

간내 담관에 유두상 점액 종양을 동반한 원발성 미분화 담낭암

을지대학교 의과대학 을지병원 외과학교실, ¹병리학교실, ²소화기내과학교실

김동희 · 김은경¹ · 손병관²

Synchronous Undifferentiated Carcinoma of Gallbladder in a Patient with Intrahepatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia (b-IPMN)

Dong Hee Kim, M.D., Eun Kyung Kim, M.D.¹, Byung Kwan Son, M.D.²

Departments of Surgery, ¹Pathology, ²Gastroenterology, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Simultaneous development of intrahepatic bile duct and gallbladder carcinoma is extremely rare. We report herein the case of an 86-year-old man found to have double cancer of the gallbladder and intrahepatic bile duct. Computed tomography and magnetic resonance cholangiopancreatography revealed a polypoid mass in the gallbladder and dilatation of the intrahepatic bile duct with intraductal papillary tumor in the left side of the liver. The patient underwent left hepatectomy, cholecystectomy with lymphadenectomy around the hepatoduodenal ligament. Pathological examination of the gallbladder revealed undifferentiated giant cell type carcinoma invading the muscularis propria. On the other hand, the liver tumor was intrahepatic intraductal papillary mucinous carcinoma in situ. Therefore, this was an extremely rare case of synchronous carcinoma of the gallbladder associated with intrahepatic cholangiocarcinoma. (J Korean Surg Soc 2010;79:415-419)

Key Words: Gallbladder cancer, Intrahepatic bile duct cancer, Synchronous cancer

중심 단어: 담낭암, 간내 담관암, 중복암

서 론

최근에 진단 기술의 발달 및 인구의 고령화로 인하여 동일한 환자에서 서로 다른 조직학적 특성을 가진 다발성 원발성 종양에 대한 보고가 증가하고 있다. 최근 문헌 보고에 의하면 담도계에서도 담도암 환자의 5~9% 정도에서 중복암이 발생한다고 보고하였다.(1) 그러나 대부분 췌담관 합류 이상(anomalous junction of pancreaticobiliary duct)을 동반한 간외 담도계에서 발생한 중복암이 대부분이며, 담낭암과 동시에 간내 담관에서 발생하는 중복암에 관한 보고는

국내 문헌에서 찾을 수 없었으며, 외국에서도 매우 드물게 보고하고 있다.(2,3) 이에 저자들은 서로 다른 조직학적 특성을 가진 간내 담관암과 담낭암이 동시에 발견된 환자에 대하여 외과적 치료를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

86세 고령의 남자 환자로 내원 한달 전부터 발생한 식후 상복부 동통으로 본원 소화기내과 외래를 통해 입원하였다. 과거력상 10여 년 전 총수 담관내 담석으로 인한 담도염으로 타 병원에서 치료받은 경력이 있으나 담낭 결석에 대한 자세한 병력은 알 수 없었으며 그 밖에 고령임에도 불구하고 심폐기능의 활동은 비교적 양호하였다. 이학적 소견상 만성 병색의 소견을 보였으나 황달이나 복부 팽만 등의 소견은 없었고 촉진되는 림프절 종대도 관찰할 수 없었다.

책임저자: 김동희, 서울시 노원구 하계1동 280-1
☎ 139-711, 을지대학교 을지병원 외과
Tel: 02-970-8243, Fax: 02-970-8227
E-mail: kdh2109@eulji.ac.kr

