

간 전이를 동반한 위의 간양 선암 1예

서울대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²병리학교실, ³암연구소

권우일¹ · 박도중^{1,3} · 이혁준^{1,3} · 김우호^{2,3} · 양한광^{1,3} · 최국진¹ · 이건욱¹

위암의 한 아형인 간양 선암은 조직학적으로 간세포암종과 형태학적으로 유사하며 알파태아단백 생산을 특징으로 한다. 간양 선암의 또 하나의 특징은 간과 림프절로의 조기 전이를 함으로써 불량한 예후를 갖는다는 것이다. 저자들은 간전이를 동반한 위의 간양 선암 1예를 보고하고자 한다. 소화불량을 주소로 내원한 52세 남자 환자는 위 내시경 검사상 Borrmann 제2형 병변이 위 전정부 소만곡에서 발견되었으며 CT 소견상 간 전이가 동반된 진행 위암이 의심되었다. 환자의 혈청 알파태아단백은 123 ng/ml로 증가되어 있었다. 근치적 위아전절제술과 간우엽절제술을 시행하였고 조직학적 소견상 위의 병변은 점막하층에 국한된 간양 선암이었으며 간의 병변은 위로부터 전이된 선암이었다. 결국 환자는 위암 4기(T1N1M1)로 분류되었다. 위의 간양 선암은 조기병변에서도 불량한 예후군으로 분류될 수 있다.

중심 단어: 위암, 간양 선암, 간전이

서론

알파태아단백은 정상적으로 태아의 간과 난황세포 그리고 위장관의 세포에서 생성되는 당단백이다.(1) 이는 출생 후 합성이 급속히 감소하나 간세포암이나 배아세포 종양과 같은 종양이 있는 경우나 간경화나 간염의 경우처럼 간세포의 재생과 증식이 있을 때 알파태아단백의 증가가 있을 수 있다.(2) 그 외 각종 암에서도 증가할 수 있는데, 그 중에서는 위암이 가장 흔한 것으로 알려져 있다.(3) 1970년 Bourrelle 등(4)이 알파태아단백 생산 위암을 처음으로 보고하였으며 1985년 Ishikura 등(5)이 알파태아단백 생성 위암 중 간양 분화를 보이는 일차성 위암을 일컬어 위의 간양 선암(hepatoid adenocarcinoma of the stomach)이라는 용어를 도입하였다. 알파태아단백 생성 위암의 빈도는 위암의 약 1.3~15% 정도로 알려져 있다.(6) 이 아형은 간과 림프절로의 조기 전이를 특징으로 하여 불량한 예후를 갖는다. 저자

들은 간 전이를 동반한 위의 간양 선암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 보고하고자 한다.

증례

환자: 52세 남자

주소: 5개월 전부터 시작된 소화불량

과거력 및 가족력: 폐결핵의 병력이 있으나 내원 시 시행한 객담 AFB 검사는 음성이었다. 악성 종양의 가족력은 없었다.

현병력: 인근 병원에서 시행한 위내시경 결과 위 전정부 소만곡에 진행 위암 Borrmann 제2형으로 진단 받았으며 (Fig. 1), 내시경적 생검에서 선암이라는 진단하에 추가적인 평가 및 수술 위해 본원을 방문하였다.

이학적 소견: 입원 시 복부 진찰이나 직장 수지 검사에서 특이 소견은 없었으며 촉진되는 림프절도 없었다.

임상병리학적 소견: 말초혈액 검사상 알부민 3.8 g/dl, 총 빌리루빈 0.8 mg/dl, alkaline phosphatase 74 IU/L, AST/ALT 27/16 IU/L였다. 혈청 검사상 B형 간염 항원은 음성, 항체는 양성하였고 C형 간염 항체는 음성이었다. 기생충 검사상 *Clonorchis sinensis*와 *Gymnophalloides seoi* 양성으로 praziquantel 1,800 mg 복용하였다. Carcinoembryonic Antigen (CEA) 과 Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9)는 각각 3.0 ng/ml와 5 U/ml 이하로 정상 소견이었으며, 알파태아단백은 123 ng/ml로 증가된 소견이었다.

