

간내 원발 병소가 뚜렷하지 않고 폐전이로 확진된 간세포암종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실²

문희선 · 백용한 · 장진혁 · 황성준 · 문종태 · 이관식 · 권지은²

=Abstract=

A case of lung metastasis from unknown primary hepatocellular carcinoma

Hee Sun Mun, M.D., Yong Han Paik, M.D., Jin Hyuck Chang, M.D., Seoung Joon Hwang, M.D.,
Jong Tae Moon, M.D., Kwan Sik Lee, M.D. and Ji Eun Kwon, M.D.²

Departments of Internal Medicine and Pathology², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy and hepatitis B infection is known to be its most common etiologic factor. The most common metastatic site of extrahepatic spread is the lung. We report here on a case of a patient who presented with pulmonary metastasis as the first clinical manifestation of HCC. A 62-year-old-male patient showed an elevated α -fetoprotein level during follow up for chronic hepatitis B and liver cirrhosis. The existence of HCC was suspected and an empirical imaging diagnosis was performed. However, repeated computer tomography (CT), magnetic resonance imaging and hepatic angiography failed to detect any HCC. After 12 months, chest CT and PET (positron emission tomography) revealed lung nodules. Histologically, the resected lesion was confirmed as metastatic tumor from HCC. The establishment of the diagnosis of metastatic HCC can occasionally be problematic, particularly when the primary tumor has not been identified. A systemic approach to diagnosis and treatment should be followed. (Korean J Med 72:S149-S155, 2007)

Key Words : Carcinoma, hepatocellular; Neoplasm, unknown primary; Neoplasm metastasis

서 론

간세포암종은 우리나라 3대 암 중의 하나로 B형 간염 바이러스 감염에 의한 만성 간질환이 가장 중요한 원인이다¹⁻³⁾. 간세포암종은 1990년대에 와서는 감소 추세로 들어가고 있으나, OECD 국가 중에서 우리나라의 간세포암종 사망률은 최고 수치를 기록하고 있으며, 2005년 9월 통계청 발표에 따르면 폐암(27.5%), 위암(23.2%)에 이어 세 번째 암 사망률(22.6%)을 기록하고 있다.

최근 간세포암종의 진단과 치료법이 발전하여 장기

생존이 증가함에 따라 간의 장기로 원격 전이가 증가하는 추세이다. 간세포암종은 혈행성 경로, 임파선을 통하여 또는 직접적인 침윤으로 전이되며, 혈행성 전이로는 폐 전이가 가장 흔하고 골, 부신 등의 순서로 흔히 발생한다⁴⁾. 또한 원발 병소가 뚜렷하지 않은 원격 전이도 드물게 보고되고 있다. 그러나 국내에서는 원발 병소 없이 발견된 간세포암종의 원격전이에 대한 보고는 아직 없었다. 이에 저자 등은 간내 원발 병소는 뚜렷하지 않고, 원격 전이된 폐 부위에 대한 수술적 절제 후 조직학적으로 확진된 간세포암종 1예를 경험하였기에

• Received : 2006. 6. 5

• Accepted : 2006. 7. 10

• Correspondence to : Yong Han Paik, M.D., Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea E-mail : yhpaik@yume.yonsei.ac.kr

