

간내 담관암종의 담관내 변형

- 3예 보고 -

한양대학교 의과대학 병리학교실

이원미 · 전석훈 · 홍은경 · 박문향 · 이종달

Intraductal Variant of Peripheral Cholangiocarcinoma of the Liver

- A report of three cases -

Won Mi Lee, Seok Hoon Jeon, Eun Kyung Hong, Moon Hyang Park, and Jung Dal Lee

Department of Pathology, Hanyang University Medical School, Seoul 133-792, Korea

Intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma is extremely rare. This variant shows intraductal growth and intraluminal extension without any infiltrative growth. The mode of intraductal growth is not known. The prognosis of this variant is better than that of usual cholangiocarcinoma. We report three cases, one of which is associated with *Clonorchis sinensis* (CS) infection. The tumors were entirely confined within the dilated peripheral tributaries of the intrahepatic bile duct. Microscopically, the tumors were well to moderately well differentiated, with a papillary or a micropapillary growth pattern. Focal clear cytoplasmic change and mucin production were noted. The tumors showed intraductal spreading without any invasion to the liver parenchyme. Mucosal hyperplasia and dysplasia were noted in the adjacent ducts. The authors assume that intraductal cholangiocarcinoma is a distinct subtype, and persistent irritation, such as, CS infection may undergo a malignant transformation through mucosal dysplasia. (**Korean J Pathol 1998; 32: 222~225**)

Key Words: Intraductal variant, Peripheral cholangiocarcinoma, *Clonorchis sinensis*, Liver

서 론

간에 발생하는 담관암종중 말초형은 주로 소담관에서 기원하여 주변으로 침습성 성장을 보여 간세포암종과 유사하게 간내 종괴를 형성한다.^{1~3} 선천성 담관낭종이나 총담관낭의 약 4%에서 담관암종이 발생하며, 간흡충과의 동반은 지역에 따라 차이가 있으나 간세포암종에 비해 2배이상 동반된다고 알려져 있다.^{4~6} 또한 담관염이나 간내 결석과 동반된 예의 보고도 있다.^{4,7} 담관암종과 동반되는 병변으로는 간흡충증,^{5~9} 담도결

석,^{4,6,7,10} 선천성 단방성 낭,^{7~12} Caroli병,^{4,8-10,12} 담도낭^{4,7,9,11,12} 및 다방성 낭성 질환^{7,9,11} 등이 있다. 담관암종의 유형중 담관내에 국한하여 자라는 유형은 매우 드물고 간실질내로의 침윤이 거의 없어 그 예후도 더 좋은 것으로 알려져 있다.¹⁰ 췌장에서 발생하는 췌관내 유두상 암종은 꾸준히 보고되고 있으나, 같은 성장양식을 보이는 담관내 종양에 대한 문헌상 기술은 매우 적다. 저자들은 간흡충증이 동반된 1예를 포함하여 3예의 담관내 변종의 담관암종을 경험하여 임상 및 병리학적 소견을 보고하는 바이다.

증 례 보고

증 례 1.

54세 남자가 내원 9개월전부터 주기적인 심와부 산

접 수: 1997년 10월 11일, 게재승인: 1998년 2월 7일

주 소: 서울시 성동구 행당동 17, 우편번호 133-792

한양대학교 의과대학 병리학교실, 박문향

ISSN : 0379-1149

통의 증상으로 담낭결석을 의심하여 진통제 주사등 대증요법으로 치료받았고 증상이 호전되었으나 내원 1개월전에 다시 상기증상이 생겨 입원치료하였으나 호전 없어 본원 일반외과로 전원되었다. 복부전산화단층촬영상 미만성의 담도확장이 간의 말단부까지 관찰되어 간흡충증이 의심되는 소견이었다. 내시경적 역행성 담관조영술상 확장된 간내 담관내에 충만결손이 관찰되었다. 간기능 및 말초혈액 검사상 이상소견은 보이지 않았다. 간의 담관암종을 의심하여 좌측 간엽절제술을 시행하였다. 절단면상 종괴는 비교적 큰 분엽분지내에 내강으로 돌출된 1.5×1 cm 크기의 담갈색의 고형성 종괴가 관찰되었고 위쪽으로 연결된 더 작은 담관내에도 0.8 cm 크기의 같은 성상의 종괴가 관찰되었다 (Fig. 1A). 주변에 담관의 벽이 두터워지고 확장되어 있었고,

