화농성 간농양으로 오인한 혼합형 간세포-담관암종 1예

백승석¹ · 윤아일린¹ · 김현정² · 배경은³ · 박경미² · 최원충¹

인제대학교 의과대학 상계백병원 ¹내과, ²병리과, ³영상의학과

A Case of Combined Hepatocellular-cholangiocarcinoma Mimicking Pyogenic Liver Abscess

Seung Suk Baek¹, Eileen L. Yoon¹, Hyun-Jung Kim², Kyung Eun Bae³, Kyeongmee Park², Won-choong Choi¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, and ³Radiology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Heterogeneous features of liver cancer can mimic liver abscess. Therefore it is essential to double-check tumor markers in the diagnosis of liver abscess. Herein, we report a case of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHC) occurred in an unrecognized chronic hepatitis B patient initially misdiagnosed as liver abscess. A 49-year old male initially presented with chill, right upper quadrant pain, and a liver mass. Mass showed peripheral enhancement in arterial phase of computed tomography, which was not typical for hepatocellular carcinoma (HCC). Strikingly elevated alpha-fetoprotein and fine needle aspirated pathology revealed HCC. Despite discordant image findings he was treated with transarterial chemoembolization. He was treated with sorafenib due to metastatic retrocaval lymphadenopathy afterwards. The mass presumed to be HCC progressed with sorafenib. It was surgically resected and he was finally confirmed as cHC. Discordant tumor markers with presumptive image findings should prompt the suspicion of rare type of primary liver cancer, the cHC. (*J Liver Cancer* 2017;17:174-181)

Keywords: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma; Liver abscess; Hepatocellular carcinoma

Received Jul. 24, 2017

Revised Aug. 18, 2017

Accepted Aug. 19, 2017

서 론

최근 다양한 영상기법의 발전으로 간세포암종을 더욱 정확하게 진단할 수 있게 되었다. 그러나 간세포암종이 화농성 간농양으로 발현하는 경우가 흔히 알려져 있고 이러한 근거를 바탕으로 화농성 간농양 진단 시 종양의 오진을 배제하기 위해 종양표지자를 확인하는 절차가 필수적이다. 저자들은 발열, 오한, 우상복부 통증으로 내원한 49세 남자 환

자에서 진단 초기에 화농성 간농양으로 판단하였으나 B형 간염 바이러스 양성, 간세포암종을 시사하는 종양표지자의 이상소견을 보여 조직검사 결과를 바탕으로 간세포암종으로 진단하고 간동맥항암화학색전술과 소라페닙 치료를 하였으며 치료 중에도 질병악화를 보여 수술적 절제를 시행한 후 혼합형 간세포-담관암종으로 확진된 1예를 소개하고자 한다.

증 례

1. 임상소견

49세 남자가 내원 2일 전부터 우상복부에 흡기 시에 동반되는 당기는 듯한 통증과 오한이 있어 응급실을 내원하였

Corresponding author : Eileen L. Yoon

Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel. +82-2-950-8824, Fax: +82-2-950-8886
E-mail; mseileen80@naver.com
<http://orcid.org/0000-0003-0474-048X>

다. 환자는 20년 전부터 당뇨와 고지혈증을 진단받고 지역 의원에서 메트포르민, 글리메피라이드, 로사탄, 심바스타틴, 아스피린을 복용 중이라고 하였다. 과거력상 만성 간질환 여부에 대해 환자는 부인하였다. 그 외에 주 4-5회, 1회당 소주 1병, 20년의 음주력과 20갑년의 흡연력이 있다고 하였다. 가족력상 만성간질환은 없었다. 최근 의미 있는 체중감소는 없었으며 오한, 우상복부 통증 외에는 다른 증상은 없었다. 내원 당시 활력 생체 징후는 혈압 157/76 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.7°C였다. 복부진찰상 복부는 부드러웠으며 간과 비장의 종대는 관찰되지 않았다. 우상복부에 압통이 심하였으나 머피 징후는 관찰되지 않았다. 내원 당시 시행한 일반혈액검사에서 혈색소 14.1 g/dL, 백혈구 11,280/ μ L (호중구 분율 75%), 혈소판 142,000/ μ L였다. 일반화학검사에서 총 단백 7.4 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 아스파테이트 아미노전이효소/알라닌 아미노전이효소 42/22 IU/L, 알카라인포스파타제 76 IU/L, 감마글루타밀전이효소 67 IU/L, 총 빌리루빈/직접빌리루빈 0.6/0.2 mg/dL, 혈액요소질소/크레아티닌 11.4/0.63 mg/dL, C-반응단백질은 6.4 mg/dL였다. 공복혈당은 492 mg/dL, 당화혈색소는 10.1%였고 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간(International normalized ratio, INR)은 0.97이었다. 추후 확인한 혈액배양검사 결과는 음성

