

유방으로 전이된 간세포암 1예

울산의대 울산대학교병원 내과학교실, 병리학교실²

우순주 · 신정우 · 박진우 · 조준현 · 이기영 · 김영민² · 박능화

=Abstract=

Breast metastasis from a hepatocellular carcinoma

Soon Joo Woo, M.D., Jung Woo Shin, M.D., Jin Woo Park, M.D., Joon Hyun Jo, M.D.,
Gi Young Lee, M.D., Young Min Kim, M.D.² and Neung Hwa Park., M.D.

*Departments of Internal Medicine and Pathology²,
University of Ulsan College of Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea*

Hepatocellular carcinoma is so highly invasive that distant metastases are commonly observed at the time of diagnosis. The common sites of extrahepatic metastasis are lung, local lymph node, adrenal gland and bones. A breast metastasis from a non-mammary malignancy is rare, accounting for approximately 2% of breast tumors. We experienced a patient with hepatocellular carcinoma who had suffered from a huge breast mass, which was diagnosed as a metastasis of hepatocellular carcinoma. To our knowledge, this is the first report of a metastatic hepatocellular carcinoma of the breast in Korea. (Korean J Med 72:306-310, 2007)

Key Words : Carcinoma, Hepatocellular, Metastasis, Breast.

서 론

간세포암은 전 세계적뿐만 아니라 국내에서도 흔한 악성 종양으로 전체 암 사망 원인의 3위를 차지한다. 최근 간세포암에 대한 진단 및 치료방법의 향상으로 환자의 생존율이 향상되어 근치적 절제술 후 국내 누적 생존율이 27~56%까지 보고되고 있다.^{1,2)} 그러나 치료 후 간내 재발 및 간외 전이에 의해 아직도 예후가 불량하다. 최근 발표된 국내 연구결과에 의하면 약 15%에서 진단 당시 원격 전이를 보였고, 전이가 흔한 장기로는 폐, 뼈, 부신, 복강, 흉벽 순이었다.³⁾

일반적으로 유방은 타 장기 종양의 전이가 잘 발생하지 않는 곳으로 유방에 발생한 종양 중 전이암은 약 2%를 차지 한다. 유방에 전이된 종양 중 반대편 유방암의

전이가 가장 많고 백혈병, 흑색종, 임파선암, 난소암, 폐암 등이 유방전이를 잘 하는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 그러나 간세포암의 유방 전이에 대한 보고는 매우 희귀하여 국외 보고가 4예만 있으며 국내에서 아직 보고된 바는 없다.^{6,7)} 저자들은 유방 종괴를 주소로 내원한 간세포암 환자에서 세침 흡인 검사상 유방에 전이된 간세포암으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

71세 여자 환자가 최근 갑자기 크기가 커지는 우측 유방의 거대 종괴를 주소로 내원하였다. 과거력상 3년 전 B형 간염에 의한 간경변 및 간세포암으로 진단받고 이후 2년간 10차례 경동맥화학색전술을 시행 받았다.

• Received : 2006. 2. 27

• Accepted : 2006. 5. 4

• Correspondence to : Jung Woo Shin, M.D., Ulsan University Hospital, 290-3 Jeonha-dong, Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea
E-mail : sheenj@hanmail.net



Figure 1. 10 cm sized hypervascular breast mass.

내원 1년 전 시행한 전산화 단층촬영에서 간내 간세포암의 재발은 없었으나 우측 폐 하방에 폐 전이로 추정되는 종괴가 발견되었으며 이후 환자는 외래에 방문하지 않았다. 내원 당시 생체 징후는 안정적이었으며 이학적 검사에서 비장종대, 복수 및 하지의 함요 부종이 관찰되었다. 흉부 청진상 우하부 폐의 호흡음이 감소되었다. 우측 유방의 종괴는 육안상 과혈관상을 보이는 무통성 종괴로 직경 약 10 cm의 크기였다(그림 1). 말초혈액검사상 혈색소 11.0 g/dL, 혈소판 105,000/mm³, prothrombin time은 64%였다. 생화학검사서 알부민 3.4 g/dL 총 빌리루빈 1.8 mg/dL, AST/ALT 60/291 IU/L, 알카리 분해효소

(alkaline phosphatase) 127 IU/L, gamma glutamyl transpeptidase 150 IU/L였고, alpha fetoprotein은 364,880 ng/mL로 증가되어 있었다.