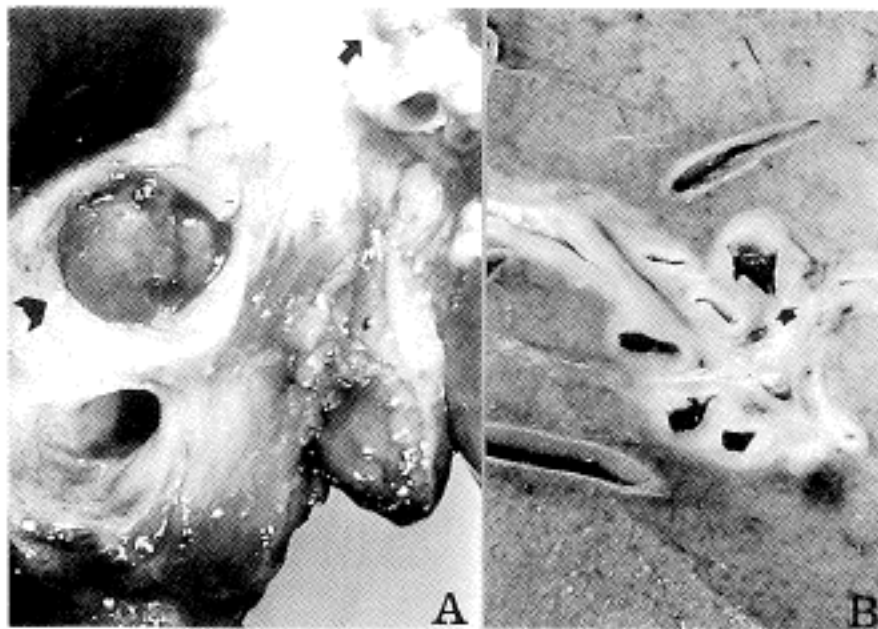


Fig. 1A. Case 1: Two intraductal grayish tan solid tumors (arrow & arrowhead). **B.** Dilated thick-walled bile ducts containing worms of *Clonorchis sinensis* (arrow).

작은 담관 내강에 다수의 진흙같은 물질이 관찰되었고 간흡충으로 확인되었다 (Fig. 1B). 현미경적 검사상 담관내강으로 자라는 두개의 유두상 종괴는 담관벽 및 주변 간실질로의 침습은 없이 주변의 확장된 담관내로 확산되어 자라고 있었고 (Fig. 2) 종괴를 구성하는 개개의 유두들은 호산성 과립성의 풍부한 세포질을 가진 입방형 세포들로 배열되었고 핵소체가 뚜렷하였다. 주변 담관의 상피에는 다양한 정도의 점막상피 증식과 이형성이 동반되었다 (Fig. 3). 주변의 간실질은 경화를 보이지 않았고 담관은 뚜렷하였으며 만성 염증세포의 침윤과 두터운 섬유성 벽으로 내강이 확장되어 있었고 다수의 간흡충이 관찰되었다.

