

이번 호의 간 병리(38)

간의 원발성 혈관육종

아주대학교 의과대학 병리학교실

석재연 · 김영배

Primary angiosarcoma of the liver

Jae Yeon Seok, M.D., Young-Bae Kim, M.D.

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

서 론

간에 발생하는 원발성 혈관육종(angiosarcoma)은 드문 종양이나 간에서 발생하는 육종 중에서는 가장 흔한 종양으로 원발성 간종양의 1.8%에 해당하며 해마다 전세계적으로 200에 이상 보고되고 있다.^{1,2} 이 종양은 혈관내피세포에서 기원한 드문 악성 종양으로 발생 원인은 thorotrast, polyvinyl chloride나 비소 화합물 등 공장에서 배출되는 중금속에 의한 노출 등 환경적인 요인이 알려져 있으나 원인을 모르는 경우도 많다.^{3,4} 50세에서 60세에 해당하는 남성에서 호발하는 이유도 환경적인 요인과 관련이 많다고 생각되지만 젊은 사람에서도 발생할 수 있다.^{5,6} 임상적으로 간질환을 의심할 만한 소견은 있으나 이 질환에 특징적인 증상이나 검사 소견은 없으며, 영상 소견상 혈관이 풍부한 양상을 보이거나 괴사와 출혈의 정도에 따라 다양한 소견을 보일 수 있다.^{6,7} 육안적으로 경계가 불분명한 다수의 고형성 종괴로 성장 양식과 출혈의 동반 양

상에 따라 다양한 모습을 보이지만 심한 섬유화는 관찰되지 않는다.^{6,7} 치료는 다발성으로 발생하는 경우 간이식밖에 없지만 이식 후 재발이 빈번하고 생존기간이 짧아 제한적이다.^{6,8} 이번 호에서는 간에 다발성으로 광범위하게 발생하여 간이식을 시행한 혈관육종을 문헌고찰과 함께 토의하고자 한다.

사 례

32세 여자가 3개월간의 전신부종, 10 kg의 체중 증가, 간헐적 상복부 동통 및 현기증을 주소로 종합병원에 내원하여 복부전산화단층촬영에서 간의 제6구역에 장경 5 cm의 종양이 발견되었다. 간조직검사 결과 혈관육종으로 진단받고 수술적 치료를 위해 본원으로 전원되었다. 과거력상 환자는 알코올, 농약이나 중금속에 노출된 적은 없었으며, 특별한 약물을 복용한 적도 없었고, 특별한 질병을 앓은 적도 없었다. 내원 당시 혈액검사에서 백혈구 7,400/mL, 혈색소 13.2 gm/dL, 적혈구용적률 39.1%,

Key words: Angiosarcoma; 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

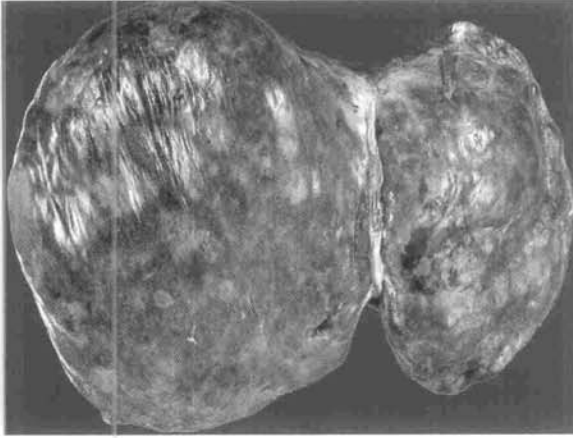


Figure 1. External surface of the explanted liver. Diffusely scattered multiple, pinkish white, solid nodules of variable size are seen in the non-cirrhotic parenchyma.

