

간 및 경부 림프절 생검으로 진단된 혼합 간세포-담관상피암*

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 병리과교실**

강혜원 · 박재정 · 문일환 · 김서우 · 김현경 · 오현정 · 김고훈
최윤정 · 허현미 · 노영욱 · 김태현 · 유 권 · 배지윤** · 송동은**

= Abstract =

The Mixed Hepatocellular-Cholangiocarcinoma Confirmed by Liver and Neck Node Biopsy*

Hye Won Kang · Jae Jung Park · Il Hwan Moon · Seo Woo Kim · Hyun Kyung Kim
Hyun Jung Oh · Go Heun Kim · Yoon Jung Choi · Hyun Mi Huh · Young Wook Roh
Tae Hun Kim · Kwon Yoo · Ji Yoon Bae** · Dong Eun Song**

*Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine,
Department of Pathology, ** Ewha Womans University School of Medicine*

Mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma accounts for about 1% of all hepatocellular carcinoma. In many cases, mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma has been misdiagnosed as hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma because of the indistinctive clinical course and radiologic findings. The clinical course and the pathologic characters are not known well, but it resembles the characteristics of hepatocellular carcinoma rather than cholangiocarcinoma. So mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma was classified as a kind of hepatocellular carcinoma. But the growth and dissemination rate is faster than that of hepatocellular carcinoma and the prognosis more poor. So the exact diagnosis is important. Authors experienced a patient who has the mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma diagnosed by liver and neck node biopsy in patient who complained abdominal discomfort and palpable mass, so we report the case.

KEY WORDS : Mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma · Immunohistochemistry.

서 론

혼합 간세포-담관상피암종은 드물게 발생하는 원발성

간암종으로 그 임상경과 및 병리학적 특성이 아직 명확히 알려지지 않았으나 담관상피세포암보다는 간세포암의 임상 양상과 비슷하여 WHO에서는 원발성 간암의 한 종류로 분류하고 있다¹⁾. 그러나 혼합 간세포-담관상피암

교신저자 : 문일환, 158-710 서울 양천구 목동 911-1 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

전화 : (02) 2650-2839 · 전송 : (02) 2655-2076 · E-mail : ihmoon@ewha.ac.kr

*본 증례는 2009년 추계 내과학회 에서 포스터로 발표되었음.

중은 그 임상경과나 예후가 간세포암과 다르며 그 기원도 다른 것으로 되어있다²⁾³⁾. 혼합 간세포-담관상피암종은 암의 증식 및 파종 속도가 간세포암보다 빠르며 절제 예후도 간세포암보다 나쁜 것으로 알려져 있다⁴⁾⁵⁾. 또 혼합 간세포-담관상피암종은 중앙세포가 간세포암과 담관상피세포암의 중간형태를 보이며 면역조직화학염색에서 간세포, 담관상피세포암, 그리고 원시적인 간선조세포에 특이적인 표지자들에 모두 양성을 보여 간선조세포에서 기원하는 것으로 생각되고 있다⁵⁾. 현재 혼합 간세포-담관상피암종의 발생률은 1% 정도이나 이는 발견 당시 수술 절제가 가능한 환자에서 절제 후에 주로 진단되기 때문이며 실제 발생률은 더 높을 것으로 생각된다²⁾⁶⁾⁷⁾.

혼합 간세포-담관상피암종은 조직병리학적 소견으로 확진할 수 있으나 그 임상소견이나 방사선학적 소견이 간세포암이나 담관상피세포암과 비슷하여 이로 오인되어 수술 후 조직병리 소견으로 확진되는 경우가 많다. 저자들은 간 및 경부 림프절 생검으로 혼합 간세포-담관상피암종을 진단하였으므로 이를 보고하고자 한다.

증 례

환자 : 이○삼, 40세 남자.

주소 : 우상복부통증.

현병력 : 상기 환자는 30년 전 B형 간염을 진단받았으나 특별한 증상 없이 지내다 내원 1주일 전부터 우상복부통증이 지속되어 검사 위해 내원하였다. 발열, 체중감소 등의 다른 증상은 없었다.

과거력 : 제 2형 당뇨병을 진단받고 경구투약 중이었으며 고혈압, 결핵 등의 병력은 없었다.