방사선학적 소견: 복부 전산화단층촬영에서는 위 전정부 후벽에 진행위암에 합당한 소견의 병변이 보였으며 종피와 체장 두부로 유착되어 있어 보였고 간 우엽 5, 6 분절에 직경 8.3 cm 크기의 종피가 발견되었다(Fig. 2). FDG-PET에서 위 전정부와 간의 과대사성 병변이 관찰되었고 전이의 가능성이 떨어져 보이는 흉추와 양측 폐문부 림프절에 약간의 과대사성 병변이 관찰되었다. 추가적인 검사를 위해 시행한 골주사에서 특이할 만한 소견은 없었다.

입원 경과: 입원 3일째 오한이 동반된 37.8°C의 열이 있으면서 우상복부에 찌르는 듯한 통증을 호소하였다. 당시 진찰 소견상 복부는 부드러웠으며 우상복부에 반발통 없는 압통이 있었고, 머피 징후가 나타났으며 촉진되는 종피는 없었다. 담낭염, 간종양 파열 등을 의심하였고 2일간의 보

책임저자 : 이건욱, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 외과학교실, 110-744
Tel: 02-2072-2312, Fax: 02-766-3975
E-mail: kulee@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2005년 4월 11일, 게재승인일 : 2005년 4월 25일

존직 치료 후 자연 소실되었다.

수술 소견: 수술은 근치적 위아전절제술과 간우엽절제술을 시행하였다. 우측 늑골하 결개로 개복하였고 복강 내에 간종괴와 횡행 결장 및 결장간막 사이에 유착이 있었다. 위 전경부 후벽에 약 3 cm 크기의 중앙에 궤양성 병변이 동반된 돌출된 병변이 관찰되었고 궤양 두부와는 유착되어 있지 않고 잘 분리되었다. 간의 종괴는 5, 6분절에 절전 직경 10 cm 가량 크기의 종괴가 있었다. 이 종괴는 간의 아랫면에서 약간 돌출되어 있는 양상이었고 횡행결장 및 결장간막과 분리 시 미세한 종괴의 침범이 있었다. 위아전절제술(Bilroth II) 및 광범위 림프절 박정술(D2+ dissection)을

시행하고 간우엽절제술을 시행하였다.

병리조직학적 소견: 절제된 위에서는 근위절연면에서 6 cm, 원위절연면에서부터 1.7 cm 가량 떨어진 위전경부의 후벽을 중심으로 크기 2.8×2.3×1.3 cm의 EGC type I+IIc 의 종괴가 관찰되었고 종괴의 중앙부위에 크기 2×2 cm의 궤양을 일으키는 부분이 있었다(Fig. 3A). 조직학적으로 중등도의 분화를 보이는 간양 선암(hepatoid adenocarcinoma)이 있으며 침착하층까지 침범하고 28개의 림프절 중 대만곡의 림프절 1개에서 전이가 관찰되었다(Fig. 3B). 백관 침습 및



Fig. 1. Gastroscopy demonstrates an ulcerofungating lesion on the lesser curvature of antrum. This finding was thought to be compatible with advanced gastric cancer Borrmann type II.



Fig. 2. Contrast abdominal computed tomography scan shows low attenuated wall thickening in the posterior wall of stomach antrum. There seem to be adhesion between gastric mass and pancreas head. A 8.3 cm sized mass was incidentally detected in segment 5 and 6 of liver.

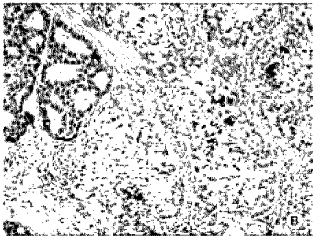
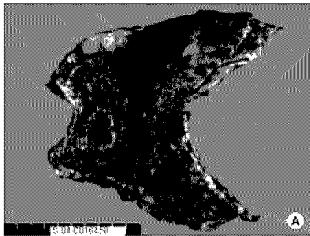


Fig. 3. Macroscopic and microscopic findings of the gastric lesion. (A) 2.8×2.3×1.3 cm sized early gastric cancer type I+IIc lesion is observed at the posterior wall of gastric antrum. A 2×2 cm sized ulceration is present at the central portion of the lesion. (B) Microscopically, the moderately differentiated hepatoid adenocarcinoma of stomach contains both solid and tubulopapillary components (H&E, ×100).

