

사구체신염과 동반하여 발생한 간내 육종양 암종 2예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실

박하나¹ · 최종원¹ · 박준용¹ · 박영년² · 김도영¹ · 한광협¹ · 전재윤¹

Two cases of sarcomatoid carcinoma of the liver associated with glomerulonephritis

Ha Na Park, M.D.¹, Jong Won Choi, M.D.¹, Jun Yong Park, M.D.¹, Young Nyun Park, M.D.²,
Do Young Kim, M.D.¹, Kwang-Hyub Han, M.D.¹ and Chae Yoon Chon, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Sarcomatoid carcinoma is a rare malignant neoplasm that may develop in various organs. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous changes after anticancer therapy, such as hepatic arterial chemoembolization, has been reported, but primary sarcomatoid carcinoma of the liver is uncommon. Here, we report two cases of primary liver sarcomatoid carcinoma associated with glomerulonephritis in two men (68 and 55 years old, respectively) without any risk factors. Neither man was an alcoholic nor a hepatitis virus carrier, nor did either have a prior medical history of disease. Tumor markers were within normal ranges. In both men, imaging studies revealed a mass in the liver, with metastatic lesions on either the lung or sacrum, respectively. Histopathologic examination of the liver and kidney revealed sarcomatoid carcinoma of the liver and glomerulonephritis. (Korean J Med 77:S1-S6, 2009)

Key Words: Sarcoma; Liver; Glomerulonephritis

서 론

육종양 암종(sarcomatoid carcinoma)은 암종성 요소와 육종성 요소로 구성된 드문 악성 종양으로 식도, 위, 담낭, 갑상선, 자궁, 폐, 유방 등 여러 장기에서 보고되어 왔다¹⁻⁴). 간내 육종양 암종은 대부분 간세포암과 동반되어 있으며 간세포암의 2.0~9.4%는 육종양 양상을 포함하고 있다¹⁻⁵). 항암화학요법을 받은 환자의 20.9%에서 간내 육종양 암종이 발견되는데 이는 간동맥 화학색전술과 같은 항암화학요법이 육종양 변화와 밀접한 관계가 있기 때문이라 생각된다¹). 그러나

간질환의 위험요인이 없으면서 조직학적으로 간세포암과 관련없이 발생한 간내 육종양 암종은 매우 드물게 발생한다⁴). 본 저자들은 간질환의 위험요인이 없는 환자에서 사구체신염을 동반하면서 간세포암과 관련 없이 발생한 간내 육종양 암종 2예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례 1

환 자: 안○○, 남자 68세

주 소: 전신 자반, 거품뇨, 혈뇨, 객혈

• Received: 2008. 7. 11

• Accepted: 2008. 8. 18

• Correspondence to Do Young Kim, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail: dyk1025@yuhs.ac

현병력: 내원 6주 전부터 전신에 자반이 있었으며 2주 전부터 거품뇨, 혈뇨, 객혈이 있어서 내원하였다.

과거력: 3년 전 고혈압을 진단받았다.

가족력: 특이사항 없음.

사회력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C였다. 의식은 명료하였고, 흉부청진 소견은 정상이었다. 복부진찰에서 압통 및 반발압통은 없었으며 만저지는 종괴는 없었다. 늑골척추각 압통과 양측 다리 함요부종을 포함하여 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 12,320/mm³, 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 324,000/uL이었고, 혈청생화학 검사에서 총 단백 7.1 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, AST 29 IU/L, ALT 21 IU/L, 알칼리성 인산분해효

소 254 IU/L, 혈액요소질소 23.7 mg/dL, 크레아티닌 1.8 mg/dL이였으며, 혈액응고 검사에서 prothrombin time 87.0% (INR 1.09)이었다. 소변 검사에서 단백뇨 2+, 혈뇨 3+, 고배율 현미경 시야당 백혈구 다수, 적혈구 10~20개 관찰되었고, 24시간 소변 검사에서 사구체 여과율은 14.39 mL/min/1.73 m²로 측정되었으며 하루 동안 배출되는 단백질 양은 1.4 g/day 이었다. 혈청 검사에서 HBsAg 음성, anti-HBc 음성, anti-HBs 음성, anti-HCV 음성이었으며 종양 표지자는 AFP 3.97 IU/mL, CEA 1.23 ng/mL, CA19-9 9.1 IU/mL로 정상범위였다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영에서 특이소견은 없었다. 복부초음파 검사에서 간 전방 부위에 9 cm 크기의 종괴가 관찰되었고(그림 1), 우측 신장은 11.34 cm, 좌측 신장은 11.63 cm으로 양측 신장의 크기는 정상 범위였다. 복부 자기공명 영상에서 간내 S4, S8 구역에 종괴가 관찰되었으며(그림 2), PET 검사에서 폐 우상엽에 전이로 의심되는 양상이 관찰되었다. 콩팥 동위원소 조영 검사에서 양측 신장의 혈류량은 감소되어 있었다.

