J Korean Surg Soc 2009;76:403-407
DOI: 10.4174/jkss.2009.76.6.403

□ 증 례 □

원발성 간암으로 오인된 전이성 간세포양 위선암

원광대학교 의과대학 외과학교실

박동은 · 이한범 · 채권묵

Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach Misconceived as a Primary Liver Tumor

Dong Eun Park, M.D., **Han Beom Lee,** M.D., **Kwon Mook Chae,** M.D.

Department of Surgery, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Hepatoid adenocarcinomas of the stomach are gastric carcinomas with both adenocarcinomatous and hepatocellular differentiations. The tumor was characterized by high serum alpha-fetoprotein (AFP) levels. A 73-year-old male patient was admitted to the hospital with abdominal pain. Gastrofiberscopy revealed a gastric tumor occupying the antrum and pylorus. Radical subtotal gastrectomy was done and the result of biopsy was poorly differentiated adenocarcima of stomach and stage 3B. At postoperation 8 month, AFP was elevated and liver mass was detected on CT. Right extended hepatectomy was done under the impression of primary liver tumor. But, the biopsy revealed metastatic hepatoid adenocarcinoma of the stomach. Re-examination of the resected stomach was done and the result was hepatoid adenocarcinoma of the stomach. Two months later, after the hepatic resection, multiple metastases developed. This type of tumor has frequent early liver metastasis and poor prognosis. Therefore, early diagnosis and more careful investigation for liver metastasis are recommended. **(J Korean Surg Soc 2009;76:403-407)**

Key Words: Hepatoid adenocarcinoma of the stomach, AFP (alpha-fetoprotein)
중심 단어: 간세포양 위선암, 알파 태아단백

서 론

간세포양 위선암은 조직학적으로 동일 암종내에 선암종 부분과 간세포암종성 분화를 보이는 부분이 동시에 나타나는 형태로서, 1985년 Ishikura 등(*1*)이 처음으로 위암종의 독립된 형태로 명명하였다. 이 종양은 높은 혈청 α-fetoprotein (AFP)치, 빠른 종양의 성장과 림프절 전이, 높은 간 전이율이 특징으로 알려져 있으며 예후 또한 불량한 것으로 보고되고 있다. 저자들은 위선암 진단하에 광범위 위아전절제술을 시행한 후 간으로 전이된 간세포양 위선암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

책임저자: 채권묵, 익산시 신용동 344-2
㉾ 570-749, 원광대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 063-859-1491, Fax: 063-855-2386
E-mail: chaekm@wonkwang.ac.kr
접수일 : 2008년 10월 4일, 게재승인일 : 2008년 12월 17일
본 논문은 2007년 원광대학교 교비 지원에 의해서 수행됨.

증 례

73세 남자 환자로 한 달 전부터 시작된 심와부 동통을 주소로 내원하였다. 환자는 2년 전부터 당뇨 및 고혈압으로 약을 복용하였으며 이학적 검사상 특이소견은 없었다. 혈액 검사에서 B형 간염항원은 음성이었고 AFP 7.1 ng/ml로 정상범위였으나 CEA가 182.4 ng/ml (정상범위: 0～3.4 ng/ml)로 증가된 소견을 보였다. 상부위장관 내시경상 위의 전정부에 내강을 좁히는 돌출된 종괴가 발견되었으며 조직검사상 나쁜 분화도를 가진 선암으로 판명되었다. 복부 전산화 단층촬영(CT)에서 타 장기의 전이소견은 보이지 않아 수술을 시행하였다. 수술시 소견은 위의 전정부에 3×3 cm 크기

의 종양이 촉지되었고 육안적으로 종양은 위장막을 침범하였으나 직접적인 주위의 장기 침범은 없었고 소속 림프절 비후는 관찰되었다. 수술은 광범위 위아전절제술 및 Billroth II문합술을 시행하였다. 병리소견상 육안적으로는 Borrman type I형이었고 조직소견은 분화도가 나쁜 선관형의 선암이었고 장막을 침윤하였으며 림프절 침범은 21개 중 15개의 암전이 소견을 보여 $T_3N_2M_0$ (stage IIIB)의 병기를 보였다.

