고 알려져 있다⁵. 그러나 본 예에서는 혈청에서 CEA는 정상범위에 해당하였으나, 면역조직화학적 염색에서 종양세포에 전반적으로 양성으로 발현되었다.

AFP 생산성 담낭암종의 발생기원은 아직까지 명확히 알려져 있지 않으나 담낭이 간이나 상부 위장관과 마찬가지로 전장(foregut)기원이기 때문에 종양세포가 발생과정에서 역분화(opisthoptasia)의 과정을 거쳐 태아 또는 배아시기에 AFP를 생산하는 유전자의 탈억제(depression) 또는 재활성화(reactivation)에 의해 AFP를 생성할 수 있다⁵. 또한 발생학적으로 전장은 발생초기에 난황낭과 직접적으로 연결이 있어서 전장기원의 종양이 이러한 발생초기까지 역분화가 이루어졌다면 생식세포종양, 특히 난황낭 종양과 유사한 항원성을 공유할 수 있고, 생식세포 기원성 AFP를 생산할 수 있다⁶. 이러한 AFP 생산성 담낭암종은 조직절제후 면역조직화학적 염색으로 종양내의 발현을 확인할 수 있지만 간세포 기원성인지 생식세포 기원성인지 감별할 수는 없고 혈청을 이용해서 Lectin결합 친화력의 차이로 간세포 기원성 AFP인지, 생식세포 기원성 AFP인지 구분할 수 있다. 그러나 본 예에서는 이러한 검사를 시행하지 않아서 그 기원을 알 수는 없었다. 본 예는 수술후 8개월 간의 추적관찰 기간동안 혈청내 AFP의 증가가 없고 종양의 전이나 재발의 소견없이 비교적 건강하게 지내고 있다. 그러나 간세포암종을 포함하여 AFP생산성 암종은 대부분 예후가 매우 불량한 것으로 보고되어 있고 다른 장기로의 전이도 잘하는 것으로 알려져 있다^{2,3}. 따라서 본 예도 지속적이며 주의 깊은 추적관찰이 요구된다.

결론적으로, 혈청내 AFP이 증가한 경우에 그 예가 극히 드물지만 AFP 생산성 담낭암종도 염두에 두고 꼭 감별해야 하며 또한 담낭암종에서 수술전 혈청 AFP 검사를 시행치 않은 경우라도 조직학적으로 분화가 나쁜 선암종이나 형태학적으로 간세포암종과 유사한 소견을 보이는 부분이 관찰되면 AFP 생성 가능성을 생각하고, 이에 대하여 면역조직화학적 염색 및 혈청내 검사를 시행하여 환자의 치료, 예후판정 및 추적관찰의 지표로 삼는 것이 중요하다.

참 고 문 헌

1. Perlin E, Engeker JE Jr, Edson M, Karp D, McIntire KR, Waldmann TA. The value of serial measurement of both human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein for monitoring germinal cell tumors. *Cancer* 1976; 37; 215-9.
2. Watanabe M, Hori Y, Nojima T, Taketa K, Isogawa S, Yokoyama K, Nakagawa S, Alpha-Fetoprotein-Producing Carcinoma of the Gallbladder. *Dig Dis Sci* 1993; 38; 561-4.
3. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamakiwa H, Itoh T, Aizawa M. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986; 58; 119-26.
4. Bernades P, Schlegel N, Potet F. Alpha-fetoprotein and carcinoma of the gallbladder. Disappearance of protein after surgical removal of the tumor. *Nouv Presse Med* 1972; 1; 1291-92.
5. Sugaya Y, Sugaya H, Kuronuma Y, Hisauchi T, Harada T. A case of gallbladder carcinoma producing both α -fetoprotein(AFP) and carcinoembryonic antigen(CEA). *Gastroenterol Jpn* 1989; 24; 325-31.
6. Ooi A, Nakanish I, Sakamoto N, Tsukada Y, Takahashi Y, Minamoto T, Mai M, Alpha-fetoprotein (AFP)-producing gastric carcinoma. Is it hepatoid differentiation? *Cancer* 1990; 65; 1741-7.