

## 간실질 내 병변 없이 높은 알파태아단백 소견을 보인 간양선암종 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실,\* 외과학교실,\*\* 병리학교실\*\*\*

전윤희\* · 김태현\* · 유금혜\* · 임소연\* · 이주호\*\* · 이시내\*\*\*

= Abstract =

### A Case of Hepatoid Adenocarcinoma without Involving Liver Parenchyme

Yoon Hee Jun\* · Tae Hun Kim\* · Kum Hei Ryu\*

So Yeon Lim\* · Ju Ho Lee\*\* · Shi Nae Lee\*\*\*

*Departments of Internal Medicine,\* General Surgery,\*\* Pathology,\*\*\**

*Ewha Womans University College of Medicine*

Hepatoid adenocarcinoma was described by Ishikura in 1985 for the first time. It is a very rare variant of adenocarcinoma characterized by morphological and functional features of hepatocyte differentiation. It is most commonly presented as gastric adenocarcinoma with otherwise unexplained elevation of serum alpha-fetoprotein level. Most of the patients with gastric hepatoid adenocarcinoma were diagnosed in advanced stages having vascular invasion and/or extensive metastasis in liver or lymph nodes. Accordingly, the prognosis of hepatoid adenocarcinoma is dismal. We experienced a typical case of gastric hepatoid adenocarcinoma and described the clinical features.

**KEY WORDS** : Hepatoid adenocarcinoma · Alpha-fetoprotein.

## 서론

위의 간양선암종은 1985년 Ishikura가 간세포양종 분화성 위선암(hepatoid adenocarcinoma of the stomach)이라 명명한 암종으로, AFP를 분비하고 간세포의 형태와 기능을 가지는 위의 선암종의 드문 변이형이다<sup>1)</sup>. 위의 간양선암종은 임상적으로 대부분 중년이상에서 발견되고 진단 당시 대다수가 진행성 위암으로서 광범위한 간, 림프절 전이를 보이는 경우가 많고<sup>2)</sup>, 혈관 침범이 많은 것으로 되어 있어 예후가 불량하다<sup>3)</sup>. 한편 혈청알파태아단백(alpha-fetoprotein, 이하 AFP)은 난

황낭 종양이나 간세포암에서 생산되어 간암의 조기 진단에 사용되는 종양인자로서, 간세포암 발생의 고위험군인 간경변증환자에서 간세포암의 선별 검사에 사용되는 데, 간실질 내 종괴가 있고, AFP이 200~400ng/ml 이상인 경우 간세포암에 대해 95% 이상의 양성 예측도를 보인다. 그러나 AFP는 그 외에도 만성간염, 간경변증, 임신과 같은 양성 질환이나 간으로 전이된 진행성 위선암종, 교환 및 난소암 등의 악성 종양에도 높게 나타나 특이도와 민감도가 낮은 것이 단점이다<sup>4)</sup>. 특히 우리나라와 같이 간세포암의 발생률이 높은 지역에서는 이러한 점을 고려하여 간세포암종과 연관되지 않은 AFP의 상승원인에 대한 이해가 필요하다. 저자들은 상부 위장관

출혈로 내원, 간실질 내에 병변이 없으면서, 매우 높은 혈중 AFP을 나타낸 위의 간양선암증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 원○주.

주 소 : 일주일 간의 흑변.

현병력 및 과거력 : 70세 남자 환자가 내원 일주일 전부터 나타난 흑색변과 황달을 주소로 응급실을 통하여 입원하였다. 흑색변은 하루 2~3회 가량, 회당 200cc정도 보았고 황달은 점점 악화되는 소견 있었으며 내원 전후로 어지럼증이 동반되었다. 환자는 과거력에서 특이 소견 없었으며, 약 2달 전부터 간헐적으로 심외부 동통이 있어 개인 병원에서 투약 중이었다.

가족력 : 악성 종양, 만성 간질환의 가족력은 없었다.

사회력 : 매일 소주 2병씩 20년 간 마신 음주력이 있

었으나, 흡연, 간염, 황달의 과거력은 없었다.

