

# 간암에서의 간절제술을 위한 병합치료

연세대학교 의과대학 외과학교실<sup>1</sup>, 세브란스병원 간암 전문클리닉<sup>2</sup>

최세별<sup>1,2</sup>, 김경식<sup>1,2</sup>

**Abstract**

## Hepatic Resection Following Adjuvant Treatments in Hepatocellular Carcinoma

Sae-Byeol Choi, M.D.<sup>1,2</sup>, Kyung Sik Kim, M.D.<sup>1,2</sup>

Department of Surgery<sup>1</sup>, Yonsei Liver Cancer Special Clinic<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The optimal treatment of hepatocellular carcinoma has become increasingly complex with myriad of available treatment options. Although recently the liver transplantation has been accepted the best treatment for survival, the shortage of donor limits the extension of this procedures. As the neoadjuvant chemotherapy is being increasingly employed to downsize colorectal metastasis, the clinical trials have been extended to the hepatocellular carcinoma. Therefore we reviewed the use of liver resection following tumor downstaging with chemotherapeutic agents and Radiation therapy to treat unresectable HCC.

**Key Words:** Hepatic resection · Downstaging · Transarterial chemoembolization · Radiation therapy

### 서론

간암 환자에서 근치적 치료가 시행되었을 경우 각 치료법에 따른 중앙 5년 생존율은 간절제술 55% (25-93%), 간이식수술 73% (49-74%), 에탄올 주입술 38% (28-71%), 고주파 열치료술 36% (33-40%)로 최근 들어 간이식 수술이 많은 경험의 축적을 통하여 초기 합병증 및 수술과 연관된 사망률을 현저히 감소시킴으로써 가장 좋은

성적을 보이는 치료법으로 각광받고 있다(1)(Fig. 1).

우리 나라에서의 최근 8년간의 간이식 수술에 관한 현황을 살펴보면(2) 매년 간이식 수술이 증가하여 2007년 경우 뇌사자를 포함하여 877건이 시행되었지만 대기 환자가 3143명으로 2000년에 비해 약 5배가 증가되어 아직은 간이식술이 공여자 문제로 많은 제약이 있는 것이 현실이다 (Fig. 2).

뇌사자의 간이식이 비교적 많이 이루어 지고 있는 서구

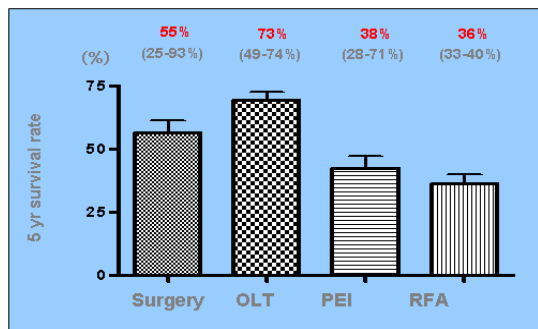


Fig. 1. 근치적 치료의 가능성이 있는 치료법을 받은 간암 환자에서의 정중 5년 생존율.

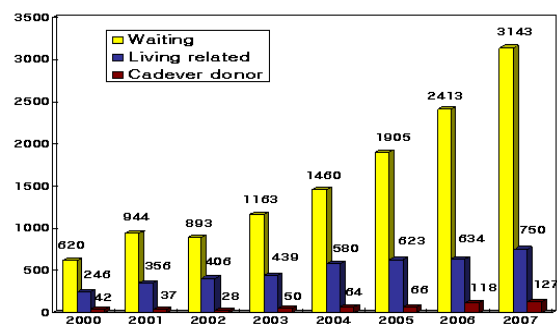


Fig. 2. 한국에서의 간이식 대기자의 현황 및 간이식술의 수술 건수.