이었다. 본원 응급실에서 시행한 가슴엑스선에서는 폐실질의 침윤이나 흉수 등은 관찰되지 않았다. 복부전산화단층촬영에서 간의 6번 분절에서 직경 4.5 cm 크기로 주변부만 조영증강이 되고 내부의 대부분은 저음영을 보이는 분엽화된 덩이가 관찰되었다(Fig. 1A). 만성간질환의 과거력이 없고 오한과 미열이 동반되는 점, 혈액검사에서 백혈구 증가 및 C-반응단백질의 상승, 복부전산화단층촬영 검사의 소견으로 간농양의 가능성을 고려하였으며 환자는 상급병원에서 진료를 받기를 위하여 타 병원으로 전원하였다. 타 병원 응급실에서 환자는 간내 농양으로 의심되는 덩이에 대해서 경피적배액술을 시행하였으나 배액되는 것이 없어 경피적배액관을 제거하였으며 다시 본원으로 입원하여 정맥주사로 항생제 투약을 지속하라는 권유를 받고 전원되었다. 내원 이후 환자는 화농성 간농양에 준하여 cefotaxime 1 g 하루 3번, metronidazole 500 mg 하루 3번을 투약하였으며 이후 발열과 오한은 호전되었고 우측 상복부의 통증만 지속적으로 호소하였다. 이후 확인된 혈액검사에서 B형간염 바이러스 표면항원 양성, B형간염 바이러스 e 항원 양성, B형간염 바이러스 DNA 5.2×10^6 copies/mL로 확인되었으며 alpha-fetoprotein (AFP) 132.5 ng/mL, protein-induced by vitamin K antagonist (PIVKA)-II 5,525 mAU/mL, cancer antigen

Figure 1. Abdomen CT and liver MR images at initial manifestation and after transarterial chemoembolization. (A) Abdominal pelvis CT showed a 4.5 cm-sized peripherally enhancing, lobulating contoured mass in segment 6 of liver at 40 sec of radiocontrast infusion mimicking pyogenic liver abscess. (B) Liver MR image showed the same hepatic mass with hyperemic change in segment 6 of liver on arterial phase. (C) Suspicious focal intrahepatic dilatation was noted around the hepatic mass on venous phase suggesting the possibility of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma by retrospective inspection (arrow). (D) The mass was hypointense on hepatobiliary phase. (E) The mass showed intermediately high signal intensity on T2 weighted image. (F) Newly developed necrotic enlarged lymph nodes were found in retrocaval area on delayed phase of liver dynamic CT after transarterial chemoembolization (arrows). CT, computed tomography; MR, magnetic resonance.

(CA) 19-9 43.13 U/mL로 종양표지자 검사에서 간세포암종을 시사하는 소견을 보였다.

2. 영상 및 병리 소견

환자는 처음 내원 후 1주일만에 간 자기공명영상을 촬영하였다(Fig. 1B-E). 자기공명영상에서 복부전산화단층촬영 검사의 결과와 같이 간의 6번 분절에 4.7 cm 크기로 동맥기에서 주변부로 조영증강을 보이는 덩이가 관찰되었으며 이 덩이는 T2 phase에서 중등도로 높은 시그널과 간담도기(hepatobiliary phase)에서 결손으로 보이는 낮은 시그널이 관찰되어 내부에 괴사를 동반한 간세포암종을 배제할 수 없어 이에 대해 조직검사를 시행하였다. 조직검사 결과 주변 림프혈관으로의 침범을 동반한 간세포암종으로 확인되었다(Fig. 2). 당시 종양표지자 검사는 AFP 204.9 ng/mL, PIVKA-II 9,037 U/mL로 이전의 검사 이후 일주일 만에 급격한 상승을 보였다(Fig. 3). 병기설정을 위한 흉부전산화 단층촬영 검사에서는 임파선이나 원위부로의 전이는 관찰되지 않았으며, 골전이를 시사하는 증상이 없어 뼈스캔은 시행하지 않았다.

