

▶ 담관 관내유두종양의 병리

진 소 영

순천향대학교병원 병리과

서론

담도유두종증(biliary papillomatosis)은 담관점막에 여러 개의 유두모양 종괴를 형성하는 병변이며, 조직소견에서 섬유혈관중심 주변으로 담관세포들이 둘러싸 유두모양 종양을 형성하는 것이 특징이다. 담관은 어느 곳이든 침범할 수 있어서 간내담관, 간의담관은 물론 담낭까지 침범할 수 있으며, 간혹 모든 담관계를 광범위하게 침범할 수도 있다. 악성 잠재능을 갖고 있으며¹ 실제로 샘종-암종 단계를 거쳐 암종을 동반하는 예가 드물지 않으므로 저등급 암종의 범주로 간주하며 점액 생성을 동반할 수도 있다. 따라서 관내성장유형의 말초담관세포암종, 점액을 생성하는 간내담관세포암종 및 담도유두종증 등은 모두 담관에서 발생하는 관내유두종양(intraductal papillary neoplasm of the bile duct, IPNB)이라는 커다란 동일한 질환의 범주로 간주할 수 있다(Fig. 1-4).^{2,3}

IPNB는 담관을 구성하는 상피의 비정형 등급에 따라 조직학적으로 저등급 형성이상이 있으면 1형, 고등급 형성이상이 있으면 2형, 상피내암종 및 미세침윤암종이면 3형, 및 침윤 샘암종은 4형 등의 4가지 유형으로 나눌 수 있다.^{2,4} 마지막 침윤 샘암종 단계에서는 다양한 정도의 형성이상이나 상피내암종 부위를 동반하게 되며 상피내암종과 침윤암종 단계를 합하여 관내성장유형의 담관세포암종이라고 부를 수 있다.

담관세포암종은 중앙세포가 샘구조를 형성하며 점액을 형성하는 것이 특징이지만 일반적으로 분비되는 점액의 양은 매우 적으므로 대부분 특수염색을 통해서 점액을 확인할 수 있다. 그러나 간혹 담관세포암종 중

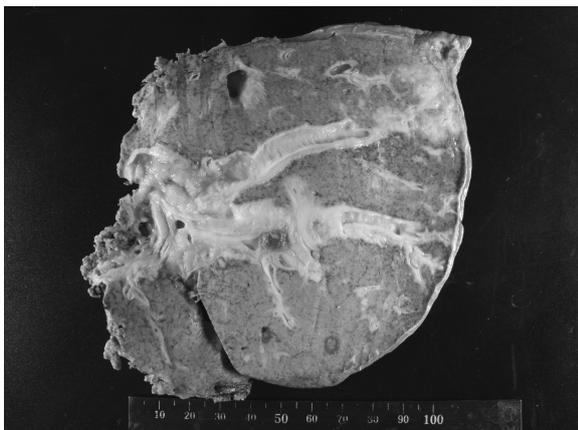


Fig. 1. Macroscopic finding of IPNB. Intraluminal papillary mass is present from the main hepatic duct to the branch ducts.

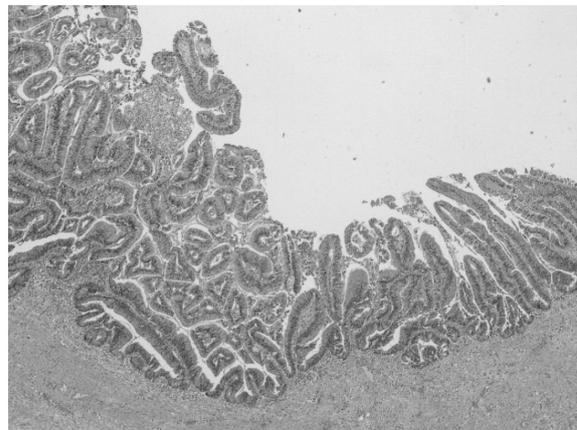


Fig. 2. Microscopic findings of IPNB. Multiple papillary proliferation, confined to the mucosa is seen (H-E, ×100).

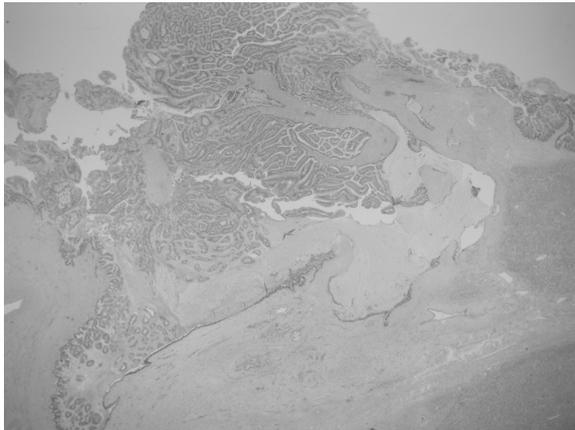


Fig. 3. Microscopic findings of mucinous adenocarcinoma arising in IPNB. Markedly dilated lumen is filled with large papillary mass and mucinous material (H-E, ×12.5).

