

담도 종양 혈전을 동반한 간세포암종

신혜선 · 홍지영 · 한정우 · 도화미 · 김기정¹ · 김도영 · 안상훈 · 최기홍²
연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹, 외과학교실²

Hepatocellular Carcinoma with Bile Duct Tumor Thrombi

Hye Sun Shin, Ji Young Hong, Jung Woo Han, Fa Mee Doh, Gi Jeong Kim¹,
Do Young Kim, Sang Hoon Ahn, Gi Hong Choi²

*Departments of Internal Medicine, ¹Pathology and ²Surgery,
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

— Abstract —

Obstruction of the bile duct owing to the direct extension of a tumor is occasionally found in patients with a hepatic neoplasm, but bile duct tumor thrombus caused by the intrabiliary transplantation of a free-floating tumor is a rare complication of hepatocellular carcinoma. A 50-year-old woman was diagnosed with HCC with bile duct tumor thrombi. She received transarterial chemoembolization (TACE) because her liver function was not suitable for surgery at the time of diagnosis. After TACE, infected biloma occurred recurrently. Thus, resection of the HCC, including the bile duct tumor thrombi, was performed. Six months after the surgery, recurred HCC in the distal common bile duct as drop metastasis was noted. The patient was treated with tomotherapy and has been alive for three years as of this writing, without recurrence. The prognosis of HCC with bile duct tumor thrombi is considered dismal, but if appropriate procedures are selected and are actively carried out, long-term survival can occasionally be achieved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Tumor embolism, Common bile duct

서 론

간세포암종은 세계에서 5번째로 흔하게 발생하는 암종으로, B형 간염 바이러스 감염율이

높은 아시아 지역에서는 더욱 중요성이 큰 질환이다.¹ 간세포암종의 흔한 증상은 우상복부 통증으로, 폐쇄성 황달이 주된 첫 증상으로 나타나는 경우는 전체의 1-12%로 드물다.² 1975년 Lin 등³은 말기가 아닌 비교적 초기 병기의 간세포암종에서 담도 침윤에 의한 폐쇄성 황달이 주증상으로 나타나는 경우를 ‘황달형 간세포암종’(icteric type hepatoma)이라고 명명하였다.

과거 여러 연구자들은 담도 침윤이 있는 간세포암종은 폐쇄성 황달과 낮은 잔존 간기능 때문에 수술이 불가능한 경우가 많고, 수술을 하더라도 간내외 재발이 흔하여 예후가 나쁘다고 보고한 바 있다.^{4,5} 그러나 최근 진단기술 및 다양한 간세포암종의 치료법이 발달되고 내시경적 역행성 담즙 배액술(endoscopic retrograde biliary drainage: ERBD), 경피경간 담도 배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD) 등을 통해 폐쇄성 황달을 비교적 쉽게 치료할 수 있게 되면서 수술 및 적극적인 치료를 통해 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고되고 있다.⁶ 국내에서도 왕 등⁷이 황달형 간세포암종 10예를 조사하고 분석하여 잔존 간기능이 양호한 경우는 근치적 수술을, 간기능이 저하되어 있는 경우는 담즙 배액술과 더불어 보조 간동맥 화학 색전술을 시행하는 것이 바람직하다는 보고를 하였으며, 안 등⁸은 간세포암종 수술 후 종양 색전증에 의해 총담관에 담도 종양 혈전으로 간세포암종이 재발한 경우를 다시 근치적 수술을 시행하여 생존율을 향상시킨 예를 보고한 바 있다. 하지만 이렇게 국내외에서 몇몇의 연구가 진행되고 있음에도 불구하고 아직 황달형 간세포암종에 대한 확립된 임상병리학적 특징과 치료 가이드라인은 없는

상태이다.

저자들은 진단 당시 간기능 저하로 수술의 적응증이 되지 않았던 황달형 간세포암종을 담즙 배액술 및 TACE를 시행하고 추후 수술까지 시행하였으며, 수술 후 종양 색전증에 의한 간의 담도 재발이 있었으나 적극적으로 치료하여 완치된 1예를 보고하고자 한다.

