

CASE REPORT

## B형간염 간경변증 환자에서 발생한 간세포암종과 신경내분비암종의 혼합 종양 1예

윤은영<sup>1</sup>, 김태효<sup>1,3</sup>, 이상수<sup>1</sup>, 김홍준<sup>1</sup>, 김현진<sup>1,3</sup>, 정운태<sup>1,3</sup>, 이옥재<sup>1,3</sup>, 송대현<sup>2</sup>

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>, 건강과학연구원<sup>3</sup>

### A Case of Composite Hepatocellular Carcinoma and Neuroendocrine Carcinoma in a Patient with Liver Cirrhosis Caused by Chronic Hepatitis B

Eun Young Yun<sup>1</sup>, Tae Hyo Kim<sup>1,3</sup>, Sang Soo Lee<sup>1</sup>, Hong Jun Kim<sup>1</sup>, Hyun Jin Kim<sup>1,3</sup>, Woon Tae Jung<sup>1,3</sup>, Ok Jae Lee<sup>1,3</sup>, and Dae Hyun Song<sup>2</sup>

Departments of Internal Medicine<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>, and Institute of Health Sciences<sup>3</sup>, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Primary hepatic neuroendocrine carcinoma (PHNEC) is rare and its origin is not clearly understood. The coexistence of PHNEC and hepatocellular carcinoma has been reported in only a few cases. We report a rare case of combined PHNEC and hepatocellular carcinoma in a patient with liver cirrhosis caused by chronic hepatitis B that resulted in aggressive behavior and poor prognosis. (Korean J Gastroenterol 2016;68:109-113)

**Key Words:** Neuroendocrine carcinoma; Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B; Liver cirrhosis

## 서론

최근 면역세포학 기술이 발전하면서 다양한 조직학적 변화를 동반하는 간세포암종의 변형들이 보고되고 있고, 일부 신경세포종양의 특성을 보이는 경우도 드물게 보고되고 있다.<sup>1-5</sup> 그러나 간세포암종과 신경내분비암종이 동시에 발생하는 복합종양은 매우 드문 것으로 알려져 있다.

이에 저자들은 최근 B형간염 간경변증을 가진 68세 환자에서 수술을 하였지만 매우 높은 침습성과 불량한 예후를 가진 간세포암종과 신경내분비암종의 혼합종양이 발생한 예를 국내에서 처음 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

68세 여자가 인근 병원에서 시행한 복부 전산화단층촬영에서 약 2 cm의 종양이 있어 내원하였다. 과거력에서 20년 전 B형간염에 의한 간경변증으로 진단되어 현재까지 경구용 항바이러스제인 라미부딘을 복용하며 주기적인 검사를 시행하였으며 가족력과 사회력은 특이사항이 없었다. 신체 검사에서 환자는 만성 병색이었으나 의식은 명료하였고, 혈압, 맥박, 호흡은 정상이었다. 복부진찰에서 이상 소견은 없었다.

내원 당시 시행한 일반 혈액 검사에서 백혈구 4,620/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.7 g/dL, 헤마토크리트 35%, 혈소판 102,000/mm<sup>3</sup>였고, 생화학 검사에서 총 단백 7.1 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, ALP 89 IU/L, AST/ALT 21/14

Received April 29, 2016. Revised July 5, 2016. Accepted July 8, 2016.