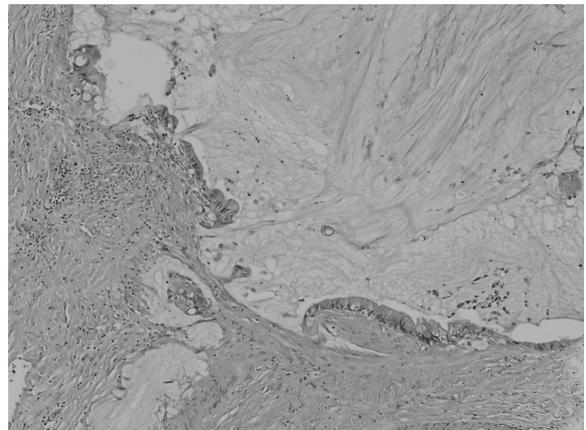


Fig. 4. High power view of mucinous adenocarcinoma arising in IPNB. Areas of stromal invasion is seen at the left lower corner (H-E, ×100).

점액을 다량 분비하여 담관이 팽창되고 임상적으로 초기부터 황달과 담관염을 동반하는 특수한 유형이 있는데, WHO분류에서는 이를 점액과다분비 담관세포암종으로 간주하며 간내 담관세포암종의 10% 이하를 차지한다. 이러한 점액형 담관세포암종은 흔히 전암단계로서 담도유두종증을 동반하고 성장양상이 유사하므로 IPNB와 췌장의 관내유두모양 점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas)과의 관련성에 대해 관심이 모아지고 있다.⁵

본론

간내 발생하는 담관세포암종은 발생 위치에 따라 말초형과 간문형으로 나눌 수 있다. 이중 말초 담관세포암종은 성장양상에 따라 종괴형성유형, 담관주위침윤형, 관내유두형 등으로 분류한다. 점액성 담관세포암종은 담관내 유두모양 종양을 형성하는 담관세포암종의 한 유형으로서 드물게 발생하며, 암종이 발생하더라도 담도 벽을 뚫고 주변으로 침윤하기보다는 담관 내 국한되어 담관을 따라 파급되므로 일반적인 담관세포암종과 다른 예후 및 병리소견을 보인다. IPNB가 발생하는 원인은 담석, 감염, 췌장액 등으로 인한 만성 자극을 들 수 있다. Nakanishi 등⁶이 췌장의 관내유두모양점액암종의 WHO기준을 적용하여 전암 및 경계병변을 IPNB-1, 상피내암종을 IPNB-2로 분류하였다.

IPNB는 대다수가 유두모양 증식을 보이며 주담관이 확장되어 있고 흔히 점액을 과다 분비하여 내강이 확장되어 있으며 위장관 점액표현형을 갖고 점액형성 샘암종으로 발전하는 점 등, 췌장에서 발생하는 관내 유두모양 점액종양과의 유사점에 관하여 수차례 지적되어 왔다.⁷ Kloppel과 Kosmahl⁷은 MUC5AC 강양성, MUC2 약양성, MUC1 음성 최근에는 이 유사성을 강조하여 IPNB를 “간의 관내유두모양점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm of the liver)”으로 명명하자고 하였다.³ 이들은 점액암종 또는 관샘암종이라는 두 가지 형태의 침윤암종 즉, 점액암종이 47%, 관샘암종이 53%를 차지하며,² 이중 점액암종이 더 예후가 좋고 관샘암종은 담관상피내종양(biliary intraepithelial neoplasia, BilIN)으로부터 발전한 담관세포암종과 예후가 유사하다. 관샘암종의 경우는 MUC1을 표현하는 말초형 담관세포암종 혹은 췌장의 관샘암종과 유사한 표현형을 보인다.

점액암종으로 진행한 경우는 MUC2, CDX2 및 cytokeratin 20을 표현하는 장형 표현형을 보인다.⁸ 또한 간내 담석증과 동반된 IPNB에서 장상피 발달과 분화 조절에 관여하는 단백질인 CDX2가 핵에 발현되고 MUC2 과발현과 장상피화생 등과 밀접한 관련성을 갖고 있는 점으로 미루어 암화과정에서 장형분화가 중요한 역할을 하리라고 짐작할 수 있다.^{3,9}