접수일 : 2009년 12월 8일, 게재승인일 : 2010년 1월 25일

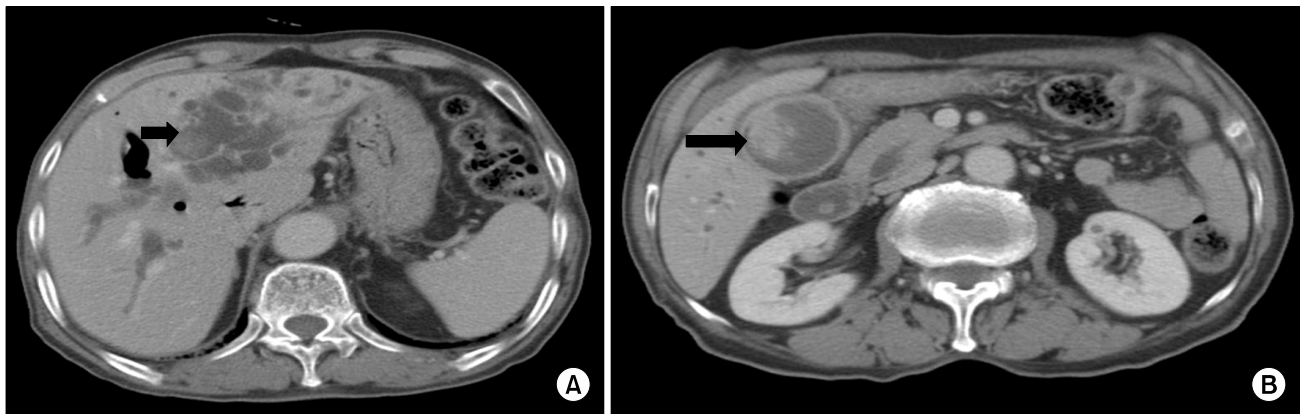


Fig. 1. Contrast enhanced CT. (A) shows multiple intraductal papillary mucinous tumor in dilated left intrahepatic duct (arrow). (B) shows 2.6×3.6 cm sized polypoid mass in gallbladder with diffuse enhanced wall thickening (arrow).



Fig. 2. Magnetic resonance cholangiopancreatography shows intraluminal polypoid mass in the gallbladder (arrow) and diffuse dilated biliary system with multifocal intraductal polypoid mass in left side intrahepatic duct (arrow head).

내원시 시행한 임상 병리 검사상 alanine aminotransferase (ALT) 23 IU/L, aspartate aminotransferase (AST) 46 IU/L, total bilirubin 0.5 mg/dl, alkaline phosphatase (ALP) 293 IU/L, γ -GTP 81 IU/L로 폐쇄성 황달이나 간염을 시사하는 특이한 소견이 없었으며 종양 표지자 검사상 CEA 1.34 ng/ml, CA19-9 23.3 U/ml, AFP 1.40 ng/ml로 임상적으로 의미 있는 상승을 보이지 않았다. 복부 단층 촬영을 시행한 결과 좌측 간담관의 확장과 함께 담관내 다발성의 유두상 종양이 관찰되었고, 담낭 내에는 2.6×3.6 cm의 담낭내 종괴가 관찰되었으며 간문맥과 대정맥 사이에 림프절 종대가 관찰되었으나 그 외 총간 동맥이나 대동맥 주위의 림프절 종대는 명확하지 않았다(Fig. 1). 전체적인 담관내 종양의 위치 및 침범

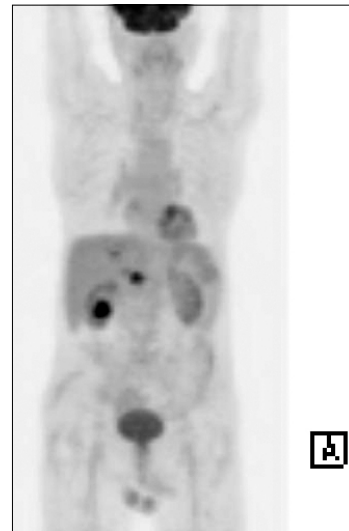


Fig. 3. 18F-FDG PET scan shows fine lower density mass with slightly increased FDG uptake (SUVmax of 3.7) at left hepatic lobe and two prominent lower density mass with intensely increased FDG uptake (SUVmax of 8.3 at gallbladder, SUVmax of 6.2 at portocaval area), suggesting intensely FDG-avid malignant gallbladder cancer with metastasis.