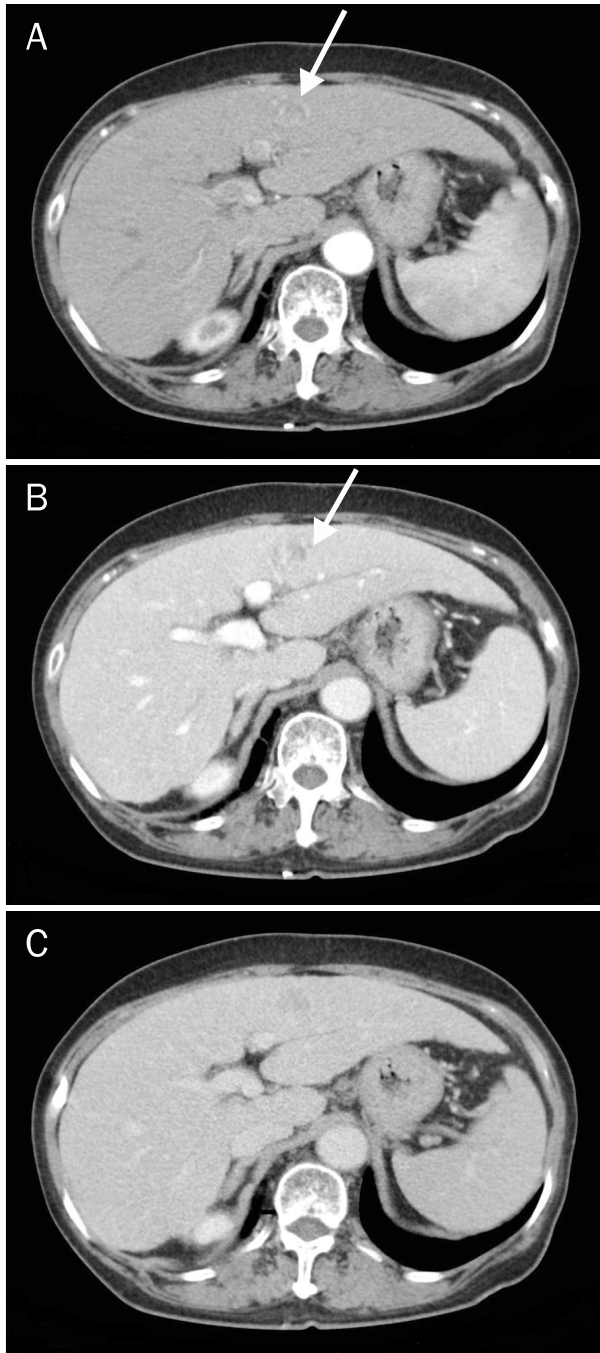
© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김태효, 52727, 진주시 진주대로 816번길 15, 경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Tae Hyo Kim, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea. Tel: +82-55-750-8726, Fax: +82-55-755-9078, E-mail: kimthy@gnu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

IU/L, LDH 182 U/L, HBsAg 양성, anti-HBs 음성, HBeAg 음성, anti-HBe 음성, anti-HCV 음성이었고, 혈청 내 종양표지자 검사에서 AFP 237.80 ng/mL, CEA 3.25 ng/mL, CA 19-9 15.64 U/mL, PIVKA-II 17 mAU/mL였다. 흉부 X선 검사, 단순 복부촬영 검사에서 특이 소견은 없었다. 복부 전산화



**Fig. 1.** Abdominal CT scan showing tumor of S3 with a high density area in the peripheral part of the mass. (A) Arterial phase showed about 2.4 cm hypervascular nodule in S3 of liver. (B) Portal phase showed heterogeneous enhancing mass. (C) Delayed phase showed pseudo washout sign underlying liver cirrhosis.

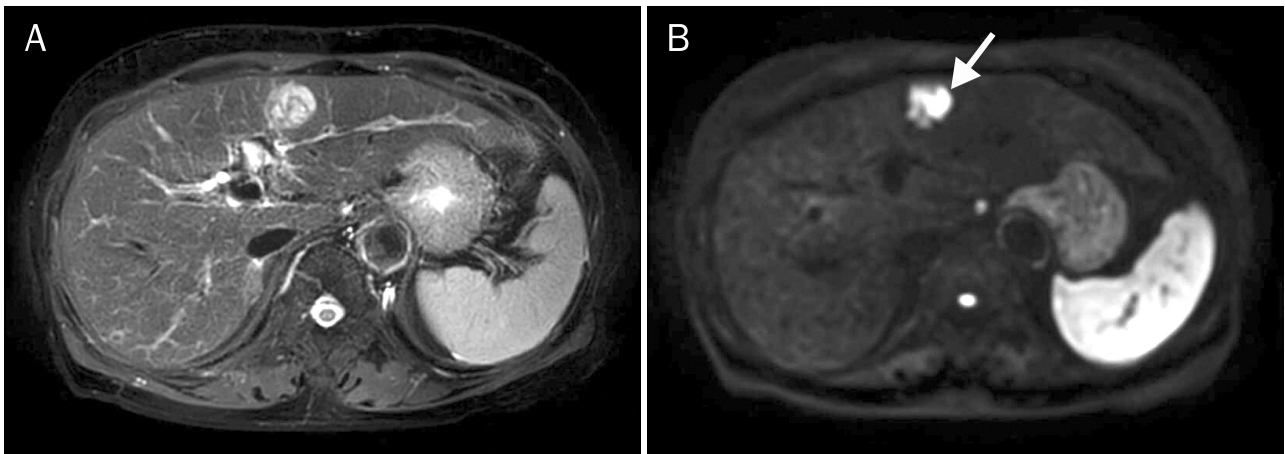
단층촬영에서 간실질은 경화성 변화를 보이며 간 3번 구역에 약 2.4 cm 크기의 말초 과혈관성 결절이 관찰되었다(Fig. 1). 자기공명영상에서는 간 3번 구역의 결절이 거칠기 소견과 불균일한 T2 신호 및 제한된 확산 소견을 보였다(Fig. 2).

