

육종성 변화를 보인 간세포암 1례

제명대학교 의과대학 내과학교실

전상훈 · 허규찬 · 박혜원 · 이석근 · 허정욱 · 안성훈 · 박승국

A Case of Hepatocellular Carcinoma with Sarcomatous Changes

Sang Hoon Jeon, M.D., Kyu Chan Huh, M.D., Hae Won Park, M.D.,
Seok Gun Lee, M.D., Jung Wook Hur, M.D., Sung Hoon Ahn, M.D.,
Soong Kook Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Abstract : Hepatocellular carcinoma with sarcomatous component has rarely been reported. The clinicopathologic characteristics, histogenesis, and prognosis after hepatic resection have yet to be clarified. We experienced a case of hepatocellular carcinoma with sarcomatous component. A 58-year-old woman had suffered from the liver cirrhosis due to chronic hepatitis B. She complained of dull abdominal discomfort in the right upper quadrant and general weakness. Abdominal computed tomography scan revealed a 4.2 × 3.8 cm sized mass with central low density and peripheral enhancement. The microscopic findings of the segmentally resected liver mass showed hepatocellular carcinoma with foci of pleomorphic spindle cell proliferation and transitional zone. The tumor cells revealed prominent nucleoli and frequent mitosis. The sarcomatous component reacted positively for cytokeratin, vimentin and partially α -fetoprotein. Findings suggest that sarcomatous components represent sarcomatous changes of hepatocellular carcinoma cells rather than the collision tumor of hepatocellular carcinoma and sarcoma.

Key words : Hepatocellular carcinoma, Sarcomatous change

서 론

방추상 세포를 가지는 상피 세포성 암종은 드물게 나타나는 신생물로서 위, 식도 등 소화기와 폐, 갑상선, 자궁, 후두, 유방 등 여러 장기에서 발생되는 것으로 보

고되고 있고, 방추세포 육종(spindle cell sarcoma), 육종성 암종(sarcomatoid carcinoma), 암육종(carcinosarcoma), 가성육종(peudosarcoma) 등의 다양한 이름으로 불려져 왔다(Battifora, 1976; Sakaki *et al.*, 1978).

간세포암은 흔한 질환이나 육종성 변화를 보인 간세

포암은 비교적 드문 것으로 그 빈도는 1.8%에서 9.4% 까지 다양하게 보고되어 있다(kakizoe *et al.*, 1987; Kojiro *et al.*, 1989; Maeda *et al.*, 1996). 간의 악성 종양에서 간세포암과 육종이 공존하는 경우에는 간세포암에서 육종성 변화가 일어난 것인지 혹은 간세포암과 육종성 암이 동시에 존재(collision tumor)하는지는 불분명하다. 간세포암과 육종이 공존하는 경우 간세포암과 비교하면 발생 당시 성별이나 나이, 증상 등은 유사하나 간세포암의 종양 표지자인 혈청 α -fetoprotein치가 낮거나 거의 나타나지 않는 것이 특징이며 원격전이의 발생 빈도가 높아 예후는 간세포암에 비해 불량한 것으로 알려져 있다(Kakizoe *et al.*, 1987).

저자들은 우상복부 동통을 주소로 내원한 58세 여자 간경변증 환자에서 발생한 육종성 변화를 보인 간세포암 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

58세 여자가 우상복부 불쾌감을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 7년 전 개인의원에서 B형 간염 보균자로 진단받았다. 3년 전 전신 쇠약감으로 본 원을 방문하여 복부 초음파검사와 복부 전산화 단층촬영검사를 통해 간경변증으로 진단받았다. 이 때 단층 촬영술에서 6번 분절에 0.6 cm 크기의 결절이 관찰되었으나 혈관 조영술에서 간세포암을 시사하는 과다 혈관상이 관찰되지 않아 추적관찰 해오던 중 입원 2개월 전부터 우상복부 불쾌감과 전신 쇠약감이 증가되어 입원하였다. 가족력은 특이사항이 없었다.

