

## 염증성 간세포선종에서 발생한 원발성 간세포암종

이영주, 주진우<sup>1</sup>, 박준용

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>

### Malignant Transformation of Inflammatory Hepatocellular Adenoma into Hepatocellular Carcinoma

Young Ju Lee, Jin Woo Joo<sup>1</sup> and Jun Yong Park

Departments of Internal Medicine and Pathology<sup>1</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**증례:** 28세 남자 환자가 2주 전부터 배가 아프고, 하루 전부터 열이 났다. 타 병원에서 복부 초음파에서 간농양이 의심되어 본원으로 전원되었다. 환자는 특이 병력이 없었다.

내원 당시 활력징후는 혈압 155/109 mmHg, 맥박수 82회/분, 체온 37.6°C로 측정되었다. 키 172.3 cm, 몸무게 79.5 kg, BMI 26.7 kg/m<sup>2</sup>였으며 40 g/day의 음주력이 있었다. 복부는 평탄하고 부드러웠으며 간비종대 및 촉진되는 종괴는 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 8,140/mm<sup>3</sup>, 혈색소 13.0 g/dL, 혈소판 83,000/mm<sup>3</sup>로 측정되었고, 생화학검사에서 AST 602 U/L, ALT 275 U/L, 총 빌리루빈 9.2 mg/dL, 알부민 3.2 g/dL, ALP 273 U/L, GGT 1,865 U/L, CRP 10.9 mg/L였다. 바이러스 간염 표지자는 HBsAg 음성, anti-HBc 양성, anti-HBs 음성, anti-HCV 음성을 보였다. 종양표지자검사는 AFP 12.84 ng/mL, PIVKA-II 334 mAU/mL, CA 19-9 79.7 U/mL로 증가되어 있었다.

복부 CT에서 동맥기 조영증강과 지연기 조영감소를 보이는 7.5 cm의 원형 간종괴가 간의 5번 구역에서 관찰되었다(Fig. 1). 복부 MRI에서 해당 간종괴는 T1기 동맥기에 고신호, 문맥기와 지연기에 저신호 강도를 보이고, T2기에 고신호를 보였으며, 피막과 종괴 내에 지방 성분이 관찰되었다(Fig. 2). 이상의 영상의학적 소견을 종합하여 임상적으로 원발성 간암

진단 하에 복강경하 간 우측 절제술을 시행하였다.

수술 후 육안으로 확인한 종괴는 주변 간 조직과 경계가 명확하였고, 피막이 없었으며 괴사나 출혈은 관찰되지 않았다(Fig. 3). 현미경으로 관찰하였을 때, 중심부와 변연부 일부가 서로 다른 양상을 보였다(Fig. 4A). 중심부는 3층의 종양세포로 구성된 얇은 육주를 형성하였고 핵/세포질 비율이 높고 증가된 세포 밀도, 세포학적 이형성이 관찰되었다. 일부에서는 지방변성 및 염증세포의 침윤이 자주 관찰되었다(Fig. 4B). 변연부의 종양세포들은 정상 간세포와 구별이 어려울 정도로 분화가 좋은 전반적으로 균일한 소견을 보였다(Fig. 4C). 면역화학염색에서 중심부는 glutamine synthetase 음성, CRP는 양성인 반면, 변연부는 glutamine synthetase, CRP 모두 양성이었다. 두 부위 모두 CD34 염색은 굴모양 모세혈관화 소견을 보였고,  $\beta$ -catenin은 정상 간세포와 같이 세포막 양성 소견을 보였다(Fig. 5). 이로써 중심부 염증성 간세포선종에서 기원한 변연부의 원발성 간세포암종으로 최종 진단하였다.

