

## HER2 양성 간세포양 위선암 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>병리과, <sup>3</sup>종양내과

김종관<sup>1</sup> · 신진호<sup>2</sup> · 이주희<sup>1</sup> · 권오찬<sup>1</sup> · 박한빛<sup>1</sup> · 황인환<sup>1</sup> · 류민희<sup>3</sup>

### HER2-Positive Gastric Hepatoid Adenocarcinoma

Jong Kwan Kim<sup>1</sup>, Jin Ho Shin<sup>2</sup>, Joohee Lee<sup>1</sup>, Oh Chan Kwon<sup>1</sup>, Han-bit Park<sup>1</sup>, In Hwan Hwang<sup>1</sup>, and Min-Hee Ryu<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Pathology, and <sup>3</sup>Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Gastric hepatoid adenocarcinoma is a rare adenocarcinoma that develops in the stomach. The prognosis of gastric hepatoid adenocarcinoma is poorer than that of ordinary gastric adenocarcinoma. Here, we report the first case of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive gastric hepatoid adenocarcinoma in Korea. A 57-year-old male presented with abdominal distension and underwent endoscopic gastric biopsy and percutaneous core needle liver biopsy. The pathological findings were consistent with HER2-positive gastric hepatoid adenocarcinoma. He received six cycles of chemotherapy with cisplatin-capecitabine plus trastuzumab, which is a HER2 targeted agent. After chemotherapy, a follow-up abdominal computed tomography scan showed a partial tumor response. This case emphasizes the importance of using trastuzumab in a patient with HER2-positive gastric hepatoid adenocarcinoma. (Korean J Med 2016;91:211-215)

**Keywords:** Hepatoid adenocarcinoma; Stomach; HER2; Trastuzumab

### 서 론

간세포양 위선암(hepatoid gastric adenocarcinoma)은 1985년 Ishikura 등[1]에 의해 명명됐으며 간세포양 분화와 알파胎아단백(Alpha-fetoprotein, AFP)을 생성하는 특징을 가진다. 후에 다시 Ishikura 등[1]은 AFP를 생성하지 않는 간세포양 위선암을 보고하였으며 현재 진단은 혈중 AFP 측정치보다는 조직학적 특징에 기반하여 이루어지고 있다[2]. 전체 위

암의 0.38-1%를 차지하는 것으로 보고되었으며, 진행된 상태에서 진단되는 경우가 많고 기타 위암에 비해 불량한 예후를 보인다. 현재 진행한 간세포양 위선암에 대한 항암화학요법은 정립된 바가 없다. 일반적인 위선암은 5-fluorouracil, cisplatin 병용요법을 주로 사용하고 있으며 Kang 등[3]이 보고한 바에 따르면 capecitabine과 cisplatin 병용요법 역시 만족스러운 치료 효과를 보여 많이 사용되고 있다. 간세포양 위선암 중 인간상피증식인자수용체2 (human epidermal growth

Received: 2016. 2. 25

Revised: 2016. 5. 30

Accepted: 2016. 7. 28

Correspondence to Min-Hee Ryu, M.D., Ph.D.

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-5935, Fax: +82-2-3010-8772, E-mail: miniryu@amc.seoul.kr

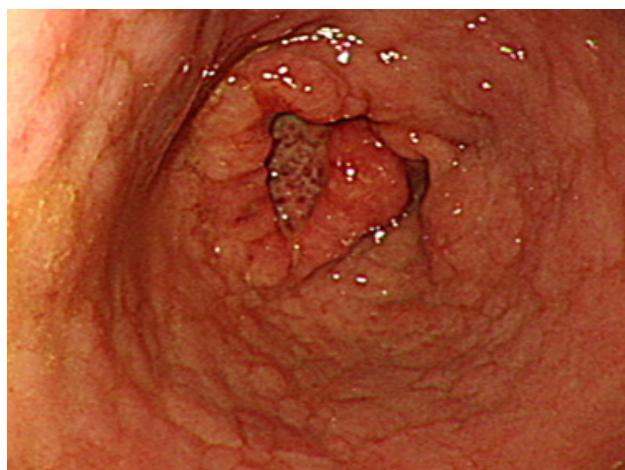
Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

factor receptor type 2, HER2) 양성으로 trastuzumab을 통해 치료한 간세포양 위선암의 간 전이 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