증 례

50세 여자가 내원 2주 전부터 발생한 전신 소양감 및 황달을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력, 가족력 및 사회력에 특이 사항이 없었고, 내원 당시 혈압은 106/63 mmHg, 맥박은 80회/분, 체온은 37.2°C, 호흡은 14회/분이었다. 신체검사서 공막에 황달 소견을 보였고 좌상복부에서 비장이 1횡지 촉진되었다. 내원 당시 시행한 말초혈액검사서 백혈구 6,440/mm³ (호중구 74.0%), 혈색소 14.2 g/dL, 혈소판 112,000/mm³ 였다. 혈청생화학검사서 총단백 7.5 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 아스파르테이트아미노전이효소(AST) 199 IU/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 261 IU/L, 알칼리인산분해효소(ALP) 295 IU/L, 감마-글루타밀트랜스펩티다제(γ -GTP) 418 IU/L, 총 빌리루빈 8.4 mg/dL, 직접 빌리루빈 6.6 mg/dL, 혈액요소질소 7.3 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL 였으며, 혈액응고검사서 프로트롬빈시간 93% 였다. 간염 바이러스표지자 검사에서 B형 간염 표면항원(HBsAg) 양성, B형 간염 표면항원에 대한 항체 음성, B형 간염 e항원(HBeAg) 음성, HBV DNA <12 IU/mL, C형 간염 바이러스에 대한 항체 음성이었고, 종양표지자 검사에서 알파태아단백(alpha-fetoprotein) 220 IU/mL, Protein induced by vitamin K absence

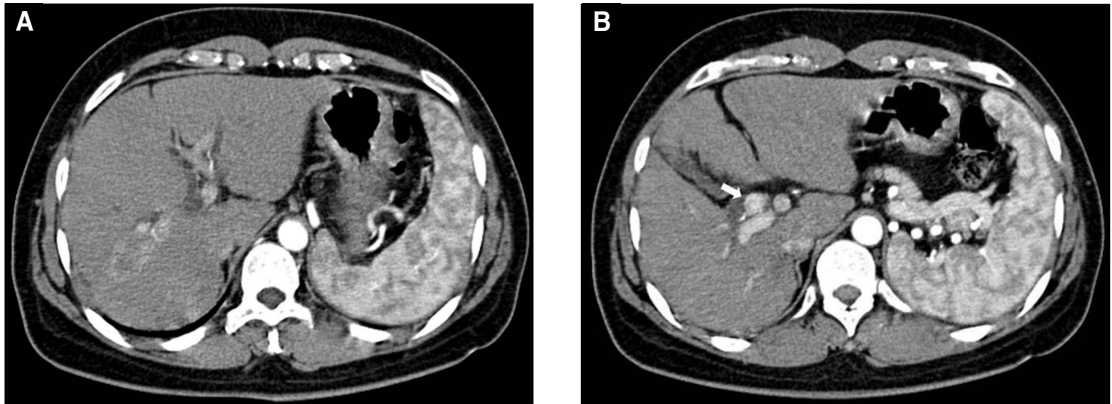


Fig. 1. Liver CT shows an infiltrative arterial enhancing mass in S7 segment of liver (A) with tumor thrombi (arrow) in the common hepatic duct (B).

(PIVKA)-II >2000 mAU/mL였다.

내원 당시 시행한 복부 전산화 단층촬영검사서 간경화증과 비장비대 소견이 있었고, 간의 7번 분절에 담도를 침윤하여 담도문 폐쇄를 동반한 간세포암종이 관찰되었으며, 간문맥 혈전증 및 주변 림프절 종대 소견은 보이지 않았다 (Fig. 1). 폐쇄성 황달에 대한 치료를 위해 내시경적 역행성 담즙 배액술을 시행하였고, 10일 후 총 빌리루빈이 2.9 mg/dl까지 감소하여 간세포암종에 대하여 간문맥 화학 색전술 (transcatheter arterial chemoembolization, 이

하 TACE)을 시행하였다. TACE 시행 1개월 후 우상복부통증과 발열이 지속되어 복부 전산화 단층촬영검사를 시행하였고, 색전 물질은 잘 집적되어 있었으나 종괴 주위로 간경색과 담즙종이 관찰되었다 (Fig. 2). 3개월간 항생제 정맥투여 및 담즙종 배액술을 시행하였으나 그람 음성균 패혈증이 반복되고 감염성 담즙종이 호전되지 않아 근치적 종양절제 및 담즙종 절제를 위해 간의 담관을 포함하여 우간을 절제하였고 좌간 담도에 공장을 문합하였다. 간의 담도는 췌장 직상 부위에서 절제하였고, 근위부

