

한 기관에서 경험한 육종성 간세포암의 임상적 특징

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

장혜경 · 박준성 · 박영년¹ · 조신일 · 김경식 · 최진섭 · 이우정 · 지훈상 · 김병로 · 윤동섭

Clinical Characteristics of Sarcomatoid HCC in Single Hospital Experience

Hae Kyong Chang, M.D., Joon Seong Park, M.D., Young Nyun Park, M.D.,¹ Sin Il Cho, M.D., Kyung Sik Kim, M.D., Jin Sub Choi, M.D., Woo Jung Lee, M.D., Hoon Sang Chi, M.D., Byong Ro Kim, M.D. and Dong Sup Yoon, M.D.

Purpose: Sarcomatoid hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare neoplasm and it has been found in only 1.8% of the surgically resected HCC patients, and in only 3.4~9.4% of the autopsied HCC cases. The pathogenesis of this tumor has't yet been thoroughly clarified, and such a tumor has been variously referred to as spindle cell carcinoma, sarcomatoid carcinoma, pseudosarcoma, or carcinosarcoma. There is only a little difference between the clinical characteristics of the sarcomatoid HCC and those of ordinary HCC. The diagnosis of the sarcomatoid HCC is made by pathological and immunohistochemical techniques after surgical resection, biopsy, or autopsy.

Methods: We reviewed the 10 cases of pathologically confirmed sarcomatoid HCC that were registered at the Yonsei University Medical Center from 1992 to 2004.

Results: Surgical operation was performed in seven cases, and curative resection was done only in five. Three patients were treated with chemotherapy or transarterial chemoembolization (TACE) with or without concurrent radiotherapy after the diagnosis of sarcomatoid HCC by liver biopsy. Six patients expired within 4 months after the diagnosis. The 6 month and 12 month survival rates for sarcomatoid HCC were 40% and 20%, respectively. The 6 month survival rates for radical resection and non-radical resection were 60% and 0%, respectively. The difference in cumulative survival

according to the treatment of sarcomatoid HCC was statistically significant.

Conclusion: The prognosis of sarcomatoid HCC is very poor; therefore, curative resection, adjuvant chemoradiotherapy, and close follow-up are necessary for patients suffering with sarcomatoid HCC. (J Korean Surg Soc 2006;70:194-198)

Key Words: Sarcomatoid hepatocellular carcinoma, Treatment, Prognosis

중심 단어: 육종성 간암, 치료, 예후

Departments of Surgery, ¹Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

육종성 세포 암종은 매우 드문 암종이며, 종양의 병인도 불분명하여 방추상 세포 암종, 가성 육종, 암종성 육종 등 여러 이름으로 불린다. 육종성 세포 암종은 간 외에도 식도, 상부 기도 및 소화관, 갑상선, 자궁, 유방, 담낭 등 여러 장기에 발생하기도 한다.(1-7) 특히, 간에서 발생하는 육종성 세포 암종은 매우 드물며, 외과적으로 절제된 간세포암 중 1.8%, 부검한 예 중 3~9%로 드문 종양이다.(8-11) 그러나, 최근 육종성 변형을 하는 간세포암의 빈도가 증가하고 있는데, 경도자동맥색전요법(TAE)이나 항암제 주사치료를 받는 경우에서 발생 빈도가 증가하여 경도자동맥색전요법이나 항암제가 하나의 병인이라고 생각될 수 있다.(8,10,12,13) 현재까지 육종성 간세포암에 대한 여러 보고는 있었으나, 단편적인 증례보고가 있을 뿐이다. 따라서 저자들은 비교적 최근에 경험한 다수의 육종성 간세포암의 임상 양상의 특징과 치료 후 생존율 등을 분석 보고하고자 한다.

