

담낭암의 병기 및 장형화생에 따른 병리학적 분석과 CEA, p53의 진단적 의의

국립의료원 해부병리과

장 희 진 · 서 정 일

Pathologic Analysis of Gallbladder Cancer by the Stage and Intestinal Metaplasia with the Diagnostic Significance of CEA and p53

Hee Jin Chang, M.D. and Jung Il Suh, M.D.

Department of Pathology, National Medical Center

Twenty cases of gallbladder cancers were examined using 5 mm stepwise tissue sections. We analyzed the clinicopathologic findings of the early (stage I, II) and advanced carcinoma (stage III, IV, V) and those of carcinoma with or without metaplasia in the tumor. We also performed CEA and p53 immunohistochemical staining and compared their findings with those of normal mucosa and preneoplastic lesions. The results were as follow: 1) All of the early carcinomas (n=5) were incidentally diagnosed after the resection for the gallstone. They were compared to advanced carcinoma (n=15) in the absence of the lymphatic or angioinvasion, recurrence, metastasis and death. 2) Metaplastic and non-metaplastic carcinoma did not reveal any difference of the clinicopathologic findings except age distribution. 3) CEA and p53 were positive in preneoplastic and malignant lesions. The extent of staining was related to the degree of the atypia. From the above results, an early detection of gallbladder cancer is very important for the prognosis of the patients. Since preoperative diagnosis is difficult, thorough pathologic examination of routinely resected gallbladder is necessary for the early diagnosis. CEA and p53 immunohistochemical staining may be helpful in the differential diagnosis of non-neoplastic and neoplastic lesion of the gallbladder. (Korean J Pathol 1997; 31: 599~607)

Key Words: Gallbladder, Early carcinoma, Metaplastic carcinoma, CEA, p53.

서 론

담낭암은 국내 전체 암 발생 빈도중 1.2%를 차지

하는 드문 종양으로¹, 평균 5년 생존율이 1~5%에 불과하지만²⁻⁵ 점막층에 국한된 암종은 5년 생존율이 97~100%에 이를 정도로 예후가 매우 좋다^{6,7}. 따라서 조기 진단이 환자의 예후상 매우 중요하다⁸. 그러나 임상적으로 조기 발견이 어렵고 육안적 혹은 조직학적으로도 진단이 어려운 예가 많다. 최근에는 담낭에서도 장형화생-이형성-암종의 순차적 발생 과정이 제안되고 있고⁹⁻¹² 장형화생화가 예후에

접 수: 1997년 1월 22일, 게재승인: 1997년 4월 10일
주 소: 서울시 중구 을지로 6가 18-79, 우편번호 100-196
국립의료원 해부병리과, 장희진

관여한다는 보고도 있다¹³.

저자들은 예후적 측면에서 병기와 장형화생화의 의의를 검토하기 위하여 담낭암 20예를 병기 및 장형화생화 유무에 따라 점막 및 고유근층에 국한된 조기 담낭암종과 그 이상을 침범한 진행 담낭암종, 그리고 화생성암종과 비화생성암종으로 나누어 각군의 임상 및 병리학적 소견을 비교 분석하였다. 또한 모든 암종과 전암성 병변 및 정상 점막에서 CEA 나 p53 에 대한 면역조직화학 염색을 실시하여 악성화에 따른 이들의 발현 양상의 차이를 비교하여 이들의 진단적 유용성을 검토하였다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

1990년 1월부터 1995년 12월까지 국립의료원에서 절제된 20예의 원발성 담낭암을 대상으로 하였다. 또한 암종과 전암성 병변 및 정상 담낭 점막에서 CEA와 p53의 발현 양상을 비교하기 위하여 담낭암 종 증례외에 추가로 이형성 병변 5예(암종과 동반된 이형성 3예, 암종과 동반되지 않은 이형성 2예), 양성 선종 1예, 담석증 혹은 담낭염으로 수술한 정상 담낭 조직 2예를 무작위로 선택하여 면역조직화학 염색을 실시하였다.

2. 연구 방법

1) 임상 소견의 검색: 환자의 의무기록지를 토대로 환자의 성별과 연령, 담석의 유무, 수술 전 진단명 그리고 재발 및 전이와 생존 여부를 조사하였다.

2) 병리학적 검색: 모든 담낭은 전체 조직을 연속 절편으로 만들어 통상의 hematoxylin-eosin 염색 과정을 거친 뒤 광학 현미경적 관찰을 통하여 암종의 조직학적 유형, 침윤 정도, 림프관 및 혈관 침습 유무와 주위 점막의 변화를 검색한 후 병변을 지도화하였다(Fig. 1). 또한 담낭암의 육안 사진과 지도화된 그림을 토대로 병변의 위치와 크기를 결정하고 육안적 형태를 일본의 담낭암 취급 규약에 따라 유두형(papillary), 결절형(nodular), 유두침윤형(papillary-infiltrative), 결절침윤형(nodular-infiltrative), 침윤형(infiltrative), 충만형(replete), 괴상형(塊狀型, massive), 특수형(specific)으로 나누어 분류하였다¹⁴.

병기는 Nevin등의 분류¹⁵에 따라 점막에 국한된 경우에는 1기, 고유근층까지 침윤한 경우에는 2기, 장막하층까지 침윤한 경우에는 3기, 담낭벽 전 층을 침윤하고 담낭관 림프절에 전이가 있을 때는 4기, 간

에 직접 침윤하거나 원격 전이가 있을 때는 5기로 나누었고 Sato등의 기준⁶에 의해 1,2기를 조기암종으로 3,4,5기를 진행암종으로 분류하였다.

