

CASE REPORT

원발성 간세포암으로 오인된 위 간세포양 샘암종의 간 전이 1예

문지윤, 김광하, 정재훈, 이봉은, 류동엽, 송근암

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

A Case of Hepatic Metastasis of Gastric Hepatoid Adenocarcinoma Mistaken for Primary Hepatocellular Carcinoma

Ji Yoon Moon, Gwang Ha Kim, Jae Hoon Cheong, Bong Eun Lee, Dong Yup Ryu and Geun Am Song

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Gastric hepatoid adenocarcinoma is a special type of gastric carcinoma, which produces AFP. We report a case of an metastatic gastric hepatoid adenocarcinoma mistaken for primary hepatocellular carcinoma (HCC). A 72 year-old woman was transferred to our hospital for treatment of the hepatic mass. She underwent subtotal gastrectomy for gastric cancer 2 years ago. A year ago, she was diagnosed with hepatic mass and treated with transhepatic chemoembolization under the suspicion of primary HCC in other hospital. The hepatic mass looked like primary HCC on CT, and serum AFP was elevated to 18,735 IU/mL. We did the transhepatic mass biopsy and compared it to the histology of the previous gastric cancer. The results of immunohistochemical staining between them was coincident, and so it was diagnosed as a hepatic metastasis of gastric hepatoid adenocarcinoma. (*Korean J Gastroenterol* 2012;60:262-266)

Key Words: Gastric hepatoid adenocarcinoma; Alpha-fetoproteins; Stomach neoplasms

서론

간세포양 위샘암종(gastric hepatoid adenocarcinoma)은 위암의 1.3-15%를 차지한다고 알려져 있다.¹ 1970년 Bourrelle 등²에 의해 처음 기술되었고 Kodama 등³은 세포가 군집상 배열을 이루거나 관상유두상 배열을 이루며 알파태아단백(AFP)을 생성하는 위암의 두 가지 조직학적 형태를 보고하였다. 이후 Ishikura 등⁴에 의해 간세포암종성 분화를 보이며 다량의 AFP를 분비하는 원발성 위암에 대해 간세포양 위샘암종으로 처음 명명되었다. 간세포양 샘암종은 식도, 폐, 췌장, 난소, 담낭, 방광 등 다양한 부위에서 발생가능하며 특히 위에서 가장 흔히 발생한다. 간세포양 위샘암종은 진행된 상태에서 진단되는 경우가 많고 심지어 초기에 진단이 되더라도 예후는 좋지 못한데, 이는 혈액 또는 림프액을 통해 간으로의

전이가 흔하기 때문이다.

혈중 AFP 검사는 간경변증 환자에서 간세포암의 선별검사에 유용하게 쓰이고 있으나 다른 간질환의 경우에도 간세포의 재생과 관련하여 증가할 수 있고, 고환 및 난소의 악성 종양 또는 간세포양 위샘암종에서도 상승할 수 있다. 저자들은 혈중 AFP이 현저히 상승되고 영상학적으로 원발성 간세포암으로 오인된, 간세포양 위샘암종의 간 전이 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

72세 여자 환자가 위암 수술 후 추적 관찰 목적으로 시행한 복부 CT에서 발견된 간 종괴로 본원으로 전원되었다. 환자는 내원 2년 전 진행성 위암(Fig. 1)으로 위아전절제술을 시행받

Received August 19, 2011. Revised September 30, 2011. Accepted September 30, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김광하, 602-739, 부산시 서구 구덕로 179, 부산대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Gwang Ha Kim, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea. Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180. E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

았으며, 내원 1년 전에는 간 종괴가 발견되어 간세포암으로 진단 후 간동맥화학색전술을 시행받았다. 당뇨나 고혈압 등 다른 동반 질환은 없었으며 음주, 흡연 등의 사회력과 간염과 간암의 가족력도 없었다. 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 85회, 호흡은 분당 16회였으며 체온은 36.5°C였다. 신체검사와 체계별 문진 검사에서 이상 소견은 없었다.