Figure 2. Histopathologic findings of fine needle aspirated biopsy specimen from the hepatic mass. On microscopic examination, the most part of the tumor consisted of thick trabecular or pseudoacinar arrangement of hepatoid cells. The sinusoidal vessels are well developed around the tumor nests (Hematoxylin and eosin [HE], $\times 100$).

3. 진단 및 치료 경과

영상 소견과 진단병리 결과 그리고 상승된 종양표지자를 바탕으로 하여 간세포암으로 진단하였다. 환자는 B형간염을 처음 진단받았지만 간세포암종이 있어 진단받지 않은 만성 B형간염이 존재했을 가능성을 염두에 두고 환자에게 엔테카비어 0.5 mg을 투약하였다. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score 1점이었으나, Child-Pugh 등급 A, 위내시경에서 정맥류 소견이 관찰되지 않고, 4.7 cm의 단일 종양으로 주변의 혈관침범이나 전이소견이 없어 Barcelona Clinic Liver Cancer 병기 A에 준하여 수술적 절제를 시급히 계획하였으나 개인적인 사정으로 수술적 치료를 거부하였고 1달 후 간동맥항암화학색전술 치료를 받기로 하고 퇴원하였다. 입원 기간 동안 cefotaxime은 12일간, metronidazole은 7일간 유지하였으며 암종으로 진단 후 항생제는 중단하였다.

1달 후 환자는 비교적 양호한 상태로 재입원하였으며, 간동맥항암화학색전술 시행 전 AFP 369 ng/mL였다. 복강동맥조영술(celiac angiography)에서 간우엽에 경계가 불분명한 종양이 확인되어 영양동맥을 초선택하여 리피오돌10 mL, 아드리아마이신 50 mg, 젤폼을 이용하여 색전술을 시행하였으며 이후 발열과 통증을 포함한 색전술후증후군 외에 다른 합병증은 없었다. 색전술을 시행한 후 1달째에 시행

Figure 3. Clinical course and change of tumor markers of the patients during various treatment. At first presentation, alpha-fetoprotein (AFP) and protein-induced by vitamin K antagonist II (PIVKA-II) were strikingly high with near normal cancer antigen (CA) 19-9 level. CA 19-9 was not followed up because the presumptive diagnosis was hepatocellular carcinoma. Disease progressed 5 months after TACE despite ongoing sorafenib treatment. CEA, carcinoembryonic antigen; TACE, transarterial chemoembolization.

Figure 4. CT and MRI findings of recurrent mass lesion, finally confirmed to be combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. (A) CT images on arterial phase showed low density lesion at segment 6 of the liver surrounding the previously lipiodol-uptaken area (arrows). Besides, a low density lesion in segment 8 was increased in size from 0.5 cm to 1.2 cm compared to previous CT finding (arrowhead). (B) CT images on delayed phase showed more distinct low density mass lesions around the previously lipiodol-uptaken area in segment 6. A low density lesion in segment 8 described in (A) was also shown with arrowhead. (C) MR images on arterial phase showed low density satellite nodule-like lesions with marginal enhancement. (D) MR images on hepatobiliary phase showed defect in the multiple conglomerated, low density lesions. A low density nodule in segment 8 also showed defect in hepatobiliary phase (arrowhead). CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging, MR, magnetic resonance.