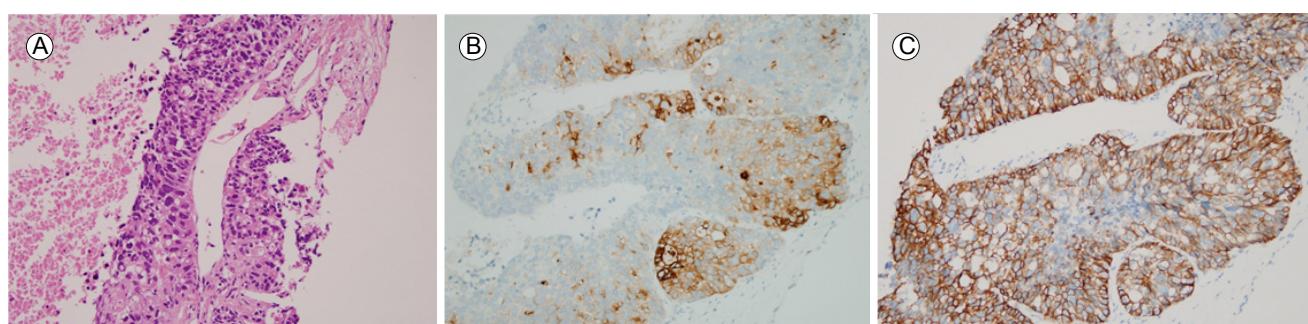
## 증례

57세 남자가 내원 10일 전부터 복부 팽만감이 발생하여 병원에서 시행한 복부 초음파에서 간내 종괴가 관찰되어 내원하였다. 활력 정후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박 98회/분, 호흡 18회/분, 체온 36.4°C였으며 고혈압으로 이에 대한 약물 사용 중이었고 이외에 기타 과거력 및 약물 복용력은 없었다. 신체 검진에서 전신 상태는 건강해 보였고 의식은 명료하였다. 두경부, 흉부 진찰에서 특이 소견은 없었으며 복부

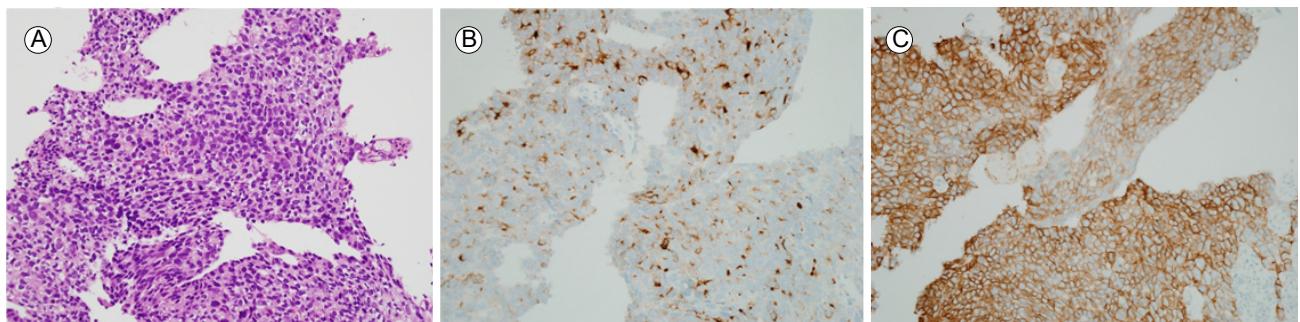


**Figure 1.** Esophagogastroduodenoscopy reveals a 3-cm ulcerative mass lesion at the distal antrum lesser curvature-anterior wall.

진찰상 복부 팽만이 확인되었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,600/mm<sup>3</sup>, 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 581,000/mm<sup>3</sup>였고, 혈청 생화학 검사에서 총 단백 6.4g/dL, 알부민 2.5 g/dL, 총 빌리루빈 3.4 mg/dL, 직접빌리루빈 3.2 mg/dL, AST 210 IU/L, ALT 164 IU/L, ALP 1,017 IU/L, gamma glutamyl transpeptidase 714 IU/L였다. 종양 표지자 검사에서는 AFP 7,330 ng/mL, proteins induced by vitamin K absence or antagonist-II test (PIVKA-II) 147 mAU/mL, carcinoembryonic antigen (CEA) 3,869 ng/mL, carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) 128 U/mL였다. B형 간염 표면항원은 음성이었고 표면항체 양성이었으며 C형 간염 항체 선별 검사 음성이었다. 복부 전산화단층촬영에서 간 문맥의 종양 혈전을 동반한 거대 다결절성 종괴가 관찰되었고 뚜렷한 동맥기 조영 증가 혹은 문맥기 조영 감소를 보이지는 않았다. 위하부 체벽의 불규칙한 비후를 보였으며 주변부 림프절 종대가 관찰되었다. 전신 양전자단층촬영에서 간내 그리고 위전정부에 대사가 증가된 병변이 확인되어 악성 종양이 의심되었고 위 주변 다수의 전이성 림프절이 관찰되었다. 식도위내시경에서는 위전정부 3 cm 크기의 궤양성 종괴가 확인되어 조직검사를 시행하였고(Fig. 1), 간내 종괴에 대하여 중심바늘생검을 시행하였다. 간종괴의 중심바늘생검 조직의 현미경 소견은, 저분화의 악성 신생물로 간세포양 분화와 샘 분화가 함께 관찰되었으며(Fig. 2), 위 내시경 생검조직에서는 저분화의 간세포양 암종이 관찰되었다(Fig. 3). 간 생검조직의 간세포양 분화를 보이는 부분과 위 생검조직의 저분화 암종은 AFP 면역조직화학염색에서 양성 소견을 보였다. 간세포양 위선암의 간 전이로 최종 진단되었다. 위내시경 생검조직 및 간 생검조직에서 추가로 시행한 HER2 면역조직화학 염색에서 강양성이 확인되었다. 간 전이를 동반한



