

개의 담낭에서 발생한 carcinoid tumor 증례 보고

우상호¹ · 고두민¹ · 천두성² · 김재훈³ · 최갑철⁴ · 오예인⁵ · 김대용^{1,*}

¹서울대학교 수의과대학 수의병리학교실, ²포스트바이오, ³제주대학교 수의과대학 수의병리학교실
⁴동물메디컬센터 W, ⁵충남대학교 수의과대학 수의내과학교실

Carcinoid tumor of gallbladder in a dog

Sang-Ho Woo¹, Du-Min Go¹, Doosung Cheon², Jae-Hoon Kim³, Gabchol Choi⁴, Ye-In Oh⁵, Dae-Yong Kim^{1,*}

¹Department of Veterinary Pathology and Research Institute for Veterinary Science, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul 08826, Korea

²POSTBIO, Inc., Guri 11906, Korea

³Department of Veterinary Pathology, Cheju National University, Jeju 63243, Korea

⁴W Animal Medical Center, Seoul 04029, Korea

⁵Department of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 34140, Korea

Abstract: A 7-year-old female mixed-breed dog was presented to a veterinary clinic for pyometra. During abdominal ultrasonography, an abnormal finding was noted in the gallbladder. A cholecystectomy was performed. Grossly, the gallbladder wall was thickened with a polypoid nodular projection into the lumen. Microscopically, the polyp consisted of a solid sheet of round to polygonal-shaped cells that formed small packets with fibrovascular septa. The neoplastic cells contained abundant cytoplasmic eosinophilic granules. Immunohistochemically, the neoplastic cells were positive to chromogranin A and neuron-specific enolase, whereas they were negative to vimentin and cytokeratin. This case was diagnosed as a primary gallbladder carcinoid tumor.

Keywords: dog, gallbladder, tumor, carcinoid, neuroendocrine.

*Corresponding author

Dae-Yong Kim
Department of Veterinary Pathology and
Research Institute for Veterinary Science,
College of Veterinary Medicine, Seoul
National University, Seoul 08826, Korea

Tel.: +82-2-880-1249
Fax: +82-2-879-2736
E-mail: daeyong@snu.ac.kr

ORCID

Sang-Ho Woo
<https://orcid.org/0000-0002-5779-8127>
Du-Min Go
<https://orcid.org/0000-0001-8924-7197>
Doosung Cheon
<https://orcid.org/0000-0003-3306-9875>
Jae-Hoon Kim
<https://orcid.org/0000-0002-4410-9126>
Gabchol Choi
<https://orcid.org/0000-0001-5878-5283>
Ye-In Oh
<https://orcid.org/0000-0001-8082-2458>
Dae-Yong Kim
<https://orcid.org/0000-0002-3168-3938>

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.
Received: December 31, 2019
Revised: May 06, 2020
Accepted: May 26, 2020

사람과 마찬가지로 동물의 경우에도 담낭에서 원발하는 종양은 드물며, 개의 경우 담낭 원발 종양의 대부분은 점막상피에서 유래하는 것으로 알려져 있다[1]. 비록 극히 드물지만 담낭에서 원발한 유암종(carcinoid tumor)의 경우 문헌 고찰을 해 본 결과 현재까지 개에서는 5건이, 고양이에서는 1건이 각각 보고되어 있다[1-5]. 본 보고는 국내에서는 아직까지 발생 보고가 없는, 개의 담낭에서 원발한 유암종에 대한 증례이다.

