The Korean Journal of Pathology
2006; 40: 303-5

가성육종성 변형을 보이는 병합형 간세포-담관암
- 1예 보고 -

신옥란 · 박재영[1] · 이혜경[2] · 최영진
김기환[3] · 구영미[4] · 임근우[3]

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실
[1]안과학교실, [2]진단검사의학교실, [3]외과학교실
[4]영상의학교실

접 수 : 2006년 4월 27일
게재승인 : 2006년 6월 22일

책임저자 : 신 옥 란
우 480-821 경기도 의정부시 금오동 65-1
가톨릭의대 의정부성모병원 병리과
전화: 031-820-3525
Fax : 031-847-6266
E-mail : shinor@catholic.ac.kr

A Case of Combined Hepatocellular Carcinoma-Cholangiocarcinoma with Pseudosarcomatous Features

Ok Ran Shin, Jae Young Park[1], Hae Kyung Lee[2], Young-Jin Choi, Kee Hwan Kim[3], Young Mi Ku[4] and Keun woo Lim[3]

Departments of Hospital Pathology, [1]Ophthalmology, [2]Laboratory Medicine, [3]Surgery, [4]Radiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Combine hepatocellular-cholangiocarcinoma with pseudosarcomatous features is a rare primary liver tumor. We report a 46-year-old man who is a carrier of HBV and has presented intermittent severe abdominal pain on right upper quadrant for 6 days. Tumor markers, alpha-fetoprotein, CEA and CA19-9 were within normal ranges. Abdominal computed tomogram revealed a large heterogeneous mass in the posteroinferior segment of right liver without associated biliary dilatation and conglomerated, enlarged portocaval and peripancreatic lymph nodes. Right hepatectomy was performed with local lymph node dissection. The tumor, measuring 7.5×5.5 cm showed an ill demarcated round to oval shape and a variegated whitish yellow solid cut surface with necrosis. Microscopically, the tumor consisted of three components, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and undifferentiated sarcomatoid tumor cells. Immunohistochemically, hepatocellular carcinoma portion reacted positively with alpha-fetoprotein, cholangiocarcinoma portion reacted positively with bile duct-type cytokeratins (cytokeratin 7 and 19) and EMA. The pseudosarcomatous portion reacted with bile duct type cytokeratins and EMA. These findings suggested that pseudosarcomatous tumor cells may be with closely, associated primitive stem cells that can differentiate into the ductal epithelium.

Key Words : Carcinoma, Hepatocellular; Cholangiocarcinoma; Sarcomatoid carcioma

병합형 간세포-담관암종은 간세포암종과 담관암종의 뚜렷한 병리학적 특징을 보이는 종양성분이 동일 간 내에 병존하는 원발성 간암종으로, 전체 원발성 간암 중 1-6.3% 정도를 차지하는 것으로 보고되어 있다.[1] 특히 병합형 간세포-담관암 중 가성육종성 변형을 보이는 예는 매우 드물어 전 세계적으로 6예만이 보고되어 있다.[2,3] 저자들은 간종양 절제 후 육안 검사와 조직학적 검사, 그리고 면역화학염색 결과 가성육종성 변형을 보이는 병합형 간세포-담관암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

46세 남자 환자가 6일 동안 간헐적인 우측 상복부 통증을 느껴 내원하였다. 환자는 과거력과 가족력상 특이사항은 없었으나 만성 B형간염 보균자였다. 검사실 소견은 혈색소 13.5 g/dL, 적혈구 용적률 42.1%, 백혈구 8×10^9/L, 공복 시 혈당 115 mg/dL (참고치; 60-120 mg/dL), AST 17.0 IU/L (참고치; 12-33 IU/L), ALT 12.0 IU/L (참고치; 5-35 IU/L), 총빌리루빈 0.6 mg/dL (참고치; 0.2-1.2 mg/dL), amylase 117 IU/L (참고치; 65-160 IU/L), alkaline phosphatase 358 IU/L (참고치; 96-254 IU/L), gamma-GTP, 79 IU/L (참고치; 0-50 IU/L), Prothrombin time 63.7% (참고치; 80-120%)였다. 종양표지자인 alpha-fetoprotein, CEA, CA19-9는 정상범위였다. 내원 당시 시행한 복부전산화 단층촬영 결과 우측 제6번 간구역(후하방 구역)에 비균질성 조영증강을 보이는 7.5×5.5 cm 크기의 종괴가 관찰되었다. 또한 문맥대정맥 주위와 췌장 주위에 3.0 cm 크기의 림프절종대가 있었는데, 이는 간문맥과 매우 인접해 있어 혈관 침습을 의심케 하였다(Fig. 1). 림프절 내부는 간종괴와 유사한

