

간의 원발성 유상피 혈관내피종 - 1증례 보고 -

고신대학교 의학부 병리학교실

김유진 · 이재화 · 허 방 · 허만하

Epithelioid Hemangioendothelioma of Liver

- A case report -

Yoo Jin Kim, M.D., Jae Hwa Lee, M.D., Bang Hur, M.D. and Man Ha Huh, M.D.

Department of Pathology, Kosin University Medical Center

Epithelioid hemangioendothelioma of liver is a very rare tumor of vascular origin, the most peculiar feature of which is that it is composed of endothelial cells closely resembling epithelial cells. We present a primary epithelioid hemangioendothelioma of liver in a 40-year-old male. This tumor was composed of an ill-defined yellowish white, 7×4cm sized, firm, solid mass and small satellite nodules in the right lobe of liver. Microscopically, two types of tumor cells-dendritic and epithelioid-were identified. The neoplastic cells infiltrated into sinusoids and intrahepatic veins. The background of tumor showed marked sclerotic change and focal proliferation of bile ductules. Confirmation of the endothelial origin of these cells was provided by positive immunoperoxidase staining for factor VIII-related antigen, and by electron microscopic demonstration of Weibel-Palade body. This is the first case of epithelioid hemangioendothelioma of liver documented in Korea. We report this case in view of its scarcity and distinctive morphologic features that allow differentiation from sclerosing carcinoma and angiosarcoma. (Korean J Pathol 1995; 29: 378~384)

Key Words: Epithelioid hemangioendothelioma, Liver, Electron microscopy

서 론

유상피 혈관내피종은 상피세포와 유사한 종양세포로 구성된 매우 희귀한 혈관종양이다. 이 종양은 '혈관내 세기관지-폐포성 종양', '경화성 혈관내피종'

양' 및 '유조직구성 혈관종' 등의 여러가지 이름으로 명명되어 오다가¹, Weiss와 Enzinger에 의해 연부조직의 혈관종양 병변에서 처음으로 '유상피 혈관내피종'이라는 용어가 쓰여지기 시작하였다². Ishak 등은 간에 발생한 32예의 원발성 유상피 혈관내피종에 대한 후향적 조사를 시행하여 이 종양의 병리학적 소견을 정리한 바 있다³. 간의 원발성 유상피 혈관내피종은 혈관내로 상피양 종양세포들이 돌출하듯이 증식하는 소견과 간질의 경화성 병변등으로 전이성 암종이나 원발성 경화성 담관암종으로 오인되기도 하고^{3,4}, 간

접 수: 1994년 10월 13일, 게재승인: 1994년 11월 25일
주 소: 부산시 서구 압남동 34, 우편번호 602-030
고신대학교 의학부 병리학교실, 김유진

외의 여러 장기에 동시다발성으로 발생할 수도 있으며 침습성 성장을 보이기 때문에 그 경과를 예측하기 어려운 종양이다³. 간의 유상피 혈관내피종은 현재까지 약 80여 예가 보고되고 있으나¹⁻⁷, 국내 문헌상 보고된 예는 참조할 수 없었다. 이에 저자들은 이 종양의 희유성에 비추어 형태학적 소견을 중심으로 분인 고찰과 함께 본 증례를 보고하는 바이다.

증 례

환자는 40세 남자로, 4개월간의 식후 상복부 불쾌

감을 주소로 내원하였다. 복부 전산화단층촬영상 간의 우엽에 경계가 불분명한 불균질성 저음영의 종괴가 발견되었으며, 조영증상사진에서는 종괴의 변연부에 고음영과 저음영이 교대로 나타났다(Fig. 1). 혈관 절영상 이들 종괴는 저혈관 유형을 보였다. 혈청학적 검사결과로는 alkaline phosphatase가 412U/L(정상: 100-280), γ -GTP가 118U/L(정상: 1-63)로 증가된 것 이외의 이상소견은 없었으며 AFP, CEA 및 CA 19-9 등의 종양표식지는 모두 정상범위였다. 환자는 회사원으로 특수한 유해 화학물질에 노출되거나 약물을 장기 복용한 과거력도 없으며, 약 1년전