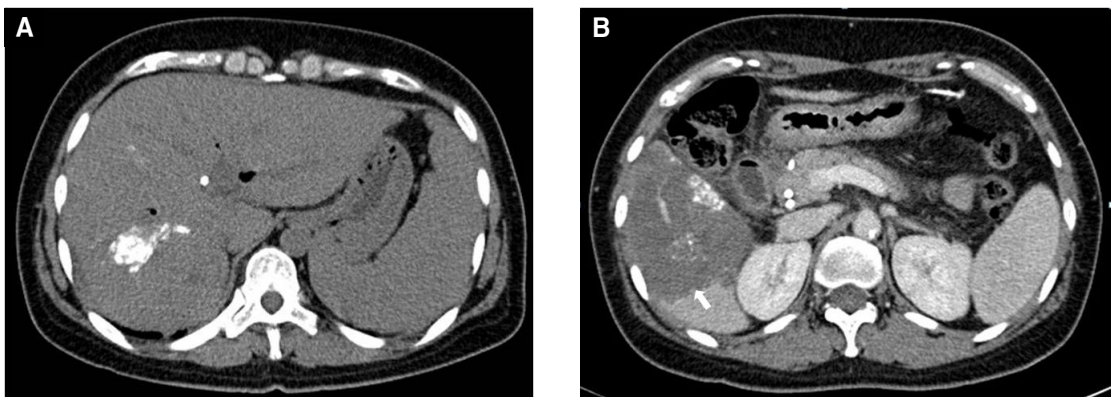


Fig. 2. Liver CT shows dense lipiodol uptake in the hepatocellular carcinoma after TACE (A), however liver parenchymal infarction (arrow) is newly seen in right lobe of liver (B).

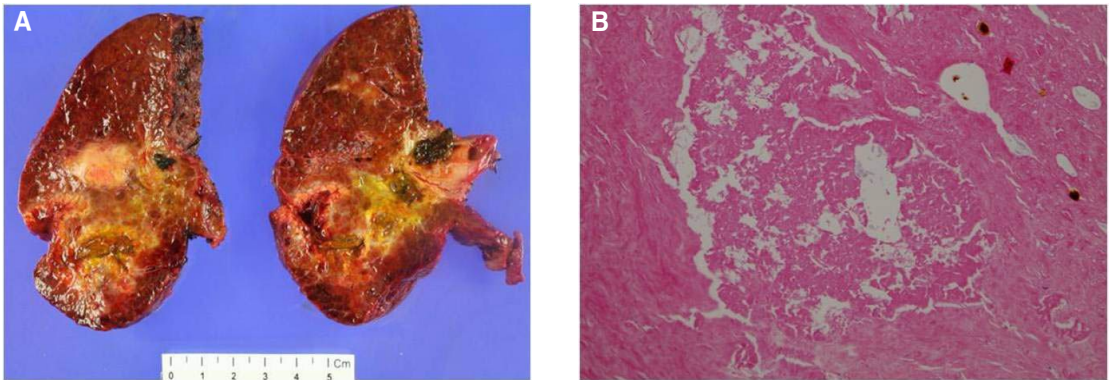


Fig. 3. (A) Gross finding of hepatocellular carcinoma after right hemihepatectomy shows ill-defined tumor with diffuse areas of necrosis. (B) Microscopic finding shows hepatocellular carcinoma totally necrotized after TACE (H&E stain, $\times 100$).

