

20대 여성에서 임신 중 발견된 간세포암

연세대학교 의과대학 외과학교실¹, 병리학교실², 내과학교실³, 고려대학교 의과대학 외과학교실⁴, 서울대학교 의과대학 외과학교실⁵, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과⁶, 연세 간암연구회⁷

최강국¹, 홍영주¹, 최세별⁴, 이남준⁵, 황 신⁶, 박영년^{2,7},
최진섭^{1,7}, 서경석⁵, 전재윤^{3,7}, 김경식^{1,7}

Abstract

A Case of Hepatocellular Carcinoma in a Pregnant Patient in Twenties

Kang Kook Choi, M.D.¹, Young Ju Hong, M.D.¹, Sae Byeol Choi, M.D.⁴,
Nam Joon Yi, M.D.⁵, Shin Hwang, M.D.⁶, Young Nyun Park, M.D.^{2,7}, Jin Sub Choi, M.D.^{1,7},
Kyung Suk Suh, M.D.⁵, Chae Yoon Chon, M.D.^{3,7}, Kyung Sik Kim, M.D.^{1,7}

Department of Surgery¹, Pathology², Internal Medicine³, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,
Department of Surgery⁴ Korea University College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Surgery⁵
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Surgery⁶, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea, Yonsei Liver Cancer Study Group⁷, Seoul, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) in pregnancy is very rare. The cirrhosis which is present in the majority of patients with HCC induces infertility. The diagnostic methods and treatment modalities in HCC during pregnancy are different from those of usual types of other HCC. A 26-year-old, 32th-gestational-week pregnant female was sent to our hospital because of abnormal liver function test. A 1.5cm sized mass was identified in segment 6 of liver which was compatible to AJCC stage I. She did not have any other medical history except Hepatitis B Virus carrier and the HBs Ag of her mother also was positive. At the 40th gestational week, the female baby was delivered uneventfully. And then she underwent the transarterial chemoembolization (TACE) following the Rt. Hemihepatectomy. Since she underwent a surgical resection, the tumors have been recurred in the remnant liver only. Whenever the tumors were founded, the aggressive surgical approaches were performed including 3 times of hepatic resection with TACE or TACI. She is still alive with good general condition and normal liver function for 9 years since the first diagnosis was made. Therefore an extremely rare case of hepatocellular carcinoma in pregnancy is treated successfully because of aggressive therapies.

Key Words: Hepatocellular carcinoma · Pregnancy

서론

간경변으로 인해 임신의 가능성이 떨어지기 때문에(1) 임신 중에 발견된 간세포암은 매우 드물어 국내외 문헌에 보고된 예가 약 45예 정도이다(2-9). 특히 간세포암이 임신중에 발견될 경우 아기와 엄마에게 있어서 최선의 결과를 얻어야 하는 임신이라는 특수한 상황 때문에 진단방법, 치료방법 및 시기의 결정에 있어서 보다 신중해야 한다(5).

임신 시 생기는 간세포암은 발병원인과 예후에 있어서도

다른 연령군 혹은 성별에서 발생하는 간세포암의 경우와는 다를 것으로(10) 생각이 되나 아직은 논란의 대상이 되고 있다(4). 현재 젊은 연령군에서 HBV의 감염률이 1% 미만으로(11,12) 줄어 들어 발병의 가능성이 많이 줄었지만 서구와는 달리 HBV의 수직감염에 의한 간세포암의 발생 요인이 가장 중요한 우리나라의 경우(13) 임신 시 간세포암에 대한 증례의 축적은 앞으로의 진단과 치료방법 결정에 많은 도움을 줄 것으로 사료된다.

이에 저자들은 임신 38주에 발견된 간세포암 환자에서

◇책임저자 : 김경식. 서울시 서대문구 성산로 250번지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 외과(120-752)
Tel: 82-2-2228-2125, 2100, Fax: 82-2-313-8289, E-mail: kskim88@yuhs.ac

질식 분만 후 적극적인 치료에 의한 장기간 생존 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

I) 임상 소견

본 26세 여자환자는 임신 32주에 시행한 산전검사 중 간기능수치가 상승되어 임신 38주에 연세대학교 의과대학 세브란스 병원으로 전원되었다. 환자는 만 10살 때 B형간염항원양성자로 진단된 병력 이외에 다른 병력이나 약물력, 음주력은 없었으며, 외할머니, 이모, 어머니와 오빠도 B형간염 표면 항원 양성자였다.