사회력 : 30갑년의 흡연력을 가지고 있으며 음주력은 없었다.

진찰 소견 : 입원 당시 혈압 100/70mmHg, 맥박수 76회/분, 체온 36.6°C이었다. 두경부 소견에서 결막에 빈혈이 있었고 공막에 황달은 없었다. 왼쪽 쇄골 위 목 부위에 2×3cm 의 압통 없는 종괴가 촉진되었다. 청진상 호흡음은 정상이었다. 복부 촉진상 간종대 및 비장종대가 있었다. 우상복부 압통이 있었으나 반발통은 없었으며, 장음은 정상이었다. 양측 다리 부종은 없었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,700/mm³, 혈색소 11.0g/dL, 헤마토크리트 31.9%, 혈소판 120,000/mm³였고, 혈액응고 검사 PT 12.5sec, aPTT 26.8sec

이었다. 혈청 생화학검사에서 BUN 15mg/dL, Creatinine 0.8mg/dL, 총 단백 7.5g/dL, 알부민 2.9g/dL, AST 129 IU/L, ALT 79IU/L, 총 빌리루빈 1.1mg/dL, 간접 빌리루빈 0.5mg/dL, ALP 299IU/L, GGT 144IU/L이었다. AFP 5023ng/mL로 상승되어 있었으며, CEA 523.4ng/mL, CA19~9 495U/mL로 증가된 소견 보였다. HBsAg 양성, anti-HBs 양성이었고, HBeAg 양성, anti-HBe 음성이었다. C형 간염 항체는 음성이었다.

방사선 소견 : 흉부 단순 촬영에서 양측 폐문 주위에 림프절 종대가 관찰되었고 파종성 폐전이를 의심할 수 있는 다발성 폐 결절들이 관찰되었다(Fig. 1). 복부 전산화 단층 촬영에서 간 우엽에 큰 종괴(Fig. 2A)가 관찰되었고 악성 간문맥 혈전증 및 주변에 림프절 종대(Fig. 2B)가 관찰되었다. 복부 전산화 단층 촬영 소견만으로 침윤성 간세포암이나 담관상피세포암, 전이성 암을 감별하기는 어려웠다. 또한 간 경화 및 비장종대가 관찰되었다(Fig. 2B). 흉부 전산화 단층 촬영에서도 양측 쇄골 위 림프절과 양측 폐문 주위 림프절 종대(Fig. 3A), 다발성 폐 결절들(Fig. 3B)이 관찰되었고 폐 동맥 내에 중앙 색전 및 우측 흉막 삼출이 관찰되었다.

병리 소견 : AFP, CEA 모두 상승 소견을 보였으며 전산화 단층촬영 소견 및 임상 소견 상 간세포암, 담관상피세포암, 전이성 암, 혼합 간세포 담관상피암종의 가능성을 모두 배제하기 어려워 간과 목 림프절 조직검사를 시

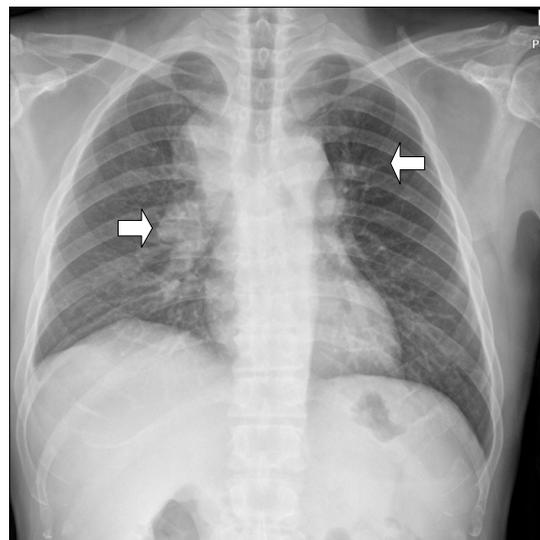


Fig. 1. Chest X-ray shows multiple pulmonary metastatic nodules (left arrow) and mediastinal lymphadenopathy (right arrow).

