

## 담낭선종 혹은 선종연관 병변의 조직 병리학적 분석

충북대학교 의과대학 의학연구소 내과학교실, 외과학교실\*, 병리학교실<sup>†</sup>

이승호 · 이달식 · 유일영 · 전원중 · 박선미 · 윤세진 · 최재운\* · 성노현<sup>†</sup>

### Histopathologic Analysis of Adenoma and Adenoma-related Lesions of the Gallbladder

Seung Ho Lee, M.D., Dal Sik Lee, M.D., Il Young You, M.D., Won Joong Jeon, M.D., Seon Mee Park, M.D., Sei Jin Youn, M.D., Jae Woon Choi, M.D.\*, and Rohyun Sung, M.D.<sup>†</sup>

Departments of Internal Medicine, Surgery\* and Pathology<sup>†</sup>, Chungbuk National University College of Medicine and Medical Research Institute, Cheongju, Korea

**Background/Aims:** In order to determine the malignant potential of gallbladder adenoma for progression to carcinoma, we evaluated the histopathologic features of adenoma and adenoma-related lesions on cholecystectomized specimens. **Methods:** Among 1,847 cholecystectomized specimens, 63 specimens from 26 benign adenomas, 9 carcinomas in situ (CIS), and 28 invasive carcinomas were selected. A pathologist reviewed all specimens and selected benign adenomas, CIS in the adenoma, and adenoma residue in invasive carcinomas. Adenomas and adenoma-related lesions were classified according to morphology (tubular, tubulopapillary, and papillary) and the consisting epithelium (biliary, pyloric metaplasia, and intestinal metaplasia). The age and the size of the benign adenomas and carcinomas in the adenoma were also compared. **Results:** Adenoma and adenoma-related lesions were found in 34 out (1.8%) of all resected gallbladder. Among 9 CIS and 28 invasive carcinomas, adenoma-related lesions were detected in 7 and 1 case, respectively. All eight carcinomas arising in the adenoma were well-differentiated solitary tumors. The diameters of the carcinomas in the adenoma were, on average, larger than that of the benign adenomas (1.8 cm vs. 0.9 cm,  $p=0.01$ ). The patients with carcinomas in the adenoma were, on average, older than those with benign adenomas, although the difference was insignificant (57 years vs. 47 years,  $p=0.09$ ). The morphology and consisting epithelium did not differ between the benign adenomas and carcinomas in the adenoma. The malignant transformation occurred in 23.5% of adenomas. **Conclusions:** Gallbladder adenoma is a rare disease, although malignant transformation occurs frequently. Adenoma is a precancerous lesion and the adenoma-carcinoma sequence is one of the gallbladder cancer carcinogenesis. (*Korean J Gastroenterol* 2010;55: 119-126)

**Key Words:** Gallbladder adenoma; Adenoma-carcinoma sequence

접수: 2009년 6월 7일, 승인: 2009년 9월 22일  
연락처: 박선미, 361-711, 충북 청주시 흥덕구 성봉로 410  
충북대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (043) 269-6019, Fax: (043) 273-3252  
E-mail: smpark@chungbuk.ac.kr

Correspondence to: Seon Mee Park, M.D.  
Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, 410, Sungbongro, Heungduk-gu, Cheongju 361-711, Korea  
Tel: +82-43-269-6019, Fax: +82-43-273-3252  
E-mail: smpark@chungbuk.ac.kr

## 서 론

담낭암은 조기 진단이 어렵고, 진단 당시 이미 주위 장기로 전이되어 예후가 매우 불량하다.<sup>1</sup> 담낭암은 여성에서 빈발하고 지역적 인종적 편차가 뚜렷하여 라틴 아메리카와 일본, 인도 등에서 빈발하며, 우리나라도 발생률이 높은 나라 중 하나이다.<sup>2</sup> 한국 중앙암등록사업 연례보고서에 의하면, 우리나라에서는 2002년에 담낭암으로 남자 541예, 여자 786예로 총 1,327예가 새로이 등록되어 전체 암종의 1.8%를 차지한다.<sup>3</sup>

담낭암의 위험 인자나 발암 과정에 대한 연구는 전암성 병변을 치료하여 예후를 향상시킬 수 있다는 점에서 중요하다. 담낭암의 위험인자로 담석증, 담관 낭종, 췌·담관 합류이상, 발암물질, 장티푸스균 보균자, 석회화 담낭, 담낭 용종 등이 알려져 있다.<sup>2</sup> 담낭 진성 용종 중에서 대표적인 선종은 담낭암의 전암성 병변으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 그러나 대장에서 선종-선암의 이행은 잘 알려져 있지만, 담낭에서 선종에서 선암으로 이행하는지 여부에 대해서는 여전히 논란이 있다. 담낭 선종이 전암성 병변이 아니라고 주장하는 근거로는 일반적으로 전암성 병변은 암종보다 빈도가 높는데 비해 담낭 선종은 담낭암보다 빈도가 낮으며, 담낭 절제술을 시행한 조직의 약 0.4-2.3%에서 발견되는 드문 병변이라는 것,<sup>4,6</sup> 담낭암의 또 다른 전암성 병변인 이형성(dysplasia)은 종양 유전자의 발현 양상이 선암과 유사한데 비해 선종은 선암이나 이형성과는 다른 유전자 발현을 보이고,<sup>7</sup> 선암으로 이행한 증례가 매우 드물다는 것이다.<sup>5,8</sup> 그러나 일본, 칠레, 한국 등의 담낭암 빈도가 높은 나라에서 용종성 병변 중에서 암성 선종이 드물지 않게 발견되며, 선종, 암성 선종으로 갈수록 환자의 나이 및 종양의 크기가 증가하여 선종-선암 이행은 담낭암의 병인 중의 하나로 작용할 가능성이 높다고 하였다.<sup>4</sup>

