

급성 췌장염으로 내원한 간세포양 암종 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²병리과

신승환¹ · 성유나² · 소훈섭¹ · 송의연¹ · 오충렬¹ · 홍승모² · 박도현¹

Hepatoid Carcinoma of the Pancreas Presenting as Acute Pancreatitis

Seung Whan Shin¹, You Na Sung², Hoonsub So¹, Eyun Song¹, Chung Ryul Oh¹, Seung-Mo Hong², and Do Hyun Park¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Hepatoid carcinoma is extrahepatic neoplasm showing similar morphologic, immunohistochemical features with hepatocellular carcinoma. It's a very rare disease and has been reported most frequently in the stomach. Herein, we report a case of hepatoid carcinoma of pancreas presented with acute pancreatitis. The hepatoid carcinoma was diagnosed by his needle biopsy specimen and it showed pleomorphic nuclei and predominantly eosinophilic and occasionally clear cytoplasm in hematoxylin and eosin staining, and positive for HepPar-1 and cytokeratin 19 in immunohistochemical staining. Surgical treatment seems to be the best choice, if possible. However, there is no standard regimen for palliative chemotherapy. In our case, the patient was treated with 5-Fluorouracil (5-FU), folinic acid, irinotecan, oxaliplatin (FOLFIRINOX). The response was stable disease up to 4 month of follow up. (Korean J Med 2018;93:387-392)

Keywords: Hepatoid carcinoma; Pancreas; Chemotherapy

서 론

간세포양 암종(hepatoid carcinoma)은 조직학적, 면역조직화학적 특성이 간세포암종(hepatocellular carcinoma)과 유사하나 간 외의 장기에서 발생한 악성종양을 말하며 그 발생 빈도가 매우 드문 것으로 알려져 있다[1]. 1985년 Ishikura 등[2]에 의하여 위에서의 발병이 처음 보고되었으며, 이후로

간세포양 암종은 이후로 담낭, 대장, 폐, 방광 등 다양한 장기에서의 발병이 보고되었고, 위에서의 발병이 가장 흔한 것으로 알려져 있다[3]. 췌장에서 발생한 간세포양 암종은 1987년 Hruban 등[4]에 의하여 최초로 보고되었으며, 지금까지 드물게 보고되고 있으며 국내에서는 지금까지 2예가 보고되었다[5,6]. 다른 췌장의 악성종양과 마찬가지로 종양이 상당히 진행하여 췌관이나 담도 폐색, 통증, 출혈 등의 증상이 발생하

Received: 2017. 5. 26

Revised: 2017. 8. 7

Accepted: 2017. 8. 18

Correspondence to Do Hyun Park, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3194, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: dhpark@amc.seoul.kr

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기 전까지는 증상이 없는 경우가 흔하고, 진단 당시 상당수가 간, 임파선 등에 다발성 전이를 보인다[3]. 저자들은 급성 췌장염으로 내원한 환자에서 췌장의 간세포양 암종이 확인된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 24세 남자

주소: 2주 전 발생한 좌상복부 통증

과거력: 입원, 수술, 약물 복용력 없음

사회력: 음주력은 주 1회 맥주 2잔씩 2년간 복용하였으나 최근에 과다한 음주는 없었으며, 흡연력은 없었다.

신체 검사 소견: 활력 징후는 혈압 118/87 mmHg, 맥박 94회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.3°C였으며 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 복통은 지속적으로 찌르는 양상이었으며, 식후 악화되었고, 금식 시 완화되는 양상이었다. 복부 진찰 시 좌상복부에 압통을 호소하였으나 반발통은 호소하지 않았으며 기타 장음 항진, 복부팽만 등의 소견은 관찰되지 않