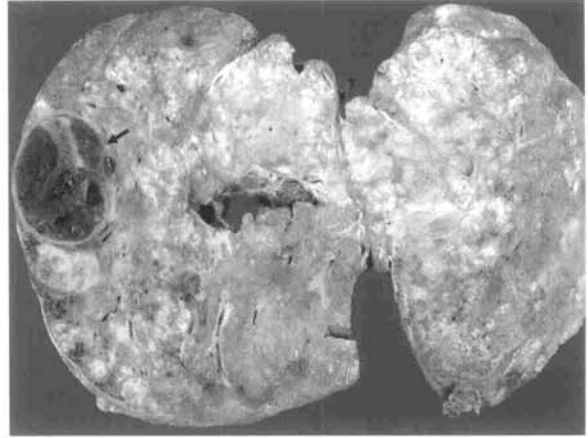


Figure 2. Cut surface of the liver. Diffusely scattered, multiple, variable-sized, ill-defined, irregular, yellowish white fibrotic nodules are present with a large oval hemorrhagic mass (arrow).

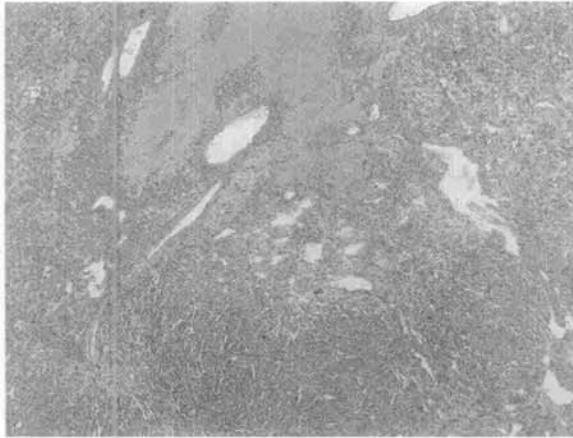


Figure 3. Low power view of the liver. An ill-defined, infiltrative hypervascular tumor consists of slit-like vascular spaces and peliotic surrounding parenchyma (Hematoxylin-eosin, $\times 40$).

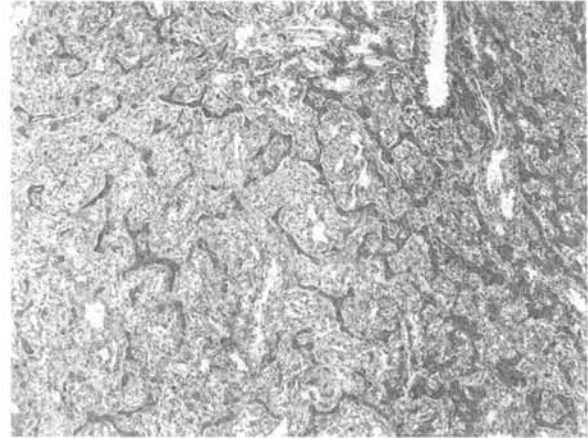


Figure 4. Microscopic findings of the liver. The tumor cells infiltrate along sinusoids with atrophy and disruption of hepatocytic plates (Masson trichrome, $\times 100$).

적혈구침강속도 26 mm/hr로 증가되어 있었으며, 알라닌 아미노전이효소 28 U/L, 아스파라진산 아미노전이효소 40 U/L, B형간염 표면항원 및 C형간염바이러스 항체 음성, 알파태아단백 2.9 ng/mL, 암종배아항원 0.7 ng/mL로 정상 소견을 보였으나 총 빌리루빈은 3.1 gm/dL, 직접형 빌리루빈은 1.7 mg/dL로 증가되어 있었다. 본원에서 시행한 복부전산화단층촬영에서는 간 양엽에 걸쳐 다양한 크기의 종양이 다수 관찰되어 두 명의 공여자로부터 간을 제공받아 간이식을 시행하였다.

육안 소견: 외견상 간 전엽에 걸쳐 미만성으로 존

재하는 장경 5 cm에서 5 mm까지 다양한 크기의 불규칙한 모양을 보이는 다수의 적갈색 종양들이 관찰되었으며(그림 1), 절단면상 크기가 작은 종양은 침윤성의 불분명한 경계와 연분홍색의 충실성 구조를 보이며 국소적으로 출혈 소견을 동반하였으며, 크기가 큰 종양은 액상의 출혈을 동반한 낭성 구조를 보였으나 심한 섬유화는 관찰되지 않았다(그림 2). 주위 간은 적갈색의 충혈과 출혈 소견을 동반하였지만 만성 간염에 의한 섬유화나 간경변 소견은 관찰되지 않았다(그림 2).

