

진행성 간세포암종에서의 외과적 치료

연세대학교 의과대학 외과학교실

김경식

Abstract

Surgical Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Kyung Sik Kim, M.D.

Departments of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hepatic resection has been accepted as one of the most effective treatments for hepatocellular carcinoma. The various advancements in both operative procedures and perioperative patient management have made the hepatic resection safer and the indications for resection have been also expanded. Recently the International Cooperative Study Group for hepatocellular carcinoma proposed a new staging based on data from multiple centers across the world. According to this new staging, the paradigm of managing advanced hepatocellular carcinoma is being changed. Therefore the experiences on the surgical approach to various situations such as larger HCC above 10 cm in diameter, vascular invasion and lymph node involvement were reviewed.

Key Words: Hepatic resection · Hepatocellular carcinoma · Surgical approach

서론

2003년 대한 간암 연구회에서 제정한 치료 가이드 라인 (1)중 간절제 수술에 대한 권고안을 살펴보면 잔존 간기능이 부족하고 양엽의 다발성 병변이거나, 미만형 암종의 소견 및 다발성의 간의 전이가 발견되거나, 복강내 전이로 인한 암성 복수를 동반한 경우를 제외한 경우, 즉 국소적 종양으로 잔존 간기능이 적절하면 간절제술의 대상으로 규정하였다. 또한 치료 지침으로 많이 인용되고 있는 Barcelona group의 치료 지침(2)에서는 간문맥 침윤, 임파절 침윤 또는 원격전이가 있고 신체 상태 검사(physical status test)가 1-2인 경우를 진행 병기 (advanced stage)로 분류하고 이 경우에는 새로운 약제의 의한 무작위 치료 혹은 간동맥 색전술을 권유하고 있다(Fig. 1). 그러나 새로운 AJCC 병기(3,4)에 의하면 원격전이가 있는 경우에만 4기로 분류되고 이전에 4기로 분류되었던 임파절 침윤이 있는 경우와 다발성 종괴로 장경이 2 cm 이상이고 맥관의 침윤이 있는 경우는 병기가 3기로 변경되었고 크기가 10

cm 이상이더라도 맥관내 침윤 및 간내 미세전이가 없으면 1기로 분류되는 등 진행성 간암에 대해 새롭게 정의할 필요가 있다고 생각된다.

그러므로 병기 분류의 혼란을 피하기 위해 일반적으로 진행성 간암으로 분류되어 왔던 종괴의 크기가 10 cm 이상이거나 임파절 전이 및 간문맥, 간정맥 등의 침윤이 있는 경우에 대해 문헌 고찰을 통하여 간절제술의 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

성공적인 간절제술이란?

성공적인 간절제술에 대한 명확한 의미는 정의되어 있지 않지만 일반적으로 암절제 수술에 적용되는 성공적인 수술이란 개념을 도입해 보면 잔류암이 없이 완전히 절제되고 수술중 출혈이 없고 주요 합병증이 발생되지 않고 수술후 암에 대한 추가적인 치료없이 그다지 길지 않은 기간 동안 입원치료 후 퇴원하여 재발이 없이 지내는 경우로 생각할 수 있다. 그러나 재발 기간에 대한 구체적인 언급이 없어 객관

◇ 책임저자 : 김경식, 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 외과학교실(120-752)
Tel: 82-2-2228-2125, Fax: 82-2-313-8289, E-mail: Kskim88@yumc.yonsei.ac.kr