신체 검진에서 입원당시 활력징후는 모두 정상이었으나, 만성 병색을 보였고 결막 및 공막에는 반혈이나 황달은 없었다. 흉부 청진상 호흡음은 정상이었고 심음은 규칙적이며, 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 촉진상 간이 1회지 정도 결절성으로 만져졌으나 압통은 없었고 복부팽만은 관찰되지 않았다. 입원당시 시행한 검사실 소견은 말초 혈액에서 백혈구수 3,770/mm³, 혈색소 11.8 g/dL, 적혈구용적 34.7%, 혈소판 96,000/mm³ 이었다. 혈청 전해질 검사는 정상이었고, 혈액응고검사인 prothrombin time은 11.1초이었다. 혈청 생화학적

검사상 AST/ALT 34/26 U/L, alkaline phosphatase 84 U/L, 알부민 3.9 g/dL, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, BUN 14 mg/dL, 크레아티닌은 0.9 mg/dL였다. HBsAg 양성, anti-HBsAb 음성, HBeAg 양성, α -fetoprotein은 1.98 ng/mL, CA 19-9는 16.5 U/mL로 정상범위였다.

상부 내시경 검사상 하부식도의 1/3에서 선상의 확장된 정맥이 관찰되었고 위의 전 부분에서 올혈성 발적이 관찰되었다. 복부 전산화 단층 촬영 소견상 간 우엽 6번 분절에 4.3 × 4.8 cm 크기의 비균질성의 저밀도 음영을 보이는 내부와 조영증강이 잘되는 벽을 가진 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 간 이외에는 이상 종괴나 림프절 종대의 소견은 관찰되지 않았다.

수술시 복강내에는 복수, 직장 선반, 복막전이 등의 소견이 보이지 않아 분엽 절제술(segmentectomy)을 시행하였다. 절제된 간 우엽 분절의 중심에서 팽창성 성장을 하는 난원형의 황갈색 4.2 × 3.8 cm 크기의 종괴가 관찰되었다. 종괴의 중앙부는 괴사가 관찰되었고



Fig. 1. A: Early arterial phase of abdominal spiral CT reveals relatively heterogeneous enhanced mass lesion in hepatic angle area.

B: Delayed phase of abdominal spiral CT reveals washout of contrast in mass with subtle peripheral rim like enhancement.

종괴 주변의 간 실질은 다결절 고형성이었다(Fig. 2).

광학 현미경검사상 저배율에서 간세포 암 부분과 육종 부분이 이행대를 가지면서 혼재되어 관찰되었다

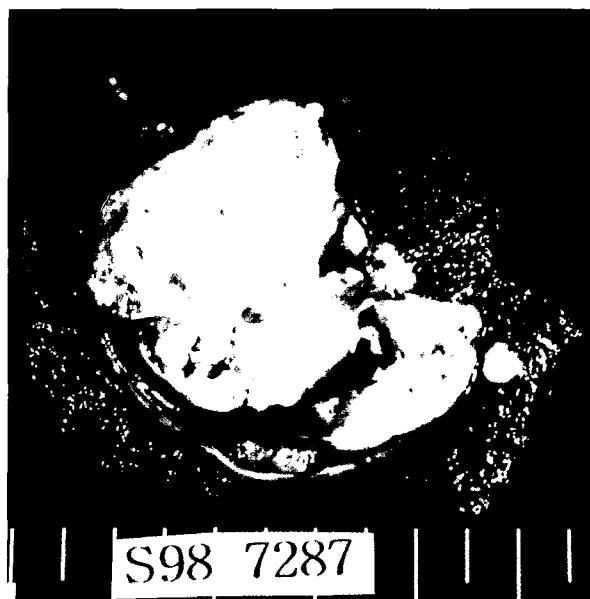


Fig. 2. Cut section of the liver shows a round, encapsulated, pale yellow to brown colored tumor with areas of necrosis, measuring 4.2 x 3.8 cm in size.