았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 4,600/ μ L, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 323,000/ μ L였고, 혈청 생화학 검사에서 AST 19 IU/L, ALT 7 IU/L, ALP 43 IU/L, r-GT 7 IU/L, total bilirubin 0.4 mg/dL, direct bilirubin 0.1 mg/dL, CRP 1.17 mg/dL였다. 췌장 효소는 amylase 189 U/L (정상 범위: 30-110), lipase 485 U/L (정상 범위: 13-60)로 증가되어 있었다. 간염 바이러스 표지자 검사 결과 hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), hepatitis C virus antibody는 음성으로 확인되었으며, hepatitis B virus surface antibody (HBsAb)는 양성이었다. 종양 표지자 검사 결과 carbohydrate antigen (CA) 19-9는 777 U/mL (정상 범위: 0-37)로 상승되어 있었으나 carcinoembryonic antigen (CEA) 1.2 ng/mL, alpha-fetoprotein (AFP) 1.4 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist II 22 mAU/mL로 정상 범위였다.

방사선 소견: 복부 전산화단층촬영에서 췌장의 전반적인 부종 및 췌장 주변으로의 염증 침윤, 소량의 액체 저류로 급성 췌장염에 합당한 소견을 보였고, 복강 내 임파선들의 비대가 동반되었으나 뚜렷한 췌장 내에서 구분 지어지는 종괴는 관찰되지 않았다(Fig. 1A). 췌장염의 원인 확인을 위하여 추가적으로 복부 자기공명 쓸개이자조영술을 촬영하였고 조

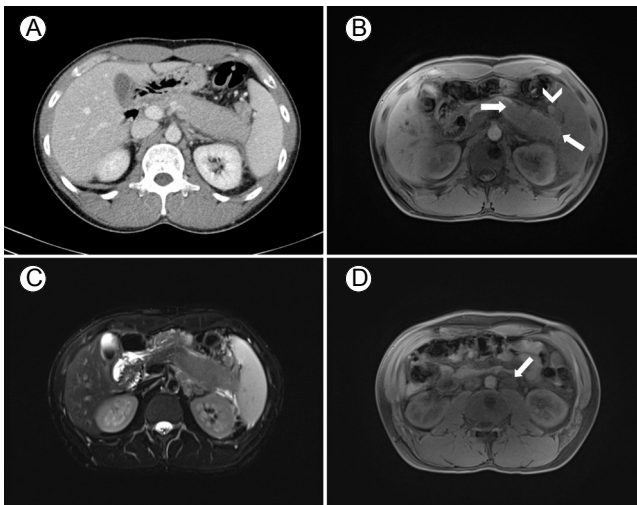


Figure 1. Abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) findings. (A) Abdominal CT scan shows diffuse pancreatic swelling and peripancreatic infiltration, suggestive of acute pancreatitis. No definite mass was detected in the pancreas. (B) MRCP with T1 image shows diffuse swelling, with decreased intensity in the pancreatic body to tail, demarcated with the head portion (arrows) and an enlarged splenic hilar lymph node (arrowhead). (C) MRCP with T2 image shows slightly increased signal intensity in the pancreatic body to tail than normal pancreatic parenchyma. (D) Enlarged para-aortic lymph node (arrow).

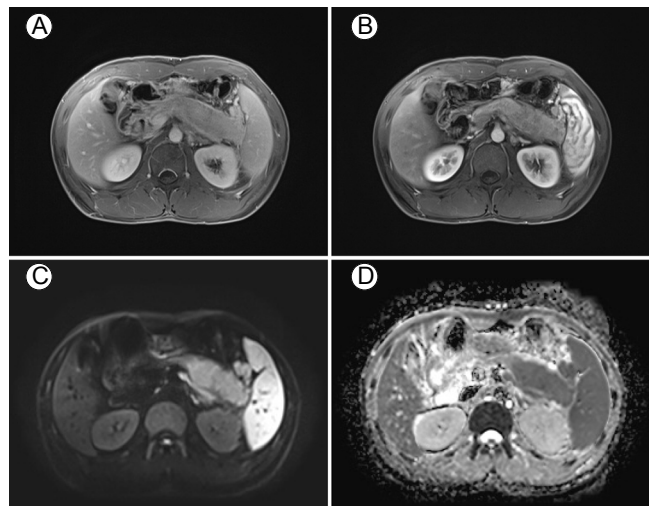


Figure 2. Abdominal magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) with dynamic image findings. (A, B) Dotarem (gadolinium) enhanced dynamic MR image shows progressive enhancement of the pancreatic body to tail (A: arterial phase, B: delayed phase). (C, D) MRCP with diffusion-weighted image (C) and apparent diffusion coefficient (ADC) map (D) shows diffusion restriction in the pancreatic body to tail.