화생화의 지표는 Yamamoto등의 기준^{11,13}에 따라 유문선양 점액세포, 배상세포, 벽세포, 호은세포, lysozyme에 양성인 세포들로서 암종 병변내에 어느 한 가지 종류의 세포라도 관찰될 때는 화생성암종으로 분류를 하였는데 이를 위하여 PAS 염색, alcian-blue 염색, Grimelius 염색 그리고 lysozyme에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였다.

Lysozyme 및 CEA와 p53에 대한 면역조직화학 염색은 모두 B-SA법(Biotin-Streptavidin Amplified System)에 따라 lysozyme과 CEA에 대한 단클론성 항체(Biogenex) 그리고 p53에 대한 단 클론성 항체인 DO7(Biogenex)을 사용하여 시행하였고 AEC(3-amino-9-ethyl-carbazole)로 발색하였다.

3) 통계학적 분석: SPSS for Window 6.1 프로그램을 이용하여 Chi-square 검정을 실시하였고 P값이 0.05 미만인 것을 통계학적으로 유의하다고 보았다.

결 과

1. 임상 및 병리학적 소견

전체 예 중 남자가 9명, 여자가 11명으로 남녀 성비는 1:1.2 였다. 연령 분포는 최저 32세부터 최고 82세로 평균 연령은 61.7세였다. 담석은 11예(55%)에서 동반되어 있었다. 수술 전 담낭암으로 진단되었던 예는 11예였다. 나머지 9예는 담석증, 담낭 축농증으로 수술 중, 혹은 수술 후 병리적 검색 과정에서 담낭암으로 진단되었다. 위치별로는 저부가 7예로 제일 많았고 체부가 5예, 경부가 2예였다. 4예에서는 담낭 전체를 미만성으로 침범하고 있었고 나머지 2예에서는 다발성이었다. 병변의 크기는 장경 1.2 cm부터 11 cm까지로 평균 장경은 4.9 cm였다. 육안적 형태별로는 유두형 1예, 결절형 1예, 유두침윤형 6예, 결절침윤형 5예, 침윤형 6예, 괴상형 1예였고 충만형 혹은 특수형에 해당되는 예는 없었다. 조직학적 유형은 모두 선암종으로 2예가 유두상 선암종, 18예는 관상 선암종이었는데 이 중 13예가 고분화형, 5예가 중분화형이었다. 고분화형 선암종 중 2예는 선종에서 기원한 암종이었다. 침습 깊이에 따른 병기별 분류에서는 제1기가 2예, 제2기가 3예, 제3기가 7예, 제4기가 3예 그리고 제5기가 5예였다. 림프관 침습과 혈관 침습은 각각 8예, 7예에서 관찰되었다. 15명에서 추적 조사가 가능하였는데(추적

기간: 1~73개월) 재발 혹은 전이를 보인 예는 모두 7예로 전이 장소는 간(2예), 복막(2예), 림프전(1예), 횡행결장(1예)등이었다. 그 중 5예는 수술 당시 이미 전이가 있었고 2예는 수술 후 6개월과 25개월에 간에 재발되었다. 총 7명이 수술 후 1 내지 18개월(평균 6개월)사이에 사망하였는데 모두 림프관 혹은 혈관 침습, 재발, 전이 또는 타기관 침범이 있었다. 나머지 8명은 생존이 확인되었다(평균 추적 기간: 25개월). 이 중 2명이 3년이상 생존하고 있었는데 1명은 3기암이었으나 58개월간 생존하고 있었고 다른 1명은 1기암으로 73개월간 생존하고 있었다.

Table 1. Comparison of clinicopathologic findings in the early and advanced gallbladder carcinoma.

	Early carcinoma	Advanced carcinoma
No. of cases	5	15
M:F ratio	2:3	7:8
Mean age	64.6 yrs	60.7 yrs
Stone [#]	5 (100%)	6 (40%)
Preop. diagnosis [#]	- (0%)	11 (73.3%)
Size (Mean diameter)	1.2~8.3 cm (3.34 cm)	1.8~11 cm (5.37 cm)
Gross type :		
papillary	-	1 (6.7%)
nodular	1 (20%)	-
pap-infiltrative	-	5 (33.3%)
nod-infiltrative	1 (20%)	4 (26.7%)
infiltrative	3 (60%)	4 (26.7%)
massive	-	1 (6.7%)
Histologic type :		
Pap [*]	-	2 (13.3%)
Tub 1 [*]	5 (100%)	8 (53.3%)
Tub 2 [*]	-	5 (33.3%)
M:NM [†]	4:1	9:6
Vascular invasion [#]	- (0%)	9 (60.0%)
Recur and/or Meta	- (0%)	7 (46.7%)
Death	- (0%)	7 (46.7%)

*Pap: Papillary, Tub 1: Tubular, well differentiated

Tub 2: Tubular, moderately differentiated

M: Metaplastic carcinoma, NM: Non-metaplastic carcinoma

#: The difference between two groups is statistically significant(P<0.05)

2. 조기암종과 진행암종의 비교(Table 1)

총 20예중 조기암종이 5예, 진행암종이 15예로 두 군의 남녀 성비와 연령은 차이가 없었다. 그러나 수술 전 진단율은 유의한 차이가 있었다. 즉 조기암종은 모두 수술 전에 담석증이나 담낭염등의 양성 병변으로 알고 수술한 뒤 병리 검색상 뒤늦게 발견되었던 반면에 진행암종은 73%에서 수술 전에 이미 암으로 진단되었다. 따라서 담석의 동반율도 조기암종(100%)에서 진행암종(40%)에 비하여 유의하게 높았다. 종양의 평균 장径과 육안적 형태는 유의한 차이가 없었으나 대체로 조기암종이 진행암종보다 작은 편이었고(조기암종: 3.34 cm, 진행암종: 5.37 cm).