7년령의 암컷 잡종 개가 자궁축농증을 주증으로 내원하여 수술 전 복부 초음파와 방사선 검사를 받던 중 담낭에서 이상 소견이 관찰되었다. 전혈구검사와 혈청생화학검사상, 자궁축농증과 관련된 급성 염증을 암시하는 white blood cell(29.37 K/uL, 참고 범위: 5.2-13.9), neutrophil(25.68 K/uL, 참고 범위: 3.9-8.0), c-reactive protein(90.3 mg/L, 참고 범위: 0-10)의 두드러진 증가가 있었다. 또한 조직 손상을 암시하는 creatine phosphokinase(2,218 U/L, 참고 범위: 25-167), lactate dehydrogenase(541, 참고 범위: 65-269)의 증가가 관찰되었다. 다만 간담도계와 관련하여, alkaline phosphatase(ALP; 98 U/L, 참고 범위: 20-155), total bilirubin(0.1 mg/dL, 참고 범위: 0.1-0.7), gamma-glutamyl transpeptidase(GGT; 6 U/L, 참고 범위: 4-25) 들의 수치는 정상 범주 내에 있었고, alanine transaminase(ALT; 52 U/L, 참고 범위: 3-50)의 경우 정상 범주보다 미약하게 증가되어 있었다. Aspartate transaminase (AST; 143 U/L, 참고 범위: 10-37)의 경우 최대 참고 범위의 4배 가량 증가되어 있었다. 이 외에 담낭과 연관된 주목할 만한 임상증상은 확인되지 않았



Fig. 1. Carcinoid tumor of the gallbladder in the dog. The mass is indicated by an asterisk (*). Note the gray to tan colored polypoid mass of the gallbladder wall, occupying the lumen. Scale bar = 1 cm.

다. 담낭 절제술을 실시한 후 담낭을 절개해 본 결과, 담낭에는 내강 방향으로 폴립 양상의 돌출된, 경결감 있는 회백색조의, 직경 4 cm 가량의 종괴가 관찰되었으며, 그로 인하여 담낭벽은 다소 비후되어 있었다(Fig. 1). 담낭 내강에는 담즙 정체도 관찰되었다. 절제된 담낭 종괴의 일부는 조직학적 진단을 위하여 10% 중성 포르말린에 고정된 후 통상적인 조직 처리 과정을 거친 다음, 파라핀에 포매한 후 4 µm 두께로 절편을 만든 뒤 헤마톡실린과 에오신(H&E) 염색을 실시하였다. 또한 종양세포의 기원을 밝히기 위해서 chromogranin A, neuron specific enolase(NSE), vimentin, 그리고 pan-cytokeratin에 대한 면역조직화학 염색을 실시하였다.

병리조직학적 검사 결과 점막하조직에서 담낭 점막과의 뚜렷한 연관성은 보이지 않으며, 결합조직으로 둘러싸여 있지는 않지만 전반적으로 주변 조직과 양호한 경계를 보이는 종양성 종괴가 관찰되었다. 이로 인하여 담낭 벽은 비후되어 관찰되었다(Fig. 2A). 종괴 내부에서는 균질한 형태의 종양 세포들이 높은 세포 치밀도로 고형 양상으로 증식하고 있었으며, 일부는 얇은 섬유소성 결합조직으로 구분되어 작은 다발 모양(packet)으로 존재하고 있었다(Fig. 2A). 종양 세포들은 주로 다각형 또는 원형의 형태로 관찰되었다. 세포질은 중정도에서 풍부한 양으로 관찰되었고, 호산성의 과립 성상을 보였다. 핵은 원형에서 타원형이었으며, 거품핵 양상(vesicular nuclei)이었고, 과염색상을 보였다. 핵소체는 불분명하거나 일부 분명하게 관찰되었으며, 한 개 혹은 두 개로 관찰되었다. 세포핵부동증은 경도였으며 유사분열상은 400배