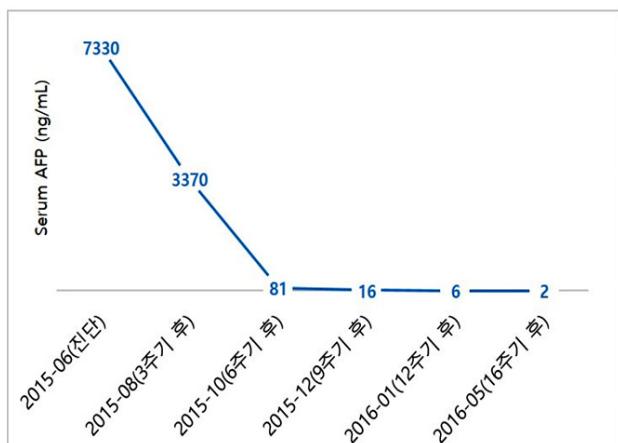
**Figure 2.** Histological findings of the liver biopsy. (A) Core needle biopsy specimen is composed of solid sheet and glandular patterns of polygonal cells with eosinophilic and occasional clear cytoplasm. (Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$ ). The tumor cells were positive for (B) alpha fetoprotein (AFP) (AFP immunohistochemical stain original magnification,  $\times 200$ ) and (C) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) (HER2 immunohistochemical stain,  $\times 200$ ).



**Figure 3.** Histological findings of the stomach biopsy. (A) Tumor cells consist of a solid sheet of large polygonal cells with eosinophilic cytoplasm resembling hepatocellular carcinoma. (Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$ ). (B) The tumor cells were positive for alpha-fetoprotein (AFP) (AFP immunohistochemical stain original magnification,  $\times 200$ ) and (C) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) (HER2 immunohistochemical stain,  $\times 200$ ).



**Figure 4.** Abdominal and pelvic computed tomography scan. Before chemotherapy (A), after three cycles of chemotherapy (B), and after 16 cycles of chemotherapy (C).



**Figure 5.** Serum alpha-fetoprotein (AFP) level.

환자로 cisplatin, capecitabine에 trastuzumab을 추가하여 항암화학요법을 3주 간격으로 시행하였고 2달 간격으로 복부 전산화단층촬영을 추적 관찰하였다. 항암화학 치료를 시행하는 동안 10주기 이후 2단계의 말초신경병증이 발생하여 cisplatin을 중단하였으며 capecitabine 및 trastuzumab은 감량 또는 중단 없이 유지하였다. 치료 개시 전후 케이트심장혈액풀

스캔을 시행하였고 심장독성은 확인되지 않았다. 총 16주기의 항암화학 치료를 시행하였으며 간내 전이성 종양의 크기가 눈에 띄게 감소하였고 1년 이상 무진행 생존을 유지하고 있다(Fig. 4). 또한 초기 7,330 ng/mL이던 AFP 역시 2 ng/mL 까지 감소하였다(Fig. 5).

## 고 츠

간세포양 위선암의 평균 발병 연령은 63.5세이며 여성에 비해 남성에서 호발하는 것으로 보고되었다(2.32:1) [4]. 위에서 호발하며(83.9%) 담낭(3.7%), 자궁(3.2%), 폐(2.3%) 그리고 드물지만 식도 및 복막에서도 발생한다. 일반적인 위선암에 비해 불량한 예후를 보이는데 Liu 등[5]은 1년, 3년, 5년 생존율을 각각 53%, 35%, 28%로 보고하였다. 이는 AFP를 분비하지 않는 기타 위암의 95%, 57%, 38%과 비교하여 불량하다. 간세포양 위선암의 예후가 불량한 이유에 대해 몇 가지 가설이 제시되었다. Inagawa 등[6]은 간세포양 위선암이 AFP와 더불어 알파-1 항트립신 및 알파-1 항카모트립신을 분비하는