병리 소견: 방사선 검사에서 확인된 간내 종괴의 확진을 위해 조직 검사를 시행하였다. 조직 검사 결과 육종양 암종이었으며 간세포암이나 담관세포암의 소견은 관찰되지 않았다(그림 3). 면역조직화학염색에서 cytokeratine 양성이었으며, smooth muscle actin, vimentin, CD34, AFP에 음성이었다. 신장조직 병리 소견에서 초점증식사구체신염으로 인한 급성 세뇨관괴사가 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 지속적인 크레아티닌 상승과 소변량 감소로 말기 신부전증을 진단받고 혈액투석을 시작하였고, 간내 육종양 암종, 폐전이 의심에 대해서는 전신적 항암



Figure 1. Abdominal ultrasonography showed a 9-cm mass on the anterior aspect of liver.

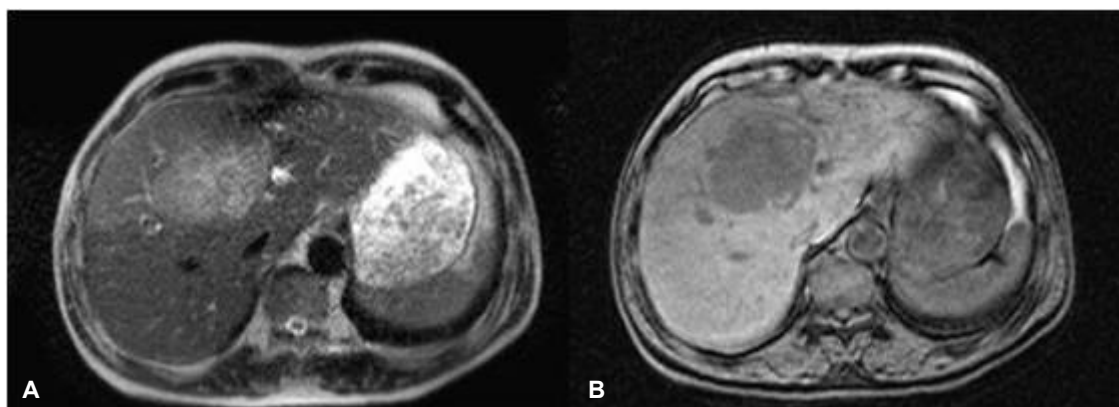


Figure 2. Abdominal magnetic resonance imaging showed an 8-cm solid-appearing mass in liver segments IV-VIII. The mass appeared to be malignant, but could not be differentiated from cholangiocarcinoma, metastasis, or hepatocellular carcinoma (A, B).

치료를 고려하였으나 환자의 동반 질환 및 전신 상태를, 병기를 고려할 때 치료 효과가 크지 않을 것으로 판단되어 보존적 치료 후 퇴원하였으며 퇴원 1개월째 사망하였다.

증 례 2

환 자: 이○○, 남자 55세

주 소: 상복부 통증, 식욕 부진

현병력: 내원 2주 전부터 간헐적으로 있던 상복부 통증과 식욕 부진이 심해져 타병원 내원하여 시행한 검사에서 간내

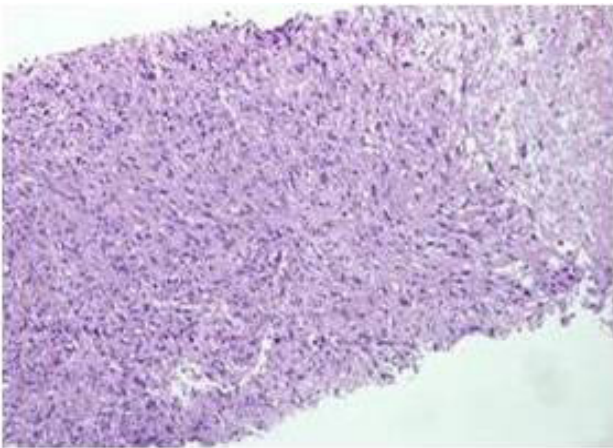


Figure 3. Histologic analysis revealed a mass consistent with a malignant spindle cell tumor, suggestive of sarcomatoid carcinoma (H&E, $\times 100$). Immunohistochemical staining results: cytokeratine-positive, vimentin-negative, CD34-negative, and AFP-negative.