한 간동맥조영 전산화단층촬영에서 색전술을 시행한 간암 부위 주변으로 살아있는 간암은 없었으며 retrocaval 부위에 괴사를 동반한 림프절이 새로이 관찰되어 림프절 전이의 가능성을 시사하였고(Fig. 1F), AFP 66.2 ng/mL, PIVKA-II 284 U/mL로 확인되어 이에 대해 소라페닙 투여를 시작하였다. 소라페닙 하루 800 mg 투여에 환자는 경한 hand-foot skin reaction을 호소하였으며 소라페닙의 일시적인 감량으로 hand-foot skin reaction은 잘 조절되었다. 소라페닙 투여 1.5 개월째에 환자는 처음과 마찬가지로 흡기 시 악화되는 우상 복부 불편감이 재발하여 간동맥조영 전산화단층촬영을 재검하였으나 간 내 6번 분절의 lipiodol uptake 주변으로 동맥기에서 조영증강되는 부분은 확인되지 않았고(Fig. 4), AFP 115 ng/mL, PIVKA-II 591 U/mL로 소폭 상승하여 시행한 흉부전산화단층촬영 검사에서는 특이 소견이 없었다. 첫 내원 5개월째, 소라페닙 복용 3개월째에 시행한 간동맥조영전산화단층촬영에서 lipiodol uptake 주변부로 진단 당시의 소견과 마찬가지로 간농양의 영상학적 소견과 흡사한 저음영의 병변이 주된 종양 주변부로 확인되었다. 더불어 이전 전산화단층촬영에서 8번 분절에 5 mm 크기로 동맥기에서 저음영으로 관찰되던 결절은 1.2 cm 크기로 크기는 커졌으나 동맥기에서 조영증강은 여전히 확인되지 않았다(Fig. 4). CA 19-9는 검사하지 않았다. 이 당시 환자는 엔테카비어 투약 6 개월째로 약제에 대한 순응도는 매우 우수하였으며 B형간염 바이러스 DNA 110 copies/mL로 감소하였음을 확인하였

다. 추가로 시행한 자기공명단층촬영에서 주된 종양 부분은 간동맥조영전산화단층촬영의 동맥기에서 조영증강이 미미하였던 것에 반하여 T2 phase에서 높은 시그널, 동맥기에서 주변부로만 조영 증강, 정맥기에서 약간 wash out, 간담도기에서 결손으로 보이는 저음영소견이 관찰되었고 조영증강되는 부위의 직경은 대략 9.0 cm였다. 8번 분절의 결절은 자기공명단층촬영의 in-phase와 opposed-phase를 유추해 볼 때 지방조직을 함유하는 결절이었다. 이는 동맥기에서 조영증강이 되지 않았고 정맥기와 지연기에서 경계가 불분명한 낮은 시그널을 보였으며 간담도기에서는 결손으로 관찰되었다. modified Response Evaluation Criteria in Solid tumors (mRECIST) 기준에 따라 progressive disease로 판단하고 6번과 7번 분절에 존재하는 종양에 대해 우후구역절제술을 계획하였으며 CT검사에서 이전 CT 검사결과에 비해 8번 분절에 있는 결절의 크기가 증가하여 악성 가능성을 고려하여 이에 대해서도 동시 절제를 계획하였다(Fig. 4).

수술소견에서 간의 표면은 거칠고 대결절의 소견을 보였으며 우후구역에 크고 단단한 덩이가 확인되었다. 이는 횡격막과 광범위하게 유착이 되어 있어 종양의 침범이 의심되었다. 횡격막과 간의 덩이를 분리하고 우후구역절제술을 시행하였으며 8번 분절의 또 다른 덩이에 대해 췌기절제술을 시행하였으나 두드러지는 림프절 비대 소견은 수술 시에는 확인되지 않아 림프절 절제는 시행하지 않았다. 우후구역의 육안소견은 주 종양에 4개의 위성결절이 동반된 결절주위

Figure 5. Macroscopic and microscopic findings of surgical specimens. (A) Grossly, the mass protruded out of the capsule, where the diaphragm had adhered. (B) The center of the mass was extensively necrotized and multiple satellite nodules around the main mass were noted. (C) On microscopic examination, the viable portion of the tumor was composed of tubular glands with intraluminal mucin in the background of desmoplastic stroma suggesting cholangiocarcinoma (Hematoxylin and eosin [HE], $\times 100$). (D) With immunohistochemical staining, the viable tumor was strongly positive for CK19.