현미경 소견: 종양은 경계가 불분명하고 주위 간

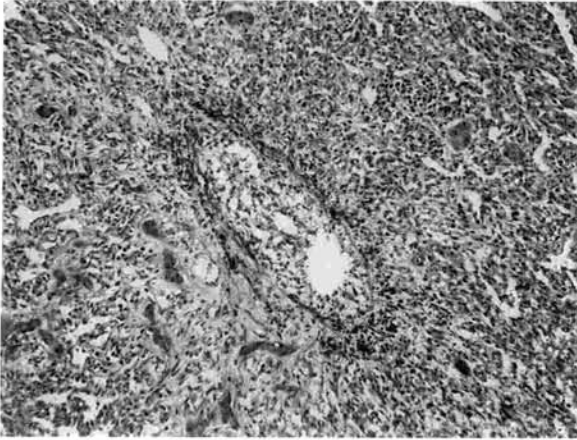


Figure 5. Microscopic findings of the liver. A portal vein is invaded by the tumor, resulting in vascular obstruction (Masson trichrome, $\times 200$).

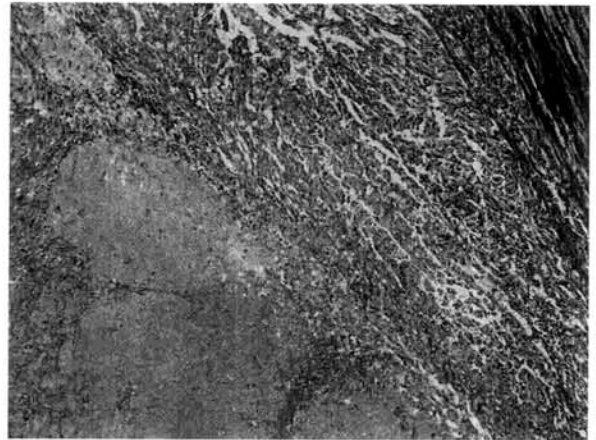


Figure 6. Microscopic findings of the macroscopically hemorrhagic mass in Fig. 2. Cavitary spaces are filled with blood clots and marginal ragged vascular structure with polypoid and papillary projection (Masson trichrome, $\times 40$).

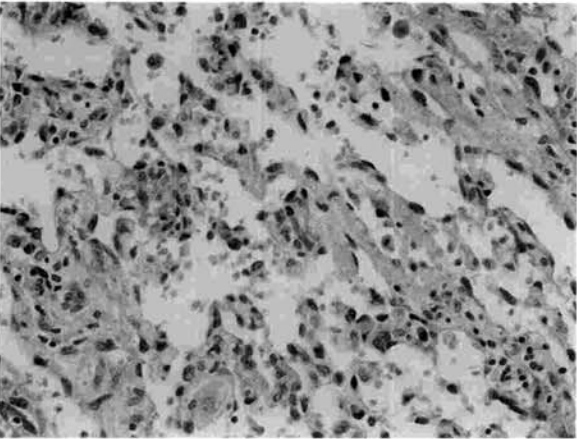


Figure 7. High power view of the tumor. Oval pleomorphic and atypical tumor cells are lined by ragged vascular spaces (Hematoxylin-eosin, $\times 400$).

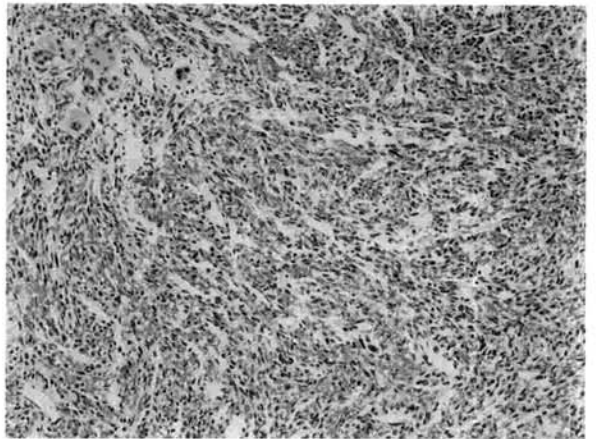


Figure 8. Microscopic findings of solid portion of the tumor. Solidly packed spindle tumor cells are noted with numerous slit-like vascular structure and extravasated erythrocytes (Hematoxylin-eosin, $\times 100$).