이번 연구는 담낭 절제술을 시행한 조직의 병리학적 소견을 분석하여 순수 선종과 암성 선종의 조직학적 특징을 조사하여 담낭에서 선종-선암의 이행 관계를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

충북대학교병원에서 2001년 1월부터 2007년 12월까지 담낭절제술을 시행한 1,847예 중 수술 후 병리조직학적으로 선종 혹은 선암으로 확진된 63예를 대상으로 하였다.

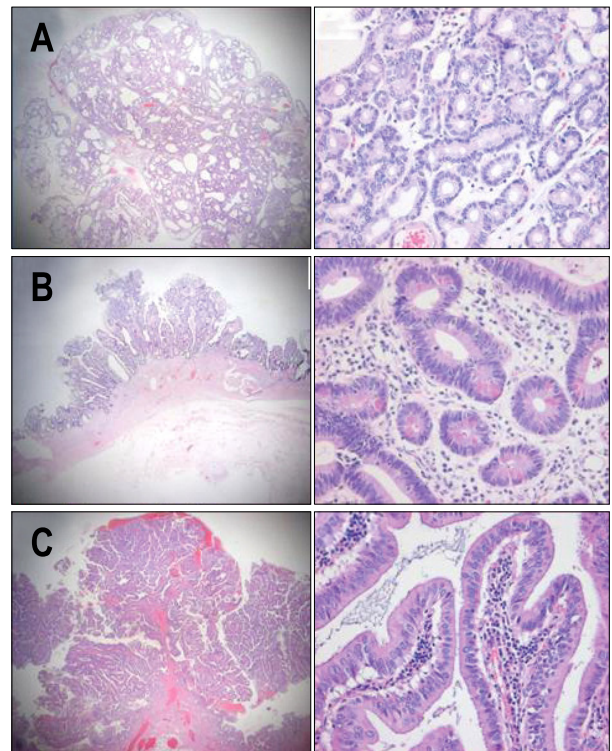
### 2. 연구 방법

#### 1) 복부 초음파 및 복부 전산화 단층 촬영 분석

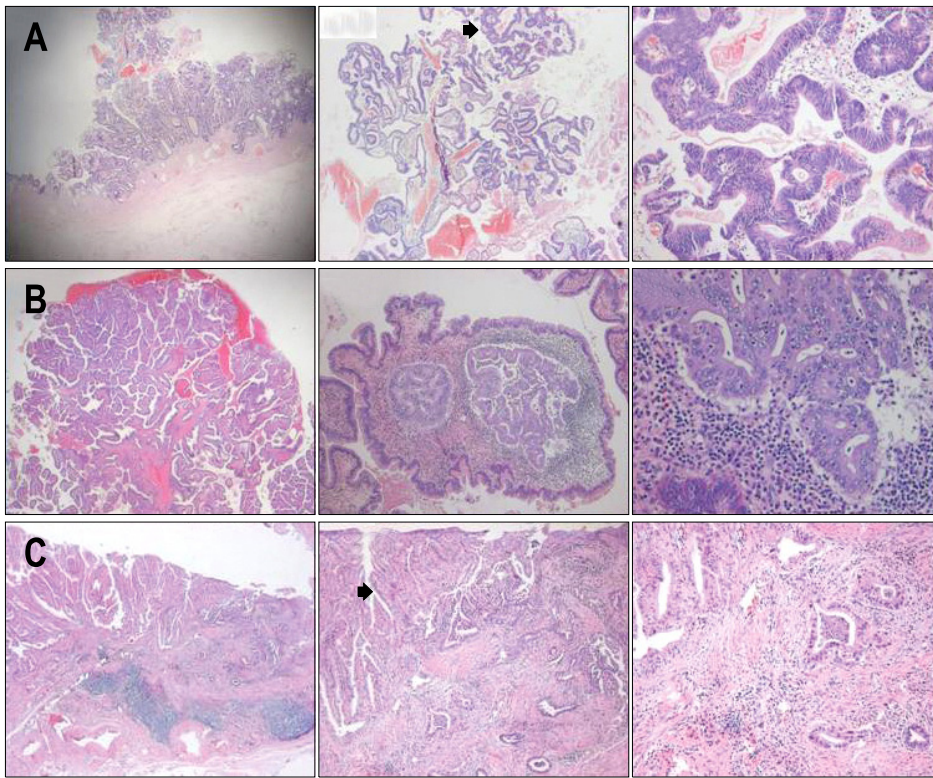
수술 전에 시행한 복부 초음파 혹은 복부 전산화 단층 촬영을 후향적으로 분석하여 담낭 용종성 병변 여부 및 담낭벽 비후를 확인하였다. 담낭벽의 비후는 담낭벽의 두께가 3 mm 이상일 때로 정의하였다.<sup>9</sup>