Figure 6. Retrospective inspection of fine needle aspirated biopsy specimens. (A) A tiny focus of the tumor showed glandular configuration with true lumen but it was not drawn attention at first sight because of the small proportion (Hematoxylin and eosin [HE], $\times 100$). (B) A tiny focus of the tumor described in (A) was positive for CK-19 at retrospective inspection (arrows).

파급형(nodular with perinodular extension type)의 다발성 종괴였으며 크기는 $11 \times 8 \times 4.5$ cm였다(Fig. 5). 전체 종양의 70%가 종양괴사를 동반하였으며 종괴 주위의 혈관과 담관 침범은 관찰되지 않았다. 횡격막과 유착되어 있던 부분에서 간장막 침범을 보였고 하나의 위성결절에서 수술 절단면의 종양침범 소견이 관찰되었다. 현미경 소견에서 남아있는 종양 부피의 80%가 면역조직염색에서 Glypican 3 (-) / CK19 (+)로 담관암종의 소견을, 나머지 20%만이 Glypican 3 (+) / CK19 (-)로 간세포암종(분화도가 가장 나쁜 부분: Edmondson-Steiner 등급 III, 주된 종양의 부분 Edmondson-Steiner 등급-II)의 소견을 보여 혼합형 간세포-담관암종으로 진단하였다. 또한 8번 분절에서 췌기절제술을 한 덩어리는 $1.5 \times 1 \times 0.8$ cm였으며 현미경 소견에서 담관암종으로 확인되었고 절제연에 부분적인 종양 침범을 보였다. 이러한 결과를 확

인 후 수술 전 세침흡인조직검사로 얻어진 조직을 다시 검토하였으며 조직의 대부분이 간암세포로 이루어져 있었지만 매우 작은 부분에서 실제 내강(true lumen)을 동반한 샘이 관찰되었으며 이는 Glypican 3 (-) / CK19 (+) 소견이 확인되어 당시에도 혼합형 간세포-담관암종 소견이 있었음을 알 수 있었다(Fig. 6). 영상검사 또한 재검토하였는데 진단 당시 시행한 자기공명영상에서 두드러지지는 않지만 종양 주변으로 확장된 담관의 소견이 의심되어 당시에도 혼합형 간세포-담관암종의 가능성을 시사하였음을 확인하였다(Fig. 1C). 수술 후 종양표지자 검사에서 AFP 265 ng/mL, PIVKA-II 68.9 U/mL로 감소소견을 보였으나 CA 19-9은 140.8 U/mL로 증가되어 있었고 진단 당시 이후 추적을 하지 않아 증감여부를 확인할 수는 없었다. 환자는 수술 이후 회복 중이며 항암화학치료 예정이다.

고 찰

본 증례에서는, 혼합형 간세포-담관암종이 발생한 환자에서 발열, 오한, 백혈구 증가증이 있고 영상검사에서 주변 부로만 조영증강이 되는 저음영의 분엽상의 종괴가 있어 화농성 간농양으로 오인하였으며 이후 간세포암종을 시사하는 종양표지자 검사결과 및 세침흡인조직검사 결과를 바탕으로 간세포암종으로 확인되어 간동맥항암화학색전술과 소라페닙 치료를 하였다. 이후 소라페닙 치료 중에도 종괴가 진행되는 소견을 보여 수술적 절제를 시행한 후에서야 혼합형 간세포-담관암종을 확인할 수 있었다.

혼합형 간세포-담관암종은 간세포암종과 담관암종의 병리적 소견을 동시에 가지는 경우를 의미하며 전체 원발성 간암 중 0.4-14.2%의 빈도만을 차지하는 드문 질병이다.¹ 혼합형 간세포-담관암종은 불량한 예후를 보이는데 3년과 5년 생존율이 각각 30%와 18%로 보고되며 수술적 치료를 하는 경우에도 38%와 24%밖에 되지 않아 간세포암종보다 불량한 예후를, 담관암종보다 비교적 양호한 예후를 보인다.^{2,3}