환자는 건강해 보였고, 입원당시 혈압은 100/70 mm Hg, 맥박 82회/분, 체온은 36.5°C였다. 두경부, 흉부, 복부진찰소견은 정상이었으며 양하지부종이나 기타 특이 소견은 관찰 되지 않았다. 말소혈액검사에서 백혈구 4,620/mm³, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 14,5000 /mm³이었다. 혈청화학검사에서 총 단백질 5.1 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.2 mg/dL, AST 143 IU/L, ALT 16 IU/L, γ-GT 40 IU/L, 알칼리성 포스파타제 120 IU/L, 총 콜레스테롤 181 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 공복 시 혈당 65 mg/dL이었고 PT 10.2초로 Child-Pugh점수는 6점이 었다. HBs Ag, anti-HBc, HBeAg은 양성, anti-HBs 및 anti-HBe는 음성이었고 종양표지자검사상 알파태아단백 810.6 ng/mL이었다. 소변 및 대변검사는 정상이었다.

II) 영상 및 병리 소견

내원당시 시행한 복부초음파에서 간 6구역(S6)에 직경 1.5 cm 크기의 하나의 간내 종괴가 발견되어 AJCC 6판 병기로 1기, Okuda 병기 2기, BCLC 병기 B병기였다. 임신 38주로 태아 출산 후 간암에 대한 치료를 하기로 결정하여 임신 40주에 특이사항 없이 질식분만으로 이루어 졌 으며, 분만 2개월 후 6구역의 종괴에 대해 간동맥색전술을 시행하였으나 잔류암이 소견보여(Fig. 1) 우측 간절제술 을 시행하였다. 수술 시 복강 내에 복수는 없었으나 간경변 의 소견이 관찰되었다. 또한 다른 간내 병변 및 임파 전이를 의심할 만한 소견은 보이지 않았다. 병리조직학적 검사 에서 종양은 완전히 괴사된 상태였고, 종양을 싸고있는 섬유 상의 피막이 관찰 되었다. 피막 주위로 급만성의 염증소 견, 관중식, 그리고 주위의 비종양조직의 국소 괴사소견이 있었다. 종양세포 이외의 간조직에서는 B형간염바이러스 에 의한 만성 간염의 소견이 관찰되었다.

III) 추적 경과

첫 번째 수술 후 약 1년제에 복부전산화단층촬영에서 간 4구역에서 다발성 간세포암의 재발(multicentric carcinogenesis)로 생각되는 직경 1.5 cm의 단독 결절이 발견 되어 2차례의 간동맥화학요법을 시행하였으나 역시 잔류 암이 관찰되어 수술적 절제술을 시행하였다. 수술중 초음 파에서 주요 종괴와 가까운 곳에서 새로운 병변을 발견하 여, 이 병변을 포함하여 절제하였다(Fig. 2A, B). 병리 조

