

이번 호의 간 병리(35)

## 간의 원발성 상피모양 혈관내피종

아주대학교 의과대학 병리학교실

김 영 배

### Abstract

#### Epithelioid hemangioendothelioma of the liver

Young-Bae Kim, M.D.

Department of Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

#### 서 론

상피모양 혈관내피종(epithelioid hemangioendothelioma)은 1982년 Weiss와 Enzinger가 처음 기술한 종양으로 혈관에서 발생하며 원인은 잘 알려져 있지 않은 드문 종양이다.<sup>1</sup> 간에 발생하는 경우는 지금까지 약 200에 보고되어 있는데,<sup>2-5</sup> 천천히 성장하는 저등급의 악성 종양으로 알려져 있지만 다발성으로 발생하는 경향이 있으며 다른 장기로 전이를 초래할 수 있고 심한 경우 간부전이나 간 파열을 초래할 수도 있다.<sup>2,5</sup> 다발성으로 발생하는 경우에는 외과적 절제가 어려울 뿐만 아니라 방사선 또는 화학요법 등의 치료에도 반응을 하지 않는 경우도 많고, 또 치료에 관계없이 종양 자체의 성장도 다양해서 예후를 예측하기 어려운 경우가 많다.<sup>2,5,6</sup> 조직 소견상 종양세포가 혈관내피세포와 가지돌기세망세포(dendrite cell)로 구성되어 있어 간에 발생한 혈관육종, 심한 섬유화 내 샘구조를

형성하는 담관세포암종이나 전이암종과 감별이 어려울 때도 있다. 특히 간생검 조직과 같이 조직의 크기가 작은 경우에 각별히 조심해야 한다.<sup>2,5,7,8</sup> 간의 원발성 상피모양 혈관내피종의 가장 흔한 전이 부위는 폐이지만, 폐, 연부조직 및 골조직 등에서 원발성으로 발생할 수도 있다.<sup>5,9-11</sup> 이번 호에서는 최근에 경험한 다발성의 간의 원발성 상피모양 혈관내피종이 폐와 림프절로 전이된 사례를 문헌 고찰과 함께 토의하고자 한다.

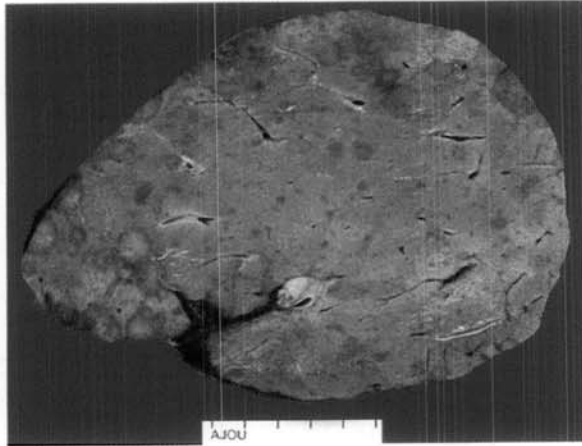
#### 사 례

##### 1. 임상 소견

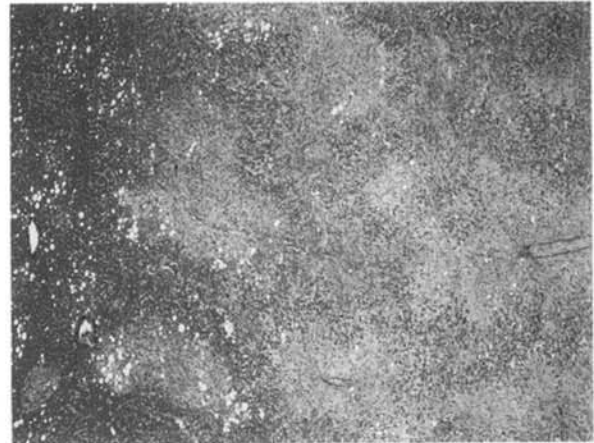
26세 남자 환자가 급성 위장염으로 개인병원에 내원하여 시행한 초음파검사상 간에 종괴가 발견되어 본원에 내원하였다. 환자는 평소 한 달에 1회 소주 3병의 음주력이 있으나 농약이나 중금속에 노출된 적은 없었으며, 과거력상 특별한 질병을 앓