종양을 진단받고 입원하였다.

과거력: 10년 전 치핵으로 수술받았으며 내원 10개월 전에는 간질 발작을 동반한 의식 변화로 타병원 내원하여 뇌혈관 질환 진단받고 투약 중이었다.

가족력: 특이사항 없음.

사회력: 30갑년의 흡연력과 20년간 주 4-5회 소주 1병 정도의 음주력이 있었다.

진찰 소견: 입원 당시 활력징후는 혈압 114/88 mmHg, 맥박 107회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0°C로 정상 범위였다. 의식은 명료하였고, 문진에서 전신 쇠약감과 식욕부진, 구역을 호소하였고, 3개월 동안 4 kg의 체중 감소가 있었다. 복부 진찰에서 정상 장음이 청진되었으며 상복부 압통을 보였다. 반발압통 및 만저지는 복부 종괴는 없었다. 양측 다리 함요 부종이 관찰되었으며 그 외 특이 사항은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 13,640/uL, 혈색소 15.7 g/dL, 혈소판 759,000/uL이었고, 혈청생화학 검사에서 총 단백 5.1 g/dL, 알부민 1.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 162 IU/L, AST 11 IU/L, ALT 7 IU/L이었으며 혈액응고 검사에서 prothrombin time 84.0% (INR 1.13)이었다. 소변 검사에서 단백뇨 4+, 혈뇨 3+, 빌리루빈뇨 1+, 고배율 현미경 시야당 적혈구 0~2개, 백혈구 3~5개 관찰되었고, 24시간 소변 검사에서 사구체 여과율은 41.94 mL/min/1.73 m²로 측정되었고, 하루 동안 배출되는 단백질 양은 28.7 g/day으로 검출되었다. 혈청 검사에서 HBsAg 음성, anti-HBc 양성, anti-HBs 음성, anti-HCV 음성이었으며 종양 표지자 검사에서 AFP 1.24 IU/mL, CEA 0.72 ng/mL, CA

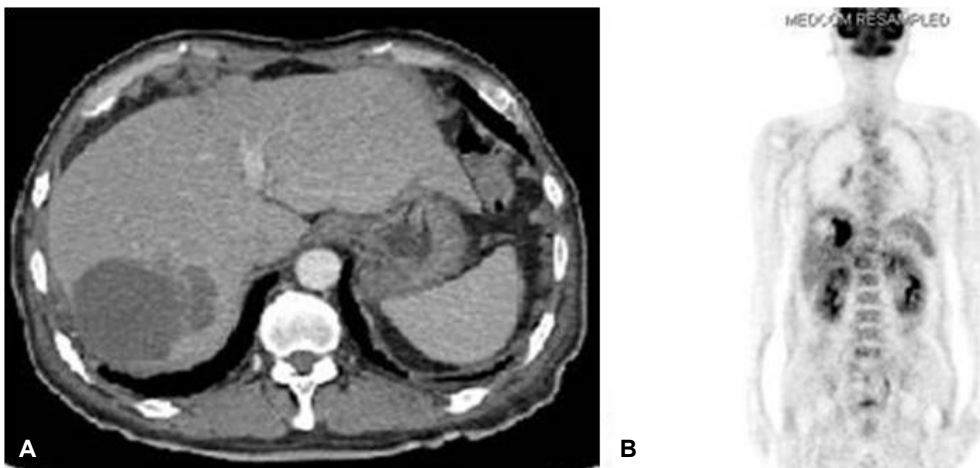


Figure 4. Abdominal CT scan shows a cystic mass with focal wall thickening in the liver (A). Positron emission tomography revealed increased FDG uptake in the liver, suggestive of a malignant mass (B).