혈액 검사에서 혈색소가 11.4 g/dL였으며, ALP 294 IU/L, LDH 820 IU/L로 증가되어 있었다. B형간염 표면 항원, 항체 및 C형간염 바이러스에 대한 항체는 음성이었다. 혈청 CEA가 115.1 ng/mL, AFP는 18,735 IU/mL로 상승되어 있었다. 복부 CT에서 동맥기에 조영증강이 되고 문맥기에 조영제가 빨리 소실되는 종괴가 관찰되어 원발성 간세포암이 의심되었

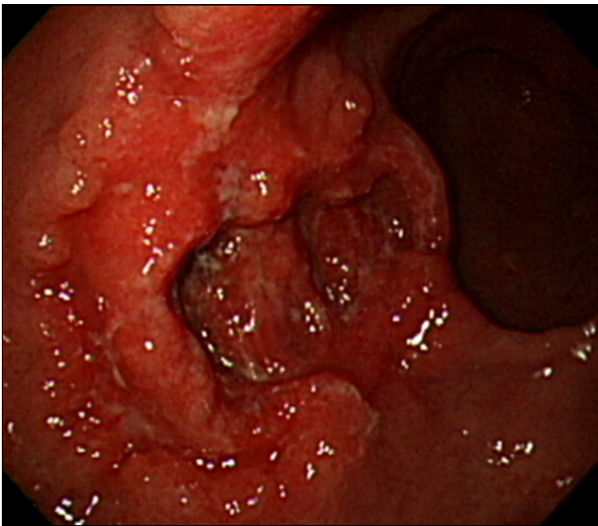


Fig. 1. Endoscopy revealed a protruding tumor with a central ulceration at the anterior wall of the antrum. It was thought to be Borrmann type II advanced gastric cancer.

다(Fig. 2). 하지만 만성간염의 병력과 음주력이 없다는 점, 이전 타 병원에서 시행한 간동맥화학색전술 효과가 미미했다는 점, 또한 과거 진행성 위암으로 수술을 받았다는 점 등을 고려해 볼 때 일반적인 원발성 간세포암이 아닐 가능성이 많아 조직검사를 시행하였다. 또한 과거 타 병원에서의 위암 수술 당시 조직 파라핀 블록을 구하여 면역조직화학염색을 시행, 비교하였다. H&E 염색에서 위암조직의 경우 중등도 분화를 보이는 관상 구조를 나타내었으며, 간종양 조직의 경우 간세포양 분화와 함께 샘구조를 나타내었다(Fig. 3). 면역조직화학염색 결과 두 조직 모두에서 CK20, CK7, CDX2 양성으로 일치하였고(Fig. 4), 또한 위암 조직과 간종양 조직 모두에서 AFP 양성이었다(Fig. 5). 최종적으로 간세포양 위샘암종의 간 전이로 진단하였다. 분할 횟수 25회에 총방사선량 50 Gy의 방사선치료를 포함한 5-fluorouracil과 cisplatin을 이용한 동시 항암화학방사선치료(concurrent chemoradiation therapy, CCRT)를 시행하였다. 이후 4차례의 항암치료가 추가되었고, 추적 관찰을 위한 CT와 PET 검사에서 완전 관해가 되었으며, 혈청 AFP 3.37 IU/mL과 CEA 4.03 ng/mL으로 정상화되었다. 현재 치료 종결 후 12개월까지 재발없는 상태이다.