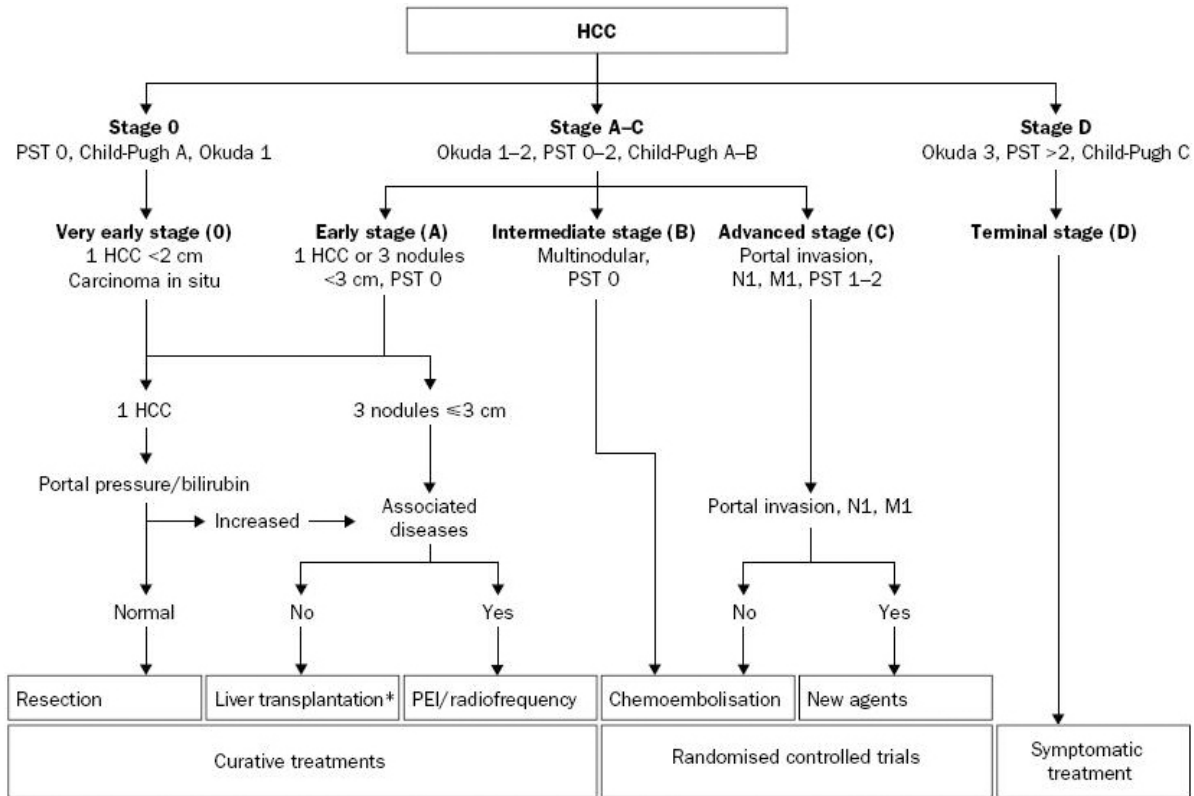


Fig. 1. Barcelona-Clinic Liver Cancer Staging Classification and treatment schedule.

적인 기준으로 하기는 어렵다. Hanazaki 등은 절단면에서의 현미경 조직 소견상 암의 침윤이 없고 수술 시행 2-3개월 경과후 혈청학적 검사 및 영상 검사 소견상 특이 소견이 없는 경우를 근치적인 간절제술로 정의하였다(5).

대한간암연구회의 간암규약집(6)에서는 근치수술에 대한 정의 대신에 간절제술의 효과를 판정하기 위한 기준을 치유도로 설명하였다. 즉 간세포암의 UICC 병기, 종양의

크기, 절제 단면(SM), 혈관 침습, 간내 전이 및 잔존 간세포암 등의 주요한 소견을 중심으로 잔류암이 없고 혈관 침습이 없으며 간내 전이 및 절제 단면에 종양이 없는 경우를 수술절제에 의해 완치의 가능성이 높은 경우로 정의하고 치유도 A로 명명하였다. 종양의 크기에 따라 종양의 최대 직경이 2 cm 이하인 경우는 A1, 종양의 직경이 2-5 cm인 경우에는 A2로 세분하였다. 또한 일반적으로 진행암이라