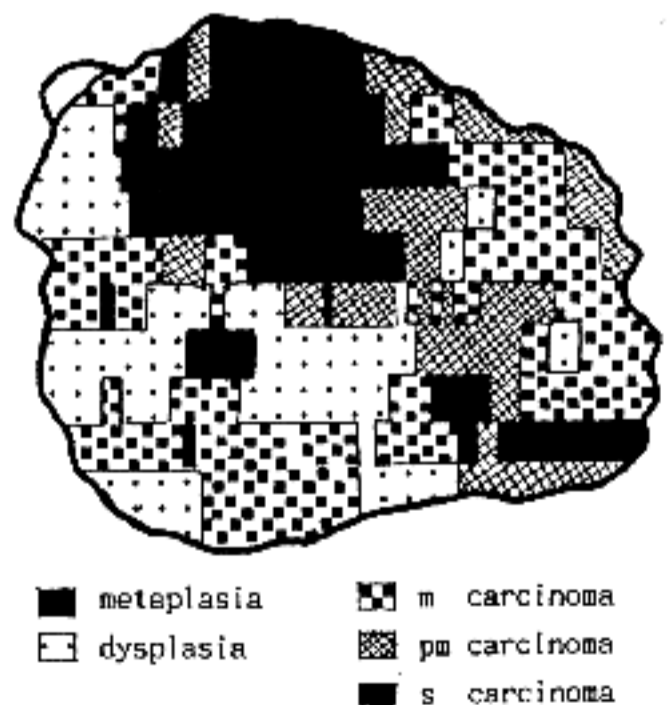
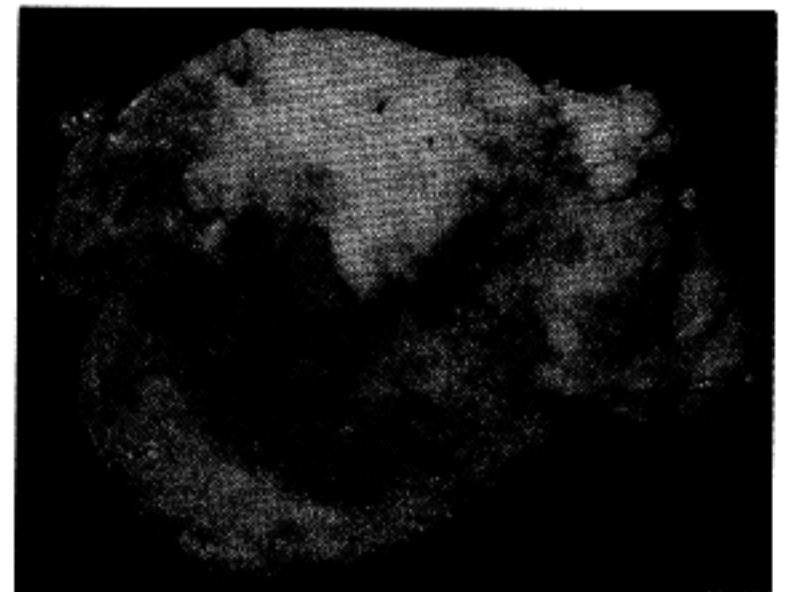


Fig. 1. Gross finding of the gallbladder shows diffuse involvement of papillary-infiltrative tumor(upper). It matches with the result of mapping(lower).

육안적 형태상으로 침윤형이 더 많아(조기암종: 60%, 진행암종: 26.7%) 수술 전 방사선학적 검사상 종양의 존재를 감지하기가 어려웠음을 짐작할 수 있었다. 조직학적 유형도 통계적으로 유의한 차이가 없었지만 조기암종은 모두 고분화형의 관상 선암종이었고, 진행암종은 유두상 선암종이 13.3%, 고분화도의 관상 선암종이 53.3% 그리고 중분화도의 관상 선암종이 33.3%였다. 림프관 혹은 혈관 침습에 있어서는 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(조기암종: 0%, 진행암종: 60%). 또한 조기암종에서는 재발이나 전이 혹은 사망이 없었던 반면에 진행암종에서는 46.7%가 재발 또는 전이를 보이거나 사망하였는데 표본 수가 적어 통계학적인 유의성을 구할 수 없었다.

3. 화생성암종과 비화생성암종의 비교

전체 암종 중 65%(13예)에서 화생화에 대한 지표를 중 한가지 이상이 양성으로, 3예에서는 화생화가 종양 전반에 걸쳐 미만성으로 관찰되었고 10예에서는 종양의 일부에서만 초점성으로 관찰되었다. 유문 선양 점액세포와 배상세포는 45%(9예)에서 각각 관찰되었으며 껍세포는 15%(3예)에서 관찰되었다. 또한 PAS염색에는 25%(5예)가, alcian-blue 염색은 50%(10예)가, Grimelius 염색은 20%(4예)에서, 그리고 lysozyme은 25%(5예)에서 양성 반응을 보였다(Fig. 2).

화생성암종과 비화생성암종의 임상 및 병리학적인 소견의 비교에서(Table 2), 남녀 성비는 비화생성암종에서 2:5로 여성이 더 많았으며 평균 연령은 화생