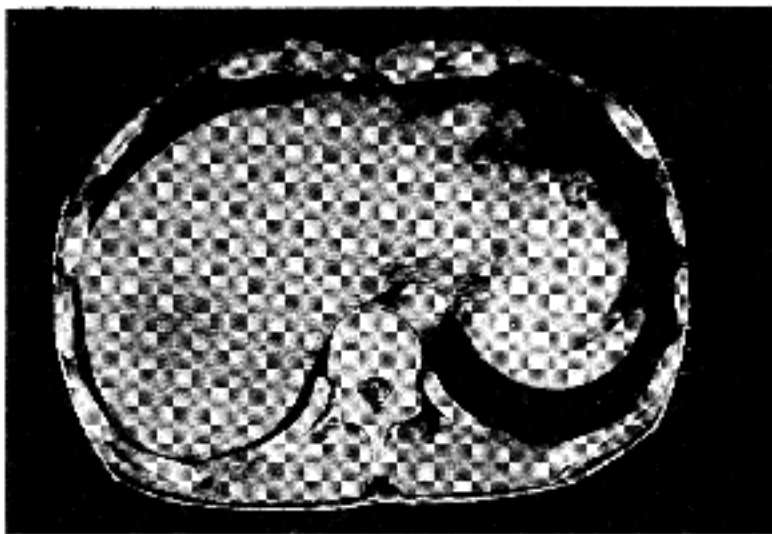


Fig. 1. Abdominal C. T. shows an ill-defined, low-attenuated mass with alternatively enhancing periphery in the right lobe of liver.

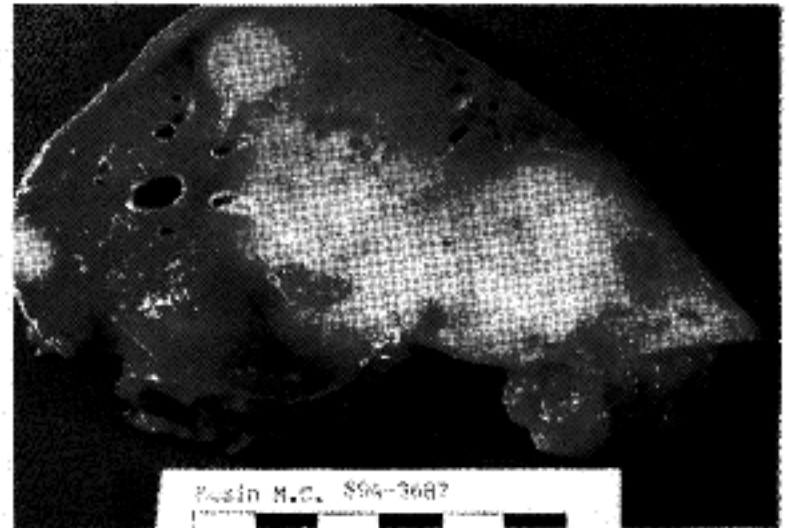


Fig. 2. Cut surface of the liver shows a poorly-demarcated, gray to yellowish, solid mass with confluent margin. Small satellite nodules are noted in adjacent liver tissue.

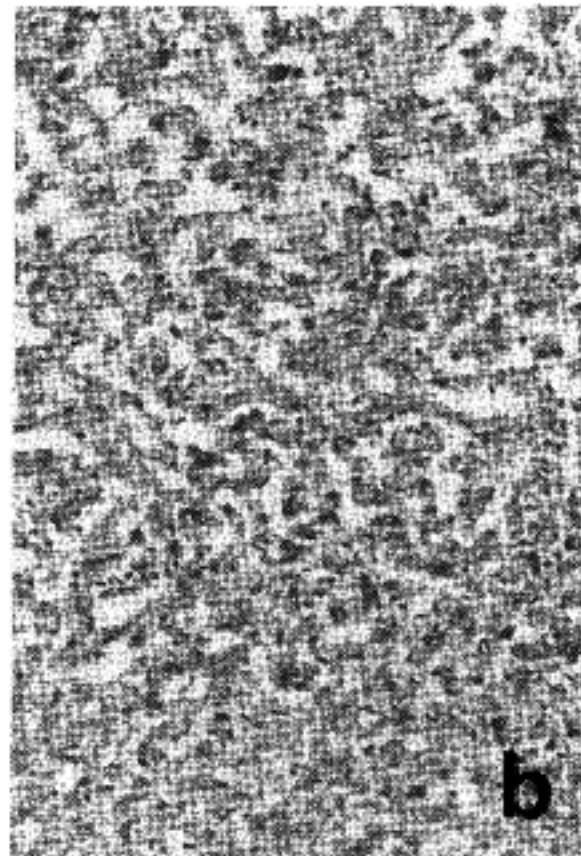


Fig. 3. In contrast to sclerotic change with ductular proliferation in central portion(a), numerous intercommunicating vascular channels lined by plump endothelial cells are noted in periphery of the mass(b).

신김상 γ -GTP의 경미한 상승으로 지방간이라는 의진을 받은 이후로는 음주도 절제해 왔다고 한다. 술 전 간치생검 소견상 간엽성 종양의 의진하에 간 우엽 전절제술이 시행되었다.

