

CASE REPORT

총담관에 발생한 원발성 점액표피양암종 1예

송병준, 권정희, 김진주, 이정원, 민선영¹, 이경분¹, 장진영², 류지곤
서울대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹, 외과학교실²

A Case of Primary Mucoepidermoid Carcinoma Arising from the Common Bile Duct

Byeong Jun Song, Jung Hee Kwon, Jin Joo Kim, Jung Won Lee, Sun Young Min¹, Kyoung Bun Lee¹, Jin Young Jang² and Ji Kon Ryu
Departments of Internal Medicine, Pathology¹ and Surgery², Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Mucoepidermoid carcinoma of the bile duct is an extremely rare tumor. Seventeen cases originating from intrahepatic bile duct and 2 cases from common hepatic duct have been reported in the English literature. Mucoepidermoid carcinoma arising from the common bile duct has not been previously reported. A 68 year-old man was admitted due to obstructive jaundice. Computed tomography showed a malignant tumor of the common bile duct located in the intrapancreatic segment. Filling defects of the distal common bile duct was seen on endoscopic retrograde cholangiogram. Under the impression of bile duct cancer, pylorus-preserving pancreatoduodenectomy was performed. Histologic diagnosis of the resected specimen was mucoepidermoid carcinoma of the common bile duct. After surgery, the patient received concurrent chemoradiotherapy, and planned to receive additional chemotherapy. We herein report on a first case of primary mucoepidermoid carcinoma of the common bile duct, and review the literature. (*Korean J Gastroenterol* 2011;57:319-322)

Key Words: Carcinoma, Mucoepidermoid; Common bile duct

서 론 증 례

점액표피양암종은 침샘에서 기원한 경우는 드물지 않게 보고되고 있으나 그 외의 장기에서 기원한 경우는 드문 것으로 알려져 있다.¹ 그 중에서도 담도에 발생한 점액표피양암종은 담관상피암종의 변이종 중의 하나로 극히 드물며 영어 문헌들을 조회하였을 때 전 세계적으로 19예가 보고되어 있다.^{2,3} 그 중 17예는 간내 담도를 포함하여 간에서 발생한 경우이고 간외 담도에서 기원한 경우가 2예 있었다. 하지만 이 2예의 경우도 총담관에서 기원한 것이며,³ 그 외의 총담관에서 기원한 점액표피양암종의 경우는 보고가 없다. 이에 저자들은 총담관에 발생한 원발성 점액표피양암종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

68세 남자가 일주일 전부터 눈과 피부가 노랗지면서 소변 색이 진해지고, 온몸이 가려워서 응급실을 방문하였다. 흡연력과 음주력은 없었고, 과거력에서 10여 년 전 당뇨로 진단받아 경구 혈당강하제를 복용하고 있었으며 가족력은 특이사항이 없었다. 입원 시 혈압 119/72 mmHg, 맥박 73회/분, 호흡 19회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였고, 급성 병색을 보였으며 공막 황달이 관찰되었다. 심음과 호흡음은 정상하였고, 복부 촉진에서도 압통, 반발통 및 만저지는 종괴는 없었다. 검사실 소견에서 백혈구 10,750/mm³, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 250,000/mm³이었고, 총 단백 6.8 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, AST 377 IU/L, ALT 378 IU/L, 알칼리성포스파타제 1,778 IU/L, γ -GT 1,495 IU/L, 총 빌리루빈 31.7 mg/dL,

Received September 10, 2010. Revised October 21, 2010. Accepted October 21, 2010.

© 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: 류지곤, 110-799, 서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소

Correspondence to: Ji Kon Ryu, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea. Tel: +82-2-2072-1962, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: jkryu@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

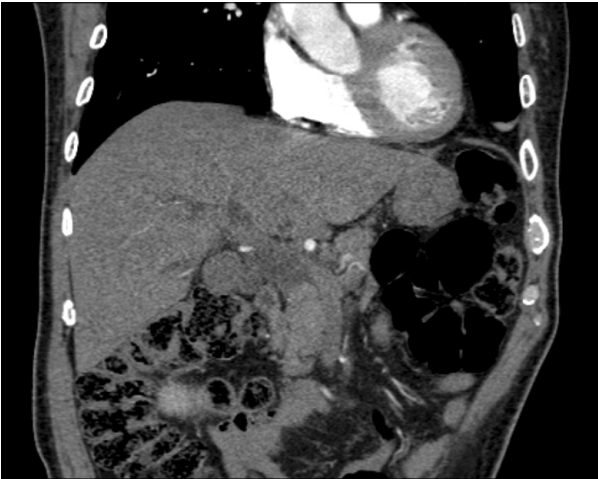


Fig. 1. Abdominal CT findings. An intraluminal mass and bile duct dilatation were seen in the distal common bile duct.