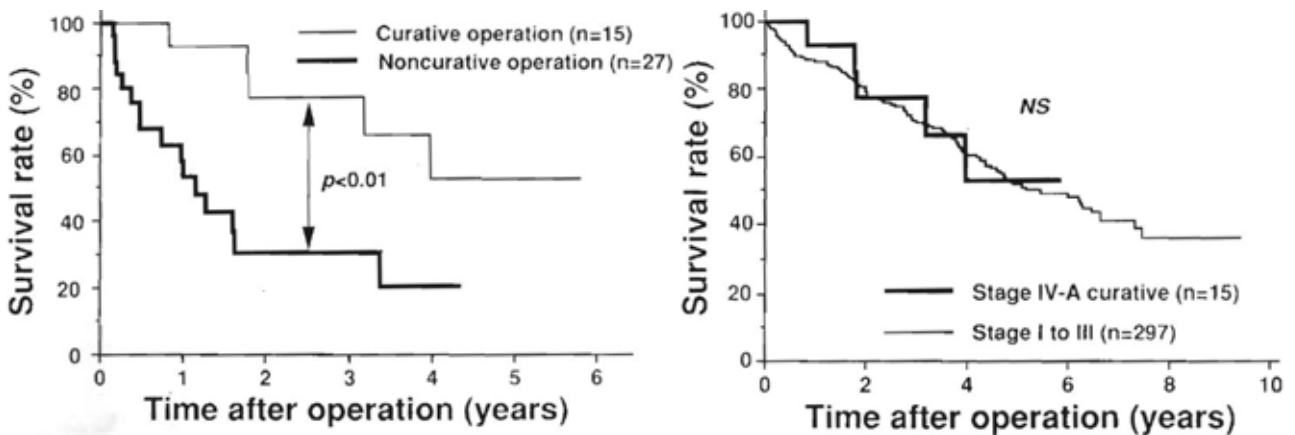


Fig. 2. Comparison of survival in stage IV-A disease between patients with curative operation and patients with noncurative operation and comparison of survival of curative operation between stage IV-A and stage I to III.

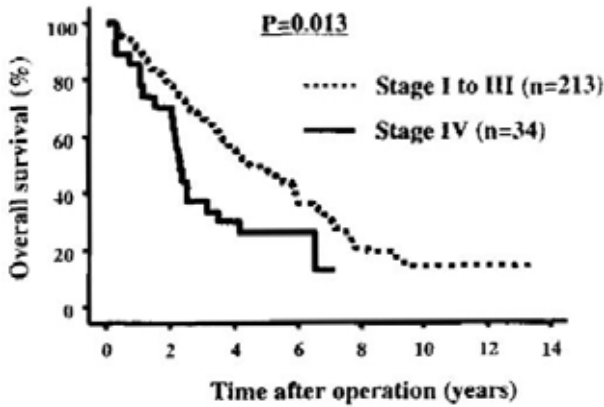


Fig. 3. Overall survival curves for patients with stage I to III and with stage IV.

고 생각되는 간문맥 또는 간정맥에 종양전이 존재하는 경우에는 종양전이 수술적으로 완전히 제거되더라도 치유도 C로 분류된다. 특히 종괴가 10 cm 이상이라면 잔류암이 없고 간내 전이가 없는 경우라도 치유도가 B로 분류되기 때문에 근치적 간절제술이라는 개념에 약간의 혼동이 있을 수 있어 이에 대한 논의가 필요하다.

근치적 절제술 후 장기 생존과 재발에 영향을 주는 인자들로 는 현미경적 혈관 침윤, 주요 간문맥 및 간정맥의 침윤, 간경변의 심각성, 종양의 수와 종괴의 크기가 거론되고 있으며 이중 병기와 잔존 간기능의 저하가 가장 중요한 인자로 알려져 있다(7). UICC 간암 병기 분류 4판에 근거한 4기a에 있어서 근치적 절제에 대한 Shimada 등(8)의 보고에 따르면 4기a의 경우라도 근치적인 절제술이 된다면 병기I에서 III의 경우와 예후 차이가 없음을 보고하여 적극적인 절제를 권유하였다(Fig. 2).

그러나 Hanazaki 등(5)의 근치적 절제술 후의 10년 추적 검사에 따른 생존율을 비교해 보면 진행성 병변에서 생존율의 차이를 발견할 수 있어 임상 병리학적 인자에 따른 세분된 비교가 필요할 것으로 생각된다(Fig. 3).

10 cm 이상의 거대 간암에서의 간절제술

종괴의 크기에 따른 정중 생존기간을 살펴보면 종괴의 크기가 10 cm이하인 경우에는 44.7개월이나 10 cm를 초과하는 경우에는 18.8개월로 불량하다. 이것은 종양의 크기가 큰 경우는 젊은 환자에서 많이 발생하고 알파 태아 단백질치가 높고 간문맥 또는 간정맥으로의 침윤과 간내 전이가 많다. 절제면에 암 침윤이 있을 경우도 많고 이에 따라 수술 후 재발률이 높고 병기 3, 4의 빈도가 높은 특징을 가지고 있기 때문으로 설명된다.

