

세침흡인 세포학적 검사로 진단한 간모세포종

아주대학교 의과대학 병리학교실, 소아과학교실*, 외과학교실**

임현이, 진윤미, 김문규*, 홍정**

= Abstract

Hepatoblastoma Diagnosed by Fine Needle Aspiration Cytology

Hyunee Yim, M.D., Yoon Mi Jin, M.D., Moon Kyu Kim, M.D.*,

and Jung Hong, M.D.**

Department of Pathology, Pediatrics*, and General Surgery**

Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Fine needle aspiration (FNA) of hepatic masses in children is a useful technique for making a diagnosis, especially in unresectable tumors. FNA under ultrasound guidance in an unresectable hepatoblastoma of a 6 month-old female was performed. The cytologic features of hepatoblastoma were characteristic displaying trabecular clusters or single cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio and usually round nuclei, which were fetal epithelial cells. Nests of embryonal cells which had more hyperchromatic and pleomorphic nuclei with occasional prominent nucleoli were also identified. In addition, eosinophilic osteoid material and extramedullary hematopoiesis were observed, which were very helpful in differentiating from the hepatocellular carcinoma. Preoperative chemotherapy made the tumor resectable and pathologic findings were obtained.

Key Words: Fine needle aspiration, hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma

서론

간모세포종 (hepatoblastoma)은 비교적 드문 간의 원발성 종양으로 주로 영아나 3세 이하의 어린이에서 발생하며 드물게 성인에서도 보고된 바 있다¹⁻⁴⁾. 간모세포종은 발생 연령 및 형태학적 소견상 간세포암종과 중복되는 점이 있어 이 두 종양간의 감별이 어려운 경우가 있다. 간모세포종에 관한 형태학적인 고찰은 주로 생검, 외과적 절제 또는 부검을 통한 조직학적 소견을 중심으로 이루어져 왔고, 세침흡인 세포학적 소견은 1986년 Bhatia가 1예를 보고한 이후⁵⁾ 현재까지 영어 문헌에 약 50예가 산발적으로 보고되었고⁶⁻¹⁵⁾ 국내에는 1990년 박 등이 보고한 2예가 있을 뿐이다¹⁶⁾. 최근 저자들은 생후 6개

월된 영아의 간 종괴에서 세침흡인 세포학적 검사를 시행하여 간모세포종을 진단하였고 수술전 항암 약물 치료로 종괴의 크기를 감소시킨 후 외과적 절제를 실시하여 좋은 경과를 얻은 증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

1. 임상적 소견

생후 6개월된 여아가 내원 4일 전부터 알게된 복부 종괴를 주소로 내원하였다. 환아는 약 4일 전 기침의 증상이 있어 개인 병원을 방문하였고 그 곳에서 우상복부에 치우친 큰 종괴가 있는 것이 발견되었다. 환아는 발열이나 구토는 없었고 진찰 소견상

피부와 결막이 창백하였고 경부 임파선은 축소되지 않았다. 복부 진찰 소견상 우상복부의 큰 종괴가 정중선을 넘어서 위치하였고 복부 피부의 표층 정맥이 충혈되어 있었다. 복부 전산화 단층 촬영 소견상 간 우엽을 모두 차지하며 간 좌엽까지 침범한 18×15 cm 크기의 종괴가 불분명한 경계를 보이며 관찰되었다. 종괴의 내부는 다양한 밀도의 과사 또는 석회화가 보였고 혈관조영제에 의해 조영 증강이 잘 되었다. 대동맥 주위로 다수의 림프절 증대가 관찰되었다. 혈액 검사상 헤모글로빈 5.8 g/dl, 헤마토크릿 18.3%, 백혈구 10,300/ μ l, 혈소판 582,000/ μ l 이었고 혈청 전해질 수치는 정상이었다. SGOT/SGPT는 150/27 IU/L 이었고 혈청 alpha-fetoprotein(AFP) 수치는 390,000 ng/ml로 증가되었다. 간 종괴에서 세침흡인 세포학적 검사를 실시하였다.