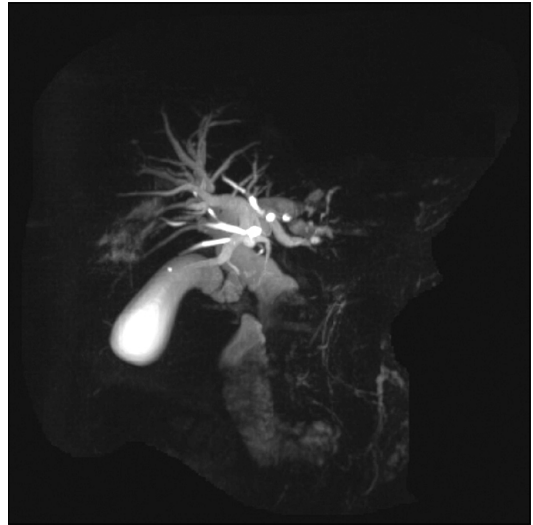


Fig. 3. Magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. Diffuse dilatation of bile ducts was seen with filling defect at the distal common bile duct.



Fig. 2. Endoscopic retrograde cholangiographic findings. A filling defect was seen at the level of the distal common bile duct with bile duct dilatation, and plastic stent was inserted.



Fig. 4. Resected specimen. Gross specimen showed polypoid mass at distal common bile duct.

직접 빌리루빈 21.0 mg/dL, CA 19-9 50.8 U/mL이었다. 복부전산화단층촬영에서 췌장내 총담관에 약 2.5 cm의 불균질의 내강 내 종괴가 관찰되었고, 그 외 림프절 종대와 원격 전이 등의 이상 소견은 없었다(Fig. 1). 내시경역행성담관조영술에서 원위부 총담관에 충만 결손이 관찰되었고, 총담관과 간내 담관의 확장소견이 보여 내시경역행성담관배액술을 시행하였다(Fig. 2). 근치적 수술이 가능한 총담관암으로 판단하여 수술 전 평가를 위하여 추가적으로 자기공명채담도조영술(Fig. 3)을 시행하였고, 이전 검사들의 소견과 다른 특이 소견은 관찰되지 않았다. 이에 환자는 유문부보존췌십이지장절제술(pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy)을 시행받았다. 수술 소견으로 원위부 총담관 점막에 폴립모양의 종

괴가 관찰되었고 종괴의 크기는 4.7×3.5×1.5 cm였다(Fig. 4). 절개하여 단면을 관찰하였을 때 종괴는 췌장을 침범하는 것처럼 보였으나 췌장 실질과 십이지장, 담낭으로의 침범 소견은 없었다. 현미경 소견으로 세포간 결합체(intercellular bridge)가 관찰되는 편평상피성 세포와 점액생성 세포들이 같이 섞여 있는 양상이었다(Fig. 5A). 확진에 도움을 얻기 위하여 편평상피성 세포의 표지자인 p16 면역화학염색을 시행하였고, 편평상피성 세포부분에서 양성소견을 보였다(Fig. 5B). 이에 총담관에 발생한 원발성 점액표피양암증으로 최종 진단하였다. 수술 절제면에서는 종양세포는 관찰되지 않았으나 17개의 절제된 국소 림프절 중 2개에서 종양세포가 관찰되었다. 수술 후 환자는 항암화학치료와 방사선요법을 병행하여 치료받았다. 항암화학치료는 5-Fluorouracil (5-FU)을 하루에