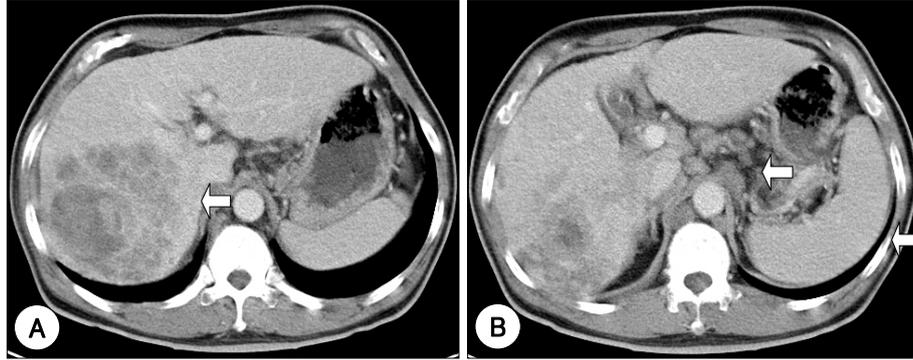


Fig. 2. Abdomen computerized tomographic scan shows huge mass in right lobe of the liver(A) with malignant venous thrombosis, splenomegaly and intra-abdominal lymphadenopathy(B).

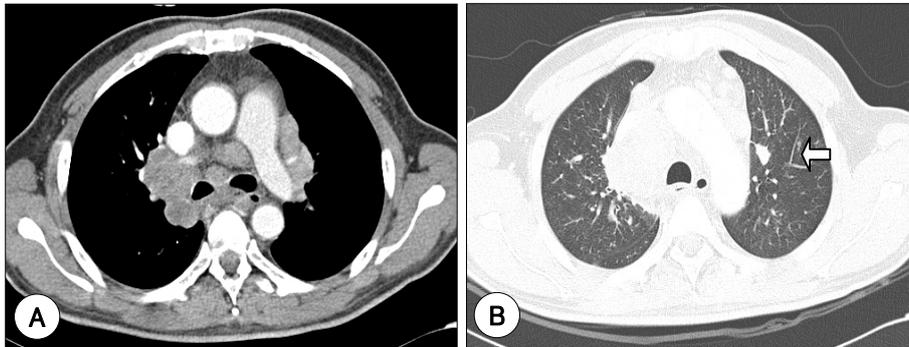


Fig. 3. Chest computerized tomography shows bilateral hilar lymphadenopathy(A). Multiple pulmonary metastatic nodules(B).

행하였으며 두 검체의 조직학적 소견은 동일하였다. H&E 염색에서 종양은 다양한 크기의 선 조직을 형성하는 담관상피세포암과 둘 사이의 이행부위, 그리고 전반적으로 핵의 다형성이 심하고 분화가 나쁜 세포들이 판상형태로 증식하는 간세포암으로 이루어져 있었다(Fig. 4A). 면역조직화학염색에서 간세포암 부분은 hepatocyte-specific antigen(HSA) 과 alpha-fetoprotein(AFP)에 양성반응을, 그리고 담관상피세포암 부분은 carcino embryonic antigen(CEA)과 cytokeratin(CK-7)에 양성 반응을 보여(Fig. 4B) 혼합 간세포-담관상피암종에 합당한 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 혼합 간세포-담관상피암종을 진단하였으며 치료 계획 중 연고지 관계로 전원되었다.

고 찰

혼합 간세포-담관상피암종은 드문 유형의 간세포암으

로 그 증례가 많지 않으며 따라서 현재까지도 임상소견 및 방사선, 병리소견이 명확히 밝혀져 있지 않다. 임상경과 및 방사선 소견으로는 간세포암, 담관상피세포암과 구별이 어렵고 따라서 주로 수술 후 조직병리 소견으로 확진되는 경우가 많다.