간세포암종 또는 비정형적인 간혈관종이 의심되어 초음파 유도하에 경피적 조직 생검을 시행하였다. 조직병리검사에서 간세포암종으로 진단되어 복강경하 좌외측 구역절제술을 시행하였다. 수술 후 부분 절제된 간은 경화성 변화를 동반하고 있었으며 내부에 비교적 경계가 좋은 2.5 cm 크기의 회백색 종괴가 관찰되었다(Fig. 3). 광학 현미경을 통해 종양 중 일부 부분에서는 드문드문한 세포질과 둥글거나 타원형인 핵 내에 뚜렷한 핵소체를 가진 작거나 중간 크기의 세포가 관찰되었으며, 다른 부분에서는 풍부한 호산구성 과립 세포질과 둥근 핵을 가진 다각형의 세포가 관찰되었다. 면역조직화학 염색은 CD56과 synaptophysin 염색에 양성반응을 보였지만 간세포암종을 의심하는 부위에서는 음성소견이었고 hepatocyte specific antigen 염색에서는 양성반응을 보였다(Fig. 4). 각각 신경내분비암종 부위가 약 60%, 간세포암종 부위가 약 40%로 나왔으며, 간세포암종 부위는 Edmonson-Steiner grade II였다. 두 부위는 정확히 분리되지 않고 사이에 중간 형태의 세포로 구성된 변환구역이 있어 신경내분비암종과 간세포암종의 혼합종양으로 진단하였다.

환자는 수술 6개월 후 어깨 통증으로 외래 방문하여 자기공명영상을 촬영하였으며, 우측 견갑골 부위에 종양이 발견되어 초음파 유도하 경피적 조직생검을 시행하였다. 조직병리검사에서 전이성 신경내분비암종으로 진단되어 골스캔 및 FDG-PET/CT 전신스캔에서 수술 부위 주변과 복강 내, 천골 좌측 부위에 재발 및 다수의 전이 소견이 관찰되었다. Etoposide, cisplatin 5차 항암요법을 시행하였으나 호전이 없어 더 이상의 항암요법을 시행하지 않고 통증 완화를 위해 방사선 치료와 함께 보존적 치료를 하였고, 암 재발 후 7개월 만에 사망하였다.

## 고 찰

이전에는 단순히 간세포암종으로 진단되었으나 최근 면역세포학 기술이 발전하면서 간세포암종의 다양한 변형들이 보고되고 있다. 일부 간세포암종 결절 내에서 신경내분비종양의 특성이 면역조직화학적 검사와 초미세구조에서 관찰되거나 간세포암종을 가진 환자의 혈청 검사에서 신경내분비종양의 특성이 보이는 경우 등도 이에 해당한다.<sup>1-5</sup> 간은 간 외 신경내분비암종의 가장 흔한 전이 부위로 알려져 있으나, 간 내의 원발성 신경내분비암종의 진단은 드물다.<sup>6,7</sup> 특히 원발성 신경내분비암종과 간세포암종이 동시에 인접하여 발생하는 경우



**Fig. 2.** (A) MRI showed peripheral hypervascular mass with pseudo washout appearance and heterogeneous T2 signal. (B) MRI showed restricted diffusion.