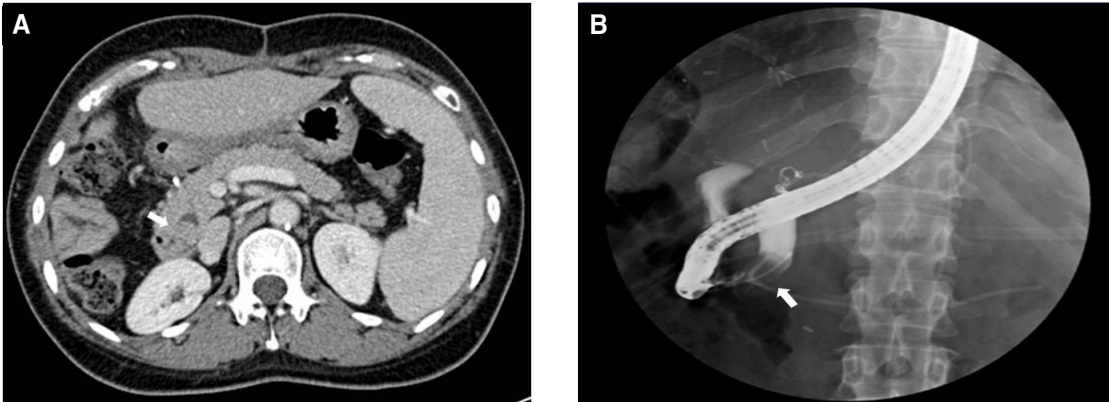


Fig. 4. (A) Liver CT after right hemihepatectomy shows a polypoid mass (arrow) in the distal common bile duct. (B) ERCP shows irregular shaped filling defect (arrow) in the distal common bile duct.

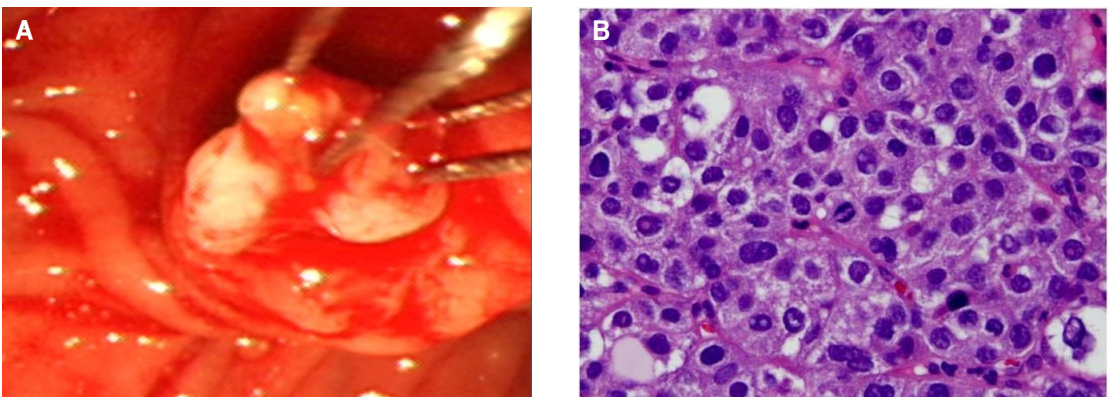


Fig. 5. (A) Biopsy was done using ERCP. (B) Microscopic finding of tumor thrombi in the distal common bile duct shows metastatic hepatocellular carcinoma (H&E stain, $\times 400$).

좌간 담도와 함께 수술동결조직검사상 암세포의 침윤이 없는 것을 확인하였다. 육안 소견에서 주변에 광범위한 괴사를 동반한 경계가 불명확한 간세포암종이 관찰되었고 (Fig. 3A), 조직병리검사결과 종양부위는 2.8×1.5cm로 TACE에 의해 100% 종양괴사가 있었으며 (Fig. 3B), 인접한 간내 담도에 담도괴사와 염증세포가 관찰되었다. 수술 6개월 후 추적한 종양표지자 검사는 정상이었으나, 복부 전산화 단층 촬영상 원위부 총담관에 종괴가 관찰되어 (Fig. 4A) 내시경적 역행성 담췌관조영술 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP)을 통하여 (Fig. 4B) 조직검사를 시행하였고 (Fig. 5A) 조직검사결과 전이성 간세포암종 소견이 보여 간세포암종 재발로 진단되었다 (Fig. 5B). 양전자 단층촬영 (positron emission tomography: PET)에서 다른 부위 전이소견은 보이지 않아 이 부위에 대해 토모테라피 (tomotherapy) 19회, 총 4,998 cGy를 시행하였고 이후 현재까지 3년째 재발 없이 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

간세포암종에서 나타나는 황달은 주로 간세포암종의 크기가 크거나 간경화증과 같은 기저 간질환에 의해 간실질 파괴가 광범위하게 나타날 때 발생하기 때문에 황달을 동반한 간세포암종은 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다.⁹ 하지만 초기 병기부터 담도 침윤이 동반되어 황달이 주된 첫 증상으로 나타나는 황달형 간세포암종은 전자의 경우와 황달이 발생하는 기전이 다르고, 적절한 치료를 통해 좋은 예후를 기대해 볼 수 있기 때문에 전자와 반드시 감별이 필요하며 조기에 정확한 진단을 내

리는 것이 중요하다.

