

간세포암과 동반된 중복암의 임상병리학적 특징

한양대학교 의과대학 외과학교실

최동호 · 김한준 · 이경근 · 박현겸 · 권오정 · 이광수

Clinicopathologic Characteristics of Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Malignancy

Dongho Choi, M.D., Hanjoon Kim, M.D., Kyeong Geun Lee, M.D., Hwon Kyum Park, M.D., Oh Jung Kwon, M.D. and Kwang Soo Lee, M.D.

Purpose: Multiple primary cancers are not a rare disease. The clinicopathologic characteristics of a hepatocellular carcinoma with extrahepatic malignancies, have not been identified. To address these points, the clinical data of patients with a hepatocellular carcinoma, with extrahepatic malignancies, treated with surgical resections at our hospital, were retrospectively reviewed.

Methods: We reviewed the clinical records of ten hepatocellular carcinoma patients, with extrahepatic malignancies, who had undergone an operation between January, 1986 and December, 2002 at the Hanyang University Hospital.

Results: 10 patients were comprised of 9 males and 1 female, with a mean age of 58.6 years, ranging from 34 to 75. There were 9 stomach cancers and 1 rectal cancer extrahepatic malignancies associated with the hepatocellular carcinomas. Four of these were synchronous type and six were metachronous type. The treatments used for the HCCs were: 1 extended right lobectomy, 6 right lobectomies, 1 each of a TAE with RFTA, a segmentectomy with RFTA, and a segmentectomy. The operations for the extrahepatic malignancies included 1 low anterior resection, for the rectal cancer and 9 subtotal gastrectomies, for the stomach cancers. During the mean follow up time of 66.1 months, five patients survived and five died.

Conclusion: Patients who have a hepatocellular carcinoma, associated with extrahepatic malignancies, have been treated with aggressive operations and combination therapies. Stomach cancer is the most common extrahepatic

malignancy associated with a hepatocellular carcinoma. (J Korean Surg Soc 2003;64:487-492)

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Extrahepatic malignancy

중심 단어: 간암, 간의 악성종양

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

서 론

다발성 원발성 악성종양은 아주 드문 질환은 아니다. Moertel이 20,000에 이상의 다발성 원발성 악성종양을 발표하였고 빈도수는 2.8% 정도였다.(1) Schoenberg 등(2)은 43개의 논문을 확인하여 그 빈도수를 0.1%에서부터 11.1%까지 보고하여 논란의 여지가 많음을 보여 주었고 Riesz 등(3)은 간세포암이 있을 경우에 중복암의 빈도가 증가함을 발표하였다. 국내에서도 간암의 빈도는 다른 아시아 국가와 같이 상당히 높은 빈도를 보여주고 있다. 하지만 간암과 동반된 중복암에 대해서는 아직 국내에 발표가 없었다.

이에 저자들은 간암과 동반된 중복암으로 수술을 시행 받은 환자를 문헌고찰과 함께 분석검토하고 간암과 동반된 중복암의 임상병리학적 특징을 알아보려고 하였다.

방 법

1986년 1월부터 2002년 12월까지 17년 간세포암과 동반된 중복암으로 한양대병원에서 수술적 치료를 시행 받은 환자 10명을 대상으로 하여 연령, 성비, 조직학적 진단, 수술방법 및 결과, 생존기간을 임상기록과 외래 추적관찰과 전파문의로 후향적으로 검사하였다.

결 과

1) 연령 및 성별분포

남자가 9명, 여자가 1명으로 남녀 비는 9 : 1이었다. 연령

책임저자 : 이광수, 서울시 성동구 행당동 17번지
☎ 133-792, 한양대학병원 외과
Tel: 02-2290-8451, Fax: 02-2281-0224
E-mail: leeks@hanyang.ac.kr

접수일 : 2002년 12월 16일, 게재승인일 : 2003년 3월 6일
본 논문의 주요내용은 2002년 추계외과학회에서 포스터 발표되었음.