진단 후 환아는 항암제(Cisplatin 3mg/kg, 5-fluoracil 600 mg/m², vincristine 1.5 mg/m²)를 4차례 투여 받은 후 복부 전산화 단층 촬영 소견상 종괴의 크기가 12×10 cm로 줄어들었고 간 좌엽의 재생 소견이 있어 진단 5개월 후에 간 우엽 절제술을 실시하였다. 환아는 수술 후 2차례의 항암 화학요법을 시행하였으며 재발이나 전이의 소견을 보이지 않고 건강하게 지내고 있다.

2. 세포학적 소견

방사선과 의사가 초음파 유도하에 22 gauge 바늘을 이용하여 간 종괴에서 세침흡인 검사를 하였다. 흡인 물질을 직접 슬라이드에 도말하여 즉시 95% 알콜에 고정한 후 Papanicolaou 및 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다. 세침흡인의 도말 소견상 세포밀도가 매우 높았으며 난원형 또는 타원형의 세포들이 다양한 크기의 소주형(trabecular) 군집을 이루고 있었으며 세포질이 없어진 종양세포의 나핵이 배경에 다수 흩어져 있었다(Fig.1). 소주형 군집은 비교적 느슨한 배열이나 단층으로 도말되었는데 약 3-4층 또는 그 이상의 층의 세포들로 구성되었고 세포 군집의 가장자리에 방추형의 혈관내피세포로 피복된 소견도 드물게 관찰되었다. 이들 종양세포들이 선방형 배열 또는 rosette 유사 배열을 이루는 곳도 관찰되었다. 이 종양세포들은 비교적 난원형의 균일한 모양과 섬세한 과립형의 핵질을 보였으며 핵의

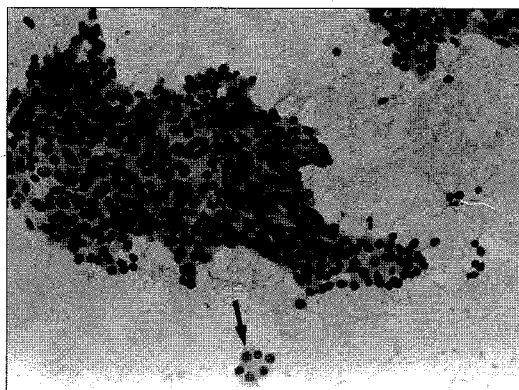


Fig.1. Trabecular clusters of ovoid cells with high N/C ratio. A few scattered bare nuclei and acinar arrangement (arrow) are also found (H&E, ×100).

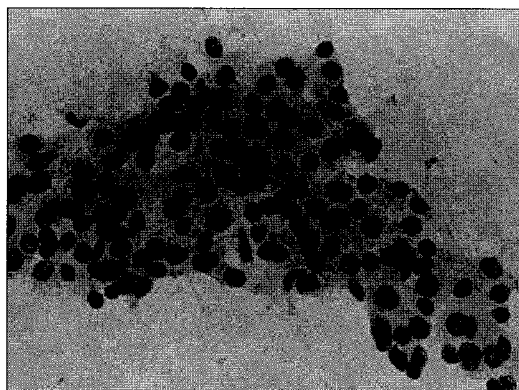


Fig.2. Higher magnification of fetal epithelial cells: Nuclei are uniformly round with finely granular chromatin lacking nuclear pleomorphism and prominent nucleoli. Cytoplasmic borders are imperceptible (H&E, ×400).