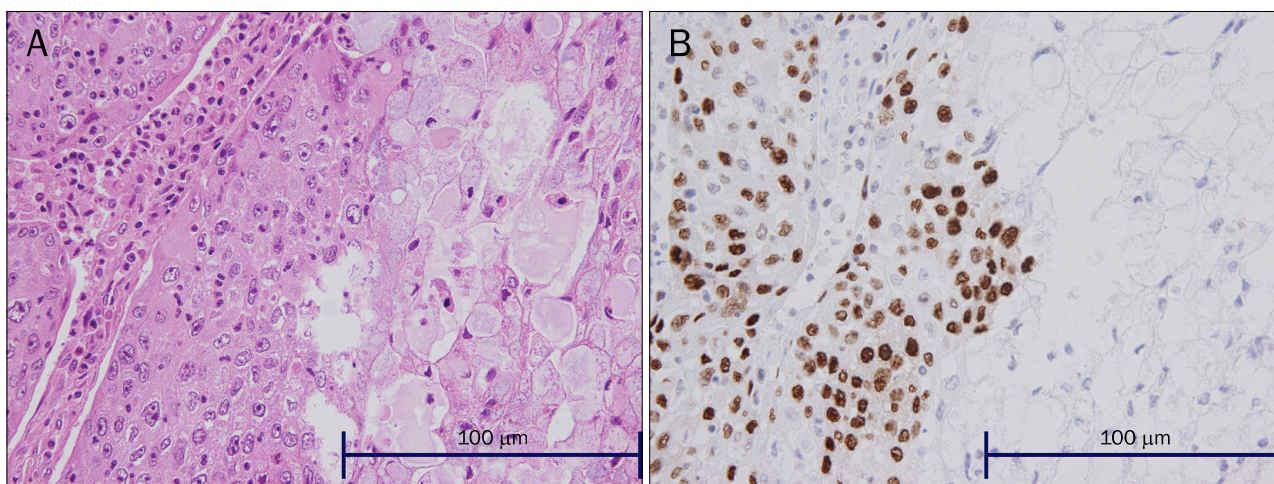


Fig. 5. Microscopic findings. (A) High power field view showed both squamous carcinomas (left side) and mucin producing carcinomas (right side) (H&E stain, $\times 400$). (B) Nuclear staining of p16 protein in squamous carcinomas (immunohistochemistry, $\times 400$).

900 mg씩 3일간 투여하고, 4주 후 같은 방법으로 약물을 투여하였다. 방사선 치료는 약물 치료와 동시에 시작하였으며 5일 조사하고 2일 쉬는 방식으로 매일 180 cGy를 28일간 총 5,040 cGy를 조사하였다. 치료 종료 후, 수술 이후 3개월에 시행한 복부전산화단층촬영에서 재발이나 전이의 증거가 없는 상태로 5-FU와 leucovorin을 이용한 추가적인 항암화학치료를 시행할 예정이다.

고찰

담관암은 전체 암 중 2% 미만을 차지하지만,⁴ 간에 발생하는 원발 암 중에서는 10-15%로 간세포암종 다음으로 흔하고, 해부학적으로 크게 간내 담관암과 간의 담관암으로 분류할 수 있다. 담관암은 예후가 좋지 않아서, 수술로 절제한 경우를 포함하더라도 5년 생존율이 5% 이하로 알려져 있다.⁵ 이런 담관암종의 변이종으로 점액암종(mucinous carcinoma), 인환세포암종(signet ring cell carcinoma), 샘편평상피암종(adenosquamous carcinoma), 편평상피암종(squamous carcinoma), 점액표피양암종(mucoepidermoid carcinoma) 등이 알려져 있고, 이는 상대적으로 적은 발병률을 보이고 있다.⁶ 그 중에서도 담관에 발생하는 점액표피양암종은 아주 드문 질환으로 점액을 생성하는 세포와 편평상피세포를 모두 포함하는 암종이다. 이러한 점액표피양암종의 진단은 두 종류의 악성 세포가 근처에 존재하면서 소(nest)를 형성하는 경우에 내릴 수 있으며, 1971년에 Pianzola와 Drut⁷가 이를 처음 보고하였다. 간내 담도에서 기원한 점액표피양암종의 진단에 있어 간세포암종이나 전이성 암종과의 감별에 담관 상피세포의 표지자인 Cytokeratin (CK) 7, CK20 면역화학염색이 도움이 된다.⁸ 또한 편평상피성 세포의 표지자인 p16, p63 등의 면역

화학염색이 종양에서 편평상피성 세포로의 분화를 확인하는데 도움이 되므로 점액표피양암종의 진단에 사용될 수 있다.^{9,10} 이번 증례의 경우 총담관에서 발생하였기 때문에 CK7/CK20 염색은 시행하지 않았다.

일반적으로 점액표피양암종은 아주 느리게 성장하는 세포이기 때문에 전반적인 예후는 좋은 것으로 알려져 있다.¹¹ 그러나 담도에서 기원한 원발성 점액표피양암종은 보고가 적은 점을 고려하더라도 치료 성적이 나쁜 것으로 생각된다. 간내 담도에서 발생한 경우는 Arakawa 등²이 요약한 바에 의하면 17명의 환자에서 11예에서 진단 이후 6개월 이내에 사망하였고, 1예를 제외하고는 모두 11개월 안에 사망하였다. Koo³의 보고에 따르면 총담관에서 기원하였던 2예의 경우, 1예는 수술 이후 1주 만에 간부전으로 사망하였고 다른 예에서는 수술 이후 10개월 이상 생존하였다. 이를 통해 보면 침범에 발생하는 경우에 비하여 담도에서 발생한 원발성 점액표피양암종은 전반적으로 예후가 불량한 종양이며, 이번 증례처럼 총담관에 발생한 경우는 보고가 없어 예측하기 어렵지만 일반적인 간의 담관암의 예후와 크게 다르지 않을 것으로 생각한다.