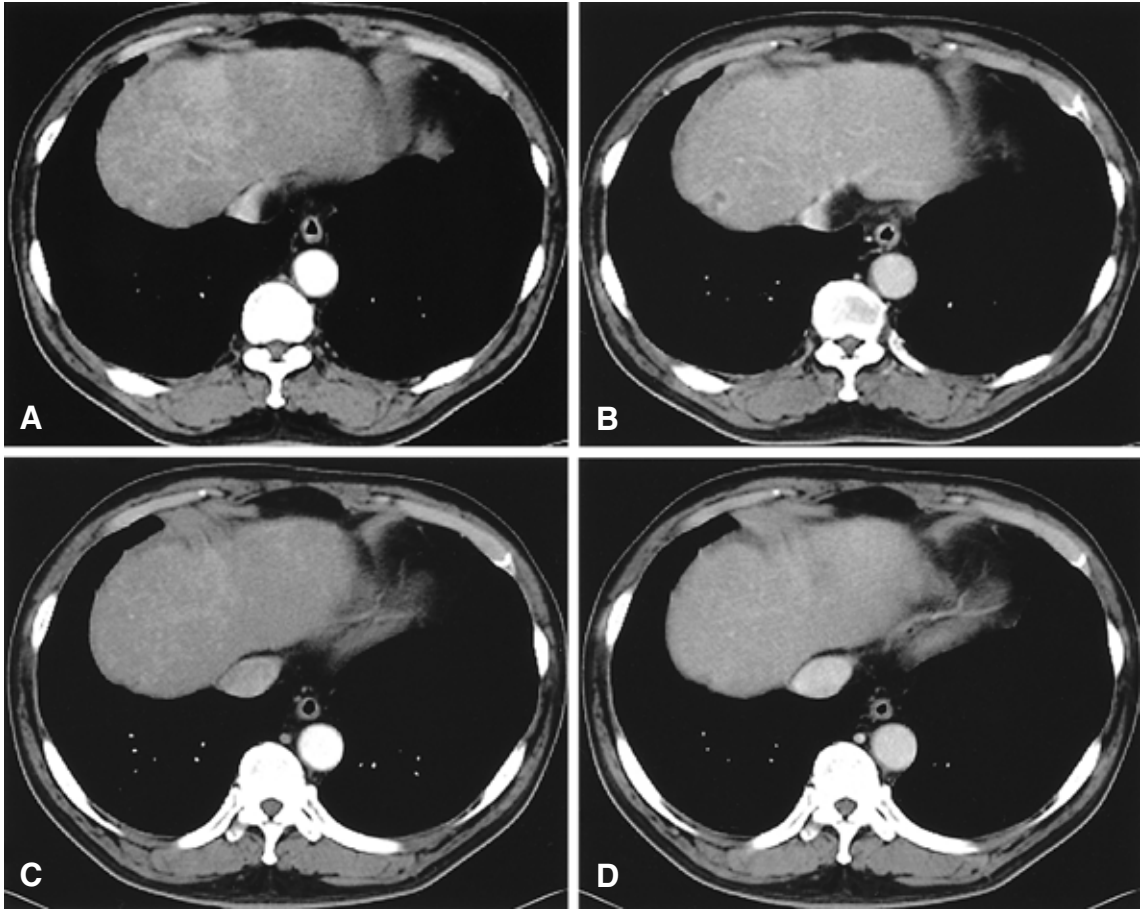


Figure 1. Initial and follow up abdominal dynamic CT. (A and B). The initial abdominal dynamic CT (A: arterial phase, B: delayed phase). Tiny areas of low attenuation density in the liver dome S8 show suspicious marginal contrast enhancement on the portal and delayed phase images and no contrast enhancement in the central area. (C and D). Abdominal dynamic CT after 1 year (C: arterial phase, D: delayed phase). The hepatic fibrosis in the anterior and upper portions of the Lt. and Rt. lobes of the liver shows no significant interval change. No size variation was seen in the S8 lesion.

보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 62세, 남자

주 소 : 지속적인 혈청태아단백 상승 및 2개의 폐우 상엽 종괴

현병력 : 11년 전 B형 간염 보균자, 1년 전 간경변증으로 진단받고 외래 추적관찰 중 혈청태아단백 수치가 16.7 ng/mL로 증가하여 복부 전산화 단층 촬영 및 자기 공명 영상을 시행하였으나, 간내에는 섬유화를 동반한 국소 지방 축적의 소견만을 보였다(그림 1, 2). 6개월 후

시행한 복부 전산화 단층 촬영에서도 간내 악성 종괴의 소견이 뚜렷하지 않았으나, 혈청 태아단백 및 PIVKA-II 수치가 각각 120.9 ng/mL, 313 AU/mL로 상승되어, 간내 섬유화 부위에서 간 생검을 시행하였으나 악성화 소견 없는 거대 결절성 간경변으로 진단되었다(그림 3). 9개월 후 간동맥 조영술 시행하였으며 고혈관성 간내 병소는 확인되지 않았으나(그림 4), 경동맥 화학 주사요법(TACI; transarterial chemoinfusion therapy) 시행 후 추적관찰 하였다. 12개월 후 시행한 흉부 단층 촬영 및 흉부 전산화 단층 촬영상 2개의 새로 생긴 종괴가 폐우 상엽에서 발견되었다(그림 5).