영증강을 시행하지 않은 T1 강조영상에서 췌장의 몸체부터 꼬리까지 경계가 그려지는 부종, 췌장 주변으로의 염증 침윤이 보였다(Fig. 1B). T2 강조영상에서는 signal intensity가 약간 증가되어 보였으며(Fig. 1C), 비장 및 대동맥 근처에 임파선 비대가 관찰되었다(Fig. 1D). 또한, 가돌리늄을 이용한 조영 증강영상에서 정상 췌장의 실질과 구분이 희미해지는 지연 역동 조영증강(progressive enhancement)을 보였으며(Fig. 2A and 2B), diffusion weighted image (b=900)와 apparent diffusion coefficient map에서는 diffusion restriction을 보였다(Fig. 2C and 2D). 이를 종합하여 볼 때 췌장의 악성종양의 가능성이 보였으며, 간, 복막, 담도 등 기타 장기로의 침범 혹은 전이 소견은 관찰되지 않았다.

조직 검사: 초음파내시경(endoscopic ultrasonography)을 시행하여 췌장 병변을 관찰한 결과 췌장의 몸체부터 꼬리까지 부종이 심했고 에코 발생도는 균등하였다. 췌장의 몸체를 대상으로 20 gauge의 바늘을 이용하여 중심부 바늘생검(core needle biopsy)을 시행하였다. 검체를 현미경으로 관찰한 결과 저배율에서 세포충실도가 높고, 세포 외 결합조직형성 기질을 포함하지 않는, 종양세포의 군집이 관찰되며, 고형 등지 양상의 배치를 하고 있었다. 고배율로 관찰 결과 다형성의 핵과 유사분열이 일부에서 관찰되고 있고, 뚜렷한 핵인은 관찰되지 않았으며 대부분 풍부한 호산성의 세포질을 가지고 있으며, 일부에서는 투명한 세포질을 포함하였다(Fig. 3A and 3B). 정확한 진단을 위해서 면역화학 검사를 추가로 시