**Fig. 3.** Cut section of the specimen showed 2.5 cm light gray mass with clear distinction underlying liver cirrhosis.

는 매우 드물다.<sup>1,2,8-10</sup> 간 내 신경내분비암종과 간세포암종이 동시에 혼재하여 발생하는 경우에 각기 다른 두 종류의 종양 세포가 단일 종양 내부에서 명확하게 분리되지 않고 이행 구역에 의해 서로 섞여있는 혼합종양(composite tumor)과 서로 다른 두 개의 종양이 근접하여 동시에 발생하여 조직학적으로 명확히 분류되는 충돌종양(collision type)으로 나눈다.<sup>10</sup> 혼합종양은 동일한 전구 세포에서 기원하였으나 두 가지 형태로 분화가 된 것으로 현미경 소견에서 변환구역(transitional zone)이 관찰되는 것이 특징인 반면, 충돌종양은 두 가지 독립적으로 생긴 종양이 나란히, 가깝게 위치하지만 세포들은 서로 섞이지 않는 특징을 지닌다. 대개의 경우 두 가지 형태는 영상 소견으로는 정확하게 구별되지 않아 수술 후 면역조직화학적 분석을 통해서 진단되는 경우가 대부분이다.

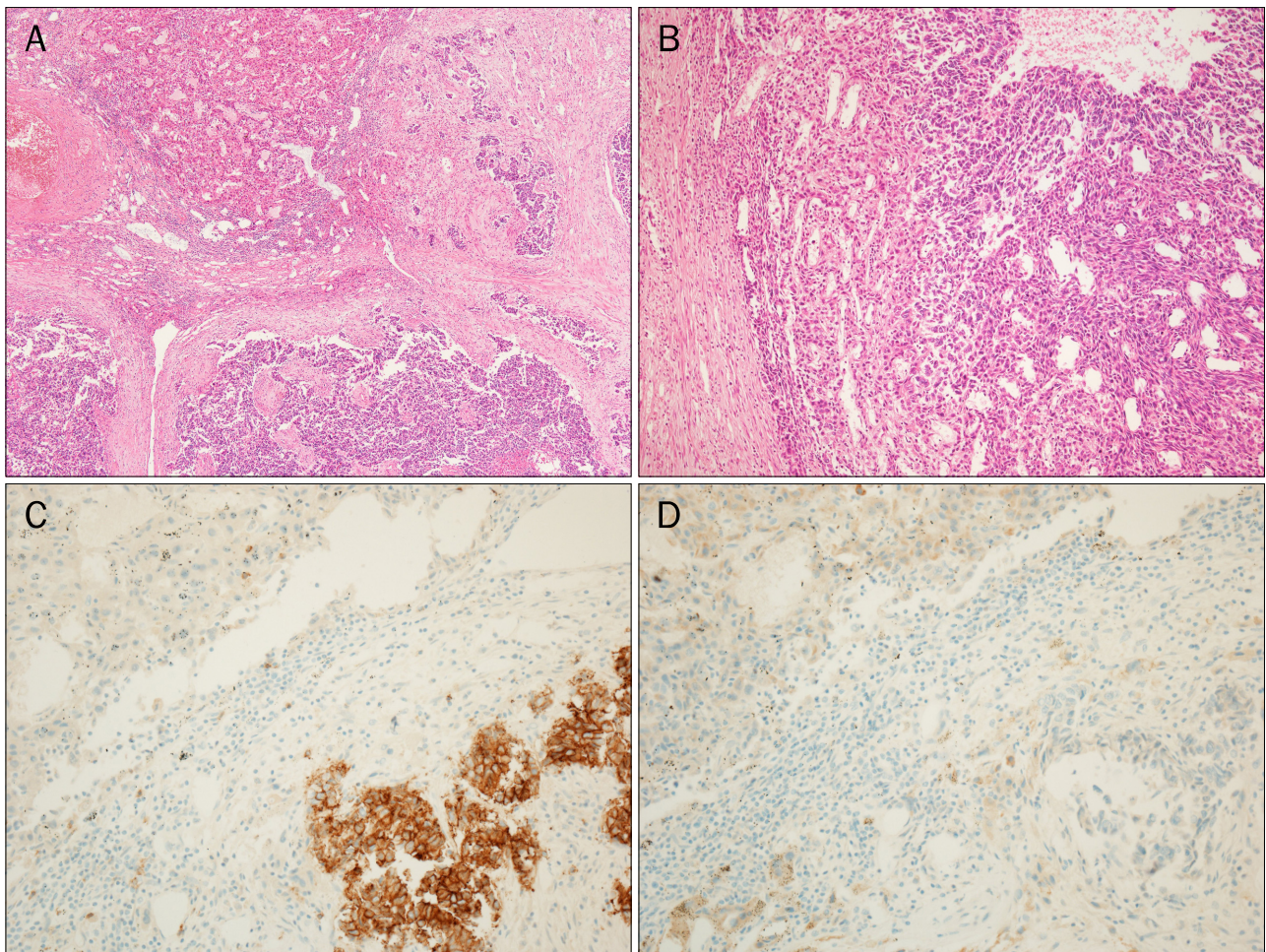
간의 원발성 신경내분비암종의 발생기전은 명확하게 밝혀

지지 않지만 간 내 담관 상피에 있는 신경내분비 세포에서 기인한다는 가설과, 외부적인 요인에 의해 간세포암종이 분화하거나 종양이 간의 줄기 세포에서 신경내분비적 분화를 한다는 가설이 있다.<sup>6,11</sup> 경화가 없는 간에서 과사나 변성 없이 균일한 종양 세포로 구성된 대부분의 간 카르시노이드들은 첫 번째 가설과 부합한다. 반면 간세포암종과 간 외 담도암종에서 다수의 신경내분비적 분화가 보고되어, 신경세포암종과 간세포암종의 혼합형은 저분화된 간세포암종이 광범위한 신경내분비적 분화를 겪는 것으로 두 번째 가설에 부합한다.<sup>2,5,12</sup>