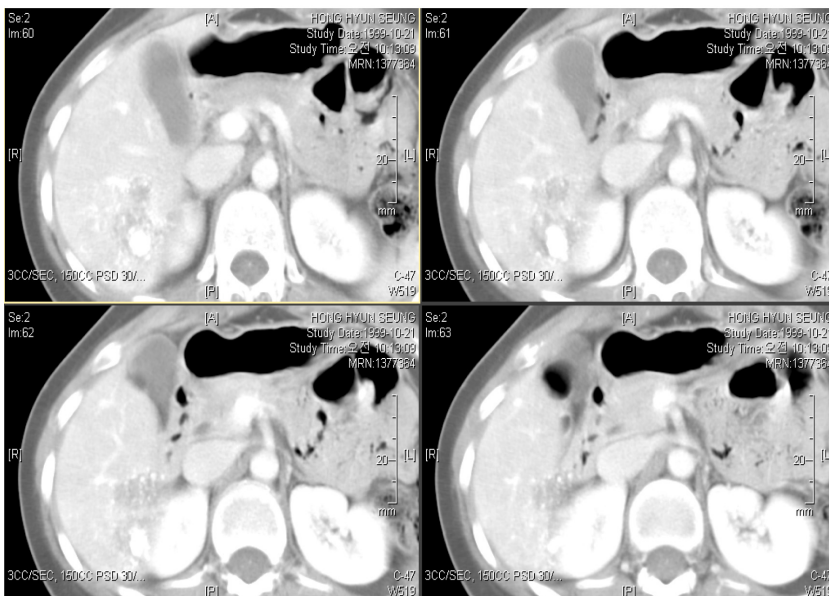
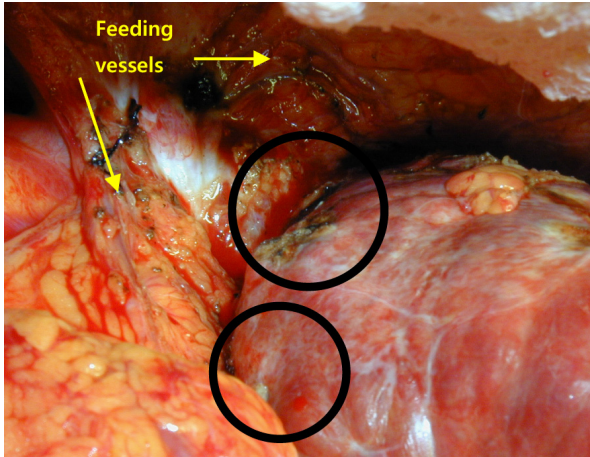
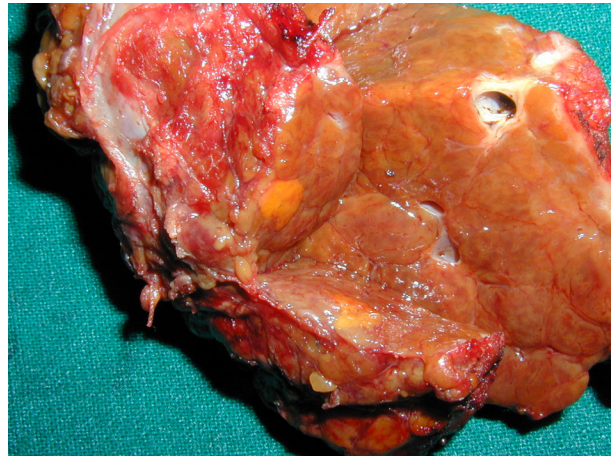


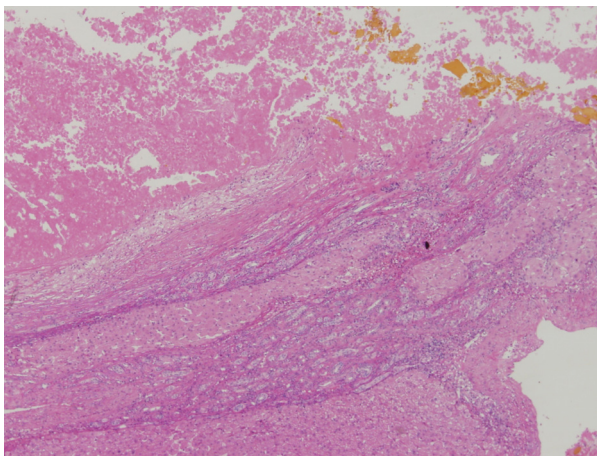
Fig.1. The CT findings after 2 times of transarterial chemotherapy. The tumor was located at S6 and the marginal recurrence was noted and the 1st operation was finally performed.