방 법

1992년 1월부터 2004년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에 입원하여 치료 받은 육종성 간세포암 환자 10명을 연구 대상으로 하였다. 한명의 병리학자가 모든 조

책임저자 : 윤동섭, 서울시 강남구 도곡동 146-92
☎ 135-720, 영동세브란스병원 외과학교실
Tel: 02-2019-2444, Fax: 02-3462-5994
E-mail: yds6110@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2005년 8월 30일, 게재승인일 : 2005년 12월 1일
본 논문의 요지는 2004년 12월 4th International Meeting Hepatocellularcarcinoma: Eastern and Western Experience에서 포스터 발표되었음.

직의 병리학적 검사 및 면역 조직화학 염색을 재확인하였다. 종양 조직 검체에서 cytokeratin (CK), vimentin (VIM) 등에 대한 면역 조직화학 염색을 실시하였다. 환자들의 생존 여부는 병록 기록지, 전화탐방으로 조사하였으며 마지막 추적일은 2005년 5월 1일이었다. 유의 수준은 $P < 0.05$ 를 통계학적 의미가 있는 것으로 보았으며 생존율은 Kaplan-Meier방법으로 산출하였으며, log-rank test로 비교 검증하였다.

결 과

1) 환자군의 특성

육종성 간세포암으로 진단받은 10명의 임상적 특징은 다음과 같다(Table 1). 환자군의 연령은 35세에서 69세(평균 55.3세)까지였으며, 남자는 8명, 여자는 2명이었다. 9명의 환자는 진단시 복부 통증과 복부 불편감을 호소하였으나, 1명의 환자는 무증상으로 건강 검진상 우연히 발견하였다. 3명의 환자(30%)가 B형 간염의 보균자였으며, 1명의 환자(10%)가 C형 간염 보균자였다. 술 전 시행한 α -fetoprotein (AFP)은 6명의 환자(85.7%)에서 증가(> 5 IU/ml)되었으나, 100 (IU/ml) 이상 증가된 환자는 1명(14.2%)이었다.

2) 진단과 치료 방법

대상 환자 10명 모두에서 진단을 위해 초음파 유도 하에 세침 흡입 조직 검사를 시행하였으며, 간농양으로 진단받은 1명을 제외한 9명의 환자에서 육종성 간세포암으로 진단받았다. 10명의 환자 중에서 7명은 수술을 시행하였으며, 3명은 수술 대신 내과적 치료를 시행하였다. 내과적 치료로 경도자동맥 화학색전술(TACE)은 2명의 환자에서, 동시 화학방사선요법(CCRT)은 1명의 환자에서 각각 시행하였다.

수술을 시행한 7명의 환자 중 5명에서 근치적 절제술을 시행하였으며, 이 중 2명의 환자에서 술전 TACE와 홀미움(Holmium) 주입을 시행하였다. 고식적 수술을 시행한 2명의 환자 중 1명의 환자는 술전 간농양으로 진단되어 배액술만을 시행하였으며, 1명의 환자는 개복시 복막 전이가 있어 단순 개복술만을 시행하였으며 수술 후 2개월 내에 모두 사망하였다.

3) 병리 소견

방추형의 세포로 구성되어 있으며, 핵의 모양은 불규칙하고 핵소체가 크고 뚜렷하였다. 대부분 종괴의 중앙부위는 괴사의 소견을 보이며, 세포분열이 자주 관찰되었다(Fig. 1). 간혹, 전형적인 간세포암종으로의 이행부위가 관찰되지 않은 경우도 있었다.

면역 조직화학 염색은 8명에서 시행하였으며 vimentin과 cytokeratin 면역 조직화학 염색에서 육종양 부위는 각각 87.5%, 87.5%의 양성 반응을 보이고 있으나, 간세포암 부위에서는 양성 반응이 각각 0%, 12.5%이었다. 면역 조직화학 염색을 시행한 8명 중 6명의 종양(75.0%)에서 vimentin과 cytokeratin에 모두 양성을 보였다. 간세포암 부위를 제외하면 육종양 부위에서도 hepatocyte, CEA, AFP 염색에서는 양성 반응을 보이지 않았다.