1904년 Wells 등에 의해 처음으로 보고된 후 Goodman과 Taguchi 등은 20년에 걸쳐 총 24건의 혼합 간세포-담관상피암종을 관찰하였고 이들은 각각 1985년과 1996년에 병리학적으로 3분류로 이들을 분류하여 보고하였다. 이들이 발표한 바에 따르면 Type 1(Collistin tumors)은 간세포암과 담관상피세포암의 영역이 명확하게 분리되어 있는 유형이고 Type 2(Transitional tumors)은 간세포암의 영역과 담관상피세포암의 영역이 존재하면서 그 이행부위가 같이 존재하는 유형이며 Type 3(Fibrolamellar tumors)은 간세포암과 담관상피세포암의 분화가 명확하지 않고 대부분 중간형태만 존재하는 유형이다. 2~4 분 증례는 간세포암과 담관상피세포암의 영역

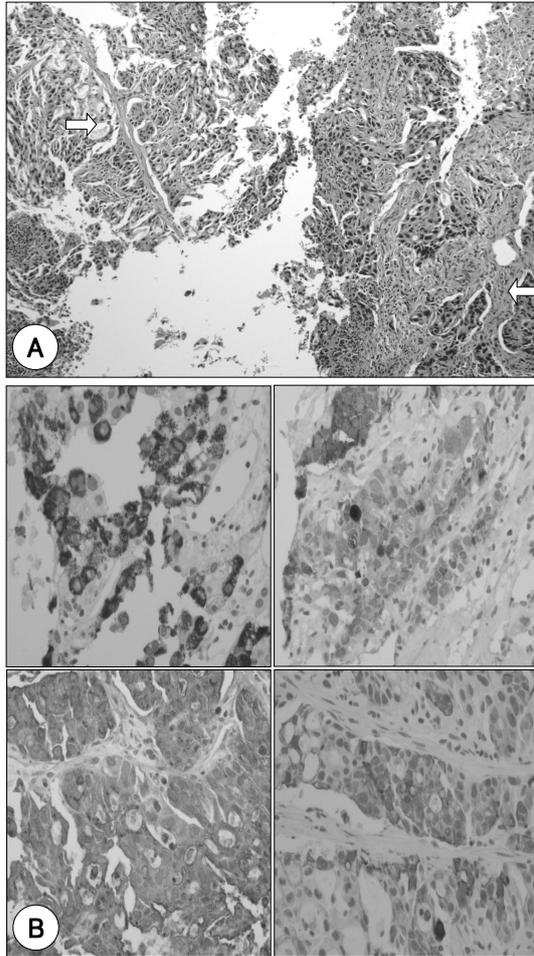


Fig. 4. A : Pathologic findings (H&E × 100). On the left, there is cholangiocarcinoma composed of variable size of acinar constructions (left arrow). On the right, there is hepatocellular carcinoma composed of poorly differentiated cells with pleomorphic nucleus and platy growth patterns. (And in the middle zone, there is transitional form of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma right arrow). B : Immunohistochemical stain (× 400). Hepatocyte-specific antigen (left upper) and alpha-fetoprotein (right upper) stain shows positive in part of hepatocellular carcinoma, and carcino embryonic antigen (left lower) and cytokeratin-7 (right lower) special stain show positive in part of cholangiocarcinoma.

이 존재하면서 그 이행부위가 공존하는 Type 2에 속하였다.

혼합 간세포-담관상피암종은 간세포와 담관상피세포 모두로 분화할 수 있는 간선조세포에서 기원하며 이는 특징적으로 면역조직화학염색에서 CD117(c-kit)에 양성 반응을 보인다⁴⁾⁵⁾. 또한 간세포는 AFP, Hepar-1, CK 8,

CK 18에, 담관상피세포는 CK 7, CK19, CEA에 특징적으로 양성반응을 보인다⁴⁾⁵⁾. 본 증례에서는 AFP, Hepar-1, CK 7, CK19에 양성반응을 보여 간세포암과 담관상피세포암의 특징을 모두 가지는 혼합 간세포-담관상피암종에 부합하였다.