Table 1. Patient data of HCC with extrahepatic malignancy

Case	Age	Sex	Other cancers	Stage of EHM	Stage of HCC	Timing of diagnosis	First cancer
1	M	51	Rectal cancer	Dukes C2	II	Synchronous	
2	M	56	Stomach cancer	I	I	Synchronous	
3	M	63	Stomach cancer	I	III	Synchronous	
4	M	60	Stomach cancer	IIIB	II	Synchronous	
5	F	65	Stomach cancer	I	II	Metachronous	Stomach cancer
6	M	34	Stomach cancer	II	III	Metachronous	Stomach cancer
7	M	62	Stomach cancer	I	II	Metachronous	HCC
8	M	75	Stomach cancer	IIIA	II*	Metachronous	HCC
9	M	60	Stomach cancer	I	II	Metachronous	HCC
10	M	60	Stomach cancer	II	II	Metachronous	HCC

* = Staging by abdominal CT.

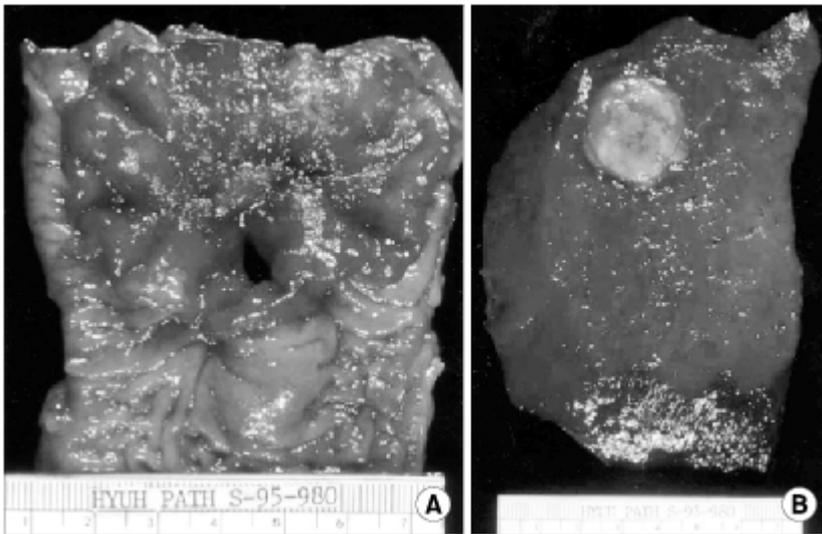


Fig. 1. (A) Gross specimen of rectal cancer of synchronous double primary cancers. Resected rectum is exposed along the antemesenteric border, an ulcerofungating mass which is nearly encircling the lumen is protruding around the perirectal fat tissue. (B) Resected liver of synchronous double primary cancers. Resected right lobe shows nodular mass. Whitish nodular mass, measuring 2.5×2.3 cm is well encapsulated without hemorrhage and necrosis.

분포는 34세에서 75세로 평균 58.6세였다. 30대가 1명, 50대가 2명, 60대가 6명, 70대가 1명이었다(Table 1).

2) 간암 및 간의 중복암의 특징 및 병기

동시성형(synchronous type)이 4예, 이시성형(metachronous type)이 6예였고 대한간암연구회의 간암병기분류에 의한 간암의 병기는 1기가 1예, 2기가 7예, 3기가 2예였고 2기 중에 1예는 경동맥색전술을 시행한 환자로 영상학적인 병기가 2기였다. 간의 중복암은 1예가 직장암이었고 9예가 위암이었다. 직장암의 병기는 C2였고 위암의 경우는 1기가 5예로 가장 많았고 2기가 2예, 3기가 2예였다(Table 1). Fig. 1은 동시성형으로 간암과 직장암이 동반된 1예의 Gross 사진이다. Fig. 2는 동시성형으로 간암과 위암이 동반된 경우의 Gross 사진과 수술소견이다. Fig. 3는 이시성형의 간암과 위암이 동반된 경우에 간암수술 시에 병합요법으로 간절제술

과 RFTA (radiofrequency thermal ablation)를 같이 시행한 경우의 수술사진이다.