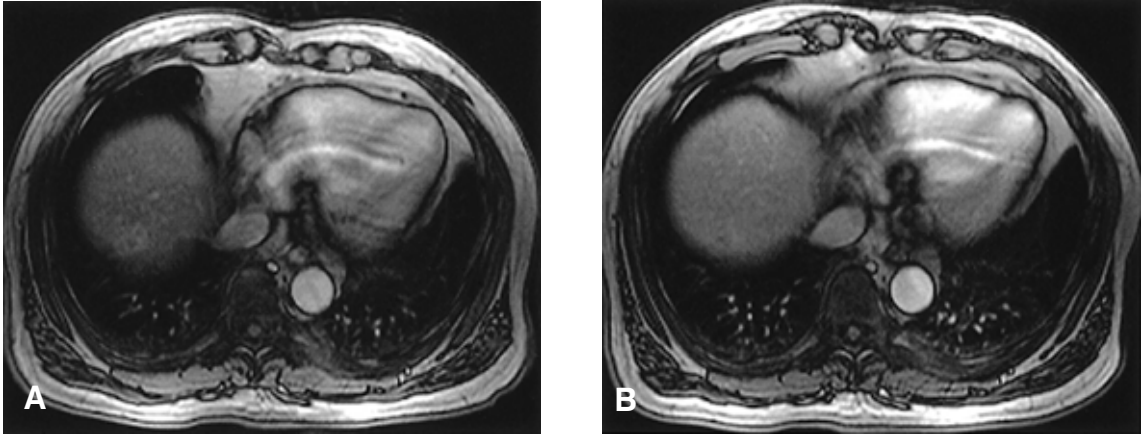


Figure 2. Initial and follow up liver MRI. (A). Initial liver MRI. (B). Liver MRI after 1 year. Comparing to the previous MRI, a 1.9 cm localized SPIO defect on the area of the liver dome shows no interval change.

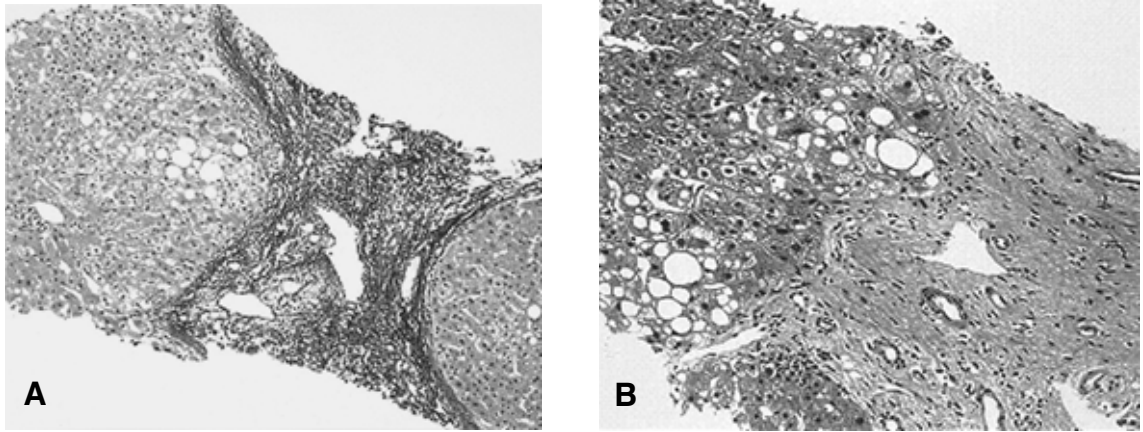


Figure 3. Histology of the liver biopsy. Liver biopsy was performed after 6 months of follow up. Macronodular inactive cirrhosis was observed and there was no evidence of malignancy ($\times 50$)(A), ($\times 400$)(B).

과거력 : 11년 전 B형 간염 보균자, 1년 전 간경변증으로 진단받고 외래 추적관찰 중이다.

가족력 : 특이 가족력 없음.