4) 경과

육종성 간세포암으로 진단 받은 10명 환자들의 6개월, 12개월 생존율은 각각 40%, 20%이었으며(Fig. 2), 10명의 환자 중 6명의 환자가 진단 후 4개월 내에 사망하였다. 특히 고식적 수술을 시행한 2명은 진단 후 2개월 내에 사망하였다. 수술이 아닌 내과적 치료(항암 치료, 방사선 치료, 경도자동맥색전요법)를 받은 3명의 환자 중 1명만이 5개월 이상 생

Table 1. Clinicopathological characteristics in sarcomatoid HCC

No	Age (yr)	Sex	HBsAg	AFP (IU/ml)	VIM	CK	Treatment	Duration of follow up (months)	Outcome
1	35	M	+	2.15	+	+	TACE	4.0	Expire
2	67	M	-	10.40	+	+	CCRT	1.9	Expire
3	58	M	+	314.5	+	+	TACE	5.1	Alive
4	49	M	-	NE	-	+	OP	5.5	F/U Loss
5	69	M	-	6.02	NE	NE	OP	1.4	Expire
6	58	M	-	NE	+	+	OP	1.2	Expire
7	50	F	-	NE	+	+	OP	4.0	Expire
8	53	M	-	6.2	+	+	OP	3.2	Expire
9	63	F	+	9.4	NE	NE	OP	10.5	Alive
10	51	M	+	12.6	+	+	OP	20.3	Alive

VIM = vimentin; CK = cytokeratin; TACE = transarterial chemoembolism; CCRT = concurrent chemoradiation therapy; NE = not examination; * = HCC component; † = HCV hepatitis.