◆책임저자 : 김경식, 서울시 서대문구 성산로 250 연세대학교 의과대학 외과학교실 (120-752)  
Tel: 82-2-2228-2125, Fax: 82-2-312-8289, E-mail: kskim88@yuhs.ac

의 보고를 살펴보면(3, 4) 간절제, 간동맥 색전술, 간이식술 중 어느 술식을 간암 환자에 대한 처음 치료 방법으로 선택할가에 관해서는 약간의 이견이 있다. 최근 들어 간동맥 색전술 및 고주파 열치료술을 병합하여 간절제 수술 성적이 유사한 결과를 보고하고 있지만(5, 6) 간문맥 항진증이 없고 정상 간기능을 가진 간암 환자의 경우에는 간절제 후에 높은 생존율을 보이기 때문에 간이식술보다는 적극적인 간절제를 권유하고 있다(7-9). 그러나 간절제술 또한 간기능 좋은 환자로 수술 적용이 제한되고(9, 10) 재발율이 40-70%로 비교적 높기 때문에(11-13) 이에 대한 적절한 대책이 필요하다.

대장암 간전이의 치료에 있어서 과거 5-FU, Leucovorin을 사용한 경우 생존기간이 12개월을 넘지 못하였으나 2000년대 들어 irinotecan과 oxaliplatin의 사용으로 18개월을 이르렀으며 최근 bevacizumab와 erbitux를 사용함으로써 생존기간이 24개월이라는 벽을 돌파하여 새로운 희망을 주고 있다(14)(Fig. 3). 이로 인해 과거 절제 불가능이라고 생각되었던 병변에 대해서도 새로운 항암제를 사용하여 절제 가능한 병변으로의 전환이 가능해 지고(15) 2008년 NCCN 가이드 라인에서도 절제 불가능한 간암의 치료에 있어서 새로운 치료법으로서 sorafenib의 치료가 권장(9) 되는 바 간암 치료에 있어서도 수술 술기 및 환자관리의 기법의 발전에 따른 간절제술 적응증의 확대(16)가 예상되어 새로운 효과적인 항암치료제를 알아보고 간절제술을 위한 수술전 및 수술후 보조치료제의 효능을 살펴보도록 한다.

근치적 간 절제술이 불가능한 간암이란?

운 나쁘게도 진단 당시 간암 환자의 10-30%만이 근치적 절제술이 가능하다(1, 17, 18). 최근 5년의 세바란스병원 간암전문클리닉 연보자료에 따르면(19) 2002년 77건

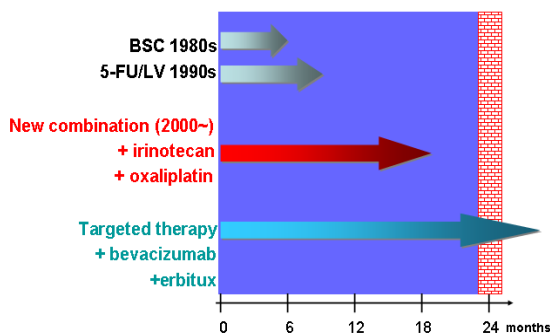


Fig. 3. 대장 직장암에 의한 전이성 간암에서의 화학 항암요법의 효능.

에서 2006년 112건으로 간절제술 및 간이식술등 수술적 치료가 많이 증가하였지만 2006년 간암 신규 등록 환자 667명중 수술적 치료는 112건에서만 이루어져(16.8%) 제약이 있는 것이 사실이다(Fig. 4).

일반적으로 간암 환자에 있어서 근치적인 간절제가 가능하지 않은 경우는 1) 심한 간경변 2) 간절제후 불충분한 잔존간이 남는 거대 간암을 가진 경우 3) 광범위하고 다발성의 양측성 간암 4) 간의 전이성 병변 5) 주요 간문맥, 간정맥, 하대정맥에 종양 색전이 있는 경우이다(20). 하지만 이런 경우라도 고식적(palliative) 목적으로 항암 화학요법 혹은 간동맥 색전술을 시행되고 있다. 일부 예이지만 추적 검사중에 종양의 감소, 위성결절(stellate lesion)의 소실, 주요 간문맥의 색전의 감소 및 소실, 비종양 부위간의 비후(hypertrophy) 등이 관찰되어 수술이 가능해진 예가 보고되고 있어(21-23) 간암에서의 전신 항암요법의 효용성에 대한 고찰이 필요하다.

