

간세포암 환자에서 간절제술후 재발된 간암의 치료 및 예후

연세대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실*

전재윤 · 이찬희 · 이관식 · 정준근 · 김경철
한광협 · 문영명 · 박인서 · 김병로*

=Abstract=

The prognosis and effect of treatment modalities on recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection

Chae Yoon Chon, M.D., Chan Hee Lee, M.D., Kwan Sik Lee, M.D.,
Jun Keun Chung, M.D., Kyung Chul Kim, M.D., Kwang Hyub Han, M.D.,
Young Myung Moon, M.D., In Suh Park, M.D., and Byung Ro Kim, M.D.*

Department of Internal Medicine and Surgery Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: The most effective method of improving survival in patients with HCC is early diagnosis and curative hepatic resection. However, longterm survival after curative resection remains low because of high recurrence rate after resection. The purpose of the study is to assess the prognosis and the efficacy of the various treatment modalities on recurrent HCC after curative resection. **Methods:** The clinical records of 50 patients with recurrent HCC were reviewed retrospectively who underwent curative surgery in Yonsei University, Severance Hospital from Jan. 1987 through Oct. 1994. The cummulative recurrent rate after resection, the response rate of treatment after resection, the median progression free survival and the survival after recurrence according to the treatment modalities were evaluated. **Results:** The cummulative recurrent rate after resection was 3.9% at 3 month, 8.3% at 6 month, 14.1% at 12 month, 21.5% at 24 month, 23.4% at 36 month and 24.4% at 60 month. The response rate of treatment after recurrence was 23.7% (9 patients). The median progression free survival of the patient with reoperation and hepatic embolization was 13.9 months, that of conservative treatment group was 6.8 months and that of no treatment group was 4 months($p=0.004$). The survival after recurrence of HCC was 19.7 months in reoperation and hepatic embolization group, 11.4 months in multimodality group, 16.9 months in conservative treatment group and 8.4 months in no treatment group($p=0.0998$). **Conclusions:** Reoperation and hepatic embolization for HCC after curative resection was effective in improving progression free survival, but overall survival were not significantly different according to the treatment modalities. This results proposed that reoperation and hepatic embolization for recurrent HCC after curative resection improve progression free survival.

Key words: Hepatocellular carcinoma, recurrence, treatment modality, prognosis

책임저자*: 전재윤, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학내과학교실

서 론

우리나라에서 간세포암의 환자가 지난 10년동안 꾸준히 증가하여 남자 10만명당 30.5명, 여자 10만명당 7.6명으로 추정되며, 특히 40세에서 60세 까지의 중장년기에서의 발생률은 남자 74.8명, 여자 15.6명으로 발생빈도에 있어서 높은 나라에 속하나 1, 2, 발견당시에 종양의 크기가 너무 크거나, 전이, 문맥 혈전증, 심한 간경변이 동반된 경우가 많아서 절제 가능한 예는 비교적 드물었다. 그러나, 근래에는 복부 전산화 단층촬영이나 복부 초음파검사의 도움으로 간경변증, 만성간염 및 HBsAg 만성보유자들과 같이 간암의 고위험군을 대상으로 영상 진단법과 혈청 a-FP을 정기적으로 시행함으로써 간세포암을 조기에 진단하고 치료하려는 노력으로 절제 가능한 종양의 숫자가 최근에 증가하는 추세에 있다^{3, 4}.

원발성 간암의 치료는 간암의 크기가 작고 혈관에 침습이 없으며 타장기에 전이가 없고, 간절제후 잔여간의 기능상태가 양호한 경우에는 간엽 절제술이 가장 이상적이며 5년 생존율이 78%나 되지만, 이와 같은 기준에 맞는 환자는 10% 미만이다⁵. 근래 간절제술후 사망률이 감소하였는데 이는 수술전후의 처치가 좀 더 향상되고, 수술 전에 미리 수술 후의 간부전 방지를 위해서 잔여간기능에 대한 평가방법이 수술 환자의 선택에 사용되기 때문으로 해석되고 있다.

