

CASE REPORT

간절제술 후 간내 재발 없이 부신 전이를 보인 간세포암종

안성민, 정민영, 최혁수, 최보윤, 서승인, 김두진^{1,3}, 조성진², 김형수³

한림대학교 의과대학 강동성심병원 내과학교실¹, 외과학교실², 병리학교실³, 소화기병센터³

Adrenal Metastasis from Hepatocellular Carcinoma without Intrahepatic Recurrence after Hepatic Resection

Sung Min Ahn, Min Young Jung, Hyeok Soo Choi, Bo Youn Choi, Seung In Seo, Du Jin Kim^{1,3}, Seung Jin Cho² and Hyoung Su Kim³

Departments of Internal Medicine, Surgery¹ and Pathology², Digestive Disease Center³, Kangdong Sacred Heart Hospital of Hallym University Medical Center, Seoul, Korea

Although the adrenal gland is a common site of metastasis from hepatocellular carcinoma (HCC), adrenal metastases are rarely seen in clinical practice because of its lower metastatic potential compared to the other malignancies. Adrenal metastases usually were detected at the time of diagnosis of primary HCC or simultaneously with intrahepatic recurrence after curative management of HCC. It is very rare that only metastatic HCC is detected without evidence of intrahepatic recurrence. Hereby, we report two cases of adrenal metastasis from HCC without intrahepatic recurrence after hepatic resection. (*Korean J Gastroenterol* 2012;59:308-312)

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Adrenal glands; Neoplasm metastasis

서론

간세포암종(Hepatocellular carcinoma, 간암)은 전세계적으로 가장 흔한 악성종양 중의 하나이다. 과거에 비해 진단기술의 발달과 여러 가지 치료법의 개발로 생존기간이 길어지면서 간외 전이에 대한 임상적 관심이 증가하고 있다.^{1,2} 간암에서 간외 전이는 드물지 않게 동반되며, 일반적으로 간외 전이 장기로는 폐가 가장 흔하고, 림프절, 뼈, 부신 등으로의 전이가 비교적 자주 관찰된다.³ 전이성 간암은 대부분 원발성 간암이 있는 상태에서 발견되며 원발성 간암이 치료된 상태에서 전이성 간암만 발견되는 경우는 드물다. 아직까지 간암의 재발이나 전이에 대한 치료는 많은 어려움이 있으며 예후 또한 불량하다.⁴ 간내 재발의 경우 재발 병소의 재절제, 경동맥화학색전술, 경피적 에탄올 주입술, 고주파 열치료술 같은 치료법

등이 알려져 있지만, 간외 전이, 특히 간내 재발이 없는 간외 전이의 경우에는 적절한 치료방법의 선택에 대해서 아직까지 논란의 여지가 있다.^{1,2,5}

이에 저자들은 근치적 절제술을 받은 간암 환자에서 수술 후 간내 재발 없이 부신 전이 소견을 보여 부신 절제술을 시행한 2예를 보고한다.

증례

증례 1

83세 남자 환자가 상복부 불편감을 주소로 내원하여 시행한 복부전산화단층촬영(CT)에서 간 2, 3번 분절에 11×7 cm 크기의 종괴가 발견되었다. 종괴는 동맥기에 조영증강되고 지연기에 저음영으로 보여 간암이 의심되어(Fig. 1A), 간분절

Received June 1, 2011. Revised July 15, 2011. Accepted July 18, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김형수, 134-701, 서울시 강동구 성안로 150, 한림대학교 강동성심병원 소화기병센터

Correspondence to: Hyoung Su Kim, Digestive Disease Center, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 445 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea. Tel: +82-2-2225-2889, Fax: +82-2-478-6925, E-mail: hskim@hallym.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

