

IMAGE OF THE MONTH

## 간세포암과 담관암의 동시 다발성 중복암

김진옥, 전대원, 장기석<sup>1</sup>

한양대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>

### Synchronous Double Primary Hepatic Cancer: Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Jin Ok Kim, Dae Won Jun and Kiseok Jang<sup>1</sup>

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

**증례:** 51세 남자 환자가 내원 3일 전부터 시작된 우상복부 복통을 주소로 지역 병원을 내원하였다. 이때 시행한 초음파 검사에서 복수, 간경변증, 간종물이 관찰되어 정밀검사 및 치료를 위해 내원하였다. 과거력과 가족력에서 특이 사항은 없었고, 흡연력도 없었으나 매일 소주 1-2병의 음주력이 있었다. 내원 당시 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6°C, 혈압 130/80 mmHg였다. 복부진찰에서 장음은 정상이고 복부종괴도 촉진되지 않았으나 복부팽만이 관찰되었다. 우상복부에 압통이 관찰되었으나 반발통은 없었다. 말초혈액검사서 백혈구 7,200/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 140,000/mm<sup>3</sup>, 혈청 생화학검사서 총 단백 6.3 g/dL, 알부민 2.6 g/dL, 혈액요소 질소 12.5 mg/dL, 크레아티닌 0.88 mg/dL, 총빌리루빈 0.74 mg/dL, AST/ALT 69/63 U/L, ALP 188 U/L, GGT 150 U/L 였고 혈액응고검사서 프로트롬빈시간 12.8초(INR 1.20), 활성화부분트롬보플라스틴 시간 35초였다. AFP 23.6 ng/mL, CA 19-9 > 1,000 U/mL였다. 혈청 간염바이러스 표지자 검사에서 B형간염 표면항원 양성, B형간염 표면항원에 대한 항체 음성, B형간염 e항원 음성, B형간염 e항원에 대한 항체 양성, B형간염 core 항원에 대한 IgG형 항체 양성, B형간염 바이러스 DNA는 448,000 IU/mL였고 C형간염 바이러스에 대한 항체는 음성이었다. 복부 전산화단층촬영에서 간 표면에 다수의 결절을 동반한 간경변증, 비장비대 및 복수가 관찰되

었다. 간 우엽 제7분절과 제8분절에 걸쳐 약 11.6 cm로 측정되는 변연이 불명확한 종물이 관찰되었고 지연기로 갈수록 점 점 변연에서 중심으로 조영증강되는 양상이었다. 간 좌엽에도 약 4.2 cm로 측정되는 종물이 관찰되었고, 동맥기에 조기 조영증강되고 지연기에 씻김이 관찰되었다(Fig. 1A, B). 자기공명영상에서 간 우엽의 종물은 T1-강조영상에서 저신호강도, T2-강조영상에서 비균질 신호강도를 보였다. 중심부의 신호강도가 더 높으며 주변부는 다소 저신호강도를 보였다. 간 좌엽의 종물은 T1-강조영상에서 동등신호강도를 나타냈고, T2-강조영상에서는 고신호강도가 관찰되었다(Fig. 1C, D). 양전자방출단층촬영에서는 간 우엽에 약 7-8 cm의 테두리에 고대사율(SUVmax 6.65)을 나타내는 종물이 관찰되고 간 좌엽에는 주변 간조직과 비슷한 대사율을 나타내는 종물만이 관찰되었다(Fig. 2).