간암에서의 전신항암 요법

일반적으로 간암은 Multiple drug resistance gene인 P-glycoprotein의 과도한 발현 항암제에 반응이 적은 것으로 알려져 있다. 또한 간암 환자에서 간경변을 동반하고 있기 때문에 간에서의 대사 능력이 감소되어 있어 배출이 용이하지 않아 세포 독성이 심하기 때문에 특히 주의를 하여야 한다(24). 단독 항암제 및 병합 항암제를 사용한 경우 종양의 반응율도 낮고 항암제 투여 후 재발 기간의 차이와 심각한 부작용도 많아 연구자간에 일치된 견해는 없다. 최근에 소개된 약제 별로 효과를 정리해 보면 아래와 같다.

Table 1. 간암에 대한 단독 항암제 투여시 치료 반응율

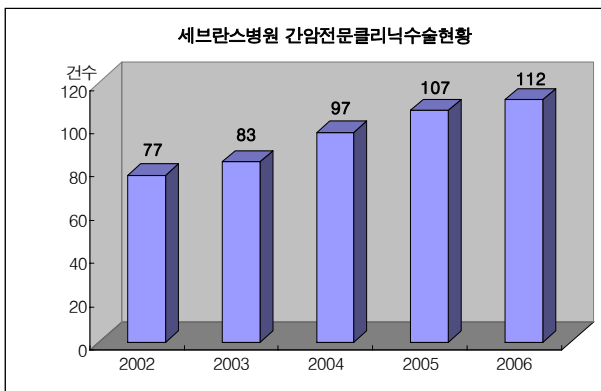
Author (No of pts)	Agent	Overall response (%)
Johnson (44)	Doxorubicin	32
Sciarrino (109)	Doxorubicin	0
Melia (24)	VP-16	13
Hochster (18)	Epirubicin	17
Lai (20)	Mitoxantrone	0
Falkson (35)	Cisplatin	17
Chao (20)	Paclitaxel	0
Patt (37)	Capecitabine	11
Yang (28)	Gemcitabine	18
Fuchs (30)	Gemcitabine	0
Oreilly (14)	Irinotecan	7
Halm (16)	Peg-doxorubicin	0
Stuart (26)	Nolatrexed	8
Leung (21)	T138067	10
Falcon-Lizaraso (29)	Irofulven	7

**Table 3.** Gemcitabin과 oxaliplatin을 기반으로 한 항암화학 요법의 치료 반응율과 부작용

Authors (No of pts)	Regimen	RR (%)	TTP (M)	OS (M)	G3/4 Neutropenia/thrombocytopenia
Yang (38)	Gem/ADR	11.8	2.5	4.6	28%/9.3%
Fuloria (18)	Gem/ADR	16.7	NA	NA	27%/26%
Bearz (15)	5FU/Oxa	33	NA	NA	no
Taieb (21)	Gem/Oxa	19	5	12	0-30%/18-40%
Louafi (34)	Gem/Oxa	18	6.3	11.5	24%/27%