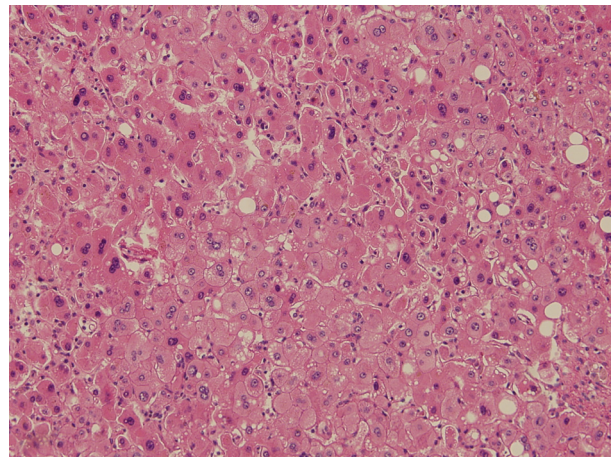
A



B



C



D

Fig. 2. The operative and microscopic findings after 2nd operation (A). Two feeding vessels into tumor were found (B). The biliary adenoma was noted with intraoperative ultrasonography (C). The tumor necrosis was induced by TACE (X40) (D). The well to moderated differentiated hepatocellular carcinoma was revealed on the microscopci exam (x100).

직하적 검사에서 결절 융합형(nodular confluent growth type)의 직경 0.8 cm의 Edmondson-Steiner grade I~II의 간세포암이었으며, 경동맥화학요법, 간동맥 색전술의 영향으로 종괴의 70% 정도가 괴사된 상태였고(Fig. 2C, D) 수술 중 발견된 병변은 담관선종이었다. 소간세포 이형성이 발견되었으며 종괴 이외의 간실질은 B형간염에 의한 만성 간염 소견이었다.

첫 번째 수술 후 7년 2개월째에 복부전산화단층촬영에서 간 1구역(S1)에 직경 2.3 cm의 간세포암 재발로 보이는 병변이 발견되어(Fig. 3A) 세 번째 수술로 서울대병원 외과에서 미상염을 포함한 중앙절제술을 시행하였다. 병리 조직검사에서 Edmondson-Steiner grade III/IV의 2.4×2.3×0.8 cm의 간세포암이었고, 혈관 침범은 없었다. 종괴로부터 절제면까지의 거리는 0.2 cm였다. 첫번째 수술 후 8년 10개월 후 복부전산화단층촬영에서 간 4구역에

각각 직경 1.3 cm의 두 개의 결절이 발견되어 두 차례 간동맥 화학색전술을 시행하였으나 (Fig. 3B, C) 잔류암의 소견이 관찰되어 아산병원 외과에서 네번째 수술로 4구역 절제술을 받았다(Fig. 3D). 수술 후 병리 조직학적 검사에서 4구역의 결절은 직경 0.9 cm 크기의 다결절융합성의 Edmondson-Steiner grade III/IV의 간세포암이었다. 종괴의 40%가 괴사되어 있었고, 담관이나 혈관 침범은 없었다. 4a구역의 다른 하나의 결절 역시 같은 Edmondson-Steiner grade의 1.7×1.3×1.3 cm 크기의 간세포암으로 80%가 괴사되어 있었고 혈관이나 담관 침범은 없었다. 네 번째 수술 후 특이 사항은 없이 회복 중으로 추가 치료로 방사선 치료를 계획 중에 있다. 처음 수술 후 현재까지 추적기간 동안의 암표지자의 변화를 살펴보면 첫 번째 재발 당시에는 현저한 AFP의 증가가 관찰되었지만 두 번째 재발 이후로는 AFP의 현저한 증가는 관찰되지 않았다(Fig. 4).