이학적 소견 : 입원 시 활력징후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박은 분당 60회, 호흡수는 분당 20회, 체온 36.1°C이었다. 의식은 명료하였고, 피부는 따뜻하였으며, 황달 소견을 포함한 비정상적인 피부 병변은 보이지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았다. 흉부 진찰소견상 호흡음은 정상이었고, 수포음은 청진되지 않았으며, 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 진찰 소견상 장음은 정상이었고, 복부의 압통과 반사통은

없었으며 간, 비장, 신장은 만져지지 않았다. 상지나 하지의 함요부종은 관찰되지 않았고, 늑골 척추각 압통도 없었다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 백혈구 6,040/mm³ (호중구 49.8%), 혈색소 13.4 g/dL, 헤마토크릿 39.5%, 혈소판 101,000/mm³이었고, 혈청 생화학 검사상 총단백/ 알부민 7.9/4.9 g/dL, AST/ALT 26/29 IU/L, BUN 15.4 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, gamma-GT 29 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, ALP 53 IU/L, 특수혈액 검사상 PT 101% (INR 0.99), aPTT 31.9 sec, 혈청태아 단백질 455.0 (0.5-7) IU/mL, PIVKA II 642 (0-40)



Figure 4. Hepatic angiogram performed after 9 months. No definite tumor staining was seen in the liver.

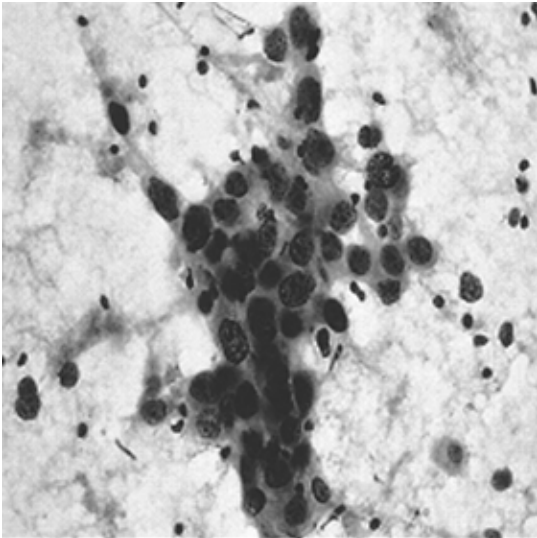


Figure 6. Aspiration cytology of the pulmonary nodule. Diagnosis was non-small cell carcinoma ($\times 100$).

AU/mL, NSE 6.4 (7.5-12.5) ng/mL, Cyfra 21-1 2.1 (0-3.2) ng/mL, SCC Ag 0.87 (0-1.5) ng/mL이었다.

치료 및 경과 : 폐의 종괴에 대하여 세침 흡인 검사 시행 후 비소세포폐암으로 진단되었다(그림 6). 원발성 폐암과 전이성 폐암의 감별이 어려워 양전자 방출 단층



Figure 5. Chest CT after 1 year. A 2 cm sized lobulated nodule in the anterior segment of the Rt. upper lobe (A) and another 5 mm sized tiny nodule in the Rt. apex area (B) are highly suggestive of metastatic lesion.

촬영을 시행하였고, 폐 이외의 병소는 발견되지 않아(그림 7) 폐 우상엽 절제술을 시행하였고, 조직 검사 결과 2개의 결절 모두 간세포암종의 폐 전이 소견으로 확인되었다(그림 8). 수술 후 3개월째 혈청태아단백은 108.3 ng/mL까지 감소추세이며 복부 전산화 단층 촬영 및 흉부 전산화 단층 촬영상 종괴의 재발소견 없이 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

간세포암종은 간에서 발생하는 원발성 악성 종양 중 에서 가장 흔하다⁵⁾. 보통 50~60대에 나타나며 가장 흔한 병인은 만성 바이러스성 간염, 특히 간경변증이 동반된 경우이다. 가장 흔한 원인은 만성 B형 간염이며¹⁻³⁾,

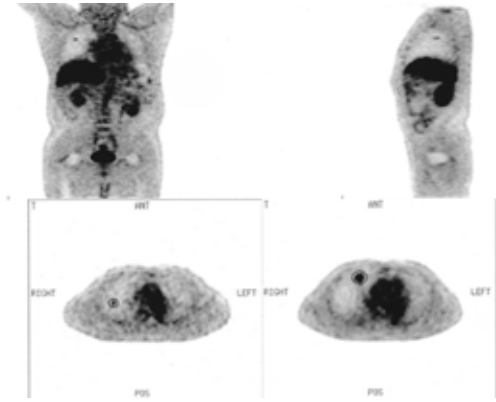


Figure 7. PET after 1 year. The known pulmonary nodule in the RUL shows an increased FDG uptake and this is consistent with malignancy.