#### 2) 담낭 선종 및 선암의 병리 소견 분석

담낭의 종양성 병변은 한 명의 병리의사가 선종, 상피내암, 침윤성 암으로 분류하였다.<sup>10</sup> 담낭 선종은 국소적으로 표피세포의 증식으로 형성된 용종성 병변으로 다양한 정도의 세포 이형성을 동반할 수 있다.<sup>11</sup> 담낭 선종은 구성하는 표피세포에 따라 담상피(biliary), 위상피화생(pyloric metaplasia), 장상피화생(intestinal metaplasia)으로 분류하고, 형태학적으로 관형(tubular), 관유두형(tubulo-papillary), 유두형(papillary)으로 분류하였다(Fig. 1).<sup>12,13</sup> 병변의 크기는 수술 후 병리 조직에서 장경을 구하였다. 다발성 병변인 경우에는 악성도가 높은 병변을 기준으로 하였고, 악성도가 동일할 때는 크기가 큰 병변을 기준으로 하였다. 담도암은 조직 분화도에 따라 고분화, 중등도 분화, 미분화로 분류하였고, 심달도



**Fig. 1.** Gallbladder adenomas (H&E stain, (1):  $\times 100$ , (2):  $\times 400$ ). (A) Tubular adenoma-pyloric gland type, (B) tubulopapillary adenoma-intestinal type, (C) papillary adenoma-biliary type.



**Fig. 2.** Gallbladder adenoma with malignant change (H&E stain, (1):  $\times 100$ , (2):  $\times 200$ , (3):  $\times 400$ ). (A) Carcinoma in situ arising in intestinal-type tubulopapillary adenoma. In the upper field (arrow), this tumor showed foci of malignant change, but did not invade to lamina propria. (B) Focal malignant changes in biliary-type adenoma. (C) Invasive carcinoma arising in biliary-type papillary adenoma. Adenoma residue was seen in the left field (arrow) and carcinomatous invasion reached the perimuscular layer.

에 따라 상피내암과 침윤성 암으로 분류하였다.<sup>10</sup> 담낭 상피내암은 기저판을 침범하지 않은 종양으로 정의하였으며, 기저판을 침범한 종양은 침윤성 암으로 분류하였다. 선종에서 부분적으로 암성 변화를 보인 병변과 담낭암과 연결된 선종의 잔류 조직이 있는 경우에 선종 연관 병변으로 판독하였다. 담낭의 주병변 외 주위 조직의 유문형, 혹은 장형 화생 여부 및 담석의 동반 여부를 조사하였다.

### 3) 통계분석

모든 수치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 결과 분석에서는 T-test, ANOVA test 및 Mann-Whitney 검정을 실행하였고, p값이 0.05 미만일 때 유의하다고 판정하였다. 통계 프로그램은 Window용 SPSS 12.0을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 담낭 선종 및 선종 연관 병변의 빈도

담낭 절제술을 시행한 전체 1,847예 중 선종 26예, 상피내암 9예, 침윤성 암종 28예였다. 상피내암 9예 중 7예는 주요 병변이 선종이면서 부분적인 악성 변화를 보였고(Fig. 2A, B), 2예는 담낭 표피세포의 이형성에서 부분적인 악성 변화를 보였다. 침윤성 암종 28예 중에서 1예는 선암의 일부분

**Table 1.** The Numbers of Neoplastic Lesions in Cholecystectomized Specimens

Pathologic diagnosis	Total, No. (%)
Non-neoplastic lesions	1,784 (96.6)
Neoplastic lesions	63 (3.4)
Adenoma	26 (1.4)
Carcinoma in situ	9 (7*) (0.5)
Adenocarcinoma	28 (1*) (1.5)

\* The number of cases with adenoma related lesions.

에서 선종의 잔류 조직이 있었고(Fig. 2C), 나머지는 선종 조직을 찾을 수 없었다. 전체 선종 연관 병변 34예 중에서 암성 변화를 보인 예는 8예로 23.5%에서 암성 변화를 보였다(Table 1). 수술 전의 복부 초음파 혹은 복부 전산화 단층 촬영에서 선종 연관 병변은 모두 용종성 병변이었고, 침윤성 암종을 보인 1예는 용종성 병변으로 담낭벽의 비후를 보였다. 선종의 잔류 조직이 없었던 침윤성 담낭암은 2예를 제외하고 모두 담낭벽의 전반적인 비후를 보였다.