**Key words:** Hemangioendothelioma, Epithelioid; Liver; Clinicopathologic finding

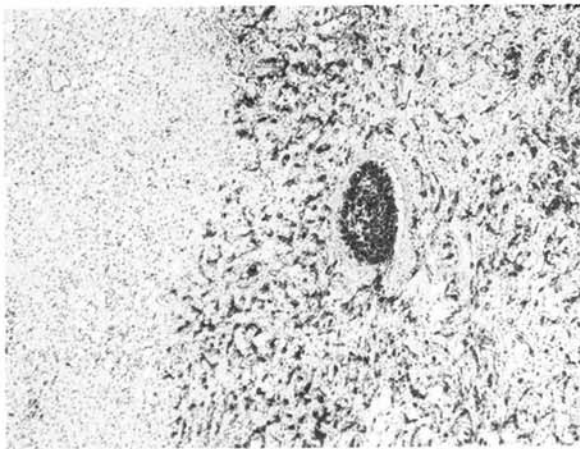
◇ Corresponding author: Young-Bae Kim, E-mail: ybkim@ajou.ac.kr; Phone: 031) 219-5936; Fax: 031) 219-5934  
주소: 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5 아주대학교 의과대학 병리학교실 (우)442-721



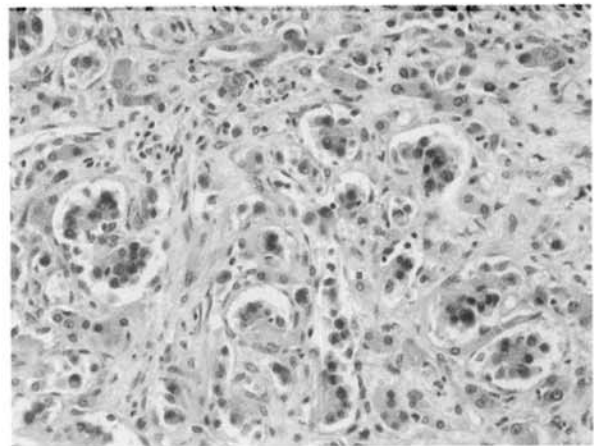
**Figure 1.** Cut surface of the explanted liver. Diffusely scattered multiple, grayish white, solid nodules with rubbery consistency are noted.



**Figure 2.** Low power view of the mass. Extensive infiltration of tumor cells with diffuse fibrosis and destruction of liver plates is seen (Masson trichrome,  $\times 40$ ).



**Figure 3.** Immunohistochemistry of the mass. It highlights diffuse infiltrative growth of tumor cells along with vascular lumens of portal veins, hepatic arteries and sinusoids (Immunostaining for CD34,  $\times 100$ ).



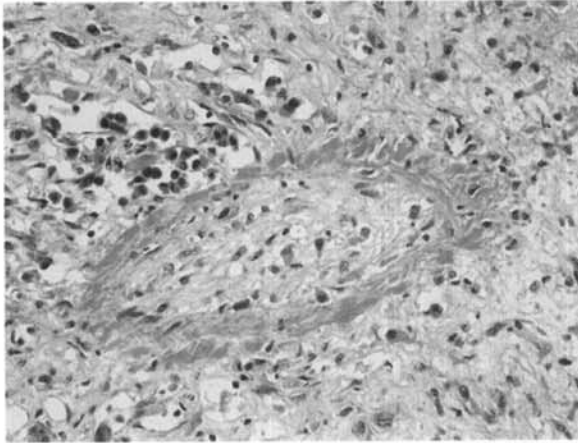
**Figure 4.** Microscopic finding of the mass. Polypoid growth of polymorphic epithelioid tumor cells with prominent nuclei is noted in dilated vascular lumens (H-E,  $\times 400$ ).