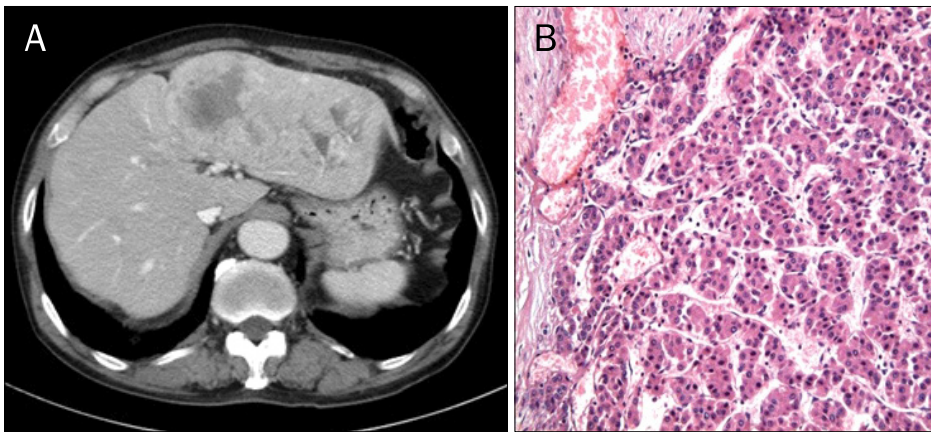


Fig. 1. (A) Abdominal CT showed a huge mass in the left lobe of the liver. (B) Histologic examination of resected tumor showed hepatocellular carcinoma of trabecular pattern (H&E, ×200).