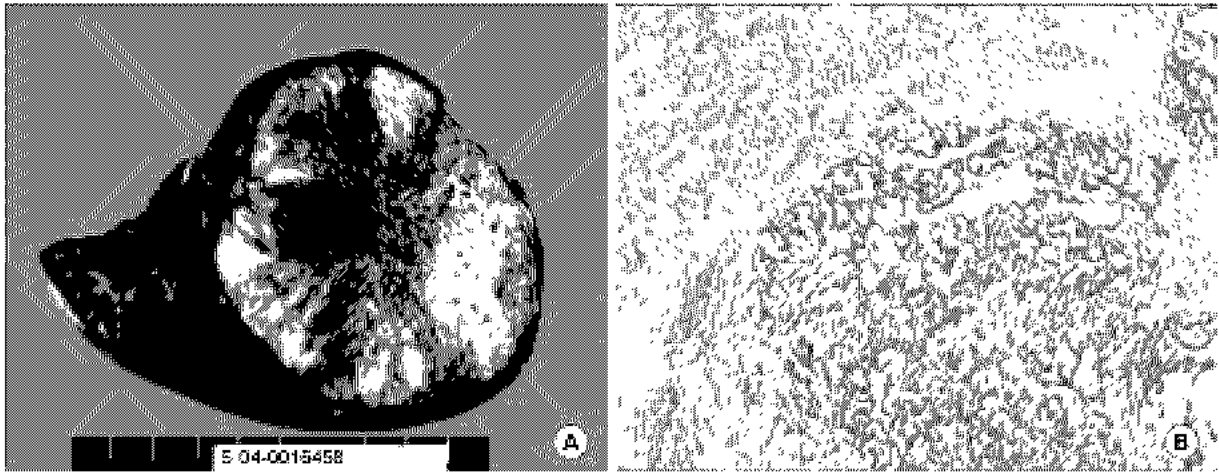


Fig. 4. Macroscopic and microscopic findings of the liver metastasis. (A) Within the resected liver specimen, 9×8×6 cm sized well capsulated yellowish mass with diffuse central necrosis is present. (B) Photomicroscopy of the liver metastasis shows tubulopapillary adenocarcinoma similar to the tubulopapillary component of hepatoid adenocarcinoma of the stomach (H&E, ×40).