### 2. 선종, 상피내암 및 침윤성 암의 성별, 나이, 크기 및 담낭결석의 동반빈도

환자들의 평균 나이는 선종, 상피내암, 침윤성 암이 각각  $47\pm 13$ 세,  $58\pm 12$ 세,  $66\pm 8$ 세로 암성 병변으로 진행할수록 연

령이 증가하였다( $p < 0.001$ ). 종양의 최대 직경은 선종이  $0.9 \pm 0.7$  cm, 상피내암이  $2.2 \pm 1.5$  cm, 침윤성 암이  $3.1 \pm 2.1$  cm로 악성도가 증가할수록 크기가 증가하였다( $p < 0.001$ ). 남녀비는 선종 및 상피내암은 각각 15:11, 5:4로 유사하였으나, 침윤성 암은 8:20으로 여성에서 빈발하였다( $p = 0.01$ ). 담낭결석의 동반비율은 선종에서 61.5%, 상피내암 44.4%, 침윤성 암 28.6%로 선종이나 상피내암에 비해 침윤성 암에서 담석의 동반 비율이 낮았다( $p = 0.05$ )(Table 2).

### 3. 선종 연관 병변의 성별, 나이, 크기 및 담낭결석의 동반빈도

환자들의 평균 나이는 악성 변화를 동반한 선종이  $57 \pm 13$  세로 양성 선종의  $47 \pm 13$  세에 비해 많았으나 통계적 차이는 없었다( $p = 0.09$ ). 주요 병변의 크기는 암성 변화를 동반한 선종이  $1.8 \pm 0.9$  cm로 양성 선종의  $0.9 \pm 0.7$  cm에 비해 크기가 증가하였다( $p = 0.01$ )(Fig. 3). 남녀비는 양성 및 암성 선종에

서 각각 15:11, 5:3으로 유사하였고, 다발성 선종은 7예로 모두 양성 선종이었다. 담석의 동반율은 양성 및 암성 선종에서 각각 61.5%, 57.1%로 차이가 없었다(Table 3).

### 4. 양성 선종 및 악성 변화를 보인 선종의 병리학적 특징

선종 연관 병변 34예에서 선종, 선종내 상피내암, 선종 관련 침윤성 암의 조직학적 특성을 비교하였다. 관형, 관유두형, 유두형 선종은 각각 21예, 7예, 6예로 관형이 많았다. 악성 변화를 보인 예는 관형이 3예(14.3%), 관유두형이 2예(28.6%), 유두형이 3예(50.0%)로 유두형 선종으로 갈수록 악성도가 높았으나 통계적인 차이는 없었다. 선종을 구성하는 표피세포는 담상피 13예, 위상피화생 13예, 장상피화생 1예였고 나머지 7예는 조직이 불충분하여 분석하지 못하였다. 암성 선종은 담상피 3예, 위상피화생 3예, 장상피화생 1예였다(Table 3). 선종 관련 상피내암 및 침윤성 종양은 모두 고분화암이었고, 선종의 잔류 조직을 볼 수 있었던 침윤성 암 중 1예는 2.5 cm 크기의 근육층까지 침범한 T2 종양이었다(Table 4). 선종 주위의 상피세포를 확인할 수 있었던 26예 중 13예(50%)는 정상 담낭 표피세포였고, 유문형 화생상피 12예(46.2%), 장형 화생상피는 1예(3.8%)로 약 반수에서 상피화생 변화를 보였다. 담석이 동반된 경우 상피화생의 빈도가 55.6%로 동반하지 않은 예의 37.5%에 비해 높았으나 통계적인 차이를 보이지 않았다.