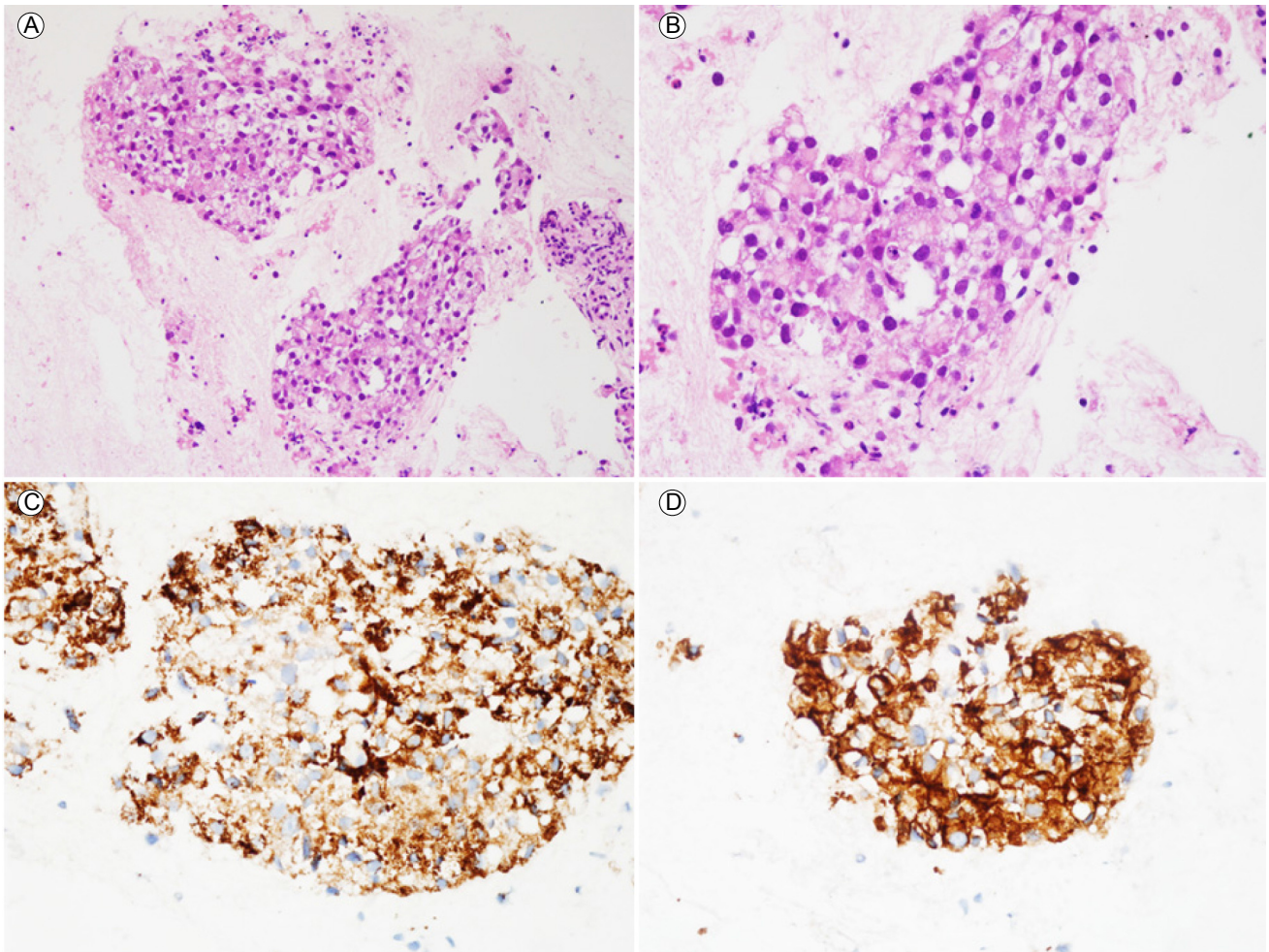


Figure 3. Core needle biopsy specimen of the pancreatic body. (A) The pancreatic body biopsy specimen contained a cellular tumor cluster without intervening desmoplastic stroma (hematoxylin and eosin [H&E] stain, 200×). (B) Tumor cells show pleomorphic nuclei, predominantly eosinophilic with an occasionally clear cytoplasm (H&E stain, 400×). Tumor cells show diffuse positivity for (C) HepPar-1 (400×) and (D) cytokeratin 19 (400×) immunohistochemical staining.

행하였고 종양세포는 상피성 분화의 표지자인 cytokeratin과 간담체 상피성 분화 표지자인 cytokeratin 19, 간세포성 분화 표지자인 hepatocyte paraffin 1 (Hep par-1) 그리고 p53에 모두 미만성, 강양성의 염색 소견을 보였다. 하지만 선방세포 표지자인 bcl-10과 chymotrypsin에는 음성을, 신경내분비 표지자인 synaptophysin과 chromogranin에는 음성을, 다른 간세포성 분화 표지자인 AFP와 glypican 3에는 음성을 보였고, β -catenin 염색에는 세포막의 염색 소견을 보였다(Fig. 3C and 3D). 비록 면역 염색상 Hep par-1에만 양성하였고, AFP와 glypican에 모두 음성이기 때문에 간세포양 암종에 특이적이라고 할 수 없지만, 관찰된 생검조직에서 세포 외 결합조직 성 기질을 포함하지 않고 세포충실도가 높기 때문에, 결합조직증식증을 동반하는 것이 특징인 췌장선암의 가능성은 떨어졌다. 또한, bcl-10에 음성 소견을 보여서 세엽세포암을 배제할 수 있고, β -catenin의 세포막 염색 소견을 보여서 고형저질유두모양종양을 배제할 수 있으며, synaptophysin과 chromogranin에 모두 음성 소견을 보여서 신경내분비종을 배제할 수 있고, 췌장 발생종양 중 이들 여타의 세포충실도가 높은 종양들을 모두 배제시킬 수 있어서, 이를 토대로 간세포양 암종(hepatoid carcinoma)으로 진단할 수 있었다.