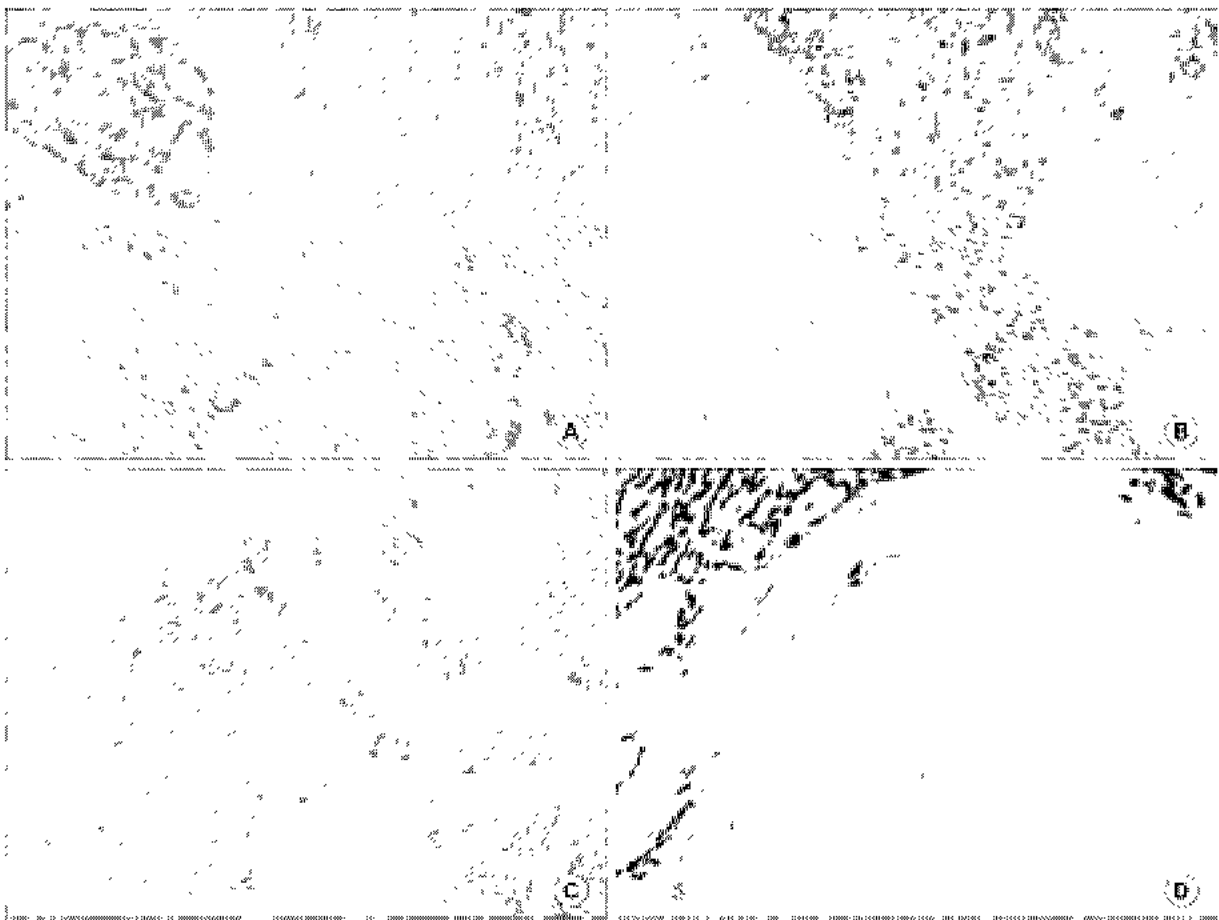


Fig. 5. Comparison of the immunohistochemical (IHC) stainings in gastric lesion and liver metastasis. (A) IHC staining of the gastric lesion for CK19 shows weak positivity (CK19, ×100). (B) The gastric lesion shows negative staining for antihepatocyte in tubulopapillary component and positive staining only in solid component (Antihepatocyte, ×100). (C) The metastatic adenocarcinoma of liver is weakly stained positive as in the gastric adenocarcinoma (CK19, ×40). (D) IHC stain for antihepatocyte in hepatic metastasis shows negative staining (Antihepatocyte, ×40).

정맥 침습이 관찰되었으며 신경외초 침윤은 없었다. 간우엽 6분절 안 피막에 연하여 크기 9×8×6 cm의 종괴가 있었다. 주변조직과 비교적 경계가 좋으며 육안상 피막에 연하여 있으나 뚫고 나오지는 않았다. 종괴의 단면은 연노란색과 갈색이 혼재되어 있는 양상이며 광범위한 괴사를 동반하고 있었다. 종괴의 중심부위에서 방사성 모양으로 진행되는 섬유성 조직이 관찰되었다. 종괴가 없는 부위의 간실질은 간경화의 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 4A). 간종괴에서의 조직학적 소견은 전이성 선암이었다(Fig. 4B). 간의 선암이 담관선종과 같은 간의 일차성 암일 가능성의 여부 위해 면역화학검사를 시행한 결과 간의 일차성 암보다는 위에서부터 전이된 선암을 시사하였다(Fig. 5). 간 전이가 있는 4기 위암(TINIM1)으로 진단되었다.

수술 후 경과: 수술 후 7일째 추적 관찰을 위해 시행한 알파태아단백은 24 ng/ml로 감소되었다. 환자는 수술 후 위상복부 통증을 호소하여 시행한 복부 전산화단층촬영상 간우엽절제 부위 횡격막하에 농양 관찰되어 경피적 배액술 시행 후 호전되어 퇴원하였으며 향후 추가적 항암화학요법을 시행할 예정이다.