수술 후 보조항암요법으로 경구 5-FU를 투여하면서 외래 관찰 중 위절제 후 8개월째, 혈액검사에서 CEA 7.10 ng/ml, AFP 374.5 ng/ml로 증가되었고 복부 CT에서 간의 단일 거대종괴가 관찰되었다(Fig. 1). CT상 종괴는 우측간의 대부분을 점유하였고 크기는 장경이 11 cm였으며 동맥기에 종양주위의 혈관이 보이고 문맥기와 지연기에는 말초부터 중심부쪽으로 조영증강되는 형태를 보였다. 일차성 간암 의심하에 확대 우간절제술을 시행하였다. 수술 소견은 10×11 cm 크기의 회백색을 띄는 종괴가 우간의 대부분을 점유하고 있었고 주위 임파절 비후의 소견은 없었다(Fig. 2). 절제간의 조직소견상 전이된 간세포양 선암으로 진단되어 절제된 위의 병리조직을 다시 재검토하였더니 간세포양 선암종 부위와 위선암종 부위가 동시에 보이는 전형적인 간세포양

Fig. 1. Abdominal CT shows a huge well-defined low attenuation mass in right liver.

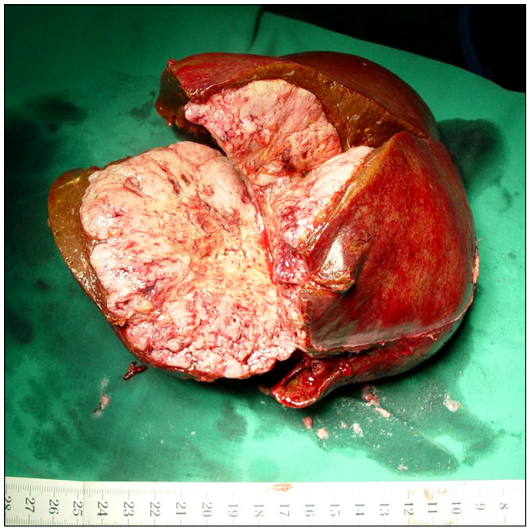

Fig. 2. The resected right liver contained a 11 cm-sized whitish mass with lobulated contour (H&E stain, ×200).

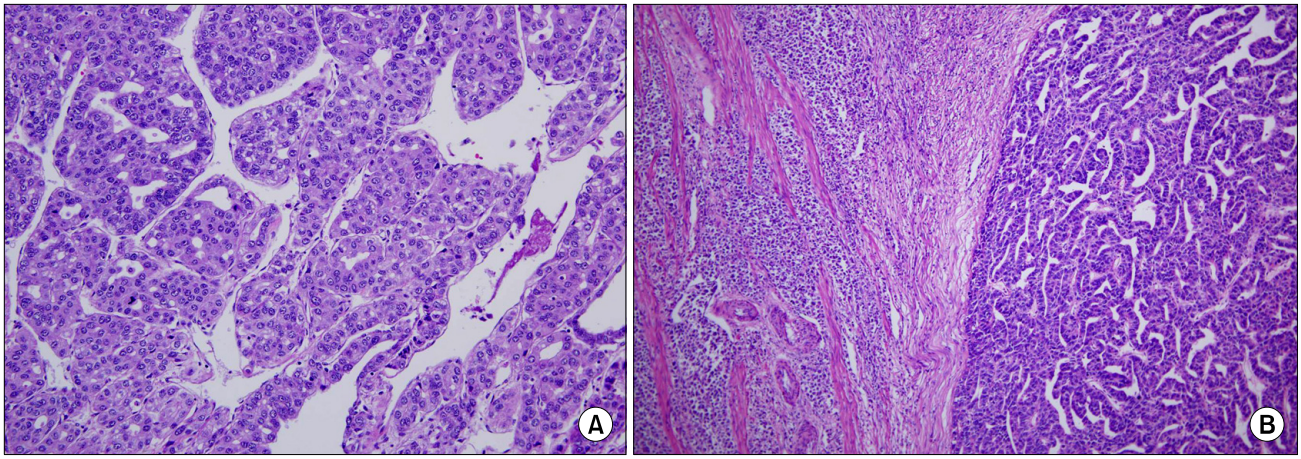

Fig. 3. (A) The tumor was composed of cords of large polygonal cells with abundant eosinophilic cytoplasm arranged in trabecular pattern, hepatocelluar carcinoma-like cells (H&E stain, ×200). (B) The resected stomach was reexamined. There are hepatocellular carcinoma-like components and tubular adenocarcinoma components in a same specimen (H&E stain, ×100).