병리소견: 적출된 간 우엽의 크기는 12×10×6cm였으며, 종괴의 침윤에 의해 피막의 일부가 퇴축되어 있었다. 절단면상 경계가 불분명한 7×4cm 크기의 단단한 황백색의 고형성 종괴가 주위 간실질로 침윤하면서 성장하는 소견을 보였고, 그 주변부에는

직경이 약 1cm 가량의, 2개의 작은 결절들과 확장된 담관들이 관찰되었다. 종괴의 변연부는 출혈성 병소로 인해 붉은색을 띠었으며, 작은 종괴들이 서로 융합하면서 연속적인 하나의 외곽선을 형성하는 소견을 보였다(Fig. 2).

현미경적으로 종괴는 중심부와 변연부에서 뚜렷이 다른 소견을 보였다. 종괴의 중심부에는 간소엽이 세포 충실도가 낮은 경화성 병변으로 대체되어 있었으며, 변연부에서는 다양한 크기의 혈관강을 형성하

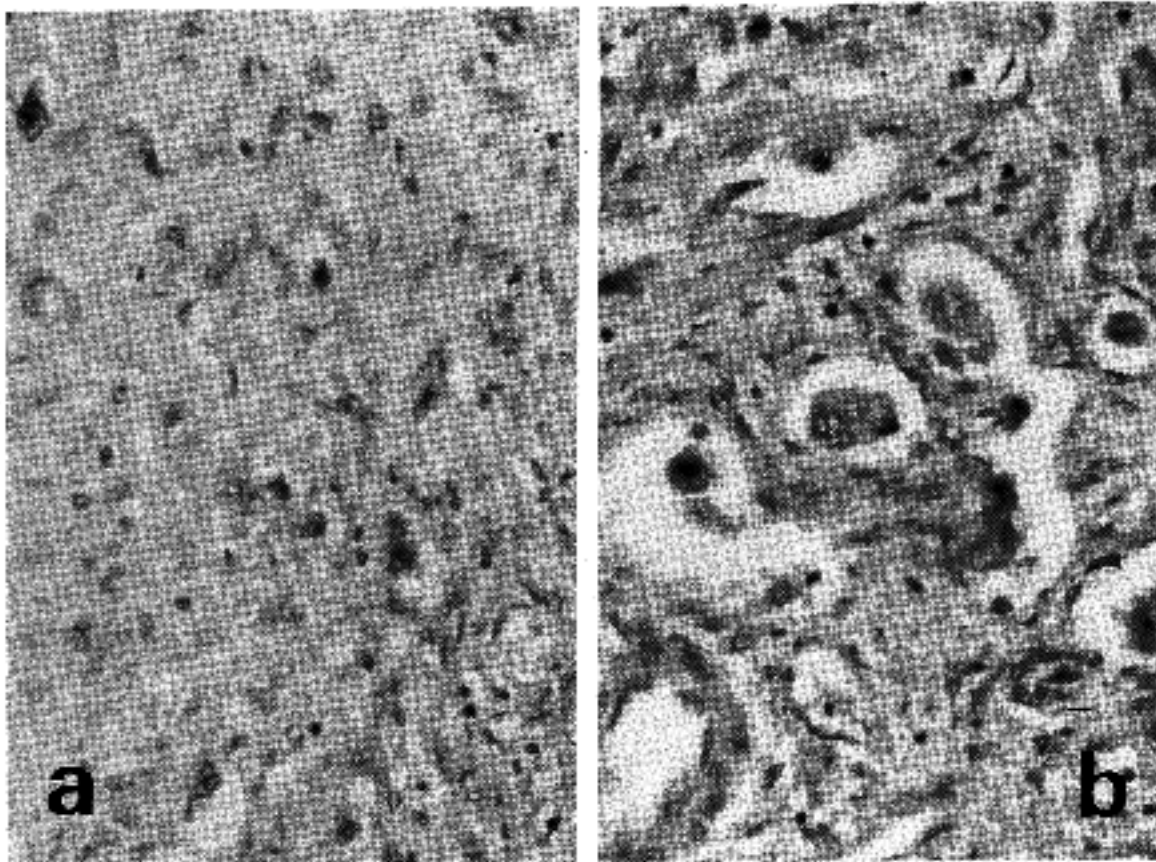


Fig. 4. Two types of tumor cells are well recognized, one is spindle to stellate cells with occasional cytoplasmic vacuoles(a), and the other is epithelioid cells showing intraluminal projection(b).