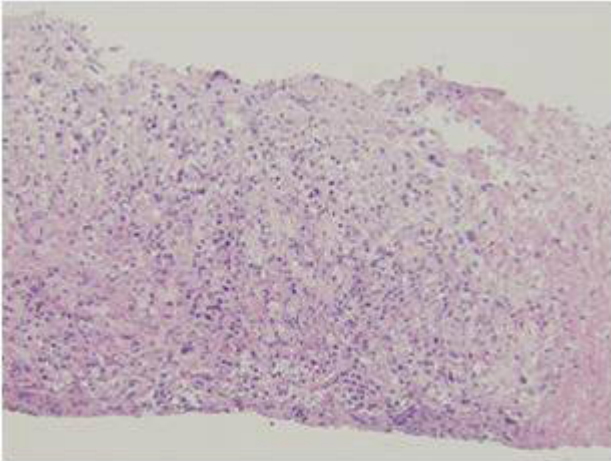


Figure 5. Histology showed an undifferentiated tumor with spindle cell features and marked necrosis, suggestive of sarcomatoid carcinoma (H&E, ×100). Immunohistochemical staining results: cytokeratine-positive and AFP-negative.

19-9 9.0 U/mL로 정상 범위였다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영에서 특이소견은 없었다. 전신 PET-CT 검사에서 우측 간에 악성 종양으로 추측되는 종괴가 관찰되었으며(그림 4), 다발성의 림프절 전이 및 왼쪽 부신, 천골 전이 소견이 보였다. 요추 자기공명영상 검사에서 천골 2면에서 조영 증강되는 병변이 관찰되었다. 복부 초음파 검사에서 우측 신장 14.4 cm, 좌측 신장 13.9 cm으로 정상범위였으나 신실질 내 조영이 감소되어 있어 신질환 동반 상태가 의심되었고, 콩팥 동위원소 조영 검사에서 양측 신장의 혈류량은 감소되어 있었다.

병리 소견: 방사선 검사에서 확인된 우측 간종괴에 대하여 조직 검사를 시행하였으며, 신증후군 의심하여 신장 조직 검사를 시행하였다. 간조직 병리 소견에서 방추형 세포 모양과 괴사 소견을 보이는 미분화성 악성 종양이 관찰되었고, 간세포암 소견은 관찰되지 않으면서 육종양 소견을 보여 육종양 암종으로 진단되었다(그림 5). 면역조직화학염색에서 cytokeratine (AE1/AE3) 양성이었으며, smooth muscle actin, anti-hepatocyte, AFP, CEA, CD34에 음성이었다. 신장조직 병리 소견에서 미세변화신증으로 인한 급성 세뇨관괴사가 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 뼈 전이로 인한 통증이 심하여 천골 부위에 대하여 총 7회에 걸쳐 2,100 cGy의 방사선 치료를 받았다. 미세변화신증으로 인한 단백뇨에 대한 치료로 경구 스테로이드 복용을 시작하였고, 양하지 부종 및 단백뇨 호전되어 Calcort 12 mg 유지하여 퇴원하였다. 방사선 치료 후 육종

양 암종에 대하여 항암치료를 고려 중으로, 현재 외래에서 통증 및 소화 불량 등에 대한 보존적 치료 및 스테로이드 용량 조절하며 경과관찰 중이다.

고 찰

간내 육종양 암종은 방추상 세포들을 포함한 간내 종양으로, 외과적으로 절제된 간세포암 중 2.0-9.4%에서 동반되는 것으로 보고되는 드문 종양이며¹⁻⁵⁾, 방추세포암종(spindle cell carcinoma), 위육종(pseudosarcoma), 암육종(carcinosarcoma) 등으로 다양하게 명명되고 있다⁴⁾. 간내 육종양 암종의 병인은 아직 명확히 알려진 바는 없지만 간엽성 구조 및 상피성 구조로 분화할 수 있는 multipotent hepatic blastoma로부터 유래하거나, 상피세포 기원의 암종에서 육종양 세포로의 변형 가능성이 제시되고 있다⁶⁻⁸⁾. 그리고 전형적인 모습의 간세포암에서 육종양 세포가 관찰되는 이행부위가 보이고, 대부분의 육종양 세포가 간세포의 세포질과 유사한 호산성 과립 세포질을 포함하고 있으며, 간내 원발 육종의 빈도가 매우 드물고, 면역조직화학염색에서 간세포에서 자주 관찰되는 케라틴, 알부민, AFP이 육종양 세포에서도 관찰된다는 점을 근거로 간세포암의 육종양 세포로의 탈분화(dedifferentiation), 이상분화 현상도 관련이 있을 것으로 보인다^{9,10)}.