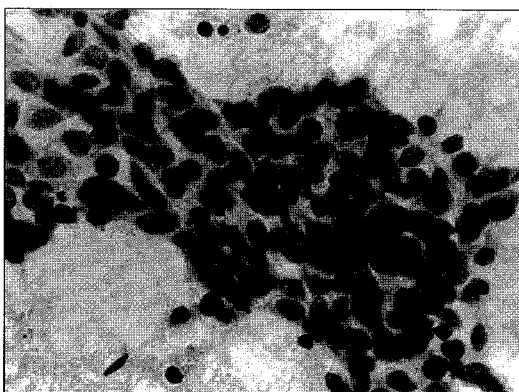


Fig.3. Higher magnification of embryonal epithelial cells: More increased N/C ratio and hyperchromatic nuclei are seen. There are moderate nuclear pleomorphism and occasionally prominent nucleoli. Extramedullary hemopoiesis is also seen (H&E, ×400).

다형성이나 뚜렷한 핵소체는 잘 관찰되지 않았다 (Fig.2). 도말 슬라이드의 다른 부위에서는 종양 세포들이 좀 더 밀집된 군집으로 나타났는데 이들 종양 세포들은 핵/세포질의 비율이 더 컸으며 핵은 난원형이고 주변의 세포들보다 좀 더 과염색성을 보이며 가끔 한 개의 뚜렷한 핵소체를 보이는 세포들도 있었다(Fig.3). 경도의 세포의 다형성이 보였으며 종양 거대 세포는 관찰되지 않았고 유사분열은 매우 드물게 나타났다. 위의 두 가지 세포들의 세포질은 얼은 호산성으로 세포의 경계는 분명하지 않았다. 방추형의 간엽세포는 보이지 않았고 세포질내 호산성 구형체나 핵내 세포질 봉입도 관찰되지 않았다. 종양세포의 세포질의 지방 과립 또는 담즙은 보이지 않았다. 유골(osteoid)로 생각되는 호산성의 무정형 물질이 세포군집의 가장자리에서 관찰되었고 (Fig.4) 골수의 조혈도 관찰되었다.

3. 육안적 소견

절제된 간 우엽은 무게가 363 gm, 크기가 12×10×7 cm이었고 단단한 종괴가 촉진되었으며 Glisson 피막은 매끈하였다. 절단면상 종괴는 약 12×7 cm의 크기로 비교적 경계가 명확하였으며 종괴의 대부분은 회백색의 골과 비슷한 단단한 경도의 물질로 구성되었고 그 사이에 적갈색의 연한 조직이 피사를 동반하며 다발성으로 산재해 있었다(Fig.5). 종괴의 간 실질은 간경변의 소견을 보이지 않았다.

4. 조직학적 소견

종괴는 주로 비교적 얇은 두께의 소주를 형성하는 작은 상피 세포들로 구성되어 있었으며 이들중 일부는 핵이 둥글고 세포질은 호산성으로 비교적 풍부한 태아형(fetal) 세포들이고, 일부는 과염기성의 핵을 가지고 있으며 핵/세포질의 비율이 높은 배아형(embryonal) 세포들로서 이들 세포집단이 대비되어 특징적인 명세포와 암세포가 나타나는 소견(light and dark cell pattern)을 보였다(Fig.6). 상피세포의 군집사이에 많은 양의 호산성 유골들이 흩어져 분포하고 있었으며, 종양의 일부에서는 대부분이 유골로만 구성되며 상피세포가 거의 관찰되지 않는 곳이 있었다. 유골 및 상피세포의 군집사이에 비교적 점액성의 간질이 위치하고 있었으며 국소적으로 괴사나 출혈이 보였다. 또한 상피세포들과

함께 골수의 조혈도 관찰되었다.

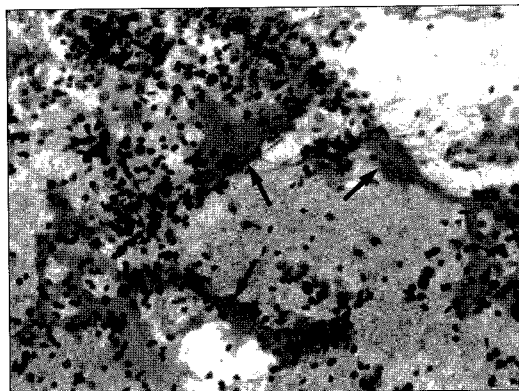


Fig.4. Eosinophilic osteoid material (arrows)(H&E, ×100).