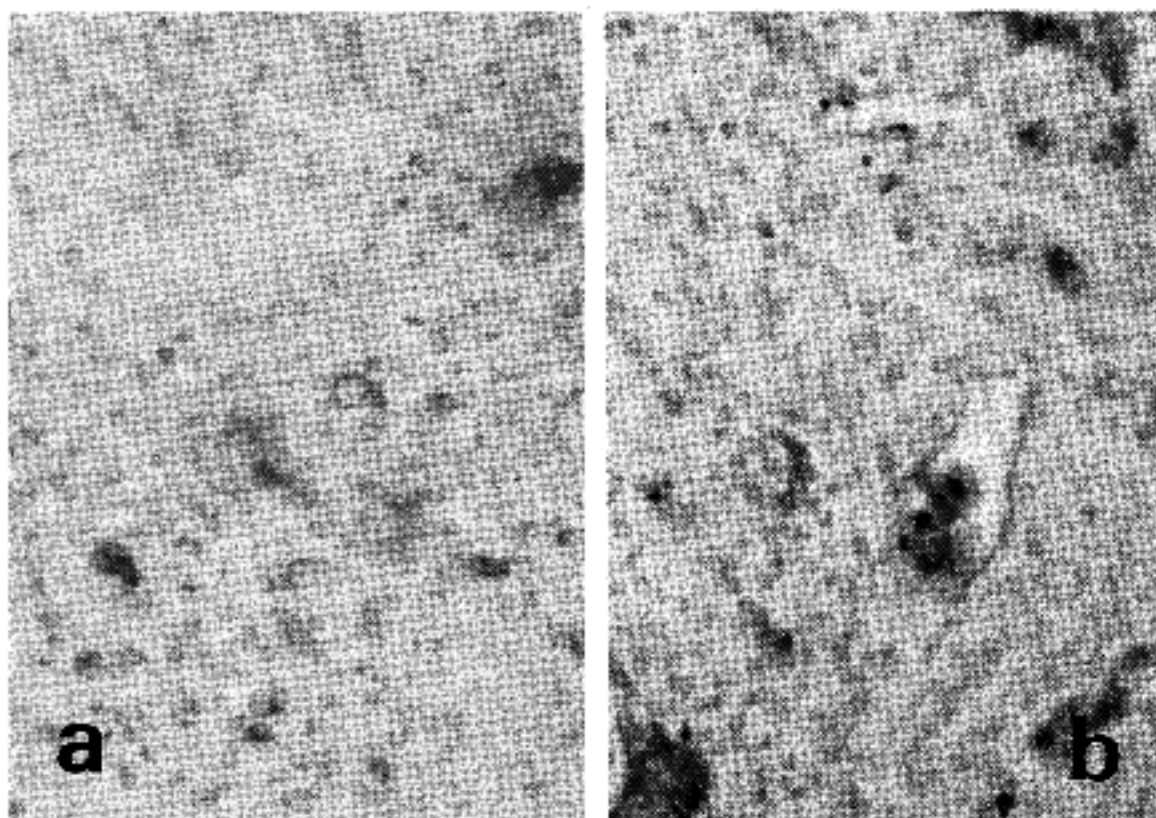


Fig. 5. Immunohistochemical stain for factor VIII-related antigen shows strong positivity in two types of tumor cells.

는 종양세포들의 현저한 증식이 관찰되었다(Fig. 3). 경화성 변화가 현저한 중심부는 원래의 간 소엽의 구조를 인지할 수 있을 정도로 간문맥역이 보존되어 있었고 경화성 기질조직내에 개개의 종양세포가 파묻혀 있는 듯하였다. 이들 길쭉하거나 불규칙적인 모양의 세포 형태를 가지면서 세포질 분지를 뺏어내는 수지상 세포들은, 세포질에 하나 이상의 공포를 가지고 있었다. 이러한 공포들은 대체로는 빈 공간으로 보였으나, 공포내에 적혈구가 관찰되는 것도 있었으며, 인접한 수지상 세포들의 공포가 서로 융

합하여 좀더 긴 관강을 만드는 소견도 보였다. 수지상 세포의 핵은 공포의 크기와 모양에 따라, 양끝이 무디면서 긴 모양이거나 굴곡되고 불규칙적인 형태 등 다양한 모습을 보였고, 수포성이었으며, 작은 호산성의 핵소체를 갖고 있었다. 세포충실도가 높은 변연부에서는 둥근 핵 및 뚜렷한 핵소체를 보이면서 경계가 분명하고 풍부한 호산성의 세포질을 갖는 상피양 종양세포의 증식이 관찰되었는데, 이들은 정상 간조직의 동양혈관이나 다양한 크기의 정맥내로 돌출하듯이 증식하는 소견을 보였다(Fig. 4). 이들 유상