그러나 간에서 발생한 관내 유두모양 점액종양의 경우 췌장에서 발생한 예와 몇 가지 차이점이 지적되었으며 이는 췌장에서 생긴 경우 거의 모든 예에서 점액의 과다 분비를 보이는 데 간에서 발생한 경우는 약 28%로 상대적으로 적은 빈도로 점액의 과다분비가 나타난다는 점, 관내 유두모양 점액종양을 구성하는 세포에 따라 위형(gastric type), 장형(intestinal type), 췌담도형(pancreatobiliary type), 호산세포형(oncocytic type)으로 분류할 때 췌장에서 흔히 나타나는 위형 세포가 간에서는 거의 없다는 점 등이다.⁸ 그러나 다소 차이점이 있더라도 두 장기에서 발생하는 각 질환이 병리학적, 임상적으로 매우 유사하다는 점은 부인할 수 없으며, 최근 간과 췌장에 동시에 발생한 예도 보고된 바가 있어¹⁰⁻¹² 관련 여부가 매우 흥미롭다. 이러한 사례가 어느 한쪽에서 발생한 암종이 다른 한 장기로 전이하였을 가능성도 생각해볼 수 있으나 첫째 조직소견의 유사성, 둘째 두 장기 모두에서 다양한 정도의 상피 형성이상 및 암종변화가 공존한다는 점, 셋째 담관과 췌관 사이의 직접 연결이 없이 두 장기에서 동시에 암종이 발생한 점, 넷째 림프절 전이나 혈관침윤 등이 없으며 췌장 암종이 간으로의 전이는 거의 일어나지 않는다는 점 등으로 전이보다는 동시다발기원의 가능성이 더 높다고 주장하였다.^{11,12} 따라서 이들은 어느 한 장기에서 관내유두모양점액종양을 발견하였을 경우 다른 한 곳도 함께 검색해 볼 것을 권장하였다.¹² 간과 췌장이라는 각기 다른 두 장기에서 유사병변이 발생하는 점에 대해 Yamaguchi 등¹¹은 간담관이나 췌관 모두 발생기원이 같으므로 “영역암화(field cancerization)”개념으로 이해할 수 있다고 하였다. 그 근거로서 췌관상피증식이나 췌장의 관내유두모양점액종양 모두에서 자주 관찰되는 K-ras 돌연변이가 IPNB에서도 약 29% (4/14)에서 K-ras종양유전자의 코돈12 변이가 발견되었으므로¹³ 동시다발의 기전으로 K-ras유전자 돌연변이가 관여하였을 것으로 추측하였다.

맺음말

IPNB는 국내에서도 Paik 등¹⁴이 12년간 경험한 25예를 모아 발표하였고, 췌장과 담관에서 동시에 발생한 IPNB는 Kim 등¹⁰이 2000년 세계 최초로 발표한 바 있으며, 최근 한 기관에서 14년간 경험한 담도유두종증 58예의 임상병리소견을 정리한 연구가 있듯이¹⁵ 우리나라에서도 점차 사례가 증가하고 있으므로 간담관분야에서도 관심을 가져야 할 종양이다.

참고문헌

1. Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, Tsui W, Chen MF, Jan YY, et al. Biliary papillary neoplasm of liver. *Histol Histopathol* 2002;17:851-61.
2. Chen TC, Nakanuma, Y, Zen Y, Chen MF, Jan YY, Yeh TS, et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 2001;34:651-8.
3. Shimonishi T, Zen Y, Chen TC, Chen MF, Jan YY, Yeh TS, et al. Increasing expression of gastrointestinal phenotypes and p53 along with histologic progression of intraductal papillary neoplasia of the liver. *Hum Pathol* 2002;33:503-11.

4. Itatsu K, Zen Y, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, Ikeda H, et al. Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *Liver Int* 2007;27:1174-84.
5. Shibahara H, Tamad S, Goto M, Oda K, Nagino M, Nagasaka T, et al. Pathologic features of mucin-producing bile duct tumors: two histopathologic categories as counterparts of pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:327-38.
6. Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S, et al. Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Hum Pathol* 2008;39:1153-61.
7. Kloppel G, Kosmahl M. Is the intraductal papillary mucinous neoplasia of the biliary tract a counterpart of pancreatic papillary mucinous neoplasm? *J Hepatol* 2006;44:249-50.
8. Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 2006;44:1333-43.
9. Ishikawa A, Sasaki M, Ohira S, Ohta T, Oda K, Nimura Y, et al. Aberrant expression of CDX2 is closely related to the intestinal metaplasia and MUC2 expression in intraductal papillary neoplasm of the liver in hepatolithiasis. *Lab Invest* 2004;84:629-38.
10. Kim HJ, Kim MH, Lee SK, Yoo KS, Park ET, Lim BC, et al. Mucin-hypersecreting bile duct tumor characterized by a striking homology with an intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Endoscopy* 2000;32:389-93.
11. Yamaguchi Y, Abe N, Imase K, Mizuno H, Chinen K, Mori H, et al. A case of mucin hypersecreting intraductal papillary carcinomas occurring simultaneously in liver and pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;61:330-4.
12. Zalinski S, Paradis V, Valla D, Belghiti J. Intraductal papillary mucinous tumors of both biliary and pancreatic ducts. *J Hepatol* 2007;46:978-9.
13. Abraham SC, Lee JH, Hruban RH, Argani P, Furth EE, Wu TT. Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Hum Pathol* 2003;34:902-10.
14. Baik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: The clinical features and surgical outcome of 25 cases. *J Surg Oncol* 2008;97:508-12.
15. Lee SS, Kim M-H, Lee SK, Jang SJ, Song M-H, Kim K-P, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:783-93.