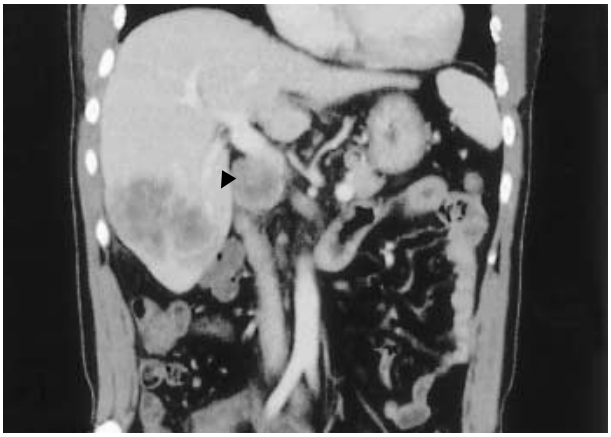

Fig. 1. In coronal reconsruction image, the mass is located in the right hepatic angle with conglomerated enlarged portocarval lymph nodes (arrow head).

Fig. 2. Gross finding of the resected liver. It shows a relatively well demarcated pale brown solid mass, 7.5×5.5 cm in the absence of the capsule. the central area of the mass shows ill defined geographic necrosis. The remaining liver parenchyme is not cirrhotic.

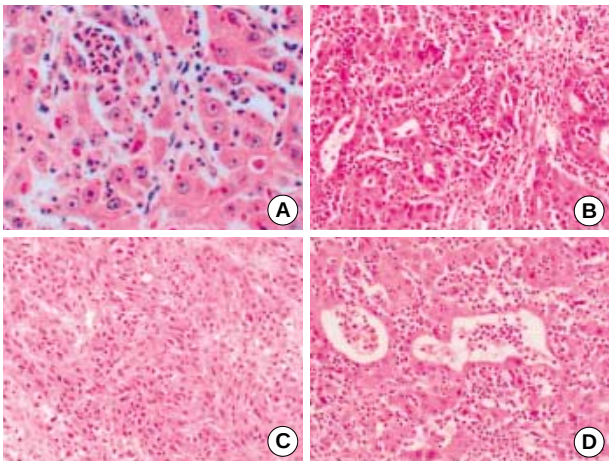

Fig. 3. Microscopic findings. The tumor is composed of three components; (A) hepatocellular carcinoma component with centrally located nuclei and abundant eosinophilc granular cytoplasm, (B) cholangiocarcinoma component with irregular small and large abortive glands, (C) sarcomatoid component with spindle shaped tumor cells forming interlacing bundles, and (D) transitional area between hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Each component is tightly intermingled.

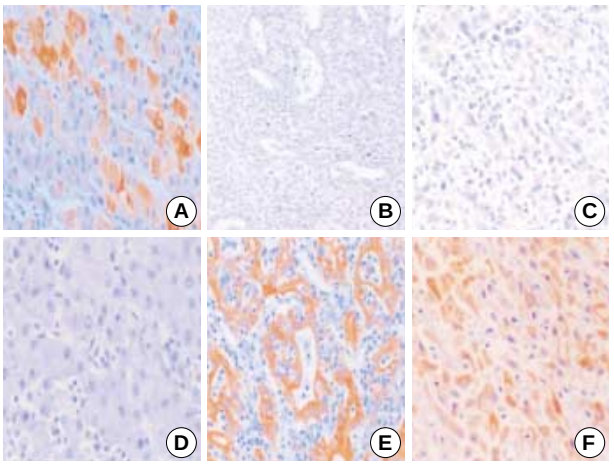

Fig. 4. Immunohistochemical staining results. α-fetoprotein is positive for the hepatocellular carcinoma component (A) but negative for cholangiocarcinoma component (B) and sacomatoid component (C). Bile duct type cytokeratins (CK7 and CK19) are negative for hepatocellular carcinoma component (D) but positive for cholangiocarcinoma component (E) and sacomatoid component (F).