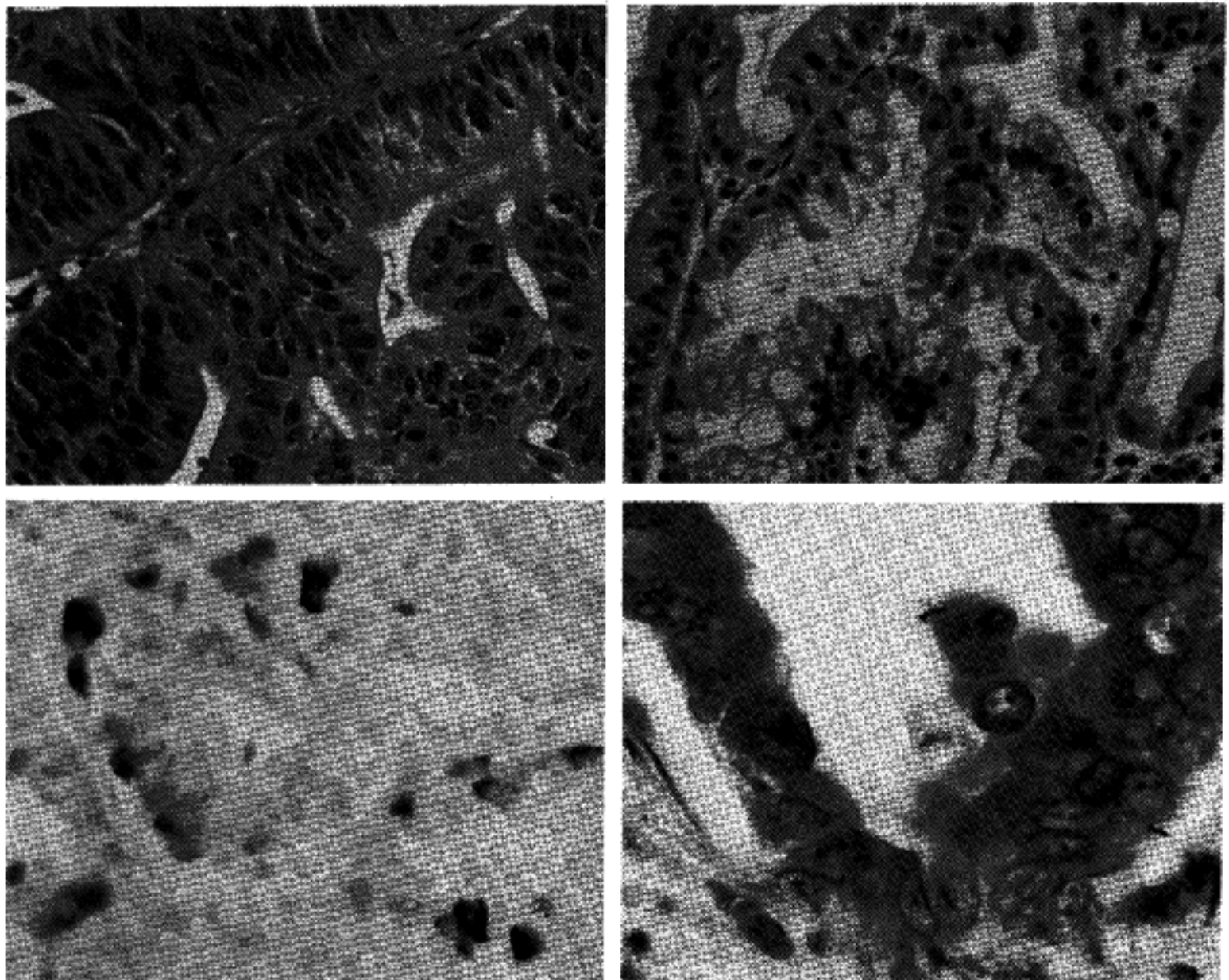


Fig. 2. Histologic finding of non-metaplastic carcinoma (upper left) and metaplastic carcinoma(upper right). The metaplastic tumor cells occasionally have intracytoplasmic argyrophilic granules positive for Grimelius stain(lower left) and also show positive reaction for immunohistochemical stain of lysozyme(lower right).

Table 2. Comparison of the clinicopathologic findings in metaplastic and non-metaplastic carcinoma

	Metaplastic carcinoma	Non-metaplastic carcinoma
No. of cases	13	7
M:F ratio	7:6	2:5
Mean age#	61.0 yrs	62.9 yrs
Stone	7 (53.8%)	4 (57.1%)
Preop. diagnosis	6 (46.2%)	5 (71.4%)
Size (Mean diameter)	1.4~11 cm (4.95 cm)	1.2~6.5 cm (4.71 cm)
Gross type :		
papillary	1 (7.7%)	-
nodular	-	1 (14.3%)
pap-infiltrative	3 (23.1%)	2 (28.6%)
nod-infiltrative	4 (30.8%)	1 (14.3%)
infiltrative	5 (38.5%)	2 (28.6%)
massive	1 (7.7%)	-
Histologic type :		
Pap	1 (7.7%)	1 (14.3%)
Tub 1	8 (61.5%)	5 (71.4%)
Tub 2	4 (30.8%)	1 (14.3%)
Stage :		
Early	4 (30.8%)	1 (14.3%)
Advanced	9 (69.2%)	6 (85.7%)
Vascular invasion	4 (30.8%)	5 (71.4%)
Recur and/or Meta	4 (30.8%)	3 (42.9%)
Death	5 (38.5%)	2 (28.6%)

#The numbers of patient whose age is less than 60 years are significantly more in the metaplastic carcinoma than non-metaplastic carcinoma(P<0.05).