범위를 알아보기 위하여 magnetic resonance cholangiopancreatography를 시행한 결과 좌측 간담관에 국한된 담관내 유두상 종양과 원발병소와 떨어져서 담낭내 종양이 관찰되었으나 총담관과 우측 간담관에는 특이한 소견이 없었다(Fig. 2). 전신적인 전이 여부를 판단하기 위하여 저자들은 ^{18}F -FDG PET scan을 촬영한 결과 좌측 간내 담관, 담낭, 간문맥과 대정맥 사이에 종대된 림프절에서만 서로 다르게 증가된 FDG 섭취(uptake)를 보이고 있었다(SUVmax 3.7; 간내 담관, 8.3; 담낭, 6.2; 림프절)(Fig. 3). 고령의 환자로 담낭

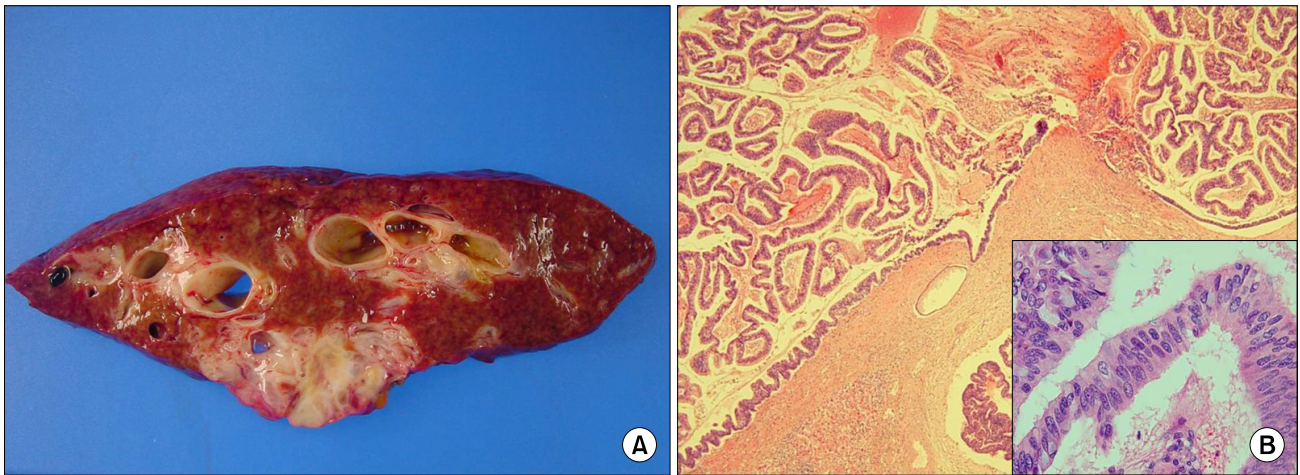


Fig. 4. Gross and histologic findings of liver. (A) The cut surface of liver shows an ill-defined multilocular whitish tumor containing mucus. The adjacent hepatic ducts are dilated and have impacted black pigment stones. (B) The microscopic findings of liver shows intraductal papillary proliferation of tall columnar mucous epithelium (H&E stain, $\times 200$; inset, H&E stain, $\times 400$).