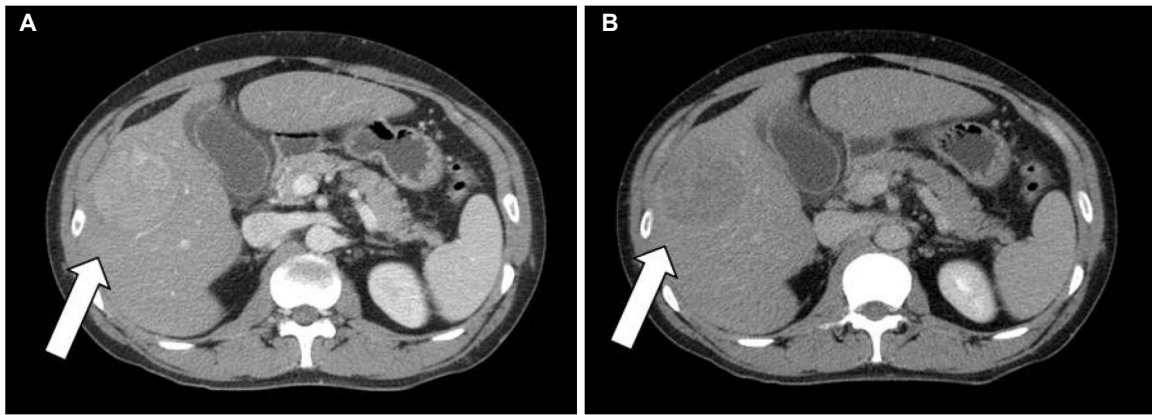
**진단:** 염증성 간세포선종에서 발생한 원발성 간세포암종  
간세포선종(hepatocellular adenoma)의 유병률은 0.05% 미만이며, 네 가지 아형을 포함하는 질병이다. 이 중 염증성 간세포선종(Inflammatory hepatocellular adenoma)은 간세

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

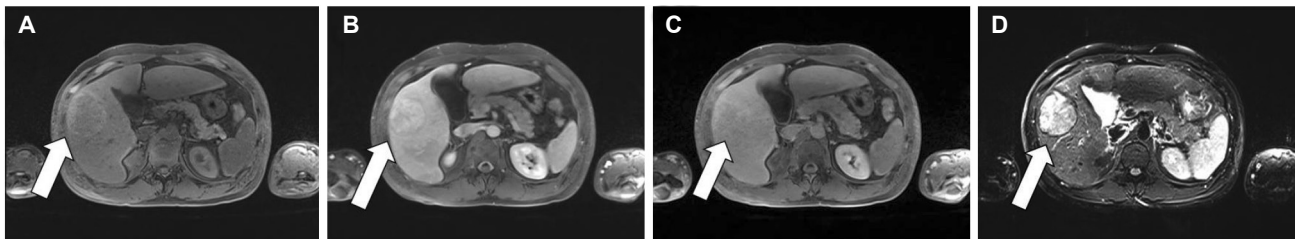
교신저자: 박준용, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jun Yong Park, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1988, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: DRPJY@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6324-2224>

Financial support: None. Conflict of interest: None.



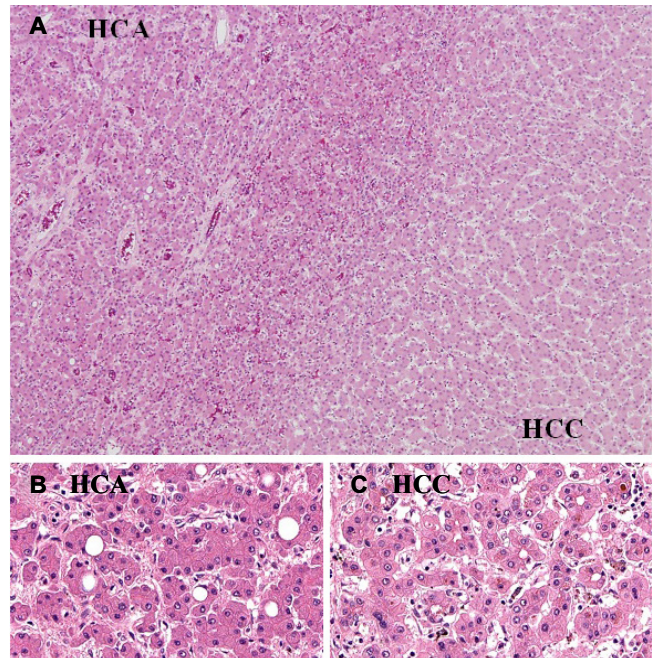
**Fig. 1.** Liver dynamic CT showed a hypervascular mass (arrows) with a size of 7.5 cm at the fifth hepatic segment. Contrast enhancement in the arterial phase (A) with wash out in the delayed phase (B) was noted.



**Fig. 2.** Liver magnetic resonance image reveals a capsulated mass (arrows) with a size of 7.5 cm. Pre-contrast (A) and arterial phase (B) T1-weighted images show arterial enhancement of the tumor. Delayed phase (C) depicts washout and capsule enhancement. The lesion shows elevated signal on T2-weighted images (D).