이학적 소견 : 키 178cm, 몸무게 83kg이었으며, 입원 당시 혈압은 160/80mmHg, 맥박 88회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36℃, 의식 상태는 명료하였고 복부 진찰에서 이상소견은 없었으며, 비위관세척 검사에서 출혈 소견은 없었으나, 직장수지 검사에서 흑색변이 있었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사에서 혈색소 7.4g/dL, 적혈구용적 28.5%, 백혈구 6,900/mm<sup>3</sup>, 혈소판 416,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 생화학 검사에서 총 단백 6.2g/dL, 알부민 3.4g/dL, AST 165IU/L, ALT 286IU/L, 총 빌리루빈 17.3mg/dL, 직접 빌리루빈 11.3mg/dL, ALP 1,005U/L, GGT 707U/L이었고, BUN 38mg/dL, 크레아티닌 0.9mg/dL였다. 혈청 전해질 검사에서 Na 138mEq/L, K 4.6mEq/L, Cl 102mEq/L이었으며, prothrombin time은 11.5초(INR 106%)이었다. 혈중 AFP은 내원 당일 53,607.5ng/mL, 3일 뒤에 79,371ng/ml로 증가 추세 보였고, HBsAg, HBsAb, anti-HBc IgG,



Fig. 1. Endoscopic findings. A huge ulcerofungating mass from cardia to duodenal second portion was noted.

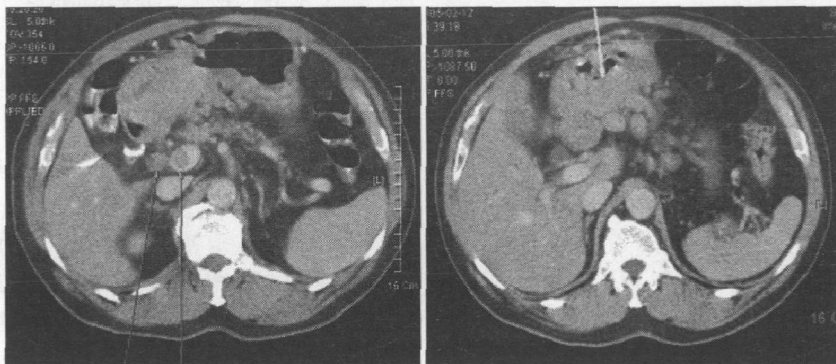


Fig. 2. Abdominal computed tomography. A : Diffuse dilatation of both intrahepatic bile duct and extrahepatic bile duct with ductal enhancement at common bile duct was noted. B : Wall thickening involving antrum wall was seen.



anti-HCV 모두 음성이었다.

위내시경 소견 : 국소적으로 여러 개의 궤양이 동반된 종괴가 위의 분문부에서부터 소만쪽의 체부, 유문부, 십이지장의 제 2부까지 광범위하게 관찰되어 위점막하층 침범이 의심되는 제 4형의 진행성 위암으로 진단되었다(Fig. 1).

방사선 소견 : 복부 전산화단층촬영에서는 유문동을 침범하는 종괴와 주변 림프절의 종대 및 총담관 내 종괴와 간문맥 혈전, 팽창된 담낭 등의 소견이 있었으나 간실질 내의 이상 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2, 3).

수술 소견 : 내시경 소견 및 방사선학적 소견에서 진행성 위암의 총담관 침범 소견으로 판단, 근치적 치료를 위해 일반외과로 전과되어 체루십이지장문합술과 위전

절제술을 시행 받았다.

내시경 생검 조직 검사 소견 : 내시경 생검 조직에 대한 조직검사에서 분화도가 불량한 선암으로 진단되었으며, 면역화학염색에서, AFP 강양성, CEA 음성, PAS 약양성, D-PAS 음성이었다.

수술 후 조직 검사소견 : 육안적 소견에서 체루십이지장문합술과 위전절제술로 얻어진 14×19cm 크기의 조직은 식도를 근위부로 하여 위의 대, 소만부 및 체장 두부, 총담관까지 포함하고 있었고, 10×9×7cm 크기의 침투성 암종이 주로 위 전정부에 존재하면서 주변 십이지장과 체장까지 침범해 있었다. 림프절은 주변 19개 중 9개에 전이되어 있었고, 혈관 상태는 간문맥 내에 종양 조직과 괴사 조직이 혈전을 이루고 있었으며, 총담관까지 침범이 있었다(Fig. 4). 절제 조직으로 시행한 면역화학 검사는 AFP 강양성, CEA 음성, HCG음성, p53 부분핵 양성(focal nuclear positive 10%), CK-7 음성, CK-20 음성의 소견을 보였고, PAS 약양성, D-PAS 음성을 보였다(Fig. 5).