**Table 2.** 간암에서의 병합 항암제 투여의 성적

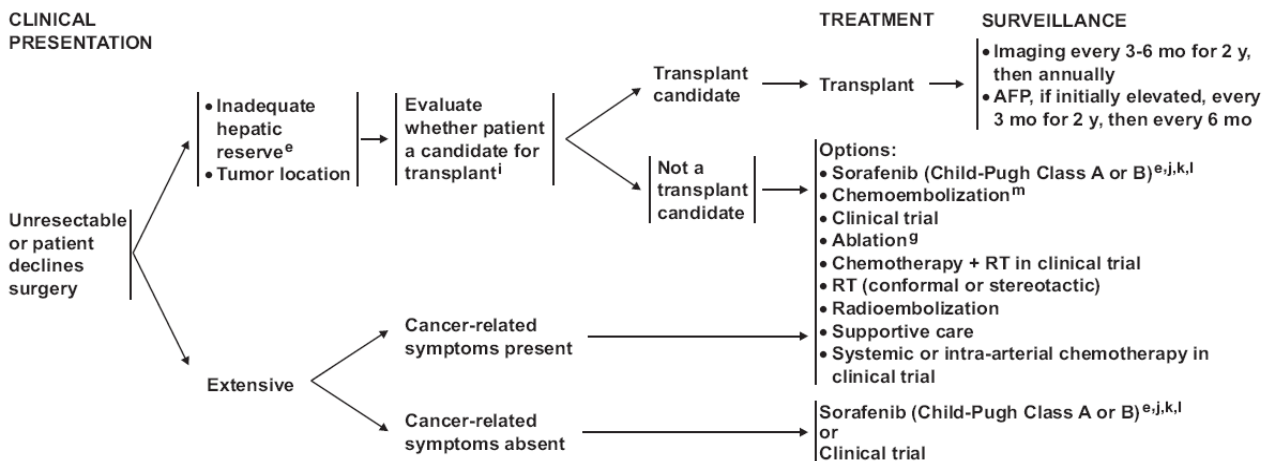
Author (No of pts)	Regimen	Response rate (%)	Median OS
Al-Idrissi (40)	ADR/5FU/Mitomycin C	13	NA
Pavry (60)	ADR/Bleomycin	16	NA
Patt (28)	5FU/IFN	14	15.5
Ji (30)	DDP/IFN	13.3	8.1
Bobbio-P (36)	Epirubicin/VP-16	39	10
Leung (50)	PIAF (DDP/INF/ADR/5FU)	26	8.9
Lee (37)	DDP/ADR	18.9	7.3
Ikeda (51)	Mitoxantrone/5FU/DDP	27	11.6



**Fig. 4.** 세브란스병원 간암 전문클리닉 수술 현황.

즉 단독 요법시 약제 별로 보고자 마다 다른 결과를 보고 있고 그 치료 효과도 아직은 그리 좋지는 않은 것으로 생각되나(Table 1) 약제를 병합한 경우에 있어서는 치료 반응 성적의 향상을 기할 수는 있지만 만족할 만한 수준은 아니다(Table 2).

최근 Gemcitabin 혹은 oxaliplatin을 병합한 항암 요법이 소개되어 부작용을 줄이면서 12-33%의 부분적 치료 효과가 있었다고 보고되고 있다(Table 3). 하지만 올해 개정된 NCCN 가이드라인에서는 절제 불가능한 간암에 있어서 Sorafenib에 대한 선택을 권유하고 있어 이에 대한 자료의 축적이 필요할 것으로 생각된다(Fig. 5).



**Fig. 5.** NCCN 가이드라인 (v2,2008).

**Table 4.** 비절제 간암에서의 병기 하향 후 간 절제술

Study (yr)	Patients receiving downstaging regimen (N)	Reason of unresectability	Downstaging agent
Sitzmann (1993)	Unknown	Distant metastases; four segments disease; major vessels involvement	Combined radiotherapy (external beam/131I-labeled antiferritin) and chemotherapy
Majno (1997)	49	Unknown	TACE
Fan (1998)	360	Tumors were too bulky for resection; tumors were situated centrally at the hepatic hilus	TACE
Meric (2006)	25	Proximity to major vessels; liver cirrhosis	HAI
Clavien (2002)	5	Extensive bilobar tumor; large solitary tumor; proximity of major vessels	HAI
Lau (2004)	270	Distant metastases; extensive bilobar tumor; major vessel involvement	Chemoimmunotherapy; intra-arterial 90Y micropheres; sequential therapy
Tang (2004)	1085	Unknown	HAL/HAI alone; HAI+HAL; HAI+HAL+radioimmuno-therapy/radiotherapy