복부 전산화 단층촬영에서 간 좌엽에 4 cm 크기의 lipiodol이 침착된 간세포암과 더불어 간 우엽에 약 3 cm 크기의 간세포암 2개가 새로이 발견되었다(그림 2A, 2B). 흉부 전산화 단층촬영에서는 우측 유방에 10 cm 크기의 중심부 괴사 또는 섬유화를 동반한 종괴가 관찰되었고, 다량의 흉수와 우측 폐 하부에 8 cm 크기의 폐 종괴가 발견되었다(그림 3A, 3B).

유방 종괴에 대해 세침 흡인 검사를 시행한 결과 종괴는 풍부한 세포질과 과색소성 핵을 가진 종양세포들이 미만성 또는 섬유주 형태로 배열되어 있었으며, 굴곡간을 가지고 있었다(그림 4). 면역조직화학염색에서 AFP 항체에 양성을 보였고(그림 5A), hepatocyte 항체에 대한 염색에서 양성을 나타냈다(그림 5B). 따라서 유방 종괴는 조직학적 소견 및 면역조직화학염색 결과를 종합하여 간세포암의 유방 전이로 진단하였다.

유방에 전이된 간세포암은 크기가 크고 최근 크기가 증가하여 자발적 파열 및 출혈의 위험성을 고려하여 고식적 종양 절제 수술을 권유했으나 환자와 보호자 거절하여 외래에서 추적관찰 중 2개월 뒤 자발성 복막염에 의한 폐혈증으로 사망하였다.

고 찰

간세포암은 혈관, 임파선을 통해 또는 인접 장기로 직접 전이가 가능하고 가장 전이가 잘되는 장기는 폐이며

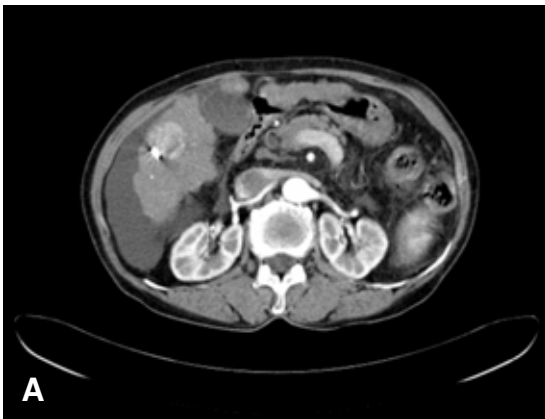


Figure 2. CT shows a hepatic mass that demonstrates a typical enhancing pattern of a hepatocellular carcinoma.

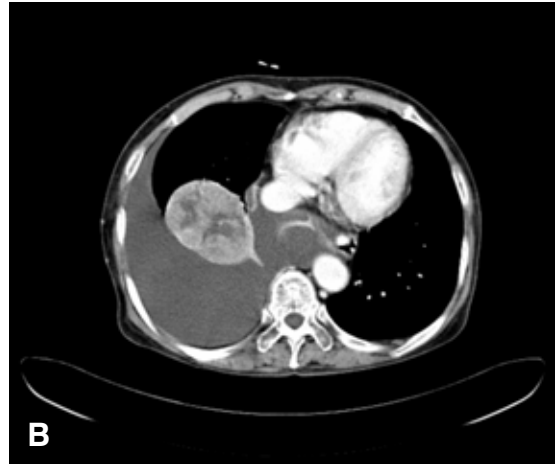
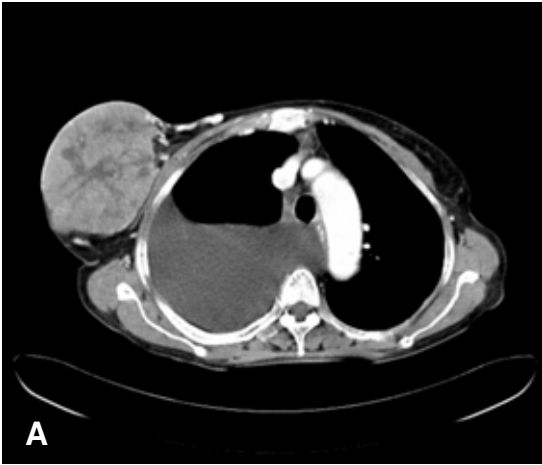


Figure 3. Chest computed tomography. 10 cm sized breast mass with central necrosis (A); 8 cm sized lung mass with a large amount of right pleural effusion (B).