치료 및 임상 경과: 병기 결정을 위하여 추가로 시행한 전신 양전자방출단층촬영상 원발 부위인 췌장의 몸통과 꼬리 부위와 함께 원격 임파선에 대사율의 증가를 보였으며, 복부 전산화단층촬영 및 자기공명 쓸개이자조영술에서 보이지 않았던 간의 2분엽, 복막에 추가적으로 대사율의 증가를 보여 다발성 원격전이 소견을 보였다. 이에 근치적 절제는 불가능하다고 판단하여 고식적 항암치료를 진행하기로 결정하고 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid, irinotecan, oxaliplatin (FOLFIRINOX)을 시행하였다. 이후로 매 2주 간격으로 FOLFIRINOX를 투약하였으며, 2개월 뒤 4차까지 투약을 마친 후 반응평가를 위해서 복부 전산화단층촬영을 시행하였고, 원발 부위(췌장의 몸체와 꼬리)의 부종, 염증 소견이 많이 호전되며 크기가 감소하였고, 주변의 임파선도 크기가 감소한 소견을 보여 항암제에 반응을 보이는 안정병변(stable disease)으로 판단되었으며, 4개월 뒤 8차까지 투약을 마친 후에 촬영한 복부 전산화단층촬영에서도 비슷한 결과로 안정병변으로 확인되었다. 현재 동일한 항암치료를 9차까지 진행한 상태로 지속적으로 안정적인 상태에서 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

간세포양 암종은 전 세계적으로 드문 것으로 알려져 있으며, 특히 췌장에서 발생한 경우는 더욱 드문 것으로 알려져 있다. 2015년 Kuo 등[3]이 23명의 췌장의 간세포양 암종 환자에 대한 문헌들을 정리한 발표에 따르면 남성이 69.6%로 많았으며 60.9%가 췌장의 몸통과 꼬리에 위치하였고, 중앙 연령값은 56세였다. 이는 간세포암종의 중앙 연령값보다 7세 적으며 췌장의 관내 선암종보다 15세 적은 값이다[3]. 종양이 상당히 진행하기 전까지는 증상이 없는 경우가 흔하기 때문에 발견 당시 진행된 상태 또는 이미 원격전이가 동반되어 있는 경우가 많다. 영상학적 소견은 췌장에서 발생하는 다른 종류의 종양과 차이가 뚜렷하지 않기 때문에 진단을 위해서는 내시경 초음파 유도하 세침흡인을 통한 조직 검사가 시행되어야 한다[7].