Partial response (N)	Complete response (N)	Patients with salvage surgery (N)	Patients with residual cancer cells in the specimen (%)	Recurrence (N)	Survival
14	0	14	Unknown	12	5-year survival-48%
Unknown	Unknown	5	50%	Unknown	Unknown
6	11	65	84.7%	Unknown	5-year survival-56%
4	0	2	Unknown	0	Alive without disease at a median follow-up of 16 months
3	0	3	Unknown	0	3-year survival-60%
28	15	49	Unknown	21	5-year survival-57%
Unknown	Unknown	139	69.7%	Unknown	5-year survival-48.7%

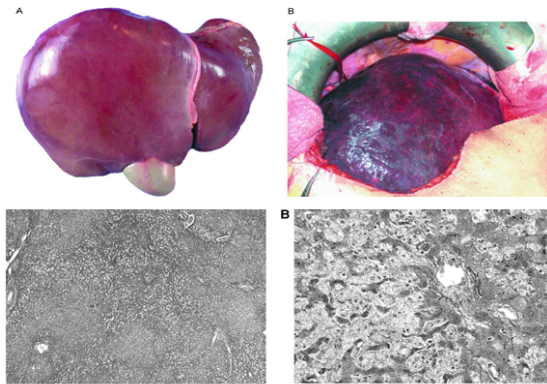
절제불가능 간암에서 근치적 간절제를 위한 전략

대장 직장암에서 간으로의 전이가 동반된 경우 최근 새로운 약제를 투여로 전이성 병변이 소실되거나 작아짐으로써 간전이 병변에 대한 적극적인 절제가 시행됨에 따라 이에 근거하여 간암에서도 항암 화학 요법 및 간동맥 색전술 등 비수술적 요법을 시행한 뒤 간절제를 시도되고 있으며 (Table 4) Tang 등은 1085명을 대상으로 하여 48.7%의 5년 생존율을 보고하여 절제술에 대한 새로운 가능성을 제시하였다(25).

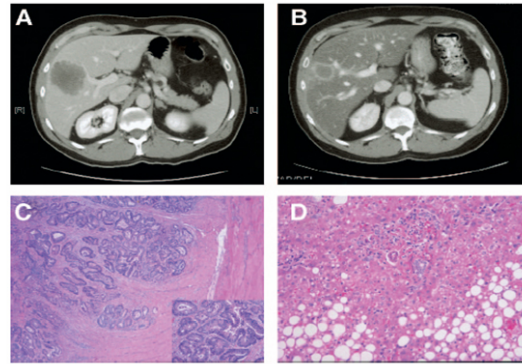
종양의 병기 하향(down staging)후 왜 간절제가 필요한가?

항암제 치료나 방사선 치료로 병기가 하향된 후 완전한 종양의 괴사를 유도하는 것은 0-50%에 불과하여 대부분의 환자에서 살아있는 암세포가 존재하게 되어 이에 대한 적극적인 치료가 필요하며 치료에 대한 종양의 반응을 병리학적 검사를 통하여 정확한 정보를 수집하여야 한다. 특히 외과적인 절제 없이는 영상의학적 검사에서 보여지는 종양의 괴사로만은 재발률과 생존율을 구하는데 적지 않은 한계가 있다(20, 26). 그러므로 환자의 상태가 허락한 다면 적극적인 절제를 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

**sinusoidal obstruction (Oxali.)**



**Steatosis/hepatitis (Irinotecan)**



**Fig. 6.** 각종 항암제에 의한 간독성.

간동맥 화학요법 및 방사선치료를 시행하고 간절제술을 시행한 세브란스 간암클리닉의 경험을 살펴보면 암세포가 남아 있는 경우 조기재발을 보여 이에 대한 수술전 평가 및 대책이 필요할 것으로 사료된다(27).

항암화학 요법후 간절제술시 무엇을 조심해야 하는가?