조직으로 광범위하게 침윤하고 있었으며, 종양 주위 간조직에 동모양혈관(sinusoid)의 확장을 보이는 자색반병(peliosis hepatitis)과 유사한 소견이 관찰되었다(그림 3). 종양세포는 동모양혈관, 중심정맥, 간문맥의 가지(branch of portal vein) 등을 따라 침윤하면서 주위 간조직의 위축을 동반하였다(그림 4). 또 종양세포는 성장하면서 간문맥 분지를 폐쇄하는 소견을 보였으며(그림 5), 이로 인해 동모양혈관의 확장 및 출혈과 괴사를 초래하였다(그림 6). 종양세포들은 상피모양(epithelioid)과 방추모양

(spindle shape)으로 구성되어 있었는데, 구성세포의 종류에 따라 각각 다른 크기와 양상을 가지는 혈관을 형성하였으며 이에 따라 육안 및 조직소견이 다르게 나타났다. 상피모양의 종양세포는 주로 폴립 또는 유두모양(papillary pattern)의 다양한 형태로 혈관내강을 따라 존재하였으며, 과염기성의 핵, 다형성, 유사분열상 등의 비정형을 보였다(그림 7). 방추모양의 종양세포가 치밀하게 존재하는 부위는 섬유육종과 유사한 양상을 보이며 작고 불규칙한 내강을 가지는 혈관의 형성이 현저하였으며, 다수

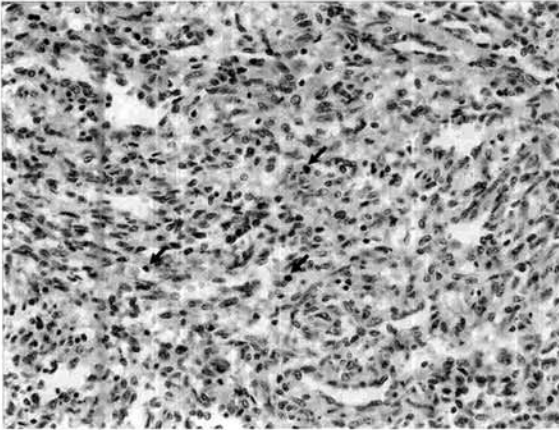


Figure 9. High power view of Fig. 8. Infiltrating solidly packed atypical spindle tumor cells show a few mitotic figures (arrows) with numerous stromal erythrocytes (Hematoxylin-eosin, $\times 200$).

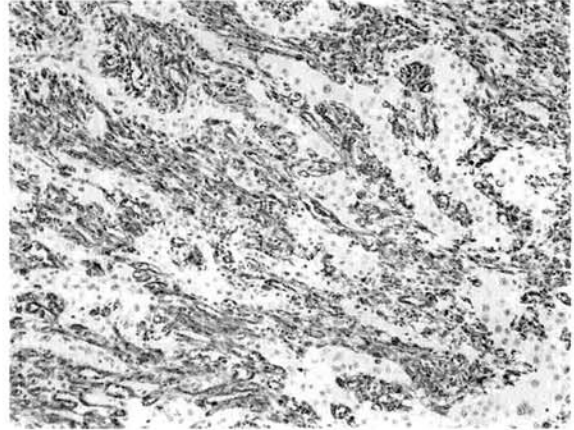


Figure 10. Immunohistochemistry of the tumor. Tumor cells with hypervascular pattern are positive for endothelial marker (Immunohistochemical staining for CD34, $\times 200$).