수술 후 경과 : 수술 후 환자의 혈중 AFP은 2,167 ng/mL로 감소되었다. 환자는 수술 후 2개월 만에 요통이 발생하였고, 골주사 검사에서, 흉추 12번과 요추 5번에 골전이 발견되어, 방사선 치료(총용량 3,800 cGy)를 받았으나, 진단 5개월 후 사망하였다.

## 고 찰

위의 간양선암종은 혈청에서 AFP의 상승 소견과 먼



Fig. 3. Tubogram findings. Percutaneous gall bladder drainage was undergone.

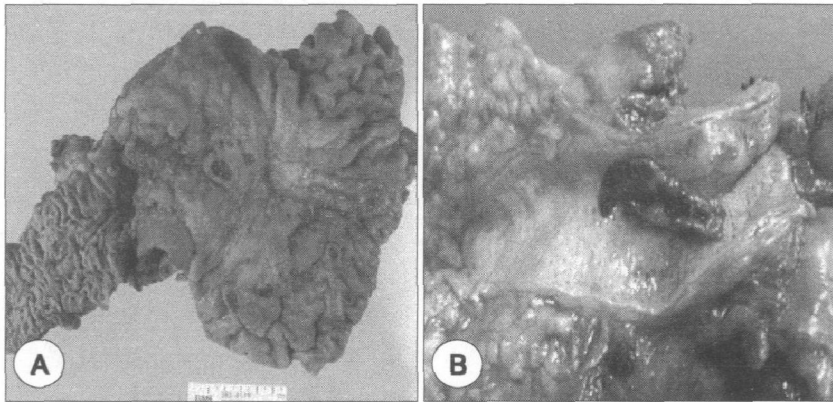
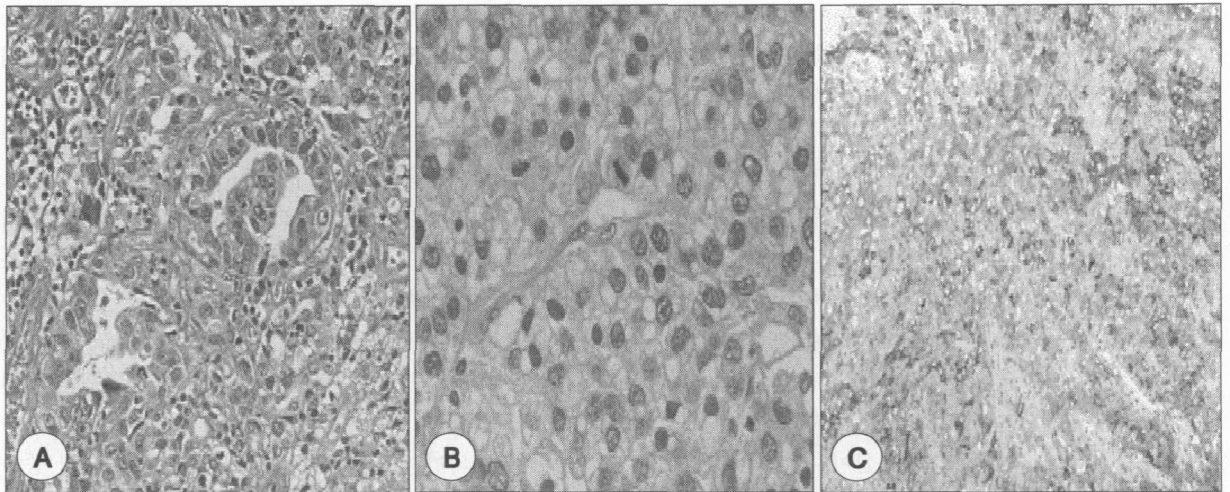


Fig. 4. Macroscopic findings. A : A poorly defined, firm huge infiltrative mass, measuring about 10x9x7cm, is present mainly at the antrum of the stomach, and extends to the adjacent duodenum, pancreas, and near-total portion of body of stomach . B : A hemorrhagic nodular elevation, measuring 1 cm is present at the mucosa of common bile duct.





