담석성 담낭염으로 오인된 담낭의 원발성 반지세포암 1예

광주기독병원 소화기내과

은서준 · 박상욱 · 조신형 · 김현욱 · 문형철 · 홍건영

Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Gallbladder Mimicking Calculous Cholecystitis

Seo Joon Eun, Sang Wook Park, Shin Hyoung Jo, Hyun Uk Kim, Hyeong Chul Moon, Gun Young Hong

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kwangju Christian Hospital, Kwangju, Korea

Signet ring cell carcinoma is a rare form of gallbladder cancer and has a worse prognosis. Since few cases have been reported, information regarding the behavior and prognosis of the gallbladder carcinoma is limited. About twenty four cases of gallbladder signet ring cell carcinoma have been reported so far. We present a rare case of primary signet ring cell carcinoma of the gallbladder. A 58-year-old male presented with epigastric pain. Abdominal computed tomography showed diffuse gallbladder wall thickening with enhancement, gallstones, and choledocholithiasis. After endoscopic treatment of choledocholithiasis, laparoscopic cholecystectomy was performed. Pathologic examination of the resected gallbladder revealed adenocarcinoma of signet ring cell type in the epithelium. Immunohistochemical stain for cytokeratin 7 was positive for tumor cells. The final pathologic diagnosis was primary signet ring cell carcinoma of the gallbladder. Lymph node metastasis was detected and he received chemotherapy and radiotherapy. After one year of follow-up, bone metastasis in the lumbar spine and malignant ascites were found. The patient is being provided with palliative care.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2017;22(4):184-187

Received Mar. 29, 2017

Revised Apr. 22, 2017

Accepted May. 22, 2017

Corresponding author: Sang Wook Park

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kwangju Christian Hospital, 37 Yangnim-ro, Nam-gu, Gwangju 61661, Korea
Tel. +82-62-650-5023 Fax: +82-62-650-5277
E-mail: kch20113@hanmail.net

Keywords: Gallbladder cancer, Signet ring cell carcinoma, Gallbladder, Acute cholecystitis, Cholangitis

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.

Copyright © 2017 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

담낭암은 담관계에서 발생하는 가장 흔한 암 중에 하나이다. 담낭암은 조직학적으로 선암(adenocarcinoma)이 대부분을 차지하고 있고, 예후가 불량하여 상대적인 생존율이 낮은 편이다.¹ 남성보다는 여성에서 흔하게 발생하며, 호발 연령은 50대 이후에서 90% 이상의 환자가 발병한다. 위험인자를 담석

으로 여겨지기도 하지만 아직까지 담도암의 원인에 대해 명확하게 밝혀진 바는 없다.² 반지세포암은 주로 위장관계에서 발생하는데 그 중 90%는 위에서 발생하며, 그 외에 유방, 췌장, 방광 등에서도 발생할 수 있다.² 그러나 담낭에서 원발성으로 발생하는 반지세포암은 극히 드물어 1997년 Misra 등³에 의해 처음 보고된 이후 현재까지 전세계적으로 약 24예 정도만 보고되었고, 국내에서 2012년 Gwark 등⁴은 13년 동안 T2N0 담낭암

으로 근치적 담낭절제술을 시행한 48명 중 1명에서 반지세포암이 발견되었다고 보고하였다. 저자들은 담관염과 동반되고, 담낭염으로 오인된 담낭의 원발성 반지세포암 증례를 경험하였기에 지금까지의 증례 분석과 함께 보고하는 바이다.

증례

58세 남자가 5일 전부터 발생한 심와부 통증을 주소로 내원하였다. 환자의 과거 병력 및 가족력은 특이사항이 없었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 150/90 mmHg, 맥박 분당 74회, 호흡수 20회/분, 체온은 36.6°C였고, 신체진찰에서 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 장음은 감소되어 있었고, 심와부 및 우상복부의 압통은 있었으나 머피 징후(Murphy's sign)나 반발통은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 $8,100/\text{mm}^3$, 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 $163,000/\text{mm}^3$, C-반응단백(C-reactive protein) 0.0 mg/dL로 정상 범위였다. 생화학 검사에서 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 알칼리인산분해효소 100 IU/L로 정상이었으며, 아스파르테이트아미노전달효소 244 IU/L, 알라닌아미