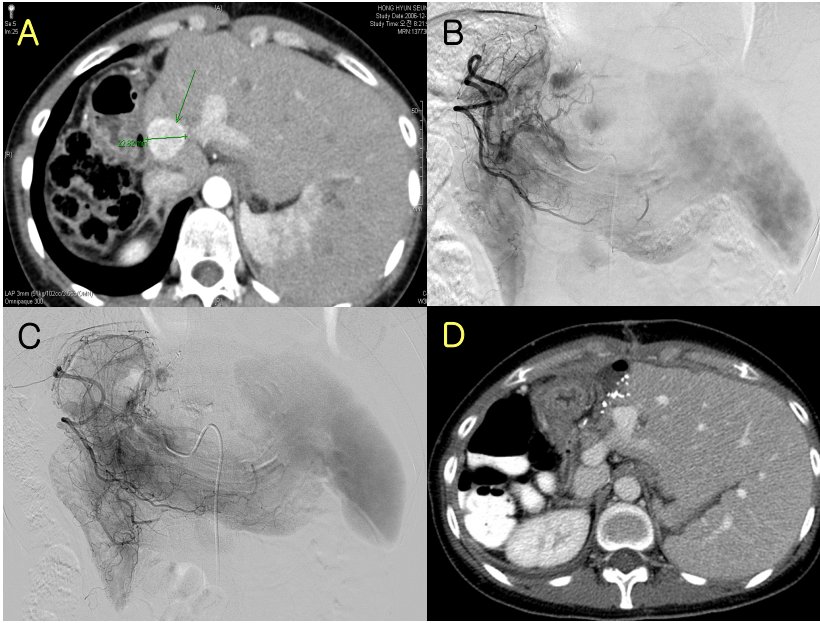


Fig. 3. The follow up CT scans findings, (A) The newly developed S1 lesion was found 7 yr 2 month after 1st operation of HCC and the wedge resection including caudate lobe was performed at SNU hospital, (B), (C) The two were recurred on remnant liver 8yr 10month after 1st operation, (B, 1st TACE, C: 2nd TACE) (D) The lesions were removed at Asan Medical Center after twice of TACE.

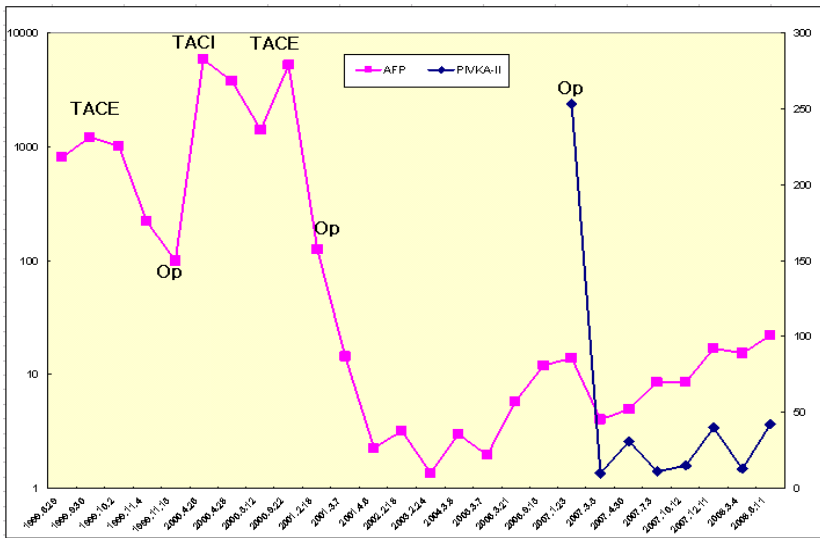


Fig.4. The follow-up changes of AFP & PIVKA-II.

고 찰

임신 중 간세포암은 드물어 1995년 Lau의 28예 보고 (5) 이후 최근까지 45예만이 보고되었다. 국내의 경우는 4개의 증례 보고에서 7예가 보고된 바 있다(6-9). 임신 시의 발생하는 간세포암이 극히 드문 이유로 Lau 등은 간세포암의 여성에서의 유병률이 남성보다 낮다는 점, 간세포암이 가임 연령에서 원래 드문 암이라는 점 그리고 대다수 간세포암 환자의 기저 질환인 간경화가 불임의 원인이 될 수 있다는 점을 들어 설명하고 있다(5).

임신 중의 간세포암은 진단의 주로 산모 혈청 AFP수치와 복부초음파검사에 크게 의존한다. 산모에서 AFP은 주

로 임신 16~18주 사이에 다운증후군이나, 신경관 결손 등과 같은 태아의 기형을 진단하기 위해 시행된다. 임신 중 산모혈청에서 AFT가 500 ng/mL 이상의 경우에는 간세포암 등 산모의 악성질환 가능성을 염두에 두어야 하고, 특히 태아의 기형없이 30,000 ng/mL 이상인 경우는 어머니의 질환을 강력히 의심해야 한다. 산모에서 높은 혈청 AFP수치를 보일 때는 양수에서의 AFP를 측정하는 것이 산모의 질환과 태아의 질환을 감별하는데 도움을 준다 (4,6).