3) 간암 및 중복암의 수술의 방법

간암에서의 수술 방법은 간우엽절제술이 6예로 가장 많이 시행이 되었고 확대간우엽절제술도 1예, 분절절제술이 2예, 1예에서는 경동맥색전술을 시행하였다. 간의 중복암의 경우는 직장암의 경우는 하위전방절제술을 시행하였고 위암의 경우는 9예 모두에서 위아전절제술을 시행하였다(Table 2).

4) 수술 후 추적관찰

대부분의 환자는 외래에서 추적관찰이 가능하였고 외래 추적관찰이 불가능한 경우는 전하상담으로 결과를 얻었다. 수술 후에 5예의 환자가 사망하였으며 5예의 환자가 생존하여 있었고 최소 추적기간은 1개월이고 최고추적기간은

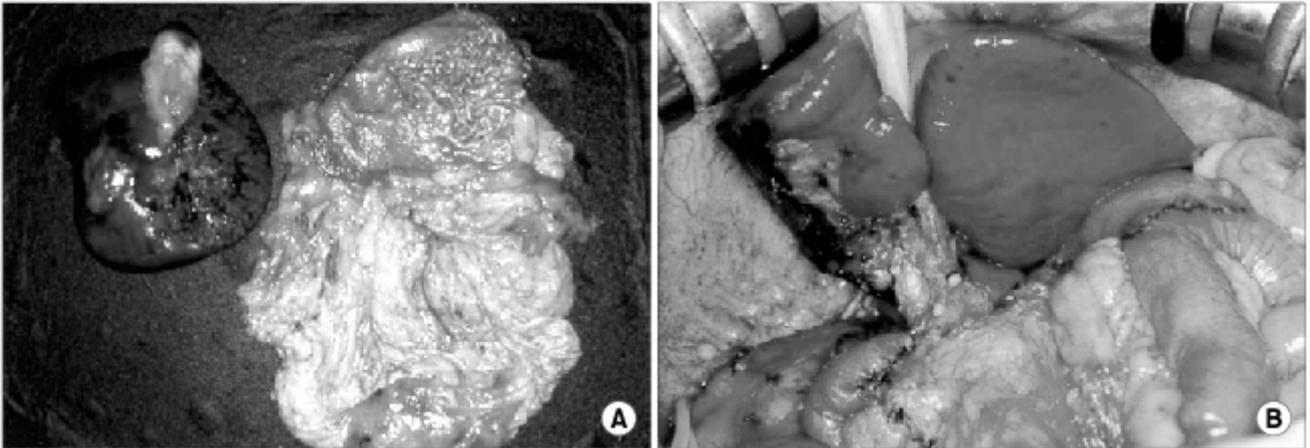


Fig. 2. (A) Gross specimens of liver and stomach of synchronous double primary cancers. Left side specimen is resected liver which reveals a protruding mass. Surrounding liver parenchyme shows mild cirrhotic change. Right side specimens are resected stomach, perigastric soft tissue with lymph nodes. Stomach tumor is located in the antrum of the greater curvature site. (B) Operative finding of liver and stomach of synchronous double primary cancers. Right lobectomy of the liver and subtotal gastrectomy are done. Remained left lobe of the liver and gastrojejunostomy site are seen.

