

병합형 간세포-담관암종[†] - 8예에 대한 성장양식 분석 -

서울대학교 의과대학 병리학교실 및 암연구센터

김용일 · 이건국 · 김우호 · 유은실* · 최기영*

Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma

- Analysis of 8 cases with special reference to their growth patterns -

Yong Il Kim, M.D., Geun Kook Lee, M.D., Woo Ho Kim, M.D.

Eun Sil Yu, M.D. and Ghee Young Choe, M.D.

Department of Pathology and Cancer Research Center, Seoul National University

College of Medicine, Seoul, Korea

Eight caes of combine hepatocellular-cholangiocarcinoma(HCC-CC) of the liver were analysed along with their growth patterns and histologic subtypes to draw a possible implication in understanding of their histogenesis. The relative incidence of combined HCC-CC among the surgically resected primary carcinomas of the liver(485 cases) was 1.6%. The combination patterns varied and were classified as follows; the multinodular tumor, each consisting of HCC or CC element(type 1) was found in 1 case, the single tumor mass with two distinct compartments of HCC and CC(type 2) in 3, and the single tumor with random mixture of two elements (type 3) comprised the remaining 4 cases. Of the 7 cases of single tumor mass(type 2 and 3) HCC and CC comprised the major component in 5 and 2 cases, respectively. The histologic features of both HCC and CC elements were not different from those of isolated HCC and CC, except for two of CC element in type 3 which disclosed the intermediate differentiation or so-called cholangiolocellular carcinoma in part. We conclude that there is no significant difference in the relative incidence of combined HCC-CC among primary carcinomas of the liver and their subtypes compared to that in other countries, regardless of high incidence of both HCC and CC in Korea. Also, wo discussed a possible histogenesis along a hypothesis that some of the combined HCC-CC be the consequence of interposition of different cell type from a new subclone into the growth of an initial single cell type of primary carcinoma of the liver. (**Korean J Pathol 1992; 26: 229~241**)

Key Wored: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, Hepatocellular carcinoma, Cholangiocarcinoma, Liver

접 수: 1991년 12월 27일, 게재승인: 1992년 1월 27일
주 소: 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일

[†]본 연구에 소요된 경비의 일부는 1991년도 서울대학교 병원 특진연구비 및 일본 문부성 해외공동암연구 조성비에 의하여 지원되었음.

*울산대학교 의과대학 병리학교실

서 론

병합형 간세포-담관암종(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: 이하 병합형 암종이라 약칭함)이란 동일 간내에서 간세포암종(hepatocellular

carcinoma; HCC) 및 담관암종(cholangiocarcinoma; CC) 각각의 뚜렷한 병리학적 특징을 보이는 종양성분이 병존하는 원발성 간암종으로서, 유동성 간질 구조나 담즙 생산 등 HCC로서의 고유 조직상과, 선관 형성이나 점액분비 등 CC의 특징이 공존하는 경우를 지칭한다¹⁻³⁾. 이 유형은 1903년 Wells⁴⁾에 의하여 처음으로 기술되었으며 그 빈도는 보고자에 따라 차이가 있지만 원발성 간암종의 약 5%이하로 알려져 있다⁵⁾. 한 때 이 유형은 HCC의 위선형(偽腺型; pseudo-glandular type)과 동일한 것으로 해석하려는 경향도 있었지만, 오늘날 원발성 간암종의 독립된 유형으로서 그 존재가 인정되고 있다^{2,3,6,7)}. 또한 이 암종에 대한 명칭도 다양하여 동일 간 내에서 HCC와 CC성분이 별개의 종괴를 구성하는 병합형 암종과 동일 종괴내에서 이들 두 성분이 섞여 있는 혼합형(mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma)을 구분하여 사용하기도 하였다. 그러나 혼합형이라는 명칭은 간세포암종과 간엽성 성분이 혼합된 종양(예: 악성 혼합성 간종양)과의 혼선을 유발할 가능성이 있어서 병합형 암종이라는 명칭이 권장되고 있다⁸⁾.

병합형 암종의 육안적 및 조직학적 특성과 조직기원에 대해서는 그 동안 매우 제한된 범위 내에서만 산발적으로 검토가 되어 있을 뿐이며, 특히 HCC 및 CC 각각의 발생율이 높은 우리나라에서 이 유형의 발생 현황이나 종양 발생기전에 어떤 특정한 양상이 있는지는 매우 궁금한 일이나 전혀 알려져 있지 않다. 저자들은 8예의 병합형 간암종의 육안적 및 조직학적 특성을 개관하고 이들의 성장양식에 따라 구분한 후 각각의 가능한 발생기전을 검토코자 하였다.

재료 및 방법

1980년 1월부터 1991년 6월까지 11.5년의 기간중 서울대학교병원에서 외과적으로 절제된 총 485예의 원발성 간암종중 병합형 암종으로 진단된 8예를 본 검색의 대상으로 하였다. 모든 간 절제예에 대해서는 수술 즉시 10% 중성 formalin 용액에 고정한 후 5 mm 간격으로 연속 절편을 내어 육안적 검색을 시행하였으며 종괴를 포함한 가장 대표적인 1면을 골라서 조직구축학적 방법에 따라 paraffin 포매과정을 거쳐 표본을 제작한 후 도식화하였다. 병합형 암종의

근거가 확인된 증례에 대해서는 별도로 5편 이상의 종양 조직편을 추가로 채취하였다. 각 절편은 5 μm 두께로 박절한 후 hematoxylin-eosin염색을 시행하였으며 필요에 따라 Masson's trichrome, Alcian blue-PAS, mucicarmine, 및 orcein염색을 추가하였다. 면역조직화학적 검사를 위해서는 각 증례마다 대표적인 paraffin 포매 표본 두개 썩을 선택하여 avidin biotin-peroxidase 방법으로 시판되고 있는 α-fetoprotein(AFP), carcinoembryonic antigen(CEA) 및 cytokeratin(DAKO, California, USA)에 대한 검색을 시행하였다.

원발성 간암종에 대한 조직학적 분류는 세계보건기구의 분류를 따랐으며²⁾, 육안적 분류는 Eggel의 분류⁹⁾를 바탕으로 한 일본 간암연구회 분류¹⁰⁾를 준용하였다. 병합형 암종에 대해서는 두가지 암종의 병합 형태에 따라 세가지로 구분하였다¹¹⁾. 즉 제 1형은 HCC와 CC가 서로 분리된 종괴로 존재하는 경우(다절절형)이고, 제 2형은 두 암종이 서로 다른 구획으로 되어 있으나 한 종괴내에서 서로 인접(밀착)해 있는 경우이며, 제 3형은 두 암종 성분이 동일 종괴내에서 서로 혼재해 있는 경우로 하였다. 모든 증례에 대해서는 병목지를 검토하여 환자의 임상상 및 주요 검사소견을 참조하였다.

결 과

1. 임상소견 요약

병합형 암종은 동 기간중 외과적으로 절제(간엽 및 분절 절제술) 되고 병리학적으로 검색된 원발성 간암종 485예중 8예(1.6%)이었다(Table 1). 검색 당시의 연령은 30대가 2예, 40대가 1예, 50대가 4예, 60대가 1예이었고 남녀비는 7:1이었다. 6예(75%)에서는 혈청내 B형 간염 표면항원(HBsAg)이 양성이었으며 나머지 2예중 1예(증례 7)는 anti-HBs만 양성이었다. AFP는 2예를 제외하고는 200 ng/ml이상으로 증가되어 있었다(Table 2). 모든 증례에서 혈중 calcium의 증가는 없었다.

2. 병리학적 소견

이들 증례의 육안적 및 현미경적인 소견을 요약하면 Table 3과 같다. 병합형 암종을 Allen등의 분류¹¹⁾에

따라 3군으로 나누어 조사한 바, 제 1 형이 1예, 제 2 형이 3예, 제 3 형이 4예로서 7예에서 이른바 혼합형의 특성을 보였다. 제 1 형인 경우(증례 1)는 서로 분리된 비슷한 크기의 다결절성 종괴를 형성하였고 그 크기는 7×4 cm(HCC) 및 6.5×4.0 cm(CC)이었다. 단일 종괴로 된 7예는 모두 단결절성이거나 결절 주변으로의 종양성 침범(단결절-주위 파급형)을 보였으며 그 최대 장경은 1.5~7 cm이었다(Fig. 1). 완전 피막형 증례는 없었다.