그러나 산모의 AFP수치가 정상이거나 약간 증가된 경우 간종괴의 진단을 초음파만으로 하는 건 쉽지 않아 자기공명단층촬영이 권장된다(4). 자기공명 단층촬영은 간 내

의 모든 종류의 고형암에 대해 많은 정보를 주지만 임신 시 조영제사용은 태반벽을 투과하여 태아에 문제를 일으킬 수 있으므로 조영제 없이 촬영해야 한다. 복부전산화단층촬영은 태아에 치명적인 수준까지는 아니나 상당한 양의 방사선(5 rad가량)의 방사선이 태아에 미치므로 추천되지 않는다(4). 경피적 생검은 간세포선종과 간세포암을 구별하기 위해 시행될 수 있으나, 출혈이나, 간암세포의 전파 가능성 때문에 논란의 여지가 있다.

즉 복부초음파와 혈청 AFP은 쉽고, 산모나 태아에 문제 없이 시행할 수 있으므로, 산모가 간세포암의 위험인자를 가지고 있다면 가급적 조기에 시행하는 것이 바람직하며, 필요하다면 일정 기간을 두고 반복 검사를 하는 것도 필요하다.

임신 시 간세포암의 치료는 일반적인 간세포암의 치료 방법과 크게 다르지 않으나, 태아의 안전이 문제가 될 수 있어 신중히 결정해야 한다. 임신이 간세포암에 부정적인 영향을 미친다는 것에는 확정적인 견해가 없지만 임신 중에는 적극적인 치료에 제약을 받으므로 곧 출산이 임박한 경우가 아니라면 임신을 종결하는 것이 바람직할 것으로 생각되지만 윤리적인 문제도 고려해야 할 것이다. 아직 보고된 예는 없으나 간암이 비교적 조기에 발견될 경우 산모가 출산을 강력히 원할 경우 고주파 열치료도 시도할 만한 대안이 될 수 있을 것 같다.

간암의 발병 원인을 살펴보면 임신 시의 간세포암이 성별과 다른 연령군에서 발생하는 간세포암과 다를 것이라는 생각은 성호르몬과 각종 암과의 관련성이 보고되면서부터 시작되었다. 1970년대 이래로 경구피임약과 간종양과의 관계는 많은 연구자들에게 관심의 대상이었다. 경구피임약의 여러 성분이나 조성이 간세포암에 미치는 영향에 대해서도 많은 연구가 있었고, 에스트로젠이 간세포선종의 악성화를 일으킬 수 있으며, 간세포암의 성장을 촉진한다는 등의 주장이 있었지만(14), 다른 한편으로는 경구 피임약과 간세포암 발생이 상관 관계가 없다는 연구결과도 있었다(15). 임신이 간세포암의 발생, 빠른 성장 그리고 나쁜 예후에 기여한다는 주장은 내인성 성호르몬(특히 에스트로젠)도 경구피임약 등의 외인성 호르몬같이 작용한다는 맥락에서 이해되지만, 간세포암 자체의 특성상 그 진행이 빠르고 진행된 예에서의 중앙 생존 기간은 8주 정도로 매우 짧으므로 이를 증명하기란 쉽지 않다(6). 그리고 최근의 연구 결과들은 오히려 임신 시의 간세포암의 진행 속도나 예후는 다른 간세포암과 다르지 않으며 나쁜 예후에 주된 원인은 임신으로 인한 늦은 진단이라고 한다(5). 내인성 호르몬이 간세포암에 미치는 영향에 대해서 임신력이 많을 수록 간세포암의 위험도가 유의하게 증가하고 빠른 초경과

느린 폐경이 간세포암 발생을 조장한다는 보고 등이 있었다(16).