Table 1. Recent survival rates after hepatic resection on HCC >10 cm in diameter

Survival rates	3yr	5yr
Regimbeau JM (1999)	31%	21%
Hanazaki K (2002)	32%	27%
Zhou XD (2003)		26.2%
Yuan YF (2004)	31.9%	21.8%
Nagano Y (2005)	29.3%	29.3%
Liau KH (2005)		33%

10 cm 이상의 종양에서의 간절제술에 대한 역할에는 논란이 있을 수 있으나 초기의 문헌 보고에 의하면 10cm 이상의 종양의 절제시 수술의 어려움 때문에 절제 후의 사망률이 11.1-14.3%로 높게 보고되어(11,12) 간절제술에 대해 소극적이었으나 최근 들어 수술 기법 및 장비의 발달로 사망률이 3.3-6.0%로 감소되었다(13). 또한 Poon 등(14)의 보고에 의하면 10 cm 이상의 간암을 가진 환자에서 간동맥 색전술 후의 5년 생존율이 10% 이하인 반면에 최근 들어 10 cm 이상의 간암에서 간절제술 시행 후 5년 생존율(15-17)이 21%-33%로 높게 보고되고 있어 뚜렷하게 효과적인 치료 방법이 없는 실정에서는 잔존 간기능이 양호하다면 적극적인 절제술을 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다(Table 1).

간암 절제 후 5년 이상 장기 생존한 38예에 대한 국내 문헌 보고(18)를 살펴보면 크기가 10 cm 이상인 경우에도 26%의 장기 생존율을 보고하여 Zhou 등(10)의 5년 생존율에 대한 보고와 거의 비슷하였다. 최근의 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 Liau 등(17)의 보고에 의하면 종괴의 혈관 침윤과 수술 중 혈액이 2리터 이상 손실이 있는 경우에는 생존율에 영향을 주나 일부에서 종괴의 크기가 10 cm 이상인 환자에서도 10 cm 이하의 종괴를 가진 환자와 비슷한 생존율과 재발률을 보여 수술 중 출혈의 양을 최소한으로 하는 것이 매우 중요하다고 강조하였다.

간문맥 또는 간정맥의 침윤

혈관내 침윤은 간암 환자에 있어서 가장 중요한 예후 인자의 하나이다(19-21). 전신적 항암제나 간동맥 화학요법 등의 여러 방법을 사용하여도 예후가 매우 불량하여 1년 생존율이 7-18% 정도이다(22-23). 간문맥내의 종양의 색전은 간내 전이 및 문맥 항진증을 유발하여 식도 정맥류의 출혈 등의 합병증을 야기할 수 있다. 이런 합병증을

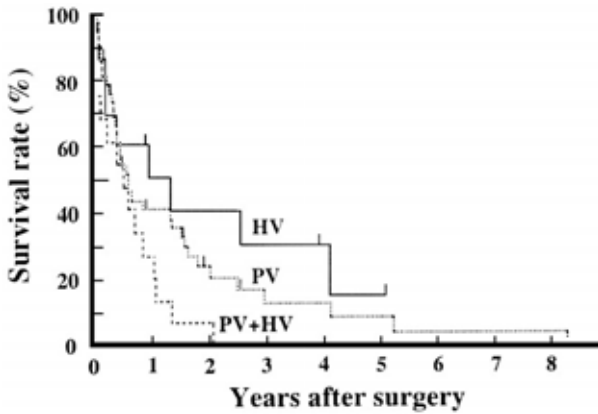


Fig. 4. Survival rates of stage IV-A HCC patients with tumor thrombi in the major vessels.

피하기 위해서는 종양 색전의 제거를 동반한 종양 감소 절제술(cytoreductive surgery)을 시행할 수 있으며 문맥의 재관류를 유도함으로써 수술후 간동맥 색전술을 가능하게 할 수 있다(24). Ikai 등(24)의 보고에 의하면 간정맥에만 색전이 있는 경우가 간문맥 또는 간문맥과 간정맥에 모두 종양의 색전이 있는 경우보다 좋은 예후를 보인다(Fig. 4).