조직학적으로 제 1 형에 속하였던 예(증례 1)에서는 HCC와 CC가 별개의 종괴를 이루고 있었고 혼합된 부위는 없었다(Fig. 2). 나머지 7예중 5예에서는

HCC가, 그리고 2예에서는 CC가 주성분이었다(Table 4). 조직학적으로 HCC부분의 주된 성분은 상술한 육안적 성장 양식에 관계없이 대개 주형(trabecular type)이었고 전형적인 주형 간세포삭을 보였으나(Fig. 2a), 충실형 및 경결형이 주된 종괴를 이루는 예가 각각 1예씩이었다. 주형에서는 정상 간세포보다 작고 다각형인 Edmondson-Steiner등급 II-III(중등도 분화군)의 세포들이 말집하여 2~6층 두께의 주형 구조를 보였으며 정상간의 유동을 담은 맥관성 간질로 둘러 싸여 있었다. 이들의 세포핵들은 원형 또는 난원형이며 과염색성이었고 한개 또는 그 이상의 호산성 핵소체를 가지고 있었다. 세포질은 호산성이고 풍부하며 과립성이었다. 3예에서는 선방(위선형)구조가 주형 부위와 섞여 있었으며, 특히 증례 2예에서는 내

Table 1. Histologic types of the 485 surgically resected primary carcinomas of the liver (1980. 1~1991. 6)

Type	No. of cases	Percent
HCC	416	85.8
CC	50	10.3
HCC-CC	8	1.6
HB	11	2.3
Total	485	100.0

HCC: Hepatocellular carcinoma

CC: Cholangiocarcinoma

HCC-CC: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma

HB: Hepatoblastoma

Table 3. Growth patterns and histologic subtypes of 8 combined hepatocellular-cholangiocarcinomas

Type	Definition	No. of cases
I	HCC and CC elements present in two separate masses	1
II	HCC and CC compartments closely apposed each other but are present in one mass	3
III	Randon mixture of HCC and CC elements in one mass	4

Table 2. Laboratory data of 8 cases of combined hepatocellular-cholangiocarcinomas

Case	Age	Sex	Serum HBsAg	AFP ⁺	<i>C. sinensis</i> *
1	33	M	+	+	+
2	35	M	+	+	-
3	59	F	+	+/-**	-
4	59	F	-	-	-
5	50	M	+	+	-
6	52	M	+	+	+
7	56	M	-	-	-
8	60	M	-	+	-

+: Serum level of alpha-fetoprotein above 200 ng/ml.

*: *C. sinensis* eggs in stool/liver tissue.

** : 84 ng/ml.

강안에 담즙전을 함유한 위선상 구조가 집괴성으로 보였다. 종례 5에서는 HCC의 일부가 지방함유 또는 당원 축적에 의한 투명상의 세포질을 가진 부위로 대체되어 있었으며 이들은 대개 소엽상으로 분포하였다. 부위에 따라서는 소수의 다핵성 거대세포 부위를 보이

기도 하였으며 방추세포형 부위는 1예에서만 부분적으로 관찰되었다. 면역조직화학적으로 8예중 6예는 HCC 부위에서 AFP에 강양성 반응을 보였고, CC부위는 전 영역에서 음성이었다.

CC부위는 모두 말초형이었고 정도 내지 중등도 이상의 간질반응을 동반하는 관상 선암종이었으며 전 예에서 선관 내강내에 alcian blue 또는 PAS 양성인 점액성 분비물의 저류 및 세포질내 PAS-양성 점액과립을 증명할 수 있었다(Fig. 2b). 이들 선관 배열세포들은 비교적 작은 원형 혹은 난원형의 과염색성 핵과 호산성이고 비과립성인 세포질을 가지고 있었으며 점액성 과립 또는 소공포를 관찰할 수 있었다. 1예에서 시행된 전자현미경 검사에서 선관배열세포는 원주형이었고 잘 발달된 긴 미세융모가 내면 세포질을 따라 관찰되었으며 소수의 점액과립이 보였다(Fig. 3). 고형 부위는 극히 일부에서만 섞여 있었다. 배세포(goblet cells)나 Paneth세포를 포함하는 장형 화생성 상피는 관찰되지 않았다.

제 2 형 병합의 경우 HCC 및 CC부위가 두꺼운 격벽에 의하여 구분되어 있었고 이들간의 조직이행상은 전혀 관찰되지 않았다(Fig. 4).

제 3 형의 병합양성은 두가지 형태로 관찰되었다. 즉 한개의 종괴내에서도 얇은 격벽에 의하여 두 성분이 잘 구분되면서도 손가락 끼듯이 섞인 군(Fig. 5, 6)과

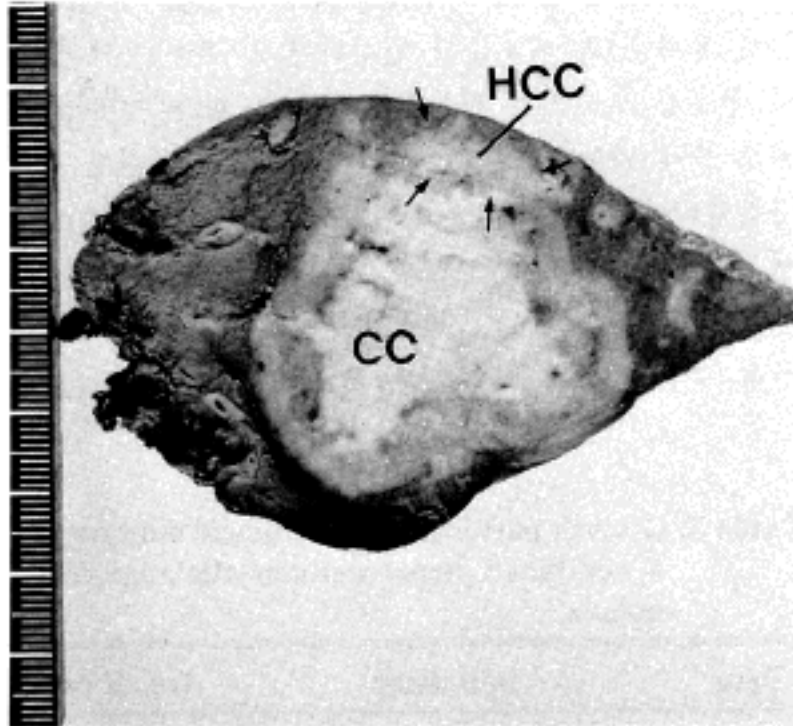


Fig. 1. The resected specimen(type 2). The mass with central necrosis is made of cholangiocarcinoma(CC). Closely apposed to the mass is a small nodule of hepatocellular carcinoma(HCC, small arrows).

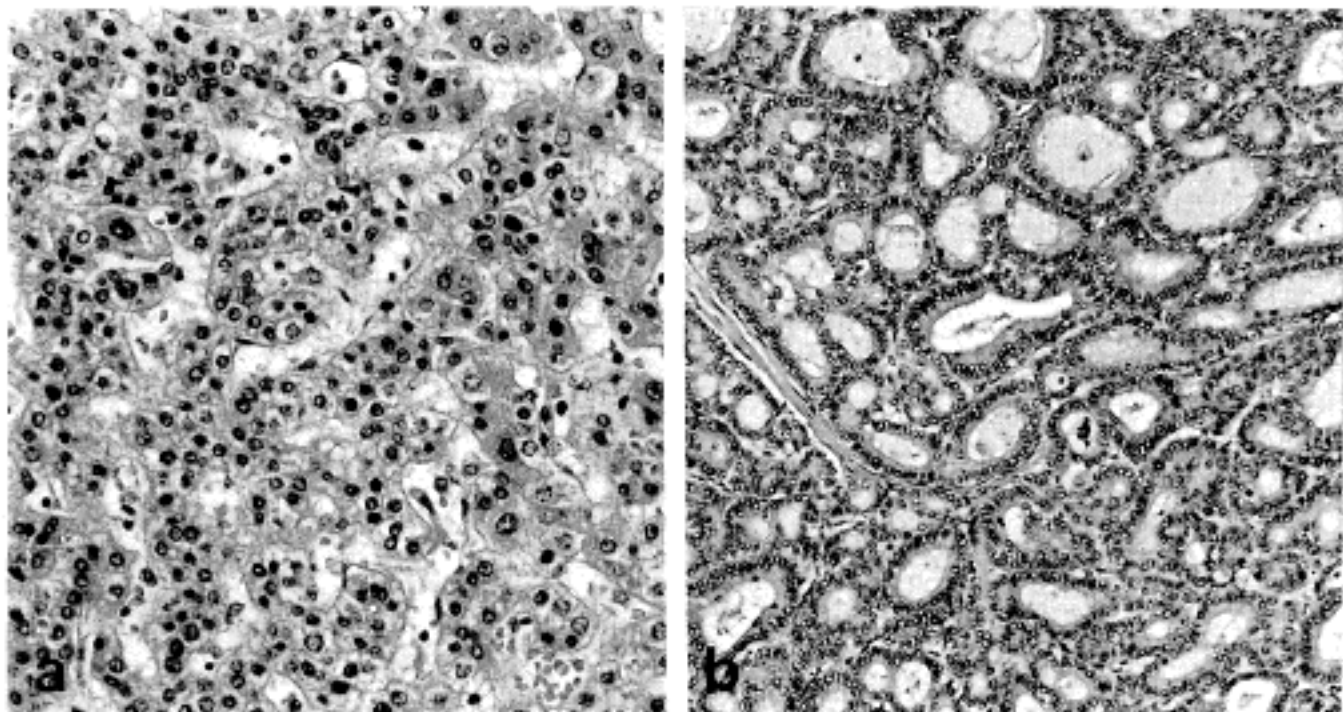


Fig. 2. Photomicrograph of type 1 combined HCC-CC. a: hepatocellular carcinoma, trabecular type. b: cholangiocarcinoma, ductal type.