고 찰

AFP은 태아기에 주로 난황과 간에서 생성되는 단백질로 1살 이상에서 혈청 AFP이 상승된다면 간세포암과 난황낭종양(yolk sac tumor)을 생각해 보아야 한다. 원발성 간세포암 환자의 70-95%에서 AFP이 상승되어 있어⁵ AFP이 간세포암의 진단에 유용한 표지자지만 다른 종양과의 관련성에 대해서도 고려가 필요하다. 실제 몇몇 연구에서 직장암, 담낭암, 폐암, 방광암 등과 더불어 위암에서도 AFP의 상승을 보고하고 있다.⁶

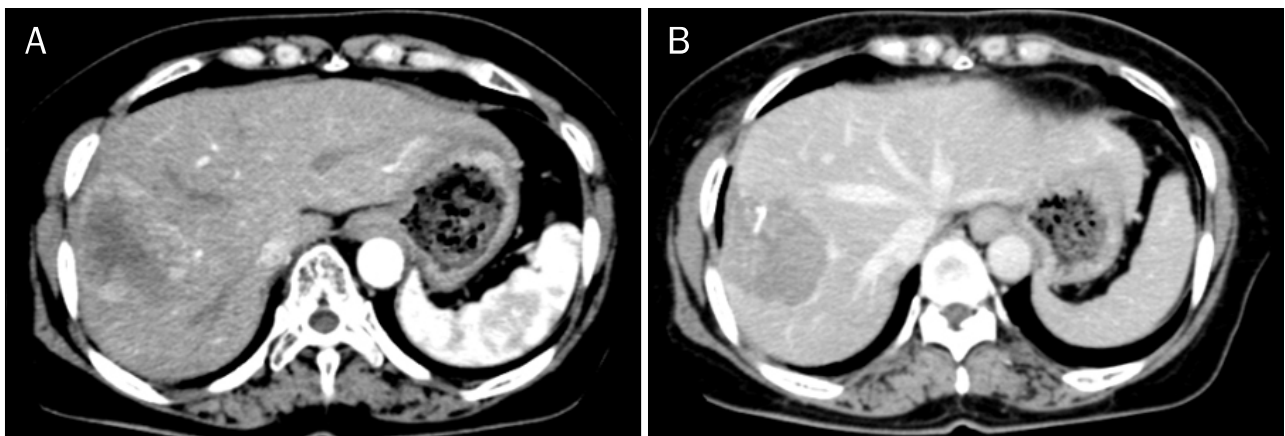


Fig. 2. Abdominal CT scan. (A) Arterial phase CT scan showed contrast enhancement of the tumor. (B) Portal venous phase CT scan showed washout of contrast from the tumor.