**Fig. 5.** Microscopic findings. A : Solid pseudoacinar or tabecular growth pattern and gland formation were present (H-E stain  $\times 100$ ). B : Clear cell change, and marked anaplasia was seen (H-E  $\times 400$ ). C : Immunostaining of AFP is diffuse strong positive.

역화학 염색에서 AFP이 양성인 암세포의 존재가 특징인데 다른 위선암 종류에 비해 간전이 및 임파절 전이가 흔하면서 예후가 불량하다<sup>5)</sup>. 역사적으로는 1970년 Boureille 등이 혈중 AFP 이 높은 위암을 처음 보고 한 이후, 1985년 Ishikura<sup>1)</sup>가 위의 간양선암종(간세포암종 분화성 위선암, hepatoid adenocarcinoma of stomach)이라 명명하고 기술한 암종으로, 간 외의 장기에서 AFP를 분비하고, 간세포의 형태 및 기능을 가지며, 선암종의 변이로서 성질 역시 가지는 드문 위암이다. 그 이후 이런 간양선암종은 발생 부위가 위 외에도 식도나 바터 팽대부를 비롯하여 대장, 폐, 담낭, 신장, 부신, 방광, 난소, 자궁, 고환 등에 이르기까지 다양하다고 알려졌으나<sup>3)</sup> 타 장기에 비해 위에서 가장 흔히 발견되는 것으로 보고되었다. 또한 임상 양상은 황달이나 위장관 출혈의 형태로 나타나거나, Borrmann type II이상의 진행성 위암 형태를 보인다<sup>16)</sup>. 현재 AFP를 생산하는 위선암의 유병율은 1.3~15% 정도이며<sup>8)</sup>, 혈청의 AFP는 정상 농도부터 700,000ng/ml까지 다양하게 보고되고 있다.

혈청 AFP는 간경변 환자들에서 복부초음파 검사와 함께 간세포암종의 선별 검사에 유용하게 사용되고 있는 종양표지자이다. 혈청 AFP는 간세포암 외에도 위선암의 간전이이나, 고환 및 난소의 악성 종양 등에서도 상승될 수 있을 뿐 아니라 급, 만성 간염이나 임신 등의 양성 질환에서도 상승할 수 있어 간세포암종에 대한 특이도가 낮은 문제점이 있으나 혈중농도가 높을수록 양

성예측도가 높아져 고위험군에서 혈중농도가 200~400 ng/ml 이상인 경우 95% 이상의 양성예측도가 보고되고 있다<sup>4)</sup>. 본 증례는 간세포암 발생의 위험 요소가 없는 환자에서 간실질내 병변이 없이 79,371ng/ml의 높은 혈중 AFP를 나타낸 전형적인 간양선암종 예로서 우리나라에서는 다섯 예가 보고된 드문 증례이다.

간양선암종의 진단은 일반적으로 간세포양 분화 부분이 관찰되고 이 부분에서 다량의 AFP생산이 면역 화학 검사를 통해 확인될 때 내릴 수 있다<sup>1)</sup>. 조직학적인 소견으로는 커다란 호산성 세포질과 원형 혹은 난원형의 핵을 가진 세포들이 판(sheet)상, 등우리 상(rounded nest), 띠(cords), 주형(trabeculae)의 형태로 배열되어 있는 특징을 보이며, 면역조직화학 검사 상, 세포질의 당원 함유량에 따라서 PAS-양성, diastase에는 저항을 보이는 미립들이 보이면서 대다수에서 초자양소(hyaline globule)를 가진다<sup>2)</sup>. 간혹 간양선암종들 중에서 담즙 색소가 관찰되는 경우가 있는데, 이것은 간양선암종 진단에 도움이 되는 소견이다<sup>9)10)</sup>. Okita 등과 Masuzawa 그룹 등은 면역 형광 염색법을 사용하여 AFP이 존재하는 위암 세포들을 밝혀 주었다<sup>5-7)</sup>.