Table 4. Pathologic summary of 8 cases of combined hepatocellular-cholangiocarcinomas

Case No.	Type	Tumor size	Histologic type		Dominant element	Cirrhosis	Biliary change	Mucin	
			HCC	CC				Lumen	Cytopl
1	I	7×4(HCC) 6.5×4.0(CC)	Trab/Acinar Class Gr II-III	Ductal	HCC-CC	MN	Aden H	+	+
2	II	5×4	Trab/Acinar Class Gr II	Ductal	HCC	Biliary	-	+	+
3	II	2.3×2.2	Solid/Trab Class Gr II-III	Ductal/ interm	HCC	MN	-	+	+
4	II	1.5×1.3	Solid Class Gr III-IV	Ductal	HCC	MN	-	+	+
5	III	2×2	Trab Clear GR II-III	Ductal	HCC	MN	-	+	+
6	III	5×4.8	Trab Class Gr II	Ductal	CC	-	Aden H*	-	+
7	III	7×5	Trab Class Gr II	Ductal	CC	-	-	-	+
8	III	3.5×2.7	Trab/acinar Class Gr II	Cholangiolar	HCC	MN	-	-	+

Trab: trabecular type

Class: classical group

Gr: grade of differentiation

MN: macronodular cirrhosis

Aden H: Adenomatous hyperplasia

Cytopl: cytoplasm

* Case 6 showed two microscopic foci of atypical adenomatous hyperplasia for septal bile ducts by *C. sinensis* infection.

두 성분이 서로 인접하면서 이행하는 군(Fig. 7, 8)으로 나눌 수 있었다. 증례 8에서는 CC의 상당부분이 소위 세담관암종(cholangiolocellular carcinoma)과 구별되지 않는 선관구조로 되어 있었고 넓고 성근 섬유성 간질로 둘러 쌓여 있었다. 증례 4에서는 선관구조 이외에 종양면적의 약 1/4에서 간세포-담관세포 중간형의 작은 세포 집단이나 2~3층 두께의 세포사

type) 이들의 세포질은 적고 핵은 원형이면서 과염색이었다(Fig. 9a, b) 이들의 주변부에서는 간혹 내강을 만들기도 하였다. CEA 및 cytokeratin에 대한 면역조직화학적 검사에서 8에 모두가 세포질의 강한 양성 염색을 보였고, 증례 4, 8에서는 세담관암종 내지 중간형의 일부가 양성반응을 보이고 있었다. 소위 경화성 간암종(sclerosing carcinoma of the liver)을 닮으면서도 세포분화가 낮은 부위(Fig. 9c)도 섞여 있

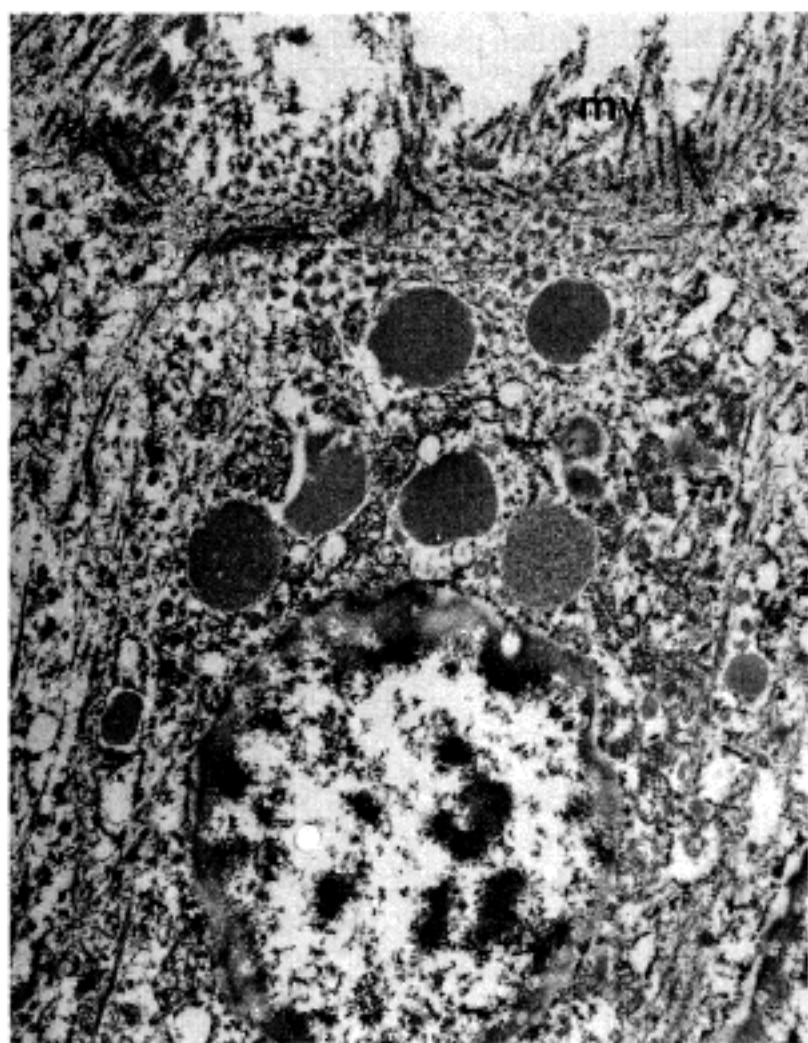


Fig. 3. Ultramicrograph of cholangiocarcinoma cells: notice intracytoplasmic mucigenic granules and well-formed microvilli(mv) along the apical surface. Uranyl acetate-lead citrate.

었다.

주위 간 실질은 5예에서 대결절성 간경변증을 동반하였고 경도 내지 중등도의 만성 간염성 활동도를 보였으며, 1예(증례 2)에서는 HCC의 담관내 침범에 의한 속발성 담관성 간경변증을 동반하였다. 또한 8예에서는 경변증성 소결절내에 간세포 이형성증(liver cell dysplasia)이 혼재하였고 간유리세포(ground glass cells) 및 Mallory소체 등이 흔히 관찰되었다. 2예(증례 1과 6)에서는 *Clonorchis sinensis*(*C. sinensis*) 감염에 의한 삼차 분지의 심한 선종성 담관 증식을 보였고 배열세포의 부분적인 이형성을 동반하였으며 그 중 1예에서는 CC로의 이행상을 증명할 수 있었다(Fig. 10a, b). 이 부위 역시 CEA와 cyto-keratin에 강한 염색상을 보였다.

고 찰

원발성 상피성 간암종의 독립된 유형으로서의 병합형 암종의 발생은 상당히 오래전부터 인지되어 왔으나, HCC와 CC성분의 병합 양상이 증례에 따라 다르기 때문에 적잖은 혼란을 유발하였다. 1945년 Allen과 Lisa¹⁾는 5예의 병합형 암종 증례를 보고함과 아울러 11예의 문헌고찰을 통하여 처음으로 이들을 세가