(Fig. 3). 간세포암을 구성하는 암세포들은 비교적 풍부한 호산성의 세포질과 약간의 이형성을 보이는 과염색질의 둥근 핵을 가지고 있었다. 이들은 주로 불규칙한 모양의 판상 구조를 이루고, 간혹 지주 형태나 가선 모양을 만들거나 혹은 관강을 가질 수 있었다. 간세포암 주위로 얇은 섬유성 결체조직과 염증 세포가 다수 침윤하는 이행대가 위치하고 인접한 육종성 암 부위와 경계를 이루었다. 육종성 부분의 부피는 전체 종양의 약 10%였고 육종성 암을 구성하는 암세포들은 주로 심한 이형성을 동반한 과염색질의 방추상 세포들로서, 불규칙하게 배열되어 있거나 간혹 다발 모양, 또는 회오리 모양으로 관찰되었다. 이들 중에는 기괴한 모양의 여러 개의 핵을 가진 세포와 유사분열을 하는 세포들이 관찰되었다. 종괴 주변의 간실질은 다양한 크기의 많은 결절들과 주위의 심한 섬유화의 간경변 소견을 보였다.

면역조직화학적 검사에서 cytokeratin 염색은 간세

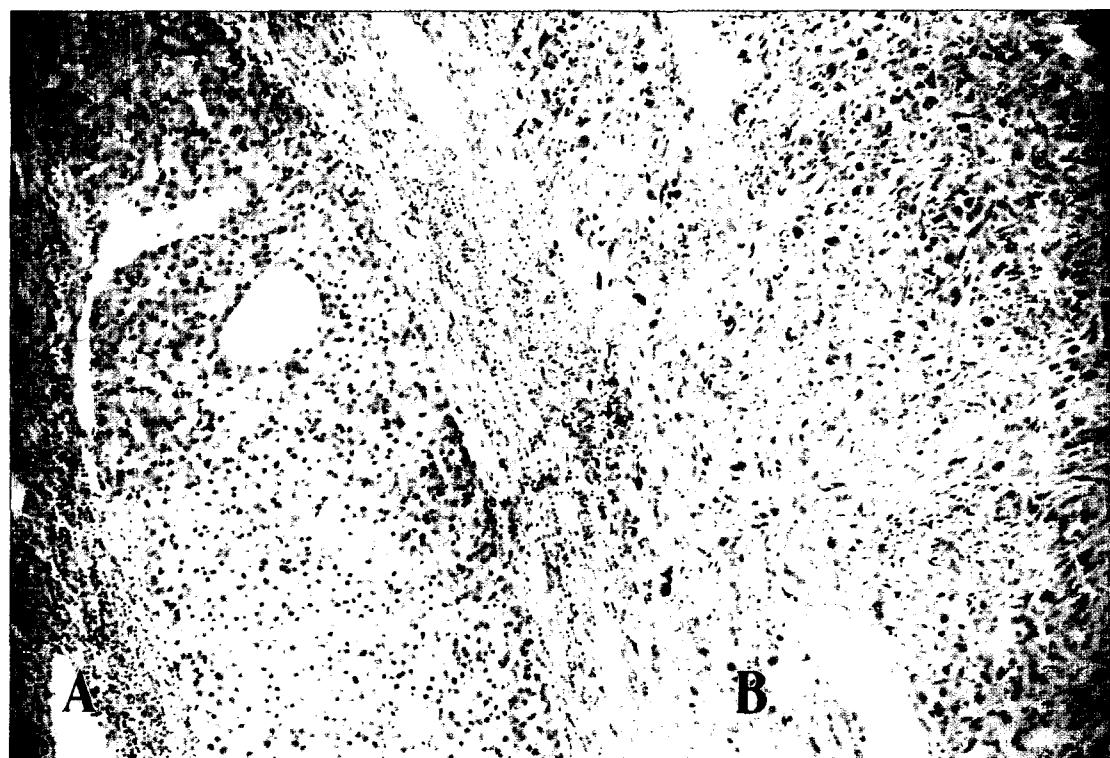


Fig. 3. The tumor of the liver shows a mixed histologic pattern composed of liver cell carcinoma(A) and sarcomatoid component(B) (H & E, x 40).