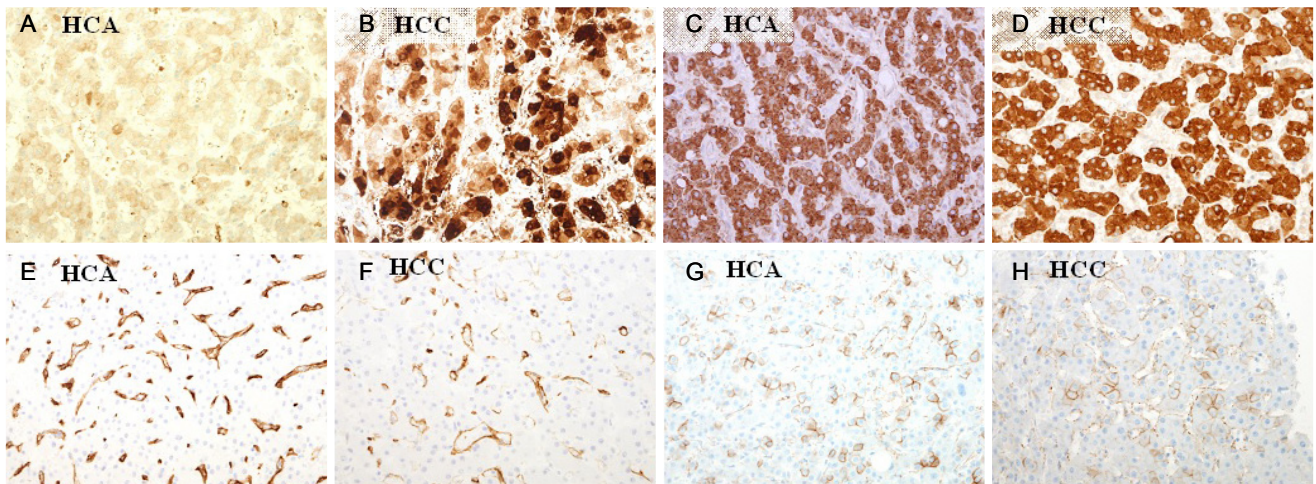


**Fig. 3.** The specimen contained a round-shaped mass with a size of 5.5 cm, which was well-demarcated around the tissue.



**Fig. 4.** Pathologic findings show a well-defined mass (A, H&E, ×40). The liver cell cords are one to two cells thick and the cell density is slightly increased compared to the surrounding liver (B, H&E, ×400). There is increased cellularity in the central part of the tumor along with an increased nucleus-to-cytoplasm ratio and irregular nuclear contours (C, H&E, ×400). HCA, Hepatocellular adenoma; HCC, Hepatocellular carcinoma.





**Fig. 5.** Immunohistochemistry with glutamine synthetase was cytoplasmic weak positive for HCA (A, glutamine synthetase,  $\times 200$ ) and was cytoplasmic strong positive for HCC (B, glutamine synthetase,  $\times 200$ ). For CRP Immunohistochemistry staining, both HCA and HCC showed positive (C, D, CRP,  $\times 200$ ). Evident sinusoidal capillarization with CD34 staining (E, F, CD34,  $\times 200$ ) and membranous pattern for  $\beta$ -catenin staining (G, H,  $\beta$ -catenin,  $\times 200$ ) was noted for both HCA and HCC. HCA, Hepatocellular adenoma; HCC, Hepatocellular carcinoma.

포선종의 40-55%를 차지하며 10-40대의 여성에서 더 빈번하다.<sup>1</sup> 비만이나 피임약 사용, 알코올 섭취와 같은 환경 요인의 연관성이 있으며, 간세포선종 환자의 38-73%에서 과체중 또는 비만을 동반한다.<sup>2</sup> 또한 I형 및 III형 글리코겐 저장 질환과 관련이 있으며, 이런 경우 다발성으로 발현하거나 악성 가능성이 더 높다고 보고되어 있다.<sup>3</sup>