우리나라의 경우 간세포암의 절제율은 아직도 낮은 편이며 종양절제 후 단기결과와 장기적인 예후 역시 불량한 편이다. 절제 가능한 간종양이 있는 환자에서 예후가 불량한 주된 이유는 수술 후의 재발이므로 재발에 대한 효과적인 예방과 재발후 치료 방법의 발전이 간암의 장기적인 예후를 향상시키는데 반드시 필요한 것으로 알려져 있다. 재발과 관련된 인자들에 대해서는 여러 보고가 있으나⁶⁻⁸, 재발 후의 치료방법과 그 효과 및 예후에 대하여는 보고된 것이 드물어 간세포암

환자중 간절제술후 재발된 간암의 치료방법과 예후에 관하여 연구하여 간절제술후 재발의 방지를 위한 방법과 재발된 간암의 이상적인 치료방법을 모색하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

대상환자는 1987년 1월부터 1994년 10월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원에서 간세포암으로 간절제술을 시행받은 환자 56명과 1990년 1월부터 1994년 10월까지 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원에서 간세포암으로 간절제술을 시행받은 149명(총 205명)을 대상으로 하였다. 대상환자의 선정기준은 병리조직학적으로 간세포암이 확진되고 근치적 간절제술을 받았으며 추적 관찰중 재발이 확인되었고, 치료 효과 판정에 필요한 가능한 병변이 계속 있거나, 치료평가가 가능한 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

본 연구는 후향적 연구로서 대상환자의 입원 및 외래기록을 검토하여 간세포암의 임상해부학적 특징과 수술결과, 재발된 시기, 재발의 빈도, 재발 후의 치료방법, 재치료를 받은 후의 치료효과, 재치료후 생존율을 조사하였고, 환자의 본적지, 현주소 조회 및 전화로 생사여부를 확인한 50명의 환자에 대하여 병력을 분류조사하였다. 간세포암으로 근치적 절제술을 시행받은 후 재발한 환자에서 재치료를 받은 치료군과 받지 않은 대조군으로 구분하였다. 치료군중 재간절제술, 간동맥 색전술 단독 혹은 간동맥 색전술과 항암제 투여, 방사선 치료 또는 알코올 주입 등 다각적 치료요법을 받은 경우를 적극적 치료군으로, 항암제 치료나 lymphokine activated killer cell(LAK) 치

료를 받은 경우를 고식적 치료군으로 나누어 치료효과를 판정하였으며, 각 군간의 반응률, 진행정지기간, 재치료후 생존기간 및 전체생존기간을 비교하였다.

진행정지기간은 재발이 확인된 날로부터 병변의 진행이 확인된 날까지로 하였고, 재치료후 생존기간은 재발이 확인된 날로부터 사망일 또는 최후 추적일까지로 하였으며, 전체생존기간은 간암이 최초로 진단된 날로부터 사망일 또는 최후 추적일까지로 정하였다.

환자는 근치적 간절제술후 규칙적으로 추적관찰하였으며, 3~6개월마다 혈청 α FP, 복부 초음파검사 또는 복부전산화단층촬영을 시행하였다. 재발이 의심되는 경우에는 혈관조영술 또는 간세침흡인 세포진검사 등을 시행하여 재발여부를 확인하였다.

재간절제술, 간동맥 색전술 단독, 다각적 치료(간동맥 색전술과 항암제 투여, 간동맥 색전술과 항암제 투여 및 방사선 치료, 간동맥 색전술과 알코올 주사), 항암제 투여, LAK 치료를 시행하였다.

치료효과의 판정은 임상증상의 변화, 이학적 검사, 복부 초음파검사, 복부전산화단층촬영, 흉부X선 등을 시행하여 종괴의 크기와 주위장기의 침범정도, 원격전이 병소의 발생유무를 조사하여 평가하였다.

판정기준은 임상적으로 계측가능한 모든 병변이 완전히 소실 혹은 감소하거나, 새로운 병소의 발생이나, 병변의 진행이 없는 경우를 반응군으로 하였고, 병변의 크기가 증가하거나, 새로운 병변이 발생한 경우를 비반응군으로 정의하였다.

3. 통계처리

통계분석은 IBM-PC 호환기종을 이용하여 SPSSWIN 프로그램을 사용하였다. 간절제술후 재발된 환자의 성별, 연령, 빈도, 재발될 때까지의 기간,

재발시 종양의 크기, 재발 후의 치료법들을 분석하고, 진행정지기간, 전체생존기간, 추적관찰기간에 영향을 미치는 인자들의 분석은 Kaplan-Meier 법에 의하여, 생존곡선간의 차이는 Logrank test로 비교하였다. P 값이 0.05 이하인 경우를 유의한 차이를 나타낸 것으로 해석하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

1987년 1월부터 1994년 10월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원에서 간세포암으로 진단받은 708명과 1990년 1월부터 1994년 10월까지 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원에서 간세포암으로 진단받은 1456명(총 2164명)중 9.5%인 205명의 환자에서 근치적 간절제술을 시행하였다. 근치적 간절제술을 시행받은 205명의 환자중 재발된 경우는 50예(24.4%)였으며, 그 중 남자는 41예 여자는 9예였고, 중앙연령은 54세(31~84세)였다. 재발시 치료를 받은 환자가 38예(치료군), 치료를 받지 않은 환자가 12예(대조군)였다(Table 1). 대상환자 50예중 46예(92.0%)에서 계속 추적 가능하여 생사를 확인할 수 있었다.