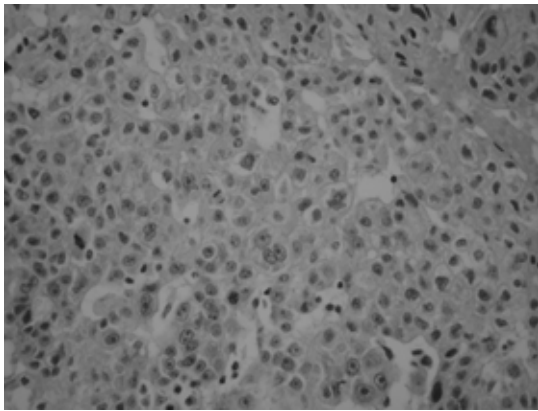


Figure 4. Microscopic finding of the breast mass. The finding reveals a diffuse trabecular pattern composed of tumor cells with abundant clear cytoplasm and hyperchromatic nuclei (H & E stain, $\times 400$).

부신, 뼈, 복강 등으로 전이가 흔히 발생한다. 간세포암의 전이와 관련된 인자로 종양의 분화도가 나빠거나, 다발성이고, 크기가 5 cm 이상인 경우 등이 밝혀져 있다⁸⁾. 간세포암에서 간의 전이가 발생한 경우 중앙 생존기간이 4.6개월, 1년 생존율이 20.3%에 불과해 매우 불량한 예후를 보인다⁹⁾.

유방의 전이암은 원발성 유방암에 비해 상대적으로 매우 드물어 전체 유방 중앙 중 전이암은 약 2%에 불과하다. 가장 흔한 유방의 전이암은 반대측 유방암의 전이

이고 그 외 백혈병, 흑색종, 임파선암, 난소암, 폐암, 위암 등의 유방 전이가 보고되었다^{4,5)}. 유방에 전이암이 적은 이유로 광범위한 섬유 조직의 범위에 비해 상대적으로 혈액 공급이 나쁘기 때문에 타 장기 종양의 전이가 잘 발생하지 않는 것으로 알려져 있다^{10,11)}.

유방 전이암은 원발성 양성 혹은 악성 유방암과 혼동될 수 있고, 원발성 유방암과 유방 전이암의 치료와 예후가 완전 상이 하므로 유방 전이암의 정확한 진단이 무엇보다 중요하다. 유방 전이암은 원발성 중앙과 동시에 발견되기도 하지만 길게는 9년 후에 진단된 경우도 있었다¹²⁾. 유방 전이암은 대부분 유방의 상부 외측에 위치하는 원형 또는 타원형 무통성 종괴로 단단하게 촉지되며, 피막은 없으나 주위 조직과 잘 구분된다^{4,5,13,14)}. 약 과반수의 유방 전이암은 피부에 표재성으로 위치하지만 유두 함몰은 드물며, 중앙이 매우 크지 않는 한 피부에 변화는 없다⁴⁾. 약 절반의 환자에서 유방 전이암 진단 당시 겨드랑이 임파선 전이가 동반되어 있다¹⁵⁾. 본 증례도 원발성 간암으로 진단 받은 후 3년 만에 유방에 전이가 발견되었고, 주위 조직과 쉽게 구별되는 원형의 무통성 종괴였으며, 종괴의 크기가 커서 피부에 육안상으로 과혈관상을 보이는 특징을 나타냈다.

전이성 유방암의 방사선학적 소견으로 유방 촬영검사에서는 정상 소견에서부터 염증성 유방암의 소견까지 다양하게 나타나므로 양성 유방질환 및 원발성 유방암과 감별이 어렵다. Younathan 등과 Derchi 등의 보고에