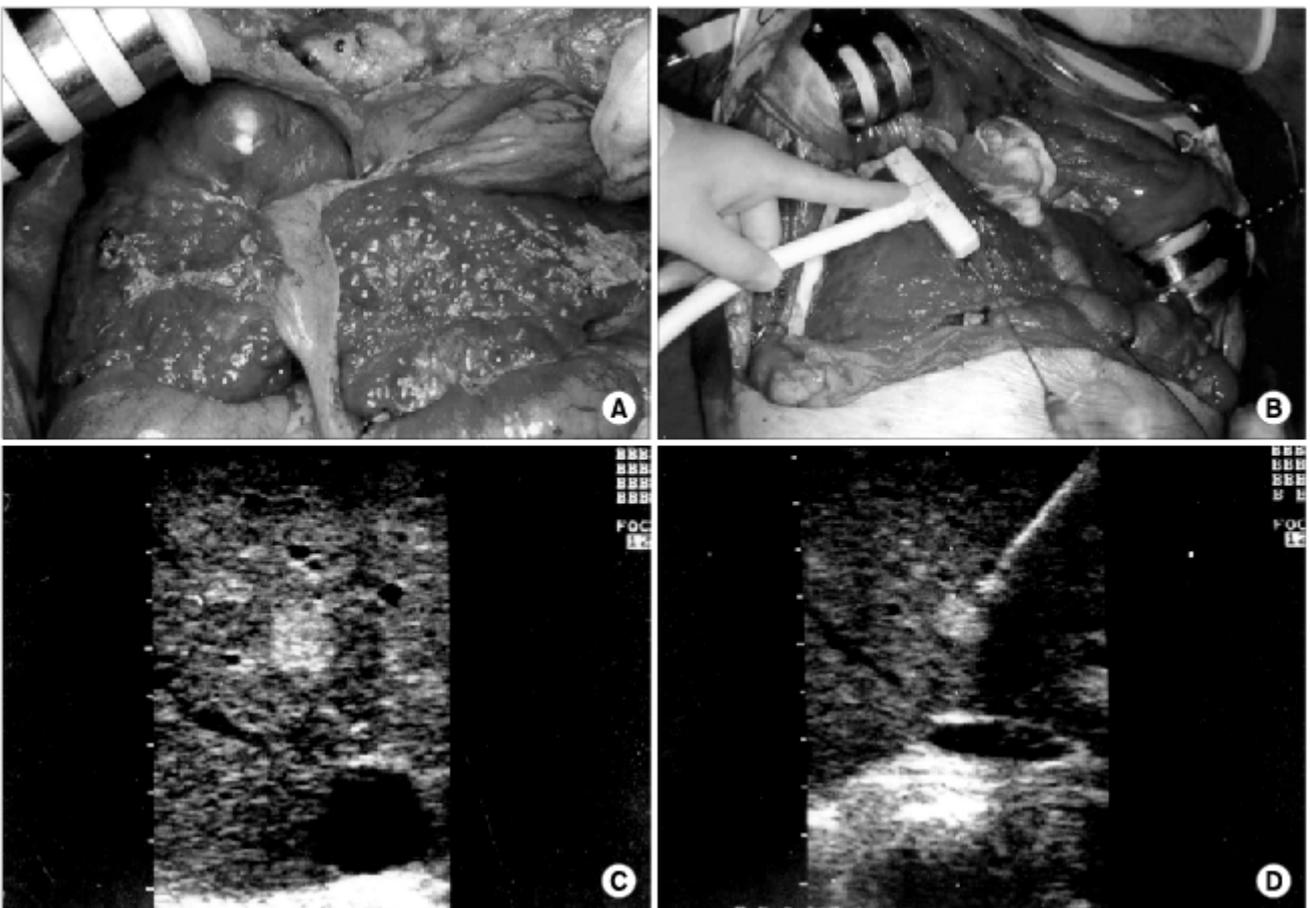


Fig. 3. Operative finding of liver and stomach of metachronous double primary cancers. Subtotal gastrectomy was done 11 years ago matachrouous right hepatic mass (A) was resected and another hepatic mass is being radioablated (B). Hepatic mass (C) is being traced with ultrasonic probe and catheter tip for radiablation (D).

Table 2. Treatments and follow ups

Case	Treatment of HCC	Treatment of another cancer	Timing of operation	Follow-up
1	Right hepatectomy	Low anterior resection	Same	7 years 4 months live
2	Extended right hepatectomy	Subtotal gastrectomy	Same	4 years 10 months dead
3	Right hepatectomy	Subtotal gastrectomy	Same	3 months dead
4	Right hepatectomy	Subtotal gastrectomy	Same	4 years 5 months live
5	Segmentectomy RFTA [†]	Subtotal gastrectomy	Different	14 years 2 months live
6	Right hepatectomy	Subtotal gastrectomy	Different	9 years 7 months dead
7	Right hepatectomy	Subtotal gastrectomy	Different	9 years 5 months dead
8	TAE*, RFTA [‡]	Subtotal gastrectomy	Same [‡]	6 years 4 months dead
9	Segmentectomy	Subtotal gastrectomy	Different	10 months alive
10	Right hepatectomy	Subtotal gastrectomy	Different	1 month alive

* = Transarterial embolization; [†] = Radiofrequency thermal ablation; [‡] = Intraoperative RFTA was done at the same time during subtotal gastrectomy. Preoperative TAE was done.

