

육종양 간세포암

전북대학교 의과대학 외과학교실, ²병리학교실, 의학연구소 및 ¹건국대학교 의과대학 외과학교실

김진호 · 유영범¹ · 유희철 · 이대영 · 문우성² · 조백환

Sarcomatoid Hepatocellular Carcinoma

Jin Hyo Kim, M.D., Young Bum Yoo, M.D.¹, Hee Chul Yu, M.D., Dae Yung Lee, M.D., Wu Sung Moon, M.D.² and Baik Hwan Cho, M.D.

We recently experienced a case of sarcomatoid hepatocellular carcinoma. A 56 years old male was admitted complaining of several days of epigastric pain. Upon admission, the patient demonstrated a positive HCV Ab, and negative HBs Ag. Relevant laboratory findings included; AST 39 IU/L, ALT 29 IU/L, alpha-fetoprotein (AFP) 3.2 ng/ml, and carcinoembryonic antigen (CEA) 4.5 ng/ml. With the clinical impression of hepatocellular carcinoma, CT (computerised tomography) angiography and hepatic angiography were performed and demonstrated a 5 cm sized round mass, with mild heterogenous enhancement on CT hepatic arteriography (CTHA) and a defect on CT arterial portography (CTAP) along with intense tumor staining on hepatic arteriography in the lateral segment of the left lobe. A segmental resection (S3 region) was done. The intraoperative findings revealed a bulging tumor with gall bladder and peritoneal invasion. Microscopically, the tumor was composed of pleomorphic spindle cells with prominent nucleoli and frequent mitosis, and it showed a sinusoidal infiltrative growth pattern at the tumor-non tumor boundary. The tumor cells reacted positively with cytokeratin, vimentin, fibrinogen and epithelial membrane antigen (EMA) and reacted negatively with cytokeratin19, cytokeratin7, cytokeratin20, CEA, AFP and CD34. The spindle-shaped tumor cells were considered to be sarcomatoid hepatocellular carcinoma with a malignant fibrous histiocytoma-like area. (*J Korean Surg Soc* 2002;62:262-265)

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Sarcomatoid, Liver
중심 단어: 간세포암, 육종양, 간

Departments of Surgery, ²Pathology and Institute for Medical Science, Chonbuk National University Medical School, Chonbuk, ¹Department of Surgery, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

서 론

육종양 간세포암은 방추상 세포들을 포함한 간세포암으로 외과적으로 절제된 간세포암 중 1.8%, 부검한 예 중 3.9~9.4%로 드문 종양이며,⁽¹⁻³⁾ 방추상 세포 암종, 육종성 세포 암종, 가성 육종, 암종성 육종 등 여러 이름으로 불린다. 이는 간 이외에도 식도, 상부기도 및 상부소화관, 갑상선, 자궁, 유방, 위, 담낭 등 여러 장기에서 발생한 예가 있다. 대부분의 육종양 간세포암에서 방추상 세포가 차지하는 비율은 10% 이상이며, 대부분의 예에서 보듯, 명백하게 간세포암과 동반되거나 드물게 담관 세포암 혹은 간세포암/담관세포암이 같이 동반되어 나타나기도 한다.⁽⁴⁾ 저자들은 임상적으로 간세포암으로 진단되어 절제술을 시행한 후 조직학적으로 악성섬유성 조직종을 닮은 부분을 가진 육종양 간세포암으로 진단된 예를 치험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

56세 남자로 수일간의 상복부 동통을 주소로 내원하였다. 기왕력상 20년 전에 폐결핵을 가진 병력 이외에는 특이 사항 없었다. 내원 당시 시행한 신체검진에서 전신상태는 비교적 아파보였고, 상복부에 압통은 있었으나 반발통은 없었다. 입원 당시 시행한 말초혈액 검사결과 혈액색소치가 11.1 g/dl, 백혈구수가 11,800/mm³이었고 간염검사서서 HBs 항원(-), HBs 항체(-), HBc IgG(+), HBe 항체(+), HCV 항체(+)였고, 간기능 검사와 효소 검사에서 AST 37 IU/L, ALT 29 IU/L, AFP 3.2 ng/ml, CEA 4.5 ng/ml였다. 급성 위염이나 간세포암 의진하에 입원하여 시행한 복부 전산화 단층촬영(Fig. 1A)과 동맥 문맥 조영술(Fig. 1B)에서 좌측 간엽에서 간세포암을 시사하는 소견이 있어 간의 S₃분절 절제술