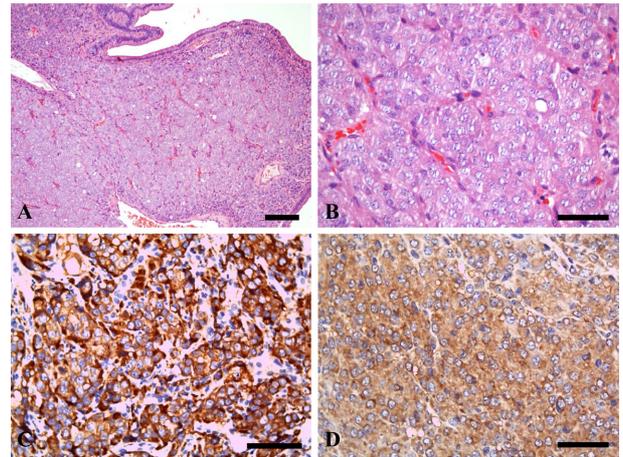


Fig. 2. Carcinoid tumor of the gallbladder in the dog. Representative photomicrographs of hematoxylin and eosin stain (A-B) and immunohistochemical stain for chromogranin A (C) and NSE (D). The neoplastic cells were arranged in a neuroendocrine packet pattern and showed diffuse positive immunoreactivities for both chromogranin A and NSE. Scale bars = 200 µm for (A) and 50 µm for (B-D). NSE, neuron specific enolase.

1시야에서 0-1 개의 빈도로 관찰되었다(Fig. 2B). 종괴 내부에서 점액(mucin)의 축적 소견은 관찰되지 않았다. 조직 검사 단면상 주변 조직으로의 침습적인 성장은 관찰되지 않았고, 검사 단면들 상에서 종양 색전(tumor emboli) 소견도 관찰되지 않았다. 위와 같은 조직학적 소견을 고려하였을 때 신경내분비세포(neuroendocrine cell) 유래 가능성이 의심되었으며, 반면 담낭 점막 상피 유래의 가능성은 다소 낮을 것으로 사료되었다. 정확한 기원 파악을 위하여 면역조직화학 염색을 실시하였으며, 종양세포들은 chromogranin A(Fig. 2C)와 NSE(Fig. 2D)에 대하여 양성반응을 보인 반면, vimentin과 pan-cytokeratin에 대해서는 음성반응을 보였다. 이를 바탕으로 종양은 담낭에서 원발한 유암종으로 사료되었다.

개의 담낭 원발 종양에는 담낭 선종(adenoma)과 선암종(adenocarcinoma)이 드물게 보고되며, 본 예와 같은 담낭에서 원발하는 유암종은 그 발생이 극히 드문 것으로 알려졌다[6]. 신경내분비종양(neuroendocrine tumor), 혹은 유암종이라 통용되는 종양은 세포질내 호산성의 과립을 함유한 종양 세포들이 이른바 ‘신경내분비다발(neuroendocrine packet)’을 형성하는 조직학적 소견과 더불어, 기능적으로는 여러 종류의 펩티드(peptide)나 아민(amine) 성분의 호르몬을 분비하는 것이 특징이다. 담낭에서 원발하는 유암종은 담관 상피에 산재된 신경내분비세포로부터 유래하는 것으로 추정된다[6]. 개의 경우 지금까지 5건의 담낭에서 원발한 유암종의 보고가 있는 것으로 사료된다[1-4].

육안적으로 담낭 선종은 대개 내강에 국한된 양상으로, 유두상 혹은 유경성(목이 있는 폴립; pedunculated)의 형태를 보이는 종괴로 관찰이 된다. 반면 담낭 선암종의 경우 종괴가 담낭 내강에 국한되지 않고, 담낭의 장막면이나 주변 간

실질로 침습하여 별도의 종괴를 형성할 수 있다[6]. 담낭 유암종의 경우 지금까지 보고된 문헌들에 따르면, 대개 담낭 내강에 무경성(목이 없는; sessile), 외향성(exophytic)의 경결감을 띄는 종괴 형태로 관찰이 되며, 종종 내강을 폐색할 수 있다[1-4].