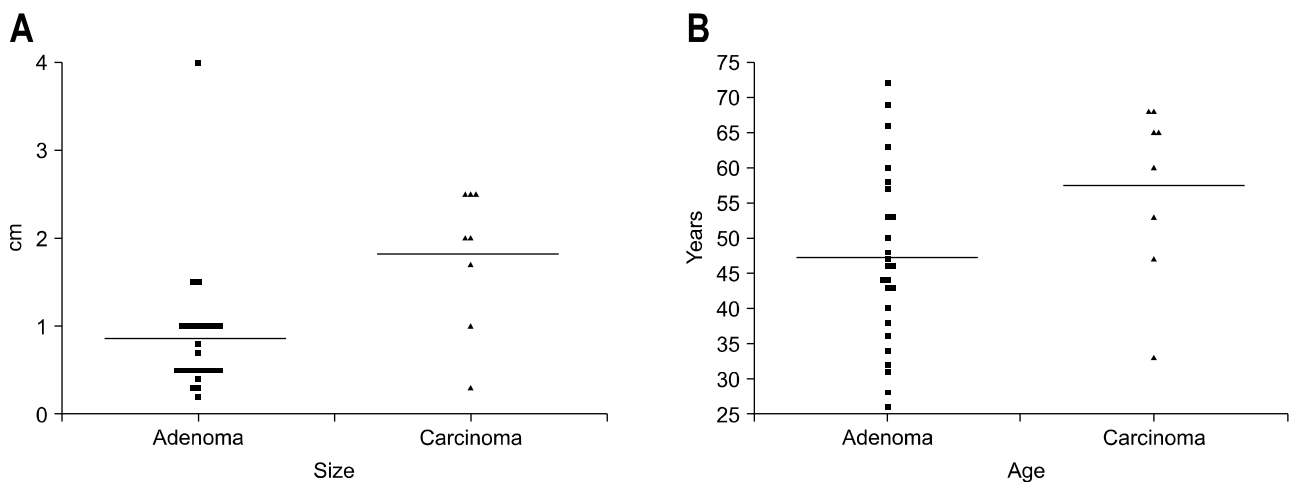
## 고 찰

건강 검진을 위해 복부 초음파 검사가 널리 이루어지면서 담낭의 용종성 병변이 발견되는 빈도가 늘고 있다. 담낭의

**Table 2.** Clinical Features of Neoplastic Lesions of the Gallbladder

Parameters	Adenoma (n=26)	Carcinoma in situ (n=9)	Invasive carcinoma (n=28)	p value
Age	$47 \pm 13$	$58 \pm 12$	$66 \pm 8$	$< 0.001$
M:F	15:11	5:4	8:20	0.01*
Size (cm)	$0.9 \pm 0.7$	$2.2 \pm 1.5$	$3.1 \pm 2.1$	$< 0.001$
GB stone (%)	61.5	44.4	28.6	0.05*

\* p value; adenoma, carcinoma in situ vs. invasive carcinoma by  $\chi^2$  test.



**Fig. 3.** (A) Size of benign adenomas and adenomas with malignant change. The long diameters of carcinomas in adenoma were longer compared to benign adenomas ( $1.8 \pm 0.9$  cm vs.  $0.9 \pm 0.7$  cm;  $p = 0.001$ ). (B) Age of patients having benign adenomas and adenomas with malignant change. Patients having carcinoma were older than those with benign adenoma. But, there was no statistical significance ( $57 \pm 13$  years vs.  $47 \pm 13$  years;  $p = 0.09$ ).



**Table 3.** Clinical Features of the Adenoma Related Lesions in the Gallbladder

	Adenoma (n=26)	CIS in adenoma (n=7)	Invasive carcinoma in adenoma (n=1)	p value*
Age	47±13	56±13	65	0.09
M:F	15:11	4:3	1:0	ns
Size (cm)	0.9±0.7	1.8±0.9	2.5	0.01
Solitary, N (%)	19 (74%)	7 (100%)	1 (100%)	ns
Stone (+)	16 (61.5%)	4 (57.1%)	0%	ns
Gross type				ns
Tubular	18	3	0	
Tubulo-papillary	5	2	0	
Papillary	3	2	1	
Epithelium				ns
Biliary	10	2	1	
Pyloric metaplasia	10	3	0	
Intestinal metaplasia	0	1	0	
Not identified	6	1	0	

ns, not significant.

\* p value; adenoma vs. carcinoma in situ and invasive carcinoma.

**Table 4.** Eight Cases of Malignant Changes in the Gallbladder Adenoma

No.	Sex/Age	Size of adenoma (cm)	Adenoma type		Cell diff.	Depth of invasion
			Morphology	Epithelium		
1	F/33	2.0	Papillary	Biliary	WD	Tis
2	M/47	1.3	Papillary	Pyloric	WD	Tis
3	F/53	1.4	Tubulo-papillary	?	WD	Tis
4	F/60	1.7	Tubular	Pyloric	WD	Tis
5	M/65	2.0	Tubulo-papillary	Intestinal	WD	Tis
6	M/68	1.4	Papillary	Biliary	WD	Tis
7	M/68	2.5	Tubular	Pyloric	WD	Tis
8	M/65	2.5	Papillary	Biliary	WD	T2

WD, well differentiated; Tis, carcinoma in situ; T2, peri-muscular connective tissue.

용종성 병변이란 담낭 점막에서 내강으로 돌출하는 모든 병변을 말하며 Christensen과 Ishak의 분류에 따라 양성과 악성 병변으로 구분한다.<sup>14</sup> 양성 병변은 선종과 같은 진성 종양과 콜레스테롤 용종, 과형성 또는 염증성 용종, 선근종 등의 가성 종양을 말한다. 악성 병변은 전체 담낭 용종성 병변의 10% 정도로 선암이 대부분이다.<sup>15</sup> 담낭 절제 조직에서 담낭 선종의 빈도는 1982년 Kozuka 등의 연구에서는 1.1%였고,<sup>4</sup> 국내 연구에서도 0.4-2.3%로 비교적 드물며,<sup>6,15</sup> 이번 연구에서는 1.8%였다. 담낭 선종이 전암성 병변이라는 다수의 연구 결과들이 발표되었지만, 연구 결과가 주로 일본이나 우리나라에서 발표된 것이 많고, 서양의 논문에서는 선종-선암 진행 과정을 보일 수 있는 근거가 불확실하여 선종이 선암의 전암성 병변인가에 대해서는 여전히 논란이 있다.<sup>16</sup>