바이러스성 간염의 호발 지역에서는 모든 암의 20~40%를 차지한다⁶⁾.

간세포암종은 아시아와 사하라 사막 이남 아프리카에서는 흔한 암종으로 매해 인구 100,000만명 당 500명의 발생률을 보이고 있으며, 서유럽과 미국에서는 상대적으로 흔치 않고 악성 종양의 1~2%를 차지한다⁷⁾. 증상이 발현된 간세포암종의 5년 생존율은 남자의 경우 0.8%, 여자의 경우 4.4%로⁷⁾ 남자 대 여자 비는 3:1~6:1로 보고된다⁶⁾.

간세포암종은 간내 혈관을 통하거나 임파선의 침투, 직접적인 침윤으로 전이되고 혈행성 전이의 경우 간정맥, 간문맥 또는 대정맥을 통해 이루어진다⁴⁾. 혈행성으로 파종된 원격 전이는 폐(49%), 골(16%), 부신(15%), 췌장(4%), 신장(3%), 비장(2%) 순으로 호발된다⁸⁾. 그러나 간내 원발 병소가 뚜렷하지 않은 상태에서 골⁹⁾, 흉곽^{4, 7, 10)}, 부신¹¹⁾ 등으로의 원격 전이는 간 세포암종에서 드물게 보고된 바 있다. 이 경우 혈청태아단백의 상승, 세침 흡