조직학적으로는 간세포와 유사한 형태를 보이며, 풍부한 호염기성 혹은 투명한 세포질과 원형의 핵과 두드러진 핵소체를 보이는 다각형의 세포들의 집합으로 구성되어 있다. 이들은 굴모양 혹은 섬유주의 형태로 증식하며 다양한 분화도를 보인다[8]. 종양 세포들은 본 증례와 같이 순수 간세포양 종양만 존재할 수도 있으나 도관, 선방, 혹은 내분비 분화를 보이는 다른 형태의 세포들과 혼재되어 있기도 하며[9], 2006년 국내에서 보고한 증례에서도 신경내분비 분화를 보이는 세포들도 혼재되어 있었다[5]. 이는 췌장에 존재하는 다른 종류의 세포에서도 종양이 기원하기 때문일 것으로 예상된다. 만일 담즙의 생성이 확인되면 간세포양 암종으로 진단하는 데 큰 단서가 될 수 있으나 흔치 않은 것으로 알려져 있다[8]. 하지만 단순 조직학적 소견만으로는 현실적으로 정확한 감별이 어렵다. 이에 면역조직화학 염색(immunohistochemical staining)을 통하여 더욱 세밀한 감별을 시행하게 되는데, 다수의 암세포에서 CEA나 CD10 양성 소견을 보이거나 Hep par-1이나 AFP 등의 간세포에서 합성하는 물질들이 양성 소견을 보일 경우, *in situ* hybridization을 통해서 albumin mRNA를 발견할 경우 간세포의 분화를 갖는 종양임을 시사하게 된다[9]. 본 증례의 환자의 경우 면역조직화학 염색에서 AFP는 음성이나, Hep par-1은 양성으로 간세포양 암종으로 진단하는 데 도움을 받을 수 있었다.

간세포양 암종은 간세포암종(hepatocellular carcinoma)의 성격을 띄기 때문에 혈청내 AFP가 상승되어 있는 경향을 보인다고 알려져 있으며, 2006년 국내에서 보고한 증례에서도 상승되어 있었다[5]. 하지만 보고된 증례들을 실제로 확인해

보면 간세포양 암종의 60%에서 상승된 소견을 보여 특이도가 그리 높지는 않는 경향을 보였으며[3], 본 증례의 환자도 혈청내 AFP가 상승되어 있지 않았다. CA 19-9와 CEA의 경우에는 각각 18.2%에서만 상승된 소견을 보여 감별진단에 도움이 되지 않았고[3], 본 증례의 경우 CA 19-9만 상승되어 있었다.

췌장의 간세포양 암종은 병리학적으로 간세포암종과 유사한 형태를 보이기 때문에 원발성 간세포암종의 췌장전이와의 감별이 필요하다. 하지만 이는 간세포암종이 많이 진행된 경우에서 최대 5.6% 정도에서만 나타나며[1], 한 부검 결과에 따르면 전체 전이성 췌장암에서 간세포암종이 차지하는 비율이 2% 정도로 매우 드물기 때문에[10] 임상적, 영상학적 소견을 함께 고려하면 어느 정도 감별하는 데 도움을 받을 수 있다. 본 증례의 환자도 비록 항암치료 전에는 간전이 확인되었으나 1 cm 미만으로 작은 반면에 췌장의 종양은 상당히 컸으며, 간염 바이러스나 과다 음주력, 간경화 등의 간세포암종 위험인자가 없었기 때문에 임상적으로 간세포암종의 췌장 전이의 가능성이 떨어진다고 판단할 수 있었다.

췌장의 간세포양 암종은 매우 드물기 때문에 치료 방법 또한 정립되어 있지 않은 실정이다. 2013년 Marchegiani 등[1]이 발표한 논문에서는 1987년부터 2012년까지 총 22명의 췌장의 간세포양 암종 환자에 대한 문헌들에 대하여 정리하였고, 46%에 해당하는 10명이 진단 당시 원격 전이를 동반하고 있었다. 전체 환자의 87%에 해당하는 16명이 수술적 치료를 받았으며, 국내에 보고된 두 개의 증례에서도 수술적 치료를 시행하였다[5,6]. 반면에, 항암화학 치료는 고식적인 요법 또는 수술 후 보조적 요법을 모두 포함하여 36.4%에 해당하는 8명이 시행받았는데 모두 정립된 요법이 아닌 전문가의 경험이나 환자 개인의 상황에 맞추어 항암제를 결정하였다. 본 증례의 환자도 항암치료를 결정할 때 췌장의 선암종과 간세포암종에 적용할 수 있는 기존의 항암제들의 조합을 고려하여 5-FU, FOLFIRINOX를 치료제로 선택하였다.