항암제를 사용하는 경우 간에 손상을 받을 수 있기 때문에 주의를 하여야 한다. 최근에 대장암 간전이 치료약제로 많이 사용하는 irinotecan에서는 지방간염(steatohepatitis)을 유발하고(28) oxaliplatin을 사용하는 경우에는 동양 혈관성 폐색(sinusoidal obstruction)을 유발하는 것으로 알려져 있으나(29)(Fig. 6) 5-FU를 포함한 대부분의 항암제는 간손상을 유발할 수 있어(30) 간절제술을 계획하고 있는 환자라면 이에 대한 철저한 대비 및 사전 준비를 해야만 한다. 절제 불가능 간암에 있어서 항암 화학 요법을 시행하여 절제 가능한 경우로 하향 병기가 이루어진 경우 언제 간절제를 하여야 하는가에 대한 일치된 견해는 없지만 대장암 간전이의 경우 특히 단일 항체인 Bevacizumab를 이용한 표적 요법을 시행한 경우에는 창상 치유 및 간 재생에 부작용을 줄 수 있어 마지막 투여후 적어도 8주는 기다려야 하는 것으로 알려져 있어(31) 이에 준하여 시행하는 것이 좋을 듯하며 이에 대한 연구가 필요할 것이다.

**세브란스 병원 간암 클리닉의 경험(27)**

1994년 1월부터 2007년 5월까지 간암 종양의 크기가 5 cm 이상인 진행성 간암 환자에서 수술전 간동맥 색전술

(Transarterial chemoembolization (TACE)) 또는 간동맥 항암제 주입술(Transarterial chemoinfusion (TACI))이 시행된 후 16예의 환자에서 간절제술이 시행되었다. TACE와 TACI는 5 ml의 Lipiodol과 50 mg의 adriamycin을 혼합한 뒤에 사용하였으며 gelatin sponge particle을 이용하여 색전을 시행하였고 방사선 치료는 simulation CT후에 치료 범위를 결정하여 주사하였다. 종양에 대한 평가는 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors)에 기준에 따라 완전 관해(complete response (CR)), 부분 관해(partial response (PR)), 안정된 병변(stable disease (SD))과 진행성 병변(progressive disease (PD))으로 구분하여 후향적으로 의무기록을 조사하였다.

남자가 14예, 여자가 2예였고 평균 연령은 51세(22세-70세)였다. 수술전 TACE/TACI 의 시행 횟수는 3회 (median)였다. 치료 전 종양의 직경은 평균 10 cm (6.3-18 cm)로 조사된 방사선 용량은 45 Gy (30-68 Gy)였고 완전 관해를 보인 예는 없었고 3예에서 부분적 관해, 9예에서 안정된 병변을 보였지만 3예에서는 병변이 진행하였다. 방사선 조사후 수술까지의 기간은 4.7개월이었으며 전 예에서 모두 Child-Pugh A로 ICG R15는 12.5%였다. 수술전 정중 AFP치는 19.6 IU/ml (2.0-1888.0)였다.

수술은 우엽절제가 8예, 좌엽절제 4예, 우삼구역절제 1예, 중앙엽절제 1예, 2구역절제가 1예가 시행되어 모두 주요 간절제(major hepatectomy)가 시행되었다. 정중 수술시간은 275분(175-630분)였고 정중 출혈량은 1000ml (96-6000ml)로 수술전 방사선 치료 및 간동맥 색전술에 의한 유착 등으로 수술이 어려웠다는 것을 반증하였다.