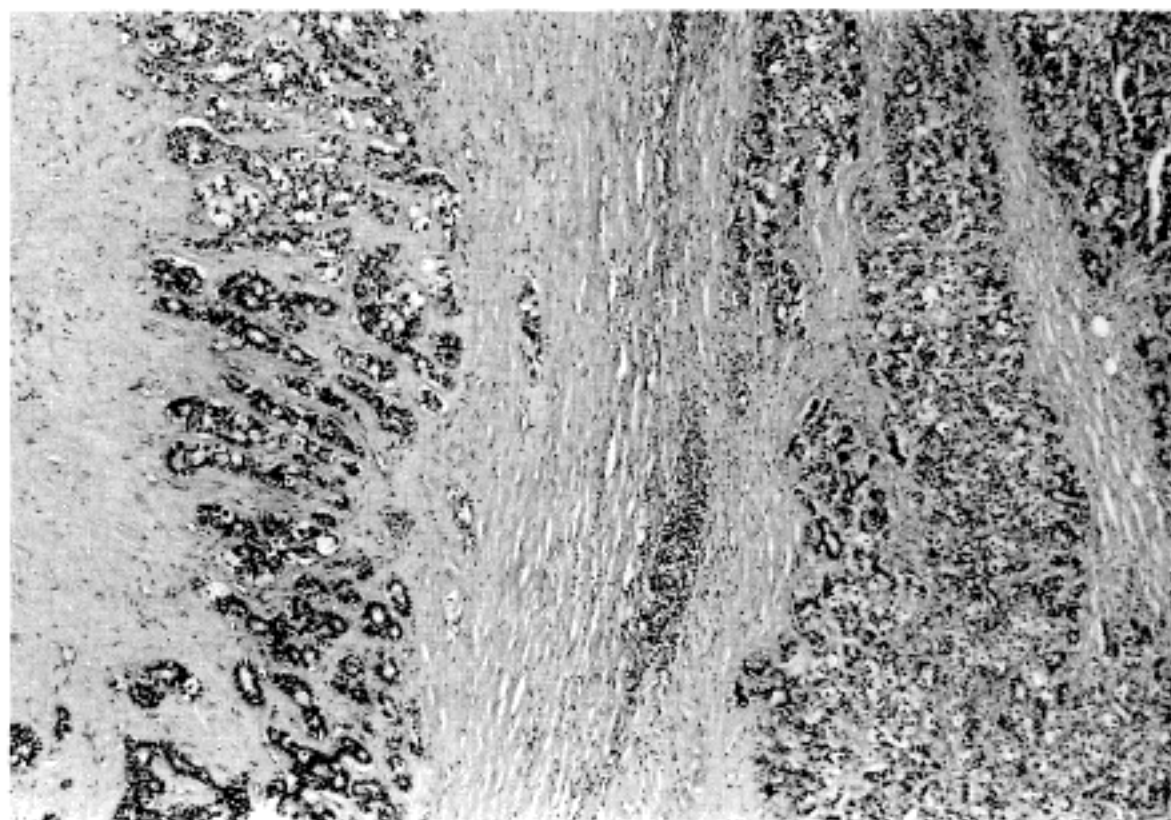


Fig. 4. Type 2 combined HCC-CC. A large cholangiocarcinoma with central necrosis(left) is separated from hepatocellular carcinoma(right) by a thick intervening fibrous septum.

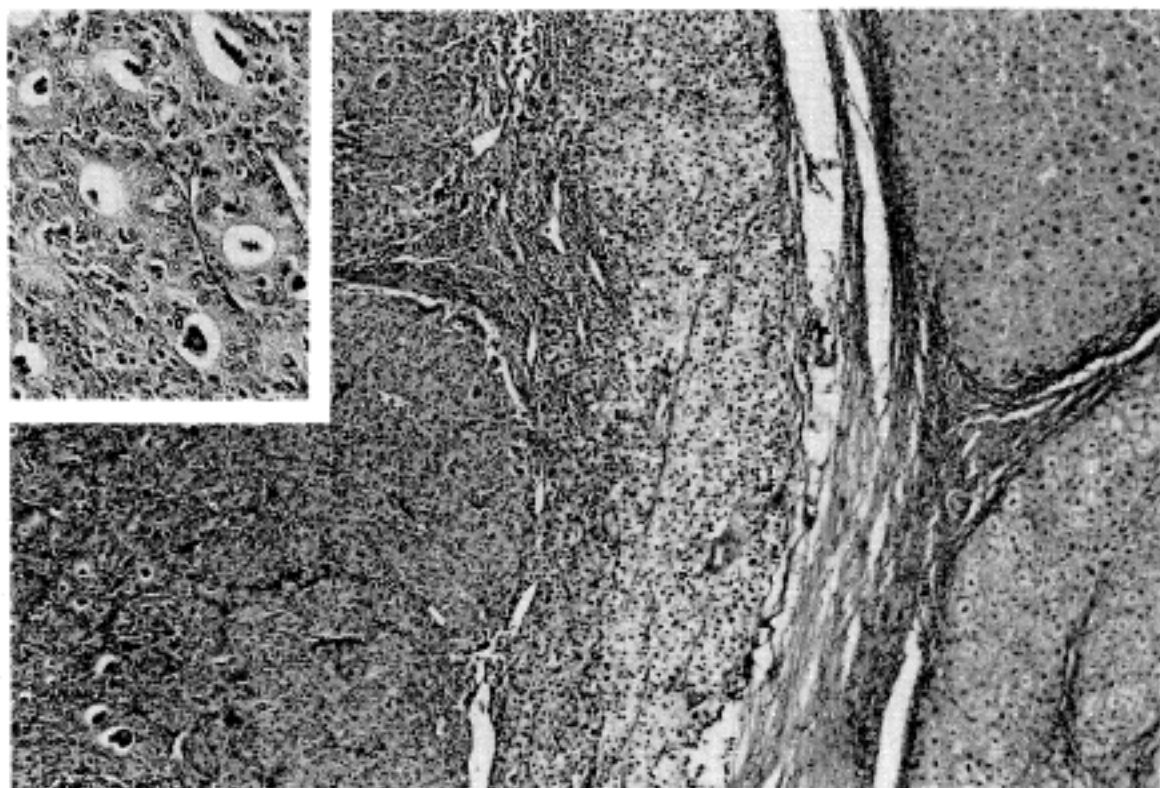


Fig. 5. Type 3 combined HCC-CC. A solid, poorly differentiated cholangiocarcinoma with partial ductal differentiation (left half) is surrounded in part by a narrow rim of hepatocellular carcinoma, clear cell group(HCC). A thin fibrous septation is present between two components. Outside the capsule is macronodular cirrhosis with liver cell dysplasia (right). Inset: Higher magnification of ductal cholangiocarcinoma.

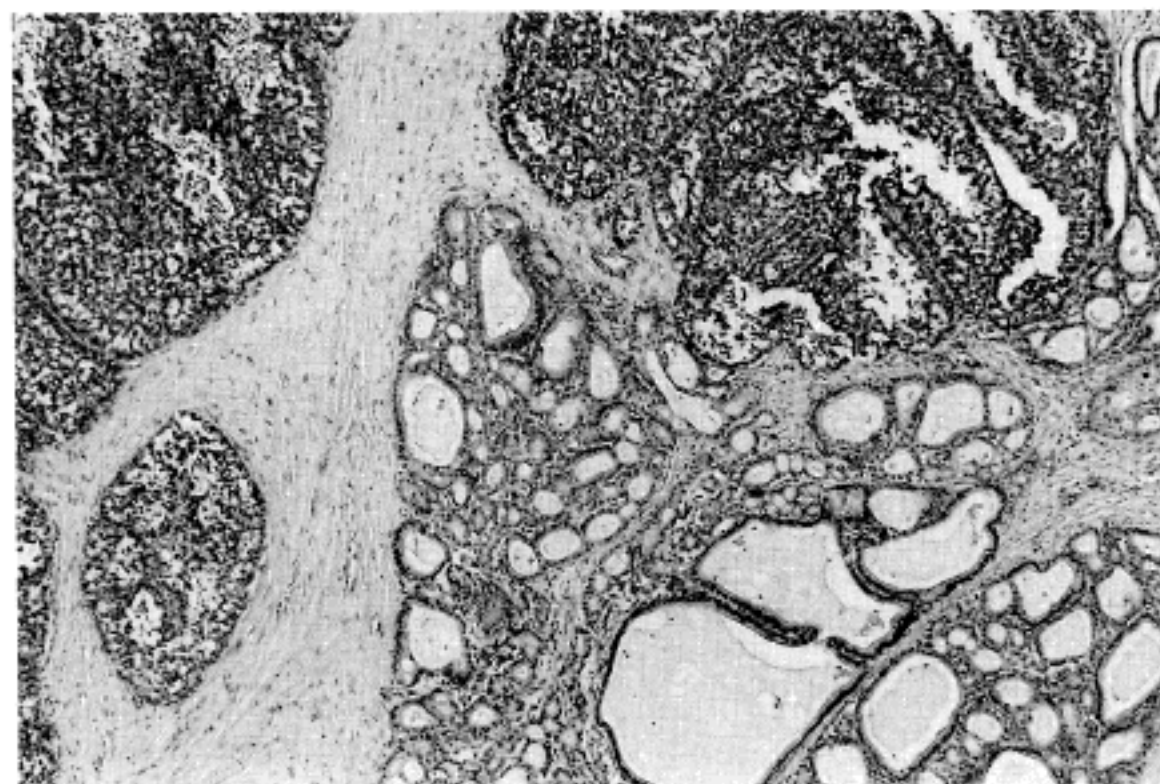


Fig. 6. Another type 3 combined HCC-CC. Anaplastic hepatocellular carcinoma is closely apposed to ductal cholangiocarcinoma. Both thick and thin fibrous septa divide the tumor into two components.