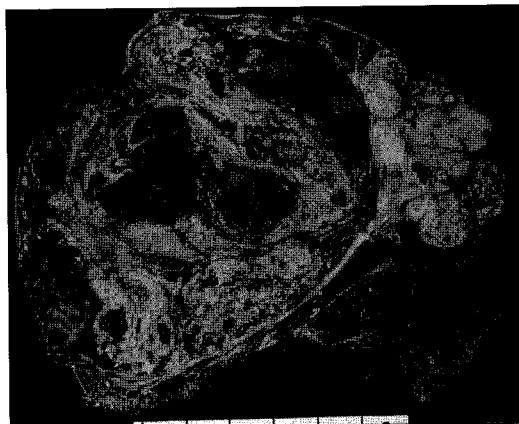


Fig.5. Gross finding of resected tumor after chemotherapy: A well demarcated mass predominantly composed of whitish gray hard osteoid material with scattered islands of red brown soft friable tissue with necrosis.

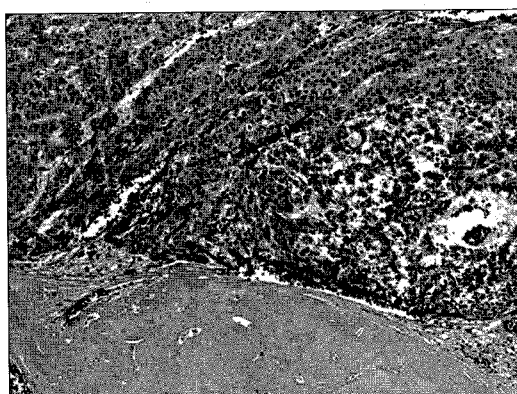


Fig.6. Histologic section of tumor shows trabecular arrangement of epithelial cells with large island of osteoid (H&E, ×100).

고찰

영상촬영에 의한 진단 기술과 수술전 항암제 투약치료가 발달하고 간 이식수술이 가능하게 되는 등 소아 간 종양의 진단 및 치료가 발전해옴에 따라 세포병리 의사가 비교적 덜 침습적인 방법인 세포학적 검사로 소아의 간 종양을 수술 전에 진단해야 할 경우가 많아지고 있다. 수술 전에 정확한 진단을 내리고 그에 따른 항암제를 투여함으로써 종양의 크기를 줄인 후 외과적 절제를 실시하여 좋은 결과를 얻을 수 있다. 세침흡인 세포학적 검사는 복부의 여러 가지 양성 및 악성 종양의 진단에 유용한 검사법으로서 진단이 신속하며 환자가 입원하지 않고도 간단하게 할 수 있어 마취, 입원등으로 인한 비용을 절감할 수 있고 외상이 적어 환자의 부담을 줄일 수 있는 장점이 있다⁵⁾.

소아 연령군의 원발성 악성 간종양은 소아 복부 종양의 약 5%에서 20%를 차지하며⁶⁾ 주로 간세포암종, 간모세포종이 많고 드물게 과오종, 횡문근육종 등이 있다⁷⁾. 간모세포종은 소아의 원발성 악성 간종양의 약 50-62%를 차지하고 본 증례에서 나타난 증상인 상복부 종괴 외에 성장 장애, 체중 감소 등으로 발현하기도 하며 특징적으로 혈청 AFP 수치가 증가한다. 간모세포종은 간세포암종과 발생 연령 및 형태학적 소견이 중복되는 점이 있어 이 두 종양의 감별 진단이 어려운 경우가 있다. 간세포암종이 간염, 간경화, 축적병 (storage disease) 등의 간질환을 동반하여 발생하며 예후가 나쁜 반면, 간모세포종은 대부분 정상 간에서 발생하고 간세포암종보다 예후가 좋아서 조기에 발견하여 수술치료를 하면 약 60%의 완치율을 보인다고 보고되었다⁸⁾. 따라서 덜 침습적이고 경제적인 세침흡인 세포학적 검사방법으로 수술 전에 간모세포종을 확진하는 것은 매우 중요하다고 할 수 있겠다.