책임저자 : 유희철, 전북 전주시 덕진구 금암동 634-18
☎ 561-756, 전북대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 063-250-1570, Fax: 063-271-6197
E-mail: hcyu@moak.chonbuk.ac.kr
접수일 : 2002년 2월 7일, 게재승인일 : 2002년 3월 4일

을 시행하였다. 수술실에서 육안 소견상 종괴는 돌출된 채로 바깥쪽으로 피막을 형성하고 있었고, 주변간 실질을 압박하며 팽창성 성장을 하고 있었고, 종괴의 단면은 크기가

6×5.3 cm로 은살색이었고, 부분적으로 괴사와 괴사에 의한 낭성변화를 동반하고 있었고, 매끄러웠으며 생선살과 유사한 조직으로 되어 있었다(Fig. 2). 광학 현미경상 종양



Fig. 1. (A) 5 cm-sized round mass and mild heterogenous enhancement on CTHA and signal defect on CTAP. (B) Intense tumor stain in left lobe on hepatic arteriography.

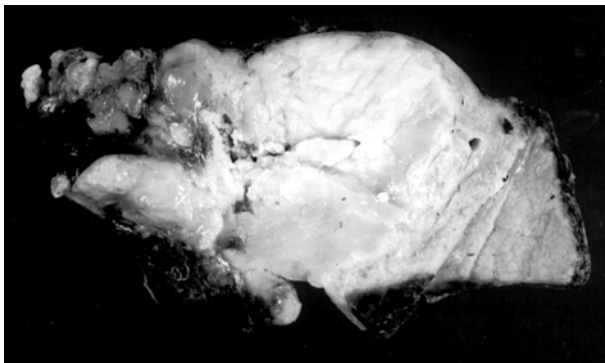


Fig. 2. Gross finding: a well-defined expanding type tumor (6×5.3 cm) with necrosis and cystic change.

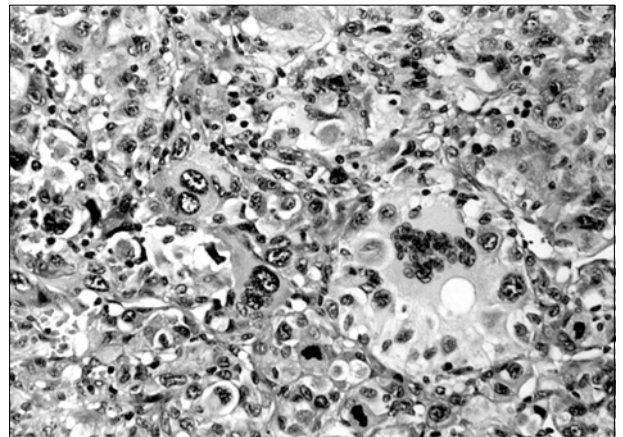


Fig. 3. Sarcomatoid hepatocellular carcinoma with malignant fibrous histiocytoma-like area (H&E, ×200).

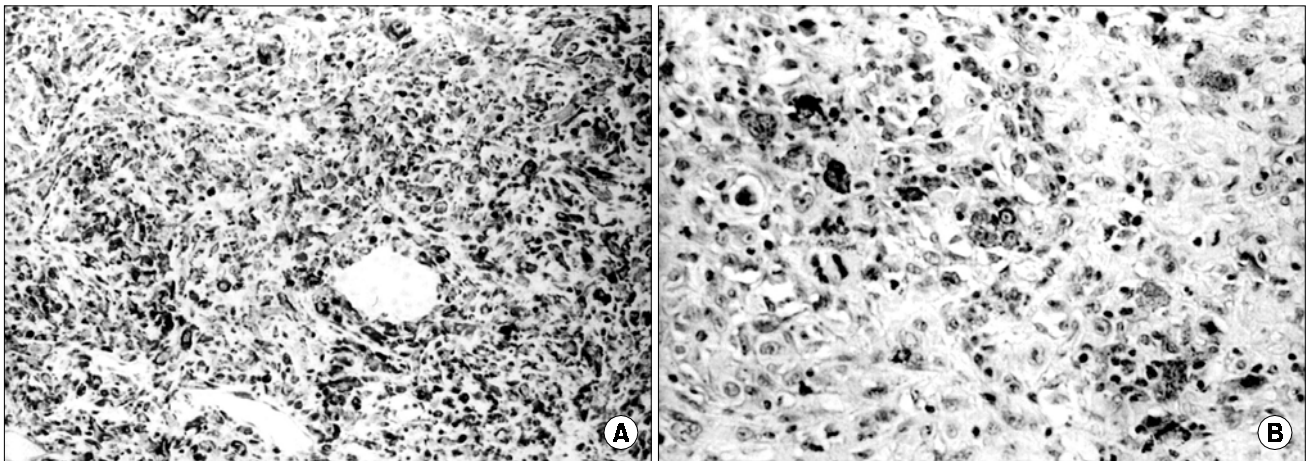


Fig. 4. (A) Diffuse strong positive reaction for vimentin. (B) Focal positive reaction for cytokeratin.