성암종(61세)이 비화생성암종(62.9세)보다 좀 더 낮았는데 60세를 경계로 나누어 비교해보았을 때 화생성암종에서 60세 이하의 환자들이 유의하게 많았다(화생성암종: 61.5%, 비화생성암종: 14.3%). 수술 전 진단율, 담석의 동반율, 종양의 크기, 육안적 형태, 조직학적 유형과 병기는 모두 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 림프관 혹은 혈관 침습과 재발이나 전이는 비화생성암종에서 더 자주 관찰되었지만(림프관, 혈관 침습: 비화생성암종 71.4%, 화생성암종 30.8%; 재발, 전이: 비화생성암종 42.9%, 화생성암종 30.8%) 두 군간에 통계학적인 유의성은 구할 수 없었다. 사망율은 오히려 화생성암종이 좀 더

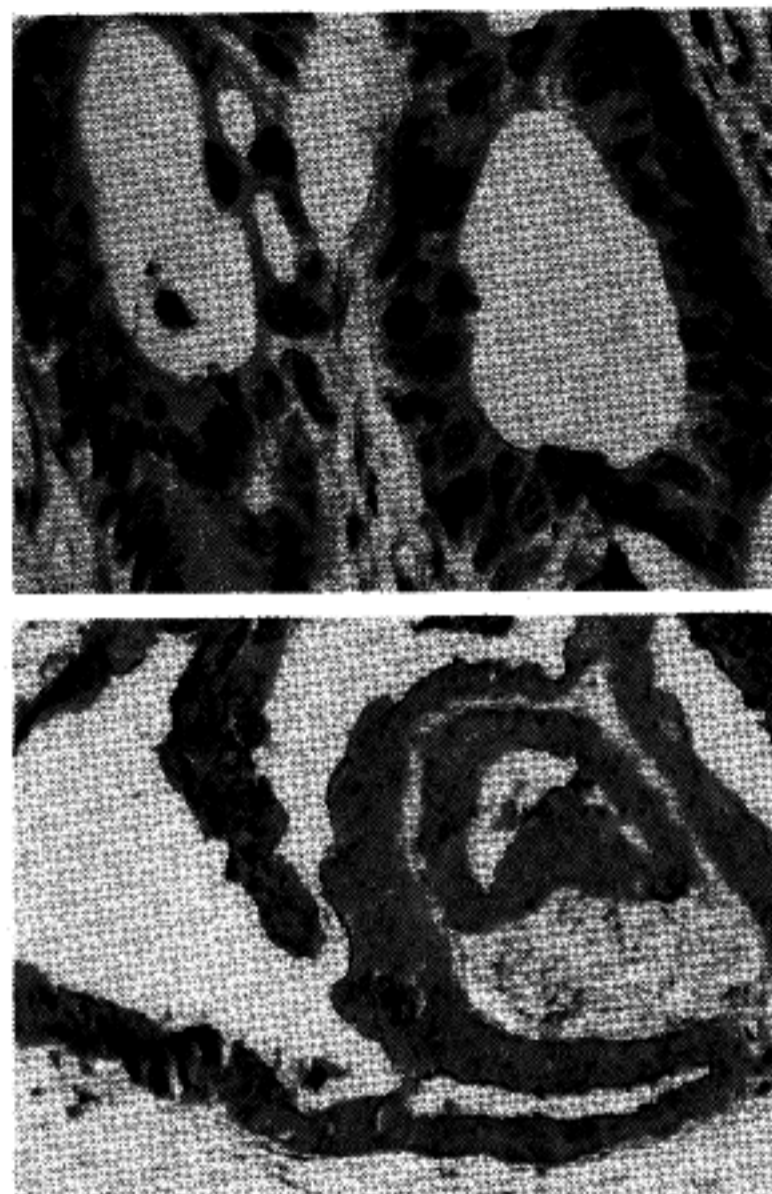


Fig. 3. Immunohistochemical stain of p53(upper) and CEA(lower) in the gallbladder adenocarcinoma revealing strong positivity.

높았으나(화생성암 38.5%, 비화생성암 28.6%) 역시 통계학적 유의성이 없었다.

4. CEA와 p53 발현 양상

CEA와 p53의 면역조직화학적 염색상(Fig. 3) 정상 점막에서는 CEA가 상피 세포의 내강연을 따라 염색된 반면에 선종, 이형성 병변 및 암종에서는 모두 세포질에 염색이 되었고 특히 세포의 이형성이 높을수록, 보다 광범위하고 강한 양성 반응을 보였다. p53은 점막 전막에서는 모두 음성(0/2)이었으나 선종에서는 초점성으로 양성(1/1)이었고 이형성 병변에서는 60%(3/5)에서 초점성 혹은 부분적인 양성 반응을 보였다(Table 3). 암종은 95%(19/20)에서 양성으로 조기암은 80%(4/5), 진행암은 100%(15/15)에서 양성 반응을 보였다. 화생성암종은 100%(13/13), 비화생성암

Table 3. The positive rate of CEA and p53 immunohistochemical stain

	Normal (n=2)	Adenoma (n=1)	Dysplasia (n=5)	Carcinoma (n=20)
CEA	0%	100%(1)	100%(5)	100%(20)
Focal		100%(1)		10%(2)
Partial			100%(5)	35%(7)
Diffuse				55%(11)
p53	0%	100%(1)	60%(3)	95%(19)
Focal		100%(1)	67%(2)	16%(3)
Partial			33%(1)	52%(10)
Diffuse				32%(6)

*Focal : staining in less than 30% of the tumor.
 Partial: staining in 30~50% of the tumor.
 Diffuse: staining in more than 50% of the tumor.

종은 83.7%(6/7)에서 양성이었다.

고 찰

담낭암은 특별한 증상이나 징후를 보이지 않을 뿐 아니라 해부학적 구조상 담낭벽이 얇고 장막층이 간 소엽 사이의 결합 조직과 연결되어 있기 때문에 암 세포의 간 침윤이 용이하여 진단 당시 이미 병기가 상당히 진행된 예가 많다^{16,17}. 전체 담낭암 중 12~27%는 담석이나 담낭염등의 양성 병변의 진단하에 수술하였다가 병리 의사에 의해 우연히 발견되는 비예측성 암종으로⁷ 예후가 비교적 좋다고 알려져 있는데^{4,7,18} 이들의 19.4~33.3%가 점막이나 고유근층에 국한된 암종이기 때문이다⁷. 담낭은 조직학적 구조상 점막근층이나 점막하층이 없기 때문에 점막층 이상을 침윤한 담낭암의 경우 바로 고유근층을 침범할 수 있고⁶, 고유근층내 국한된 암종은 단순 담낭 절제술만으로도 89~100%의 5년 생존율을 보이지만 장막하층 이상을 침윤한 경우에는 5년 생존율이 0%이기 때문에^{6,7} Sato등⁶과 Shirai등¹⁹은 점막층과 고유근층까지 침윤한 담낭암을 조기 담낭암으로 따로 분류할 것을 제안하였다. 본 연구에서도 이들의 정의에 따라 조기암종을 분류한 결과, 조기암종에서는 림프관 혹은 혈관 침습, 재발, 전이, 사망이 없어 진행암과 예후상 뚜렷한 차이를 보였다.