146개월이었다. 평균추적관찰기간은 66.1개월이었다. 사망한 5예의 환자 중에는 수술 후에 1개월 내에 사망한 수술사망률은 없었다. 수술 후 3개월 후에 사망한 환자는 case 3의 경우이고 동시에 간암과 위암을 수술하였고 수술 전에 고위험환자였고 수술 후에 수술 합병증으로 간기능부전증, 늑막삼출, 폐부종이 생겨서 중환자실 집중치료를 하여 증상의 호전이 있다가 수술 후 13일째 급성신부전 및 위장관출혈이 생긴 후에 다발성장기부전증에 의해서 수술 후 25일째 자가 퇴원한 환자였다. 수술 후 58개월에 사망한 case 2는 수술 후에 6차례 경동맥색전술 및 화학요법을 시행하면서 추적관찰하다가 간경화에 의한 간기능부전에 의한 간신증후군(hepatorenal syndrome)에 의해서 사망하였다. 수술 후에 115개월에 사망한 case 6은 위암과 간암의 재발소견 없이 심한 알코올 섭취와 당뇨의 합병증으로 사망하였고 수술 후 113개월에 사망한 case 7은 수술 후에 7차 경동맥색전술 및 화학요법을 시행하면서 추적관찰 중에 간암이 재발하여 간문맥혈전이 생긴 후에 간기능부전이 생겨 사망하였다. 처음 간세포암 발견 후에 다른 병원에서 5번의 간동맥색전술을 시행한 후에 76개월에 사망한 case 8은 위암수술과 동시에 간암에 대해서 RFTA 후 9개월 후에 잔여 간에 간내재발을 하여 사망하였다. 나머지 5예의 환자들은 수술 후에 전혀 재발의 증거 없이 현재까지 추적관찰이 가능하였다(Table 2).

고 찰

최근에 평균수명의 증가와 진단기술 및 치료방법의 발달로 다발성 악성종양의 발견빈도가 증가하고 있다. 환자의 유전적인 요인과 환경적인 요인 등의 상호작용에 의해서 발생하는 것으로 생각이 되지만 아직 정확한 기전에 대해서는 밝혀진 것이 없다.

유발인자에 대한 연구도 몇몇 저자들에게 의해서 보고되고 있다. 다발성 중복암의 유발인자로 생각되는 것은 대개 태양광선, 직업적인 노출, 방사선, 암을 일으키는 바이러스 등이다.(4) 또 가족력이 중요하다고 보고한 경우도 있고,(5,6) 자발적인 염색체 이상(spontaneous chromosomal aberration)에서 기인한다고 서술한 발표도 있다. 즉 염색체의 이상은 돌연변이를 일으키는 인자에 대한 감수성을 높여서 다발성암이 속발된다고 보고하였다.(7) 어떤 경우에는 viral transformation에 의해서 염색체이상을 초래한다고 하기도 한다.(8)

중복암에 대한 진단기준은 1889년에 Billroth가 처음으로 보고하면서(9) 개개의 암은 상이한 현미경적 형태를 가져야 하며, 개개의 암은 분리되고 서로 다른 기관에 위치하며 개개의 암은 각각의 전이를 유발해야 한다고 하였다. 그러나 기준이 엄격하여 적용하는 데 문제가 있어서 1932년에 Warren과 Gate(10)가 개개의 암은 악성 종양의 병리학적 확증이 있어야 하고, 조직학적으로는 그 양상이 상이해야 하며, 상호 전이암의 가능성이 없어야 한다는 기준을 발표하였다. 1962년 Kapsinow(11)는 원발성 악성종양을 4가지 군으로 구분하였는데, multicentric type, systemic type, paired organ type, random type 등이었다. 1976년에는 Mortel 등(12)이 좀 더 기능적인 분류를 하였는데 처음 기술한 것이 multicentric cancer로 환자는 동일한 조직이나 장기에 2개 이상의 원발성종양을 가지는 경우와 같은 조직에서 병발한 암이 인접장기에 공유되는 경우, 마지막으로 bilaterally paired organs에 생기는 다발성 종양의 경우를 말하였다. 두 번째는 서로 다른 조직이나 장기에 생긴 다발성 종양이고, 세 번째 범주로는 위의 두 가지 범주에 속하는 경우가 혼합된 경우이다. 본 논문에서는 Warren과 Gate에 의한 기준(10)과 Mortel의 진단기준(12) 중의 두 번째 경우를 다발성 종양으로 생각하였으며 진단된 시간의 순서와는 관계없이 간암 및 간외 악성종양을 가진 환자를 연구 대상에 포함하였다.