본 증례의 세포학적 소견은 문헌에 기술된 바대로 매우 특징적이어서 환자의 나이, X선 촬영 소견, 혈청 AFP의 증가 등의 소견을 참조하지 않더라도 간모세포종으로 진단할 수 있었다. 본 증례는 세포학적 소견상 상피 세포와 유골 성분을 포함한 소수의 간질 성분이 관찰되는 혼합형 간모세포종으로서 문헌에 보고된 간모세포종의 세포학적 소견과 일치

하는 점이 많았다. 특히 간세포암종과의 감별점으로 기술된 유골 성분, 골수의 조혈등이 쉽게 관찰되어 진단에 도움을 주었다. 그러나 Bhatia와 Mehrotra의 보고¹⁰⁾에 기술된 담즙이나 지방 공포는 발견되지 않는다.

간모세포종은 조직학적 구성에 따라 상피형 (epithelial), 혼합형 (mixed epithelial and mesenchymal), 역형성 (anaplastic), 거대소주형 (macrotrabecular)의 아형으로 분류한다¹⁸⁾. Perez등은 간모세포종 6예의 세포학적 소견을 기술하면서 각각의 아형에 따른 세포학적 차이점들을 기술하였다¹⁵⁾. 그러나 그 밖의 보고들에서는 혼합형이 아닌 경우에는 그 아형까지 세포학적 소견만으로 진단하는 것은 어렵다고 보았다. 저자들의 증례는 조직학적 소견에서 상피 성분으로 배아형 (embryonal)과 태아형 (fetal) 세포들이 모두 나타났는데 이들이 세포학적 소견상 어느정도 구별되는 특징을 보였다. Perez 등에 의하면 배아형 상피세포들이 태아형 상피세포들보다 3차원의 군집으로 더 잘 나타나고 핵/세포질 비율이 크며 핵소체가 더 뚜렷하며 다형성이나 유사분열이 나타날 수 있고 골수와 조혈은 잘 관찰되지 않는다고 한다. 태아형 상피세포들은 주로 단층의 느슨한 군집이 더 많이 나타나며 날개로 흩어진 세포들도 더 많고 핵/세포질 비율이 좀 더 작으며 핵소체가 덜 뚜렷하고 세포들의 다형성이 없고 골수의 조혈이 잘 나타난다고 한다¹⁵⁾.

간모세포종의 치료는 적절한 항암제 투여/방사선 치료 후 외과적 절제이다. 예후 불량인자로는 발생 연령이 1세 이하인 경우, 종양의 크기가 큰 경우, 주요 장기를 침범한 경우 등이 거론되었으며 간모세포종의 완전 절제 여부가 예후에 있어서 가장 중요한 인자라고 한다. 종양의 크기나 조직학적 유형은 예후와 무관하다고 하기도 하나, 저자에 따라서는 조직학적 유형에 따라 예후가 다르다고 보고하였다¹⁹⁾. 조직학적으로 태아형 상피형이 예후가 좋고 역형성인 경우 임상 경과가 치명적이며 거대 소주형인 경우 항암치료가 잘 반응하지 않는다고 한다. 본 증례에서 관찰된 것처럼 절제한 종양에서 유골 (osteoid)이 광범위하게 나타난 것은 수술전 치료받은 경우에 나타나는 뚜렷한 변화라고 문헌에 기술된 바 있다²⁰⁾.