또한 간정맥에 종양의 색전이 있는 경우가 하대 정맥내 종양의 색전이 있는 경우보다 더 좋은 예후를 보인다. 간정맥에 색전이 있는 경우 종양의 해부학적 간절제에 의해 간정맥내 색전을 제거할 수 있어 수술적 치료에 적응은 되지만 특히 폐로의 조기 원격 전이가 일어 나기 때문에 수술후 항암제의 투여가 필요하다. 그러나 하대 정맥내에 종양이 있는 경우에는 예후가 매우 불량하여 2년이상 생존한 예가 없다(24). 특히 혈관내 침윤이 있는 경우에는 주 병변과 종양의 색전이 함께 절제되어야 하기 때문에 주요 간절제가 시행되어야 하는데 많은 환자들이 잔존 간기능이 좋지 않아 수술후 합병증이 발생할 위험이 있어 세심한 주의가 필요하다.

임파절 전이 소견을 보이는 경우

1990년 일본간암연구회에서 보고한 부검예에서 임파절 전이가 25-33%의 양성률을 보였으나(8) 전체 수술예에서는 1.6%에서 임파절의 양성을 보이기 때문에(25) 수술시 임파절 광청술을 시행하지 않고 있는 것이 현재까지의 경향이다.

그러나 간이식에서의 간암 국제 등록 사업의 최근의 검토자료에 의하면 간암을 가진 간경변 환자에서 간이식후의 임파절 전이는 약 6.5%로 보고되었다(26). 또한 최근의

전향적 연구에서는 간경변이 없는 경우 6.1%, 간경변이 있는 경우에는 8.3%의 임파절 양성률을 보여 임파절 절제에 대한 새로운 의견이 제시되고 있다(27).

임파절 광청이 되더라도 임파절에 전이가 있는 경우에는 일반적으로 예후가 매우 불량하여(8) Uenishi 등(28)은 임파절 광청을 시행한 6명중 5명에서 1년 1개월 이내에 재발하여 1년 3개월 이내에 사망하였으며 Altendorf Hofmann 등(29)은 임파절 침윤시 0%의 3년 생존율을 보고하였다.

임파절 광청술은 간경변이 동반된 경우에는 복수 등의 수술후 합병증을 증대시킬 위험이 있지만 정확한 암기수의 결과와 임상적 의의를 찾기 위해서 간경변이 없는 경우에는 적어도 4곳(담도 주위, 간문맥 주위, 총간동맥 주위 및 기타)에서 체계적인 임파절 광청술이 권유되고 특히 임파절 전이가 있는 환자에서 간이식이 시행된 다음에는 매우 나쁜 경과를 보이므로(26,30) 최적의 이식 대상 환자를 선정하기 위해서는 적어도 4군데의 임파절에 대해 동결 절편 검사를 시행해야만 한다(27).

진행성 간암에서의 간이식

간이식은 종양의 제거와 기존의 간경변을 모두 치료할 수 있다는 이중적인 장점이 있어서 간암의 치료 방법으로 선택되고 있다(31-32). 그러나 절제가 불가능한 간암에서의 간이식은 높은 재발률과 비교적 나쁜 18-30%의 5년 생존율 때문에 그리 각광 받지는 못하고 있다. 그러므로 간암의 경우에는 대상자의 선정 기준이 다소 완화되고 있기는 하지만 Milan criteria(33)에 의한 종양의 직경이 5 cm 이하거나 3 cm 이하 3개 이하인 경우에 한하여 간이식술이 행하여지고 있다.

간혹 완치를 기대하는 장기 생존자가 있기는 하지만 비악성 종양에서의 간이식의 경우에는 5년 생존율이 70-75% 정도로 보고되고 있기 때문에 이식 장기의 부족이라는 면에서는 재고의 여지가 있다. 그러나 생체 부분 간이식을 시행하여 공여 장기의 부족을 극복하고 이식 후 재발을 막기 위한 면역억제제의 소량 사용 등의 방법의 개발(34) 및 간동맥색전술 및 항암요법 등의 병합치료가 향상되어 이식후의 생존율을 높일 수 있다면 진행성 간암에서도 치료의 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

간절제술은 간암의 치료에 있어서 완치 목적을 기대할 수 있는 유일한 치료방법이다. 최근 수술 기법 및 수술후

환자 관리 기법이 발달되면서 적용 범위가 넓어지고 있으므로 진행성 간암에 있어서도 간절제의 목적은 종괴의 완전한 제거에 있으나 완화적인 목적으로 절제가 시행된다고 하여도 추가적인 다른 보조요법의 효능을 증가시킬 수 있다는 점에서 간절제술의 유용성이 있다고 할 수 있다.