포암 전체와 일부 육종성 성장 부위에서 양성이었다. 대부분의 육종성 종양세포와 간세포암을 둘러싸는 섬

유화 병변 부위에서 vimentin 염색에 양성이었다. 즉, 육종성 성장을 보이는 암세포에서는 cytokeratin과

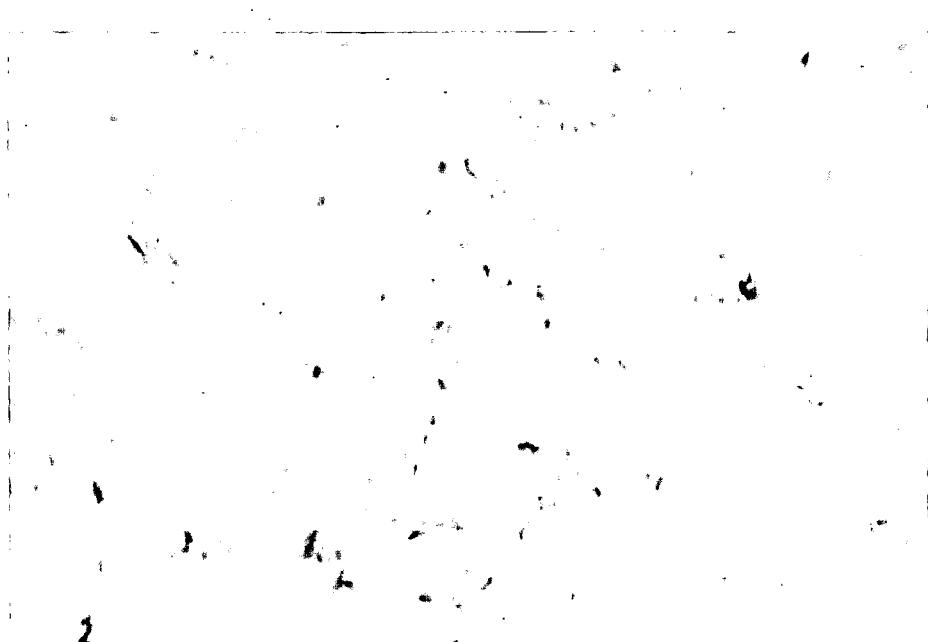


Fig. 4. Immunohistochemical staining for cytokeratin. Tumor cells with sarcomatous growth pattern show diffusely positive reaction in the cytoplasms (x200).