은 적도 없었다. 검사 소견상 혈청 alkaline phosphatase가 159 U/L로 증가된 것 이외는 특별한 소견은 없었으며, 혈청 바이러스표지자검사에서 B형 간염바이러스 표면항원 및 C형간염바이러스에 대한 항체는 음성, 알파태아단백 0.61 ng/mL, carcinoembryonic antigen 1.1 ng/mL, CA19-9 7.6 U/mL로 정상이었다. 영상 소견상 간 전체에 걸쳐 다양한 크기의 다수의 종양이 관찰되어 조직생검을 시행하여 상피모양 혈관내피종으로 진단받았다. 2개월 후 시행한 흉부전산화단층촬영 소견에서 다수의 작은 결절들이 좌우 폐에서 관찰되었으나

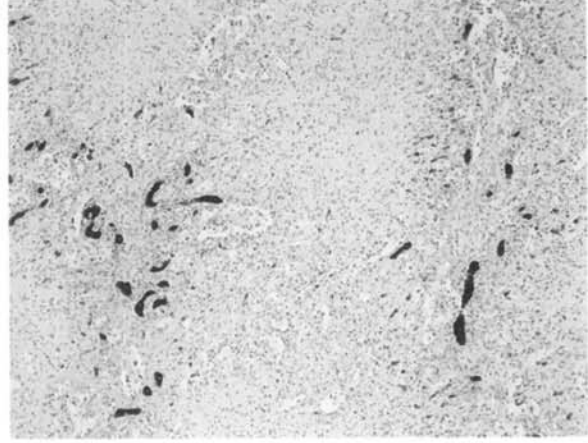
예후의 다양성을 고려하여 간이식을 시행하였다.

## 2. 병리 소견

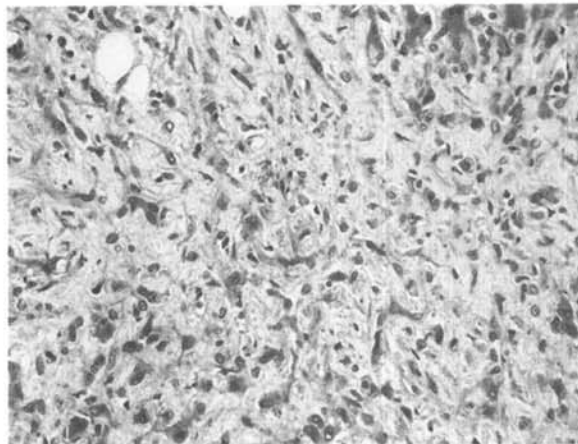
**육안 소견:** 간 전엽 특히 변연부에 장경 2 mm에서 2.5 cm까지 다양한 크기를 가진 다수의 회백색 또는 적갈색의 종양들이 관찰되었다. 이들은 불규칙하고 불분명한 경계를 가지며 종양 주위 실질을 따라 울혈 소견이 있었다. 종양은 대부분 충실성 소견과 불규칙한 섬유화를 보였으며 괴사나 출혈은 관찰되지 않았고, 주위 간에 만성 간염이나 섬유화 소견도 관찰되지 않았다(그림 1).



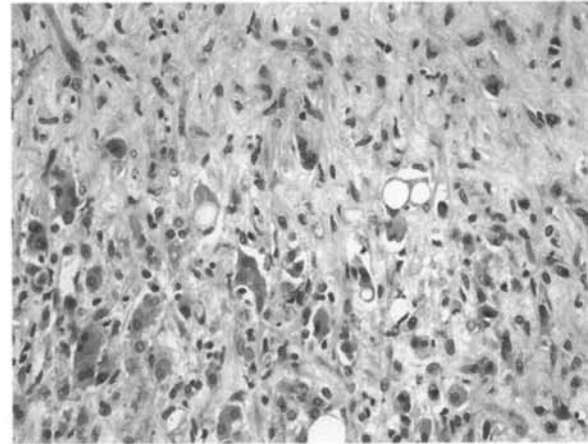
**Figure 5.** Microscopic finding of the liver. The vascular lumen of the central vein is obliterated by infiltration of tumor cells (H-E,  $\times 200$ ).



**Figure 6.** Microscopic finding of the liver mass. The hepatic lobules are destroyed by infiltration of tumor cells but portal areas are relatively well preserved (Immunostaining for cytokeratin 7,  $\times 100$ ).



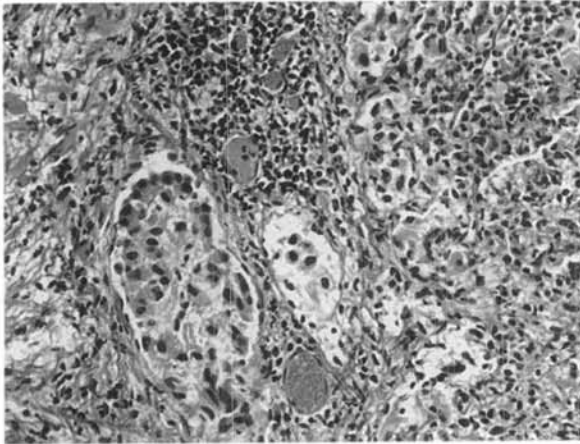
**Figure 7.** High power view of the mass. Dendritic tumor cells with interconnected cytoplasmic process are present in the loose stroma (Masson trichrome,  $\times 400$ ).