지 유형으로 구분하였다. 즉 ① 동일 간내에서 HCC와 CC가 서로 분리된 종괴로 존재하는 경우, ② 두개의 상이한 종양조직이 서로 근접해 있으나 한개의 종괴로 존재하는 경우, ③ 한개의 종괴내에서 두 암종의 조직상이 서로 섞여 있는 경우로 분류하였다. 그러나 Popper와 Schaffner¹¹⁾는 대부분의 원발성 간암종을 자세히 관찰하면 HCC 및 CC의 성분을 모두 가지고 있다고 하였으며, Edmondson¹²⁾은 대부분의 CC의 성분들이 간세포와 매우 유사한 세포들로 이루어져

있어서 병합형 암종이란 실제로 HCC의 한 유형에 불과하다고 주장하였다. Anthony¹³⁾ 역시 원발성 간암종을 분류하면서 혼합형 암종을 제외하여야 한다고 주장한 바 있다. 그러나 1985년 Edmondson과 Peters¹⁴⁾는 병합형-혼합형군은 원발성 간암종의 4.7%를 차지한다고 보고하면서 HCC의 한 유형이라고 하였던 종전의 의견을 번복하고 있다. 1985년 Goodman등³⁾은 24예의 병합형 암종의 조직학적 및 면역조직화학적 특성을 기술하면서, 제 1형: 충돌암(colli-

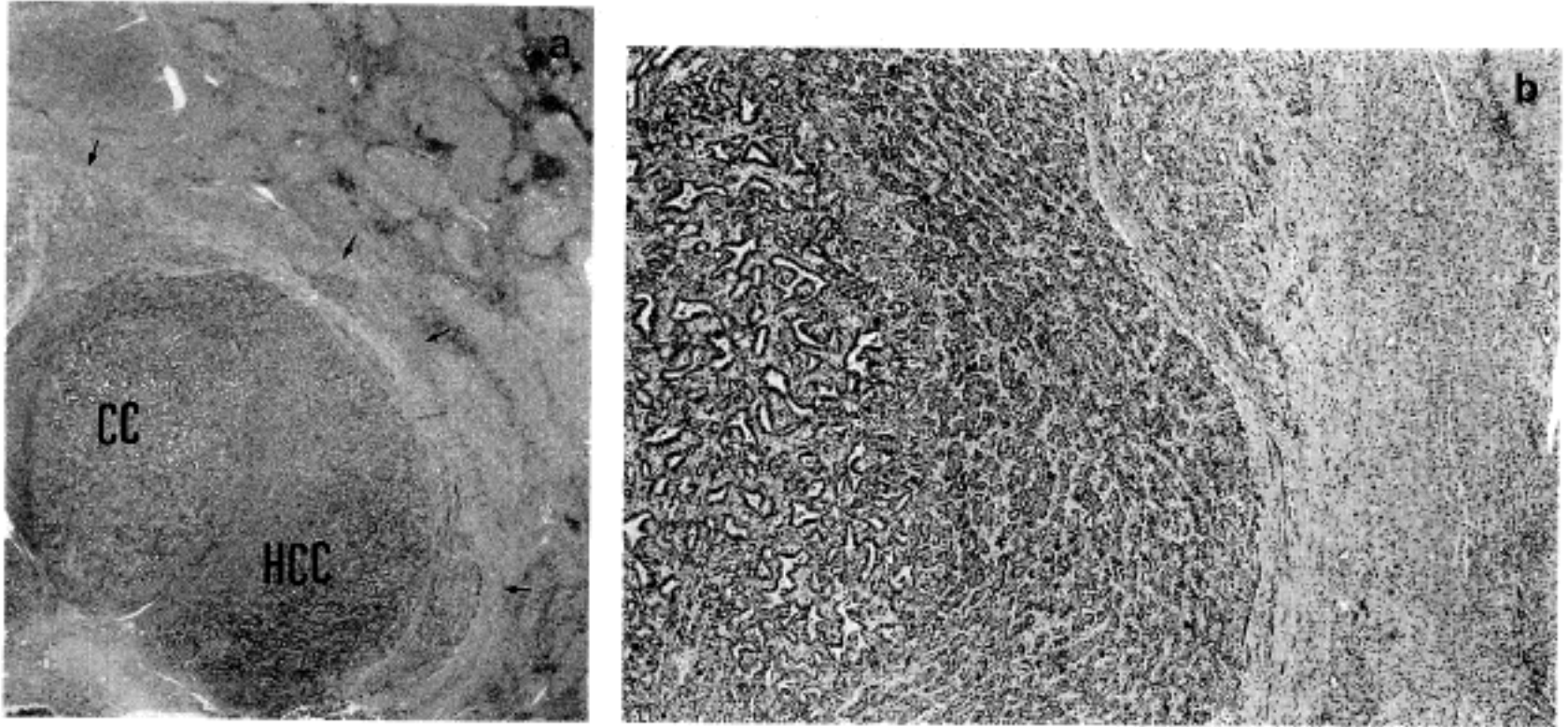


Fig. 7. A small cholangiocarcinoma area(CC) develops in a form of "nodule in nodule" within a portion of single nodular hepatocellular carcinoma with perinodular extension(HCC). The adjacent hepatic parenchyma shows active macronodular cirrhosis. b. Higher power view of 7a, illustrating a central ductal cholangiocarcinomatous differentiation within microtrabecular hepatocellular carcinoma.

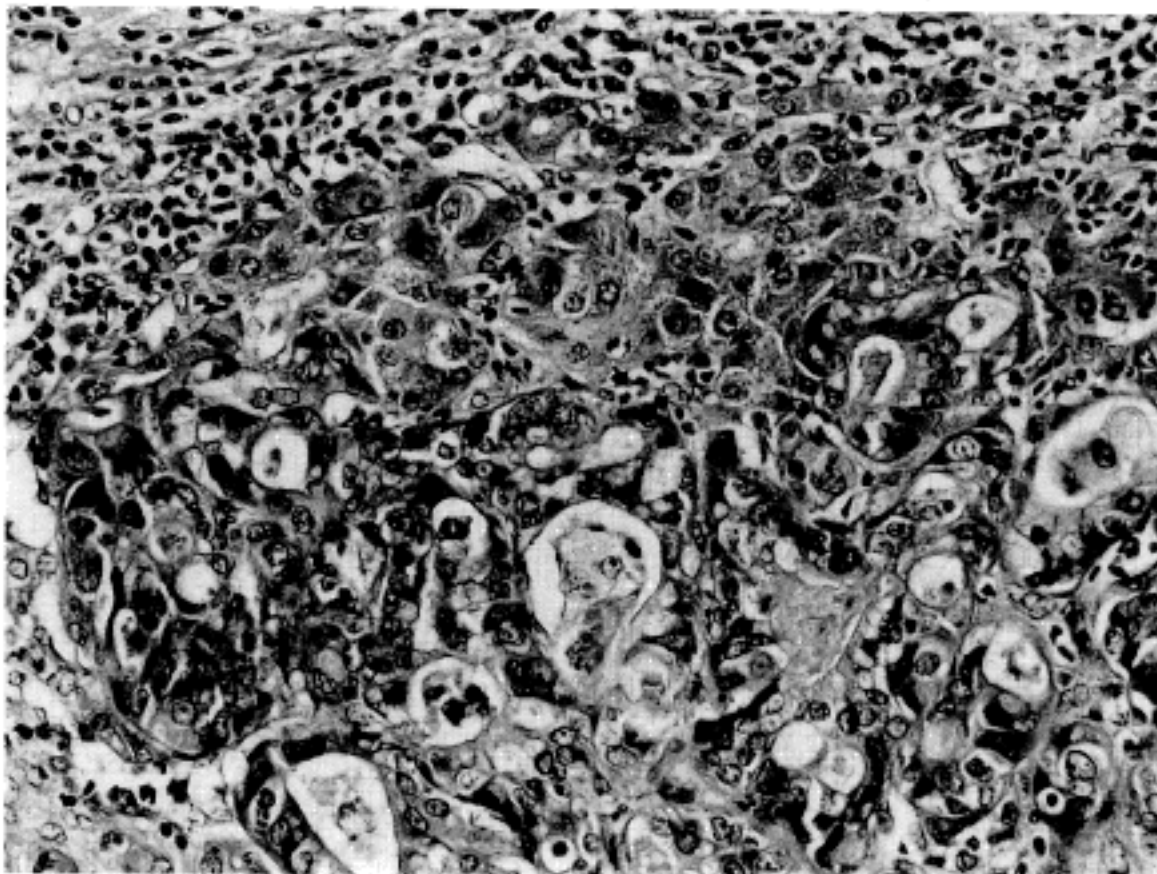


Fig. 8. A small portion of hepatocellular carcinomatous differentiation(upper one third) is admixed with ductal cholangiocarcinoma(lower half) within a same tumor mass (type 3).