결론

간모세포종은 소아의 간에 발생하는 드문 종양으로 세침흡인 세포학적 검사로 진단할 수 있다. 이 종양에 대한 세포학적 소견에 대한 보고가 흔하지 않아 저자들이 경험한 1예의 세포학적 소견을 외과적 절제 후의 조직학적 소견과 함께 보고하였다. 보다 비침습적인 세포학적 검사에 의한 진단과 이에 따른 수술전 항암제 투여 및 외과적 완전 절제로 간모세포종에 대한 좋은 임상적 경과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- Ishak KG, Glunz PR. Hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in infancy and childhood: Report of 47 cases. *Cancer* 1967; 20: 396-422.
- Exelby PR, Filler RM, Grossfeld JL. Liver tumors in children with particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *J Pediatr Surg* 1975; 10: 329-337.
- Schmidt D, Harms D, Lang W. Primary malignant hepatic tumors in childhood. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1985; 407: 387-405.
- Abenoza P, Manivel JC, Wick MR, Hagen K, Dehner LP. Hepatoblastoma: An immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1987; 18: 1025-1035.
- Bhatia A, Mehrotra P. Fine needle aspiration cytology in a case of hepatoblastoma. *Acta Cytol* 1986; 30: 439-441.
- Suen KS. Diagnosis of primary hepatic neoplasms by fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1986; 2: 99-109.
- Dekmezian R, Sneige N, Popok S, Ordonez NG. Fine-needle aspiration cytology of pediatric patients with primary hepatic tumors: A comparative study of two hepatoblastoma and a liver-cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1988; 4: 162-168.
- Rajwanshi A, Rao KLN, Marwaha RK, Nijhawan VS, Gupta SK. Role of fine needle aspiration cytology in childhood malignancies. *Diagn Cytopathol* 1989; 5: 378-382.
- Wakely PE, Silverman JF, Geisinger KR, Frable WJ. Fine needle aspiration biopsy cytology of hepatoblastoma. *Mod Pathol* 1990; 3: 688-693.
- Layfield LJ, Glasgow B, Ostrzega N, Reynolds PC. Fine needle aspiration cytology and the diagnosis of neoplasms in the pediatric age group. *Diagn Cytopathol* 1991; 7: 451-461.
- Obeis VJ, Phillips JI. Fine needle aspiration of pediatric abdominal masses: Cytologic and electron microscopic diagnosis. *Acta Cytol* 1991; 35: 165-170.
- Das KD, Pant MS, Rath B, Parkash S, James T, Sodhani P. Fine-needle aspiration diagnosis of intra-thoracic and intra-abdominal lesions: Review of experience in the pediatric age group. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 383-393.
- Kaw YI, Hansen K. Fine needle aspiration cytology of undifferentiated small cell ("anaplastic") hepatoblastoma: A case report. *Acta Cytol* 1993; 37: 216-220.
- Us-Krasovec M, Pohar-Marinsek Z, Golouh R, Jereb B, Ferlan-Marolt V, Cerar A. Hepatoblastoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1996; 40: 450-456.
- Perez JS, Perez-Guillermo M, Bernal AB, Mercader JM. Hepatoblastoma. An attempt to apply histologic classification to aspirates obtained by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1994; 38: 175-182.
- 박영년, 이광길, 박찬일. 간아세포종의 세침흡인 세포학적 소견. -2예 증례보고-. *대한세포병리학회지* 1990; 1: 98-102.
- Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors in childhood. In: Bennington JL, ed. *Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents*. Philadelphia, WB Saunders, 1986:

- 333-372.
18. Dehner LP, Manivel JC. Hepatoblastoma. An analysis of the relationship between morphologic subtypes and prognosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; 10: 301-307.
19. Gonzalez-Crussi F, Upton JP, Maurer HS. Hepatoblastoma. Attempt at characterization of histologic subtypes. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 599-612.
20. Saxena R, Leake JL, Shafford EA. Chemotherapy effects on hepatoblastoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1266-1271.