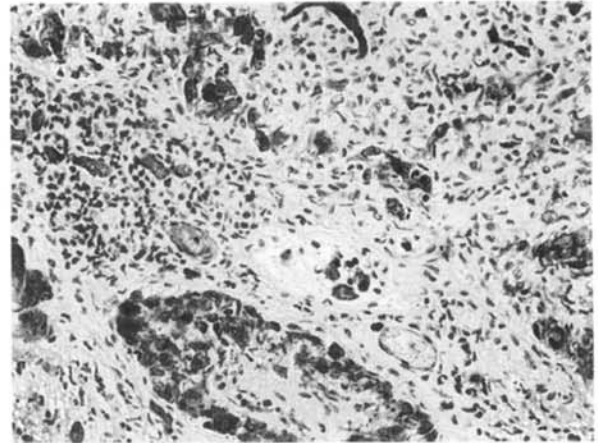
**Figure 8.** High power view of the mass. Infiltration of intermediate tumor cells with intracytoplasmic vascular lumina disrupting liver cell plate is found (H-E,  $\times 400$ ).

**현미경 소견:** 경계가 불분명하고 다양한 섬유화를 동반하면서 주위 간조직으로 광범위하게 침습하는 다수의 종양을 확인할 수 있었다. 이들 종양 세포들은 동모양혈관, 중심정맥, 문맥가지(branch of portal vein) 등을 따라 성장하는 양상을 보였다(그림 2,3). 일부에서 종양세포는 혈관 내로 성장하여 폴립모양이나 신장의 사구체와 유사한 형태를 보이며(그림 4), 중심정맥이 섬유화 조직이나 기질화된 혈전으로 폐쇄된 소견도 보였다(그림 5). 종양 내 간실질은 종양의 성장으로 위축되어 코드모양을 보였으나 문맥역부위는 유지되어 있었다(그

림 6). 종양세포는 크게 두 가지로서 주로 둥글고 풍부한 호산성의 세포질과 호염기성의 핵을 가진 상피모양 세포와 별모양으로 서로 연결되는 다수의 세포질 돌기를 가진 가지돌기세망세포(그림 4,7)로 구성되어 있었다. 이들 세포들은 CD34에 대한 면역조직화학염색상 강한 양성 반응을 보였다. 또 세포질 내에 혈관 내강을 갖는 가락지모양(signet ring)의 상피모양 세포와 가지돌기세망세포의 중간단계의 모양을 지닌 종양세포도 관찰되었으며(그림 8), 이들 세포는 diastase-PAS염색에서 음성 반응을 보였다. 간 주위 조직에 존재하는 림프



**Figure 9.** Microscopic finding of the lymph node. Metastatic tumor cells of epithelioid hemangioendothelioma mimicks metastatic adenocarcinoma (H-E, ×400).



**Figure 10.** Immunohistochemistry of the lymph node. Metastatic epithelioid hemangioendothelioma demonstrates positive cytoplasmic expression (Immunostaining for CD34, ×400).

질의 피막하 조직에는 섬유화를 동반하는 전이병소가 관찰되었는데 샘암종과 유사한 모양을 보였으나(그림 9), 면역조직화학염색에서 종양세포는 CD34와 CD31에 강한 양성 반응을 보였으며(그림 10), cytokeratin 7과 20에 음성 반응을 보였다.