sion tumors), 제 2 형: 이행암(transitional tumors), 제 3 형: 섬유-판상암(fibrolamellar tumors)으로 소분류하고 병합형 암종의 존재를 확인하였으나

제 3 형과 같은 생물학적 성상이 다른 이질성 종양을 이에 포함시킴으로써 분류의 타당성을 상실하고 있다. 그러나 HCC와 CC가 혼재해 있을 때 이들의 일부 광

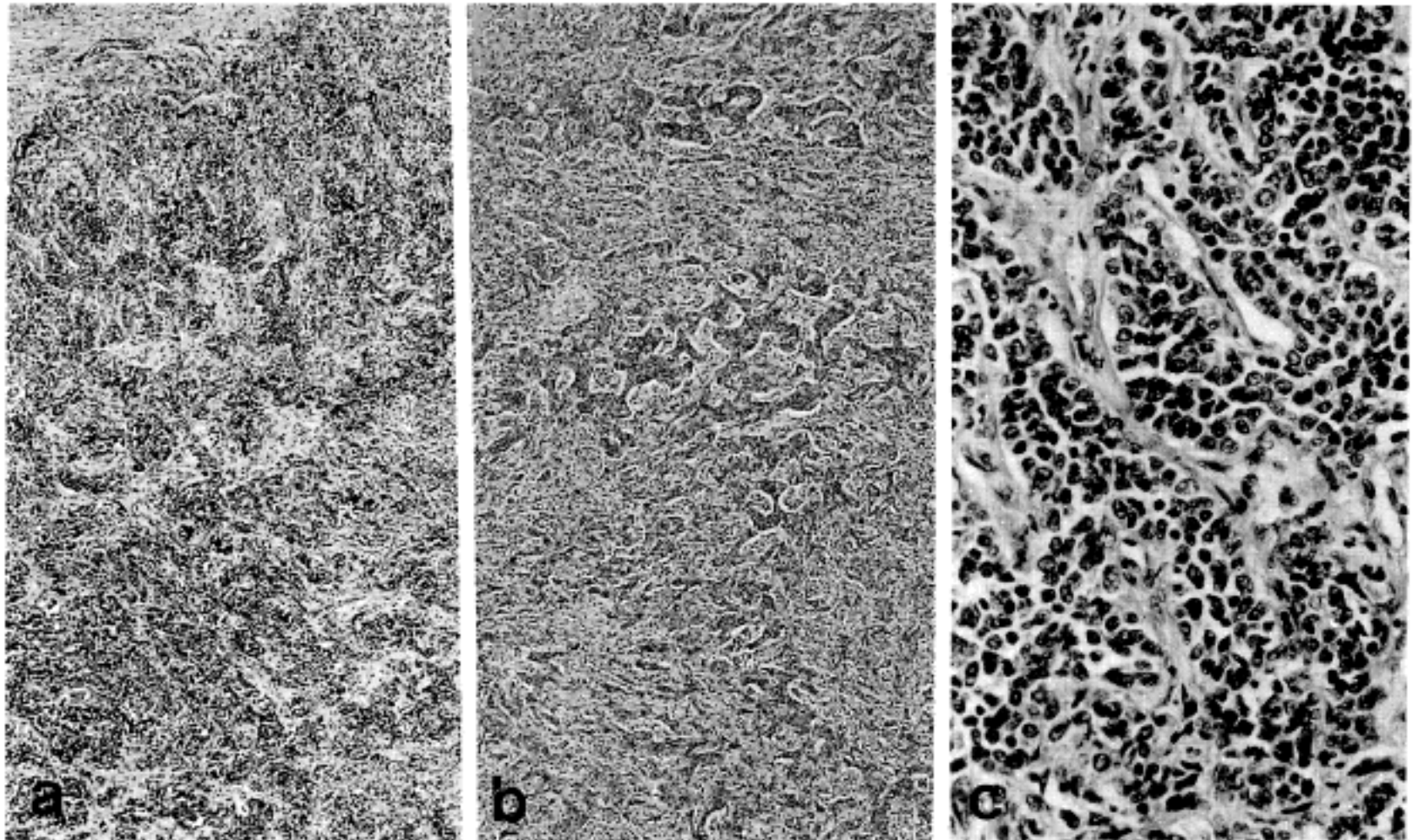


Fig. 9. Intermediate cell types of type 3 combined form within hepatocellular carcinoma. a A portion of small cell carcinoma of cholangiolocellular/intermediate variant with desmoplastic stromal reaction. b. Another area of the same tumor resembling so-called sclerosing hepatic carcinoma. Tumor cell nests are composed of 2~3 cell thick cords which are surrounded by inflamed fibrous stroma. c. Higher power view of undifferentiated small cell carcinoma area.

Table 5. Reported incidence of combined hepatocellular-cholangiocarcinomas in literature

Authors	Year	No. of PLCA	HCC-CC	Percent
Allen ¹⁾	1949			14.3
Peters ⁶⁾	1976			4.0
JLCSG ¹⁰⁾	1968-83	8,564	122	1.4
Nakahara ¹⁸⁾	1966			2.5
Ikikusa ¹⁹⁾	1988		9	2.2
Kim et al ²⁰⁾	1980	302	4	1.3
Kojiro ⁵⁾	1987	393	10	2.5
Present study	1980-91	485	8	1.6

PLCA: Primary liver carcinoma

JLCSG: Japanese Liver Cancer Study Group

HCC-CC: Hepatocellular-Cholangiocarcinoma

학현미경적 소견만으로 각각의 고유 조직상을 대변하기 어려운 때가 있다. 즉 HCC중 일부 산방(위선)형은 선관형 CC와의 감별이 용이하지 않으며 CC는 경

화성 간암종과의 유사성 때문에 면역조직화학적 또는 전자현미경적 검색을 적용하여 확인할 필요가 있다.