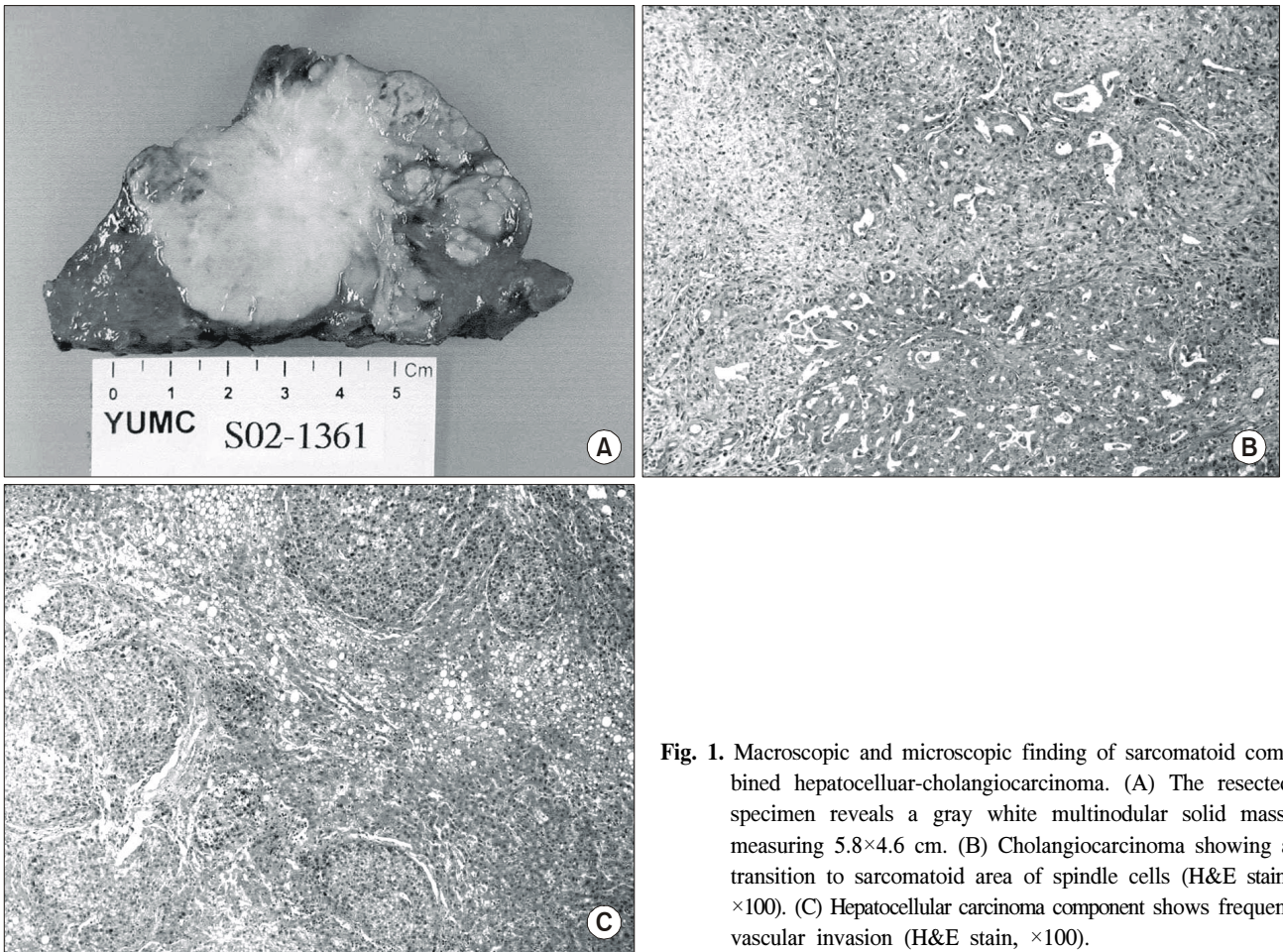


Fig. 1. Macroscopic and microscopic finding of sarcomatoid combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. (A) The resected specimen reveals a gray white multinodular solid mass, measuring 5.8×4.6 cm. (B) Cholangiocarcinoma showing a transition to sarcomatoid area of spindle cells (H&E stain, ×100). (C) Hepatocellular carcinoma component shows frequent vascular invasion (H&E stain, ×100).

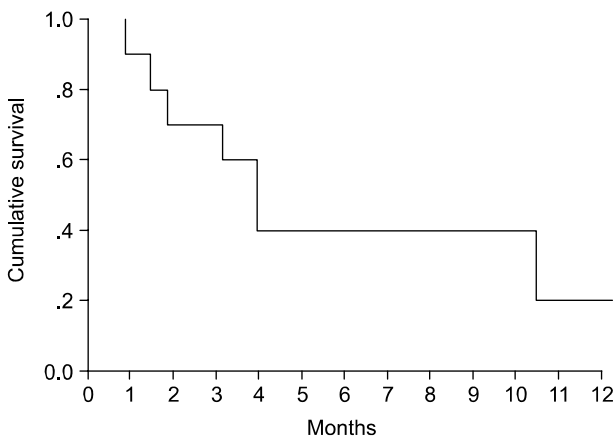


Fig. 2. Cumulative survival in 10 patients with sarcomatoid HCC.

존하였다. 환자군을 근치적 절제를 받은 군과 고식적 수술 및 내과적 치료를 받은 군으로 나누어 비교하였을 때 두 군간의 6개월 평균 생존율은 60%와 0%로 통계학적으로 의미있는 차이가 있었다(Fig. 3) ($P < 0.05$).

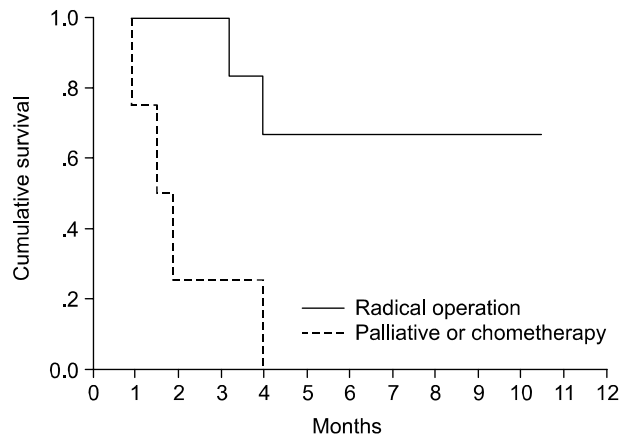


Fig. 3. Cumulative survival according to treatment methods.