노전달효소 105 IU/L, 감마글루타밀전달효소 216 IU/L로 상승 소견을 보였으며, 종양지표 검사에서 cancer antigen 19-9 8.59 U/mL, carcinoembryonic antigen 1.4 ng/mL였다. 복부 전산화단층촬영에서 다발성의 담낭 담석과 함께 담낭벽의 비후 및 일부 조영증강이 관찰되었으며, 총간관과 근위부 총담관에 걸친 담관벽 비후 및 조영증강 그리고 담관 결석이 관찰되었다(Fig. 1). 복부 자기공명 담췌관 촬영술에서도 담낭 결석을 동반한 담낭벽의 비후, 총간관과 근위부 총담관의 조영증강과 함께 담관 결석이 관찰되었다(Fig. 2). 담낭염 및 담관염 진단 하에 항생제 주사 치료와 함께 보존적 치료를 시작하였고, 입원 2일째 내시경 역행 담췌관 조영술을 시행하여 담관 결석을 확인하고 유두괄약근절개술을 시행한 후 담관 결석을 제거하였다. 입원 8일째 담낭 결석을 동반한 급성 담낭염의 치료를 위해 복강경하 담낭절제술을 시행하였다. 절제된 담낭의 조직 검사 결과, 담낭 점막의 세포 내에 점액이 저류되어 있고, 핵이 한쪽으로 치우쳐 있으며 면역조직화학염색에서 cytokeratin 7 양성을 보이는 반지세포암으로 판명되었다(Fig. 3).

절제된 검체가 여러 조각이 나 있어 수술 절제면 및 전체적

Fig. 1. (A) Abdominal computed tomography showed gallbladder with edematous wall thickening and multiple gallstones (white arrow), (B) enhancement of intrahepatic duct (red arrow) and (C) common bile duct and common bile duct stones (blue arrow).

Fig. 2. Magnetic resonance cholangiopancreatography findings. (A) T2-weighted image showed gallbladder with wall thickening and multiple gallstones. (B) Three-dimensional reconstruction demonstrated two signal void lesions inside the common bile duct.

Fig. 3. Microscopic findings of the resected gallbladder. (A) The tumor cells contain abundant intracytoplasmic mucin conferring and eccentrically located nuclei, compatible with morphology of signet ring cell carcinoma (H&E, $\times 200$). (B) The tumor cells are strongly positive for cytokeratin 7 (cytokeratin 7, $\times 200$).

인 육안적 형태를 파악하기는 어려웠으나, 점막에 저명한 종괴나 용종 양상의 병변은 관찰되지 않았고, 유악성을 가지고 있었다. 현미경 소견 결과, 조직 대부분에서 반지세포로 구성되어 있는 종양세포들이 관찰되었다. 종양세포는 주로 점막층에 분포하고 있어 원발성 반지세포암으로 진단이 가능하였고, 장막층 침범이 있어 병리적 병기는 pT3 이상이었다. 수술 이후 복부 전산화단층촬영과 복부 자기공명 담췌관 촬영술을 후향적으로 다시 판독하였으나 담낭의 악성 병변을 의심할 만한 부분적 이상 소견은 관찰되지 않았다. 환자는 추가적 치료를 위해 상급 병원으로 전원되었고, 추적 복부 전산화단층촬영에서 림프절 전이가 발견되어 병기 IIIb (T3N1M0)로 수술 절제가 불가능하였다. Gemcitabine, paclitaxel로 완화 목적의 항암 화학요법을 7차례 시행하였고, 이후 1년간 추적관찰 도중 요추에 전이성 병변이 발견되어 고식적 방사선 치료 (30Gy/10 fractions)를 시행하였다. 이후에도 전이성 복수가 발생하여 현재 보존적 치료 중이다.