이상의 성장양식과 조직학적 및 면역조직화학적 특

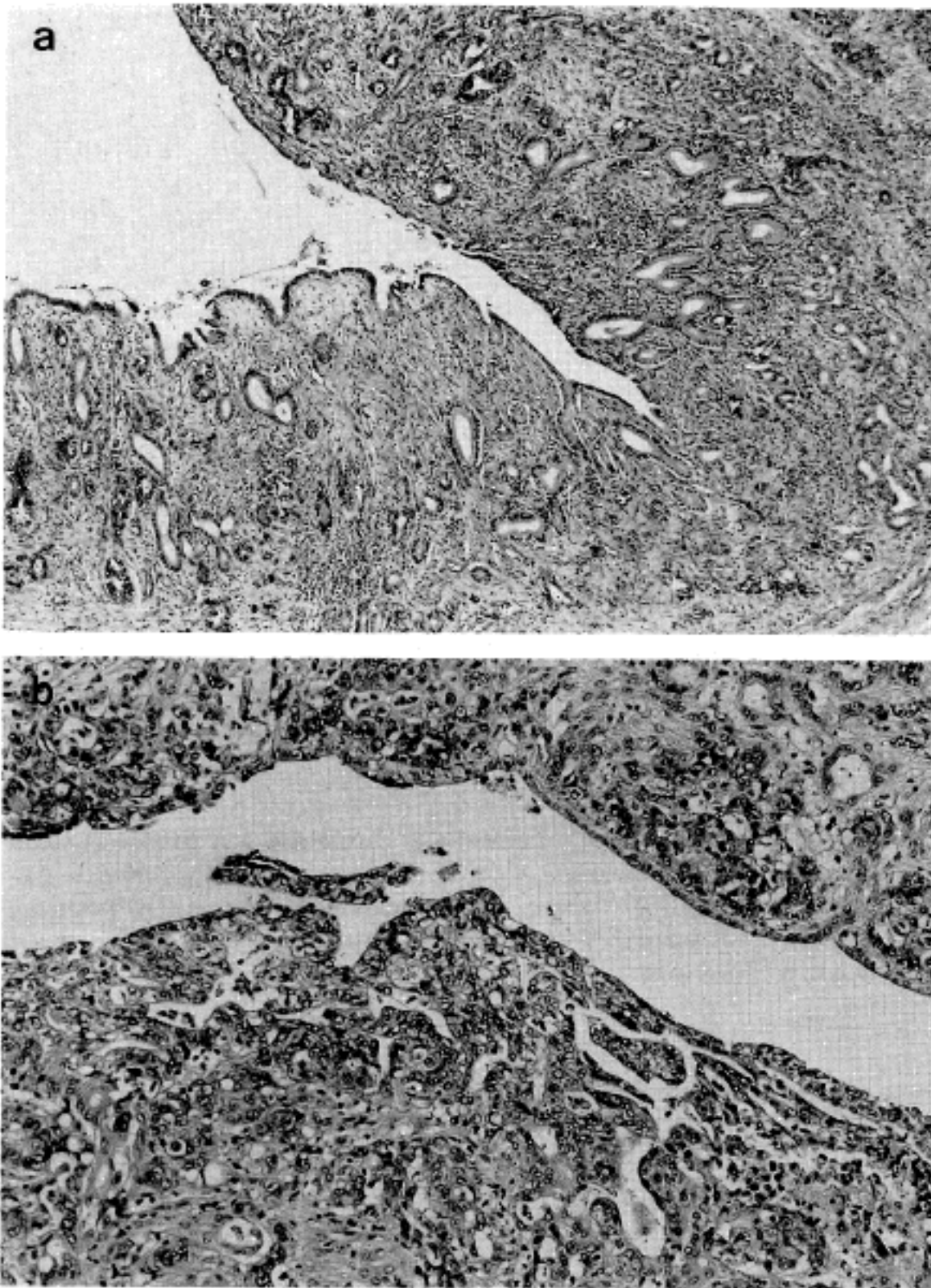


Fig. 10. a. A portion of atypical adenomatous hyperplasia of septal bile duct by *C. sinensis* infection in type 1. b. Frank malignant transformation of atypical adenomatous hyperplasia of septal bile duct into ductal cholangiocarcinoma.

성에 따른 분류는 병합형 암종을 하나의 독립된 간암 종군으로 확립시키는데 필수적인 요건이 되기는 하지만, 이들의 조직발생 내지 생물학적 성상을 밝히기 위해서는 각 유형이 지니는 발생기전상의 의미를 접목시켜 해석할 필요성이 제기된다. 즉 8예의 병합형 암종 중 제 1형에 속하는 1예(종례 1)처럼 별개의 HCC와 CC종괴가 관찰된 경우에는 독립적으로 서로 다른 발암요인에 노출되어 간세포와 담관세포가 각각 암종괴를 형성하는 경우가 가능하다. 종례 1의 경우 두개의 종괴가 각각 전형적인 HCC 및 CC의 조직상을 보였

던 바, 이 예는 우리나라에서 관찰되는 HCC의 가장 보편적인 발암배경, 즉 HBsAg 양성인 환자에 간경변증이 생기고 이에 HCC가 합병된 예로 해석되나, CC의 발암인자로 생각되는 *C. sinensis* 감염의 증거가 뚜렷하고 간내 담관의 선종성 증식이 현저할 뿐 아니라 배열세포의 이행 증식상으로 부터 암화해기는 이행상을 보이고 있는 점 등으로 미루어 두가지의 독립적 발암기전의 가능성을 시사하는 근거로 생각된다. 특히 종례 6에서는 이행성 담관증식으로 부터 CC로의 이행상을 조직학적으로 증명할 수 있음으로써 원인적 해

석을 가능케 하였다. 담관 이형성은 담관암종의 선행 내지 전암성병변인 동시에¹⁵⁾ 부위에 따라서는 CC가 커지면서 선행병변이 치환되어 가는 소견을 흔히 관찰할 수 있다¹⁶⁾.

제 2 형은 한 개의 종괴내에 HCC와 CC가 서로 다른 종양성 구획을 만들면서 존재하였던 예로서 간세포나 담관세포중 하나가 특정한 단일 발암과정에 노출되어 암화하는 과정에서 처음부터 양방향성 분화(bidirectional differentiation)를 보여, 결과적으로는 한 종괴내에 서로 다른 두 종류의 구획을 가진 암종을 형성할 것이라는 가정을 뒷받침하는 경우이다. 이 때 두 암종간의 성장속도의 차이에 따라 종괴내의 차지하는 비율이 달라질 것으로 생각되나 종양의 가장 자리에서 두꺼운 격벽에 의해서 구분되고 있다. 증례 2에서는 HBsAg만 양성이고 CC의 선행 요인을 뒷받침하는 소견이나 병력이 없었으며, 두 암종 성분이 한 종괴내에 존재하되 HCC가 주된 성분을 차지하는 점 등이 이 같은 기전을 예상케 하고 있다. 이와 같은 경우는 완전히 성숙된 세포의 역분화 보다는 미분화상피세포에 동일 발암인자가 작용하여 발암초기부터 양방향성 분화를 나타낼 가능성이 더 많은 것으로 생각된다.

제 3 형 역시 양분화성을 보인다는 점에서 제 2 형과 비슷하지만 간세포나 담관세포중 한계열이 먼저 암세포화하여 종괴를 만들고, 그중 일부 세포가 역분화 또는 억제되었던 유전자의 산발적 발현을 통하여 산재성으로 또는 경분화(經分化, transdifferentiation)를 거쳐 다른 종류의 암종의 형태를 띠게 되는 경우, 즉 한 종양의 성장과정중에 두개의 아-클론이 다발성으로 혼재하여 생기는 경우로서¹⁷⁾, 주종을 이루는 암종내에 새로운 세포군이 혼합되어 다른 암종의 특성을 나타내게 되는 것으로 추정할 수 있으며, 증례 5, 6, 7, 8이 이 경우에 속할 수 있을 것이다. 이들 4예에서는 주된 종양조직내에 서로 다른 성분이 산발적으로 소량씩 섞여 나타나는 점 등이 이를 시사하는 것으로 생각된다. 이 유형 역시 두 성분중 후속되는 종양세포의 증식 시기에 따라 종괴내의 점유 비율에 차이가 생길 수 있다. 또한 간세포와 담관세포가 발생학적으로 동일 간계실 구조에서 기원하며 특히 담관구조가 간소엽의 담관세포판에서 발생하는 점으로 미루어 제 2 형과 제 3 형 모두가 이러한 가능성을 뒷받침 한다고 하

겠다. 비록 제 3 형의 일부가 제 2 형과 같은 조직기원을 가질 가능성을 완전히 배제할 수 없으나, 본 연구 증례에서 수반성분의 출현부위나 다발성 여부로 보아 현실성은 희박하다고 사료된다.

증례 8의 경우는 주성분인 HCC외에 세담관형의 CC성분이 특정한 배열상을 보이지 않고 혼재하였던바, 담관구조내에 종양성 간세포가 섞여 있었고 이들이 면역조직화학적으로 AFP에 대하여 양성 반응을 보여 소위 경결성 HCC나 경화성 간암종을 의심하였으나 CEA 및 cytokeratin양성을 보이는 세포가 함께 존재함으로써 양원성 성장을 하고 있음을 시사해 주고 있다. 아울러 증례 4에서도 중간형 세포들이 집괴를 만들고 있었던 바, 원시세포의 다양한 분화를 대변하는 소견이라고 해석할 수 있다. 이와 같은 중간형 세포들로 구성된 병합형 증례는 문헌상 보고되어 있지 않으며 역분화 내지 경분화과정을 거쳐 병합형 HCC-CC가 생길 가능성도 내포하고 있다.

8예의 병합형 암종들에 대한 임상적, 병리학적 추적 관찰중 1예(증례 6)에서는 절제 당시의 종양은 CC이었으나, 2년 후에 혈청내 AFP의 높은 증가(> 2,000 ng/dl)가 나타나서 당초의 절제병변이 HCC일 가능성이 임상적으로 강력히 제기되었다. 절제조직중 미검색 잔여조직에 대한 자세한 현미경적 재관찰로 미소한 HCC부위가 CC내에서 발견됨으로서 이 증례의 기본 유형은 CC-주도 병합형 제 3 형 암종이었던 것으로 확인되었고, 재발병변의 대부분 또는 전부가 HCC일 가능성을 시사하였다. 따라서 이 증례는 일차적으로는 *C. sinensis* 감염과 관련된 말초부 담관기원 종양으로 성장하였으나 그중 일부 클론이 HCC-방향성 분화를 보인 상태에서 재발하면서 HCC로 대체되었을 가능성을 시사하고 있다. Yano 등¹⁷⁾은 전형적인 HCC절제예로부터 새로운 종양세포주(KYN-1)를 개발하였으나 조직학적으로 이 세포주의 일부가 점액분비능을 가지고 있는 것으로 확인되었으며, 이를 nude mouse에 이종 이식(hetero-transplantation)하였더니 점액을 분비하는 고형성 종괴를 만들면서 간혹 선관을 형성하고 있었다. 이러한 소견은 병합형 암종이 초기에는 간세포 또는 담관세포중 하나에서 기원한 종양으로 성장하지만 성장환경 내지 요건의 변화에 의하여 이들의 일부가 다른 세포계로 분화할 수 있는 가능성을 시사하고 있다.