고찰

육종성 세포 암종은 매우 드문 암종이며, 종양의 병인도

불분명하여 방추상 세포 암종, 양성 육종, 암종성 육종 등 여러 이름으로 불린다. 육종성 간세포암은 전형적인 간세포암과 비교하여 발생 연령, 성별 분포에 따른 큰 차이가 없고 복부 동통과 발열이 가장 흔한 증상이나, 전형적인 간세포암과 달리 혈액 내 AFP치는 낮거나 정상이다. 조직 병리학적으로 육종성 간세포암은 방추형 세포 또는 미분화 세포로 구성되어 있으며, 전형적인 모습의 간세포암과의 이행부위가 존재하면 진단에 도움이 되나, 이행부위가 존재하지 않는 경우도 있다. 특히, 크기가 작은 생검 조직에서는 방추형의 종양 세포가 주변 간 조직의 동양구조 내로 파고들어 가는 성장형식을 자주 보이므로 angiosarcoma, hemangioendotheloma와 비교하기 위하여 CD31과 factor VIII에 대한 면역 염색이 도움이 된다. 간세포암의 육종성 변형의 병인은 아직 완전히 밝혀지지는 않았다. 하지만, 육종성 간세포암은 간엽조직 세포에서 유래하거나 간세포암과 육종이 혼합되어 있는 것이 아닌 상피암종으로부터 육종으로 분화하는, 즉 간세포암의 변종으로 보고 있다.(8,12,14-16) 즉, cytokeratin과 vimentin에 양성 반응을 보이는 것은 연부 조직의 육종이 아닌 상피 세포에서 유래한 육종이라는 것을 알 수 있으며, cytokeratin 19와 CEA가 음성인 것을 보아 간내 상피 세포 중 담관세포가 아닌 간세포에서 기원함을 알 수 있다. 실제로 상피성 종양의 육종성 변형을 시도할 때 vimentin이 증가함을 보여주는 실험 모델도 있다.(9) 본 연구에서도 vimentin과 cytokeratin 면역 조직화학 염색에서 육종양 부위는 각각 87.5%, 87.5%의 양성 반응을 보이고, 면역 조직화학 염색을 시행한 8명 중 6명의 종양(75.0%)에서 vimentin과 cytokeratin에 모두 양성을 보였다. 그리고, 간세포암 부위를 제외한 어떤 육종양 부위에서도 CEA, AFP 염색에서 양성 반응을 보이지 않았다. 이런 사실로도 육종성 간세포암은 간세포에서 기원한다는 사실을 알 수 있었다. 육종성 변형을 하는 간세포암의 빈도가 최근 들어 증가하고 있는데, 경도자 동맥 색전요법(TAE)이나 항암제 주사 치료를 받은 경우에서 발생 빈도가 높은 것으로 보아 이것이 중요한 병인의 하나라고 생각된다.(8,10,12-14,16,17) 그러나 본 연구에서는 경도자 동맥 색전요법이나 항암제 주사 치료가 간세포암의 육종성 변형을 일으키는 원인이라는 사실을 밝혀내지는 못하였다. 전형적인 간세포암은 림프절 전이와 복강 내 파종이 거의 없는 반면, 육종성 변종에서는 복강 내 파종과 림프절 전이의 빈도가 많으며, 특히 림프절 전이는 보통의 간세포암보다 2배가 더 많은 것으로 알려져 있다.(8) 본 연구에서도 근치적 절제술을 시행 받은 5명 중 2명에서 위, 췌장 등의 침범이 있어 간 절제를 포함한 광범위한 절제술을 동시에 시행하였다.