간내 육종양 암종의 주 증상으로는 복통, 발열이 가장 흔하며 혈청 AFP는 음성이거나 낮은 수치를 보이는 것이 특징이다^{11,12)}. 병리 소견에서 간내 육종양 암종은 방추상 세포(spindle cell) 또는 역형성 종양세포(anaplastic tumor cell)로 구성되어 있으며 전형적인 모습의 간세포암과의 이행부위가 존재하면 진단에 도움이 되나 이행부위가 존재하지 않는 경우도 있다¹²⁾. 방추상 세포가 주변 간조직의 동양구조 내로 파고들어 가는 조직성향을 보이므로 주로 혈관 육종(angiosarcoma), 혈관 내피종(hemangioendothelioma) 등과의 감별이 필요하며, 이때 CD31, CD34, factor VIII 등의 혈관 표지자에 대한 면역조직화학염색이 진단에 도움이 된다¹²⁾. 증례 2의 경우 복통을 호소하였으나 그 외 발열은 관찰되지 않았으며 단백뇨, 혈뇨 등 사구체 신염과 관련된 증상의 호소가 있었다. 면역조직화학염색에서 두 증례 모두 육종양 조직에서 전형적으로 나타나는 소견은 아니었으나 현미경 검사에서 방추상 세포 양상을 보이며 간세포암이나 담관암의 소견은 관찰되지 않아 간내 육종양 암종으로 진단할 수 있었다. 간내 육종양 암종의 방사선 소견 특징은 복부 CT 검사에서 불규칙한 경계를 가진 종괴로 나타나고 주변부에 지연 조영증강

되는 양상을 보이며 간내 전이와 림프절 종대가 흔히 관찰된다^{5,13}. 이번 증례에서는 복부 CT 대신 PET-CT와 자기공명 영상을 시행하여 특징적인 조영 소견은 확인할 수 없었다.

간내 육종양 암종은 주로 간경변 환자들에게서 발생한다¹⁴. 또한 간내 육종양 암종으로 진단된 13명의 환자에서 HBsAg 양성률 23%, anti-HCV 양성률 71%로 보고되었다⁴. 반면 부검으로 진단된 간내 육종양 암종 환자 10명 모두 HBsAg 음성인 보고도 있다². 한편 항암요법을 받은 환자의 20.9%, 보존 치료를 받은 환자의 4.2%에서 간내 육종양 암종이 발생되어 간동맥 화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)과 같은 항암요법과 육종양 변화 간에 밀접한 관계가 있다고 생각되는데 이는 간동맥 화학색전술 후 암세포의 표현형 변화가 일어나기 때문으로 추측된다¹⁴. 그 외 고주파치료술(radio-frequency ablation), 경피에탄올주입술(percutaneous ethanol injection therapy) 후에 간세포암에서 육종양 변화가 유발된 경우와 경구 피임약을 장기 복용하던 환자에서 육종양 암종이 발생한 증례도 있다¹⁵⁻¹⁷. 이번 증례에서는 두 환자 모두 간질환과 관련된 과거력이나 위험인자는 없었다. 특이한 점은 두 환자 모두 임상 증상 및 병리 진단을 통하여 사구체신염이 동반되어 있음을 진단받았다는 것이나 육종양 암종과 사구체신염에 대한 국내 및 국외 보고에서 두 질환 간의 상호관계를 연구한 결과는 없었으며, 본 증례에서도 두 질환의 연관성을 밝히기는 어려웠다. 아마도 간내 육종양 암종이 드물게 발생하여 간의 질환과의 연관성을 보기가 어려웠을 것으로 생각되며, 향후 신장 질환을 포함한 간의 질환과의 연관성에 대해 연구가 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 간내 육종양 암종의 예후는 간세포암에 비해서 불량한데 이는 방추상 종양세포가 매우 높은 침습성을 가지고 있어 맥관 침범, 간외 전이가 흔하기 때문이다⁴. 보고에 의하면 부검한 육종양 암종 14예 중 93%가 간외 장기에 이미 전이되어 있었고, 이 중 64%에서는 동시에 3군데 이상의 장기로 전이가 확인되었다². 평균 생존기간도 진단 후 6개월로 일반적인 간세포암에 비해 나쁘고 항암요법으로 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin C를 사용한 예가 있었지만 보존 치료만을 시행한 집단과 생존기간에 있어 유의한 차이는 없었다^{2,12}.