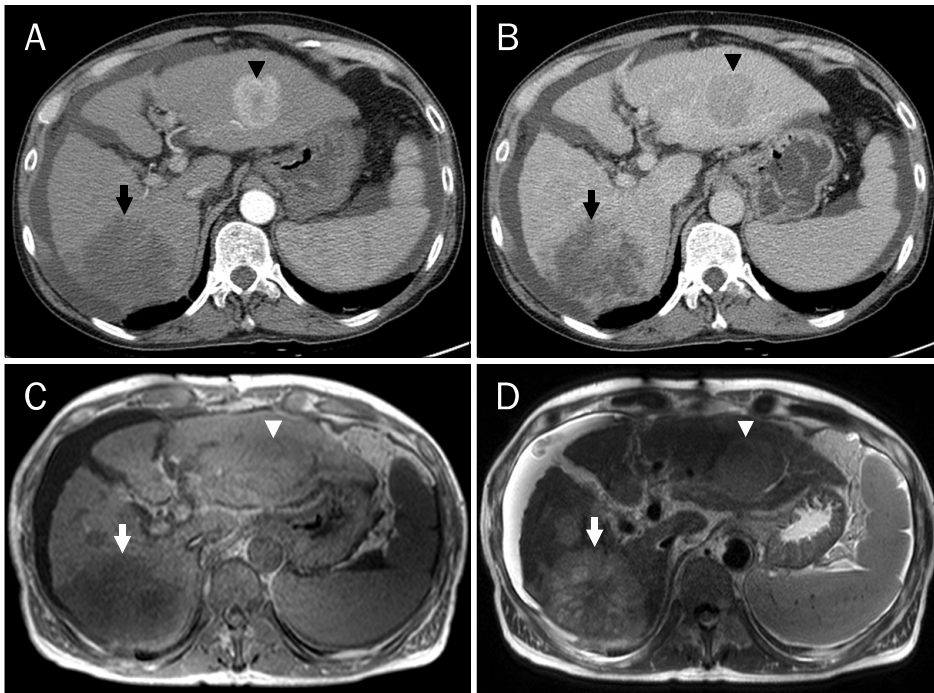
입원 3일째 간 양엽의 종물들에서 초음파 유도하 간 조직검사를 실시하였다. 이에 대한 병리 소견으로 간 우엽은 담도암, 간 좌엽은 간세포암으로 진단되었다. 면역조직화학염색에서 간 우엽에서 cytokeratin (CK) 7은 양성이고 CK20은 음성이었으며, 간 좌엽에서 HepaPar-1 (hepatocyte marker)은 양성, AFP은 음성이었다(Fig. 3). 환자는 다발성 임파선 및 골 전이에 의해 수술이 불가능하였다. 간세포암에 대해서는 경동맥 화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)을 실시하였고(Fig. 4) 담도암에 대해서는 추후 항암화학요법을 실시하기로 하고 퇴원하였다.

© 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.

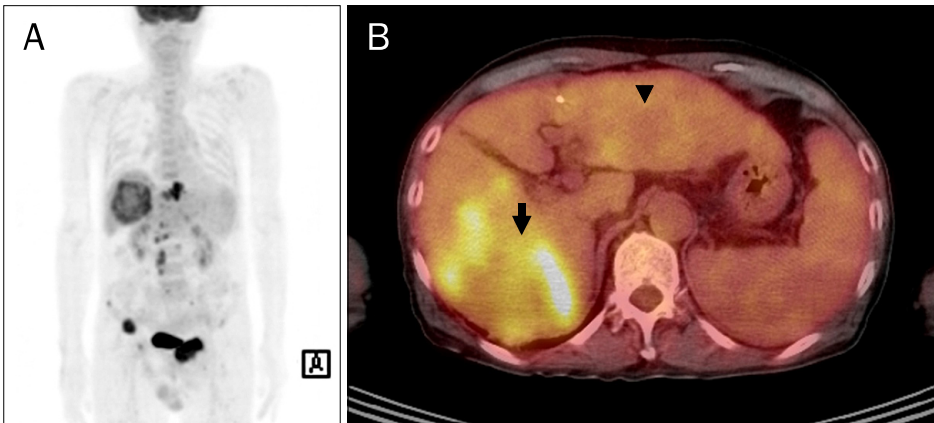
교신저자: 전대원, 133-791, 서울시 성동구 왕십리로 222, 한양대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Dae Won Jun, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea. Tel: +82-2-2290-8338, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: noshin@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.



**Fig. 1.** Abdominal CT scan and liver MRI findings of right (arrows) and left (arrowheads) lobe tumors. (A) Arterial phase abdominal CT scan shows 11.6 cm sized hypoattenuated mass with irregular margin in the right lobe and 4.2 cm sized early enhancing mass in the left lobe. (B) Delayed phase abdominal CT scan shows peripheral enhancement of the mass in the right lobe with central "filling in" whereas the tumor in the left lobe shows early wash out pattern. (C) Unenhanced T1-weighted liver MRI shows a hypointense mass in the right lobe and an isointense tumor in the left lobe. (D) Unenhanced T2-weighted liver MRI demonstrates that the tumor in the right lobe shows heterogeneous signal intensity and the tumor in the left lobe shows high signal intensity.