Table 1. Demographic finding

	Treatment group (N=38)	Control group (N=12)	p value
Age			0.7510
Median(Yrs)	52	56	
Range(Yrs)	31~78	35~84	
Sex			1.0000
Male	31(81.6%)	10(83.3%)	
Female	7(18.4%)	2(16.6%)	
HBsAg(+)	32(84.2%)	9(75.0%)	0.6676
anti-HCV(+)	3(9.4%)	2(16.7%)	0.7437
a-FP(IU/L)	2584.4	4505.0	0.2110

재발이 발견된 시기는 간절제술 후 3개월후가 8예(3.9%), 6개월후가 17예(8.3%), 12개월후가 29예(14.1%), 24개월후가 44예(21.5%), 36개월후가 48예(23.4%), 60개월후가 50예(24.4%)였다(Table 2)(Fig 1).

Table 2. Cummulative recurrence rate after curative resection.

Postoperative period(months)	No. of cumulative recurrence	Rate of cumulative recurrence(%)
3	8	3.9
6	17	8.3
12	29	14.1
24	44	21.5
36	48	23.4
48	48	23.4
60	50	24.4

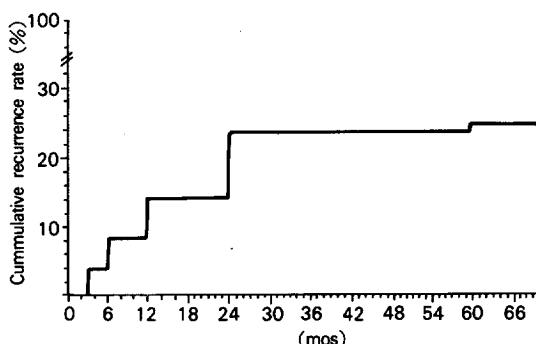


Fig. 1. Cummulative recurrence rate after curative resection

수술후 추적관찰중 혈청 αFP이 증가되어 재발을 의심한 경우는 21예(42.0%)였고, 복부초음파소견상 종괴가 발견되어 재발을 의심한 경우는 19예(38.0%)였고, 복부전산화단층촬영상 종괴가 발견되어 재발을 의심한 경우는 10예(20.0%)였고, 간동맥 촬영술 또는 간세침흡인 세포진검사로 간암의 재

발을 확인하였다.

재발부위는 간내 원격부위가 18예(36.0%)로 가장 많았고, 절제변연에서 재발된 경우가 13예(26.0%), 다발성 재발이 14예(28.0%), 원격 전이가 5예(10.0%)였다(Table 3). 재발 당시 원격전이는 5예(10.0%)에서 있었는데, 적극적 치료군 1예, 고식적 치료군 2예, 대조군 2예였다. 적극적 치료군에서는 재발 당시 간과 폐에 전이가 있었으며 후에 뇌에 전이가 되어 사망한 경우가 1예 있었고, 고식적 치료군에서는 재발당시 간내의 재발은 없이 폐에만 전이된 경우가 1예, 골과 간에 재발된 경우가 1예 있었다. 또한 치료를 받지 않은 군에서는 간에 재발의 증거가 없으면서 골에 전이된 경우가 1예, 간과 폐에 전이된 경우가 1예였다.

Table 3. Recurrent site of hepatocellular carcinoma according to the treatment modalities

Recurrent site	Active treatment group (N=27)	Conservative treatment group (N=11)	Control group (N=12)	Total
Intrahepatic distant	8	7	3	18
Margin	9	1	3	13
Multiple	9	1	4	14
Extrahepatic distant	1	2	2	5

Active treatment group:re-resection, TAE only or multimodality treatment

Conservative treatment group:anticancer drugs or LAK

Control group:no treatment

재발양상은 단일결절이 20예(40.0%)로 가장 많았고, 다발성 결절이 15예(30.0%), 단일결절과 딸결절이 8예(16.0%), 원격 전이가 5예(10.0%), 미만성 재발이 2예(4.0%)였다(Table 4). 재간절 제술이나 간동맥 색전술 단독 및 다각적 치료요법을 시행받은 적극적 치료군에서는 단일결절, 단