예후는 병기 및 치료 방법에 따라서 다른 소견을 보였다. 2015년 Kuo 등[3]에 의해서 발표된 논문에서 전체 22명의 간세포양 암종의 환자들의 중앙 생존값은 13개월이었으며 1년 생존율은 71.1%, 5년 생존율은 40.4%를 보였다. 이를 세부군으로 나누어서 분석해보면, 전이가 있었던 8명은 1년 생존율 25%, 5년 생존율 12.5%로 전이가 없었던 13명의 1년 생존율 88.9%, 5년 생존율 59.3%에 비하여 불량한 예후를 보였다. 치료법에 따라 수술적 절제를 할 수 없었던 3명은 1년, 5년

생존율 모두 0%였던 반면에 수술적 절제를 시행한 17명의 경우 1년, 5년 생존율이 모두 53.5%였다. 이는 전이가 없는 종양에서 근치적 수술을 시행할 경우 전이가 있어 수술을 못하는 경우보다 예후가 좋음을 시사하며, 현재까지는 수술적 치료가 중요함을 시사한다. 향후 추가적인 연구를 통하여 항암치료 방향을 정립하여 질병의 예후를 개선시키는 노력이 필요할 것이다. 본 증례의 환자도 이전까지 시행하지 않았던 항암치료를 시작한 상태로, 향후 항암치료의 지속 및 추적 관찰을 통하여 좋은 성적을 보일 경우 새로운 항암치료의 한 방향으로 기대해 볼 수 있겠다.

요 약

췌장의 간세포양 암종은 전세계적으로 매우 드문 암종으로, 기존의 원발성 췌장암, 간세포암종의 췌장 전이와의 감별을 위해서 임상적, 영상학적, 병리학적 소견을 모두 검토하여 신중한 진단이 필요하다. 현재까지 확립된 치료 방법은 없는 상태로, 수술적 절제가 항암치료보다 우수한 경과를 보여 수술이 가능할 경우 수술적 치료가 필요하다. 수술이 불가능한 종양에 대한 치료법은 향후 추가적인 연구를 통하여 찾아야 하는 노력이 필요하다.

중심 단어: 간세포양 암종; 췌장; 항암치료

REFERENCES

1. Marchegiani G, Gareer H, Parisi A, Capelli P, Bassi C, Salvia R. Pancreatic hepatoid carcinoma: a review of the literature. *Dig Surg* 2013;30:425-433.
2. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* 1985;56:840-848.
3. Kuo PC, Chen SC, Shyr YM, Kuo YJ, Lee RC, Wang SE. Hepatoid carcinoma of the pancreas. *World J Surg Oncol* 2015;13:185.
4. Hruban RH, Molina JM, Reddy MN, Boitnott JK. A neoplasm with pancreatic and hepatocellular differentiation presenting with subcutaneous fat necrosis. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:639-645.
5. Oh HJ, Cheung DY, Kim TH, et al. A case of hepatoid carcinoma of the pancreas. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:389-393.
6. Jung JY, Kim YJ, Kim HM, et al. Hepatoid carcinoma of the pancreas combined with neuroendocrine carcinoma. *Gut*

- Liver 2010;4:98-102.
7. Stamatova D, Theilmann L, Spiegelberg C. A hepatoid carcinoma of the pancreatic head. Surg Case Rep 2016;2:78.
 8. Paner GP, Thompson KS, Reyes CV. Hepatoid carcinoma of the pancreas. Cancer 2000;88:1582-1589.
 9. Kelly PJ, Spence R, Dasari BV, Burt AD, Taylor M, Loughrey MB. Primary hepatocellular carcinoma of the pancreas: a case report and review of the heterogeneous group of pancreatic hepatoid carcinomas. Histopathology 2012;60:1012-1015.
 10. Showalter SL, Hager E, Yeo CJ. Metastatic disease to the pancreas and spleen. Semin Oncol 2008;35:160-171.