위선암으로 나타났다(Fig. 3).

확대 우간절제술 후 4개월째에 시행한 복부 CT에서 다시 미상엽에 5.5 cm 크기의 낭성부분과 고형성부분을 포함하고 있는 종괴가 관찰되어 미상엽 절제술을 시행하였고 조직검사는 간세포양 선암으로 나왔다(Fig. 4). 미상엽절제술 후 2개월째에 촬영한 복부 CT에서 간내 재발과 더불어 대동맥 주위임파절 비후와 양쪽 폐로의 다발성 전이의 소견이 보였다(Fig. 5). 현재 5-FU, Leucovorin, Irinotecan을 사용한 항암요법을 시행하고 있다.

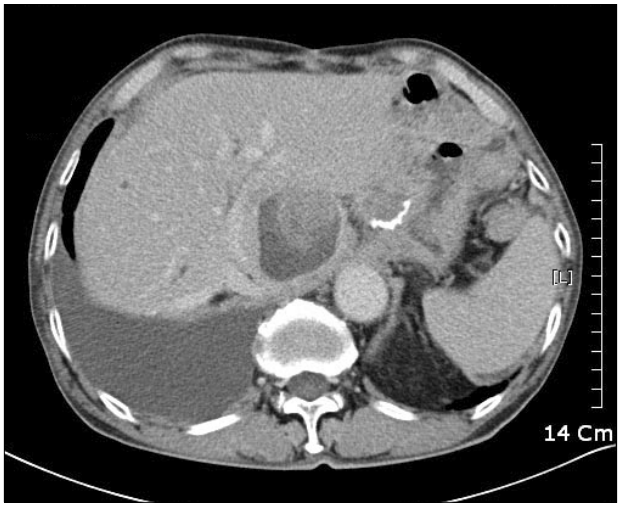

Fig. 4. A 5.5 cm-sized mass contained cystic and solid components shown on abdominal CT at 4 months after extended right hepatectomy was done.

고 찰

간세포암종성 분화를 보이는 선암종은 1985년 Ishikura 등(*1*)이 처음으로 명명하면서 진단기준을 제시하였는데 다량의 AFP 생산과 더불어 면역조직화학검사에서 간세포암종성 분화를 보이는 부분이 존재해야 한다고 주장하였다. 이 종양은 위, 식도, 바터 팽대부, 대장, 폐, 담낭, 부신, 신장, 방광, 난소, 자궁, 고환 등에서 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있는데 이 중 위에서의 발생이 대부분을 차지한다.(*2*) AFP이 높은 위암에 대한 보고는 Ishikura 등(*1*)의 명명 이전에도 다수의 보고들이 있었는데 이의 유병률은 적게는 위암의 1.3%에서 많게는 15%까지 다양하게 보고되고 있다.(*3,4*) 그런데 이 중에는 간세포암종성 분화를 보이지 않으면서 높은 혈중 AFP를 보이는 경우도 있고 또한, 본 예에서 처럼 혈중 AFP의 증가없이 간세포분화를 보이는 경우도 있어 단순히 혈중 AFP만으로 간세포양 선암종으로 진단하기에는 무리가 있다고 생각된다. Nagai 등(*5*)은 AFP 양성 혹은 음성인 간세포양 선암종의 예후에 관한 연구에서 조직학적으로 AFP의 생성과 무관하게 간세포암종과 유사한 소견을 갖는 종양이 예후가 불량하다고 하였다. 최근에는 간세포가 생산하는 산물로 보고되고 있는 AFP, α1-antitrypsin, α1-antichymotrypsin, albumin, prealbumin, ferritin, transferrin 등을 면역조직화학염색으로 증명하여 진단에 이용하고 있다.(*6*) 위의 논문들을 종합하여 볼 때 조직학적 또는 면역조직화학염색법으로 진단된, 간세포암종의 부분을