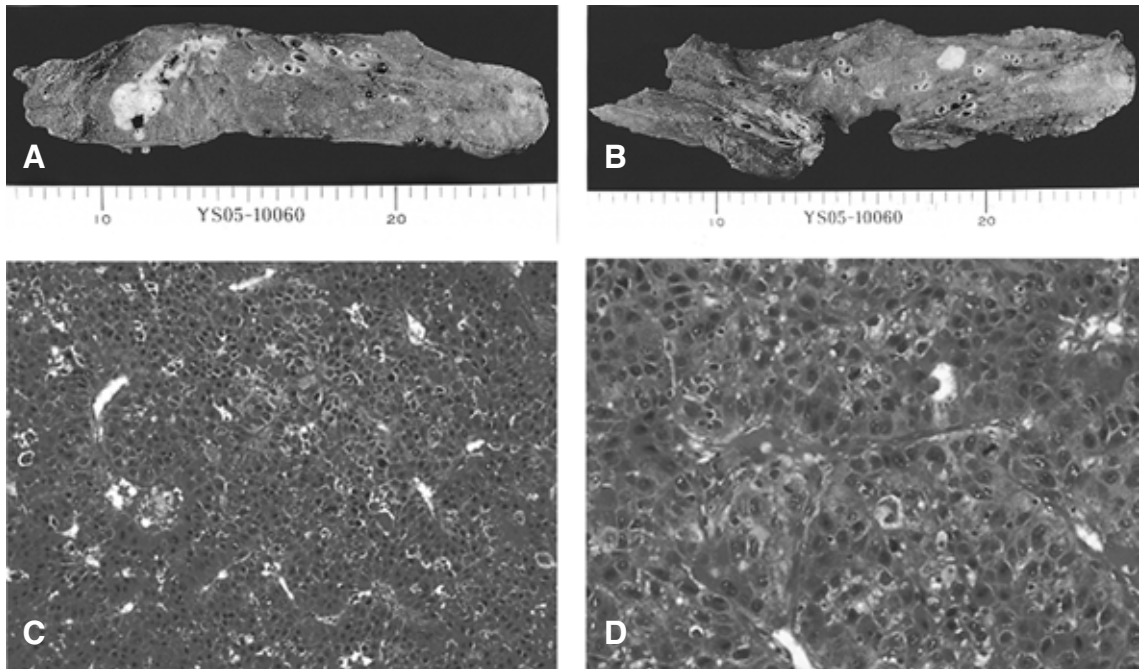


Figure 8. Gross findings and histology of the resected lung. (A and B). Gross findings of the resected lung. (A). Metastatic hepatocellular carcinoma was seen as a mass-like lesion in the anterior segment. (B). The other metastatic HCC was seen as a nodular lesion in the apical segment. (C and D). Microscopic pathology of the resected lung. (C). The tumor cells form trabecular cords that are separated by variably dilated sinusoidal spaces, showing hepatocellular carcinoma ($\times 100$). (D). The tumor cells have round to oval hyperchromatic nuclei with moderate to ample eosinophilic granular cytoplasm. The sinusoidal spaces are lined by a single layer of flattened endothelial cells ($\times 400$).

인 또는 절제 후 조직학적으로 확진하였다.

간내 원발 병소가 뚜렷하지 않은 경우는 미세한 간세포암종으로부터의 전이, 면역체계가 손상된 경우, 이소성 간 조직에서 발생하는 간세포암종, 드물게는 간세포암종의 자발적인 퇴화로 설명되었다¹²⁻¹⁵⁾. 본 증례의 경우에는 미세한 간세포암종 또는 자발적으로 퇴화한 간세포암종의 전이가 가능성이 높다고 생각된다.

원발성 간내 병변이 뚜렷하지 않은 경우, 전이성 간세포암종의 확진은 어려울 수 있다. 그러나 만성 간질환이 있는 상태에서 혈청태아단백의 상승이 있는 경우는 간세포암종을 의심하고 진단하기 위한 체계적인 접근이 필요하다^{4, 16)}. 기본적으로는 이학적 검사, 혈액학적 검사 및 혈청학적 검사(간염바이러스 표지자 검사, 혈청태아단백 등), 방사선학적 검사(복부 초음파, 컴퓨터 단층 촬영) 등을 시행해야 한다. 자기공명영상 및 혈관 조영술은 진단 및 치료에 도움이 되며 세침 흡인 또는 절제를 통해 조직학적으로 진단할 수 있다.

양전자 방사 단층 촬영은 암의 진단 및 병기 설정에 도움이 되는 영상학적 도구이나 원발성 간세포암종에서는 다양한 정도의 ¹⁸F-FDG 흡수로 인해 그 유용성이 떨어진다. 그러나 간외 전이 부위를 찾는 데 있어서 1 cm 이상인 경우 83%, 특히 폐 전이의 경우 100%의 발견율이 보고된 바 있다¹⁷⁾.

간세포암종의 전이에 대한 치료로는 수술적 절제, 항암 화학요법, 방사선 치료, 간동맥 화학 색전술 등이 있다. 폐전이의 경우에는 일부의 선택된 환자에서 췌기 절제술, 구역 절제술, 폐엽 절제술 등의 수술이 장기적인 생존율 향상에 도움이 되며 다른 폐엽 또는 반대쪽 폐 등 다발성 폐전이의 경우에도 완전 절제를 할 수 있는 경우에는 적극적인 절제를 고려할 수 있다^{8, 12, 18)}.

요 약

최근 간세포암종의 진단과 치료법이 발전하여 장기 생존이 증가함에 따라 간외 장기로의 원격 전이가 증가하는 추세이다. 간세포암종은 혈행성 경로를 통한 간외 전이의 경우 폐전이 가장 흔하고 그 다음 부신, 골, 등의 순서로 흔히 발생한다. 저자 등은 간내 원발병소는 뚜렷하지 않은 가운데 원격 전이된 폐전이에 대한 수술적 절제 후 확진된 간세포암종 1예를 경험하여 보고하는 바이다. 62세 남자 환자가 11년전 B형 간염 보균자, 1년전 간경변증으로 진단받고 외래 추적관찰 중 혈청태아