조직 병리학적 검사상 단발성 종괴를 보인 경우가 13예

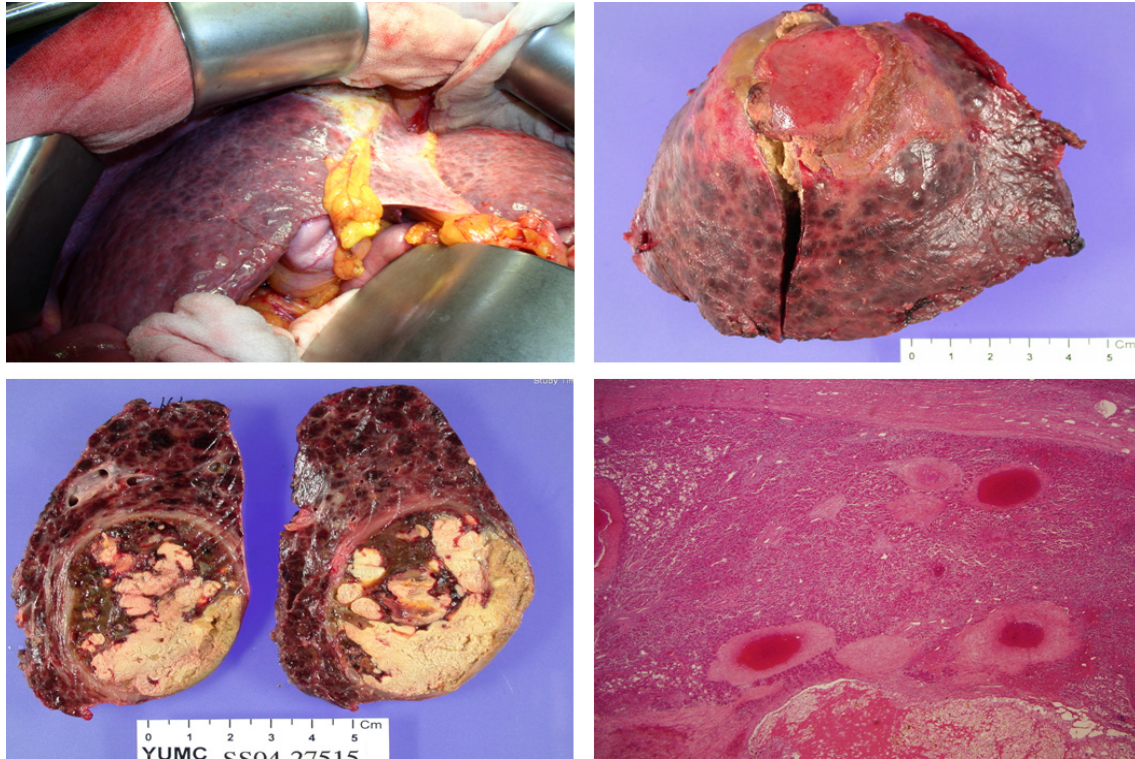


Fig. 7. 간동맥 색전술 및 방사선 치료 후 간 절제시 수술 소견, 육안적 소견 및 현미경적 소견.

- **Median time**
  - Survival 12.4 mo ( 3~87mo)
  - Disease free survival : 5.7 mo
- **The pattern of recurrence**
  - intrahepatic (n=7)
  - lung (n=2)
- **Cause of Death (n=11)**
  - tumor recurrence (n=8)
  - hepatic failure (n=2)
- **Survival :**
  - 5 patients > 2 yrs
  - 2 patients > 5yrs

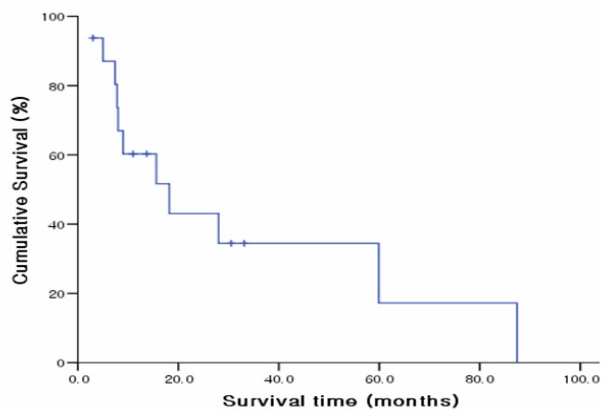


Fig. 8. 간동맥 색전술 및 방사선 조사후 병합 간절제후의 예후.