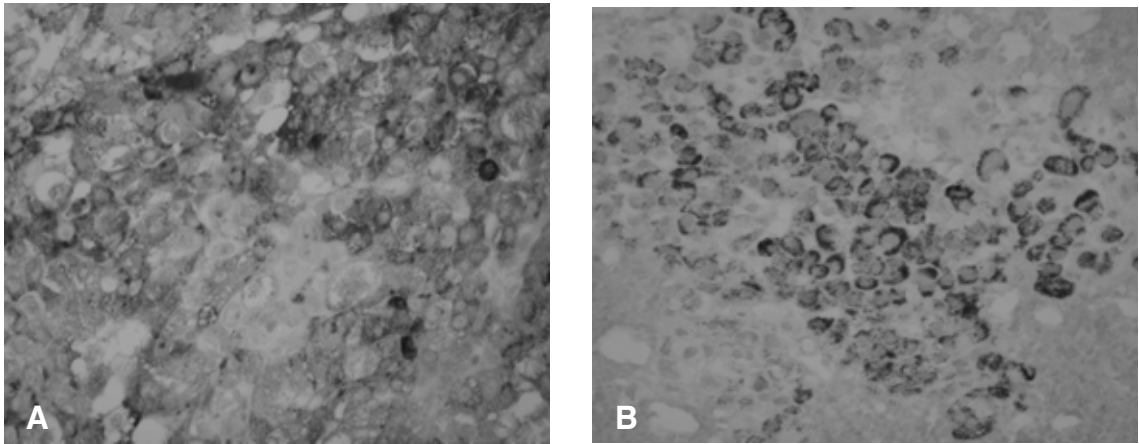


Figure 5. Immunohistochemical stain for alpha-fetoprotein (A) and hepatocyte (B). The staining reveals positivity of tumor cells in the breast mass ($\times 400$).

따르면 유방 전이암의 대표적인 초음파 소견으로 내부에 저에코성을 보이는 주위와 잘 구별되는 유방 종괴와 이 종괴 뒤로 음향그림자가 동반되지 않는 소견이 특징적이다^{16, 17}. 그러나 방사선학적 검사만으로 유방의 전이암을 진단하기는 어려우므로 타 장기 암의 과거력이 있는 환자에서 유방의 종괴가 발견된다면 유방 전이암의 가능성을 염두에 두는 것이 필요하겠다.

세침 흡인 검사는 유방 종괴를 진단하는데 효율적이고 필수적이다. Sneige 등의 연구에 의하면 유방 이외의 장기에서 유방으로 전이한 20명의 환자를 대상으로 한 세침 흡인 검사 결과 소세포성 폐암, 흑색종, 임파선암 등의 11예는 세침 흡인 검사만으로 원발성 병소를 진단할 수 있었으며, 8예는 분화가 나쁜 암 또는 선암으로 환자의 병력, 원발암의 병리소견과의 비교 및 면역조직화학염색결과를 통해 원발 병소를 진단하였다¹⁸. Silverman 등도 세침 흡인 검사만으로 18예 중 16예에서 원발성 병소를 진단할 수 있음을 보고하였다¹⁹. 따라서 세침 흡인 검사는 원발성 유방암과 유방 전이암을 감별할 수 있을 뿐만 아니라 원발 병소에 대한 진단도 가능하므로 치료 방향 설정에 중요한 검사이다.

간세포암의 유방전이의 보고는 매우 드물어 소수의 국외 보고가 있으나 국내 보고는 없었다. 국내와 같이 간세포암의 빈도가 높은 타이완에서 1980년부터 1999년까지 단일 센터에서 진단된 간세포암의 유방 전이 3예의 보고에 따르면, 간세포암은 크기는 7~30 cm에 이르며, 두 명에서 간문맥 혈전을 동반하였다. 또 세 명 모두

에서 폐, 골, 뇌전이 등이 발견되어 유방 전이가 혈행성으로 전파되고 진행된 병기의 간세포암 환자에서 발생함을 시사하였다⁶. 유방으로 전이된 간세포암은 모두 단일 종괴로 최장 직경이 1 cm 에서 6 cm 으로 본 증례보다는 크기가 작았으나 세 명 모두가 유방 전이 진단 후 1 개월 내 사망하여 불량한 예후를 나타냈다. Nappi 등은 60세 남성에서 무통성 유방 종괴로 내원한 환자에서 세침 흡인 검사 및 면역조직화학염색 검사로 진단한 전이성 간세포암을 보고하였다⁷. 본 증례에서도 광학 현미경적 검사에서 세포질이 풍부한 종양세포가 육주형 배열을 하고 있었으며 면역조직화학염색에서 AFP 및 Hepatocyte 항체에 양성을 보여 간세포암으로 진단할 수 있었다.