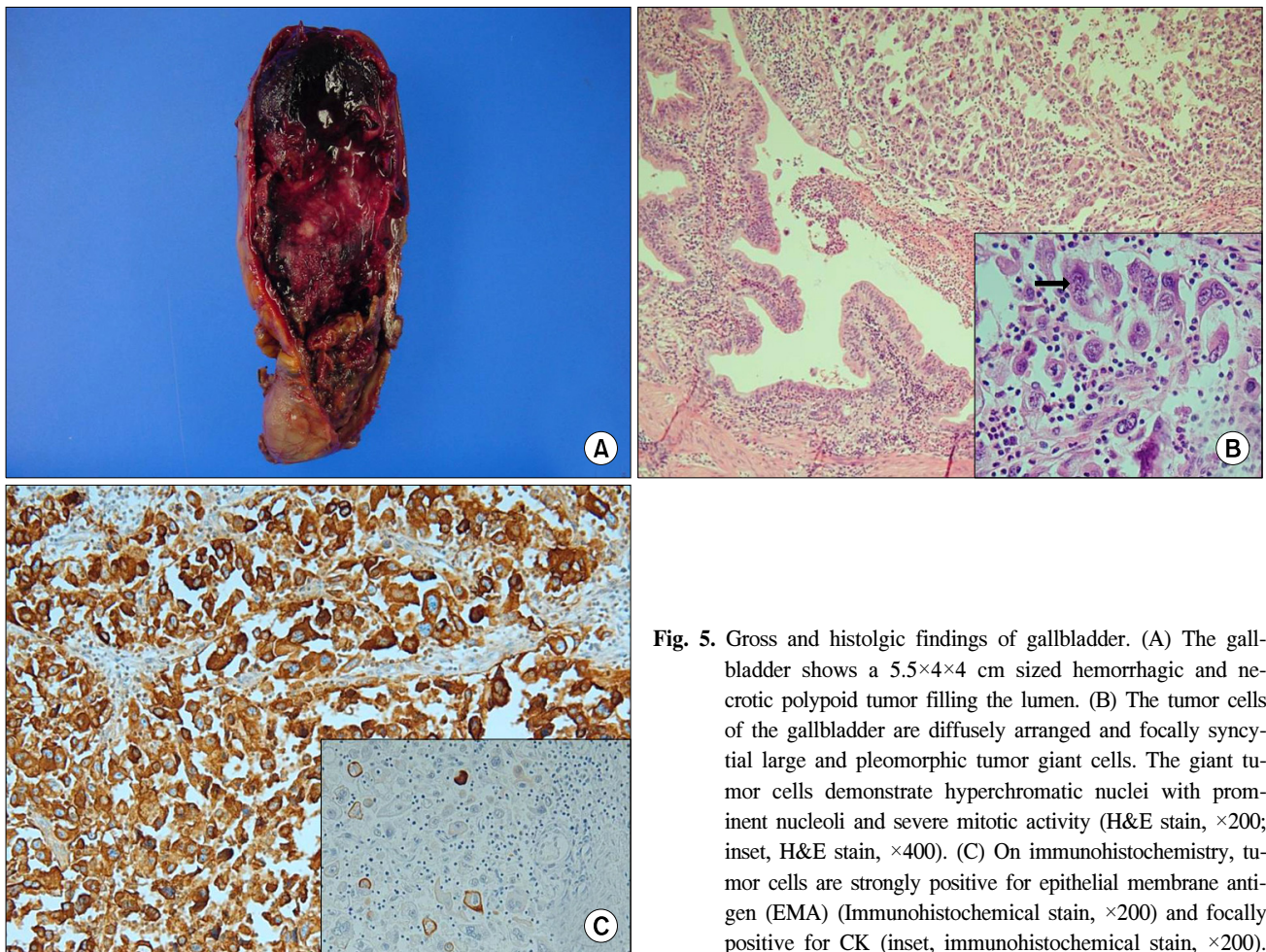


Fig. 5. Gross and histologic findings of gallbladder. (A) The gallbladder shows a $5.5 \times 4 \times 4$ cm sized hemorrhagic and necrotic polypoid tumor filling the lumen. (B) The tumor cells of the gallbladder are diffusely arranged and focally syncytial large and pleomorphic tumor giant cells. The giant tumor cells demonstrate hyperchromatic nuclei with prominent nucleoli and severe mitotic activity (H&E stain, $\times 200$; inset, H&E stain, $\times 400$). (C) On immunohistochemistry, tumor cells are strongly positive for epithelial membrane antigen (EMA) (Immunohistochemical stain, $\times 200$) and focally positive for CK (inset, immunohistochemical stain, $\times 200$).