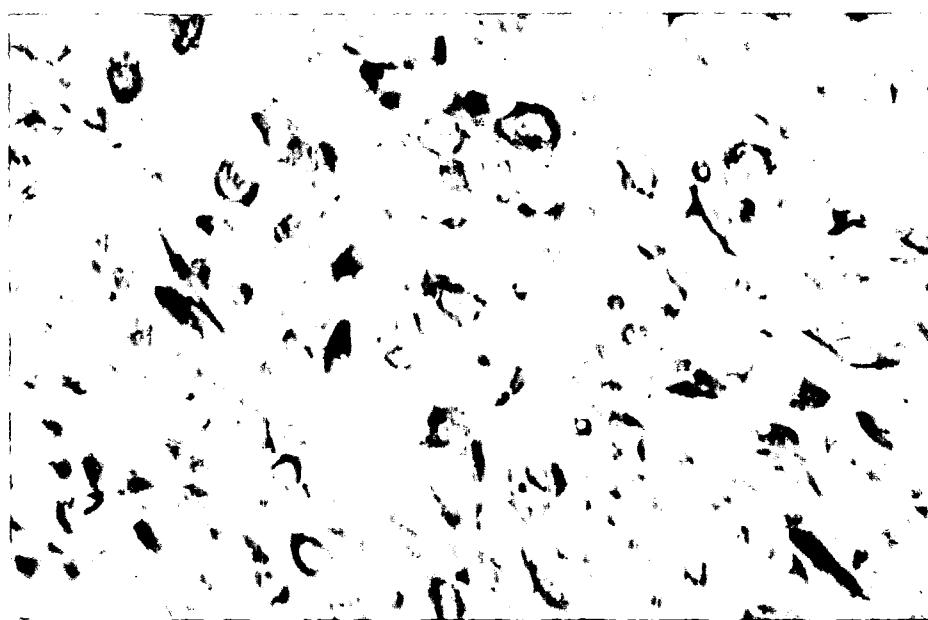


Fig. 5. Immunohistochemical staining for vimentin. Pleomorphic tumor cells show strongly positive reaction in the cytoplasms (x 400).

vimentin에는 동시에 양성을 보이고 α -fetoprotein에도 부분적으로 염색되었으나 carcinoembryonic antigen (CEA)에는 염색되지 않았다(Fig. 4 & 5).

환자는 분엽 절제술(segmentectomy) 시행 후 6개월 동안 경과 관찰에서 재발이나 원격전이의 증거가 보이지 않았으며 그 이후 추적 관찰이 되지 않았다.

고 찰

상피세포에서 기원한 악성종양의 육종성 변화는 여러 장기에서 보고되고 있으나 원발성 간암의 육종성 변화는 드문 것으로 알려져 있다. 거의 대부분 간세포암에서 육종성 변화를 보이지만 매우 드물게 담관암, 간세포암과 담관종이 동시에 있는 경우, 혹은 원발성 담즙성 간경변증에서도 육종성 변화를 한다고 보고하였다(Haratoke & Horie, 1991; Komada et al., 1997; Papott et al., 1997). 이들의 임상상을 고찰해보면 발생빈도는 간세포암 부검시에는 3.9~9.4%, 수술 시에는 1.8%로 보고되고 있다(Kakizoe et al., 1987; Kojiro et al., 1989; Maeda et al., 1996). 수술한 군과 부검한 군을 합한 발생 빈도는 2.2%로 보고하였다(Kakizoe et al., 1987; Haratoke & Horie, 1991).

발생하는 연령은 40세에서 80세까지 보고되고 있어 평균 60세 정도이고 남자가 여자에 비하여 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있고 간경변증을 동반하는 경우도 많았다. 이들 환자의 주소는 전신 무력감, 우상복부 통통이나 종괴 등을 증상으로 호소하였고, 간경변증 추적 조사중 우연히 발견되는 경우도 있었고, 발생연령이나 증상, 성별 등은 통상적인 간세포암과 차이가 없었다(Kakezoe et al., 1987). 그러나 α -fetoprotein은 증가하지 않거나, 증가해도 간세포암보다는 유의하게 낮았다(Kakizoe et al., 1987). 본 증례에서도 α -fetoprotein이 1.98 ng/mL로 높지 않았다.

컴퓨터 단층촬영술에서의 특징은 첫째, 중심부에 괴사와 출혈이 흔하고 둘째, 반지모양의 불규칙한 경계를 가진 주변부의 조영증강이 거의 100%에서 지연되거나 오래 지속된다는 것이다(Handa et al., 1996). 중심부에 괴사와 출혈이 흔한 이유는 간세포암의 육종성 변화시 대개는 조직학적으로 변화가 나쁘고 매우 빨리

성장하여 신생혈관의 성장이 종양의 성장을 따라가지 못하기 때문이다. 반지모양의 주변부에 조영증강이 지연되거나 오래 지속되는 이유는 생존하는 종양세포가 주변부에 존재하고 섬유성 조직이 많아서 조영제의 혈관과 간질사이로의 확산이 늦어져서 생긴 것으로 설명하고 있다(Itai et al., 1986; Honda et al., 1993b).