황달형 간세포암종의 경우 간기능이 좋고 수술의 적응증이 된다면 간절제술을 통해 간세포암종과 전이가 있는 담도를 근치적으로 절제하는 것이 이상적인 치료방법이라는 의견이 지배적이다.¹⁰ 하지만 불행하게도 담도 침윤이 있는 간세포암종은 담도 침윤이 없는 간세포암종에 비하여 수술 후 재발율이 높다고 알려져 있다.¹¹ 수술 후 재발은 주로 간내에 발생하며, 경피적 에탄올 주입술 (percutaneous ethanol injection therapy: PEI), 고주파 열치료 (radiofrequent ablation therapy: RFA), TACE, 복합항암약물치료 (combined chemotherapy), 반복적인 간절제술 등을 통해 치료를 시도해 볼 수 있으나 예후는 좋지 않다.¹²

본 증례의 환자는 처음 간세포암종이 진단되었을 당시 혈관 침윤 및 원격전이는 없었지만 비장비대가 있고 indocyanine green (ICGR15) 검사 결과가 25%로 증가해 있었으며 수술 후 잔존 간기능이 충분하지 못할 것으로 판단되어 진단 당시 근치적 절제술을 시행하지 못하였다. 일단 담즙 배액술 및 TACE를 시행하고 추후 간문맥 색전술 (portal vein embolization)을 시행하여 간좌엽 부피를 증가시켜 수술을 고려해 볼 계획이었으나, TACE 후 합병증으로 담즙종이 발생하였고 담즙종에 감염이 반복되어 담즙종에 대한 근치적 치료를 고려하고 있던 중 간좌엽의 부피가 1,274 cm³로 진단 당시보다 두 배로 증가하여 (잔존 간 용적 비율 59%) 수술을 진행하게 되었다.

간세포암종의 혈관 침윤은 암종의 크기에 관계없이 수술 후 재발과 생존율을 예측할 수 있는 독립적인 인자로 알려져 있으며, 간세포암종의 근치적 절제 후 발생하는 재발은 대부

분 혈관을 통해 간존간에 발생하는 것으로 알려져 있다.^{13,14} 간 외에 재발하는 경우는 전체 재발암의 14-26% 정도이며, 외장성(exophytic) 간세포암이 복강내로 파열되어 복강내에 착상(implantation) 되는 것이 주된 기전인 복강내 전이를 제외하고 대부분은 혈관 침윤을 통한 것으로 흔한 재발 장소는 폐, 림프절, 뼈, 부신이다.¹⁵ 본 증례의 경우 수술 전후에 간내 혈관 전이가 없었지만 간세포암종의 비전형적 재발 부위인 담도에서만 재발이 발견되었는데, 이는 우엽의 간내 담관을 침범한 간세포암종의 일부 분절이 괴사된 조직이나 혈괴와 함께 하부 담관으로 떨어져 나가 원위부 총담관에 착상되어 성장함으로써 종괴를 형성한 것으로 생각된다. 통상적으로 간세포암종 수술시 담도경(choledochoscope)으로 항상 전체 담관에 대한 탐색을 하지는 않지만 본 증례에서 이러한 과정이 있었다면 종양 색전증에 의한 담도의 종양 혈전을 미리 발견하고 추후 재발하는 것을 예방할 수 있었을 것으로 생각된다. 담도의 종양 혈전이 미세하여 담도경을 통해 육안으로 감별하기 어려운 경우도 있겠지만, 수술 후에 발견이 되더라도 본 증례와 같이 적극적인 치료로 좋은 치료 성적을 얻을 수 있다.