일결절과 땀결절, 다발성 재발, 미만성 재발, 원격 전이가 각각 12예, 7예, 5예, 2예, 1예였고, 항암제를 투여하거나, LAK 치료를 한 고식적 치료군은 단일결절, 다발성 재발, 원격 전이가 각각 3예, 6예, 2예였으며, 치료를 받지 않은 대조군에서는 단일결절, 단일결절과 땀결절, 다발성 재발, 원격 전이가 각각 5예, 1예, 4예, 2예로 각 군간의 유의한 차이는 없었다($p=0.2023$)。

Table 4. Mode of recurrence in hepatocellular carcinoma according to the treatment modalities

Recurrence site	Active treatment group (N=22)	Conservative treatment group (N=11)	Control group (N=12)	Total
Single nodule	12	3	5	20
Single nodule with daughter nodule	7	0	1	8
Multiple nodules	5	6	4	15
Diffuse	2	0	0	2
Distant metastasis	1	2	2	5

Active treatment group:re-resection, TAE only or multimodality treatment

Conservative treatment group:anticancer drugs or LAK

Control group:no treatment

재발시 시행한 치료법으로는 재간질제술이 2예(4.0%), 간동맥 색전술 단독이 17예(34%), 다각적 치료요법이 8예(16%)였으며, 이중 간동맥 색전술과 항암제 투여를 한 경우가 6예, 간동맥 색전술과 항암제 투여, 방사선 치료를 한 경우가 1예, 간동맥 색전술과 알코올을 주사한 경우가 1예였고, 항암제 투여가 10예(20.0%), LAK 치료가 1예(2%)였다.

재발시의 종양의 크기는 재간질제술과 간동맥 색전술을 시행받은 환자 및 다각적 치료요법을

받은 군(적극적 치료군)에서 각각 3.3cm, 4.0cm, 2.1cm였고, 항암제를 투여하거나 LAK 치료를 받은 경우(고식적 치료군) 재발시의 종양의 크기는 3.3cm였으며, 치료를 받지 않은 대조군에서의 재발시 종양의 크기는 3.4cm로 각 군간의 유의한 차이는 없었다($p=0.3586$)(Table 5).

Table 5. Characteristics of hepatocellular carcinoma according to the treatment modalities

Recurrence site	Active treatment group (N=27)	Conservative treatment group (N=11)	Control group (N=12)	P value
Tumor diameter at operation(cm)	5.5	5.9	6.1	0.8550
Tumor diameter at recurrence(cm)	3.5	3.3	3.4	0.3586
Surgical operation				
Resection	2	0	0	0.6833
Segmentectomy	20	9	7	
Lobectomy	5	2	5	
No. of tumor at operation				0.3112
1	24	8	10	
2	3	3	2	
Daughter module	1	3	0	0.1332

Active treatment group:re-resection, TAE only or multimodality treatment

Conservative treatment group:anticancer drugs or LAK

Control group:no treatment

2. 생존기간

추적관찰기간은 41.5개월로, 이들 중 46예에서 생사가 확인되었다.

재치료로 반응을 보였던 경우는 치료를 받았던

38예중 9예(23.7%)였는데 재간절제술을 시행한 2예중 1예(50.0%), 간동맥 색전술 단독으로 시행한 17예중 7예(41.2%), 다각적 치료요법을 시행한 8예중 1예(12.5%)가 재치료에 반응하였고, 항암제 투여를 한 10예와 LAK 치료를 한 1예는 재치료에 반응을 보이지 않았다.

재치료후 간암의 진행정지기간은 재간절제술이 32개월, 간동맥 색전술 단독이 18개월, 다각적 치료요법이 7개월, LAK 치료가 6개월, 항암제 투여가 2개월이었으며, 치료를 하지 않은 경우가 4개월이었다. 재간절제술과 간동맥 색전술 단독으로 치료한 경우가 다른 치료를 하거나, 치료를 하지 않은 경우보다 재치료후 간암의 진행정지기간이 통계학적으로 유의하게 긴 것으로 판명되었다($p=0.0004$) (Table 6) (Fig 2).

Table 6. Progression free survival at recurrence according to the treatment modalities.