참고문헌

1. 박중원. 간세포암종 진료 가이드라인 간암연구회, 2003
2. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338
3. Liver (including intrahepatic bile ducts). In: Green F, Page D, Fleming I, et al. editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*, 6th ed. New York: Springer, 2002;131-144
4. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536
5. Hanazaki K, Matsushita A, Nakagawa K, Misawa R, Amano J. Risk factors of long-term survival and recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52:552-557
6. 대한간암연구회. 원발성간암규약집. 서울, 2001
7. Fan ST, Ng IO, Poon RT, Lo CM, Liu CL, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the surgeon's role in long-term survival. *Arch Surg* 1999;134:1124-1130
8. Shimada K, Takenaka K, Kawahara N, Kajiyama K, Yamamoto K, Shirabe K, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K. Surgical treatment strategy for patients with stage IV hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1996;119:517-522
9. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan clinicopathological features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990;211:277-287
10. Zhou XD, Tang ZY, Ma ZC, Wu ZQ, Fan J, Qin LX, Zhang BH. Surgery for large primary liver cancer more than 10 cm in diameter. *Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:543-548
11. Furuta T, Sonoda T, Matumata T, et al. Hepatic resection for a hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *J Surg Oncol* 1992;51:114-117
12. Abel-Wahab M, Sultan A, el-Ghawalby A. Is resection for large hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients beneficial-Study of 38 cases. *Hepatogastroenterology* 2001;48:757-761
13. Yeh CN, Lee WC, Chen MF. Hepatic resection and prognosis for patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: two decades of experience at Chang Gung Memorial Hospital. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1070-1076
14. Poon RT, Ngan H, Lo CM, et al. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol* 2000;73:109-114
15. Yuan YF, Li BK, Li JQ, Zhang YQ, Guo RP, Lin XJ, Li GH. Long-term prognosis after hepatic resection for huge primary liver cancer. *Ai Zheng* 2004;23(7):821-824
16. Nagano Y, Tanaka K, Togo S, Matsuo K, Kunisaki C, Sugita M, Morioka D, Miura Y, Kubota T, Endo I, Sekido H, Shimada H. Efficacy of hepatic resection for hepatocellular carcinomas larger than 10 cm. *World J Surg* 2005;29:66-71
17. Liau KH, Ruo L, Shia J, et al. Outcome of partial hepatectomy for large (>10 cm) hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 104:1948-1955
18. Hwang IS, Hong SW, Nah YW, et al. Analysis of 38 Long-term survivors after liver resections for hepatocellular carcinomas. *Korean Journal of HBP Surgery* 2000;4:67-76
19. The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long-term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1994;74:2772-2780
20. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-229
21. Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, et al. Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1995;169:28-35
22. Okada S, Okazaki N, Nose H, et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology* 1992;16:112-117
23. Raoul J, Guyader D, Bretagne J, et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* 1994;35:1782-1787
24. Kai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, et al. Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: proposal as a standard therapy. *Ann Surg* 1998;227:433-439
25. Une Y, Misawa K, Shimamura T, et al. Treatment of lymph-node recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 1994;24:606-609
26. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998;228:479-490
27. Giorgio E, Gian LG, Matteo R, et al. The Role of Lymphadenectomy for Liver Tumors Further Considerations on the Appropriateness of Treatment Strategy *Ann Surg* 2004; 239:202-209
28. Uenishi T, Hirohashi K, Shuto T, et al. The clinical significance of lymph node metastases in patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2000;30:892-895
29. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. Indication and surgical outcome in hepatocellular carcinoma with infiltration of blood vessels, bile ducts and lymph nodes. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr* 2002;119:635-641
30. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, et al. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000;88:538-543
31. Iwatsuki S, Gordon Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW Jr, Starzl TE. Related Articles, Links Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985;202:401-407
32. Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with parti-

- cular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989; 209:88-98
33. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699
34. Karakayali H, Moray G, Sozen H, Dalgic A, Emiroglu R, Haberal M. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2006; 38:575-578