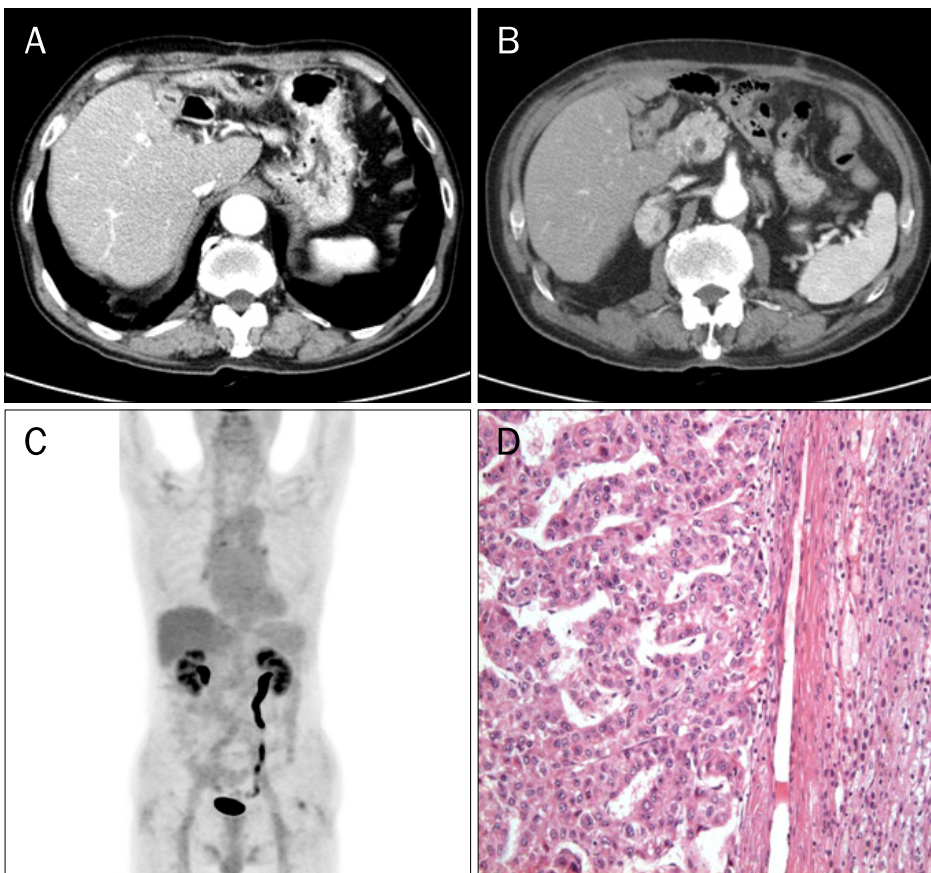


Fig. 2. (A) Abdominal CT, taken 7 months after operation, revealed no evidence of recurrence in the liver. (B) CT showed a 2.5 cm sized right adrenal mass. (C) Positron emission tomography-CT revealed no abnormal hypermetabolism and no evidence of metastasis except right adrenal gland. (D) Microscopic finding of resected right adrenal gland revealed similar tumor pattern to primary tumor (H&E, ×200).

절제술을 시행하였다. 절제조직에 대한 조직검사에서 13×7×7 cm의 간세포암종이 진단되었고 절제변연부에 잔존 암세포는 없었다(Fig. 1B). 정기적인 추적관찰을 받아오다 수술 7개월 후 시행한 복부CT에서는 간내 재발의 증거는 보이지 않았으나 2.5×2.5 cm의 오른쪽 부신의 종괴가 관찰되어(Fig. 2A, B) 추가 검사와 치료를 위해 입원하였다.

과거력과 가족력에서 7개월 전의 간암 수술 이외에 특이 소견은 없었으며, 복부 진찰소견에서도 특이 소견은 보이지 않았다. 내원 시 말초혈액검사에서 백혈구 7,500/mm³, 혈색

소 12.4 g/dL, 혈소판 208,000/mm³였으며, 혈액응고검사에서 프로트롬빈 시간은 10.4초(132.4%)였다. 혈청생화학검사에서 알부민 4.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, AST 27 IU/L, ALT 11 IU/L였다. B형간염 바이러스 표면항원과 C형간염 바이러스에 대한 항체는 모두 음성이었다. 혈청 알파태아단백은 13.76 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) ≥2,000 mAU/mL였다.

추가적인 전이성 병변을 확인하기 위하여 fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CT 전신 스캔을 시행하였다. FDG-PET/CT

전신 스캔에서 오른쪽 부신의 종괴 이외에 기타 장기의 이상 소견은 보이지 않았다(Fig. 2C). 이상의 결과로 간암의 부신 전이를 의심하여 오른쪽 부신 절제술을 시행하였다. 절제조직에 대한 조직검사에서 3.2×2.5 cm의 전이성 간암이 진단되었다(Fig. 2D).

환자는 수술 후 6일째 특이 증상 없이 퇴원하였고, 수술 4개월 후 시행한 복부CT에서 간 8번 분절에서 1.2×1.2 cm의 간내 재발이 의심되는 병변이 보여 경동맥 화학색전술을

시행할 예정이다.

증례 2

81세 남자 환자가 우상복부 통증을 주소로 내원하여 시행한 복부CT에서 간 7번 분절에 3.0×3.0 cm 크기의 종괴가 발견되었다. 종괴는 동맥기에 조영증강되고 지연기에 저음영으로 보여 간암이 의심되어(Fig. 3A), 간분절 절제술을 시행하였다. 절제조직에 대한 조직검사에서 4.2×3.5×4.3 cm의