담낭암의 주요 병인으로 이형성-암종 이행설(dysplasia-car-

cinoma sequence)이 있다.<sup>17</sup> 담낭의 이형성은 선종과 달리 육안으로 정상 점막과 잘 구분되지 않으며 과립형 형태로 보이는 경우가 많다. 조직학적으로 이형성은 담낭 포피세포의 가성중층, 핵/세포질 비 증가, 핵 극성 소실, 비정형, 불규칙적인 핵, 세포 분열 증가 등이 관찰되는 전암성 병변으로 알려져 있다.<sup>18</sup> 이형성-암종 이행은 담석과 췌·담관 합류이상이라는 두 가지 기전이 관여한다. 담석에 의해 담낭 점막에 만성 염증이 발생하고, 췌·담관 합류이상으로 반복적으로 췌액이 담낭으로 역류되어 담낭 점막이 과증식된 후 점막의 이형성 및 상피내암을 거쳐서 침윤성 암으로 진행한다는 것이다.<sup>8</sup> 이형성-암종 이행설의 근거로는 담낭암 주변 점막에서 이형성과 상피내암을 가지고 있는 병변이 80% 이상에서 발견되고, 침윤성 담낭 암종에 비해 이형성증과 상피내암이 존재하는 환자의 평균 나이가 각각 15년, 5년 더 젊은 점으

로 미루어 나이가 들에 따라 순차적으로 만성 염증이 이형성증을 거쳐 상피내암으로 진행된다는 것이다.<sup>19</sup> 또한 이형성-상피내암-침윤성암으로 이행과정에서 관여하는 암관련 유전자가 순차적으로 관여함이 많은 연구에서 확인되었다.<sup>19</sup> 췌·담관 합류이상인 경우에는 일반적인 암종에 비해 젊은 연령에서 발생하고 담석에 의한 만성 염증과는 유전자의 발현 양상이 약간 다르다는 점을 제외하면 담석에 의한 만성 염증과 마찬가지로 이형성증을 거쳐 담낭암으로 이행한다고 알려져 있다.<sup>8,20</sup>

담낭암의 또 다른 발생기전으로 선종-암종 이행설(adenoma-carcinoma sequence)이 있다. 1953년 Tabah와 Gordon<sup>21</sup>이 처음으로 선종에서 생긴 상피내암 3예를 보고한 이후, 1982년 Kozuka 등<sup>4</sup>이 1,600여 예의 담낭 조직을 검토하여 18예의 선종 중 7예에서 국소적인 악성 변화를 발견하였고 침윤성 선암 79예 중 15예(19%)에서 암 내에 잔존하는 선종을 발견하여 선종-선암의 이행을 조직학적으로 증명하였다. 선종-암종 이행의 조직학적 근거로는 상피내암 및 침윤성 암종에서 잔존하는 선종성 병변이 발견되고, 악성 변화 정도에 비례하여 병변의 크기가 증가하고, 암성 선종을 가진 환자의 나이가 양성 선종에 비해서 많다는 점이다. 그러나 선종-암종 이행의 근거를 제시하는 연구 결과가 일본을 포함한 동양에서 주로 보고되었고, 서양에서는 선종에서 암종으로 진행한 증례가 매우 드물고 선종-암종 이행에 관여하는 유전자가 밝혀져 있지 않고 담낭암에 비해 선종의 빈도가 낮으므로 선종-암종 이행을 담낭암의 발암기전으로 받아들이기 어렵다는 주장들이 있다.<sup>7,8</sup> 그러나 우리나라에서 최근 10년간 수술을 한 담낭의 용종성 병변을 조사한 연구들에 의하면, Chang 등<sup>6</sup>은 침윤성 담낭암 13예 중에서 5예에서, Shim 등<sup>15</sup>은 9예의 침윤성 암에서 8예에서 선종의 잔류 조직을 확인하였고, Moon 등<sup>22</sup>은 용종성 담낭암 12예 모두 선종성 병변이 관찰되어 용종성 담낭암에서 선종-선암의 이행 과정을 조직 병리로 확인하였다. 최근에 담석이 동반되지 않은 담낭 용종에 대한 Lee 등<sup>23</sup>의 연구에서도 선종의 16%에서 고도 이형성 이상의 암성 변화를 보였고 선암의 15%에서 선종의 잔류조직이 발견되었다. 이번 연구에서도 28예의 담낭 선암 중에서 1예에서 선종의 잔류 조직을 발견하였고, 상피내암 9예 중 7예가 선종의 바탕 위에 국소적인 선암의 변화를 보여 선종 연관 병변 34예 중에서 23.5%에서 악성화를 보여 선종의 악성화는 드물지 않게 발생하였다. 선종이 전암성 병변이라는 근거로는 조직학적으로 이행과정을 추적할 수 있을 뿐만 아니라 유전자 변화로 선종에서 담낭암의 발암과정에 관여하는 cyclin D1 항진 및 RB 유전자 감소,<sup>24</sup> cyclooxygenase-2 항진,<sup>25</sup> 비정상적인  $\beta$ -catenin 발현<sup>26</sup> 등을 제시하고 있다. 담낭암은 빈도나 위험인자들이 지역적 편차가 심한 암이므로,<sup>2</sup> 지역에 따라 원인적 역할을 하는 병리기

전도 다르게 작용할 것으로 생각한다. 이러한 결과들을 종합적으로 볼 때 서양과 달리 우리나라, 일본 등에서 담낭암은 이형성-암종 이행과 선종-암종 이행의 두 가지 기전이 작용하며 각각의 이행에 관여하는 유전자들의 발현 양상도 다를 것으로 생각한다.<sup>27</sup>

한편, 선종 중에서 선암으로 악성화하는 위험 인자로는 종양의 크기와 환자의 연령이 가장 중요한 위험 인자로 선종의 크기가 1.0 cm보다 크고 50세 이상에서 빈발하는 것으로 알려져 있다.<sup>23,28</sup> 이번 연구에서도 양성 선종이 대부분 1.0 cm 미만인데 비해서 악성화한 선종은 평균 1.8 cm였다. 알려진 바와 같이<sup>2</sup> 이번 연구에서도 침윤성 암종은 여성에서 빈도가 높았으나 양성 및 암성 선종을 포함한 선종 연관 병변에서 남녀비는 차이를 보이지 않았다.