한편, 화농성 간농양은 진료현장에서 흔히 접할 수 있는 질병이며 영상기술의 발전으로 간세포암종과 화농성 간농양은 대부분 잘 구분이 되는 편이나 그럼에도 불구하고 진단을 하는데 있어 기저 간질환에 대한 과거력과 발열, 백혈구 증가증과 같은 임상소견이 여전히 중요한 역할을 한다. 본 증례와 같이 기저 간질환에 대한 과거력을 첫 환자 대면 시 알 수가 없고 발열, 오한, 백혈구 증가증과 같이 감염을 시사하는 소견이 관찰될 때 영상검사에서 혼합형 간세포-담관암종을 포함한 다양한 간내 종양이 화농성 간농양과 비슷한 소견을 보이는 경우 간내 종양을 빠르고 정확하게 진단하는 데 있어 어려움을 겪게 된다. 화농성 간농양으로 오인한 혼합형 간세포-담관암종에 대한 문헌 보고는 없으며 간세포암종에 대해서는 Okuda와 Yeh 등^{4,5}의 보고 이후 여러 문헌에서 화농성 간농양의 경우 간세포암종 또는 담관암종의 존재를 의심할 것을 권고하고 있다. Okuda 등은 고열과 백혈구 증가증을 동반한 5예를 보고하였고 같은 문헌에서 저자들은 이러한 경우 간세포암종 내부에 광범위한 괴사를 동반하거나 분화도가 매우 좋지 않은 경우가 포함되어 있으므로 간농양으로 오인하는 경우 중앙생존기간이 3.5개월 밖에 되지 않을 정도로 예후가 좋지 않다고 하였다.⁴ Yeh 등도 이어서 후향적 연구 결과로서 17년간 간세포암종으로 진단받은 468명 중 10명이 화농성 간농양으로 발현하

여 2%의 발생률을 보였으며 환자의 수는 적지만 간세포암종에 대해 완치 목적의 간절제술을 받은 경우에도 고식적인 치료를 받은 경우에 비해 예후가 더 우월하지 않았음을 보고하였다.⁵ 그러나 여기에서 주의해야 할 것은 영상 소견에서 화농성 간농양과 구분이 어려울 경우, 빈도가 매우 드물지만 기존의 간세포암 치료로 조절이 잘 되지 않는 혼합형 간세포-담관암종의 가능성을 고려해야 한다는 것이다.

혼합형 간세포-담관암종은 만성 B형 또는 C형간염 바이러스와의 연관성이 간세포암종에 비해 적은 편이지만,³ 그럼에도 불구하고 특히 아시아의 경우에는 만성 바이러스성 간염과 만성적인 음주가 혼합형 간세포-담관암종의 중요한 위험인자로 알려져 있다.^{6,7} 임상적인 특징이 간세포암종과 담관암종 중 어느 쪽에 더 비슷한지는 여전히 논란이 있다.⁸ Ng 등은 21예의 혼합형 간세포-담관암종을 분석한 결과 간세포암종과 담관암종의 특징을 동시에 나타낼 수 있는데 주변의 정맥과 주변의 실질로 직접 침범하거나 미세위성결절을 흔히 만들어내는 것은 간세포암종의 특성과 유사하다고 하였으며 저혈관성의 종괴와 주변에 다발성의 림프관 침범을 동반하는 것은 담관암종의 특성과 유사하다고 하였다.⁹ 혼합형 간세포-담관암종의 영상 소견 또한 간세포암종과 담관암종의 특징을 동시에 나타낼 수 있으며 어떤 암종이 더 우세하냐에 따라서 잘못 진단이 되는 경우가 흔해서 수술 전 영상 검사만으로 정확한 진단을 한다는 것은 매우 어렵다고 알려져 있다.¹⁰ 실제로 한 연구에서 간세포암종을 염두에 두고 간이식술을 시행하였을 때 조직학적 검사 결과 혼합형 간세포-담관암종이나 담관암종으로 확인되는 경우는 3%에 달한다고 보고하고 있다.¹¹ 또한 세침흡인조직검사로도 혼합형 간세포-담관암종을 진단할 수 있었다는 보고가 드물게 있지만 이때에도 임상적인 소견을 염두에 두고 혼합형 간세포-담관암종의 가능성을 지속적으로 의심하는 것이 필수적이라고 강조하고 있으므로,¹² 현실적으로 세침흡인조직검사로 종괴 조직의 전체적인 병리 결과를 얻는데 많은 제한이 있다고 하겠다.¹³ 따라서 우세한 종양표지자가 영상소견과 일치하지 않거나 종양표지자가 AFP, CA 19-9이 모두 높은 경우 혼합형 간세포-담관암종의 가능성을 염두에 두어야 한다.¹⁴ 실제로 본 증례에서 복부전산화단층촬영 검사에서 동맥기 조영증강 및 지연기의 씻김(wash out)과 같은 간세포암종에 전형적인 소견이라기보다는 종괴의 주변부에만 조영증강소견을 보여 간세포암종은 다른 소견을 보였으며 종양표지자 검사는 이와 다르게 AFP와 PIVKA-II가 매우 높게 측정되어 영상검사와 종양표지자 검사가 일치하