고 찰

담낭암의 조직학적 아형은 82%를 차지하는 선암(adenocarcinoma)이 가장 흔하고 그 외에 유두상선암, 점액성선암, 선편평상피암이 있고, 드물게 편평상피암과 연맥세포암(oat cell carcinoma)이 있다.⁵ 담낭에서 발생하는 반지세포암은 극히 드물어 현재까지 국내에서는 1예, 전 세계적으로는 24예만 보고되고 있다.^{4,6}

그 동안 보고된 담낭 반지세포암의 증례들을 고찰해 보면, 진단 당시 연령은 44세에서 84세까지 다양하였으며, 평균 연령은 63세였다. 이는 위에 발생하는 반지세포암의 평균 연령보다는 20년이 많고, 대장에서 발생하는 연령보다는 10년이 더 많다. 남녀비는 1:6.3으로 선암성 담낭암(1:3.9)에 비해 여자에서 다소 많이 발생하였다. 이는 암세포의 기능 분화상 반지

세포암종의 80% 이상이 absorptive and mucin-producing functional differentiation type (AMPFDT)이라는 결과에서 그 이유를 찾을 수 있다.⁷ AMPFDT는 에스트로젠 수용체를 발현하고 있어 암의 성장과 침윤이 에스트로겐의 영향을 받기 때문에 반지세포암종이 폐경 전의 여성에서 호발하고 에스트로젠이 높은 수준으로 존재하는 난소나 자궁경부에 쉽게 전이된다고 하였다.⁷

담낭 반지세포암 환자들의 임상 증상으로는 피로감, 식후 복부 불편감, 발열, 구역 등의 증상을 호소하였으며 가장 주된 증상은 복부 불편감이었다.⁸⁻¹¹ 담낭 반지세포암은 진단 당시 약 80%에서 이미 pT3/T4 병기를 보이고 있었고, 림프절, 복막, 난소 그리고 폐의 전이 경향이 높아 평균 생존기간은 3.3개월에 불과하였다. 이는 진단 당시 50%에서만 pT3/T4 소견을 보이고, 평균 생존기간이 11.8개월인 선암성 담낭암에 비해 불량한 예후를 나타내고 있다.⁴

담낭의 반지세포암의 육안적 소견은 증식성 위벽염(limitis plastica)과 유사한 소견을 보인다는 보고가 있는데 이는 점막하 결합조직에서 미만성으로 섬유성 증식과 비후가 생기기 때문이다. 하지만 위 매독 등의 비종양성 병변에서도 비슷한 소견을 볼 수 있다고 알려져 있다.¹² 담낭 반지세포암이 종괴를 형성하지 않는 육안적 특징 때문에 수술 전 정확한 진단이 어려운 경우가 많다. Tuncel 등⁶에 의하면 담낭 반지세포암 중 85%에서 수술 전 임상적인 진단은 담낭염이었고, 4명의 환자에서만 수술 전에 정확한 진단이 이루어졌다고 보고하였다. 본 증례의 경우도 급성 담낭염 진단 하에 수술을 시행하였고 담낭절제술을 통하여 담낭 반지세포암이 진단되었던 증례로 수술 전에는 임상 증상 및 복부전산화 단층 촬영 소견을 통하여 담낭암을 의심하지는 못하였다. 담낭 반지세포암의 면역화학염색 양상은 다른 상부 소화기계에서 발생한 선암과 비슷하였다. Cytokeratin 7, MUC1은 대부분 양성하였고, cytokeratin 20, MUC2, E-cadherin은 대부분 음성이었으며, P53은 2/5에

서 과발현하였고, galectin-3는 4/5에서 양성 소견을 보였다.⁶

담낭의 반지세포암의 기원은 아직 알려지지 않고 있다. 과거 담낭 내의 양성 반지세포의 변화 혹은 반지세포의 집합이 2예에서 보고된 바 있다.^{13,14} 1997년 Nishida 등¹⁵은 담낭암 환자의 복수에서 담낭 반지세포 암의 세포계(cell line)를 채취하여 반지세포암종의 조직학적 특징을 소와형(foveolar), 과립형(granular) 그리고 장형(intestinal)으로 구분하였는데, 이것은 위의 반지세포암의 아형과 비슷하다. 또한 c-myc 암유전자의 과발현이 관찰되었는데, 이것 또한 위에서 기원한 반지세포암과 닮아 있어, 보조적 항암 치료를 위해 위의 반지세포암에서 사용되는 cisplatin, docetaxel 그리고 infusional 5-fluorouracil을 사용해 볼 수 있는 근거를 보여주고 있다. 결론적으로 본 저자들이 경험하였던 증례는 매우 드물게 발생하는 원발성 담낭 반지세포암으로 지금까지의 증례를 종합해 본다면 광범위한 근치적 담낭절제술 및 보조적 항암 화학요법이 생존율을 높이는 것으로 밝혀져 있다.¹⁵ 그러나 아직까지 보고된 증례가 부족하기 때문에 예후에 대해서는 명확히 알려져 있지 않으며 추후 더 많은 증례에 대한 고찰과 연구가 필요하다.