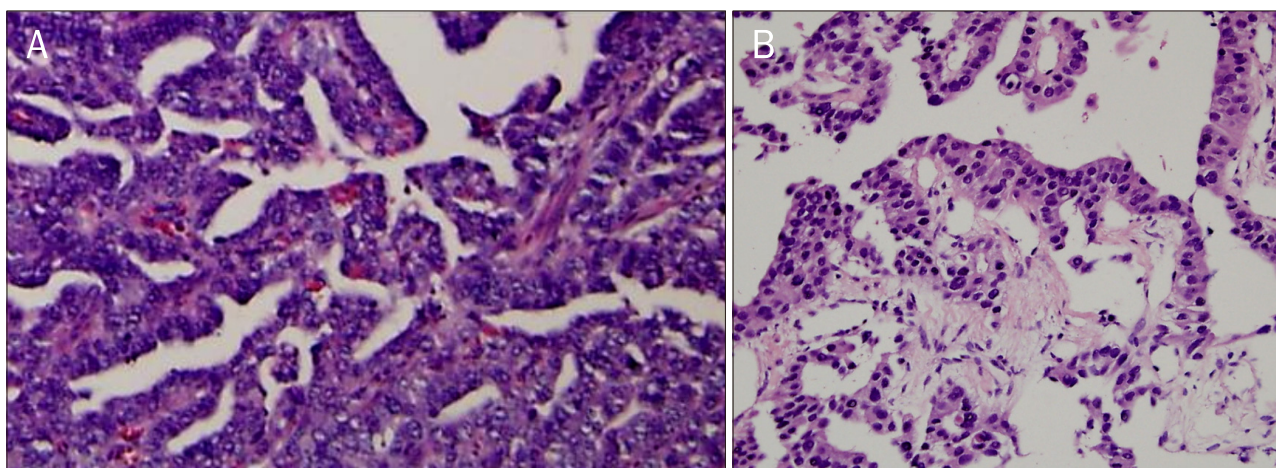


Fig. 3. Microscopic findings (H&E, ×200). (A) Stomach resection. Tumor in the stomach showed tubular-moderately differentiated adenocarcinoma. (B) Liver biopsy. Tumor in the liver showed glandular structure with hepatoid differentiation.

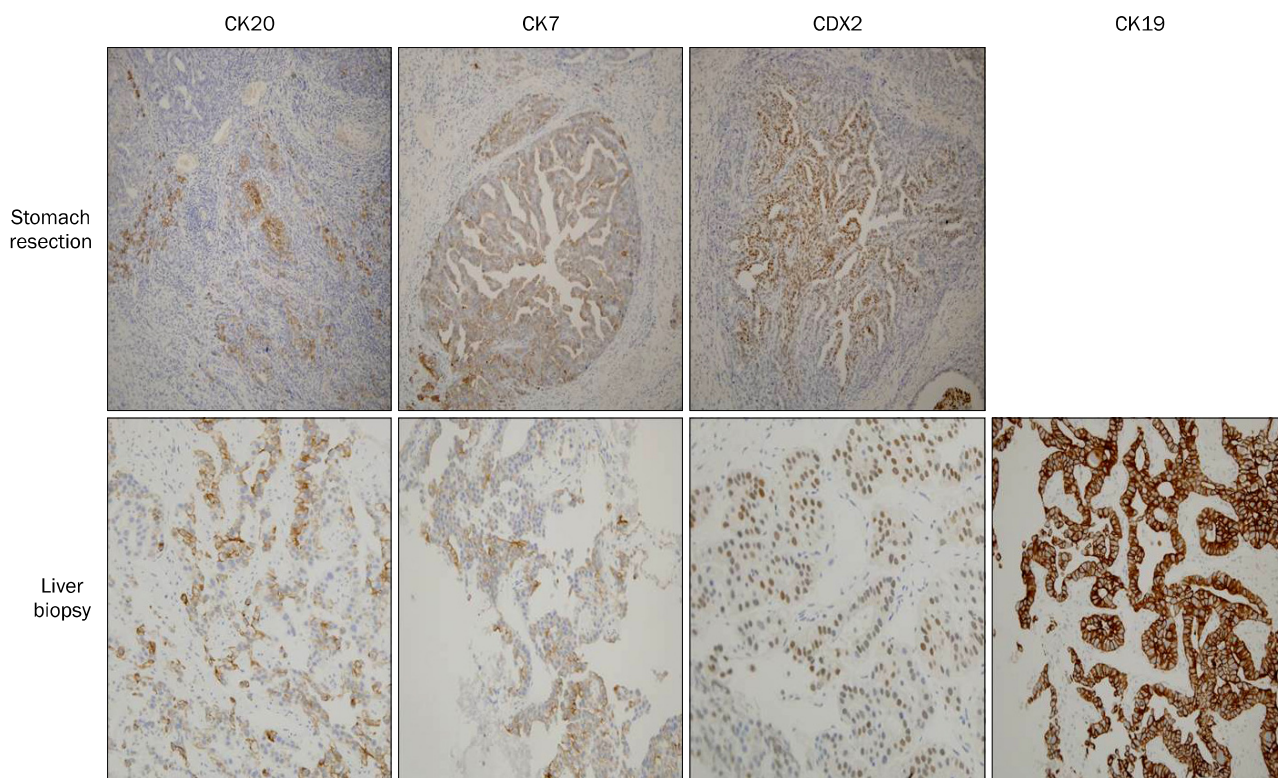


Fig. 4. Immunohistochemistry staining of gastric and liver biopsy specimen (×200). CK20, CK7 and CDX2 were positive in both specimen and CK19 was positive in liver biopsy specimen. Expression of CK20, CK7 and CDX2 were usually seen in gastrointestinal origin and CK20, CK7 and CDX2 negative epithelial neoplasm included primary hepatocellular carcinoma.