**Fig. 2.** PET-CT findings of hepatic tumors. (A) PET and (B) PET-CT show about 7-8 cm sized large mass with hypermetabolic rim in the right lobe (SUVmax 6.65; arrow) and isometabolic mass in the left lobe (arrow head).

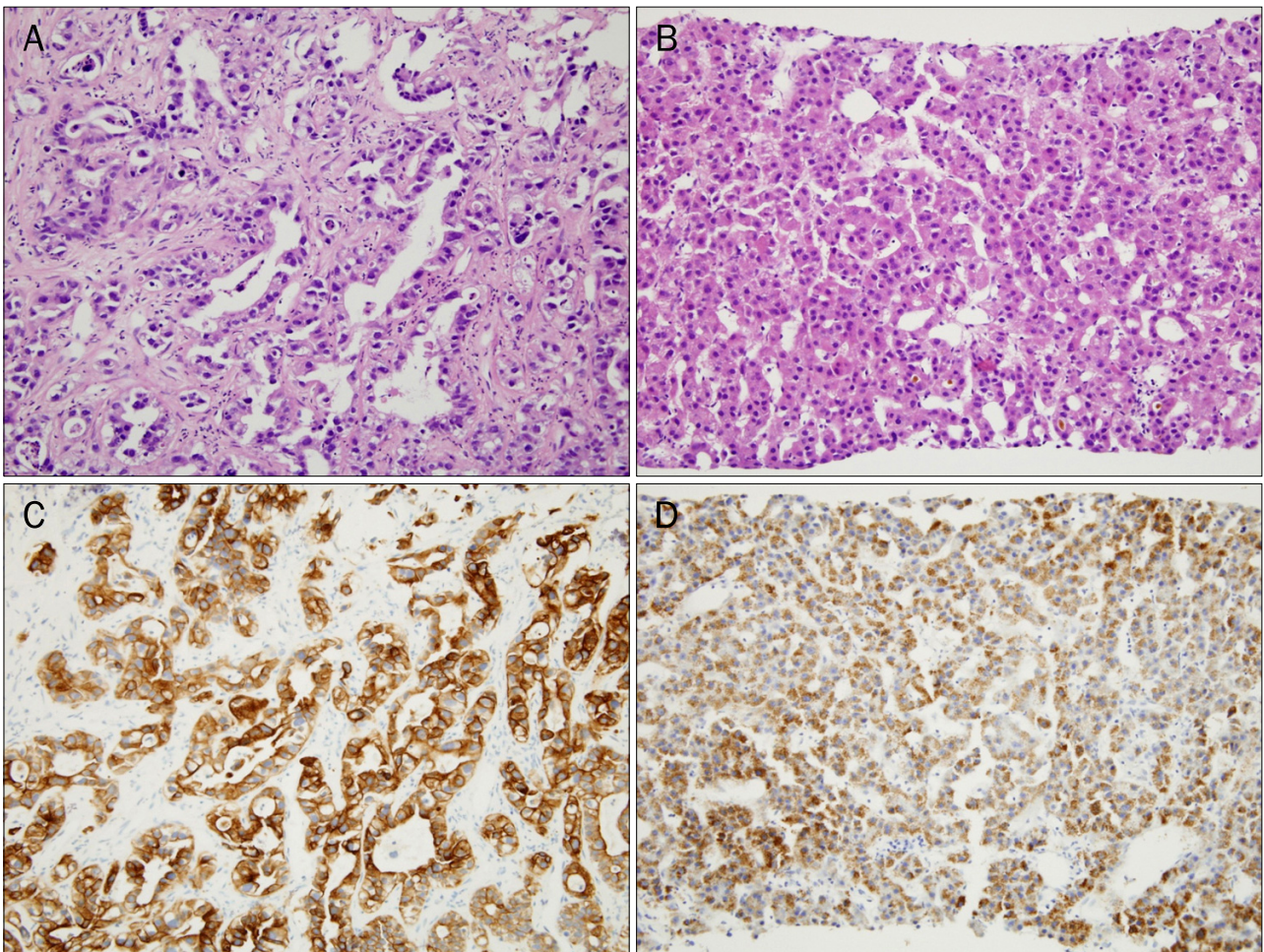
**진단: 간세포암과 담관암의 동시 다발성 중복암**

원발성 간암은 주로 간세포암과 간내 담관암이다. 이 외에 간세포암과 담관암이 공존하는 형태의 혼합 간세포-담관암(mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma)도 드문 원발성 간암으로 전체 원발성 간암 중에 1.0-4.7%의 빈도로 발생한다.<sup>1</sup> Allen과 Lisa<sup>2</sup>는 조직병리 분류에 따라 혼합 간세포-담관암을 세가지로 분류하였다. 간 내에 간세포암과 담관암이 분리되어 각각 존재하는 경우(double cancer), 두 암종이 서로 붙어있지만 경계가 존재하여 독립적인 경우(combined type), 간세포암과 담관암의 세포가 하나의 종물에 서로 섞여있는 경우(mixed type)로 분류할 수 있다.<sup>2,3</sup> 이번 증례는 간 우엽과 좌엽에 간세포암과 담관암이 각각 분리되어 존재하는 중복암(double cancer)에 속하며 다른 분류보다 더 드물게 발생한다.<sup>4,5</sup>

Fuji 등<sup>6</sup>은 간세포암과 담관암의 동시 다발성 중복암 18예를 보고하였다. 이들의 평균 연령은 63.6±7.8세이고 남자에 서만 발생하였으며, B형간염 표면항원 양성 11.8% 및 C형간염 바이러스에 대한 항체 양성 73.3%였다. 환자 중 83.3%가 만성간염 및 간경변증을 가지고 있었다. 혈청 AFP와 CA 19-9는 각각 66.7%, 50.0%의 환자들에서 증가되어 있었다. 이번 증례와 같이 다른 엽에 중복암이 존재했던 환자는 5명(27.7%)이었다. 대부분 수술 후 조직학적 진단으로 간세포암과 담도암의 중복암이 진단되었다. 이번 증례와 같이 수술 전 여러 영상학적 검사 및 세침 생검으로 진단한 경우는 2명에 불과하였다.

간세포암과 담관암의 중복암은 간세포암과 담관암의 동시 다발적 존재로, 전산화단층촬영 또는 자기공명영상 같은 영상