본 증례의 환자는 수술 및 적극적인 치료로 3년째 무병 생존하고 있지만, 황달형 간세포암종은 간경화증으로 인한 간기능 저하나 간문맥에 가까운 종양의 위치 때문에 수술이 어려운 경우가 많다.¹⁶ 이렇게 수술이 불가능한 경우는 수술적 치료를 하였을 때보다 예후가 좋지 않지만, 대체 치료로써 TACE, PEI, 항암약물치료, 방사선 치료 등을 고려해 볼 수 있고, 보존적으로 담즙 배액만 시행하는 경우에 비하여 이러한 치료들을 적극적으로 병행했을 때 생존

율이 더 높다고 알려져 있다.¹⁷⁻¹⁹ 수술이 불가능한 경우라도 환자의 전신 상태를 고려하여 적절한 치료방법을 선택하여 적극적으로 치료한다면 장기 생존을 기대할 수 있다.

일반적으로 황달형 간세포암종은 담도 침윤이 없는 경우에 비해 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있으나 저자들은 진단 당시 간기능 저하로 수술의 적응증이 되지 않았던 황달형 간세포암종을 담즙 배액술 및 TACE를 시행하고 추후 수술까지 시행하였으며, 수술 후 담도 종양 혈전에 의한 간의 담도 재발이 있었으나 토모테라피로 적극적으로 치료하여 완치된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
2. Kew MC, Paterson AC. Unusual clinical presentations of hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol* 1985;6:10-22.
3. Lin TY, Chen KM, Chen YR, Lin WS, Wang TH, Sung JL. Icteric type hepatoma. *Med Chir Dig* 1975;4:267-70.
4. Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, Shirai F, Takemoto N, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth: a clinicopathologic study of 24 cases. *Cancer* 1982;49:2144-7.
5. Peng SY, Wang JW, Liu YB, Cai XJ, Deng GL, Xu B, et al. Surgical intervention for obstructive jaundice due to biliary tumor thrombus in hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2004;28:43-6.
6. Lau WY, Leung KL, Leung TW, Ho S, Chan M, Liew CK, et al. Obstructive jaundice secondary to hepatocellular carcinoma. *Surg*

- Oncol 1995;4:303-8.
7. Wang HJ, Kim JH, Kim JH, Kim WH, Kim MW. Hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the bile duct. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2495-9.
 8. An JY, Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Kim YI, Chang WY. Hepatocellular carcinoma embolus to the distal common bile duct. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;8:50-3. Korean.
 9. Qin LX, Tang ZY. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:385-91.
 10. Qin LX, Ma ZC, Wu ZQ, Fan J, Zhou XD, Sun HC, et al. Diagnosis and surgical treatments of hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis in bile duct: experience of 34 patients. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1397-401.
 11. Satoh S, Ikai I, Honda G, Okabe H, Takeyama O, Yamamoto Y, et al. Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi. *Surgery* 2000;128:779-83.
 12. Esaki M, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T, Ojima H. Surgical results for hepatocellular carcinoma with bile duct invasion: a clinicopathologic comparison between macroscopic and microscopic tumor thrombus. *J Surg Oncol* 2005;90:226-32.
 13. Pandey D, Lee KH, Wai CT, Waghlikar G, Tan KC. Long term outcome and prognostic factors for large hepatocellular carcinoma (10 cm or more) after surgical resection. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2817-23.
 14. Shah SA, Wei AC, Cleary SP, Yang I, McGilvray ID, Gallinger S, et al. Prognosis and results after resection of very large (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007;11:589-95.
 15. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13:414-20.
 16. Chen MF. Icteric type hepatocellular carcinoma: clinical features, diagnosis and treatment. *Chang Gung Med J* 2002;25:496-501.
 17. Lau W, Leung K, Leung TW, Liew CT, Chan MS, Yu SC, et al. A logical approach to hepatocellular carcinoma presenting with jaundice. *Ann Surg* 1997;225:281-5.
 18. L uffer JM, Mai G, Berchtold D, Curti CG, Triller J, Baer HU. Multidisciplinary approach to palliation of obstructive jaundice caused by a central hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 1999;16:531-6.
 19. Ikenaga N, Chijiwa K, Otani K, Ohuchida J, Uchiyama S, Kondo K. Clinicopathologic characteristics of hepatocellular carcinoma with bile duct invasion. *J Gastrointest Surg* 2009;13:492-7.