조직학적으로 담낭 선종은 분화도가 양호한 담낭 상피가 내강 방향으로 얇은 섬유소성 줄기(fibrous stalk)에 부착되어 유두상 증식을 하는 것이 특징이며, 종종 다량의 점액을 함유할 수 있다. 선암종의 경우 종양 세포들이 샘 혹은 세관을 형성하며 증식하는데, 담낭벽과 인근 간 실질로 침습할 수 있고, 이에 따른 결합조직증식증(desmoplasia)이 관찰될 수 있다. 또한 선종과 마찬가지로 점액이 관찰될 수 있다[6]. 담낭 유암종의 경우 종양 세포들이 혈관화가 잘 이루어진 얇은 섬유소성 결합 조직에 의해 구분되어 소(nest), 로제트(rosette), 고형의 다발(solid cord)이나 리본(ribbon) 양상으로 배열된 이른바 '신경내분비다발(neuroendocrine packet)'을 형성하는 것이 특징이다[6].

담낭에서 원발한 유암종의 경우 담낭 선종 및 선암종과의 감별이 필요하다. 본 증례의 경우 종양 세포가 신경내분비다발을 형성하며 증식하는 점, 종괴 내에서 점액이 관찰되지 않은 점, 그리고 chromogranin A와 NSE에 대하여 양성반응을 보인 반면 pan-cytokeratin에 대해서는 음성반응을 보인 면역조직화학 염색 결과를 종합하여 담낭에서 발생한 유암종으로 사료되었으며, 선종 및 선암종의 가능성은 배제되었다. 마지막으로 본 종양이 다른 부위에서 원발하여 담낭으로 전이된 종괴일 가능성에 대한 고찰도 필요하였다. 본 증례가 부검이 아닌 생검 조직 검사에 대한 관계로, 이를 입증하는 데에는 한계가 있다. 다만 환축에 대한 신체 검사 및 방사선, 초음파 검사 상에서 담낭을 제외한 다른 부위에 원발 종괴로 사료될 만한 별도의 종괴가 확인되지 않은 점, 담낭 종괴에 대한 병리조직검사 상 종양 색전이 관찰되지 않은 점을 종합하였을 때, 본 종양은 담낭에서 원발 하였을 것으로 사료된다.

담낭 원발 종양들의 예후에 대하여, 선종은 일반적으로 내강에 국한된 양상으로 팽창성 성장을 하고, 내강을 확장시킬 수는 있으나 담즙 정체를 유발하는 경우는 드물며 술 후 예후는 양호한 것으로 알려진다[6]. 반면 선암종은 담낭 장막면이나 인근 간 실질로 침습할 수 있고, 드물지만 간을 포함한 주변 복강 장기나 림프절 및 폐로 전이가 일어날 수 있다[6]. 담낭 유암종의 경우 일반적으로 담도계 점막 상피 유래의 악성 종양과 달리 성장 속도가 빠르지 않고, 주변 복강으로나 다른 실질 장기로의 전이 증거가 없다면 절제술 이후 양호한 예후를 기대할 수 있다고 알려진다[1]. 한편, 담낭 유암종의 경우 역형성(anaplasia)이나 유사분열 빈도(mitotic index) 등 악성도를 지시하는 조직학적 등급(histological grading)과 예후와의 상관성은 낮은 것으로 알려져 있다[3]. 따라서 조직학적 소견 만을 가지고 악성도를 정확하게 예측하기 어려운 바, 본 증례에서 종양은 잠정적으로 악성 가능성이 있는 것으로 고려할 필요가 있다. 다만 본 환축의 경우

담낭 종괴에 대한 조직 관찰 시 주변으로의 침습이나 종양 색전 소견은 관찰되지 않았으며, 개복 시 육안 소견 및 신체 전반에 대한 검사에서 전이를 의심할 만한 소견들도 관찰되지 않았다.