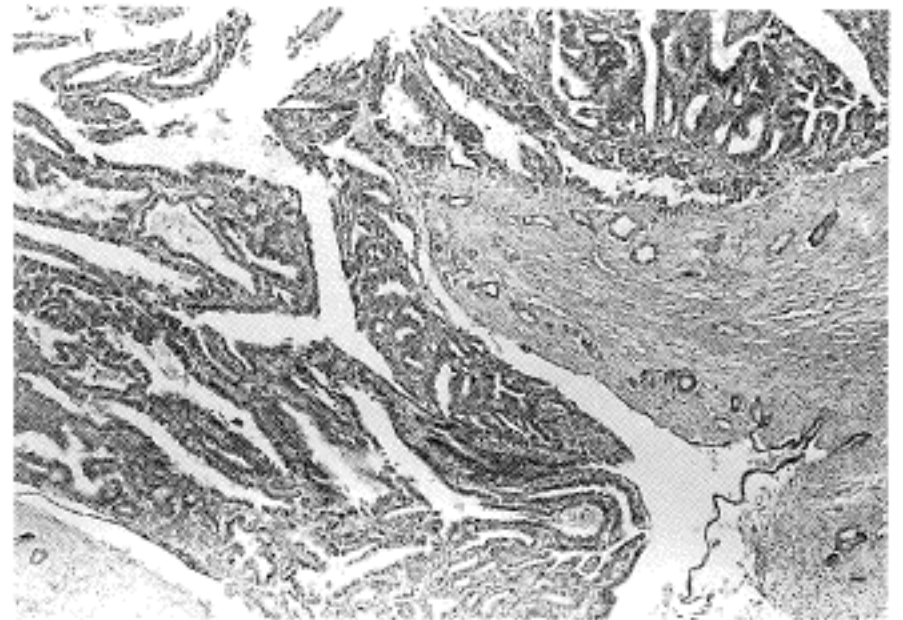


Fig. 2. Intraductal papillary tumor shows intraluminal protrusion without any liver parenchymal invasion. (Inset): The tumor cells show mild pleomorphism and have eosinophilic cytoplasm and vesicular nuclei with small nucleoli.

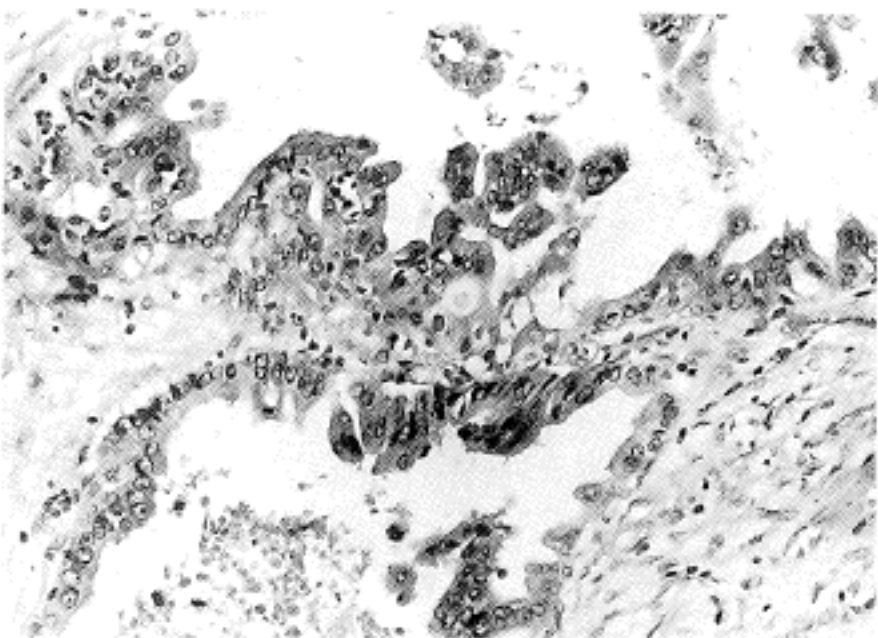


Fig. 3. Note transition from epithelial hyperplasia to varying degree of dysplasia in the adjacent bile ducts and ductules.

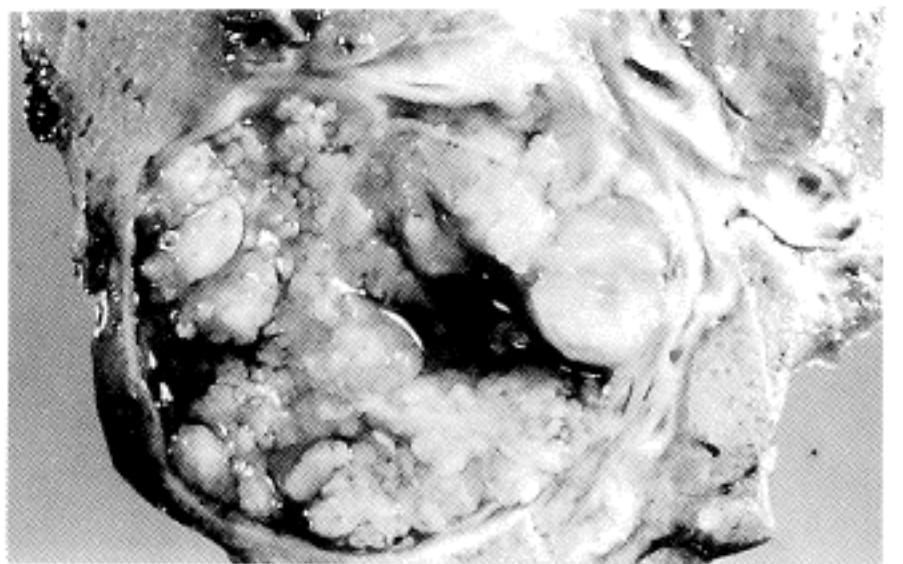


Fig. 4. Case 2: A well demarcated papillary tumor with mucoid fluid. Markedly dilated and thick-walled bile ducts are displaced by the tumor mass.