육종양 변형을 하는 간세포암의 빈도는 최근 증가하는 경향을 보이고 있는데 이는 간동맥화학색전술이나 항암제 주사치료, 고주파치료술, 경피에탄올주입술 등이 증가하는 것과 관련이 있을 것으로 생각한다^{1,17}. 그러나 본 예와 같이

어떤 치료도 없었지만 육종양 암종으로 진단된 점은 상기 간동맥 화학색전술, 항암제 주사치료, 고주파치료술, 경피에탄올주입술이 육종양 변형을 일으키는 데 필수 불가결한 요소가 아님을 보여주고 있다. 또한 간질환의 과거력이나 위험인자 없는 남성에서 발생하여 진단된 증례가 있어 향후 육종양 암종의 발병 원인 및 치료에 대한 지속적인 연구가 필요하겠다.

요 약

간내 육종양 암종은 최근 그 빈도가 증가하는 경향을 보이고 있다. 이전 증례 보고에서 간세포암 환자에서 간동맥 화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)과 고주파치료술(radio-frequency ablation), 경피에탄올주입술(percutaneous ethanol injection therapy)과 같은 항암요법 후 간세포암에서 육종양 변화가 일어난 예가 보고된 바 있지만, 육종양 암종은 간에서 생기는 일차성 종양으로는 드문 종양이다. 본 레에서는 간질환의 과거력이나 위험인자가 없는 남성에게서 진단된 사구체신염을 동반한 간내 육종양 암종 사례 2예가 있어 이를 보고한다.

중심 단어: 육종, 간, 사구체신염

REFERENCES

- 1) Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, Nakashima O, Kiyomatsu K. *Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol* 23(Suppl):S4-S8, 1989
- 2) Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T. *Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. Cancer* 59:310-316, 1987
- 3) Haratake J, Horie A. *An immunohistochemical study of sarcomatoid liver carcinomas. Cancer* 68:93-97, 1991
- 4) 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* 77:51-57, 1996
- 5) Honda H, Hayashi T, Yoshida K, Takenaka K, Kaneko K, Fukuya T, Tateshi Y, Ro T, Maeda T, Masuda K. *Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: characteristic findings of two-phased incremental CT. Abdom Imaging* 21:37-40, 1996
- 6) Carter R. *Hepatoblast in the adult. Cancer* 23:191-197, 1969
- 7) Alexander M. *A mixed tumor of the liver in an adult. J Pathol*

Bacteriol 82:217-219, 1961

- 8) Ooi A, Ktsuda S, Nakanishi I, Nakamura N, Matsushita F, Tanaka N, Kobayashi K. *Hepatocellular carcinoma with chondrosarcomatous variation: a case report and review of the literature. Acta Pathol Jpn* 37:1165-1173, 1987
- 9) Oda Y, Katsuda S, Nakanishi I. *An autopsy case of hepatic sarcomatoid tumor: immunohistochemical comparison with a sarcomatous component of hepatocellular carcinoma. Pathol Int* 44:230-236, 1994
- 10) Han JH, Park YN, Jung WH, Chi HS, Park C. *A case with sarcomatoid hepatocellular carcinoma. Yonsei Med J* 39:390-394, 1998
- 11) Hayashi T, Honda H, Kaneko K, Fukuya T, Tateshi Y, Ro T, Matsumata T, Adachi E, Masuda K. *Hepatocellular carcinoma with pyrexia: report of a case. Radiat Med* 13:133-136, 1995
- 12) Park YN, Park CI. *Sarcomatoid hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol* 6:535-538, 2000
- 13) Nam HS, Kim HK, Ma SU, Yu BH, Jung KM, Gong KT, Lee YJ, Park TI, Hu BW, Park SH, Na JY, Choi JU, Kim HJ, Yu US. *A case of sarcomatoid hepatocellular carcinoma in a young female without risk factor. Korean J Gastroenterol* 47:458-462, 2006
- 14) Zakim D, Boyer T. *Hepatology: a textbook of liver disease. 3rd ed. p. 1535-1536, Philadelphia, Saunders, 1996*
- 15) Ladaga L, Kay S, Melcher M, King JN. *Combined epithelial and sarcomatous elements in a liver cancer associated with oral contraceptive use. Am J Surg Pathol* 3:185-190, 1979
- 16) Komada N, Yamagata M, Komura K, Hayashi K, Maruyama T, Kataoka H, Koono M, Tsubouchi H. *Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change arising in primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol* 32:95-101, 1997
- 17) Koda M, Maeda Y, Matsunaga Y, Mimura K, Murawaki Y, Horie Y. *Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change arising after radiofrequency ablation for well-differentiated hepatocellular carcinoma. Hepatol Res* 27:163-167, 2003