간세포선종 환자의 대다수는 무증상이나, 일부에서 증상이 발생하며 가장 흔한 증상은 복통이다. 크기가 큰 간세포선종 환자의 경우 AST, ALT, ALP, GGT 등의 간기능 검사 이상이 관찰되기도 한다. 염증성 간세포선종 환자의 약 1/3은 염증성 증후군(inflammatory syndrome)으로 발현할 수 있으며, 환자의 90%에서 fibrinogen과 CRP 등의 염증인자가 증가한다.<sup>1,2</sup>

조영증강 복부 CT에서 약 30%는 피막 형성 소견을, 약 10%는 석회화 양상을 동반하며 간동맥에서 혈류를 공급받고 동정맥 단락으로 조영제가 빠르게 빠져나가는 특징이 있어 간세포암과 감별이 어려울 수 있다.<sup>4</sup> 복부 MRI T2 강조영상에서는 고신호를 보이며, 종양의 주변부에서 고신호가 관찰되는 아톨 부호(atoll sign)를 보이는 경우도 있다. T1 강조영상에서는 등신호에서 고신호까지 다양하다.<sup>5</sup>

간생검은 영상학적 소견이 진단적이지 않을 때 유용할 수 있다.<sup>2</sup> 특히, 염증성 간세포선종은 염증세포 침윤, 혈관 확장, 동맥 확장 등의 소견이 보이며, 면역화학 염색을 시행하여 혈청 아밀로이드 A (serum amyloid A)와 CRP의 발현을 확인하여 다른 아형과 구분 가능하다.<sup>6,7</sup>

간세포선종에서 악성 전환의 경우 0-50%까지 다양하게 보고되고 있다. 남성의 경우 위험성이 약 6-10배 높으며, 그 외

에도 안드로겐 사용, 종양 직경  $>5$  cm 및  $\beta$ -catenin 돌연변이 등이 위험인자로 알려져 있다. 간세포의 증식에 중요한 역할을 하는 Wnt 신호전달 경로의 일부로 알려진  $\beta$ -catenin 신호경로는 간세포선종과 관련된 간세포암에서도 46%에서 돌연변이가 발견되며,<sup>3</sup> 염증성 간세포선종의 약 15%에서도  $\beta$ -catenin 돌연변이를 확인할 수 있다.<sup>6</sup>

간세포선종의 치료에 있어서 악성화의 위험성을 고려하여 접근해야 한다. 여성에서 발생한 5 cm 미만의 간세포선종은 영상학적 검사를 통한 주기적인 경과 관찰이 필요하며, 호르몬 요법 중단 및 체중 조절 등을 고려해야 한다.<sup>2</sup> 간세포선종의 크기가 크거나 남성에서 발생한 경우, 악성 종양의 위험이 높기 때문에 종양의 크기에 관계없이 절제하는 것을 권하고 있다.<sup>8</sup> 간세포선종에서 기원한 원발성 간세포암의 경우 분화도가 좋으며, 혈관 침범이나 위성 결절이 없고, AFP 수치는 정상인 경우가 많아 국소 절제술 후 유리한 예후를 보인다.<sup>1</sup>

최근에는 5 cm 이상의 간세포선종을 치료하기 위하여 덜 침습적인 방법에 대한 관심이 증가하고 있어 고주파 절제술(radiofrequency ablation) 또는 마이크로웨이브 절제술(microwave ablation)과 같은 치료법을 큰 크기의 선종의 치료에 적용할 수 있는지에 대한 연구가 진행 중이며,<sup>9</sup> 출혈이 발생한 간세포선종에 대한 치료로 사용된 간동맥 화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization)을 시행하여 선종의 크기를 줄임으로써 출혈 및 악성화의 위험성을 낮추는 시도가 보고되고 있다.<sup>10</sup>

## REFERENCES

1. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:737-749.
2. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J. Management of hepatocellular adenoma: recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1221-1230.
3. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 2010;12:509-522.
4. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001;21:877-892.
5. Arif-Tiwari H, Kalb B, Chundru S, et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices. *Diagn Interv Radiol* 2014; 20:209-221.
6. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481-489.
7. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007;46:740-748.
8. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85-89.
9. Atwell TD, Brandhagen DJ, Charboneau JW, Nagorney DM, Callstrom MR, Farrell MA. Successful treatment of hepatocellular adenoma with percutaneous radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:828-831.
10. Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, Ten Kate FJ, Gouma DJ, van Gulik TM. Management of spontaneous haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. A single centre experience. *Liver Int* 2006;26:433-438.