### 고 찰

간의 원발성 상피모양 혈관내피종은 남녀 발생 비율이 1:1.6으로 여성에서 많이 발생하며, 연령은 12세에서 86세(평균연령: 47세)까지 광범위한 연령대에서 발생하나 주로 30~40대 성인에서 많이 발생한다.<sup>2,5</sup> 원인은 확실히 알려진 것은 없으나 가임기 여성에서 많이 발생하는 경향이 있어 피임제 또는 호르몬제 치료 등과 관련이 있을 것이라고 추측하기도 한다.<sup>2,12</sup> 그 외에도 이들 환자들은 vinyl chloride나 기타 화학물질에 노출된 경력이 있거나,<sup>5,6,9</sup> 간 외상, 바이러스간염, 지방간 등을 동반하는 경우가 있지만 종양과의 인과관계가 확실하지 않다.<sup>13,14</sup> 병인기전 역시 확실하지 않지만 조직 소견에서 종양세포가 혈관내피세포와 가지돌기세망세포로 구성되어 있어 이들 세포로 분화가 가능한 원시세망내피세포(primitive reticuloendothelial cell)에서 기원한 종양으로 생각하고 있다.<sup>2,5</sup>

임상 소견은 다양하여 이번 증례처럼 우연히 발견되는 경우가 가장 많고, 그 외 상복부 복통, 체중 감소, 오심 및 구토, 식욕부진, 피곤함, 발열 등 비특이 증상을 보이며 황달, 간비대, 종괴 촉진, 복수, 간부전, 문맥고혈압 등이 관찰되기도 한다.<sup>2,5</sup> 검사 소견은 약 50%의 환자에서 혈청 빌리루빈, alkaline phosphatase, aminotransferases 등의 증가가 관찰되지만 특이 소견은 없다.<sup>2,5,6</sup>

육안 소견상 종양의 간 전체에 걸쳐 특히 변연부에 경계가 불분명하고 수 mm부터 수 cm까지 다양한 크기를 가지며 다발성으로 발생하는 경향이 있다. 또 다양한 정도의 섬유화와 석회화를 초래하므로 그 정도에 따라 회백색의 충실한 소견을 보이고, 견고하여 절단시 서걱거리는 느낌(gritty sensation)이 있지만 광범위한 괴사나 출혈 소견은 관찰하기 어렵다.<sup>2,5</sup> 조직 소견은 본 사례와 같이 종양세포가 세 가지 형태를 가지는데, 둥글고 풍부한 호산성의 세포질과 호염기성의 핵을 가진 상피모양 세포, 길고 성상 또는 방추형의 가지돌기세망세포와 그 중간 형태를 보이는 세포로 구성되어 있다. 이 세포들은 주로 동모양혈관, 중심정맥, 간동맥, 간문맥 등 혈관을 따라 섬유화를 동반하면서 주위 간조직으로 침윤성 성장 양상을 보이며 침윤된 혈관의 폐쇄를 초래한다. 또 그 사이에 위치한

간실질의 위축을 초래하나 간문맥역부위의 위치는 유지되며, 다양한 정도의 섬유화와 국소적인 칼슘 침착을 초래한다.<sup>25</sup> 조직학적으로 종양의 나쁜 예후를 시사하는 소견으로는 높은 세포밀도, 괴사 소견 등이 알려져 있으나 핵의 비정형성, 유사분열 수의 증가, 높은 증식지수, 종양의 크기, 피막침윤 등과는 통계적 관련성이 없다고 보고되어 있다.<sup>2</sup> 조직학적으로 감별해야 하는 질환은 혈관육종, 담관세포암종, 인환세포암종을 포함한 전이 샘암종, 섬유층관 간세포암종, 각종 육종 등이 있다.<sup>25</sup> 혈관육종은 혈관에서 기원한 예후가 매우 불량한 악성 종양으로 혈관을 따라 침윤성으로 성장하지만 대부분 조직반응이 미약하여 종양 조직 내 심한 출혈 소견을 보이며 섬유화나 석회화가 동반되지 않는다. 조직학적으로도 간실질의 구조를 파괴하고 정상 문맥역의 분포도 파괴된다. 또 샘구조, 가락지 모양의 종양세포를 만들거나 섬유화를 초래할 수 있는 담관세포암종과 전이암종이 상피모양 혈관내피세포종과 유사하나 특징적인 가지돌기세망세포가 관찰되지 않고 면역조직화학염색 소견상 cyto-keratin에서 양성 반응, 혈관내피세포표지자인 CD34, CD31에서 음성 반응을 보이므로 감별이 가능하다.<sup>1,25,7,8,15</sup> 그 외에도 임상적으로 Budd-Chiari증후군을 초래하고 조직학적으로 중심정맥의 폐쇄와 섬유화를 초래할 수 있는 심한 정맥폐쇄질환(veno-occlusive disease)도 감별해야 하는데 이들 질환에서는 침윤성 성장을 하며 면역조직화학염색상 CD34 또는 CD31에 양성 반응을 보이는 종양세포가 관찰되지 않는 점 등을 들어 감별할 수 있다.<sup>16</sup>