다발성 원발성 악성종양 중에서 동시성(synchronous) 암과 이시성(metachronous)암의 분류 기준에 있어서도 2개월,(13) 6개월,(14) 1년(15)으로 차이가 있다. 저자들은 6개월 이내에 발견된 암을 동시성암으로 정하였다.

간암과 간외 악성종양에 대한 보고는 몇몇 연구자에 의해서 발표가 되었다. Riesz 등(3)은 간암이 있는 경우 간외 악성종양이 동반된 경우를 25.6%까지 되는 것으로 보고하여 다른 종류의 암보다 간암이 중복암의 빈도가 높은 것으로 발표하였으나 대만의 Lin 등(16)은 2.1%, 일본의 Onitsuka 등(17)은 6.8%로 서구의 발표보다는 적은 빈도를 보였다. 이는 서구에서와는 달리 동양에서는 부검을 하는 경우가 거의 없어서 occult carcinoma의 발견횟수가 상대적으로 적은 것으로 생각이 된다. 하지만 Riesz 등(3)은 부검을 하기 전에 발견된 중복암도 12.1%로 보고하고 있다. 서구에 있어서 간암의 중복암의 비율이 높은 이유는 아직 알려져 있지 않지만 간암의 발생기전이 동양에서는 B형 간염바이러스에 의한 경우가 많고(18,19) 서구에서는 그렇지 않기 때문인 것으로 생각되고 있다.(20) 본 연구에서도 동기간에 간세포암으로 진단을 받고 수술을 시행한 282예의 간세포암중에 10예로 3.55%이었으며 대만과 일본의 빈도와 비슷함을 알 수 있다.

간암과 같이 동반되는 중복암 중에는 위암이 가장 많은 것으로 발표하고 있는데(16,17) 그 이유에 대해서도 역시 알려진 바 없지만 Schoenberg 등(2)이 제시한 환경적인 요인과 유전적인 요인 등의 가능성이 제기되고 있다. 환경적인 요인으로는 특정한 화학약품에 의해서 간암 및 위암이 생기는 것은 알려져 있지만 아직 두 가지 암을 같이 유발할 수 있는 약품에 대해서는 알려진 바가 없기 때문에 좀 더 많은 예를 가지고 확인을 하여야 할 것이다. 일부 보고에서 B형 간염에 관계없이 간암의 특정 가족에 있어서 빈도가 증가함을 발표하였고(21,22) 일정한 부분에 있어서 유전적인 요인이 간암의 발생에 영향을 미치는 것으로 되어 있지만(21,22) 그 외에 암과의 관계에 대해서는 연구가 더 필요하다. 그 외에 환자 자신의 요인에 의해서 생기는 경우를 생각할 수 있는데 환자가 항암치료를 받았을 경우에 면역체계의 변화로 중복암의 빈도가 증가함을 보고하였고,(23,24) 선천적이나 후천적으로 면역억제가 된 경우에도 악성암의 빈도가 많아지는 것은 환자의 요인이 중복암의 빈도를 증가시킬 수 있음을 시사한다.(25) 저자들의 경우에도 10예중에 9예에서 위암이 중복암이었고 1예에서 직장암으로 위암이 간암에 있어서 중복암에 절대적으로 많이 동반되는 것으로 확인되었으나 그 원인은 환자수가 적어서 알 수가 없었다.