암의 좌측 간담관의 전이 및 림프절 전이를 배제할 수 없었으나 환자 및 보호자의 적극적인 치료 의지로 진단적 개복술을 시행하였다. 수술 소견상 복강내 복막에 전이 소견은 없었으며 좌측 간에 국한된 만성적인 간담도염 소견과 함께 종양을 의심할 만한 종괴가 촉진되었으나 우측 간은 비교적 양호한 표면을 보였다. 담낭은 내장에 종양이 꼭 찬 소견을 보였으며 주변 간 조직이나 간십이지장 인대에 암종의 침범이 보이지 않았다. 간문맥과 대정맥 사이에 4×3 cm 크기의 림프절이 촉진되었고 그 외에 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 수술은 좌측 간엽절제술을 시행한 후 절제된 말단부의 간담관 조직에서 응급 동결조직검사를 시행한 결과 종양 침범이 보여 추가로 간담관을 절제하여 종양이 없음을 확인하였고 절제된 간담관의 개구부를 통해 담도경으로 팽대부까지 확인한 후 말단부의 간담관을 봉합하였다. 이후 담낭절제술 및 간문맥과 대정맥 사이의 종대된 림프절을 포함하여 간십이지장 인대 및 총간동맥주변의 림프절 광청술을 시행하였다. 수술 후 병리 조직학적 검사상 좌측 간엽에는 흑색 결석을 동반한 간담관의 협착과 확장된 모양을 띠는 만성적인 간담도염의 소견을 보였으며 확장된 간담관내에는 점액을 포함한 5×1.5×2.5 cm 크기의 담관내 유두상 종양이 관찰되었다(Fig. 4A). 현미경 소견상 담관내로 기동 모양의 종양세포들이 유두상 증식을 보였으나 간 실질로는 침범되지 않은 담관내 유두상 점액성 상피내암(intraductal papillary mucinous carcinoma in situ)으로 진단되었다(Fig. 4B). 절제된 담낭의 육안적 소견은 담낭 내장에 5.5×4×4 cm 크기의 출혈을 동반한 괴사성의 용종 모양의 종양이 전체 내강을 채우고 있었으며 종양은 담낭벽의 근육층까지 침범하였으나 장막층의 침윤은 보이지 않았다(Fig. 5A). 현미경 소견상 종양 조직의 광범위한 괴사와 미만성으로 분포된 다양한 형태의 여러 개의 핵을 가진 거대세포가 관찰되었고, 이들 거대세포는 두드러지게 관찰되는 핵소체와 심한 유사 분열성을 보이는 과색소의 핵으로 구성된 종양세포로 미분화 거대세포형 담낭암으로 진단이 가능하였다(Fig. 5B). 면역 조직 화학 염색을 시행한 결과 상피암을 암시하는 epithelial membrane antigen, cytokeratin에 양성소견을 보였으며 중간엽 기원(mesenchymal origin)을 암시하는 vimentin 염색에는 음성 소견을 보였다(Fig. 5C). 절제된 림프절에서는 수술 중 림프절 종대가 확인된 한 개의 림프절(No.12p)에서만 담낭암과 같은 세포의 전이 소견이 관찰되었다. 환자는 수술 후 특이 합병증 없이 2주 후 퇴원하였으며 고령인 관계로 보조적 항암 치료 없이 현재

외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

원발성 중복암이란 한 환자에서 2개 이상의 원발성 악성 종양이 발생하는 것을 의미하며 진단되는 시기에 따라 진단 당시 동시에 발견되거나 첫 번째 악성 종양이 진단된 후 6개월 이내에 다른 악성 병변이 발견되는 동시성 중복암(synchronous multiple malignancy)과 첫 번째 악성 병변이 발견된 후 6개월 이상 경과된 후 다른 병변이 발견되는 속발성 중복암(metachronous multiple malignancy)으로 구분할 수 있다. Warren과 Gates(4)는 다발성 원발성 악성 종양의 진단 기준을 1) 각각의 종양은 명확한 악성의 특징이 있어야 하고 2) 명확한 병리 조직학적 차이가 있어야 하며 3) 종양 상호간에 전이의 가능성이 없어야 한다고 하였다. 담도계에서 발생하는 원발성 중복암의 진단 기준에 대하여 Gertsch 등(5)은 1) 종양 상호간에 직접적인 연결이 없어야 하며 2) 각각 특징적인 종양 성장의 유형이 있어야 하고 3) 두 종양 간의 분명한 조직학적 차이가 있어야 한다고 하였다.