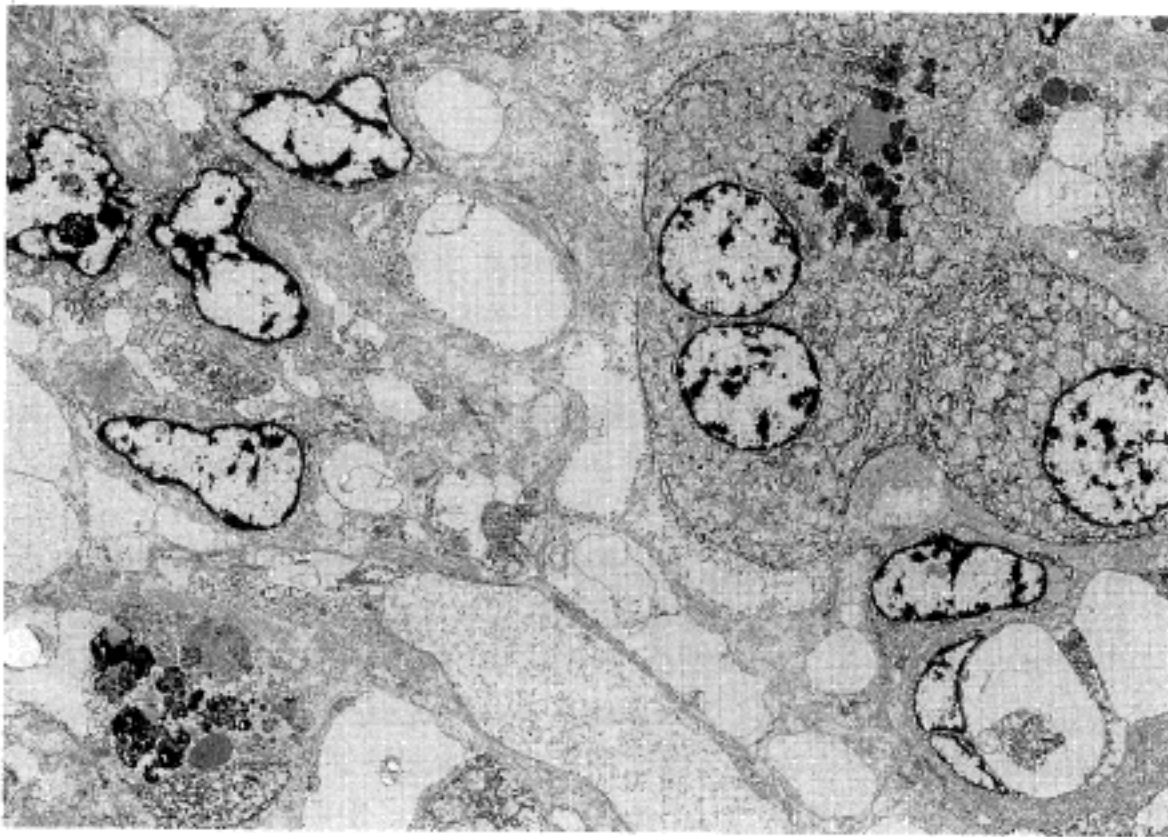


Fig. 6. Electron micrograph of deparaffinized tumor tissue shows loosely arranged neoplastic cells with frequent cytoplasmic vacuoles or luminal spaces. An epithelioid cell resembling signet ring cell and a few normal liver cells are noted ($\times 3,750$).