고 찰

알파태아단백 생성 위암은 1970년 Bourreille 등(4)에 의해 처음으로 보고되었다. 1985년 Ishikura 등(5)은 조직학적으로 간세포암종과 유사한 형태학적 특징을 보이면서 높은 혈청 AFP를 보이는 위암을 간양 선암(hepatoid adenocarcinoma)이라고 부를 것을 제안하였다. Motoyama 등(7)은 AFP 생성 위암에서 가장 흔하게 보이는 조직학적 유형이 간양 선암이라고 보고하였다. Nagai 등(8)은 간양 선암을 알파태아단백 생성 여부와는 무관하게 특징적인 조직학적 특성을 근거로 진단할 것을 주장하였다. 주 등(9)은 형태학적으로는 간양 선암을 보이는 위암이 반드시 알파태아단백을 생성하지 않은 경우도 있으며 이러한 관점에서 간양 선암은 알파태아단백 생성 위암의 아형이 아니고, 위의 간양 선암은 위암의 형태학적인 아형이며 알파태아단백 생성 위암은 위암의 분자 생물학적 아형으로 생각하였다. 이렇듯 간양 선암과 알파태아단백 생성 위암에 대한 정의와 분류가 불확실한 상태이며 이에 대한 충분한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 증례에서 살펴본 위의 간양 선암의 경우 알파태아단백이 123 ng/ml로 AFP 생성 위암의 정의에도 부합되는 사례이다. 위의 간양 선암의 진단 방법은 다른 위암의 진단 방법과 다르지 않다. 구 등(10)은 위의 간양 선암의 방사선학적으로 다른 위암과 유사하지만 증가된 알파태아단백과 복강내 전이 없이 조기 간전이 있는 경우가 간양 선암을 시사하는 소견이라고 하였다. 본 증례에서 환자는 위내시경에서 발견된 위암의 치료를 위해 내원하여 수술을 위해

검사하던 중 우연히 증가된 알파태아단백(123 ng/ml)과 복부 전산화단층촬영에서 간 종괴가 발견되었다. 이 간의 종괴는 단일 종괴로 담관암이나 간세포암과 같은 간의 일차성 종양도 감별진단이 필요하지만 위암이 있다는 점에서 간의 일차성 종양보다는 전이 병변의 가능성이 더 높을 것이라고 생각되었다. 이외의 다른 전이 여부를 확인하기 위하여 FDG-PET와 골주사를 시행하여 간 이외의 다른 전이가 없음을 확인하고 수술적 절제를 시행하였다. 위의 병변은 점막하조직까지 침윤된 위암이었으며 조직학적으로는 간양 선암이었으며 28개 중의 1개의 림프절 전이가 있었다. 간 종괴는 조직학적으로 전이성 선암이었다. 이에 간의 종괴가 전이성 선암임을 확인해 보기 위하여 2개의 종괴에서 얻은 조직들에 대해 면역조직화학검사를 시행하였다. 그 결과 2개의 조직에서 cytokeratin 7 (CK7)과 CK20은 음성이었고 CK19는 약양성이었으며(Fig. 5A, C), antihepatocyte는 위암의 세관유두모양 부분에서 음성이었고 간종괴는 모두 세관유두모양 양상을 보이면서 antihepatocyte 음성으로 일치함을 보였다(Fig. 5B, D). 이를 토대로 간의 종괴는 위의 간양 선종의 전이성 선종이라는 결론을 도출해냈다. 본 증례는 TINIM1으로 4기 위암이었다.

Terracciano 등(11)의 연구에서 면역화학검사상 간세포암에서 CK19와 CK20의 양성률은 각각 8.2%와 1.6%인 반면 간양 선암은 각각 94%, 47%에서 양성을 보인다는 보고하였고 또한 8개의 간양 선종 증례에서 CK7에서 모두 음성이었다. 담관암에서는 CK7은 95% 이상에서 그리고 CK20은 70%에서 양성이다. 이러한 보고는 본 증례의 경우 간종괴는 간세포암이나 담관암과 같은 간의 일차성 종양보다는 간양 선종에 가깝다는 결과를 뒷받침한다고 생각할 수 있겠다.