간세포암종은 일반적으로 남성에서 더 빈발하고 복통, 간 기능 수치 이상, 무증상, 체중 감소 등의 증상이 흔하며, 간경변증 및 B형, C형 만성 간염 환자에서 호발하는 것으로 알려져 있다.<sup>13</sup> 간의 원발성 신경내분비종양은 악성 간 종양의 1-5%로 매우 드물게 발생하며, 여성과 중년층에서 흔하고 대개 내분비적인 영향이 없는 것으로 보고되었다. 간 외 내분비종양의 간 전이의 경우 대개 흉조 및 설사로 대표되는 카르시노이드 증후군 증상을 보이지만, 간의 원발성 신경내분비종양의 경우 통증, 체중 감소, 종양 축소 등의 덩어리 효과에 의한 증상을 보여 발견되는 경우가 흔하다. 또한 신경내분비암종의 경우 간세포암의 원인인 간경변증과의 연관성이 없는 것으로 보고되었다.<sup>14</sup> Park 등<sup>15</sup>의 증례에서 신경내분비종양의 특성을 가진 간세포암종의 모든 환자들의 주증상은 만저지는 복부 종괴 또는 복부 통증이었다.

전형적인 간세포암종의 경우 초음파에서 저에코로 보이는 경우가 흔하며, 전산화단층촬영에서 동맥기에 뚜렷이 조영 증강 소견을 보이다가 문맥기에서 구별이 되지 않거나 조영 감쇄 소견을 보인다. 자기공명영상은 T1 영상에서 중간 강도 혹은 고강도의 다양한 신호 강도를 보이며 T2 영상에서 대개 고신호 강도를 보인다. 간의 신경내분비암종은 초음파에서 저





**Fig. 4.** (A) The neoplastic cells of the neuroendocrine carcinoma (NEC) are separated from hepatocellular carcinoma (HCC) (H&E,  $\times 40$ ). (B) The transition between HCC (left) and NEC (right) (H&E,  $\times 100$ ). (C) Immunostain for CD56 are strongly positive in small round cells ( $\times 200$ ). (D) Immunostain for hepatocyte specific antigen showed positive for HCC ( $\times 200$ ).