또한 선종의 형태학적 모양이나 구성하는 표피 세포도 선종의 악성화와 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다.<sup>29,30</sup> Nakajo 등<sup>29</sup>은 화생 세포들로 구성된 선종에서 암성 변화가 빈번하다고 하였고, Chang 등<sup>30</sup>은 장상피화생 선종이 위상피화생 선종보다 세포의 비정형과 악성화가 빈번하며, 선종의 대부분을 차지하는 관형 위상피화생 선종은 악성화가 거의 없고 유두형 혹은 관형 장상피화생 선종이 전암성 병변이라고 보고하였다. 그러나 이번 연구에서 관형 위상피화생 선종에서 상피내암으로 변화한 2예가 확인되었고, 다른 연구에서도 관형 위상피화생 선종이 악성화한 결과를 보여,<sup>31</sup> 모든 종류의 선종은 악성화할 위험성을 지닌 전암성 병변으로 생각한다. 이번 연구에서 분석한 34예의 선종 연관 병변은 다른 연구 결과와 같이 관형이 많았고,<sup>30</sup> 장상피화생이 아주 드물어서 선종의 형태나 구성 세포의 종류에 따른 악성화는 통계적 차이를 보이지 않았던 것으로 생각한다.

담석증은 담낭암의 대표적인 위험인자로 알려져 있지만, 우리나라는 다른 나라들에 비해 담석의 발생은 낮고 담낭암 발생은 높은 지역으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 일반적으로 담낭암 환자의 85%에서 담석이 있는데 비해 우리나라에서는 담낭암 환자들의 약 3분의 1에서만 담석이 동반되어<sup>2</sup> 담낭암의 발생 기전이 담석뿐만 아니라 췌·담관 합류이상이나 선종 등이 관여할 가능성이 있다. 이번 연구에서도 침윤성 담낭암에서 담석의 동반율이 29%로 낮았다.

일반적으로 용종과 담석이 함께 있으면 종양성 용종의 가능성이 높은 것으로 보고하고 있다.<sup>32</sup> 이번 연구에서 담낭 선종과 담석이 함께 있으면 악성화의 위험성이 높을 것으로 추측하였으나 악성 변화 유무에 따른 담석의 동반율은 차이를 보이지 않았다. 담석증 환자의 극히 일부에서만 담낭암이 발생하므로 선종에 동반한 담석의 영향을 평가하기에는 이번 연구에 포함된 대상 수가 적어서 결론을 내리기는 어려울 것으로 생각하고 향후 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론으로 담낭에서 선종-선암의 진행 여부를 조사한 이번 연구에서 담낭 절제술을 시행한 담낭 조직의 약 1.8%에서 선종 연관 병변이 발견되었고, 선종 연관 병변의 23.5%에서 악성 변화를 보였다. 악성 변화를 보인 선종은 양성 선종에 비해 크기가 크고 단일 용종이었고, 환자들의 연령이 높은 경향을 보였다. 이러한 결과로 볼 때 선종은 담낭암의 전암성 병변이며 선종-선암 이행은 담낭암의 병리 기전의 하나로 작용한다고 생각한다.

## 요 약

**목적:** 담낭 선종에서 암종으로 진행 여부를 알아보기 위해 담낭 절제술을 시행한 검체에서 담낭 선종과 선종 연관 병변의 조직학적 특징을 조사하였다. **대상 및 방법:** 1,847예의 담낭절제술을 받은 환자에서 담낭 선종 26예, 상피내암 9예, 침윤성 선암 28예를 포함한 63예의 담낭 절제 조직을 대상으로 하였다. 한 명의 병리 의사가 선종과 선종의 바탕 위에 국소적인 악성화 혹은 선암에서 발견되는 선종 잔류 조직 등 선종 연관 병변을 조사하였다. 담낭 선종은 형태학적으로 관형, 관유두형, 유두형으로 분류하고, 구성하는 표피세포에 따라 담상피, 위상피화생, 장상피화생으로 분류하였다. 양성 선종과 암성 선종에서 환자의 나이와 병변의 크기를 비교하였다. **결과:** 전체 담낭 절제술에서 선종 연관 병변은 1.8%에서 발견되었다. 상피내암 9예와 침윤성 암종 28예 중에서 선종 연관 병변은 각각 7예, 1예가 있었다. 선종에 동반된 암종 8예는 모두 고분화암이었고, 단일 병변이었다. 암성 선종은 양성 선종에 비하여 종양의 장경이 컸고 (1.8 cm 대 0.9 cm,  $p=0.01$ ), 환자들의 나이가 많았지만 통계적인 차이는 없었다(57세 대 47세,  $p=0.09$ ). 선종을 구성하는 상피 세포 및 형태학적 분류에 따라 양성 선종 혹은 암성 선종의 빈도는 차이가 없었다. 담낭 선종에서 악성 변화를 보인 선종은 23.5%였다. **결론:** 담낭 선종은 드문 질환이나 악성화 진행은 자주 발견되었다. 암성 선종은 상피내암이 많고, 고분화암이며, 단일 병변이었다. 담낭 선종은 전암성 병변으로 담낭 선종-선암 연속은 담낭암 병인 중의 하나로 생각한다.