알파태아단백 생성 위암의 빈도는 일본에서 1.3~5%로 보고되어 있으며,(12) 미국에서는 15%까지 알려져 있다.(13) 국내에서는 5.6%의 빈도를 보인다는 보고가 있다.(14) 이렇듯 알파태아단백 생성 위암은 위암의 흔한 아형은 아니다. 흔하지 않은 위암의 아형이기는 하나 조기 위암에서도 맥관 침습 및 정맥 침습이 있고 간으로의 전이가 있을 만큼 예후가 나쁘므로 각별한 관심이 필요하고 간양 선암의 역학, 병태생리, 진단, 치료 및 예후에 대한 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 1972;32:979-982.
2. Chen H, Egan JO, Chiu JF. Regulation and activities of α -fetoprotein. *Crit Rev Eukaryot Gene Expre* 1997;7:11-41.
3. Roberts CC, Colby TV, Batts KP. Carcinoma of the stomach

- with hepatocyte differentiation (hepatoid adenocarcinoma). *Mayo Clin Proc* 1997;72:1154-1160.
4. Boureille J, Metayer P, Sauger F, Fondimare A. Existence d'alpha fetoprotéine au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. *Als Press Med* 1970;78:1277-1278.
 5. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, et al. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach: an analysis of seven cases. *Cancer* 1986;58:119-126.
 6. Inagawa S, Shimazaki J, Hori M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2001;4:43-52.
 7. Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, Fukase M, Saito K. α -Fetoprotein-producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:654-661.
 8. Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Cancer* 1993;72:1827-1835.
 9. Joo YH, Jung HY, Kang GH, et al. Clinico-pathologic characteristics of the alpha-fetoprotein producing gastric carcinoma. *Kor J Gastroenterol* 2000;36:54-60.
 10. Koo JH, Rhim HC, Song SY, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: radiologic findings. *J Korean Radiol Soc* 1996;35:75-79.
 11. Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P, et al. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1302-1312.
 12. Chang YC, Nagasue N, Abe S, Taniura H, Kumar DD, Nakamura T. Comparison between the clinicopathologic features of AFP-positive and AFP-negative gastric cancers. *Am J Gastroenterol* 1992;87:321-325.
 13. McIntire KR, Waldman TA, Moertel CG, Go VL. Serum α -fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1975;35:991-996.
 14. Choi HJ, Lee SH, Park MI, et al. Serum CEA, CA19-9 and AFP in gastric cancer. *Korean J Med* 1994;47:651-663.

= Abstract =

Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach with Liver Metastasis

Wooil Kwon, M.D.¹, Do Joong Park, M.D.^{1,3}, Hyuk-Joon Lee, M.D.^{1,3}, Woo Ho Kim, M.D.^{2,3}, Han-Kwang Yang, M.D.^{1,3}, Kuk Jin Choe, M.D.¹ and Kuhn Uk Lee, M.D.¹

Departments of ¹Surgery and ²Pathology, ³Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

A hepatoid adenocarcinoma of stomach, a subtype of gastric cancer, is characterized by a histologic resemblance to a hepatocellular carcinoma and α -feto protein production. Another feature is early metastasis to the liver and lymph nodes, thus revealing a poor prognosis. We report a case of a hepatoid adenocarcinoma of the stomach with liver metastasis. A 52-year-old male visited our hospital with a chief complaint of indigestion. Gastroscopic examination showed a Borrmann type-II lesion on the lesser curvature of the antrum. The CT scan showed a suspected advanced gastric cancer with liver metastasis. The serum AFP level was 123 ng/ml. A radical subtotal gastrectomy and a right hemihepatectomy were performed simultaneously. Pathologic examination confirmed the lesion to be confined to the submucosa. The gastric lesion was a hepatoid adenocarcinoma, and the hepatic lesion was a metastatic adenocarcinoma from the stomach. Therefore, he was classified as having stage IV (T1N1M1) gastric cancer. In cases of a hepatoid adenocarcinoma of the stomach, even patients with early gastric cancer can be staged into the poor prognostic group. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:127-132**)

Key Words: Gastric cancer, Hepatoid adenocarcinoma, Liver metastasis