에코로 보이는 경우가 흔하며 전산화단층촬영에서 조영제 이후 간동맥기에서 강한 조영 증강을 보였다가 문맥기에서 조영이 쇠퇴한다는 점에서 유사한데 이는 두 암종이 모두 과혈관성 종양이기 때문으로 생각된다. 하지만 자기공명영상 T1 영상에서 저신호 강도였다가 T2 영상에서 고신호 강도를 보인다는 점에서 다소의 차이를 보이며, 드물게는 gadolinium 이용 직후의 T1 영상에서만 보이기도 하였다.<sup>16</sup> 또한 전산화단층촬영과 자기공명영상에서 고형 종양에 낭성 변화 또는 포충의 낭 모양으로 관찰되거나 넓은 중심부 괴사가 동반된 경우에는 진단에 도움이 된다고 보고하였다.<sup>17,18</sup> 신경내분비종양의 특성을 가진 간세포암종의 변이의 경우 영상 소견만으로는 특징적이지 않으나, 전산화단층촬영에서 지속적인 테두리 조영증강을 보이면서 초기 진단 및 경과 관찰에서 진행이 빠른 경우 의심해야 한다는 보고가 있다.<sup>15</sup>

간의 원발성 신경내분비암종은 드물어 치료법이 확립되어 있지 않으나 수술적 절제가 유일한 근치적인 치료법이고, 병

의 국소 침범 범위와 원격 전이 여부에 따라 치료 방법을 결정한다. 유일한 근치적인 치료법인 수술적 제거가 불가능한 경우 경동맥 색전술 또는 경동맥 화학색전술, 고주파 열치료술, 냉동요법 등을 고려할 수 있으며 그 외에도 방사선 색전술, 약물 방출형 임자를 이용한 색전술, 경피적 에탄올 주입 등도 있다. 또한 환자의 증상 완화 및 생존 기간의 증가를 위하여 보조항암요법이나 분자 표적치료도 고려해 볼 수 있다. 특히 보조항암요법은 아직까지 표준화된 치료방침이 마련되어 있지 않은 실정으로 일반적인 신경내분비암종의 치료방침에 따른 항암요법을 하는 실정이다. 따라서 간세포암종보다 예후가 좋지 않은 원발성 신경내분비암종의 표준화된 항암제의 선택과 치료 효과에 관하여 향후 더 많은 연구가 필요하다.<sup>19</sup> 또한 아직 간세포암종과 신경내분비암종의 혼합 종양에 대한 치료법은 명확히 확립되지 않은 상태이지만 간의 원발성 암종의 기본 치료는 동일하고 재발 시에는 재발 부위와 재발된 암종에 따라 치료법을 선택하는 것을 권유한다.

간의 원발성 신경세포암종은 높은 침습성을 가지고 있어 복강 내 파종과 원격전이 등의 간 외 전이와 맥관 침범이 흔하고 급격히 진행되는 경향이 있어 일반적인 간세포암종보다 예후가 훨씬 나쁘며 수개월 이내에 사망하는 것으로 알려져 있다.<sup>8</sup> 이전 연구에서 간세포암종과 신경내분비종양의 복합종양은 전형적인 간세포암종보다 신경내분비암종과 유사한 양상으로 높은 증식력과 침습성, 악성화 가능성이 있어 이로 인해 나쁜 예후를 가진다고 보았다.<sup>9</sup> 이번 증례도 마찬가지로 신경내분비암종 수술 후 주위 조직으로의 침윤 및 전이가 생겨 고식적 항암요법(palliative chemotherapy)을 받았다. 이처럼 수술이 가능하여 근치적 절제술을 받았더라도 이후에도 적극적인 추적 관찰이 필요하며, 주위 장기로의 침윤가능성이 높은 세포형을 중심으로 보조항암요법의 치료를 염두에 두어야 한다. 또한 적극적인 치료에도 불구하고 재발이 아주 흔하고 간 외 전이가 많아 이후에 보다 적극적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결론으로 간세포암종과 신경내분비암종의 혼합 종양은 매우 드물고 예후가 매우 나쁘다는 것을 국외 보고와 이번 증례로 확인할 수 있었다. 따라서 간세포암종과 신경내분비암종의 혼합종은 수술이 가능하여 근치적 절제술을 하더라도 재발과 전이가 매우 흔하여 보다 적극적인 추적관찰 및 치료가 필요하다. 향후 간세포암종과 신경내분비암종의 혼합 종양에 대한 보다 많은 경험 보고와 발병 원인 및 치료에 대한 연구가 있어야 할 것이다.