육안적으로도 병합형 암종을 구성하는 종괴들이 서로 다른 특성을 보여 병리학적 진단에 도움을 주는 경우도 있었다. 종례 1에서는 좀더 단단하고 흰색을 띄며 흡니 같은 변연부를 보이는 종괴(CC)와 연하고 황 녹색조를 띄는 종괴(HCC)가 별개의 종괴(다결정 분산형)로 존재함으로써 제 1 형 병합형 암종을 암시하였고, 제 2 형에 속하였던 1 예(종례 2)에서도 비록 단일 종괴이긴 하였으나 각각의 독특한 단면상을 보임으로써 서로 다른 독립된 구획성을 시사하였다. 그러나 나머지 6 예에서는 주성분에 함유된 HCC 또는 CC 암종들의 점유량이 상대적으로 적어서 외과적으로 절제된 간암종을 도해화하거나 이에 준하는 다수 조직절편 검색에 의해서 우연히 발견되었다.

우리나라에서 저자들이 경험한 병합형 간암종의 상대적 빈도를 지금까지 보고된 국외 빈도와 비교해 보았을 때 큰 폭의 차이가 없으며, Allen 등¹¹⁾의 보고를 제외하면 1.5~2.5% 내외이다(Table 5)^{5,6,10,18-20)}. 즉 우리나라에서는 원발성 간암종의 절대적 발생빈도가 다른 나라에 비하여 높음에도 불구하고 원발성 간암종 중에서의 병합형 암종이 차지하는 상대적 빈도(비율) 자체에 큰 차이를 보이지 않는다는 사실은 우리나라에서 중요한 발암인자로 알려진 HBV나 *C. sinensis* 감염 등에 의한 피폭 기회가 증가하여도 HCC나 CC 각각의 발생빈도를 높일 뿐이며 이들이 제 2 형이나 제 3 형 병합형 암종으로 이행할 증가에는 영향을 주지 않기 때문에 병합형 암종의 발생은 이차적 내지 상대적으로 증가하는 것 뿐임을 암시해 주고 있다. 즉 병합형 암종 자체가 별도의 발암원인을 가지고 있음을 강력히 시사해 주고 있다. 또한 우리나라나 다른 지역에서 HCC:CC의 비율이 9~10:1인데 비하여^{13,20)} 본 연구에서는 단일 종괴성 병합형 암종의 경우(제 2, 3 형)에는, 주성분을 초발 암종이라고 보았을 때, HCC:CC의 비율은 5:2이었으며, 이는 두가지 가능성을 제시하고 있다. 그 하나는 CC가 HCC에 비하여 병합형 암종으로의 이행을, 즉 CC에서 병합형 암종으로 쉽게 경분화할 가능성이 있는 경우와, 또 하나는 실제 HCC나 CC로 부터 병합형 암종으로의 경분화 빈도상에는 차이가 없지만 CC에 HCC가 병합되는 경우가 더 쉽게 눈에 띄게 되는 경우이다. 그러나 이 점에 대해서는 증례수가 충분치 못하여 본 자료만으로는 속단하기 어려우며 향후 축적된 증례를 대상으로 자세히

검색할 필요가 있다. 왜냐하면 저자들이 시행한 조직구축학적 방법과 같이 다수의 조직편에 대한 자세한 관찰을 하면 주성분에 병합된 성분에 대한 발견 빈도가 다소 높아질 가능성이 있기 때문이다. 아울러 병합형 암종의 조직발생을 보다 정확하게 파악하기 위해서는 미소 병합형 간암종을 대상으로 한 종양세포주의 수립과 HCC나 CC에 대한 특이 면역조직화학적 방법이나 별개의 종양 유전자의 개발 또는 전자현미경적 관찰을 통한 자세한 검색이 필요할 것으로 생각되며, 특히 우리나라에서는 HBV 유전자 혹은 HBV-DNA 내지 동일한 암항원(oncogen)을 HCC 및 CC 성분 모두에서 검색할 수 있을 때 병합형 간암종의 생물학적 의의를 좀더 구체적으로 추구할 수 있을 것이다.

결 론

병합형 간세포-담관암종 8예의 성장양식과 병리조직학적 특성에 바탕을 두어 이들의 조직발생에 관련된 배경을 분석하였다. 병합형 암종의 발생빈도는 외과적으로 절제된 원발성 간암종의 1.6%이었고 다른 나라에서의 빈도나 연령에 비하여 큰 차이를 보이지 않았다. 이들의 병합 양상은 다양하였으며 동일 간내에서 간세포암종과 담관세포암종이 별도의 종괴를 구성한 경우(제 1 형)가 1예, 단일 종괴내에서 두성분이 별도의 구획을 구성하면서 서로 인접해 있는 경우(제 2 형)가 3예, 그리고 단일 종괴내에서 두성분이 서로 혼재해 있는 경우(제 3 형)가 전체의 1/2(4예)를 차지하였다. 제 2 및 3형에서는 간세포암종 및 담관세포암종이 각 5예 및 2예에서 주된 조직성분이었다. 병합형의 간세포암종 성분이나 담관암종 성분은 개개의 단일 암종과 큰 형태학적 차이를 보이지 않았으나, 제 2, 3형중 2예는 간세포암종과 세담관세포암종 내지 중간형 세포암종과의 병합형이었다. 이상의 소견으로 미루어 우리나라에서의 병합형 간암종의 상대적 빈도와 병합 유형상은 다른 나라와 큰 차이를 보이지 않는 것으로 사료된다. 병합형 암종의 CC성분이 중간형 내지 미분화 담관세포인 2예를 제시하였다. 아울러 병합형 간세포-담관암종의 발현은 동일한 또는 서로 다른 원인과 발암시기에 따라 세가지 유형으로 경분화할 가능성을 각 유형별로 추정하고 발암요인으로서의 HBV 또는 *C. sinensis* 감염이 지니는 의의를 고찰하였다.

참 고 문 헌

- 1) Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949; 25: 647-55.
- 2) Gibson JB. *Histological Typing of Tumours of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Geneva; World Health Organization, 1978; 19-25.
- 3) Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Cancer* 1985; 55: 124-35.
- 4) Wells HG. Primary carcinoma of the liver. *Am J Med Sci* 1903; 126: 403-17.
- 5) Kojiro M, Nakashima T. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the Liver*. Tokyo: Springer-Verlag, 1987; 81-104.
- 6) Peters RL. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peters RL, eds. *Hepatocellular Carcinoma*. New York: John Wiley & Sons, 1976; 107-68.
- 7) MacSween RNM, Anthony PP, Scheur PJ. *Pathology of the Liver*, 2nd ed., London: Churchill Livingstone 1987; 621-2.
- 8) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. *Atlas of Tumor Pathology, Second Series Fascicle 26*, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 1988; 123: 222.
- 9) Eggel H. Ueber das primare Carcinom der Leber. *Beitr pathol Anat* 1901; 30: 506-604
- 10) Japanese Liver Cancer Study Group. *The General Rules for the Liver Cancer Study in Surgery and Pathology*, 3rd ed., Tokyo: Kanahara Publishing Co., 1982; 30-5(in Japanese).
- 11) Popper H, Schaffner F. Primary hepatic carcinoma. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Liver: Structure and Function*. New York: Blakiston, 1957; 593-612.
- 12) Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462-503.
- 13) Anthony PP. Primary carcinoma of the liver; a study of 282 cases in Ugandan Africans. *J Pathol* 1973; 110: 37-48.
- 14) Edmondson HA, Peters RL. Neoplasm of the liver. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Disease of the Liver*, 5th ed, Philadelphia: JB Lippincott, 1982.
- 15) Nakajima T, Kondo Y. Well differentiated cholangiocarcinoma; Diagnostic significance of morphologic and immunohistochemical parameters. *Am J Surg Pathol* 1989; 34: 569-73.
- 16) Kim YI. Liver carcinoma and liver fluke infection. *Arzneimittelforsch* 1984; 34: 1121-6.
- 17) Yano H, Kojro M, Nakashima T. A new human HCC cell line(KYN-1) with transformation of adenocarcinoma. *In Vitro* 1986; 22: 637-46.
- 18) Nakahara T. Clinicopathologic study on combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Liver* 1986; 27: 141-8(in Japanese).
- 19) Ikikusa R, Matsumoto J, Fukuda Y. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Pathol Clin Med* 1988; 6: 284-9(in Japanese).
- 20) 김용일, 박철근, 김정란, 장자준. 간의 원발성 상피성 악성종양, 302예에 대한 병리조직학적 재분류와 성장양식. *대한암학회지* 1980; 12: 33-53.
- 21) Okada K, Jinno K, Moriwaki S, et al. Expression of ABH and Lewis blood group antigens in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Possible evidence for hepatocellular origin of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Cancer* 1987; 60: 345-52.