의 적혈구가 혈관 밖의 간질로 유출된 양상을 보이고(그림 8), 구성 종양세포는 경계가 불명확하고 약한 호염기성의 세포질을 가지며 다수의 유사분열상을 보였다(그림 9). 혈관내강을 형성하거나 형성하지 않은 부위의 방추형 종양세포들은 CD34에 대한 면역조직화학염색 시 강한 양성 반응을 보여 혈관내피세포에서 기원한 종양임을 확인할 수 있었다(그림 10).

고 찰

혈관육종은 다양한 장기에서 발생하는 드문 종양으로, 간은 혈관육종이 두 번째로 흔히 발생하는 장기이다.¹² 연령은 주로 50~60세에서 많이 발생하지만 젊은 연령층에서도 발생하며(24~93세), 남녀 발생 비율은 3:1로 남성에서 많이 발생하는데 이는 발암물질에의 노출 빈도와 관련이 있는 것으로 생각된다.^{1,2,5} 원인은 thorotrast, vinyl chloride, arsenic compound, copper, pesticides 등 유해환경에의 노출과 관련이 있다고 알려져 있으며, anabolic steroid, cyclophosphamide, phenelzine, estrogenic compound, radium, von Recklinghausen병, 간경변 등 특정 약물이나 질병과도 관련이 있다고 보고되고 있다.^{3,4,7,8} 병인 기전은 vinyl

chloride에 노출된 경우에 발생한 종양에서는 p53 돌연변이가 보고되어 있으며,^{9,10} 종양세포가 VEGF 등을 과량 생산 분비하여 종양세포의 증식을 유도한다고 보고한 논문도 있다.¹¹ 하지만 산발발생 예를 포함한 대부분의 경우 불분명한 경우가 많은데,^{6,7,10} 본 사례에서도 환자의 병력상 의심할만한 원인을 찾지 못하였으며 병인 기전도 확인하지 못하였다.

임상 소견은 다양하여 본 사례와 같이 황달, 상복부 통증, 체중감소, 피로감, 발열 등이 동반되며, 빈혈, 파종성 혈관내용고증과 관련된 증상이 알려져 있다. 이학적 검사상 약 70%의 환자에서 복수가 관찰되며, 그 외에도 간비대, 급성 복강 내 출혈, 식도정맥류 등이 관찰되기도 한다. 혈액검사 소견은 환자의 2/3에서 백혈구 증가, 빈혈, 혈소판 감소, 혈청 알칼리인산분해효소치의 증가 등이 관찰되지만 혈관육종에 특이적인 소견은 없고 모든 종양표지자는 음성 소견을 보인다.⁵⁻⁷ 영상 소견은 출혈과 피사의 정도에 따라 다양하게 보일 수 있으나 다른 혈관성 종양과 감별하기는 힘들며,^{5,6,12} 조직검사로 확진이 가능하지만 복강 내 출혈 때문에 경피침생검(percutaneous needle biopsy)은 대단히 위험하다고 알려져 있다.¹³