최근 간세포암의 영상 진단법과 치료의 발전으로 간세포암의 예후가 향상되고 있어 간세포암의 전이 병변에 대한 중요성이 강조되고 있다. 또한 간세포암의 간내 종괴가 효과적으로 조절된다면 간외 전이 병변에 대한 적극적인 치료가 시도되고 있다²⁰. 그러나 유방에 전이된 간세포암에 대한 치료에 대해서는 알려진 바 없다. 이는 간세포암의 유방전이가 진행된 간세포암의 병기에서 진단되고 유방전이 진단 후 생존기간이 짧았기 때문으로 생각된다. 본 증례에서는 유방 종괴가 매우 크고, 과혈관성을 보이며 빨리 자라서 자발적 파열의 가능성이 높아 고식적 수술적 절제를 고려하였으나 환자가 거부하여 시행할 수는 없었다.

요 약

저자 등은 폐 전이를 동반한 간세포암 환자에서 육안상 과혈관상을 보인 거대한 유방 종괴에서 세침 흡인 검사로 유방에 전이된 간세포암을 진단한 매우 드문 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 간세포암, 유방전이

REFERENCES

- 1) 엄순호, 류호순, 박미라, 이재원, 이성준, 이구, 김광희, 진윤태, 전훈재. 간세포암의 예후 및 치료 성적에 관한 연구. 대한소화기학회지 32:757-772, 1998
- 2) 박철근, 장우영, 이종임, 송상용, 최은석, 조재원, 김선우. 간세포암종의 간절제술 후 장기예후인자: 단변량 및 다변량 분석. 대한소화기학회지 39:33-39, 2002
- 3) 박중원, 김창민. 한국인 간세포암의 역학. 대한간학회지 11:303-310, 2005
- 4) Hadju SI, Urban JA. *Cancers metastatic to the breast. Cancer* 29:1691-1696, 1972
- 5) Sandison AT. *Metastatic tumor in the breast. Br J Surg* 47:54-58, 1959
- 6) Lo HC, Lee KF, Yeh CN, Chen MF. *Breast metastasis from hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology* 51:387-390, 2004
- 7) Nappi O, Ferrara G, Lanniello G, Wick MR. *Metastatic hepatocellular carcinoma of the breast: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol* 8:588-592, 1992
- 8) Si MS, Amersi F, Golish SR, Ortiz JA, Jaky J, Finklesten O, Busutti RW, Imagawa DK. *Prevalence of metastasis in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. Am Surg* 69:879-885, 2003
- 9) Okusaka T, Okada S, Ishii H, Nose H, Nagahama H, Nakasuka H, Ikeda K, Yoshimori M. *Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases. Hepatogastroenterology* 44:251-257, 1997
- 10) Virchow R. *Die krankhaften geschwulste. Vol. 1. p. 69, Berlin, Hirschwald, 1863*
- 11) Jochimsen PR, Brown RC. *Metastatic melanoma in the breast masquerading as fibroadenoma. JAMA* 236:2779-2780, 1976
- 12) McCrea ES, Johnston C, Haney PJ. *Metastases to the breast. Am J Roentgenol* 141:685-690, 1983
- 13) Chaignaud B, Hall TJ, Powers C, Subramony C, Scort-conner CE. *Diagnosis and natural history of extramammary tumors metastatic to the breast. J Am Coll Surg* 179:49-53, 1994
- 14) Moore DH, Wilson DK, Hurteau JA, Look KY, Stehman FB, Sutton GP. *Gynecologic cancer metastatic to the breast. J Am Coll Surg* 187:178-181, 1998
- 15) Amichetti M, Perani B, Boi S. *Metastasis to the breast from extramammary malignancies. Oncology* 47:257-260, 1990
- 16) Younathan CM, Steinbach BG, DeBose CD. *Metastatic cervical carcinoma to the breast. Gynecol Oncol* 45:211-213, 1992
- 17) Derchi LE, Rizzatto G, Giuseppetti GM, Dini G, Garaventa A. *Metastatic tumors in the breast: sonographic findings. J Ultrasound Med* 4:69-74, 1985
- 18) Sneige N, Zachariah S, Fanning TV, Dekmezian RH, Ordonez NG. *Fine needle aspiration cytology of metastatic neoplasms in the breast. Am J Clin Pathol* 92:27-35, 1989
- 19) Silverman JF, Feldman PS, Covell JL, Frable WJ. *Fine needle aspiration cytology of neoplasms metastatic to the breast. Acta Cytol* 31:291-300, 1987
- 20) Imamura I. *Prognostic efficacy of treatment for extrahepatic metastasis after surgical treatment of hepatocellular carcinoma. Kurume Med J* 50:41-48, 2003