증례 2.

57세 여자가 18년 전부터 심와부 동통과 불편감이 간헐적으로 있었으나 뚜렷한 치료없이 지내다가 내원 한 달전부터 증상이 악화되어 개인병원에서 복부 전산화 단층촬영후 간내종괴가 발견되어 본원으로 전원되었다. 복부 전산화 단층촬영 사진에서 간좌엽에 커다란 구형으로 경계가 뚜렷한 저음영의 낭성 종괴가 보였다. 그 내부에는 주변 간조직과 비슷한 정도의 음영을 보이는 용종양의 고형성 부위가 있었고, 주위에 있는 현저히 확장된 담관들과의 연결도 보였다. 간기능 및 말초혈액 검사상 이상소견은 없었다. 확대 좌측 간분절 절제술을 시행하였다. 절단면상 경계가 뚜렷한 5×4.5 cm 크기의 다수의 유두상 돌기를 보이는 담갈색의 종괴가 점액양 액체와 섞여서 관찰되었다 (Fig. 4). 조직학적으로 증례 1과 유사하게 담관내로 유두상 성장을 보이고 미세유두를 보이거나 체모양의 구조로 배열되기도하며 가는 섬유혈관 심지들로 지지되어 있거나 유리된 유두들이 내강을 채우고 있었고 일부는 주위의 확장된 담관을 따라 확산되어 있었다. 또한, 주변에 다양한 정도의 담관 점막상피 증식과 이형성이 동반되었다. 풍부한 호산성의 세포질에 핵분열상이 드물게 관찰되었다. 일부에선 세포질에 점액성 세포질을 갖는 투명한 세포질도 관찰되었다. 주변 간조직은 큰 담도폐쇄에 의한 담관주변 섬유화 및 만성 염증 소견이 관찰되었으며, 결석이나 간혹충은 발견되지 않았고 간세포에 특별한 이상은 없었다.

증례 3.

72세 남자가 열감과 복부동통을 주소로 내원하였다. 환자는 지난 1년동안 동일한 증상으로 세 번 입원했고 간농양의 진단하에 치료받았다. 복부 초음파 검사상 간의 우엽에 약 7×5.5 cm 크기의 비교적 둥근 저음영

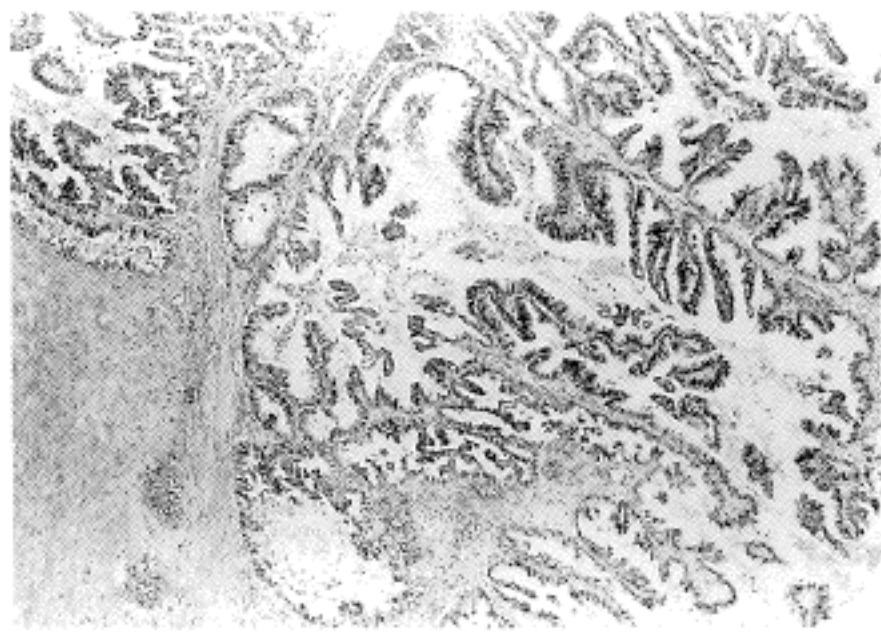


Fig. 5. Microscopic findings of case 3 are similar to that seen in case 1 and case 2.