로 대부분을 차지했으며 정중 종괴의 크기는 9.0 cm (5.2-19 cm)였고 99%이상의 조직 괴사를 보인 경우가 9예, 90-95%의 괴사를 보인 경우가 4예였지만 1예에서는 30%정도의 괴사를 보였다. 종양의 크기가 커서 주요 간절제가 이루어졌지만 11예에서 1 cm 미만의 절제연을 확보할 수 있었다. 미세 간내 전이의 소견은 5예에서 보였으며 방사선 조사가 이루어진 부분에서는 방사선치료에 의한 정맥 폐색성 병변을 확인할 수 있었다(Fig. 7).

수술후 정중 생존 기간은 12.4개월로 그리 만족할 만한 성적은 아니었지만 2예에서 5년 이상 생존하여(Fig. 8) 이에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결론

최근들어 항암제의 발전에 더불어 근치적 절제가 불가능한 간암에서도 항암 화학 요법, 간동맥 색전술 및 방사선

병합 치료후 효과가 좋은 경우 간절제술이 권장되고 있는 실정으로 항암제에 의한 간독성이 생길 수 있고 간절제후 간 재생에 영향을 미칠 수 있으므로 보다 신중한 판단이 필요할 것으로 사료되며 보다 많은 증례의 검토를 통해서 체계적인 치료 방침의 재설정이 요구된다.

### 참고문헌

1. Llovet J, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;6(362):1907-1917
2. <http://www.konos.go.kr/>
3. Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003;238(4):508-518
4. Graziadei I, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003;9(6):557-563
5. Helmberger T, Dogan S, Straub G, et al. Liver resection or combined chemoembolization and radiofrequency ablation improve survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2007;75(2-3):104-112
6. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008;247(1):260-266
7. Llovet J, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30(6):1434-1440
8. Cillo U, Vitale A, Brolese A, et al. Partial hepatectomy as first-line treatment for patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2007 95(3):213-220
9. <http://www.nccn.org>
10. <http://www.klcsq.or.kr>
11. Chen W, Chau G, Lui W, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(4):414-420
12. Poon R, Fan S, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;232:10.24
13. Shah S, Cleary S, Wei A, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007;141(3):330-339
14. Lee J, Chu E. An update on treatment advances for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Cancer J* 2007;13(5):276-281
15. R RA, Aloia T, Lévi F, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4593-4602
16. 김경식. 진행성 간세포암종에서의 외과적 치료. *대한 간암 연구회지* 2006;6:1-6
17. Lau W. Management of hepatocellular carcinoma. *J R Coll Surg Edinb* 2002;47:389-399
18. Lai E, Lau W. The Continuing Challenge of Hepatic Cancer in Asia. 2005;3:210-215
19. 한광협. *Liver Cancer Special Clinic Annual Report 2007-2008*
20. Lau W, Lai E. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma--a strategy to increase resectability. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3301-3309
21. Leung T, Tang A, Zee B, et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. *cancer* 2002;94(2):421-7
22. Nowak A, Chow P, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 2004;40:1474-1484
23. Llovet J, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442
24. Ganne-Carrié N, Trinchet J. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(3):275-281
25. Tang Z, Zhou X, Ma Z, et al. Downstaging followed by resection plays a role in improving prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3(4):495-498
26. Lau W, Ho S, Yu S, et al. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;240(2):299-305
27. Choi S, Kim K, Park Y, et al. The efficacy of hepatic resection after neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) and radiation therapy in hepatocellular carcinoma greater than 5cm in size. *J Kor Med Sci* 2008;in review processing
28. Fong Y, Bentrem D. CASH (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) costs. *Ann Surg* 2006;243(1):8-9
29. Rubbia-Brandt L, Mentha G, Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2006;202(1):199-200
30. Peppercorn P, Reznick R, Wilson P, et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77(11):2008-2011
31. Ellis L, Curley S, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4853-4855