일반적인 간세포암보다 육종성 간세포암의 예후는 나쁜 것으로 알려져 있다.(20) 그러나 실제로 근치적 절제술을 시행한 후 예후에 관한 보고는 거의 없는 실정이다. 우리의 경우에는 전체 환자들의 6개월 생존율은 40%이었지만, 근

치적 수술을 시행한 군과 근치적 수술을 시행하지 않은 군의 6개월 생존율이 각각 60%와 0%로 통계학적으로 의미있는 차이가 있었다. 그러므로 육종성 변형을 한 간세포암을 진단하였더라도 수술이 가능하다면 근치적 수술과 함께 적극적인 치료를 하는 것이 환자의 생존율을 높일 수 있다고 생각한다.

결 론

육종성 간세포암의 예후는 매우 나쁜 것으로 알려져 있으며 환자들의 평균 생존 기간은 6개월을 넘지 않았다. 하지만 육종성 변형을 한 간세포암을 진단하였더라도 수술이 가능하다면 근치적 수술과 함께 적극적인 치료를 하는 것이 환자의 생존율을 높일 수 있다. 그러나 대상 환자의 수가 적어 향후 전향적 다기관 연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- Gal AA, Martin SE, Kernen JA, Patterson MJ. Esophageal carcinoma with prominent spindle cells. *Cancer* 1987;60:244-50.
- Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, Weiss MA. Spindle cell carcinoma of the upper aerodigestive tract mucosa. An immunohistologic and ultrastructural study of 18 biphasic tumors and comparison with seven monophasic spindle-cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1986;10:741-53.
- Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 83:135-58.
- Barwick KW, LiVolsi VA. Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: a clinicopathologic assessment of 34 cases. *Am J Surg Pathol* 1979;3:125-35.
- Humphrey PA, Scroggs MW, Roggli VL, Shelburne JD. Pulmonary carcinomas with a sarcomatoid element: an immunocytochemical and ultrastructural analysis. *Hum Pathol* 1988; 19:155-65.
- Ellis IO, Bell J, Ronan JE, Elston CW, Blamey RW. Immunocytochemical investigation of intermediate filament proteins and epithelial membrane antigen in spindle cell tumors of the breast. *J Pathol* 1988;154:157-65.
- Nishihara K, Tsuneyoshi M. Undifferentiated spindle cell carcinoma of the gallbladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and flow cytometric study of 11 cases. *Hum Pathol* 1993;24:1298-305.
- Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy case. *Cancer* 1987;59:310-6.
- Kinjo M, Winter H, Schweizer J. Differential expression of intermediate filaments proteins in two rats ascites hepatoma lines of common origin. *Carcinogenesis* 1984;5:1249-55.

- 10) 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* 1989;23:4-8.
 - 11) Han JH, Park YN, Jung WH, Chi HS, Park CI. A case with sarcomatoid Hepatocellular carcinoma. *YMJ* 1998;39:390-4.
 - 12) Haratake J, Horie A. An immunohistochemical study of sarcomatoid liver carcinoma. *Cancer* 1991;68:93-7.
 - 13) Oda Y, Katsuda S, Nakanishi N. An autopsy case of hepatic sarcomatoid tumor: immunohistochemical comparison with a sarcomatous component of hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 1944;44:230-6.
 - 14) Chang WW, Agha FP, Morgan WS. Primary sarcoma of the liver in the adult. *Cancer* 1983;51:1510-7.
 - 15) Shin P, Ohmi S, Sakurai M. Hepatocellular carcinoma combined with hepatic sarcoma. *Acta Pathol Jpn* 1981;31:815-24.
 - 16) 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.
 - 17) Kuwano H, Sonoda T, Hashimoto T, Enjoji M. Hepatocellular carcinoma with osteoclast like giant cells. *Cancer* 1984;54:837-42.
 - 18) Maeda T, Adachi E, Kaiyama K, Takenaka K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Spindle cell hepatocellular carcinoma. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 15 cases. *Cancer* 1996;77:51-7.
-