의 병변이 관찰되었고 내부에 밀으로 가라앉은 약간 고음영의 조각들이 관찰되었다. 이전의 초음파 검사 사진과 비교하여 크기가 약간 커진 것 이외에는 달라진 것이 없었다. 간농양에 부합하는 소견으로 해석하였다. 일주일후 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 간우엽에 약 8×8 cm 크기의 낭성 종괴가 있었고 이는 주변의 확장된 담관들과 연결되어 있었다. 낭성 종괴의 내부에는 용종형으로 돌출하는 고형성 부위가 보였다. 담관계 종양 및 간농양의 진단하에 간우엽 절제술을 시행하였다. 절제된 간의 단면상 낭성으로 확장된 담관 내부에 8×7 cm 크기의 괴사가 심한 용종성 종괴가 관찰되었다. 주변의 확장된 담관 내부에도 작은 용종성 종괴가 보였다. 조직학적으로 담도 내강으로 자라는 유두상 선암종으로 괴사를 동반하며, 주변의 확장된 담관을 따라 내강으로 종양이 확산되고 있었다. 그러나 담관벽 및 주변 간실질로의 침윤은 보이지 않았고 종양에서 떨어져 있는 주변 간조직에는 만성 문맥염증이외에 특이 소견이 없었으나, 종양에 인접한 담도에서는 종양에 의한 압박으로 심한 섬유화를 동반하며 내강이 확장되어 있고 벽이 비후되어 있었다 (Fig. 5). 결석이나 간혹충은 관찰되지 않았다.

고찰

담관암종은 간내담관상피세포에서 기원하는 악성 종양으로 그 원인으로 추정되는 인자들에는 과거에 조영제로 사용된 thorotrast,^{9,13} 간혹충증,⁵⁻⁹ 간내결석,^{4,7,9,10} Caroli병^{4,8-10,12} 등의 간내 낭성 병변^{4,7-12} 및 만성 췌장성 대장염^{9,14} 등이 알려져 있다. 한국, 홍콩, 중국 등은 간혹충증의 유행지역으로서 간혹충증은 가장 중요한 담관암종 원인의 하나이다.⁸ 간의 담관암종은 간문부 담관 암종과 말초부 담관 암종으로 구분하고, 육안상 3가지 유형으로 구분할 수 있는데 부피가 큰 종괴, 다결절성, 그리고 장경 1 cm 미만의 수많은 소결절로 구성된 미만성으로 구분된다.^{15,16} 가장 흔하게는 크고 회백색의 단단한 종괴가 침윤성 경계를 보이고 주변 간조직에 경변이 없는 작은 위성결절을 보이는 경우이다. 간문부 근처에서 생기는 종양은 커다란 종괴형성을 하기 보다는 담도 주변으로 자라면서 간조직에 확장된다. 담관암종중 담관내로 자라는 변형 (intraductal variants)은 매우 드물고 다양한 크기로 담관내에 유두상 돌출을 보이며 간혹 다발성일 수 있다.¹⁷ 육안상 이 종괴는 담황색의 균질성으로 단단하고 주변 간조직으로 침윤성 경계를 가지며 간경변증과의 동반은 매우 드물다.⁹ 담관상피 선암종의 조직학적 분류중 유두상 선암종은 대개 분화가 매우 좋은 종양세포들로 구성되며 종괴 내부와 주변에 섬유화가 심하다.⁹ Ohta등¹⁰은 32예의 간내 담관결석이 있는 예에서 4예의 말초 담관암종중 담관내 변형을 보고하였다. 암종은 결석이 있는 담관의 말초부위에서 발생하였고 담관내로 확산되어 자라는 소견을 보