그러나 담도계에서 중복암의 발생 기전 대하여 다발성 발암화(multicentric carcinogenesis)와 원발 병소의 전이(metastasis of primary malignancy)에 대한 가설은 현재까지 논란이 되고 있다. 임상적으로 담도계에서 발생하는 동시성 중복암의 65%, 속발성 중복암의 100%가 췌담관 합류 이상으로 췌장의 담도내 역류로 인한 다발성 발암화를 병리 기전으로 보고하고 있다.(2) 반면에 췌담관 합류 이상을 동반하지 않은 담도계의 중복암에 대하여 Fahim 등(6)은 담도암의 4% 정도에서 담관내 종양 세포의 전이가 다발성 중복암을 유발한다고 보고하였다. 실제적으로 담도암의 중복암이 다발성 발암화 혹은 원발 병소의 전이에 의한 발생인지를 구분하기는 쉽지 않다. 최근에는 폐암이나 두경부암에서 종양의 유전자 정보를 통해 일명 'field cancerization'으로 불리는 다발성 발암화 과정을 확인하기도 하였으나,(7,8) 반면에 요관 세포암의 경우 p53, c-erb B2 발현을 통해 요관내 다발성 종양의 원인이 종양 세포의 요관내 전이에 의한 것임을 보고하였다.(9) 담도계의 다발성 중복암에서는 유전자 검사에 관한 연구로 현미부수체 불안정성(microsatellite instability)에 의한 유전자의 loss of heterozygosity를 암종에서 분석함으로써 중복암의 발생 기전을 연구한 보고가 있다.(10) 결론적으로 담도계에서 중복암의 진단은 기존의 병리학적 기준과 더불어 유전자 검사, 면역 조직 화학 염색

등 다양한 보조적 방법이 필요하리라 본다.

본 증례에서 간내 담관암의 경우 간담관내로 점액을 함유하며 유두상 성장을 하는 점액성 유두상 종양 중 상피내암의 단계로 간내 담관에 국한되어 정상적인 좌, 우 총간관을 유지하고 있는 비교적 예후가 양호한 종양이었다. 반면에 담낭암의 경우 전체 담낭암의 10% 전후를 차지하는 미분화암 중 매우 희귀한 거대세포형 미분화 담낭암으로 아직 정확한 병리 기전이 밝혀지지 않았으나 종양은 담낭에 국한되어 정상적인 담낭관을 유지하고 있었으며, 비록 복강 내 림프절 전이(No.12p)를 보이고 있으나 간문부 림프절 및 담관 주변 신경절 침범이나 미세 혈관 침범의 소견이 없으며, 면역 조직 화학 검사상 간내 담관의 종양과는 다른 종양 세포로 확인 되었다. 따라서 임상 병리학적으로 두 암종은 서로 다른 병리 조직학적 특징을 가지고 있으며 상호간의 연결이 없는 담도계의 동시성 중복암이라 할 수 있다.

REFERENCES

- 1) Kurosaki I, Watanabe H, Tsukada K, Hatakeyama K. Synchronous primary tumors of the extrahepatic bile duct and gallbladder. *J Surg Oncol* 1997;65:258-62.
- 2) Fujii T, Kaneko T, Sugimoto H, Okochi O, Inoue S, Takeda S, et al. Metachronous double cancer of the gallbladder and common bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11: 280-5.
- 3) Taniai N, Onda M, Tajiri T, Yoshida H, Naitou Z. Synchronous carcinoma of the gallbladder in a patient with intrahepatic bile duct carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:121-4.
- 4) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-414.
- 5) Gertsch P, Thomas P, Baer H, Lerut J, Zimmermann A, Blumgart LH. Multiple tumors of the biliary tract. *Am J Surg* 1990;159:386-8.
- 6) Fahim RB, McDonald JR, Richards JC, Ferris DO. Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread. *Ann Surg* 1962;156:114-24.
- 7) Sozzi G, Miozzo M, Pastorino U, Pilotti S, Donghi R, Giarola M, et al. Genetic evidence for an independent origin of multiple preneoplastic and neoplastic lung lesions. *Cancer Res* 1995;55:135-40.
- 8) Nees M, Homann N, Discher H, Andl T, Enders C, Herold-Mende C, et al. Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients: a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* 1993;53:4189-96.
- 9) Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, Kakehi Y, Sugiyama T, Yoshida O. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* 1993;342: 1087-8.
- 10) Ogawa A, Sugo H, Takamori S, Kojima K, Fukasawa M, Beppu T, et al. Double cancers in the common bile duct: molecular genetic findings with an analysis of LOH. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:374-8.