세포는 방추상의 세포들이 소용돌이치는 모양으로 배열하거나, 괴상한 모양의 종양세포들이 불규칙하게 배열하여 연부조직의 악성 섬유성 조직종을 닮은 모습이었다(Fig. 3). 종양세포의 유사분열상은 10개의 고배율 시야당 10개 이상 관찰되었다. 면역 조직화학 염색에서 종양세포는 cytokeratin과 vimentin에 양성반응을 보였으며(Fig. 4) cytokeratin7, cytokeratin19, cytokeratin20에는 음성반응을, 알부민, fibrinogen에 양성반응을 보였고, 이외에도 EMA에 양성반응을, CEA, AFP, CD34에 음성반응을 보여 육종양 간세포암으로 진단되었다(Fig. 4). 퇴원 4개월 후에 시행한 혈관 조영술에서 간미상엽에 재발 소견을 보여 경도자동맥화색전요법(TACE)을 시행하였고, 그 후 1개월 뒤에 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 폐좌엽에 3 cm의 조영 증강되는 소엽성 경계를 가진 종괴와 폐우엽에 1 cm의 원형 결절 두 개가 관찰되어 재발한 육종양 간세포암의 혈행성 폐전이를 보였다. 그 후 3개월 후에 환자는 사망하였다.

고 찰

본 증례에서 보듯 임상적으로 간세포암으로 진단되었으나 수술 후 육종양 간세포암으로 진단되는 경우가 드물게 존재한다. 육종양 간세포암은 임상적으로 연령이나 성별 분포에서 큰 차이가 없고 복부 동통과 발열이 가장 흔한 증상이고 특징적으로 본 예에서도 그렇듯 AFP치가 낮거나 정상이고 종양세포는 AFP에 반응하지 않는다.(1) 상피성 종양의 종양 변화는 여러 장기 및 조직학적 형태 즉 신장의 선암종,(5) 식도의 편평 상피암종,(6) 폐와 유방의 선암종 혹은 편평 세포암종,(7,8) 피부의 편평 세포암종(9)에서 종종 발견된다. 간암의 육종양 변형도 간혹 보고되고 있다. 간암에서 보이는 육종양 변형의 병인은 아직 완전히 밝혀진 것은 아니지만 육종양 간세포암이 간엽조직세포로부터 유래하거나 간세포암과 육종이 혼합되어 있는 것이 아니라 상피암종으로부터 육종으로 분화하는, 즉 간세포암의 변종으로 보고 있다.(1,4,10-13) 그 증거로 1) 전형적인 간세포암과 육종모양의 세포가 인접한 곳에 형태학적 이행지대가 있다는 점, 2) 육종성 세포들이 간세포들과 유사하게 호산성 과립성 세포질을 함유하는 경우가 많다는 점, 3) 면역화학 염색에서 간세포암에서 자주 발견되는 keratin, 알부민, fibrinogen과 AFP이 육종성 세포에서도 보인다는 점 등이 제시되고 있다. 연구결과 원발 간암에서 육종양 변형의 빈도가 2.2% (6 of 270)였고,(4) 다수의 간세포암에 대해 일련의 고찰을 시도한 결과 육종양 변형의 빈도가 3.9% (14 of 355)였으며(1) 실험적으로 상피성종양의 육종성 변형을 시도할 때 vimentin이 증가함을 보여주는 실험모델도 있다.(2) 육종양 간세포암은 종양-비종양 경계부위에서 동모양 침윤 성장을 한다.(14) 본 예에서도 종양세포는 광범위한 동모양 성장 양상을 보이고 있고 방추상의 세포들이 소용돌이치는