아직까지 담관에 발생한 점액표피양암종은 증례 수가 적어 확실하게 인정받고 있는 치료법이 정립되지 못한 상태이다. 일반적으로 간의 담관암의 경우 근치적 절제가 완치를 기대할 수 있는 유일한 방법이나 수술적 치료 후 담관의 침윤 깊이, 췌장 침범의 유무, 완전 절제 여부와 수혈, 림프절 침범, 조직 분화도 및 TNM 병기가 중요한 예후 인자로 알려져 있고,¹² Jang 등¹³은 조직 분화도와 림프절 전이를 의미 있는 예후인자로 보고하였다.

방사선 치료의 경우 성적에 대하여 논란이 많지만 간의 담관암의 국소 조절에 효과가 있다고 보고된 이후에 여러 연구에서 효과적이라고 보고되어 왔다.¹⁴ 수술과 방사선 치료군 사

이에 생존율의 유의한 차이는 없었으며, 수술 후에 방사선 치료 시에 국소 실패율의 감소와 절제연 양성인 환자에서 생존율이 의미 있게 향상되는 것으로 보고되었다.¹⁵ 또한 Kurosaki 등¹⁶은 간의 담관암이 수술 후에 완전 절제가 불가능하거나 림프절의 전이가 있을 경우, 방사선 치료가 생존율의 향상에 효과적이라고 보고하였다. 최근 보고에 의하면 간의 담관암에서 동시 항암화학 방사선요법 치료가 절제 이후에 부작용을 늘리지 않으면서도 생존율을 향상시키는데 도움이 될 수 있다고 하였다.¹⁷

다른 증례 보고에서 사용되었던 항암화학치료의 경우, 담도에서 기원한 점액표피양암종에 대해서는 표준 치료가 정립되어 있지 않아 adriamycin/mitomycin 병합요법, methotrexate/fluorouracil 병합요법, mitomycin 단독요법, gemcitabine/5-FU/cisplatin 병합요법 등 여러 가지가 시도되었다.² 이번 증례에서 사용되었던 5-FU는 담관암의 항암화학치료의 근간을 이루는 약제이며, 두경부의 편평상피세포암에서 방사선 치료의 민감제로 효과가 알려져 있어 자주 사용되고 있는 약제이다.¹⁸ 최근에는 인체상피성장인자수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)나 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)에 대한 표적치료제가 침샘암의 항암 치료에 있어 중요한 역할을 할 것으로 기대되고 있으며 실제로 침샘에 발생하는 점액표피양암종의 1/3 정도까지 HER2가 과발현되는 것으로 알려져 있다.¹⁹

이번 증례의 경우 수술 이후 동시항암화학 방사선요법으로 치료하여 현재까지 재발의 증거가 없는 상태이나 림프절 전이가 있었기 때문에 추후 재발의 가능성이 높아 추가적인 항암화학치료를 시행할 예정이다. 저자들은 아직 보고된 적이 없는 총담관에서 발생한 점액표피양암종 1예를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

REFERENCES

1. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer* 1992;69:2021-2030.
2. Arakawa Y, Shimada M, Ikegami T, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the liver: report of a rare case and review of the literature. *Hepatol Res* 2008;38:736-742.
3. Koo J, Ho J, Wong J, Ong GB. Mucoepidermoid carcinoma of the bile duct. *Ann Surg* 1982;196:140-148.
4. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
5. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314.
6. Nakajima T, Kondo Y, Miyazaki M, Okui K. A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma: histologic classification and modes of spreading. *Hum Pathol* 1988;19:1228-1234.
7. Pianzola LE, Drut R. Mucoepidermoid carcinoma of the liver. *Am J Clin Pathol* 1971;56:758-761.
8. Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Bioulac-Sage P. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:870-876.
9. Klussmann JP, Gültekin E, Weissenborn SJ, et al. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 2003;162:747-753.
10. Pellegrini G, Dellambra E, Golisano O, et al. p63 identifies keratinocyte stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3156-3161.
11. Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Muco-epidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg* 1945;122:820-844.
12. Bae KB, Kim TH, Choi YK, Paik NW. Surgical treatment and prognosis for 268 patients with biliary tract cancers. *J Korean Surg Soc* 2000;58:412-419.
13. Jang JY, Kim SW, Park DJ, et al. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. *Ann Surg* 2005;241:77-84.
14. Kopelson G, Harisiadis L, Tretter P, Chang CH. The role of radiation therapy in cancer of the extra-hepatic biliary system: an analysis of thirteen patients and a review of the literature of the effectiveness of surgery, chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:883-894.
15. Kim WC, Lee DH, Lee KY, et al. The role of postoperative radiation therapy in extrahepatic bile duct cancers. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2003;21:118-124.
16. Kurosaki H, Karasawa K, Kaizu T, et al. Intraoperative radiotherapy for resectable extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:635-638.
17. Nelson JW, Ghafoori AP, Willett CG, et al. Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:148-153.
18. Fu KK. Radiation therapy with 5-fluorouracil in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:274-282.
19. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2673-2678.