한편 Kodama는 간양선암종을 수질형(medullary type)과 수지상 혹은 관상형(papillary or tubular type) 두 가지 종류로 형태학적 구분을 하였다<sup>4)6)</sup>. 수질형의 경우는 널리 퍼진 다핵성 거대세포로 이뤄진 다각형의 세포를 특징으로 하면서 혈중 AFP를 다량으로 분비하는 경

우로서 Ishikura가 간양위선암(hepatoid adenocarcinoma of stomach)이라 정의한 형태이며, 수지상형의 경우 장형으로 잘 분화되면서 AFP의 생산은 적은 경우를 의미한다. 이러한 두 가지 형태는 한 종양 내에서 공존이 가능한데<sup>10)11)</sup>, 대개 간세포성 부위(hepatoid foci)에서 AFP 양성, albumin, prealbumin, A1-antitrypsin, A1-antichymotrypsin 양성, CEA 음성의 결과를 보이며, 선암종 부위(glandular foci)에서는 CEA 양성, AFP 약양성, albumin, prealbumin, A1-antitrypsin, A1-antichymotrypsin 음성을 보인다고 알려져 있다. 즉 이런 형태학적 구분에서 간양선암종은 간세포성 부위와 선암종 부위 사이의 이행이 점진적으로 나타나고 있는 것을 보여준다<sup>4)12)</sup>.

한편 간양세포암종이 위에 가장 흔하게 발생하고 있는 것에 관하여서는 여러 설이 있으나, Ishikura 등은 위와 간 모두가 원시적 전장(foregut)에서 기원하는 장기로서 태생학적으로 두 장기의 배아가 근접한 위치에서 발생하는 것이 원인으로 추정하였다<sup>12)13)</sup>. 또한, 선상피세포 혹은 간세포 두 가지 모두의 표현형으로 분화할 수 있는 능력을 가진 선암종이 종양 진행과정에서 간세포의 표현형(phenotype)을 획득한 경우 간양선암종으로 나타난다는 이론도 제시되고 있다<sup>9)</sup>.

위의 간양세포암은 본 증례와 같이 진단 당시에 이미 전이율이 높으며 병기 자체가 높아 추적 관찰 시 예후가 좋지 않다<sup>2)</sup>. 문헌 보고에 따르면 간양선암종 59예 중 53예(90%), 85예 중 70예(82%)에서 발견 당시 이미 진행성 위암에 전이가 발견되었으며 흔한 전이 부위는 본 증례에서와 같이 주변의 림프선과 간 등 이었다<sup>9)13)15)16)</sup>. 한편 조기 위암일 지라도 동시(synchronous) 혹은 추후(metachronous)에 간전이기가 나타나는 경우가 35%까지 이르는 것으로 알려져 있다<sup>14)</sup>. 5년 생존율은, 일반적인 위선암종의 38.2%에 비해 간양선암종의 경우는 11.9%에 불과하여 그 예후가 극히 불량한 것으로 되어 있다<sup>2)</sup>. 본 증례 역시 진단 당시에 혈관침범과 총담관, 췌장, 십이지장등으로의 침습이 동반되어 있었으며 수술과 항암약물치료를 하였으나 진단 후 생존기간이 5개월에 불과하였다.

이러한 불량한 예후에 관해 1994년 Aizawa 등은 AFP를 생성하는 간세포성 분화를 보이는 종양이 일반적 위암에 비해 간전이를 더 잘해 불량한 예후를 갖는다고 설명하였으며, 간문맥 혈전처럼 광범위한 혈관 침범력이

위의 간양선암종의 불량한 예후의 가장 큰 특징 중 하나로 설명하였다. 또한 1997년 Ishikura 등은 간세포암성 선암종의 경우 국소 혈관 내에서 과다 증식한다는 사실을 밝혔는데<sup>15)</sup>, 이는 간세포암종에서 잘 동반되는 종양 혈전을 일으켜 나쁜 예후의 한 원인이 됨을 추정하였다<sup>16)</sup>.