기저 위험인자 없이 섬유화를 동반하지 않은 간에서 원발성 간세포암이 발생하는 경우는 매우 드물지만, 유럽의 한 연구에서는 이들이 전체 간세포암의 약 13%를 차지한다고 보고하였다.⁷ 이번 증례의 경우 AFP의 현저한 상승 뿐만 아니라, 영상학적으로도 원발성 간세포암과 상당히 유사한 특징을 보

였기 때문에 타 병원에서 원발성 간세포암으로 오인하여 간동맥 화학색전술을 시행하였다.

원발성 간세포암과 간세포양 위샘암종의 간 전이의 감별진단은 조직 소견에 의존하게 된다. 조직병리학적으로 간세포양 위샘암종은 호산성의 풍부한 과립성 세포질을 가지는 다각형

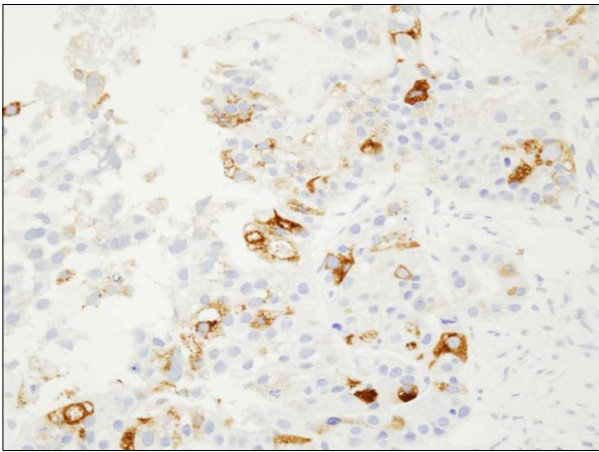


Fig. 5. AFP stain was positive in the liver biopsy specimen (Immunohistochemical stain, $\times 200$).

모양의 간세포와 유사한 종양세포로 구성된 경우와 간세포와 유사하지 않아서 고분화된 관상 또는 유두상 형태를 보이면서 AFP를 생산하는 경우의 두 가지로 구분할 수 있다. 이번 증례의 경우는 후자의 경우로, 전자보다 다소 드문 경우이다. 종양의 감별진단에 면역조직화학염색이 큰 도움이 되는데, 한 연구에서는 원발성 간세포암에서 CK19, CK20의 양성률은 8.2%, 1.6%인 반면, 간세포양 위샘암종의 경우 94%, 47%에서 양성을 보인다고 하였다.⁸ 이번 증례에서도 CK19, CK20에 모두 양성을 나타내어 종양의 기원이 간세포가 아님을 시사하였고, 위암 조직과 간종양 조직에서 모두 AFP에 양성을 보여 간세포양 위샘암종의 간 전이로 진단하였다.

간세포양 위샘암종의 예후는 1년, 3년, 5년 생존률이 각각 53, 35, 28%로 아주 나쁜 것으로 알려져 있다.⁹ 예후가 불량한 이유는 일반적으로 간세포양 위샘암종은 암세포가 높은 증식능을 가지고 있으며 세포자멸사가 약하고 풍부한 신생혈관 생성능을 가지기 때문이다. 게다가 AFP를 생산하지 않는 위샘암종에 비해 정맥 침범이 많아 간 전이도 흔하다. 동물 연구를 통해 AFP를 생성하는 세포 중 간세포양 분화를 보이지 않는 종양에 비해 간세포양 분화를 보이는 종양이 간 전이를 훨씬 더 잘한다는 것이 증명되기도 하였다.¹⁰ 또한 간세포양 위샘암종은 AFP뿐만 아니라 alpha-1 antitrypsin과 alpha-1 antichymotrypsin을 분비하여 이들이 면역억제작용과 함께 단백분해효소 억제 작용을 하여 종양의 침습능을 향진시키며, AFP도 림프구의 전환을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁶