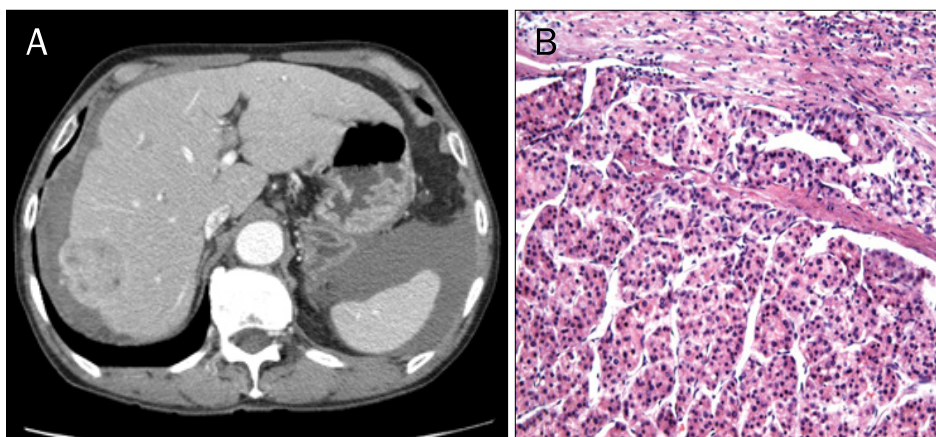


Fig. 3. (A) Abdominal CT showed 3 cm sized mass in the right postero-superior area (segment VII) of the liver. (B) Histologic examination of resected tumor showed hepatocellular carcinoma of trabecular pattern (H&E, ×200).

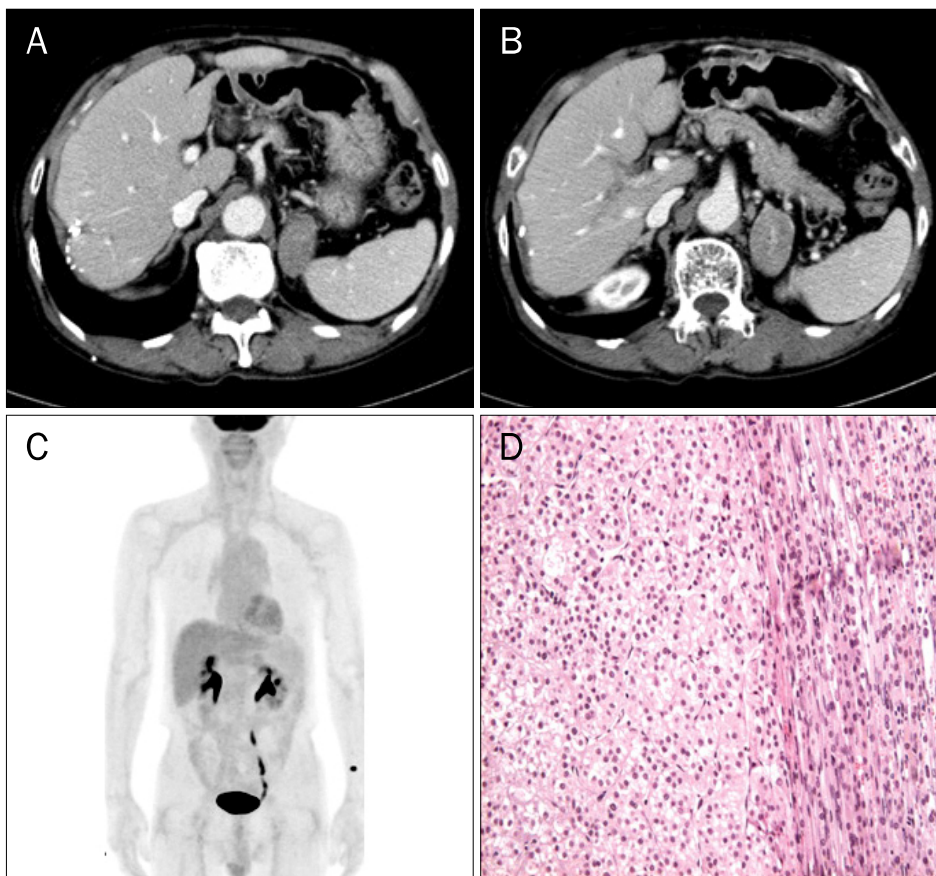


Fig. 4. (A) Abdominal CT, taken 24 months after operation, revealed no evidence of recurrence in the liver. (B) CT showed a 4 cm sized left adrenal mass. (C) Positron emission tomography-CT revealed no abnormal hypermetabolism and no evidence of metastasis except left adrenal gland. (D) Microscopic finding of resected left adrenal gland revealed similar tumor pattern to primary tumor (H&E, ×200).