병리 소견상 종양의 성장 양식에 따라 육안 소견

을 크게 4가지로 나눌 수 있는데 다수의 결절을 보이는 경우, 큰 한 개의 종양으로 보이는 경우, 본 사례와 같이 큰 한 개의 종양과 다수의 결절이 섞여 있는 경우, 마지막으로 미만성으로 미세 결절 양상을 보이는 경우가 있으며,^{14,15} 모든 경우 예후는 극히 나쁘다고 보고되어 있다.⁸ 본 사례는 간 전체에 걸쳐 종양이 존재하며 세 번째 유형과 네 번째 유형이 섞여 있는 양상과 유사하다. 종양세포의 조직학적 양상에 따라 큰 혈관을 많이 형성하는 경우는 육안적으로 출혈을 동반한 망상 구조나 낭성 구조를 형성할 수도 있지만 조직학적으로 열공과 유사한(slit-like) 혈관내강을 보이는 작은 혈관의 증식이 많은 경우는 회백색의 충실성 구조를 보일 수 있다.^{7,14,15} 종양세포는 기존의 동모양혈관, 중심정맥, 간문맥 분지를 따라 성장하면서 주위 간조직의 위축을 동반하고, 혈관의 폐쇄로 인해 혈관의 확장과 자색반병을 형성하며 액상 또는 응고된 출혈과 괴사를 포함한다.^{7,12,13} 조직학적으로 종양세포는 모두 혈관내피세포에서 기원하며 방추형의 세포와 크고 둥근 핵을 가지는 두 종류의 세포로 구성되어 있다. 방추형의 종양세포가 주로 침윤한 부분은 섬유육종(fibrosarcoma)과 같이 치밀하게 분포하고 다발 양상을 보이며, 혈관의 크기가 작으므로 육안적으로는 회백색의 충실성 구조를 보일 수 있고 특히 조직이 작은 생검에서는 다른 종류의 육종과 감별하기 힘든 경우가 있다. 둥글거나 불규칙하며 크고 과염기성의 핵을 갖는 세포는 주로 다양한 크기와 형태의 혈관내강을 피복하는 양상을 보이는 경우가 많고, 다형성 또는 심한 비정형을 보일 수도 있으며 거대 세포가 관찰되기도 한다.^{7,14} 이러한 종양세포는 면역조직화학염색 소견상 혈관내피세포에 양성 반응을 보이는 CD34, CD31, Ulex europaeus, von Willebrand factor 항체에 양성 반응을 보여 감별진단 시 도움이 되며, 본 사례에서도 CD31과 CD34에 양성 반응을 보였다.^{7,14,15}

병리학적으로 감별해야 할 질환은 혈관 기원의 종양들인데 해면상 혈관종(carvenous hemangioma), 상피모양 혈관내피종(epithelioid hemangioendothelioma), 카포시육종(Kaposi's sarcoma) 등이 있고

그 외 다른 종류의 육종(sarcoma) 등이 있다.^{7,16} 해면상 혈관종에서는 혈관의 내강을 이형성을 동반하지 않은 혈관내피세포가 한 개의 층으로 덮고 있으며 동반된 섬유조직에서도 양성의 섬유모세포만 관찰된다.⁷ 상피모양 혈관내피종은 상피모양의 둥근 혈관내피세포와 성긴 간질조직을 가지는 가지돌기세망세포(dendrite cell)로 구성되어 있으며 낭성 또는 망상구조를 형성하지 않아 주위 간조직의 파괴가 현저하지 않으며 부위에 따라 다양한 정도의 섬유화와 석회화를 동반한다는 점이 혈관육종과 다른 점이다.^{7,16} 카포시육종은 혈관육종의 방추형의 종양세포로 구성된 부위와 유사하나 대부분 후천성 면역결핍증을 가진 환자에서 발생하며, 종양이 간문부에 국한되는 경우가 많고 적혈구가 혈관 주위 간질에서 다수 관찰되는 점이 혈관육종과 다르다.⁷ 본 사례에서는 방추형의 종양세포가 다발을 형성하고, 그 사이의 간질 내에 적혈구가 다수 관찰되어 카포시육종과 유사한 점은 있었지만 그 외는 혈관육종에 합당하여 카포시모양 혈관육종(Kaposiform angiosarcoma)에 합당하다고 생각하였다. 이 종양은 주로 젊은 층에서 많이 관찰된다고 알려져 있지만 원인은 역시 밝혀져 있지 않다.⁷ 섬유육종 또는 평활근육종(leiomyosarcoma) 역시 방추형의 종양세포로 구성된 부위는 혈관육종과 유사하나 비정형 종양세포에 의해 형성된 다수의 혈관이 관찰되지 않고 CD34 또는 CD31을 이용한 면역조직화학염색에서 음성을 보이므로 감별이 가능하다.^{7,14}

간에 발생한 혈관육종이 가장 흔히 전이하는 장기는 폐이며 비장, 골 및 림프절에도 빈번히 전이한다.² 예후는 대단히 불량하여 치료하지 않을 경우 진단 이후 간부전이나 복강 내 출혈로 평균 6개월 이내에 대부분 사망하며,¹⁷ 단지 3%에서 3년 이상 생존하였다고 보고되어 있다.⁴ 화학요법 또는 방사선치료에서는 큰 효과를 기대하기 힘들다고 보고되어 있으며,^{18,19} 국소적인 경우 수술로 절제하는 경우가 가장 좋은 치료법이지만,⁸ 많은 경우 진단 당시 이미 치료가 불가능한 경우가 많고, 이런 경우 간이식이 유일한 치료법이지만 재발률이 높