혼합 간세포-담관상피암종의 임상 경과 및 예후는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다. 혼합 간세포-담관상피암종은 간경변 발생이 동반되는 경우가 많고 B형 및 C형 간염바이러스 감염과 발생 빈도도 간세포암보다는 낮으나 담관상피세포암 보다는 높은 빈도로 동반되며 AFP 상승이 동반되는 경우가 흔하다⁸⁾⁹⁾. 그러나 암의 증식 및 파종 속도가 간세포암보다 빠르며 절제 예후가 순수한 간세포암보다 나쁜 것으로 알려져 있다⁴⁾⁵⁾. 근치 절제 후 5년 생존율은 10~60%로 다양하게 보고되고 있으나 이러한 다양성은 대부분의 연구들이 적은 수의 환자를 대상으로 시행되었기 때문으로 생각되며 예후에는 혈관 침습이나 국소 림프절 전이, 고령, 기저 간 기능이 예후에 영향을 미치는 것으로 되어있다²⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾. 높은 재발율 및 불량한 절제 후 생존율에도 불구하고 진단 시 병기가 낮고 간 기능이 양호한 경우에는 수술적 절제가 원칙이며 또한 간세포암에 널리 사용하는 경간동맥색전술이 조직학적 차이로 인해 이러한 유형의 간암 치료에 한계가 있는 것으로 밝혀져 있으므로 특징적인 간암의 임상 소견에서 벗어난 간세포암을 접하는 경우에는 치료를 시작하기 전 혼합 간세포-담관상피암종의 가능성을 고려해 보아야 한다.

일반적으로 간세포암에서는 혈액검사 상 AFP이 상승되어 있고 이는 90퍼센트 정도의 양성예측율을 가지나 CEA은 진단적 가치가 없는 것으로 되어 있다. 간내 종괴가 있고 CEA이 상승되어 있는 경우에는 일반적으로 담관상피암종이나 전이성 암종을 의심할 수 있으나 혼합 간세포 담관상피암종에서도 AFP의 상승과 더불어 약 18퍼센트에서는 CEA가 상승되어 있으므로 AFP과 CEA가 동시에 상승되어 있는 경우에는 혼합 간세포 담관상피암종의 가능성도 고려해야 한다²⁾¹¹⁾.

방사선 검사에서 혼합 간세포 담관상피암종은 특징적인 소견은 없으나 간세포암과 담관상피세포암종의 특징을 동시에 가지고 있는 경우가 많다. 컴퓨터 단층 촬영에서 동맥기에 조영증강되며 문맥기 및 지연기에 씻김 현상을 보이고 문맥혈전을 동반하는 간세포암의 특징을 보이면서 부분적으로는 동맥기보다 문맥기 및 지연기로 갈수록 조

영증강되고 다수의 림프절 전이를 동반하는 담관상피세포암종의 특징을 동시에 보이는 경우 혼합 간세포-담관상피암종을 의심할 수 있다.

본 증례에서 환자는 우상복부 통증을 주소로 내원하였고 간 비대 및 경부 림프절, 비장종대가 관찰되어 시행한 전산화 단층 촬영에서 간 내 종괴 및 다발성 폐 전이, 폐문 림프절 종대, 복부 림프절 종대, 문맥 혈전 등이 발견되었다. AFP가 상승되어 있었고 B형 간염이 동반되어 있어 간세포암을 의심할 수 있었으나 CEA가 함께 상승되어 있었고 내원 당시 컴퓨터 단층 촬영 상 문맥 혈전과 동맥기에 조영증강되는 간내 종괴가 있으면서 다발성 폐 전이 및 다발성 림프절 전이가 동반되어 있어 일반적인 간세포암과 담관상피세포암종의 특징을 함께 보이고 있었다. 환자는 확진을 위해 간 및 경부 림프절 생검을 시행하였다. 조직의 광학현미경 검사에서 종양세포는 전반적으로 다형성이 심하고 분화가 나쁜 세포들로 이루어져 있었으며 간세포암과 담관상피세포암의 영역과 그 이행부위가 혼재하였다. 면역조직화학염색에서 AFP, HSA, CEA, CK7 모두에 양성 반응을 보였다. 이러한 간 및 경부 림프절 생검 소견을 통해 저자들은 혼합 간세포-담관상피암종을 진단할 수 있었다.

본 환자는 내원 당시 증상이 경미하였고 생체징후나 다른 검사소견에서 AST, ALT나 종양표지자 검사 외에는 특별한 이상소견이 없었으나 진단 당시 원격 전이가 있었고 수술적 절제가 불가능한 상태였다. 이는 혼합 간세포-담관상피암종의 빠른 증식 및 파종속도에 기인하는 것으로 생각된다.