Gallium-67 scintigraphy 검사에서 Gallium-67의 축적이 간세포암 부분은 중간 정도로 축적되고 육종성 부분은 높게 축적되는 것을 보고 단발성의 간 종양에서 Gallium-67의 축적이 서로 다르게 나타날 때 간세포암의 육종성 변화를 시사한다고 하였다(Jinnouchi et al., 1989). 간세포암의 육종성 변화를 복수의 세포학적 검사로 예견할 수도 있다고 주장한 연구에 의하면 육종성 변화시에는 복강내 전이를 일으키지만 전형적인 간세포암의 경우 복강내 전이가 흔하지 않고 간세포암의 세포를 거의 찾을 수 없기 때문에 복수에서 악성 세포가 발견되면 간세포암의 육종성 변화를 시사한다고 보고하였다(Morishita et al., 1998). 또 간의 원발성 육종과 간세포암의 육종성 변화의 구별은 세포학적 검사 검체의 α -fetoprotein 면역형광검사상 염색 여부로 구별이 가능하다고 하였다. 즉 복수가 α -fetoprotein에 염색이 되면 간세포암의 육종성 변화를 시사한다(Morishita et al., 1998).

육안적 소견은 중심부에 괴사나 출혈을 동반하는 백색을 띤 다양한 크기의 단단한 양상이었다. 섬유성 피막은 Maeda et al. (1996)는 약 반수(54%)에서 존재한다고 보고하였으나 Haradake et al. (1991)은 피막을 가진 종양은 없었던 것으로 보고하였다.

조직학적소견을 보면 간세포암과 육종 부분이 상존하는 14례를 분석한 결과 12례가 육종성 부분에 가선모양이나 지주형태가 첨가된 양상이었고 나머지 2례는 육종성 부분만 존재하였다(Kakizoe et al., 1987). 육종성 부분은 대부분 방추상 세포로 구성되어 있고 이 방추상 세포들은 다핵을 가진 거대세포로 심한 이형성을 보여 섬유 육종이나 평활근 육종의 모양을 나타내었다. 육종성 부분의 전체형태는 다발모양, 혹은 회오리 모양을 하였고 세포는 난원형의 다형핵을 가진 거대세포 형태의 방추상 세포로 구성되어 있고 간세포암의 육종성 변화시 육종성 부분의 성장 형태는 동양혈관상 성장형태(sinoidal growth pattern)를 보이며, 이

것은 매우 낮은 분화도를 가진 간세포암에서 나타나는 양상으로 간세포암의 육종성 변화시 간 내 혹은 원격 전이가 많은 이유로 알려져 있다(Maeda *et al.*, 1996). 본 증례의 경우도 간세포암 부분은 판상 혹은 지주형태나 가선모양일 뿐만 아니라 육종성 부분도 주로 다행의 거대 방추상 세포로 구성되어 있어 지금까지의 보고와 유사하였다.

Cytokeratin은 상피세포에서 기원한 세포에서 염색이 잘되고 vimentin은 중간엽세포(mesenchymal cell)에서 기원한 세포에서 염색이 잘되는 것으로 알려져 있다(Schlegel *et al.*, 1980; Erlandson, 1984). Kinjo *et al.* (1984)의 보고에 의하면 간세포암을 가진 실험쥐에서 vimentin의 염색이 증가하면 상피세포 기원인 간세포암에서 육종성 변화를 했다는 증거라고 이야기하였고, Kakizoe *et al.* (1987)도 육종성 변화를 보이는 간세포암의 64%에서 vimentin과 cytokeratin이 동시에 염색이 되어 간세포암에서의 vimentin의 염색은 육종성 변화를 시사한다고 하였다. 본 증례에서도 육종성 부분이 vimentin과 cytokeratin에 동시에 염색이 되어 육종성 부분은 간세포암에서 육종성 변화를 일으킨 것으로 추측된다.