간암이 진단되었고 절제변연부에 잔존 암세포는 없었다(Fig. 3B). 수술 후 정기적인 추적을 받아오다 수술 24개월 후 시행한 복부CT에서, 간내 재발의 증거는 보이지 않았으나 2.6×4.0 cm의 왼쪽 부신의 종괴가 관찰되어(Fig. 4A, B) 추가 검사와 치료를 위해 입원하였다.

과거력에서 20년 전 폐결핵을 진단받고 약을 복용한 후 완치판정을 받았으며, 가족력에서 특이 소견이 없었다. 복부진찰 소견에서 특이 소견은 보이지 않았으며, 내원 시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 4,000/mm³, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 230,000/mm³였고, 혈액응고검사에서 프로트롬빈 시간은 10.7초(96.9%)였다. 혈청생화학검사에서 알부민 4.5 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, AST 27 IU/L, ALT 18 IU/L였다. B형간염 바이러스 표면항원과 C형간염 바이러스에 대한 항체는 모두 음성이었다. 혈청 알파태아단백은 3.89 ng/mL, PIVKA-II는 582 mAU/mL였다.

추가적인 전이성 병변을 확인하기 위하여 FDG-PET/CT 전신 스캔을 시행하였다. FDG-PET/CT 전신 스캔에서 왼쪽 부신의 종괴 이외에 기타 장기의 이상 소견은 보이지 않았다(Fig. 4C). 이상의 결과로 간암의 부신 전이를 의심하여 왼쪽 부신 절제술을 시행하였다. 절제조직에 대한 조직검사에서 4.7×2.7 cm의 전이성 간암이 진단되었다(Fig. 4D).

환자는 수술 후 9일째 특이 증상 없이 퇴원하였고, 수술 후 14개월째 재발의 증거 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

간암은 세계적으로 가장 흔한 악성종양 중의 하나로 재발을 잘하는 것으로 알려져 있다.⁴ 간절제 후 5년 재발률은 77-100% 정도이며 이들 중 85-90%가 간내에서 재발된다.⁶ 간암의 뛰어난 증식 능력을 고려할 때 간의 전이는 상대적으로 흔하지 않은 것으로 알려져 있다. 그 이유에 대해서는 명확히 알려지지 않으나, 세포간 유착(cell-cell adhesion)에 관여하는 E-cadherin의 증가, 세포외 기질 단백 분해능을 지닌 matrix metalloproteinases (MMPs) 감소, tissue inhibitor of MMPs의 증가⁷ 및 종양억제 유전자로 알려진 nm23-H1 유전자 등이 간의 전이와 관련이 있다고 보고되고 있다.⁸ 실제로 간의 전이에 의한 임상증상이 나타나는 경우는 드물고, 간의 전이가 발견되는 환자에서도 대부분의 환자는 간내 전이가 진행하면서 간부전으로 사망하므로 현재까지의 임상적 관심은 간내 전이의 진단과 치료에 집중되어 있었다. 그러나, 최근 진단 및 치료기술의 발달로 간의 전이 빈도가 증가하는 추세이고, 경동맥 화학색전술, 경피적 에탄올 주입술, 고주파 열치료술 및 방사선 치료와 같은 치료기술의 발달로 외과적 치료가 불가능한 환자들에서도 적극적인 치료가 가능해짐에 따라