혼합 간세포-담관상피암종은 예후가 간세포암종보다 나쁘나 담관상피암종보다는 좋은 것으로 되어 있다. 혼합 간세포-담관상피암종은 정확한 진단 하에 치료가 이루어지기 보다는 수술 후 진단으로 확진되는 경우가 많았고, 따라서 현재까지의 증례들은 수술 후, 또는 사후 조직으로 확진 된 것들이 대부분이었다. 본 증례에서는 간 및 경부림프절 생검을 시행하여 치료 전 혼합 간세포-담관상피암종을 진단할 수 있었다. 환자가 연고지 관계로 퇴원하여 치료를 계획하거나 경과를 추적관찰 할 수는 없었지만 추후 만성 B형 간염, 간 종괴를 주소로 내원하는 환자에서 전형적인 간암의 임상경과와는 다른 경과를 보이는 경우 본 증례에서처럼 조직검사를 통해 정확한 진단이 이루어 지는 것이 추후 환자의 치료 및 예후 결정에 중요하겠기에 본 증례를 보고하는 바이다.

요 약

혼합 간세포-담관상피암종은 전체 간세포암의 1%를 차지하는 드문 유형의 암종으로 그 임상 경과나 방사선학적 소견상 간세포암이나 담관상피세포암으로 오인되는 경우가 많다. 혼합 간세포-담관상피암종은 그 임상경과나 병리학적 특성이 담관상피세포암 보다는 간세포암에 가까워 간세포암종의 한 유형으로 분류되고 있으나 암의 증식이나 파종속도가 간세포암보다 빠르며 예후가 좋지 않은 것으로 되어 있다. 따라서 이 둘을 감별하여 정확하게 진단하는 것이 중요하다. 저자들은 복부 종괴 및 통증을 주소로 내원한 만성 B형 간염환자에서 복부 전산화 단층촬영 상 간 내 종괴 및 복부 림프절 종대를 보이며 흉부 전산화 단층촬영 상 다발성 폐 결절 및 폐문 림프절, 목 림프절 종대를 보여 시행한 간 및 경부 림프절 생검을 통한 조직병리소견으로 혼합 간세포-담관상피암종을 진단하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어 : 혼합 간세포-담관상피암종 · 면역조직병리.

References

- 1) Mark J. Arends, Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen, Guido Adler, Jorge Albores-Saavedra, Peter P. Anthony, Rudolf Arnold, et al : *Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, 2000* : 188
- 2) Taguchi J, Nakashima O, Tanaka M, Hisaka T, Takazawa T, Kojiro M : *A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1996 ; 11 : 758-764*
- 3) Goodman Z, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhen IA, Rabin L : *Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. Cancer 1985 ; 55 : 124-135*
- 4) Robrechts C, De Vos R, van den Heuvel M, van Cutsem E, van Damme B, Desmet V, et al : *Primary liver tumour of the intermediate (hepatocyte-bile duct cell) phenotype : a progenitor cell tumour. Liver 1998 18 ; 288-293*
- 5) Kim H, Park C, Han KH, Choi J, Kim YB, Kim JK, et al : *Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. J Hepatol 2004 ; 40 : 298-304*
- 6) Nakamura S, Suzuki S, Sakaguchi T, Serizawa A, Kon-

- no H, Baba S, et al : *Surgical treatment of patients with mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Cancer* 1996 ; 78 : 1671-1676
- 7) Aoki K, Takayasu K, Kawano T, Muramatsu Y, Moriyama N, Wakao F, et al : *Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma : clinical features and computed tomography findings. Hepatology* 1993 ; 18 : 1090-1095
- 8) Okuda K : *Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 17 : 401-405
- 9) Koh KC, Lee H, Choi MS, Lee JH, Paik SW, Yoo BC, et al : *Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. Am J Surg* 2005 ; 189 (1) : 120-125
- 10) Bok GH, Hong ZR, Roh MO, Jang JY, Shim CS, Kim JH, et al : *Intermediate hepatic carcinoma mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma : A case report. Korean J Med* 2008 ; 75 : 327-332
- 11) Maussier ML, Valenza V, Schinco G, Galli G : *AFP, CEA, CA19-9 and TPA in hepatocellular carcinoma. International Journal of Biologic Markers* 1990 Jul-Sep ; 5 : 121-126