지 않았다. 또한 첫 진단 때에는 주의를 기울이지 않았으나 영상검사와 세침흡인조직검사를 재검토한 결과 담관암종의 특징인 주변부의 담관확장 소견이 뚜렷하진 않지만 미세하게나마 의심되었고, 조직에서도 제한적이지만 부분적으로 담관암을 시사하는 소견이 있었음을 확인할 수 있었다. 결국 환자의 치료 경과 중 끊임없이 의심하고 환자의 임상적인 소견, 영상검사 결과, 조직검사 결과를 통합적으로 아우를 때만이 수술적으로 조직을 얻지 않더라도 혼합형 간세포-담관암종을 적절히 진단할 수 있음을 알 수 있다.

환자의 경우 간동맥항암화학색전술 이후 소라페닙을 사용하는 동안 종괴의 진행 양상 또한 복부전산화단층촬영 검사상 동맥기에서 종괴 주변부의 조영증강 소견만 관찰되었고 실제로 수술 후 조직검사에서도 조직의 대부분인 80%에서 선암으로 확인되어 담관암의 형태로 재발하였음을 알 수 있다. 여러 연구에서 수술 후 재발이 흔하며 대개 담관암의 형태로 또는 저혈관성 섬유화 종괴로 재발함을 보고하고 있으나,¹⁵ 이번 증례에서는 색전술과 소라페닙 치료로 인해 간세포암종의 부분이 우선적으로 치료되고 담관암 부분만 남아 있었을 가능성을 배제할 수 없다.

Yin 등은 105명의 혼합형 간세포-담관암종 환자에서 tumor, node, and metastasis (TNM) 병기와 동시에 근치적 절제술만이 환자의 생존기간과 연관이 있었다고 보고하였다 (위험비 0.31, $P=0.004$).¹⁶ 근치적 절제 후 종양의 재발은 흔하며 재발까지의 중양기간은 대략 6-9개월이었다.^{16,17} 현재까지 알려진 가장 중요한 치료는 근치적 절제술이다.⁸ 수술적 절제 외의 다른 치료 방법들에 대한 보고는 매우 제한적이며 대개는 플라티늄, 겐시타빈, 그리고 플루오우라실이 흔히 사용되는 약제들이며,¹⁸ 다른 1예에서 독소루비신을 시스플라틴과 병합하여 경과가 좋았음을 보고하고 있다.¹⁹ 수술 후 발생한 임파선 재발에 있어 경구 tegafur-uracil (UFT)가 경과를 호전시켰다는 보고가 있다.²⁰

원발성 간암 중 가장 흔한 간세포암종의 경우 조직 검사를 확인하는 것이 필수요건이 아니므로 많은 경우에 조직 검사를 확인하지 않고 종양 표지자와 영상 검사만으로 진단을 내리는 경우가 많다. 그러나 영상검사에서 혼합형 간세포-담관암종을 포함한 다양한 간 내 종양이 화농성 간농양과 비슷한 소견을 보이는 경우 간 내 종양을 빠르고 정확하게 진단하는 데 있어 어려움을 겪게 된다. 심지어 원발성 간암 중 매우 드문 혼합형 간세포-담관암종은 수술적 절제를 통한 조직 검사를 확인하는 것 외에 비침습적인 검사를 통해 전향적으로 정확하게 진단하기가 매우 어려우며 예후

가 간세포암종에 비해 불량하고 수술적 절제 외의 치료 효과에 대해 잘 알려져 있지 않다. 따라서 이번 증례와 같이 영상학적 검사 결과와 종양표지자의 결과가 일치하지 않는 경우 드물지만 혼합형 간세포-담관암종의 존재를 강력히 의심하고 이를 진단하기 위한 수술적 절제를 계획하는 것이 중요하겠다.