Maeda *et al.* (1996)은 간세포암과 방추상 세포 성분이 같이 존재하는 경우 크게 세가지 형태로 나눌 수가 있는데 간세포암 부분이 방추상 세포 부분으로 점차 변화하는 부분이 있는 경우, 간세포암과 방추상 세포 부분이 서로 독립적으로 존재하는 경우, 또 간세포암 부분과 방추상 세포 부분이 서로 섞여서 존재하는 경우 등으로 나누었다. 간세포암과 육종성분이 같이 존재하는 경우는 간세포암에서 육종성 변화가 일어난 것인지 육종성 암과 간세포암이 동시에 존재하는지는 불분명하다. Shin *et al.* (1981)과 Nagamine *et al.* (1978)은 간세포암의 육종성 변화는 간세포암과 간 육종이 독립적으로 존재하는 이중 암(double cancer)으로 보고하였다. 간세포암과 육종 성분은 첫째로 통상적인 간세포암과 방추상 세포부분 사이에 이행되는 양상이 존재하고, 둘째로 원발성 간 육종의 발생의 빈도가 매우 희귀하며, 셋째로 vimentin이 높은 빈도로 염색되는 방추세포에서도 cytokeratin과 α -fetoprotein이 염색되는 것으로 보아 독립적으로 존재하기보다는 상피세포 악성 종양인 간세포암에서 육종으로 변환된 것으로 이야기

하고 있다(Kakizoe *et al.*, 1987; Maeda *et al.*, 1996). 본 증례의 경우 간세포암에서 육종성 변화를 일으킨 것으로 추정하는 이유는 첫째로 증상은 간세포암과 유사하나 α -fetoprotein이 정상 범위이고, 둘째로 광학현미경 검사상 이행대를 가지면서 판상 혹은 지주형태나 가선모양을 가지는 간세포암 부분과 다행의 거대방추세포로 구성된 육종성 부분이 있고, 셋째로 면역화학 검사상 vimentin 뿐만 아니라 cytokeratin과 α -fetoprotein에 염색 되는 것으로 보아 간세포암에서 육종으로 변환된 것으로 생각된다.

간세포암의 육종성 변화의 원인은 잘 알려져 있지는 않지만 항암 약제와 간 동맥 화학색전술 등에 의해 암세포의 괴사 그리고 재생 등에 의해 일어난다고 추정하고 있다(Kojiro *et al.*, 1989). Haratake *et al.* (1991)의 보고에 의하면 6명 중 5명이 간 동맥 화학색전술을 시행하였고 Kakizoe *et al.* (1987)의 경우는 14명 중 7명이 전신 항암 치료를 시행하였다고 보고하였지만, 본 증례와 Han *et al.* (1998)의 국내 보고에서는 간세포암에 대한 직접적인 치료나 조작이 없었던 것으로 보아 모든 환자가 진단 전에 치료받은 과거력이 있는 것이 아니기 때문에 항암 치료가 간세포암의 육종성 변화의 필수적인 조건은 아니라고 생각된다.

전이의 빈도는 전술한 바와 같이 통상적인 간세포암보다 훨씬 높은데 간내 전이(83% vs 13%)나 림프계 전이(100% vs 47%)가 많은 것으로 알려져 있다(Kakizoe *et al.*, 1987; Honda *et al.*, 1993a). 간세포암의 육종성 부분은 섬유성 피막이 없을 뿐 아니라 침윤성, 동혈관상으로 성장을 하므로 간내외의 전이가 많은 것으로 알려져 있고 이 때 전이병소를 구성하는 세포들은 주로 방추상 세포 부분이었다(Kakizoe *et al.*, 1987).