아 28개월 이상 생존한 경우는 보고된 바 없다.^{2,8} 본 사례에서도 진단 당시 종양이 간 전반에 걸쳐 미만성으로 분포하고 있어 부분간절제술 등의 수술이 불가능하였으며, 간이식을 시행하였으나 간이식 후 5개월 만에 재발하였으며 종양의 진행이 빨라 진단 후 10개월 만에 사망하였다.

색인단어: 혈관육종, 간, 임상병리학적 소견

참고문헌

1. Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, Kanno H, Aozasa K. Angiosarcoma in Japan. A review of 99 cases. *Cancer* 1995;75:989-996.
2. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, Fu YS, Juillard GF. Angiosarcoma. A report of 67 patients and review of the literature. *Cancer* 1996;77:2400-2406.
3. Falk H, Herbert J, Crowley S, Ishak KG, Thomas LB, Popper H, et al. Epidemiology of hepatic angiosarcoma in the United States: 1964-1974. *Environ Health Perspect* 1981;41:107-113.
4. Locker GY, Doroshow JH, Zwelling LA, Chabner BA. The clinical features of hepatic angiosarcoma: a report of four cases and a review of the English literature. *Medicine* 1979;58:48-64.
5. Levy DW, Rindsberg S, Friedman AC, Fishman EK, Ros PR, Radecki PD, et al. Thorotrast-induced hepatosplenic neoplasia: CT identification. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:997-1004.
6. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci* 2003;48:677-682.
7. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Angiosarcoma. In: *Tumors of the liver and intrahepatic bile duct*. Armed Forces Institute of Pathology fascicle 31, 1999:293-307.
8. Maluf D, Cotterell A, Clack B, Stravitz T, Kauffmann HM, Fisher RA. Hepatic angiosarcoma and liver transplantation: case report and literature review. *Transplant Proc* 2005;37:2195-2199.
9. Hollstein M, Marion MJ, Lehman T, Welsh J, Harris CC, Martel-Planche G, et al. p53 mutations at A:T base pairs in angiosarcoma of vinyl chloride-exposed factory workers. *Carcinogenesis* 1994;15:1-3.
10. Soini Y, Welsh JA, Ishak KG, Bennett WP. p53 mutations in primary hepatic angiosarcomas not associated with vinyl chloride exposure. *Carcinogenesis* 1995;16:2879-2881.
11. Hashimoto M, Ohsawa M, Ohnishi A, Naka N, Hirota S, Kitamura Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor in mRNA in angiosarcoma. *Lab Invest* 1995;73:859-863.
12. Peterson MS, Baron RL, Rankin SC. Hepatic angiosarcoma: findings on multiphasic contrast-enhanced helical CT do not mimic hepatic hemangioma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:165-170.
13. Hertzanu Y, Peiser J, Zirkin H. Massive bleeding after fine needle aspiration of liver angiosarcoma. *Gastrointest Radiol* 1990;15:43-46.
14. Kojiro M, Nakashima T, Ito Y, Ikezaki H, Mori T, Kido C, et al. Thorium dioxide-related angiosarcoma of the liver. Pathomorphologic study of 29 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:853-857.
15. Ludwig J, Hoffman HN. Hemangiosarcoma of the liver. Spectrum of morphologic changes and clinical findings. *Mayo Clin Proc* 1975;50:255-263.
16. Kim YB. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Korean J Hepatol* 2008;14:399-404.
17. Lee FI, Smith PM, Bennett B, Williams DM. Occupationally related angiosarcoma of the liver in the United Kingdom 1972-1994. *Gut* 1996;39:312-318.
18. Tamburro CH. Relationship of vinyl monomers and liver cancers: angiosarcoma and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1984;4:158-169.
19. Timaran CH, Grandas OH, Bell JL. Hepatic angiosarcoma: long-term survival after complete surgical removal. *Am Surg* 2000;66:1153-1157.