**Fig. 3.** Microscopic findings of hepatic tumors. (A) The mass in the right lobe demonstrates invasive duct-like structure lined by atypical cuboidal cells consistent with cholangiocarcinoma (H&E,  $\times 200$ ). (B) The mass in the left lobe demonstrates thickened hepatocytic plate with trabecular growth pattern consistent with hepatocellular carcinoma (H&E,  $\times 200$ ). (C) Immunohistochemical stain for cytokeratin 7 of the right hepatic mass shows immunoreactivity in the cytoplasm of tumor cells ( $\times 200$ ). (D) Immunohistochemical stain for HepPar-1 of the left hepatic mass reveals positive staining in the cytoplasm of tumor cells ( $\times 200$ ).



**Fig. 4.** Hepatic arteriography and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) findings. (A) Hepatic arteriogram reveals huge irregularly margined mass with faint inhomogeneous tumor staining in the right lobe (arrow) and about 3.5 cm sized mass with dense tumor staining in the left lobe (arrowhead). (B) TACE was performed on the left lobe tumor.

학적 검사로 진단하기가 어렵다. 전산화단층촬영에서 종물이 동맥기에 조영증강되고, 이후 씻김되는 간세포암과 비슷한 병변과 지연 조영증강되는 담관암과 비슷한 병변이 동시 다발적으로 존재할 수 있다.<sup>5,7</sup> 그리고 위성 결절, 다수의 림프절 전이, 담관 확장, 간문맥 및 정맥 침범 등이 관찰될 수 있다.<sup>8</sup> 자기공명영상에서는 T1 강조 영상에서는 저신호강도가, T2 강조 영상에서는 주변의 간 조직보다 높은 신호 강도가 주로 관찰될 수 있다.<sup>5,7</sup> 동맥기에 T1 강조 영상은 주변 간 조직과 비슷하게 조영될 수 있고 조영되지 않는 중심부 괴사 병변이 관찰될 수도 있다.<sup>5,7</sup>