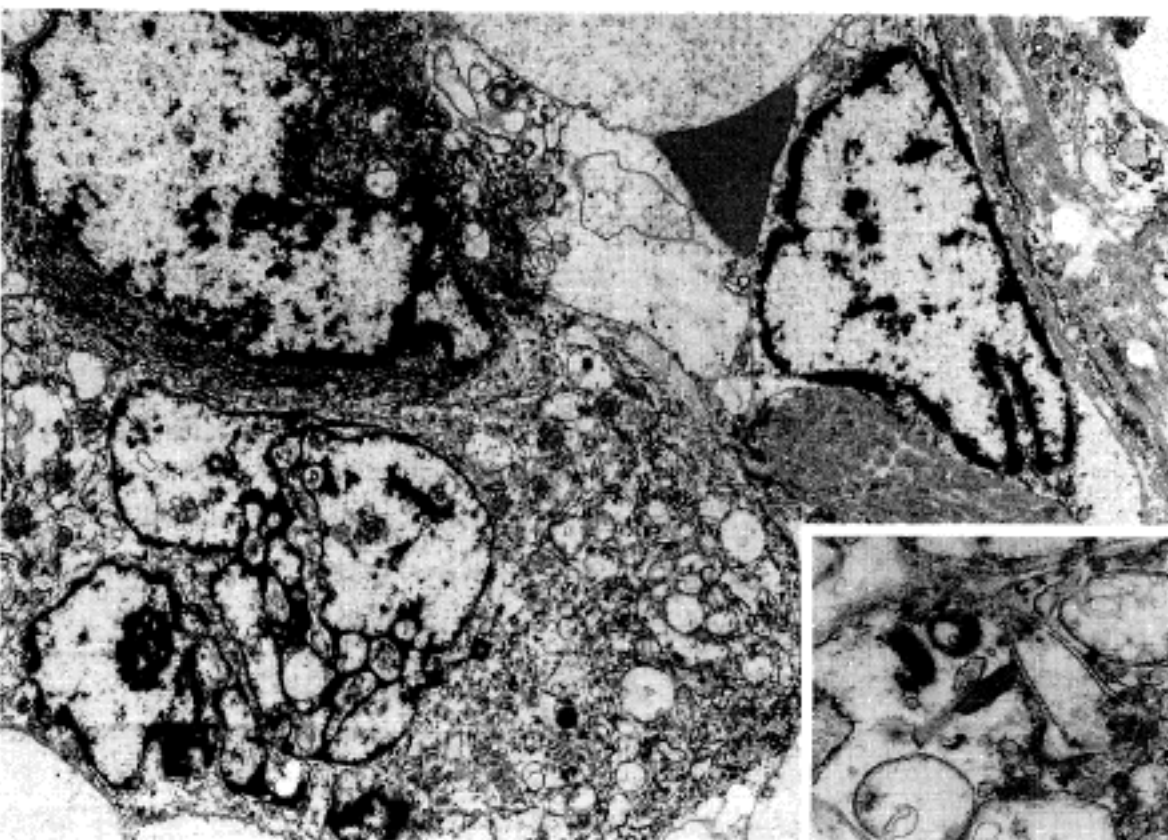


Fig. 7. Electron micrograph of epithelioid neoplastic cells shows severely indented nuclear contour with cytoplasmic invagination and plentiful cytoplasmic organelles ($\times 8,750$). INSET: Two rod-shaped Weibel-Palade bodies are noted ($\times 30,000$).

피 종양세포의 증식은 간소엽 구역 I에서 보다 더 두드러지게 나타났으며, 소정맥이나 정맥내로의 성장시에 상피세포와 유사한 형태학적인 특징이 더 뚜렷하게 관찰되었다. 정맥내로 무리지어 돌출하면서 성장하는 종양세포들의 증식은 특징적인 소방(tufting)형태나 사구체양 성장 양상을 나타내었고, 이들 소견은 육안적 소견상의 출혈성 병변에 해당되는 변연부에서 더욱 현저하였다. 또한, 종양조직내의 소정맥뿐만 아니라 주변의 정상 간실질의 문맥분지들이, 내강내로 성장한 종양세포에 의하여 다양한 정도로 폐쇄된 소견이 관찰되었다.

중심부의 경화성 병변뿐만 아니라 세포충실도가 높은 변연부에서도 불규칙적인 크기와 모양의 세담관의 증식이 현저하였으며, 동시에 경미한 정도의 임파구 및 조조직구의 침윤이 관찰되었다. 대부분의 종양세포는 Factor VIII-related antigen(Fig. 5)과 vimentin에 면역조직화학적 양성반응을 나타냈으며, CEA, EMA 및 α FP등에는 음성반응을 보였다. 그외, 국소적으로 증식된 세담관 상피세포들은 CEA와 EMA에는 양성반응을, α FP에는 음성반응을 나타내었다.

전자현미경적 검색에서 종양세포들이 정상 간세포들 사이에 흩어져 있는 소견이 관찰되었으며, 종양세포들은 세포질에 공포를 가지고 있었고, 그 중 어떤 세포는 큰 공포에 의해 핵이 밀려나 있는 소견을 보였다(Fig. 6). 이들 종양세포들의 세포질내에서는 포음소포, Weibel-Palade body 및 중간세사등이 관찰되었으며, 세포의 일부분은 기저판으로 둘러싸여 있었다(Fig. 7).

주변부의 정상 간조직에는 특이한 소견은 없었으며 문맥역에 경미한 염증 반응만 나타내었다.

고 찰

유상피 혈관내피종은 아주 드문 혈관 종양으로, 폐에 생긴 이러한 특성의 혈관 종양이 Dail등(1975년)에 의해 '혈관내 세기관지-폐포성 종양'으로 소개된 이후로¹, '경화성 혈관내피 종양', '경화성 혈관형성 종양' 및 '유조직구성 혈관종'등으로 다양하게 명명되어 오다가, 최초로 Weiss와 Enzinger에 의해, 연부조직에 생긴 상피세포의 형태학적 특징을 가지는 혈관종양이 유상피 혈관내피종이라는 병명으로 소개되었다². 간에 원발성으로 발생한 경우는, 1984년 Ishak이 이전에 다른 종양으로 진단된 간종괴를 후향적으로 재조사한 20예와 당시 처음으로 진단내릴 수 있었던 12예를 종합하여 총 32예를 기술하였

으며³, 현재까지 80여 예가 보고되어 있으나, 문헌상 국내에 보고된 예는 아직 없다.