간세포암에서 에스트로젠이 악영향을 끼치는 원인에 대해서 에스트로젠이 간세포에서의 유사분열을 촉진시켜 간세포암을 일으킨다는 설, 과혈관성(Hypervascularity)을 유발하고 이것이 간암생성을 촉진한다는 설, 자유기(hydroxyl free radical)를 생성하여 돌연변이를 일으킨다는 설, 체액성 면역력을 떨어뜨려 종양세포에 대한 면역력이 억제 된다는 설 등이 있으나 아직 직접적으로 증명된 바는 없다(5,6,14,16).

섬유증판 간세포암은 간세포암보다 비교적 어린 나이에 호발하는 암이지만, 그 자체의 증례가 적어서 임신시의 증례도 매우 적고, 일반적인 섬유증판 간세포암의 특징(정상 이거나 약간 상승된 AFT수치, 간염바이러스 음성, 정상 간실질, 좋은 예후)을 따르며 진단 역시 쉽지 않다(2).

우리나라는 B형간염 풍토지역(endemic area)로서 국내에서 보고된 8예(본예 포함)중 5예가 B형간염항원 양성자이고 한 명만이 경구피임제와 관련된 간세포암으로 생각되어 우리나라에서는 간암 발생에 경구피임약의 영향은 적고 B형간염의 감염이 중요하며 특히 환자의 어머니가 B형간염항원양성자인 경우 세심한 검사가 필요할 듯 하다(6-9,11,13).

임신 시 간암에 대해서는 아직 원인, 예후, 진단, 치료에 대해서 아직 논란의 여지가 많으나 증례가 적어서 앞으로의 치료방법 결정에 있어서 더 많은 증례 축적이 필요하다. 이에 저자들은 성공적인 출산 이후에 적극적인 치료로 장기간 생존 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Egwuatu. V. Primary hepatocarcinoma in pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 1980;74:793-794
2. Louie-Johnsun M, Hewitt P, Perera D, D. M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in pregnancy. HPB 2003;5:191-193
3. Alvarez de la Rosa M, Nicolás-Pérez D, Muñoz-Montes JR, JL. T-C. Evolution and management of a hepatocellular carcinoma during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2006;32:437-439
4. Cobey F, Salem R. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. Am J Surg 2004;187:181-191
5. Lau WY, Leung WT, Ho S, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. Cancer 1995;75:2669-2676
6. 김경식, 이우정, 김병로 등. 임신중에 발견한 간암 치험 2예. 대한 외과학회지 1997;52:598-605
7. 김득조, 이성광, 오수용 등. 경구피임제를 복용한 여성에서 임신중 발생한 간세포암 1예. 대한 소화기학회지 1997;

- 30:126-130
8. 김성일, 한수연, 윤형동 등. 임신 중 처음 진단된 원발성 간암 3예. 대한산부인과학회지 2000;43:2323-2327
 9. 남순우, 백종태, 강상범 등. 임신 중 발생한 간세포암종의 좌심방으로 전이 1예. 대한간학회지 2005;11:381-385
 10. Athanassiou A, Craigo S. Liver masses in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:166-177
 11. 최연호, 서정기, 윤정환, 이효석. 학동기전 정상아동에서의 B형 간염 항원 및 항체 보유율에 관한 연구. 소아과 1996; 39:1254-1258
 12. 강윤주, 김종희, 홍영진, 이행. 서울시내 초등학교 1학년 아동들의 B형 간염 항원(HBsAg) 양성률과 항원 양성 아동들의 관리 현황. 한국 역학회지 1996;18:151-159
 13. 공휘, 김지훈, 조남영 등. B형 만성 간질환 환자 자녀들의 B형간염 바이러스 감염률 -특히 0~19세 자녀들의 감염률. 대한 간학회지 2001;7:387-391
 14. Klatskin G. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 1977;73:386-394
 15. Heinemann LAJ, DoMinh T, Guggenmoos-Holzmann I, et al. Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997; 56:275-284
 16. Mucci LA, Kuper HE, Tamimi R, et al. Age at menarche and age at menopause in relation to hepatocellular carcinoma in women. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:291-294