그러나 일부에서는 고유근층을 침윤한 암종의 경우 재발할 수 있기 때문에^{2,20} 조기 담낭암의 범위를 점막층까지만으로 제한해야 한다고 주장하고 있어^{2,20} 조기 담낭암의 정의에 있어서는 아직 논란의 여지가 있다.

최근 10여년동안 방사선학적 검사법의 발달과 수술 방법의 진보로 담낭암의 예후도 점차 향상되고 있으나²¹ 아직 이 암의 수술 전 확진율은 10% 내외이다⁸. 특히 상피내암종의 경우 육안적으로 정상 점막과의 감별이 거의 불가능하고²² 결절의 형성이나 점막의 용기를 보이지 않는 침윤형 또는 표면형의 암종도 육안 검색상 알아내기가 어려워 수술 전 진단율이 2.6%에 불과하다²³.

Kijima등²³이 53예의 점막과 고유근층에 국한된 조기 담낭암을 대상으로 한 연구에 의하면 73.6%(39예)가 육안 형태상 표면형으로 이 중 수술 전에 진단된 것은 1예였다²³. 본 연구에서도, 조기암종에서 진행암종에 비하여 침윤형이 많았고(조기암종: 60%, 진행암종: 26.7%) 육안 진단이 더 어려웠는데, 신선 조직에서 육안적으로 병변을 찾아내기 어려울 때는 적출된 담낭을 포르말린에 10분간 반고정 시킨 후 점막 표면의 모양이나 색조, 광택의 변화 등을 관찰하면 암의 존재를 보다 쉽게 찾아낼 수 있다고 한다²³.

본 병원에서는 6년간 적출된 모든 담낭을 구축하여 수술 전 미처 발견하지 못했던 암종 9예를 병리 검색에 의해 진단하였다. 이는 그 기간 중 전체 담낭암의 45%(9/20)에 해당하는 것으로써, 이 중 조기암종이 5예, 진행암종이 4예였다. 특히 모든 조기암종은 수술 후 병리 검사상 우연히 발견된 예들이었다. 이처럼 조기 담낭암의 62~89%는 양성 병변 때문에 수술했다가 병리학적 검색상 우연히 발견되기 때문에^{2,7,18,24} 암의 조기 발견을 위해서는 담낭 조직의 일상적인 병리 검색 과정에서 철저한 육안 검사와 함께, 가능한 많은 절편을 만들어 임상적으로 미처 발견되지 않은 병변을 찾아내고자 하는 병리 의사의 노력이 요구된다.

대체로 담낭암에서 담석의 동반율은 26~92%로^{18,25,26} 보고자에 따라 차이가 많은데 조기암종에서는 담석증으로 수술했던 예들이 많기 때문에 60~94%로 비교적 높은 편이며^{2,19,22,23} 본 연구에서도 담석의 동반율이 조기암종에서 진행암종에 비해 유의하게 높았다(조기암: 100%, 진행암: 40%).

담낭암의 조직학적 유형은 예후와 관련 있어, 유두상 선암종이 다른 형에 비하여 예후가 좋고^{16,27} 소세포암종은 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다¹⁶. Hisatomi

등²⁷은 유두상 선암종이 관상 선암종이나 미분화암종에 비해 암의 진행이나 침윤이 늦을 뿐 아니라 조기에 진단 되기 때문에 예후가 더 좋다고 하였는데 본 증례들 중에서는 유두상 선암종이 2예에 불과하였고 나머지가 모두 관상 선암종이었기 때문에 조직학적 유형과 예후를 비교해 볼 수는 없었다.

Hisatomi 등²⁷은 또한 유두상 선암종에서는 담석이나 화생화가 드물지만 관상 선암종이나 미분화암종에서는 자주 관찰되기 때문에 유두상 선암종은 담낭 고유 상피에서, 관상 선암종이나 미분화암종은 화생화된 상피에서 발생한다고 하였다. 담낭암의 발생 기전에서 화생화의 중요성은 여러 저자들에 의해 강조된 바 있다^{5,8,11,12}. 즉 담낭암의 발생 원인으로 알려져 있는 담석은^{5,18,28} 담낭 점막의 장형화생화를 유발하여 이형성과 암종을 발생시킬 수 있다고 알려져 있다^{5,28}. 따라서 담낭암의 발생 경로도 담낭의 고유 상피에서 선종 혹은 이형성의 과정을 거쳐 암종이 되는 비화생성 경로와 화생이 일어난 점막에서 선종이나 이형성의 과정을 거쳐 암종이 되는 화생성 경로, 두 가지가 존재하는 것으로 추정되고 있다¹¹. Yamamoto 등¹³은 담낭암내의 장형화생화 유무에 따라 화생성암종과 비화생성암종으로 나누어 임상 병리학적 양상을 비교하였는데 화생성암종이 비화생성암종에 비하여 여성에서 더 호발하고 생존율도 더 높을 뿐 아니라 종양의 파급 양상에 있어서도 화생성암종은 주로 림프관성 전이를 하는 반면에, 비화생성암종은 직접 침윤에 의해 전파된다고 하였다. 그러나 Hisatomi 등²⁷의 연구 결과에서는 이와 상반되게 비화생성암종(유두상 선암종)이 화생성암종(관상 선암종, 미분화암종)보다 오히려 예후가 더 좋은 것으로 나타났다. 국내에서는 유등²⁹이 담낭의 원발성 암종에서 화생성 변화에 대해 연구한 바 있는데 장형 선암종에서 오히려 유두상 성장을 보이는 예가 더 많았다. 본 연구에서는 Yamamoto 등의 기준^{11,13}에 따라 화생성암종과 비화생성암종으로 분류하여 임상 및 병리학적 소견을 비교하였는데, 화생성암종에서 60세 이하의 환자가 더 많았던 것 외에는 다른 임상 및 병리학적 소견상 유의한 차이가 없어 예후적 중요성은 찾을 수 없었다.