Author contributions

Seung Suk Baek: Acquisition of data, drafting of the manuscript.

Eileen L. Yoon: Study design, critical revision of the manuscript, study supervision.

Hyun-Jung Kim: Data interpretation.

Kyung Eun Bae: Data interpretation.

Kyeongmee Park: Data interpretation.

Won-choong Choi: Study supervision.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Kassahun WT, Hauss J. Management of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Int J Clin Pract* 2008;62:1271-1278.
2. Tickoo SK, Zee SY, Obiekwe S, Xiao H, Koea J, Robiou C, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a histopathologic, immunohistochemical, and in situ hybridization study. *Am J Surg Pathol* 2002;26:989-997.
3. Koh KC, Lee H, Choi MS, Lee JH, Paik SW, Yoo BC, et al. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2005;189:120-125.
4. Okuda K, Kondo Y, Nakano M, Kage M, Arakawa M, Kojiro M, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with pyrexia and leukocytosis: report of five cases. *Hepatology* 1991;13:695-700.
5. Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, Chen TC, Hwang TL, Chen MF. Hepatocellular carcinoma presenting as pyogenic liver abscess: characteristics, diagnosis, and management. *Clin Infect Dis* 1998;26:1224-1226.
6. Tomimatsu M, Ishiguro N, Tanai M, Okuda H, Saito A, Obata H, et al. Hepatitis C virus antibody in patients with primary liver cancer (hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma) in Japan. *Cancer* 1993;72:683-688.
7. Zhou YM, Zhang XF, Wu LP, Sui CJ, Yang JM. Risk factors for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a hospital-based case-

- control study. *World J Gastroenterol* 2014;20:12615-12620.
8. Wang AQ, Zheng YC, Du J, Zhu CP, Huang HC, Wang SS, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma: Controversies to be addressed. *World J Gastroenterol* 2016;22:4459-4465.
 9. Ng IO, Shek TW, Nicholls J, Ma LT. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a clinicopathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:34-40.
 10. Panjala C, Senecal DL, Bridges MD, Kim GP, Nakhleh RE, Nguyen JH, et al. The diagnostic conundrum and liver transplantation outcome for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2010;10:1263-1267.
 11. Sapisochin G, Fidelman N, Roberts JP, Yao FY. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011;17:934-942.
 12. Wee A, Nilsson B. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Diagnostic challenge in hepatic fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1999;43:131-138.
 13. O'Connor K, Walsh JC, Schaeffer DF. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CC): a distinct entity. *Ann Hepatol* 2014;13:317-322.
 14. Li R, Yang D, Tang CL, Cai P, Ma KS, Ding SY, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer* 2016;16:158.
 15. Eguchi H, Nagano H, Sakon M, Miyamoto A, Kondo M, Arai I, et al. A successful resection and long-term survival of a patient with intrahepatic recurrences of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: report of a case. *Surg Today* 2002;32:742-746.
 16. Lee JH, Chung GE, Yu SJ, Hwang SY, Kim JS, Kim HY, et al. Long-term prognosis of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma after curative resection comparison with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:69-75.
 17. Yin X, Zhang BH, Qiu SJ, Ren ZG, Zhou J, Chen XH, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features, treatment modalities, and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2869-2876.
 18. Chi M, Mikhitarian K, Shi C, Goff LW. Management of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a case report and literature review. *Gastrointest Cancer Res* 2012;5:199-202.
 19. Kim GM, Jeung HC, Kim D, Kim JH, Yoon SH, Jung ES, et al. A case of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with favorable response to systemic chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2010;42:235-238.
 20. Shimizu J, Hayashi S, Dono K, Yasumoto T, Zenitani M, Munakata K, et al. A case report of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma whose lymph node recurrence effectively treated with UFT. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009;36:2380-2382.