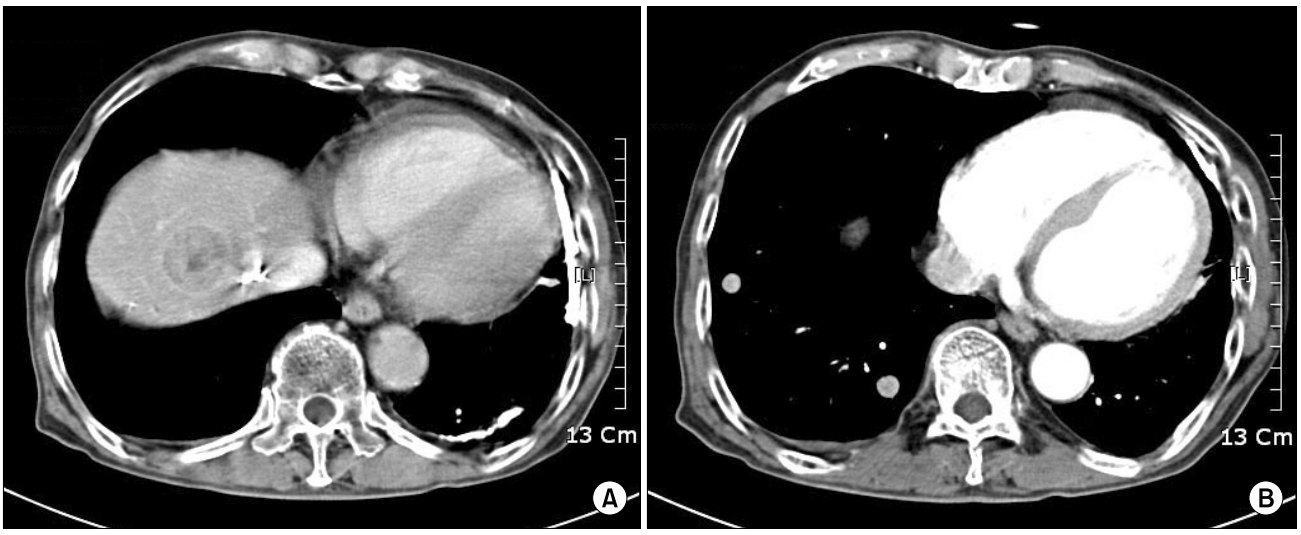

Fig. 5. At 2 months after caudate lobectomy, multiple metastases developed in liver (A), lungs (B) and paraaortic nodes.

포함하고 있는 위선암의 경우에만 간세포양 위선암으로 진단하는 것이 타당할 것으로 생각한다. 저자들의 경우 처음 수술시 간세포양 위선암으로 진단을 내리지 못한 이유는 조직판독의가 간세포암종성 분화에 대해 소홀히 생각하였기에 발생하였다. 따라서 이에 대한 면역조직화학염색도 이루어지지 못하였고 간절제술 후에야 간세포양 위선암으로 다시 정확한 진단을 내릴 수 있었다. 저자들의 경험을 비추어 볼 때 모든 위암환자에서 혈청 AFP의 검사가 이루어져야 할 것으로 생각되며 조직판독의는 간세포양 위선암의 존재를 염두에 두고 위에 언급한 면역조직화학염색을 실시하여야 하겠다.

위선암에 간세포암종성 분화를 보이는 부분이 함께 존재하는 이유에 대해서는 정확히 알려진 바 없다. 위와 간 모두가 배아의 전장에서 기원하므로 암종에서 나타나는 분화이상이 간세포 암종으로의 분화를 초래하였을 것으로 추측하기도 하고 두 가지 분화능을 가질 것으로 추정되는 세포가 발현과정 중 선상피와 간세포 모두의 표현형으로 분화되었을 것으로 생각하기도 한다. Kang 등(*7*)은 위선암 중 침윤성이 강한 종양세포 클론들이 간세포암종성 분화를 한 것으로 추측하고 이들이 간에 대한 친화성을 가지고 있어서 간전이를 잘 하였을 것으로 추측하였다. 또한 Fujii 등(*8*)은 염색체 연구를 통해 AFP를 분비하는 위선암은 13번 염색체 단완(13q)에서 광범위한 이형접합성의 결여(loss of heterozygosity)가 있는 것을 발견하고 AFP의 분비를 억제하는 유전자가 손상되면서 AFP를 분비하는 형질의 획득이 발생하지 않았나 추측하기도 하였다.