개의 담도계 종양은 일반적으로 체중 감소, 구토 및 간 수치 증가 등과 같은 비특이적인 임상 증상들을 동반할 수 있다[2]. 기존 개 담낭 유암종 보고들의 경우 환축은 체중 감소, 빈혈, 혈도, 혈변, 복부 통증 등의 임상 증상을 나타내었으며, 모두 담즙 정체 혹은 간손상을 암시하는 혈청생화학적 수치들(ALP, ALT, AST, GGT, total bilirubin)의 전반적인 증가를 동반하였다[1-4]. 또한 사람의 담낭 유래 악성종양에서 드물지만 간혹 혈액담즙증(hemobilia)나 혈담낭(hemocholecyst) 등이 관찰될 수 있는데, 개의 경우에도 담낭 유암종에서 혈액담즙증과 혈담낭이 동반되었으며 이로 인하여 재생성 빈혈이나 혈변 등이 관찰되었다는 보고가 있다[4]. 다만 본 환축의 경우 간담도계와 관련된 ALP, total bilirubin, GGT는 정상 범주였으며 ALT는 정상 범주에 거의 근접해 있었다. 또한 초음파 및 방사선 검사 상 간의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 따라서 본 환축의 경우 담낭 종괴와 연관되어 담도계 폐색에 따른 간손상은 없었던 것으로 사료되며, 혈청검사 상 증가된 AST는 간이 아닌 다른 원인(자궁축농증 등)에 의하여 상승된 것으로 유추된다. 이와 같은 사실은 개 담낭 유암종이 직경 4 cm 가량의 종괴를 형성했음에도 불구하고, 담도계 폐색 등의 특이할 만한 합병증(complication) 없이 경과될 수도 있다는 점을 시사한다. 다만 종괴에 대한 절제술이 실시되지 않았다면, 종괴 크기 증가에 의한 임상 증상이 이후에 나타났을 가능성 또한 배제할 수 없다. 본 환축에 대해서는 종괴를 포함한 담낭 절제술 이후 6개월 가량 경과한 현재까지 주목할 만한 임상 증상은 관찰되지 않았다.

본 증례의 경우 극히 드문 것으로 알려진 개의 담낭에서 원발한 유암종에 대한 것으로, 국내에서 집중 개에서 발생한 최초의 발병 예라는 의미를 가진다. 또한 기존 보고들과는 달리, 본 증례의 경우 담낭 유암종이 뚜렷한 종괴를 형성하였음에도 불구하고 담도계 폐색 등의 합병증을 나타내지 않을 수도 있다는 점을 시사한다. 본 보고가 개 담낭 유암종에 대한 정보 확립과, 향후 개 담낭 유래의 종양성 질병에 대한 진단과 치료에 도움이 될 것으로 예상된다.

감사의 글

본 연구는 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원의 수출전략기술개발사업(317022-03-1-SB010)에 의해 지원되었습니다. 연구비 지원에 감사드립니다.

References

1. Morrell CN, Volk MV, Mankowski JL. A carcinoid tumor in the gallbladder of a dog. *Vet Pathol* 2002;39:756-758.
2. Bhandal J, Head LL, Francis DA, Foster RA, Berrington A. Use

- of color flow Doppler ultrasonography to diagnose a bleeding neuroendocrine tumor in the gallbladder of a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2009;235:1326-1329.
3. Lippo NJ, Williams JE, Brawer RS, Sobel KE. Acute hemobilia and hemocholecyst in 2 dogs with gallbladder carcinoid. *J Vet Intern Med* 2008;22:1249-1252.
 4. Biretoni F, Porciello F, Caivano D, Arcelli R, Sforza M, Antognoni M. Primary neuroendocrine carcinoma of the gallbladder in a dog. *Vet Res Commun* 2008;32 Suppl 1:S239-S242.
 5. Patnaik AK, Lieberman PH, Erlandson RA, Antonescu C. Hepatobiliary neuroendocrine carcinoma in cats: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 17 cases. *Vet Pathol* 2005;42:331-337.
 6. John SM, Christiane VL, Matti K. Tumors of the Alimentary Tract. In: Meuten DJ (ed.). *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. pp. 622-624, Wiley Blackwell, Ames, 2017.