요 약

소화관에서 주로 발생하는 반지세포암은 대부분은 위에서 발생하며, 담낭에서 원발성으로 발생하는 경우는 극히 드물어 지금까지 국내에서는 1예만 보고되고 있다. 본 증례는 58세의 남자가 5일 전부터 발생한 상복부 통증을 주소로 내원하여 복부 전산화단층촬영과 복부 자기공명 담췌관 촬영술에서 담낭 결석을 동반한 담낭염 및 담관 결석으로 진단되었다. 내시경 역행 췌담관 시술을 시행하여 담관석을 제거한 후 복강경하 담낭절제술을 시행하였다. 절제된 담낭의 조직검사에서 반지세포암으로 진단되어, 항암 치료 및 방사선 치료를 시행받았으나, 1년 후 전이성 병변 및 복수가 진행되어 현재 보존적 치료 중이다. 이에 저자들은 담낭염으로 오인된 담낭의 원발성 반지세포암 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

국문 색인: 담낭암, 반지세포암, 담낭, 급성 담낭염, 담관염

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4:167-176.
2. Yokota T, Kunii Y, Theshima S, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach a clinicopathological comparison with the other histological types. *Tohoku J Exp Med* 1998;186:121-130.
3. Misra NC, Chaturvedi A, Misra S. Carcinoma gallbladder: recent advances in surgery. p69-87, London, Churchill Livingstone, 1997.
4. Gwak S, Hwang S, Kim KH, et al. Extent of resection for T2N0 gallbladder carcinoma regarding concurrent extrahepatic bile duct resection. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2012;16:142-146.
5. Nagorney DM, McPherson GA. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Semin Oncol* 1988;15:106-115.
6. Tuncel D, Roa JC, Araya JC, et al. Poorly cohesive cell (diffuse-infiltrative/signet ring cell) carcinomas of the gallbladder: clinicopathological analysis of 24 cases identified in 628 gallbladder carcinomas. *Hum Pathol* 2017;60:24-31.
7. Yang XF, Yang L, Mao XY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. Pathobiological behavior and molecular mechanism of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the stomach: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2004;10:750-754.
8. Minami Y, Nagano Y, Ueda M. A case of resected signet ring cell carcinoma arising from the gallbladder. *J Japanese College Surg* 2009;34:631-635.
9. Ohno Y, Kumagi T, Kuroda T, et al. Signet-ring cell carcinoma of the gallbladder complicated by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Intern Med* 2014;53:1125-1259.
10. Pavić I, Marušić Z, Mijić A, Balicević D, Kruslin B, Tomas D. A case of signet-ring cell carcinoma of the gallbladder: immunohistochemistry and differential diagnosis. *Acta Clin Croat* 2010;49:159-162.
11. Pudasaini S, Subedi N, Prasad KB, et al. Signet ring cell carcinoma of the gallbladder: a case report. *Nepal Med Coll J* 2011;13:308-310.
12. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, et al. WHO classification of tumors of digestive system. 4th ed. p49-63, Lyon, IARC Press, 2010.
13. Suri VS, Sakhuja P, Malhotra V, Gondal R, Sachdev AK, Negi SS. Benign signet ring cell change with multilayering in the gallbladder mucosa--a case report. *Pathol Res Pract* 2001;197:785-788.
14. Michal M, Chlumska A, Mukensnabl P. Signet-ring cell aggregates simulating carcinoma in colon and gallbladder mucosa. *Pathol Res Pract* 1998;194:197-200.
15. Nishida T, Iwasaki H, Johzaki H, Tanaka S, Watanabe R, Kikuchi M. A human gall-bladder signet ring cell carcinoma cell line. *Pathol Int* 1997;47:368-376.