예후는 약 27%에서 폐, 복강 내 림프절, 비장과 골조직, 대망과 장간막, 복막, 흉막 등으로 전이한다고 알려져 있지만,<sup>17</sup> 전이가 있다고 해서 반드시 예후가 불량하거나 수술적 치료가 불가능한 것은 아니라고 보고되어 있다.<sup>5,17,18</sup> 그러므로 국소 병변일 경우 외과적 절제가 가장 좋은 치료방법이지만, 다발성으로 발생하여 부분 절제가 어렵거나 간부전이 발생하는 경우 간이식술을 시행하는 것이 좋고, 화학요법이나 방사선치료에는 반응이 좋지 않다고 보고되어 있다.<sup>25,17,19</sup> 이런 점을 고려하여 분

사례에서는 전이가 있음에도 불구하고 간이식을 시행하였다. 보고된 생존기간은 4개월에서 28년으로 매우 다양하며 치료 유무와 관계없이 5년 생존율이 43~55%로 약 5.5개월인 혈관육종에 비해 예후가 좋다.<sup>25</sup>

**색인단어:** 상피모양 혈관내피종, 간, 임상병리 소견

### 참고문헌

- Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for carcinoma. *Cancer* 1982;50:970-981.
- Makhlouf HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer* 1999;85:562-582.
- Demetris AJ, Minervini M, Raikow RB, Lee RG. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: biological questions based on pattern of recurrence in an allograft and tumor immunophenotype. *Am J Surg Pathol* 1997;21:263-270.
- Dietze O, Davies SE, Williams R, Portmann B. Malignant epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathological and histochemical study of 12 cases. *Histopathology* 1989;15:225-237.
- Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, Rabin L, Stromeyer FW. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol* 1984;15:839-852.
- Gelin M, Van de Stadt J, Rickaert F, De Prez C, Levarlet M, Adler M, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver following contact with vinyl chloride: recurrence after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1989;8:99-106.
- Gary MH, Rosenberg AE, Dickersin GR, Bhan AK. Cytokeratin expression in epithelioid vascular neoplasms. *Hum Pathol* 1990;21:212-217.
- van Haelst UJ, Pruszczynski M, ten Cate LN, Mravunac M. Ultrastructural and immunohistochemical study of epithelioid hemangioendothelioma of bone: coexpression of epithelial and endothelial markers. *Ultrastruct Pathol* 1990; 14:141-149.
- Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, Friedman PJ, Miyai K, Myer W, et al. Intravascular bronchiolar and alveolar tumor of the lung (IVBAT): an analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer* 1983;51: 452-464.
- Ellis GL, Kratochvil FJ 3rd. Epithelioid hemangioendothelioma of the head and neck: a clinicopathologic report of twelve cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61: 61-68.
- Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975;78:6-7.
- Dean PJ, Haggitt RC, O'Hara CJ. Malignant epithelioid

- hemangioendothelioma of the liver in young women. Relationship to oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol* 1985;9:695-704.
13. Furuta K, Sodeyama T, Usuda S, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Furuta S, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver diagnosed by liver biopsy under laparoscopy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:797-800.
  14. Lauffer JM, Zimmermann A, Krahenbuhl L, Triller J, Baer H. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. A rare hepatic tumor. *Cancer* 1996;78:2318-2327.
  15. Fukayama M, Nihei Z, Takizawa T, Kawaguchi K, Harada H, Koike M. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver, spreading through the hepatic veins. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984;404:275-287.
  16. Eckstein RP, Ravich RB. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Report of two cases histologically mimicking veno-occlusive disease. *Pathology* 1986;18:459-462.
  17. Marino IR, Todo S, Tzakis AG, Klintmalm G, Kelleher M, Iwatsuki S, et al. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer* 1988;62:2079-2084.
  18. Scoazec JY, Lamy P, Degott C, Reynes M, Feldmann G, Bismuth H, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Diagnostic features and role of liver transplantation. *Gastroenterology* 1988;94:1447-1453.
  19. Madariaga JR, Marino IR, Karavias DD, Nalesnik MA, Doyle HR, Iwatsuki S, et al. Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol* 1995;2:483-487.