것을 보고하였다. 이 물질이 면역 억제 작용을 하며 단백분 해효소 억제를 통해 주위 조직으로의 침투성이 높아지고 이에 따라 정맥 침범이 많으며 또한 간 전이가 흔한 것으로 생각된다. 본 증례에서도 간문맥의 종양 혈전을 동반하고 있었다. 또한 치료적 절제술이 불가능한 경우 더욱 불량한데 이 경우 일반적인 위선암의 생존 중앙값인 9.3-10.5개월인 것에 비해[3] 간세포양 위선암의 생존 중앙값은 2.7-8.0개월에 불과하다[4,7]. 수술이 불가능한 경우 항암 치료가 주된 치료지만 아직까지 만족할 만한 치료 효과를 보인 예가 없어 일반적인 위선암의 항암화학요법에 기반하여 치료하고 있다. 5-fluorouracil, cisplatin 병용요법과 capecitabine, cisplatin 병용요법을 주로 사용하며 이외에도 S-1 단독 또는 paclitaxel, cisplatin 병용요법 항암화학요법을 시행한다[4]. 하지만 현재 효과적인 항암화학요법이 정리되지 않아 치료하는데 어려움을 겪고 있다. 국내에서는 수술 후 1년만에 재발한 증례가 있었고[8], Baek 등[7]에 의하면 항암화학요법에 부분반응 이상을 보인 경우가 8.3%에 불과한데 국내 일반적인 위선암의 부분반응률 32-46%에 비해 매우 불량하다[3]. 외국 보고에서도 마찬가지로 불량한 예후를 확인할 수 있다. Lin 등[4]이 보고한 바에 따르면 87.1%의 환자가 진단 당시 림프절 전이나 원격전이를 동반하고 있었으며, 5-fluorouracil 기반의 항암화학요법을 시행했지만 중앙 생존 기간은 7.2에 불과했다. Su 등[9]이 시행한 메타분석에서는 생존 자료가 확인된 환자 125명 중 51.2%의 환자가 진단 12개월 내에 사망하였다. 현재까지 발표된 보고에는 HER2 양성을 보인 증례가 없으며 trastuzumab을 사용한 예 역시 없다. 본 증례는 간세포양 위선암에서 HER2 양성을 보인 첫 증례이다. Bang 등[10]은 진행한 일반적인 위선암에서 HER2 양성일 경우 기존 항암화학요법에 trastuzumab을 추가하는 것이 좀 더 우수한 치료 효과를 나타내는 것으로 보고하였다. 이에 본 증례에서도 trastuzumab을 사용하였고 무진행 생존을 1년 이상 유지하고 있다. 간세포양 위선암 환자 중 8.3%만이 항암화학 치료에 반응하였고 생존 중앙값이 8개월 미만, 1차 항암화학 치료의 무진행 생존 값이 5개월 미만임을 고려하면 만족할 만한 치료 경과로 판단할 수 있다. 일반적으로 간세포양 위선암은 치료 성적이 좋지 않지만 본 증례에서와 같이 HER2 면역 화학 검사를 시행하고 표적치료제인 trastuzumab을 사용함으로써 좀 더 좋은 치료 성적을 기대해 볼 수 있다.

## 요 약

간세포양 위선암은 매우 드물며 일반적인 위선암에 비해 예후가 불량하다. 진단 당시 림프절 전이 및 간 전이를 동반한 경우가 많아 초치료로 항암화학요법을 시행하는 경우가 많지만 현재까지 정립된 항암화학요법은 제시된 바 없다. 또한 문헌 보고에 따르면 그 효과가 위선암에 비해 좋지 않다. 본 증례는 국내에서 HER2 양성을 보인 간세포양 위선암의 첫 증례이다. 기존 항암화학요법에 HER2 표적치료제인 trastuzumab을 추가하여 사용하였고 현재 복부 전신화단층촬영 및 AFP 검사상 호전 소견을 보이고 있다.

**중심 단어:** 간세포양 선암; 위; 인간상피증식인자수용체2; 트라스투주맙

## REFERENCES

1. 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.
2. Ye MF, Tao F, Liu F, Sun AJ. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a report of three cases. *World J Gastroenterol* 2013;19:4437-4442.
3. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
4. Lin CY, Yeh HC, Hsu CM, Lin WR, Chiu CT. Clinicopathological features of gastric hepatoid adenocarcinoma. *Biomed J* 2015;38:65-69.
5. 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.
6. Inagawa S, Shimazaki J, Hori M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2001;4:43-52.
7. Baek SK, Han SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2011;11:56.
8. Moon JY, Kim GH, Cheong JH, Lee BE, Ryu DY, Song GA. A case of hepatic metastasis of gastric hepatoid adenocarcinoma mistaken for primary hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:262-266.
9. Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diag-

– 김종관 외 6인. HER2 양성 간세포양 위선암 –

- nosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. World J Gastroenterol 2013;19:321-327.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-697.