이 종양의 원인적 인자에 대해서는 완전히 규명된 바는 없으나, 지금까지의 여러 문헌에 의하면, 젊은 여성에서 발생한 경우에 있어서 경구피임약과의 연관성이 보고되고 있으며^{4,5}, Vinyl chloride에 노출된 과거력을 가진 경우가 2예⁸ 보고되었으나, 본 증례의 경우는 남성이었고 약물복용이나 화학물질에 노출된 경력은 없었다.

유상피 혈관내피종의 임상증상은 비특이적 증상이 다양하게 나타나며, 본 증례의 경우에서처럼 주로 상부위장관 증상의 원인 조사중에 발견되거나, 혹은 다른 장기의 외과적 질환에 대한 술전 환자상태 평가중에 우연히 발견되는 경우가 많다고 한다^{3,4}.

전산화단층촬영 소견상 종괴는 전반적으로 불균질성 저음영의 소견을 보이고, 변연부로 가면서 고음영과 저음영이 교대로 출현하는 특징적인 소견을 나타내는데, 이것은 변연부의 충혈된 테두리 병변과 보다 더 바깥 쪽의 상대적인 저혈관성 병변을 각각 반영하는 소견이라 한다⁷. 본 예의 경우도 이러한 특징적인 소견을 관찰할 수 있었으며, 테두리 병변은 조영증강사진에서 더욱 뚜렷이 관찰되었다.

한편, 혈청학적 검사상에서 aminotransferase등의 간기능 평가수치는 대개 정상 범위이내이고, α FP, CEA 및 Ca 19-9등의 간 종양표식자의 증가도 없으며, 단지 alkaline phosphatase만 2-8배 정도로 증가되는 비특이적인 소견을 보인다고 한다^{3,4}. 본 증례에서도 1년전부터 γ -GTP가 경미하게 상승한 것과 alkaline phosphatase가 412U/L로 2배 정도 증가한 소견이외는 모두 정상이었다.

육안적으로 이 종양은 대개 한개 이상의 다양한 크기의 종괴 및 결절들로 이루어져 있으며, 간의 양엽 모두에 분포하는 경우도 보고되고 있다. 특히 간피막을 침범한 경우에는 피막의 퇴축이 동반된 황갈색의 종괴로 관찰되며, 절단면상 경계가 불분명한 황백색 또는 황갈색의 고형성 종괴가 주위 간실질내로 침윤성 성장을 보이면서, 다소 충혈성 병소를 가지는 종양 결절들이 서로 융합하는 변연부 소견을 보인다고 한다^{3,7}. 본 증례의 경우도 간의 우엽에 여러개의 작은 결절들이 융합하여 하나의 큰 종괴를 형성하는 듯한 특징적인 변연부 소견을 비롯하여, 따로 떨어져 존재하는 작은 두개의 위성결절 및 종괴로 인한 피막의 퇴축도 관찰할 수 있었다.

현미경적으로 종괴는 두가지 형태의 종양세포 즉, 수지상 세포와 상피양 세포로 구성된다고 한다. 종괴의 중심부에 해당하는 경화성 병변에 흩어져 있는

수지상 세포와, 세포충실도가 높은 변연부에서 관찰되는, 상피세포와 유사한 종양세포가 그것이다. 또한, 수지상 세포와 상피양 세포의 중간 정도의 형태학적 소견을 보이는 세포가 주로 경화성 병변내의 혈관 주위에서 관찰된다고 한다^{3,7}.

본 증례에서는 경화된 중심부에 흩어져 있는 개개의 수지상 또는 상피양 세포들로 인해 상피세포 기원의 종양과의 감별이 필요하였다. 즉, 공포를 가지는 종양세포는 인환세포암종의 세포와, 간 문맥 및 정맥내로의 종양세포 침습은 전이성 암종의 소견과 유사하게 보였을 뿐만 아니라, 경화성 간질반응을 동반한 담세관의 증식으로 담관암종의 가능성을 배제할 수 없었다. 그러나, 이들 수지상 세포의 세포질 공포에 간혹 적혈구가 관찰되었으며, Factor VIII-related antigen에 대한 면역화학적 염색에서 강한 양성반응을 보이므로서 이 종양이 혈관 내피세포 기원이라는 사실을 확인할 수 있었다. 한편, 세담관의 증식으로 보였던 병변은 Factor VIII-related antigen에 음성반응을, CEA에는 양성반응을 나타내었으며, 이러한 병변은 경화성 간질반응과 함께 종괴의 반응성 병변으로 해석하였다.