조영증강을 보였다.

환자는 우측 6번, 7번 간구역절제술, 담낭절제술, 광범위 림프절 청소술, 문정맥 부분 절제술을 받았다. 육안 소견상 간 종괴는 피막에 둘러싸여 있지 않았으나 비교적 경계가 좋았고 단면에 고형성의 회백색 괴사가 동반되어 있었다(Fig. 2). 현미경 소견상 종양은 크게 세 가지 조직학적 특성을 보이는 세포로 이루어져 있었는데, 뚜렷한 경계 없이 서로 뒤섞여 있었다. 첫 번째는 핵이 중앙에 위치하며 호산성의 과립성 세포질로 이루어진 전형적인 간세포암이었고(Fig. 3A), 두 번째는 불규칙한 작은 내강이 있는 담관암이었으며(Fig. 3B), 세 번째는 뚜렷한 분화를 보이지 않고 낱개로 흩어지는 방추상 육종양 분화를 보이는 세포로 이루어져 있었다(Fig. 3C). 일부에서는 간세포암에서 담관암으로 이행하는 부위가 관찰되어 병합형 간세포-담관암종에 합당하였다(Fig. 3D). 간 종괴는 주로 병합형 간세포-담관암이 주종을 이루고 일부에서 육종양 변형을 보였다. 반면에 전이된 림프절에서는 주로 육종양 변형을 보인 종양세포가 대부분을 차지하고 있었다. 종양세포 주변으로 염증세포의 침윤과 섬유화가 관찰되었는데 간세포암 분화를 보인 부분보다는 담관암 분화를 보인 부분에서 염증세포 침윤과 섬유화가 더 많이 일어났고, 특히 육종양 변형을 보인 부분에서 가장 심하게 관찰되었다.

면역조직화학염색 결과, 간세포암 분화를 보이는 종양세포는

alpha-fetoprotein에 양성이었으나 담관형 cytokeratin인 cytokeratin 7과 cytokeratin 19에 음성이었다(Fig. 4A, D). 담관암 분화를 보이는 종양세포는 alpha-fetoprotein에 음성, cytokeratin 7과 cytokeratin 19에 양성이었으며(Fig. 4B, E), EMA에는 내강 경계를 따라 양성반응을 보였다. 육종양 변형을 보이는 종양세포는 alpha-fetoprotein에 음성, cytokeratin 7과 cytokeratin 19에 양성이었으며(Fig. 4C, F) EMA에는 국소적으로 양성반응을 보였다. 이 밖에 cytokeratin 20, vimentin, c-kit, CEA를 시행해 보았지만 모두 음성이었다.

고 찰

병합성 간세포-담관암종은 1945년 Allen과 Lisa이 5예의 증례를 보고하면서 처음으로 다음과 같은 세 가지 유형으로 구분하였다.[4] 1) 동일 간 내에서 간세포암과 담관암이 서로 분리된 종괴로 존재하는 유형, 2) 두 개의 상이한 종양조직이 서로 근접해 있으나 한 개의 종괴로 존재하는 유형, 3) 한 개의 종괴 내에서 두 암종의 조직상이 서로 섞여 있는 유형. 그 후 1985년 Goodman 등이 24예의 병합형 암종의 조직학적, 면역화학적 특성을 기술하면서 제1형: 충돌암(collision tumors), 제2형: 이행암(transitional tumors), 제3형: 섬유-판상암(fibrolamellar tumors)으로 소분류하고 병합형 암종의 존재를 확인하였다.[5]