간양선암종은 수술 전 내시경 검사에서는 일반적인 위선암으로 진단되는 경우가<sup>15)</sup> 대부분인데, 내시경 육안 소견상 진행성 위암이면서 조직생검에서 간세포양 분화의 소견이 보일 경우 AFP의 혈중농도 검사와 조직 면역형광염색 검사를 통하여 정확한 진단을 내릴 수 있겠다. 특히 우리나라와 같이 만성 간질환과 동반된 간세포암과 위암의 발생률이 높은 지역에서는 간실질내에 병변이 관찰되지 않으면서 높은 혈중 AFP 농도를 나타낼 수 있는 드문 원인으로서는 간양선암종에 대한 고려가 필요 하겠다.

## 요 약

저자들은 간실질 병변 없이 높은 AFP을 보인 간양선암종을 1예 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어 :** 간양선암종 · 혈청알파태아단백.

## References

- 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 : 840-848*
- 2) Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M : *Hepatoid adenocarcinoma of stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. Cancer 1993 ; 72 : 1827-1835*
- 3) Chang YC, Nagasue N, Abe S, Kohno H, Kumar DD, Nakamura T : *Alpha Fetoprotein producing early gastric cancer with liver metastasis : report of three cases. Gut 1991 ; 32 : 542-545*
- 4) Roberts CC, Colby TV, Batts KP : *Carcinoma of the stomach with hepatocyte differentiation (Hepatoid adenocarcinoma). Mayo Clin Proc 1997 ; 72 : 1154-1160*
- 5) Yasuhiko S, Toshiro K, Mamoru H, Akira S, Hitomi N, Taku A, et al : *Hepatoid adenocarcinoma of stomach : a case report. Hepato-Gastroenterol 1996 ; 43 : 995-999*

- 6) Dell'Orimier A, Pack F, Aranha GV, Reyes C : *Hepatoid carcinoma of stomach. Cancer* 1993 ; 71 : 293-296
- 7) Masatoshi K, Tsuneyoshi M, Natori T : *Des-r-carboxy Prothrombin (PI-VKA-II) and a-fetoprotein producing II-ctype early gastric cancer. Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 1859-1862
- 8) Kim KC, Park MY, Heon YK, Kwen KS, Jeong KY, Lee CS, et al : *A case of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. Korean Igastroenterol* 1997 ; 29 : 129-133
- 9) Kishimoto T, Yuichiro Nagai, Kazuki Kato, Ozaki D, Ishikura H : *Hepatoid adenocarcinoma : a new clinicopathological entity and hypotheses on carcinogenesis. Medical Electron Micoroscopy* 2000 ; 33 : 57-63
- 10) Ishikura H, Ishiguro T, Enatsu C, Fujii H, Kakata Y, Kanda M, et al : *Hepatoid adenocarcinoma of renal pelvisproducing alpha-fetoprotein of hepatic type and bile pigment. Cancer* 1991 ; 67 : 3051-3056
- 11) Ishikura H, Kishimoto T, Andachi H, Kakuta Y, Yoshiki T : *Gastrointestinal Hepatoid adenocarcinoma : venous permeation and mimicry of hepatocellular carcinoma, a report of four cases. Histopathology* 1997 ; 31 : 47-54
- 12) Kang GH, Kim YI : *Hepatoid adenocarcinoma of the stomach- A pethologic Analysis of 14 cases. Korean J Pathol* 1994 ; 28 : 620-628
- 13) Koga S, Kaibara N, Tamura H, Nishidoi H, Kimura O : *Cause of late postoperative death in patients with early gastric cancer with special reference to recurrence and the incidence of metachronous primary cancer in other organ. Surgery* 1984 ; 8 : 542-545
- 14) Aizawa K, Motoyama T, Suzuki S, Tanaka N, Yabusaaki H, Tanaka S, et al : *Different of characteristics of hepatoid and non-hepatoid alpha-feto protein producing gastric carcinoma : anexperimental study using xenografted tumor. Int J Cancer* 1994 ; 58 : 430-435
- 15) 남소현 · 장혁재 · 김용호 · 조용필 · 나병규 · 안재홍 등 : 복강 내 거대 종양형태로 발생한 간세포암종 분화성 위선암. *대한외과학회지* 2004 ; 66 : 153-158
- 16) 서경원 · 신연명 · 강민수 · 최경현 · 김영옥 : 간세포양 위선암의 임상적 고찰. *대한외과학회지* 2004 ; 67 : 118-123