모양으로 배열하거나 괴상한 모양의 종양세포들이 불규칙하게 배열하여 연부조직의 악성 섬유성 조직종을 닮은 모습이었다. 면역화학염색에서 대부분의 다양한 형태의 방추상 세포들이 cytokeratin과 vimentin에 양성반응을 보여 이 종양세포가 연부조직 육종에서 유래한 것이 아니라 상피세포에서 유래한 육종임을 나타내고 있다. 담관상피 표지자인 cytokeratin19와 CEA에 음성반응을 보인 점은 담관상피보다 간세포로부터 유래한 것을 보여주고 있어 원래의 간세포암의 변형임을 보이고 있다. 간세포암의 복강 내 파종은 거의 없는 반면 육종양 변종에서 복강 내 파종과 원격전이의 빈도가 더 많다.(1) 특히 림프전이는 육종성 변형이 없는 간세포암보다 두 배 정도가 많다.(3) 환자 중 13명(93%)이 간내 전이가 있었고, 그중 9명(64%)은 3개 이상의 장기에서 간외전이가 있었다.(12) 그래서 간세포암의 추적관찰 중 복강 내 파종이 있을 경우 간세포암의 육종양 변형을 생각해 보아야 한다. 이전 증례보고에 의하면 원래의 간세포암보다 육종양 간세포암의 예후가 훨씬 좋지 않다.(13) 본 증례에서도 술 후 4개월에 간전이와 혈행성 폐전이가 발견되었고 그 후 3개월만에 사망하여 예후가 매우 좋지 않음을 보여주었다. 육종성 변형을 하는 간세포암의 빈도는 최근 몇 년 사이에 급증하고 있는데 주목해 볼 만하다.(1,3,10,12,16-18) 경도자동맥색전요법(TAE)나 항암제 주사치료를 받은 경우에서 발생빈도가 높은 점으로 봐서 이의 병인을 TAE나 항암제 주사치료로 보는 경우도 있다.(1,3,4,18,19) 본 예에서 술 전 어떤 치료도 없었지만 육종양 간세포암으로 진단된 점은 상기 경도자동맥색전요법이나 항암제 주사치료가 육종양 변형을 일으키는 데 필수 불가결한 요소가 아님을 보여주고 있다.

REFERENCES

- 1) Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy case. *Cancer* 1987;59:310-6.
- 2) Kinjo M, Winer H, Schweizer J. Differential expression of intermediate filaments proteins in two rat ascites hepatoma lines of common origin. *Carcinogenesis* 1984;5:1249-55.
- 3) Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, Nakashima O. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. A special reference to the relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;23:4-8.
- 4) Haratoke J, Horie A. An immunohistochemical study of sarcomatoid liver cell carcinoma. *Cancer* 1991;68:93-7.
- 5) Unni KK, McLeod RA, Dahlin DC. Conditions that simulate primary neoplasms of bone. *Pathol Annu* 1980;15:91-131.
- 6) Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M. Pseudosarcoma and carcinosarcoma of the esophagus. *Cancer* 1976;37:1546-55.
- 7) Kreyber L. *Histologic Typing of Lung Tumors*. Geneva: World Health Organization; 1981.

- 8) McDivitt RW, Stewart FW, Berg JW. Tumors of the breast. In: Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 2. Series 2. Washington. DC: Armed Forces Institute of Pathology 1986;94-100.
 - 9) Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the Skin, ed.7. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1990;552-6.
 - 10) Chang WWL, Agha FP, Morgan WS. Primary sarcoma of the liver in the adult. *Cancer* 1983;51:1510-7.
 - 11) Shin P, Ohmi S, Sakurai M. Hepatocellular carcinoma combined with hepatic sarcoma. *Acta Pathol Jpn* 1981;31:815-24.
 - 12) Tsujimoto M, Aozasa K, Nakajima Y, Kariya M. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous proliferation showing an unusual and wide-spaced metastasis. *Acta Pathol Jpn* 1984;34: 839-45.
 - 13) Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, Takenaka K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Spindle cell hepatocellular carcinoma. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 15 cases. *Cancer* 1996;77:51-7.
 - 14) Nakashima T, Kojiro M, Kawano Y, Shirai F, Takemoto N, Tominatsu H, et al. Histologic growth pattern of hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1982;16:563-8.
 - 15) Isomura T, Arakawa M, Wada T, Shimokawa Y. Hepatocellular carcinoma with sarcoma-like transformation: A case report (in Japanese with English abstract). *Kanzou (Acta Hepatol Jpn)* 1979;20:70-5.
 - 16) Jaffe RH. Sarcoma and carcinoma of the liver following cirrhosis. *Arch Intern Med* 1924;33:330-42.
 - 17) Kuwano H, Sonoda T, Hashimoto T, Enjoji M. Hepatocellular carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Cancer* 1984;54: 837-42.
 - 18) Oda Y, Katsuda S, Nakanishi N. An autopsy case of hepatic sarcomatoid tumor: Immunohistochemical comparison with a sarcomatous component of hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 1994;44:230-6.
 - 19) Ishii M, Kojiro M, Tanikawa K. Clinical study of hepatocellular carcinoma with sarcoma-like features (in Japanese with English abstract). *Kanzou (Acta Hepatol Jpn)* 1988;24: 734-41.
-