화생성암종에 대한 연구 결과는 이와 같이 저자들간에 일치할 보이지 않는데 화생성암종의 분류 기준 자체가 조직학 및 면역조직화학적 방법에 의존하고 있기 때문에 염색 방법이나 숙련도 그리고 얼마나 많은 부분을 검색하느냐에 따라 결과가 달라질 수 있다고 생각된다. 또한 본 연구에서는 증례

수가 너무 적었기 때문에, 보다 확실한 비교 및 통계학적 분석을 위해서는 더 많은 증례를 대상으로 한 연구의 보완이 필요하다.

담낭암의 조직학적 진단상 분화가 매우 좋은 암종은 양성 병변과의 감별이 어렵다. 일부 저자들은 담낭의 양성 및 악성 병변에서 선암의 표지자인 CEA의 발현 양상을 비교한 바가 있는데^{4,22,30,31} 저자들의 결과에서도 그들과 마찬가지로 정상 담낭 점막에서는 상피 세포의 침단부를 따라 CEA가 악성 염색을 보인 반면에 이형성이나 담낭암에서는 세포 질에 양성을 보였는데 특히 세포의 이형성이 심해질수록 CEA의 발현이 증가되는 양상을 보여 비록 CEA 염색이 전암성 병변과 암종의 감별에는 도움이 되지 못해도 양성과 악성의 감별에는 도움을 줄 수 있으리라 사료되었다.

최근에 Witsuba 등³²은 담낭암에서 몇 가지 유전자의 돌연 변이가 관찰된다고 발표한 바 있다. 즉 p53 (17p), 9p, 8p, DCC(18q) 유전자의 loss of heterogeneity(LOH)가 초기에 일어나고 그 외 ras 유전자의 돌연 변이와 3p, Rb(13q), 5q의 LOH도 가끔 일어난다고 한다. 그들은 또한 화생화된 점막에서도 p53, 9p, DCC 유전자의 LOH가 관찰되기 때문에 화생화가 전암성 병변이라고 주장하였다. 이들 유전자적 결합 중에서도 특히 p53은 다른 여러 저자들에 의해서도 연구된 바 있는데³³⁻⁸ 대체로 p53의 변이는 담낭암의 23.1~92%에서 관찰되고 이형성 병변이나 상피내암종에서는 각각 28~32.4%, 44.7~86%에서 관찰된다. 본 연구에서 p53은 정상 점막에서는 발현이 되지 않았으며 이형성에서 60%, 조기암종에서 80%, 진행암종에서는 100%의 발현율을 보였다. 따라서 변이형의 p53 발현은 이미 전암 단계에서 일어나며 전암성 병변에서 암종으로의 전환 과정과 암종의 진행에도 관여한다고 생각되며 p53의 면역조직화학적 염색도 담낭 점막의 양성 및 악성 병변을 감별하는데 도움이 될 수 있다고 사료되지만 이형성 병변과 암의 감별에는 한계가 있기 때문에 이에 대한 추가적 연구가 필요하다고 본다.

결 론

1990년부터 1995년까지 절제된 담낭암 20예의 임상 및 병리학적 소견을 병기와 장형화생화 유무에 따라 비교 분석하고 CEA와 p53에 대한 면역조직화학 검사를 실시하여 정상 및 전암성 병변에서의 염

색 소견과 비교하였다.

1) 전체 담낭암 중 45%가 수술 후 시행된 병리 검색에서 우연히 발견된 암종이었고 5예의 모든 조기암종은 수술 후 진단이 되었으며 진행암종(15예)은 27%(4예)만 수술 후 진단되었다. 조기암종의 60%가 침윤형으로 정상 점막과의 구별이 어려웠던 반면에 진행암종은 66.6%에서 결절을 형성하거나 용기를 보여 구별이 비교적 용이한 편이었다. 또한 조기암종은 림프관 혹은 혈관 침습, 재발, 전이 또는 사망을 보이지 않아 진행암종과 대조를 이루었다.

2) 화생성암종(65%)에서는 비화생성암종(35%)에 비하여 60세 이하의 환자가 더 많았으나 다른 임상 및 병리학적 소견은 차이가 없었으며 예후에도 차이가 없었다.

3) CEA에 대한 면역조직화학 염색은 전암성 병변이나 암종에서만 세포질에 염색이 되었으며 세포의 이형성이 심해질수록 보다 광범위하고 강하게 염색되었다. p53은 정상에서는 염색이 되지 않았으며, 이형성 병변의 60%, 암종의 95%가 양성 반응을 보였다.