간암 환자의 생존율이 향상되어 간의 전이에 대한 관심이 증가하게 되었다.^{1,2} 간암의 간의 전이는 혈행성 전이, 림프절 전이, 주변 장기로의 직접 전과 등으로 이루어지며, 전이가 잘 일어나는 것으로 알려진 장기로는 폐, 림프절, 뼈, 부신 등이 있다.³ 부신은 간암의 비교적 흔한 간의 전이 장기이나 부신 전이는 원발성 간암 진단시 동시에 발견되거나 치료 후에도 대부분 간내 재발을 동반하며 발견된다. 이번 증례와 같이 원발성 간암의 근치적 치료 후 간내 재발 없이 발견되는 경우는 매우 드물다.^{5,9,10} 첫 번째 증례의 경우 부신 절제수술 4개월 후 시행한 복부CT에서 간내 재발이 의심되는 종괴가 관찰되었다. 부신 절제수술 당시에 시행한 복부CT와 PET-CT에서 간내 종괴가 보이지 않았지만 간내 재발이 발생한 시점이 수술 후 4개월로 너무 짧아 수술 당시에 간내 재발이 없었다고 단정짓기는 어려울 것으로 보여진다. 작은 간암의 진단에 있어서 자기공명영상 CT보다 우수하다는 점을 고려할 때, 수술 전에 자기공명영상을 시행하는 것은 진단과 수술 범위 선택에 있어서 도움이 될 것으로 보인다.

간의 전이를 동반한 간암의 경우 전이 부위가 보통 다발성이고 대부분이 간내 재발을 동반하며, 간기능이 악화되어 있어 치료에 많은 제한이 있다. 따라서, 과거에는 적극적인 치료가 이루어지지 않았다. 그러나, 최근 치료기술의 발전으로 간의 전이를 동반한 간암의 경우에도 다양한 치료들이 시행되고 있으며 원발성 종양이 조절되는 경우에는 적극적인 치료가 생존기간을 향상시킨다고 보고되고 있다.^{1,5,11-13} 이번 증례와 같이 간절제술 후 간기능이 유지되고 간내 재발 없이 부신 전이만 있는 경우 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

수술 후 재발을 막기 위해 여러 방법들이 시도되고 있으나 현재까지 효과가 입증된 방법은 없고 수술 후 보조 항암화학요법도 재발률 및 사망률을 유의하게 낮추지는 못하였다.¹⁴ 최근 암발생 기전에 관여하는 다양한 세포 물질들(multikinase)을 억제하는 경구용 항암표적치료제인 sorafenib은 진행성 간암 환자에서 생존기간을 연장시킨다고 보고되었다.^{15,16} 따라서, 이번 증례에서와 같이 수술 후 조기 재발하는 환자들도 있으므로, 전이 부위의 수술 후 sorafenib을 이용한 추가적인 항암화학요법의 효용성에 대한 연구가 필요하겠다.

결론으로, 간의 전이가 있다고 하더라도 원발성 간암이 조절되는 환자들은 적극적인 치료가 이루어져야 할 것이다. 또한, 간의 전이성 간암의 근치적 치료 후 sorafenib을 이용한 보조적인 항암화학요법의 효용성에 대해 더 많은 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis

- of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:414-420.
2. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011;117:4475-4483.
3. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703.
4. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
5. Momoi H, Shimahara Y, Terajima H, et al. Management of adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2002;32:1035-1041.
6. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-710.
7. Gao ZH, Tretiakova MS, Liu WH, Gong C, Farris PD, Hart J. Association of E-cadherin, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors of metalloproteinases with the progression and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19:533-540.
8. Liu YB, Gao SL, Chen XP, et al. Expression and significance of heparanase and nm23-H1 in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:1378-1381.
9. Pandey D, Tan KC. Surgical resection of adrenal metastasis from primary liver tumors: a report of two cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:440-442.
10. Rubio E, González J, Jiménez M, et al. Right adrenal metastases of hepatocarcinoma after liver transplantation: case report and literature review. *Transplant Proc* 2009;41:1067-1069.
11. Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1198-1200.
12. Park JS, Yoon DS, Kim KS, et al. What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? *J Surg Oncol* 2007;96:32-36.
13. Chan KM, Yu MC, Wu TJ, et al. Efficacy of surgical resection in management of isolated extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:5481-5488.
14. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002;3:593-603.
15. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-330.