결 론

간암과 동반된 악성암은 위암이 가장 많았으며 간암 및

중복암의 병기에 상관없이 적극적인 절제술을 시행한 경우 비교적 안정적인 수술 결과를 얻었고 간경화가 심한 경우에는 장시간 수술과 광범위절제술에 대한 위험을 생각하여야 하고 추후에 지속적인 연구가 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 1977;40:1786-92.
- 2) Schoenberg BS, Greenberg RA, Eisenberg H. Occurrence of certain multiple primary cancers in females. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:15-32.
- 3) Riesz T, Jako JM, Juhasz J. Secondary malignant tumors accompanied by primary hepatocellular carcinoma. *Acta Hepato-Gastroentelo* 1979;26:364-7.
- 4) Engin K. Cancers in multiple primary sites. *Int Surg* 1994;79:33-7.
- 5) Barret MC, Miller KT, Fessermeyer GR. Multiple primary cancers. *Surg Gynecol Obstet* 1949;89:767-74.
- 6) Burke M. Multiple primary cancers. *Am J Cancer* 1936;27:316-25.
- 7) Sarma G, Tomasulo P, Lotz MJ, Bubinak JF, Shulman NR. Multiple neoplasms in two siblings with a variant form of Fanconi's anemia. *Cancer* 1975;36:1029-33.
- 8) Jacob P, Karabus C. Fanconi's anemia-A family study with 20 year follow-up including associated breast pathology. *Cancer* 1984;54:1850-3.
- 9) Billoth T. Die allgemeine chirurgische pathologie and therapie in 51, Vogesusgeir: in *Handbuch fur studierende und arzte*, 14 Aful. Berlin Germany G Reimer 1989, 908.
- 10) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. *Am J Cancer* 1932;16:1358-414.
- 11) Kapsinow R. Multiple primary cancer. A classification with reports of cases. *J LA State Med Soc* 1962;114:194-8.
- 12) Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasm-historical perspectives. *Cancer* 1977;40(suppl):1786-92.
- 13) Kenichi T, Takayashi K, Kasugai H, Ikeya S, Muramatsu Y, Moriyama N, et al. A clinical and radiologic study of primary liver cancer associated with extrahepatic primary cancer. *Cancer* 1992;69:45-51.
- 14) Cleary JB, Kazarian KK, Mersheimer WL. Multiple primary cancer; Thirty patients with three or more primary cancers. *Am J Surg* 1975;129:686-90.
- 15) Cook GB. A comparison of single and multiple primary cancers. *Cancer* 1966;19:959-66.
- 16) Lin DY, Liaw YF, Wu CS, Chang-Chien CS, Chen PC, Chen YJ. Hepatocellular carcinoma associated with second primary malignancy. *Liver* 1987;7:106-9.
- 17) Onitsuka A, Hirose H, Ozeki Y, Hino A, Senga S, Iida T. Clinical study on hepatocellular carcinoma with extrahepatic malignancies. *Int Surg* 1995;80:128-30.

- 18) Liaw YF, Sung JL, Shih PL. Hepatitis B antigen and alpha-fetoprotein in hepatoma in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1973;72:458-66.
 - 19) Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chen CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;1129-33.
 - 20) Trichopoulos D, Tabor E, Gerety RJ, Xirouchaki E, Sparros L, Munoz N, et al. Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in a European population. *Lancet* 1978;1217-9.
 - 21) Ohbayashi A, Okochi K, Mayumi M. Familial clustering of asymptomatic carriers of Australia antigens and patients with chronic liver disease of primary liver cancer. *Gastroenterology* 1972;62:618-25.
 - 22) Hagstrom RM, Baker TD. Primary hepatocellular carcinoma in three male siblings. *Cancer* 1968;22:142-50.
 - 23) Penn I. Second malignant neoplasm associated with immunosuppressive medications. *Cancer* 1976;37:1024-32.
 - 24) Reinhard E, Sagel S, Kornfeld H, Nadler P. Multiple malignancies: chronic lymphocytic leukemia, malignant melanoma and acute myelomonocytic leukemia. *Am J Med* 1975;58:408-16.
 - 25) Cantrell J, Killion JJ, Kollmorgen GM. Correlations between humoral immunity and successful chemotherapy-immunotherapy. *Cancer Res* 1976;36:3051-7.
-