치료는 수술요법이 근간을 이루고 있고 수술 시행 후 전이나 재발의 여부를 알기 위해 주의깊은 추적 관찰이 요구되며 간세포암에서 흔히 시술하는 간 동맥 화학색전술은 효과가 없는 것으로 알려져 있다(Ishii *et al.*, 1988). 간내 혹은 원격 전이가 많아서 간세포암 보다는 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.

참 고 문 현

- Battifora H: Spindle cell carcinoma. *Cancer* 1976; **37**: 2275-2281.
- Erlandson RA: Diagnostic immunohistochemistry of human tumors: an interim evaluation. *Am J Surg Pathol* 1984; **8**: 615-624.
- Han JH, Park YN, Jung WH, Chi HS, Park CI: A case with sarcomatoid hepatocellular carcinoma. *Yonsei Med J* 1998; **39**: 390-394.
- Honda H, Hayashi T, Yoshida K, et al.: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: *Abdom Imaging* 1996; **21**(1): 37-40.
- Haratake J, Horie A: An immunohistochemical study of sarcomatoid liver cell carcinoma. *Cancer* 1991; **68**: 93 -97.
- Honda H, Onitsuka H, Adachi E, et al.: Hepatocellular carcinoma: prospective assessments of the T-factor with CT, US and MR imaging. *Abdom Imaging* 1993a; **18**: 247-252.
- Honda H, Onitsuka H, Yasumori K, et al.: Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: two-phased dynamic incremental CT and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1993b; **17**: 3997-4002.
- Ishii M, Abe M, Hirai K, et al.: The clinical study of hepatocellular carcinoma with sarcoma-like features. *Acta Hepatol Jpn* 1988; **29**: 734-741.
- Itai Y, Ohtomo K, Kokubo, et al.: CT of hepatic masses: significance of prolonged and delayed enhancement. *AJR* 1986; **146**: 729-733.
- Jinnouch S, Hoshi H, Watanabe K, Maruyama R, Kourou T: Hepatocellular carcinoma demonstrated by Ga-67 scintigraphy. *Ann Nucl Med* 1989; **3**(2): 99-102.
- Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. *Cancer* 1987; **59**: 310-316.
- Kinjo M, Winter H, Schweizer J: Differential expression of intermediate filaments proteins in two rat ascites hepatoma lines of common origin. *Carcinogenesis* 1984; **5**: 1249-1255.
- Kojiro M, Sugihara S, Nakashima O, Kiyomatsu K: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anti-cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; **23**(Suppl): S4-S8.
- Komada N, Yamakata M, Komura K, et al.: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change arising in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 1997; **32**: 95 - 101.
- 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- 57.
- Morishita Y, Fumimara E, Sawada K, et al.: Sarcomatous hepatocellular carcinoma with malignant ascites. *Acta Cytol* 1998; **42**: 759-764.
- Nagamine Y, Sasaki K, Kaku K, Takahashi M: Hepatic sarcoma associated with hepatoma. *Acta Pathol Jpn* 1978; **28**: 645-651.
- Papott M, Sarubataro D, Marchesa P, Negro F: A combined hepatocellular/cholangiocellular with sarcomatoid features. *Liver* 1997; **17**: 47-52.
- Sakaki K, Tani S Nagamine Y, Takahashi M: Pseudocarcinomatous carcinoma of esophagus. *Acta Pathol Jpn* 1978; **28**: 779-786.
- Schlegel R, Schilegel SB, McLeod JA, Pinkus GS: Immunoperoxidase localization of keratin in human neoplasms: a preliminary survey. *Am J Pathol* 1980; **101**: 41-48.
- Shin P, Ohmi S, Sakurai M: Hepatocellular carcinoma combined with hepatic sarcoma. *Acta Pathol Jpn* 1981; **31**: 815-824.