따라서 예후가 좋은 조기 담낭암의 진단율을 높이기 위해서는 모든 담낭 조직에서 철저한 병리학 적 검색이 요구되며 CEA와 p53은 담낭암종의 발생에 관여할 뿐 아니라 이들의 염색은 양성과 악성 병변의 감별에 도움이 될 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. 대한민국 보건복지부. 한국인 암등록 조사 자료 분석 보고서 (1994.1.1.-1994.12.31.). 1995년, 2월.
2. Bergdahl L. Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. *Ann Surg* 1980; 191: 19-22.
3. Hamrick RE, Liner FJ, Hastings PR, Cohn I. Primary carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1982; 195: 270-3.
4. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62: 1425-32.
5. Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1986; 58: 1702-8.
6. Sato T, Koyama K, Yamauchi H, Matsuno S. Early carcinoma of the gallbladder. *Gastroenterol Jpn* 1981; 16: 459-64.
7. Yamaguchi K, Tsuneyoshi M. Subclinical gallbladder carcinoma. *Am J Surg* 1992; 163: 382-6.
8. Kimura W, Nagagi H, Kuroda A, Morioka Y. Clin-

- icopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer* 1989; 64: 98-103.
9. Kozuka S, Kurashina M, Tsubone M, Hachisuka K, Yasui A. Significance of intestinal metaplasia for the evolution of cancer in the biliary tract. *Cancer* 1984; 54: 2277-85.
10. Albores-Saavedra J, Nadji M, Henson DE. Intestinal-type adenocarcinoma of the gallbladder. A clinicopathologic and immunocytochemical study of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 19-25.
11. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Histogenesis of well-differentiated adenocarcinoma of the gallbladder. *Path Res Pract* 1989; 184: 279-86.
12. Kijima H, Watanabe H, Iwafuchi M, Ishihara N. Histogenesis of gallbladder carcinoma from investigation of early carcinoma and microcarcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 235-44.
13. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Carcinoma of the gallbladder: the correlation between histogenesis and prognosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989; 414: 83-90.
14. 일본 담도외과 학회. 외과 병리 담도암 취급 규약. 제 3판. 동경: 가네하라 출판 주식회사, 1993: 27-30.
15. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder. Staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141-8.
16. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1493-7.
17. Nadler LH, McSherry CK. Carcinoma of the gallbladder: Review of the literature and report on 56 cases at the Beth Israel Medical Center. *Mt Sinai J Med* 1992; 59: 47-52.
18. Oertli D, Herzog U, Tondelli P. Primary carcinoma of the gallbladder: Operative experience during a 16-year period. *Eur J Surg* 1993; 159: 415-20.
19. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Early carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg* 1992; 158: 545-8.
20. Kimura W, Shimada H. A case of gallbladder carcinoma with infiltration into the muscular layer that resulted in relapse and death from metastasis to the liver and lymph nodes. *Hepato-gastroenterol* 1990; 37: 86-9.
21. Ouchi K, Suzuki M, Saijo S, Ito K, Matsuno S. Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? *Surgery* 1993; 113: 324-9.
22. Albores-Saavedra J, Angeles-Angeles A, Manrique JJ,

- Henson DE. Carcinoma in situ of the gallbladder. A clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 323-33.
23. Kijima H, Ishihara N, Iwafuchi M, Watanabe H. Characteristics of early carcinoma of the gallbladder-Clinico-pathological study. *Gan No Rinsho* 1986; 32: 1240-5.
 24. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L, et al. Gallbladder cancer in Chile. *Cancer* 1995; 69: 60-5.
 25. Sons HU, Borchard F, Joel BS. Carcinoma of the gallbladder: Autopsy findings in 287 cases and review of the literature. *J Surg Oncol* 1985; 28: 199-206.
 26. Nagorney DM, McPherson GAD. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Semin Oncol* 1988; 15: 106-15.
 27. Hisatomi K, Haratake J, Horie A, Ohsato K. Relation of histopathological features to prognosis of gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 567-72.
 28. 유은실, 김용일, 이상국. 담낭 점막에 있어서의 화생성 변화에 관한 조직 구축학적 관찰. *대한병리학회지* 1985; 19: 58-66.
 29. Yu ES, Kim YI, Ham EK, Park YH. Primary carcinoma of the gallbladder. - An analysis of 34 cholecystectomy cases with special reference to metaplastic changes. *Kor J Pathol* 1986; 20: 453-61.
 30. Albores-Saavedra J, Nadji M, Morales AR, Henson DE. Carcinoembryonic antigen in normal, preneoplastic and neoplastic gallbladder epithelium. *Cancer* 1983; 52: 1069-72.
 31. Akiyama H, Yamamoto M, Sumiyoshi H, Tahara E, Iwamori S. Carcinoembryonic antigen(CEA) in gallbladder bile and mucosa in cholecystolithiasis. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 509-13.
 32. Wistuba II, Sugio K, Hung J, et al. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile. *Cancer Res* 1995; 55: 2511-5.
 33. Kamel D, Paakko P, Nuorva K, Vahakangas K, Soini Y. p53 and c-erbB-2 protein expression in adenocarcinomas and epithelial dysplasias of the gallbladder. *J Pathol* 1993; 170: 67-72.
 34. Teh M, Wee A, Raju GC. An immunohistochemical study of p53 protein in gallbladder and extrahepatic bile ducts/ampullary carcinomas. *Cancer* 1994; 74: 1542-5.
 35. Wee A, Teh M, Raju GC. Clinical importance of p53 protein in gallbladder carcinoma and its precursor lesions. *J Clin Pathol* 1994; 47: 453-6.
 36. Oohashi Y, Watanabe H, Ajioka Y, Hatakeyama K. p53 immunostaining distinguishes malignant from benign lesions of the gallbladder. *Pathol Intern* 1995; 45: 58-65.
 37. Wistuba II, Gazdar AF, Roa I, Albores-Saavedra J. p53 protein overexpression in gallbladder carcinoma and its precursor lesions: An immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1996; 27: 360-5.
 38. Takagi S, Naito E, Yamanouchi H, Ohtsuka H, Kominami R, Yamamoto M. Mutation of the p53 gene in gallbladder cancer. *Tohoku J Exp Med* 1994; 172: 283-9.