간세포양 위샘암종의 치료방법은 아직 확립되지 않았지만 일반적인 위샘암종과 유사하다. 조기암의 경우는 수술적 치료가 원칙이며, 방사선 치료와 항암 치료가 보조 요법으로 추천된다. 수술이 불가능하거나, 재발성, 전이성 병변의 경우는 고식적 항암치료가 주요한 치료이다. 현재까지 확립된 항암제의

종류에 대해서는 자료가 부족하지만 최근 간으로 전이된 예에서 TS-1 또는 paclitaxel/cisplatin 항암화학요법을 시행하여 부분 반응 이상을 보인 경우가 보고되었다.¹¹ 또 절제가능한 전이병변의 경우 전이성 병변의 외과적 절제(metasectomy)를 시행하기도 하는데 한 연구에서는 절제 후 11년 동안 생존한 환자를 보고하기도 하였다.¹² 이번 증례의 경우 간으로 전이된 병변에 CCRT를 시행하였고 완전 관해를 이루어 12개월 동안 유지하고 있다.

결론적으로 간에 전이된 간세포양 위샘암종은 원발성 간세포암과 구분하기 힘든 경우가 많고 이런 경우 치료에 혼란을 줄 수 있다. 비록 간세포양 위샘암종이 일반적인 위샘암종에 비해 혈액 또는 림프액을 통한 간으로의 전이율이 높고 따라서 예후가 나쁘기는 하지만, 정확한 진단과 적절한 치료는 환자의 예후에 큰 영향을 끼칠 수 있기 때문에 각별한 관심이 필요하겠다. 아직 효과적인 치료법은 확립되지 않았지만 이번 증례에서는 5-fluorouracil과 cisplatin을 이용한 CCRT로 완전 관해를 이루었다. 따라서 CCRT를 전이성 간세포양 위샘암종 치료의 한 대안으로 고려할 수 있겠으나 향후 추가 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Takahashi Y, Mai M, Ogino T, Ueda H, Sawaguchi K, Ueno M. Clinicopathological study of AFP producing gastric cancer—significance of AFP in gastric cancer. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1987;88:696-700.
2. Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver. *Presse Med* 1970;78:1277-1278.
3. Kodama T, Kameya T, Hirota T, et al. Production of α -fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analysis of 35 cases. *Cancer* 1981;4:1647-1655.
4. 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.
5. Ramsey WH, Wu GY. Hepatocellular carcinoma: update on diagnosis and treatment. *Dig Dis* 1995;13:81-91.
6. Jeong EH, Kim DH, Ma SH, et al. A case of liver metastasis of gastric hepatoid adenocarcinoma. *Korean J Hepatol* 2009;15:201-208.
7. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200-204.
8. Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P, et al. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical and molecular study of

- eight cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1302-1312.
9. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010;102:249-255.
10. Aizawa K, Motoyama T, Suzuki S, et al. Different characteristics of hepatoid and non-hepatoid alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas: an experimental study using xenografted tumors. *Int J Cancer* 1994;58:430-435.
11. Hatta W, Kumagai S, Imamura J, et al. A case of curatively resected AFP producing gastric cancer that responded remarkably to 1 course of TS-1 and showed complete loss of multiple liver metastatic tumors. *Gan To Kagaku Ryoho* 2005;32:855-858.
12. Shibata Y, Sato K, Kodama M, Nanjyo H. Alpha-fetoprotein-producing early gastric cancer of the remnant stomach: report of a case. *Surg Today* 2007;37:995-999.