## REFERENCES

- Barsky SH, Linnoila I, Triche TJ, Costa J. Hepatocellular carcinoma with carcinoid features. *Hum Pathol* 1984;15:892-894.
- Artopoulos JG, Destuni C. Primary mixed hepatocellular carcinoma with carcinoid characteristics. A case report. *Hepatogastroenterology* 1994;41:442-444.
- Tajima Y, Nakajima T, Sugano I, Nagao K, Kondo Y, Saito J. Hepatocellular carcinoma containing endocrine cells. An autopsy report of triplecancer involving the liver, kidney and thyroid. *Acta Pathol Jpn* 1992;42:904-910.
- Wang JH, Dhillon AP, Sankey EA, Wightman AK, Lewin JF, Scheuer PJ. 'Neuroendocrine' differentiation in primary neoplasms of the liver. *J Pathol* 1991;163:61-67.
- Zhao M, Laissue JA, Zimmermann A. "Neuroendocrine" differentiation in hepatocellular carcinomas (HCCs): immunohistochemical reactivity is related to distinct tumor cell types, but not to tumor grade. *Histol Histopathol* 1993;8:617-626.
- Pilichowska M, Kimura N, Ouchi A, Lin H, Mizuno Y, Nagura H. Primary hepatic carcinoid and neuroendocrine carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. *Pathol Int* 1999;49:318-324.
- Kaya G, Pasche C, Osterheld MC, Chaubert P, Fontollet C. Primary neuroendocrine carcinoma of the liver: an autopsy case. *Pathol Int* 2001;51:874-878.
- Ishida M, Seki K, Tatsuzawa A, et al. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma coexisting with hepatocellular carcinoma in hepatitis C liver cirrhosis: report of a case. *Surg Today* 2003;33:214-218.
- Yamaguchi R, Nakashima O, Ogata T, Hanada K, Kumabe T, Kojiro M. Hepatocellular carcinoma with an unusual neuroendocrine component. *Pathol Int* 2004;54:861-865.
- Garcia MT, Bejarano PA, Yssa M, Buitrago E, Livingstone A. Tumor of the liver (hepatocellular and high grade neuroendocrine carcinoma): a case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2006;449:376-381.
- Gould VE, Banner BF, Baerwaldt M. Neuroendocrine neoplasms in unusual primary sites. *Diagn Histopathol* 1981;4:263-277.
- Hsu W, Deziel DJ, Gould VE, Warren WH, Gooch GT, Staren ED. Neuroendocrine differentiation and prognosis of extrahepatic biliary tract carcinomas. *Surgery* 1991;110:604-610; discussion 610-611.
- Cheon JH, Park JW, Park KW, et al. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience. *Korean J Hepatol* 2004;10:288-297.
- Fenoglio LM, Severini S, Ferrigno D, et al. Primary hepatic carcinoid: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2009;15:2418-2422.
- Park SH, Kang MJ, Cho JH, et al. Hepatocellular carcinoma with neuroendocrine differentiation: clinical and imaging findings in five patients. *J Korean Radiol Soc* 2008;58:65-71.
- Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT. MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:261-269.
- Krohn M, Grieser C, Weichert W, Pascher A, Denecke T. Well-differentiated neuroendocrine carcinoma mimicking an echinococcus cyst of the liver in CT-MRI findings with hepatocyte specific contrast material. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:439-442.
- Shetty PK, Baliga SV, Balaiah K, Gnana PS. Primary hepatic neuroendocrine tumor: an unusual cystic presentation. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:760-762.
- Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.