**색인단어:** 담낭 선종, 선종-선암 연속

## 참고문헌

- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4:167-176.
- Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-1602.
- Annual Report of the Korea Central Cancer Registry (2002. 1-2002. 12). Korea Central Cancer Registry Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea 2003.
- Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982;50:2226-2234.
- Farinon AM, Pacella A, Cetta F, Sianesi M. "Adenomatous polyps of the gallbladder" adenomas of the gallbladder. *HPB Surg* 1991;3:251-258.
- Chang JW, Whang YJ, Yun YK. Clinicopathological significance for polypoid lesions of the gallbladder: the adenoma-carcinoma sequence. *J Korean Surg Soc* 1997;53:432-438.
- Wistuba II, Miquel JF, Gazdar AF, Alvares-Saavedra J. Gallbladder adenomas have molecular abnormalities different from those present in gallbladder carcinomas. *Hum Pathol* 1999;30:21-25.
- Roa I, De aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder. *Cancer J Surg Oncol* 2006;93:615-623.
- Mindell HJ, Ring BA. Gallbladder wall thickening: ultrasonic finding. *Radiology* 1979;133:699-701.
- Albores-Saavedra J, Henson DE, Sobin LH. The WHO histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. A commentary on the second edition. *Cancer* 1992;70:410-414.
- Albores-Saavedra J, Vardaman CJ, Vuitch F. Non-neoplastic polypoid lesions and adenomas of the gallbladder. *Pathol Annu* 1993;28 Pt 1:145-177.
- Yu ES, Kim YI. Metaplastic variant of the gallbladder adenoma: a report of a case. *Korean J Pathol* 1985;19:350-354.
- Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Histological classification of epithelial polypoid lesions of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1988;38:181-192.
- Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. *Arch Pathol* 1970;90:423-432.
- Shim SG, Lee KT, Lee JK, et. al. Clinical features of gallbladder polyps diagnosed by histology. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:100-107.
- Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, et. al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:349-364.
- Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004;4:695-706.
- Albores-Saavedra J, Alcantra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, et al. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer*

- 1980;45:919-927.
19. Sasatomi E, Tokunaga O, Miyazaki K. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings. *J HBP Surg* 2000;7:556-567.
20. Kimura K, Ohto M, Saisho H, et al. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastroenterology* 1985;89:1258-1265.
21. Tabah EJ, Gordon M. Papilloma of the gallbladder with in situ carcinoma. *Surgery* 1953;34:57-71.
22. Moon JH, Choi CS, Yang YI, Paik KH, Choi YK. The pattern of beta-catenin expression in adenomas and carcinomas of the gallbladder. *J Korean Surg Soc* 2002;63:138-145.
23. Lee JS, Lee KT, Jung JH, et al. Factors associated with malignancy in gallbladder polyps without gallbladder stone. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:97-105.
24. Xuan YH, Choi YL, Shin YK, et al. An immunohistochemical study of the expression of cell-cycle-regulated proteins p53, cyclin D1, RB, p27, Ki67 and MSH2 in gallbladder carcinoma and its precursor lesions. *Histol Histopathol* 2005;20: 59-66.
25. Seki S, Kitada T, Sakaguchi H, Hirohashi K, Kinoshita H. Cyclooxygenase-2 expression in the adenoma-carcinoma sequence of human gallbladder. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 2146-2147.
26. Chang HJ, Jee CD, Kim WH. Mutation and altered expression of beta-catenin during gallbladder carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2002;26:758-766.
27. Itoi T, Watanabe H, Ajioka Y, et al. APC, K-ras codon 12 mutations and p53 gene expression in carcinoma and adenoma of the gall-bladder suggest two genetic pathways in gall-bladder carcinogenesis. *Pathol Int* 1996;46:333-340.
28. Boulton RA, Adams DH. Gallbladder polyps: when to wait and when to act. *Lancet* 1997;349:817.
29. Nakajo S, Yamamoto M, Tahara E. Morphometrical analysis of gall-bladder adenoma and adenocarcinoma with reference to histogenesis and adenoma-carcinoma sequence. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;417:49-56.
30. Chang HJ, Kim SW, Lee BL, Hong EK, Kim WH. Phenotypic alterations of mucins and cytokeratins during gallbladder carcinogenesis. *Pathol Int* 2004;54:576-584.
31. Watanabe H, Date K, Itoi T, et al. Histological and genetic changes in malignant transformation of gallbladder adenoma. *Ann Oncol* 1999;10(suppl 4):S136-S139.
32. Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, Albayrak L, Uğurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;127:622-627.