단백 수치가 증가하여 복부 전산화 단층 촬영, 자기공명 영상, 간 동맥 조영술 및 간생검을 시행하였으나 간내 원발병소는 뚜렷하지 않았다. 외래 추적관찰 중 시행한 흉부단순촬영 및 흉부 전산화 단층 촬영상 2개의 새로 생긴 종괴가 발견되어 세침흡인검사 시행 후 비소세포 폐암으로 나타나 폐우상엽 절제술을 시행하였고, 조직검사 결과 2개의 결절 모두 간세포암종의 폐전이 소견으로 확인되었다. 만성 간질환이 있는 환자에서 혈청태아단백의 상승이 있는 경우는 간세포암종을 의심하여 먼저 간내 종괴를 찾기 위한 검사를 하는 것이 일반적이나 간내 종괴없이 지속적으로 혈청태아단백의 상승이 있는 경우 간 이외의 다른 장기에 전이성 종괴가 있을 가능성에 대해서도 고려가 필요하다.

중심 단어 : 간세포암종, 뚜렷하지 않은 원발 병소, 폐전이

REFERENCES

- 1) Befeler AS, di Bisceglie AM. *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. Gastroenterology* 122:1609-1619, 2002
- 2) Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. *Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. Radiology* 216:698-703, 2000
- 3) Tang ZY. *Hepatocellular carcinoma: cause, treatment and metastasis. World J Gastroenterol* 7:445-454, 2001
- 4) Coban S, Yksel O, Koklu S, Ceyhan K, Baykara M, Dkmeci A. *Atypical presentation of hepatocellular carcinoma: a mass on the left thoracic wall. BMC Cancer* 4:89, 2004
- 5) Anthony PP. *Hepatocellular carcinoma: an overview. Histopathology* 39:109-118, 2001
- 6) Bosch FX. *Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Tabor E, eds. Liver cancer. p. 13-28, New York, Churchill Livingstone, 1997*
- 7) Hofmann HS, Spillner J, Hammer A, Diez C. *A solitary chest wall metastasis from unknown primary hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol* 15:557-559, 2003
- 8) Raoul JL, le Simple T, le Prise E, Meunier B, Ben Hassel M, Bretagne JF. *Bone metastasis revealing hepatocellular carcinoma: a report of three cases with a long clinical course. Am J Gastroenterol* 90:1162-1164, 1995
- 9) Suterwala SS, Volk EE, Danforth RD. *Aspiration biopsy of osseous metastasis of occult hepatocellular*

- carcinoma: case report, literature review, and differential diagnosis. Diagn Cytopathol 25:63-67, 2001*
- 10) Qureshi SS, Shrikhande SV, Borges AM, Shukla PJ. *Chest wall metastases from unknown primary hepatocellular carcinoma. J Postgrad Med 51:41-42, 2005*
 - 11) Tsalis K, Zacharakis E, Sapidis N, Lambrou I, Zacharakis E, Betsis D. *Adrenal metastasis as first presentation of hepatocellular carcinoma. World J Surg Oncol 3:50, 2005*
 - 12) Iosca A, Spaggiari L, Salcuni P. *A bone hepatocellular carcinoma metastasis without hepatic tumour: a long term follow-up. Am J Gastroenterol 93:663, 1998*
 - 13) Arakawa M, Kimura Y, Sakata K, Kubo Y, Fukushima T, Okuda K. *Propensity of ectopic liver to hepatocarcinogenesis: case reports and a review of the literature. Hepatology 29:57-61, 1999*
 - 14) Abuzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P. *The biology of unknown primary tumors. Semin Oncol 20:238-243, 1993*
 - 15) Frost P, Levin B. *Clinical implications of metastatic process. Lancet 339:1458-1461, 1992*
 - 16) Terada R, Yamamoto K, Sakaguchi K, Kiyotoshi S, Yagi T, Tsuji T. *Occult hepatocellular carcinoma with high fucosylated alpha-fetoprotein. J Gastroenterol Hepatol 16:1310-1311, 2001*
 - 17) Sugiyama M, Sakahara H, Tatsuo T, Kanno T, Nakamura F, Futatsubashi M, Nakamura S. *¹⁸F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 39:961-968, 2004*
 - 18) Chen YJ, Hsu HS, Hsieh CC, Wu YC, Wang LS, Hsu WH, Huang MH, Huang BS. *Pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. J Chin Med Assoc 67:621-624, 2004*