본 증례의 경우 간세포암종에서 담관암종으로 이행되고 있는 부위가 관찰된 점으로 보아 제2형의 이행암(transitional tumors)에 속한다. 간세포-담관암종이 발생하는 기전에 대해서는 아직 명확히 규명된 바가 없다. 그렇지만 제2형의 경우 간세포나 담관세포 중 하나가 특정한 단일 발암물질에 노출되어 암화하는 과정에서 처음부터 부분적인 양방향성 분화(bidirectional differentiation)를 보여, 결과적으로 한 종괴 내에 서로 다른 두 종류의 구획을 가진 암종을 형성한다는 가설이 있었으며, 최근에는 양방향성 분화를 할 수 있는 줄기세포 기원의 종양으로 생각하고 있다.[5] 특히 본 예에서처럼 육종양 변형을 보이는 경우는 항암제 주사치료나 간동맥 색전술 후 발생빈도가 높은 것으로 보아, 종양세포의 변성, 광범위 괴사, 재생 과정을 거치면서 가성육종성 변형이 일어난다고 생각하고 있다. 간세포암이나 담관암과 비교할 때 발생연령이나 성별분포에 큰 차이는 없지만, 서구와 달리 동양에서는 HBV 감염, HCV 감염과 같은 만성 간질환과 연관성이 있는 것으로 보인다. 이로 미루어 보아 간세포암의 발병원인을 가지고 있으면서 간정맥 침습과 림프절 전이, 폐 전이를 잘하는 매우 나쁜 임상경과를 밟는 점은 담도암의 임상경과와 좀 더 유사한 것으로 생각된다.[6] 그러나 alpha-fetoprotein, CEA, CA19-9 등 암표지자가 간세포암종과 담도암에서보다 낮은 것으로 되어 있다.[6] 따라서 현재는 원발성 간암종의 독립된 유형으로 인정되고 있다.

본 증례의 경우 조직학적 소견과 면역화학적 소견을 종합하면 육종양 변형을 보이는 종양세포는 vimentin 음성으로 엄밀한 의미에서 진성육종성 변형이라기보다는 가성육종성 변형이며, 담관형 cytokeratin인 cytokeratin 7과 cytokeratin 19에 양성인 점으로 보아 분화도가 떨어지는 담관암으로 생각된다. 또한 c-kit 음성으로 줄기세포 기원인 중간상피암(intermediate carcinoma)일 가능성도 배제할 수 있었다. 병합형 간세포-담관암종에서 육종양 변형을 보이는 경우는 주로 간세포암 분화를 보이는 종양세포에서 보고된 예는 있지만,[3] 본 예처럼 담관암 분화를 보이는 세포에서 보고된 예는 매우 드물다.[3,7] 국내에서는 본 예를 포함하여 3예만이 보고되어 있다.[2] 그러나 이전에 보고된 두 증례에서는 모두 간경화가 동반되었지만 간경화가 동반되지 않은 예는 본 예가 처음이다. 또한 본 예의 경우, 수술 당시 문맥대정맥 주위와 췌장 주위 림프절에 전이가 있었는데, 조직 소견상 세 가지 분화를 보이는 종양세포 중 주로 육종양 분화를 보이는 종양세포가 림프절을 침범하고 있었다. 따라서 육종양 변형를 보이는 병합형 간세포-담관암종이 육종양 변형를 보이지 않는 병합형 간세포-담관암종보다 임상경과가 빠르고 예후가 더 나쁨을 알 수 있었다. 또한 본 예는 수술 전에 항암제 주사치료나 간동맥 색전술의 과거력 없이 육종양 병합형 간세포-담관암종이 발생한 점에서 육종양 변형이 여러 가지 원인에 의해 발생할 수 있음을 시사하고 있다.

참고문헌

1. Toh CH, Cheung YC, Ng SH, Lin CY, Chan SC, Ng KK. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a case report. Int J Clin Pract 2004; 58: 1170-3.
2. Kim MJ, Koo HL, Lee SK, Ro JY, Yu ES. A case of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with neuroendocrine differentiation and sarcomatoid transformation : a case report. Korean J Pathol 2005; 39: 125-9.
3. Haratake J, Horie A. An immunohistochemical study of sarcomatoid liver carcinomas. Cancer 1991; 68: 93-7.
4. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. Am J Pathol 1949; 25: 647-55.
5. Kim YI, Lee GK, Kim WH, Yu ES, Choe GY. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: analysis of 8 cases with special reference to their growth patterns. Korean J Pathol 1992; 26: 229-41.
6. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, *et al*. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. Cancer 2002; 94: 2040-6.
7. Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. Cancer 1987; 59: 310-6.