유상피 혈관내피종은 전이성 선암종과는 달리, 간 문맥역이 대체로 보존되면서 침윤성으로 성장하는 특성을 보이며, PAS 염색등의 조직화학적 검사 및 면역화학적 검사에 의해 구별될 수 있다^{3,4,9}. 또한 경화성 간세포암과의 감별에는 세포내 담즙성 색소의 존재 및 α FP에 대한 면역조직화학적 검색이 도움이 된다.

한편, 혈관 내피세포 기원의 종양이면서 동양혈관을 포함한 정맥강내로 종양세포가 성장하는 양상은 혈관육종과도 유사하나, 이 종양은 종종 광범위한 실질파괴로 공동화현상을 동반하여, 육안소견상에 특징적인 해면상 구조를 보이며, 현미경적으로는 소량의 기질조직과 핵의 이형성 및 다형성을 보이므로서 감별이 된다. 또한 이 종양은 유상피 혈관내피종에서처럼 간소엽 구조가 보존되면서 종양으로 대치되거나, 풍부한 경화성 기질로 구성되어 있지 않는다고 한다^{3,4}.

간의 유아형 혈관내피종은 영유아에 호발하고 울혈성 심부전, 간 비대 및 피부의 혈관종 등의 다양한 임상양상이 동반되고, 조직학적으로는 통통한 혈관 내피세포로 피복된 무수한 문합성 소혈관들로 구성되어 있으며, 세담관과 골수의 조혈세포등이 관찰되는 비교적 특징적인 소견을 보이는 것으로 알려져 있다³.

또한, 유상피 혈관내피종은 부분적으로는 후피사

성 섬유종과 정맥-폐색성 질환등의 비종양성 간질 환과도 유사하게 보일 수 있기 때문에 생검조직에서는 감별의 어려움이 있다³.

Corrin등이 폐의 '혈관내 세기관지-폐포성 종양'에서 Weibel-Palade body를 처음으로 관찰하였으며¹⁰, 그의 기저관층 및 세포질 공포주위로 산재하는 포음소포등의 혈관 내피세포의 미세구조적 특징과, 정상적인 내피세포에서는 뚜렷하지 않은 중간세사등이 관찰된다고 한다^{3,4}.

이 종양은 진단당시 여러장기에서 동시에 발견되는 예가 종종 보고되고 있는데^{5,11}, 이것이 전이성 병변인지 또는 동시다발성 병변인지는 분명치 않다. Nerlich등은 간과 폐에 동시에 발견된 유상피 혈관내피종을 대상으로 기저막 단백질에 대한 면역조직화학적 검사를 시행한 결과, 간에 생긴 종양에서는 제 4형 교원질만 선택적으로 강하게 발현되는 반면, 폐에 생긴 종괴에서는 제 4형 교원질 뿐만아니라 라미닌 및 기저막 연관성-해파란 설페이트 푸로테오글리칸등에 모두 강한 양성을 보여, 이들 병변이 전이성이라기 보다는 동시다발성 병변으로 해석되어야 한다고 하였다¹¹.

이 종양은 예측하기 힘든 악성경과를 취하며, 외과적 절제술이 가장 적절한 치료방법인 것으로 알려져 있다^{4,5,8}.

참 고 문 헌

1. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975; 78: 6a.
2. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-81.
3. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, Rabin L, Stromeyer FW. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol* 1984; 15: 839-52.
4. Dean PJ, Haggitt RC, O'Hare CJ. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver in young women. Relationship to oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 695-704.
5. Kelleher MB, Iwatsuki S, Sheahan DG. Epithelioid hemangioendothelioma of liver. Clinicopathological correlation of 10 cases treated by orthotopic liver transplantation. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 999-1008.
6. Marino IR, Todo S, Tzakis AG, Klintmalm G, Kelleher M, Iwatsuki S, Starzl TE, Esquivel CO. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver

- transplantation. *Cancer* 1988; 62: 2079-84.
7. Miller WJ, Dodd GD, Federle MP, Baron RL. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: Imaging findings with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 53-7.
 8. Gelin M, Van de Stadt J, Rickaert F, De Prez C, Levarlet M, Adler M, Lambilliotte JP. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver following contact with vinyl chloride. Recurrence after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1989; 8: 99-106.
 9. Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Eggleston JC, Mills SE, Oberman HA. *Diagnostic surgical pathology*, Vol 2. Raven 1989: 1190-3.
 10. Corrin B, Manners B, Millard M, et al. Histogenesis of the so called "intravascular bronchioloalveolar tumor". *J Pathol* 1979; 128: 163-7.
 11. Nerlich A, Berndt R, Schleicher E. Differential basement membrane composition in multiple epithelioid haemangioendotheliomas of liver and lung. *Histopathology* 1991; 18: 303-7.
-