이 종양의 임상적 특징은 수술 당시에 이미 병기가 높다는 것과 빠른 진행으로 인해 예후가 불량함을 들 수 있다. Seo 등(*6*)은 그들의 연구에서 간세포양 위선암으로 수술을 시행한 14예 중 1예를 제외한 나머지 13예가 진행성 위암이었으며 이 중 8명이 사망하였는데 평균 생존 기간은 10.6개월 이었고 3년 생존율은 14.3%였다고 보고하였다. 또한 사망원인의 62.5%가 간전이 때문이라고 하였다. Nagai 등(*5*)은 5년 생존율이 11.9%로 비간세포양 선암종의 38.2%에 비해 매우 불량한 것으로 보고하고 있다. 또한 조기위암이라 하더라도 이 종양은 동시적 혹은 향후에 간전이가 35%에 이를 정도로 매우 빠른 진행을 보인다고 보고되고 있다.(*9*) 본 증례의 경우에서도 진단 시 높은 병기였으며 위절제술 후 8개월에 간전이가 발생하였고 간절제술 후 2개월만에 간재발을 거쳐 위절제술 후 14개월에 전신전이가 발생하는 나쁜 예후를 보여 주었다. 이렇게 예후가 불량한 이유에 대해서는 여러가지가 제시되고 있다. 그 중 대부분에서 주장하는 것은 이 종양이 AFP, albumin, prealbumin, A1-antitrypsin, A1-antichymotrypsin 등을 생산하는데 이들이 종양의 침습력을 항진시키고 단백분해효소를 억제하여 세포독성 T세포의 작용을 방해하는 등의 면역억제 효과를 보인다고 한다.(*7,10*)

이 형태의 종양의 치료에 대하여 대부분의 보고에 따르면, 일반적인 위암의 치료방법으로는 만족할 만한 효과를 거둔 경우가 없었고 술후 보조 항암화학요법에서도 효과적인 약제는 없는 것으로 알려지고 있다.(*1,3,6*) 또한 진행위암은 물론 조기위암에서도 조기에 간전이가 많고 예후가 좋지 않다고 보고되고 있다.(*6,9*) 따라서 이 암에 효과적인 새로운 항암화학요법 등이 개발되어야 할 것으로 생각된다. 또한 저자들의 예에서처럼 위절제술 후 간전이가 발생한 경우에는 어떤 치료가 효과적인 가에 대해서도 알려진 바가 없다. 저자들은 간세포양 위선암의 간전이 경우 일반적인 위선암의 간전이와는 다르게 간세포암에 준하는 치료가 타당할 것으로 생각하고 재발시 재절제를 시도하였으나 결과는 좋지 못하였다.

간세포양 위선암은 많게는 위암의 15%에서 발생할 정도로 드물지 않은 유병률을 보이는 질환이므로 모든 위암환자에서 혈청 AFP검사가 이루어져야 하며 수치가 높은 경우에는 강한 의심을 가져야 할 것으로 생각한다. 또한 대부분에서 간전이가 발생하므로 이에 대한 면밀한 술전 진단 및 술후 추적관찰이 이루어져야 할 것이며 간전이가 발생시 치료로 고식적 치료만 할 것인가 아니면 간암에 준하여 간절제술을 포함한 적극적 치료를 할 것인가에 대해서는 더 많은 경험 축적 및 연구가 필요할 것으로 생각한다.

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;56:840-8.
2) Roberts CC, Colby TV, Batts KP. Carcinoma of the stomach with hepatocyte differentiation (hepatoid adenocarcinoma). Mayo Clin Proc 1997;72:1154-60.
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;32:542-5.
4) Okita K, Noda K, Kodama T, Takenami T, Fukumoto Y, Fujii R, et al. Carcino-fetal proteins and gastric cancer: the site of alpha-fetoprotein synthesis in gastric cancer. Gastroenterol Jpn 1977;12:400-6.

5) Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. Cancer 1993;72:1827-35.
6) Seo KW, Shin YM, Kang MS, Choi KH, Kim YO. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a clinical analysis of fourteen cases. J Korean Surg Soc 2004;67:118-23.
7) Kang GH, Kim YI. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach - a pathologic analysis of 14 cases. Korean J Pathol 1994; 28:620-8.
8) Fujii H, Ichikawa K, Takagaki T, Nakanishi Y, Ikegami M, Hirose S, et al. Genetic evolution of alpha fetoprotein producing gastric cancer. J Clin Pathol 2003;56:942-9.
9) 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 organs. Surgery 1984;96:511-6.
10) Inagawa S, Shimazaki J, Hori M, Yoshimi F, Adachi S, Kawamoto T, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. Gastric Cancer 2001;4:43-52.