였고 종양주변에서 점막의 다양한 이형성을 관찰하였다. 세 증례 모두 결석은 없었으나 본 증례들의 육안 및 현미경적 소견은 이들의 보고와 매우 유사하여 비교적 분화가 좋고 유두상 성장을 하는 선암종으로 증례 1은 담관내에 두군데에서 담도의 내강으로만 돌출성 성장을 보였고 증례 2는 육안상 5 cm장경의 커다란 종괴였으나 현미경상 주변에 확장된 담관을 따라 확산되며 이형성과 상피내암까지 다양한 소견이 관찰되었다. 증례 3은 증례 2와 유사하나 괴사가 심해 간농양으로 오진되었던 예이지만 분화도가 좋은 종양이었고 담관벽 및 주변 간실질로의 침윤은 보이지 않았다. 증례 1에서처럼 김등⁸은 45세의 한국인으로 간흡충증에 동반된 담관내 변형의 말초 담관암종을 보고하였는데 여러 담도의 내강으로 유두상 성장을 보이며 담도를 따라 확산되었다. 이런 소견은 본 증례들에서도 확인되었고, 세 예 모두 간실질 및 담관벽으로의 침윤은 관찰되지 않았다. 이런 유형은 소위 "담도 유두증" (biliary papillomatosis)이라고 기술된 매우 드문 병변과 비슷한 점이 있으며, 이런 담도 유두증은 간과 간외에 전반적인 담도계에 다발성의 유두상 종양이 있는 경우로서 여기에서 암종으로 진행된 경우에는 감별이 어려울 것으로 생각된다.¹⁴ 증례 2와 3은 담도 낭선종 및 담도 낭선암종과의 감별을 요하는데, 담도 낭선종이나 낭선암종은 육안상 다방성의 낭들로 구성되는 점, 기존의 담관과 연결이 없는 점과 현미경상 많은 예에서 간질은 난소의 간질과 유사한 방추세포로 구성되는 점등으로 감별할 수 있다. 본 증례에서 종양의 주변에 담도세포의 증식, 이형성, 상피내암 종등이 관찰되는 소견은 간흡충증이나 다른 원인에 의한 담관 상피의 자극으로 인해 이형성의 과정을 거쳐 암종으로 발전되었을 가능성을 시사한다고 생각된다. 본증례의 환자들은 각각 2년과 7개월, 그리고 2개월까지 추적중 재발의 소견은 없었다. 그러나 추적기간이 짧아 예후에 대한 결론을 내릴 수는 없지만 통상의 담관내암종보다는 양호하였다. 그러나 이런 유형에 대한 보고가 많지 않아 앞으로 추적관찰이 필요한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Edmonson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462-503.
2. Primary liver cancer in Japan: Sixth report. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer* 1987; 60: 1400-11.

3. Kim YI, Park CK, Kim JR, Chang JJ. Primary malignant epithelial neoplasms of the liver. *Kor J Cancer Res* 1980; 12: 33-53.
4. Koga A, Ichimiya H, Yamaguchi K, Miyazaki K, Nakayama F. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Cancer* 1985; 55: 2826-9.
5. 김용일, 양덕교, 장기형. 한국에 있어서 간흡충증과 원발성 간암과의 상관 관계. *서울의대잡지* 1974; 15: 247-55.
6. Belamaric J. Intrahepatic bile duct carcinoma and *C. sinensis* infection in Hong Kong. *Cancer* 1973; 31: 468-73.
7. Falchuk KR, Lesser PB, Galdabini JJ, Isselbacher KJ. Cholangiocarcinoma as related to chronic intrahepatic cholangitis and hepatolithiasis. *Am J Gastroenterol* 1976; 66: 57-61.
8. Kim YL, Yu ES, Kim ST. Intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma of the liver with *Clonorchis sinensis* infection. *Cancer* 1989; 63: 1562-6.
9. 박찬일, 김호근, 이유복. 담관상피암종. *간질환의 병리* 1992; 1: 221-4.
10. Ohta T, Nagakawa T, Ueda N, et al. Mucosal dysplasia of the liver and the intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma in hepatolithiasis. *Cancer* 1991; 68: 2217-23.
11. Bloustein PA. Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts. *Am J Gastroenterol* 1977; 67: 40-6.
12. Phinney PR, Austin GE, Kadell BM. Cholangiocarcinoma arising in Caroli's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 194-7.
13. Rubel LR, Usn CMC, Ishak KG. Thorotrast-associated cholangiocarcinoma. An epidemiologic and clinicopathologic study. *Cancer* 1982; 50: 1408-15.
14. Neumann RD, Livolsi VA, Rosenthal NS, Burrell M, Ball TJ. Adenocarcinoma in biliary papillomatosis. *Gastroenterology* 1976; 70: 779-82.
15. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Fascicle 26, second series. Washington, DC: AFIP, 1989; 205-11.
16. Sugihara S, Kojiro M. Pathology of cholangiocarcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. New York: Springer-Verlag, 1987; 143-58.
17. Saul SH, Masses of the liver, In: Sternberg SS eds. *Diagnostic surgical pathology*, second ed. New York: Raven Press, 1994; 1554-6.