간세포암과 담관암의 중복암에 대한 최종 진단은 조직학적 검사에 의해서만 가능하다. 불충분한 조직은 종양의 한 가지 성분만을 나타낼 수 있으므로 여러 병변에서 충분한 조직 획득이 중요하다. 이번 증례에서와 같이 간세포암과 담관암이 의심되는 종물들이 간 양엽에 동시 다발적으로 존재하는 경우에는 양 엽 모두에서 조직학적 검사를 실시하는 것이 중요하다. 최근에는 면역조직화학염색이 간세포암과 담관암의 중복암에 대한 조직학적 진단에 유용하게 이용되고 있다.<sup>3</sup> CK7, CK20은 상피세포에서 기원하는 암종의 진단에 이용되어 담관암에서 CK7은 95% 양성, CK20은 90% 음성으로 발현될 수 있다.<sup>9,10</sup> 간세포암에 대한 표지자인 HepaPar-1, AFP도 간세포암과 담관암의 중복암에 대한 진단에 도움이 될 수 있다.<sup>3,10,11</sup>

간세포암과 담관암의 중복암 발생이 드물어서 이에 대한 예후는 아직 보고된 바 없다. 중복암을 포함하는 혼합 간세포-담관암의 예후는 간세포암보다는 나쁘고, 담관암과 비교에서는 논란의 여지가 있다.<sup>12</sup> 그러나 많은 보고에서 혼합 간세포-담관암의 예후가 담관암보다는 좋은 것으로 알려져 있다.<sup>12-14</sup> 수술이 간세포암과 담관암의 중복암에 대한 유일한 효과적인 치료 방법이다.<sup>15-17</sup> 담관암은 간세포암보다 혈관이 덜 발달되어 있어 TACE, 경피적 에탄올 주입술(percutaneous ethanol injection) 등의 치료에 제한점이 있다.<sup>17</sup> 그러나 수술이 불가능하거나 수술 후 재발한 경우 간세포암에 대해서는 TACE, 경피적 에탄올 주입술 및 고주파 열치료(radiofrequency ablation) 등의 치료법을 실시하고 담관암에 대해서는 gemcitabine과 cisplatin 복합 항암화학요법 등을 고려할 수 있다.<sup>16,17</sup>

결론으로 간세포암과 담관암의 중복암은 드물게 발생하고 간세포암과 담관암이 간내 동시 다발적으로 존재하므로 수술 전 진단이 어려울 수 있다. 간세포암과 담관암이 의심되는 종물들이 동시 다발적으로 존재하는 경우에는 가급적 여러 병변에서 조직학적 검사를 실시하는 것이 중요하다.

## REFERENCES

1. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:283-287.
2. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949;25:647-655.
3. Inaba K, Suzuki S, Sakaguchi T, et al. Double primary liver cancer (intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma) in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:204-209.
4. Ohwada S, Yoshihiro O, Iwazaki S, et al. Double cancer in different hepatic lobes: hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1995;42:411-414.
5. Watanabe T, Sakata J, Ishikawa T, et al. Synchronous development of HCC and CCC in the same subsegment of the liver in a patient with type C liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2009;1:103-109.
6. Fuji N, Taniguchi H, Amaike H, et al. Synchronously resected double primary hepatic cancer, hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:967-969.
7. Matsuda M, Hara M, Suzuki T, Kono H, Fujii H. Synchronously resected double primary hepatic cancers - hepatocellular carcinoma and cholangiolocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:571-576.
8. Sanada Y, Shiozaki S, Aoki H, Takakura N, Yoshida K, Yamaguchi Y. A clinical study of 11 cases of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma Assessment of enhancement patterns on dynamics computed tomography before resection. *Hepatol Res* 2005;32:185-195.
9. Park SY, Kim HS, Hong EK, Kim WH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary. *Hum Pathol* 2002;33:1078-1085.
10. Kang DB, Kim SH, Byun SJ, et al. Metastatic small bowel perforation caused by intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *J Korean Surg Soc* 2009;77:138-142.
11. Choi JH. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: recent progress in pathology and classification. *Yeungnam Univ J Med* 2011;28:1-12.
12. Yin X, Zhang BH, Qiu SJ, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features, treatment modalities, and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2869-2876.
13. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002;94:2040-2046.
14. Koh KC, Lee H, Choi MS, et al. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2005;189:120-125.
15. Lee CH, Hsieh SY, Chang CJ, Lin YJ. Comparison of clinical characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and other primary liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:122-127.

16. Singh S, Chakraborty S, Bonthu N, Radio S, Hussain SM, Sasson A. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 2013;58:2114-2123.
17. Chi M, Mikhitarian K, Shi C, Goff LW. Management of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a case report and literature review. *Gastrointest Cancer Res* 2012;5:199-202.