Treatment modalities	No. of patients	Tumor diameter at recurrence(cm)	Progression free survival (months)
Re-resection	2	33	32
TAE only	17	40	18
Multimodality treatment ⁺	8	21	7
Anticancer drugs	10	34	2*
LAK ⁺⁺	1	20	6*
Control group	12	34	4*

TAE:Transcatheter arterial embolization

LAK:Lymphokine activated killer cell

⁺ TAE and chemotherapy 6 cases, TAE and chemotherapy with radiotherapy 1 case, TAE and alcohol injection 1 case

* $p<0.004$ Comparing with re-section and TAE only

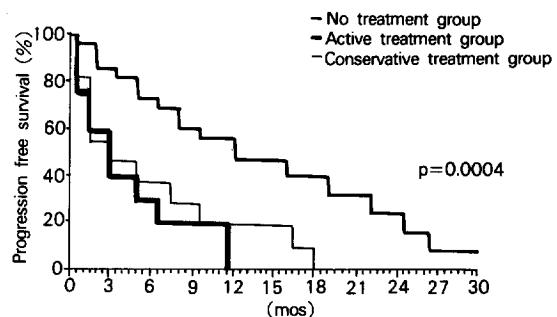


Fig. 2. Progression free survival after retreatment according to the treatment modalities

재발후 경과를 보면 재간절제술을 시행한 2예 중 생존하고 있는 1예는 재간절제술로 이구역 절제술을 시행받았으며, 매월 한차례씩 항암제 투여를 12차례 시행받은 후 외래로 추적관찰중으로 재수술후 28개월후인 현재까지 재발의 소견은 없으며, 나머지 1예는 근처적 간절제술후 재발로 인하여 재간절제술을 시행받은 후 25개월 후에 다시 4개의 결절로 재발이 되어 구역절제술 및 적출술을 시행받은 후 종양은 제거되었으나, 3차간절제술후 4개월뒤에 다시 재발되어 3차재발후 7개월뒤에 사망하였다. 간동맥 색전술 단독으로 시행한 17예 중 9예는 생존하고 있고, 6예는 사망하였으며, 2예는 현재 추적관찰이 되지 않고 있다. 생존하고 있는 9예중 7예는 간동맥 색전술후에 간암의 진행양상을 보이지는 않았으나, 2예에서는 간암이 더 진행하는 양상을 보였으며, 사망한 6예중 3예는 종양자체의 진행에 의하여, 2예는 출혈에 의하여, 1예는 간부전에 의하여 사망하였고, 2예는 재발후 각각 16개월, 20개월까지만 추적관찰이 가능하였으며, 모두 병변이 진행되는 양상을 보였다. 다각적 치료요법을 시행한 8예중 4예는 생존하고 있고, 3예는 사망하였으며, 1예는 추적관찰이 되지 않고 있다. 생존하고 있는 4예중 1예는 다각적 치료요법후에 간암의 진행양상을 보이지는 않았으나, 2예에서는 간암이 더 진행하는 양상을 보였으며,

사망한 3예중 2예는 종양자체의 진행에 의하여, 1예는 출혈에 의하여 사망하였고, 1예는 재발후 7개월까지만 추적관찰이 가능하였으며, 그때까지 병변이 진행되는 양상을 보였다. 항암제 투여를 한 10예중 3예는 생존하고 있으나, 병변이 진행되는 양상을 보였고, 사망한 7예는 모두 간암의 진행에 의하였으며, LAK 치료를 한 1예 역시 간암의 진행으로 사망하였다.

재발후 생존기간을 치료방법에 따라 비교해 보면 재간절제수술이나 간동맥 색전술을 시행한 군 19.7

Table 7. Survival rates according to the treatment modalities

Survival	Active treatment group (N=27)	Conservative treatment group (N=11)	Control group (N=12)	P value
Disease free survival				0.0818
Median(mos)	13.6	7.5	17.9	
Range(mos)	3-22	3-25	2-55	
Progression free period				0.0040
Median(mos)	11.9	6.8	4.0	
Range(mos)	1-28	1-19	1-12	
Survival after recurrence				0.0998
Median(mos)	17.1	16.9	8.4	
Range(mos)	7-92	7-63	8-70	
Total survival				0.5612
Median(mos)	32.9	25.9	28.3	
Range(mos)	7-92	7-63	8-70	

Active treatment group:re-resection, TAE only or multimodality treatment

Conservative treatment group:anticancer drugs or LAK

Control group:no treatment

개월, 다각적 요법을 받은 군 11.4개월, 항암제 주사나 LAK 치료를 받은 군 16.9개월, 대조군은 8.4개월 이었다. 적극적 치료군은 17.1개월, 고식적 치료군은 16.9개월이었으며, 재간절제수술이나 간동맥 색전술 단독으로 시행한 경우가 대조군보다 통계학적으로 유의한 증가를 보였다($p=0.0491$).

전체생존기간을 치료방법에 따라 비교해 보면 재간절제수술이나 간동맥 색전술 단독 및 다각적 치료요법을 받은 군(적극적 치료군) 32.9개월, 항암제 주사나 LAK 치료를 받은 군(고식적 치료군) 25.9개월, 대조군은 28.3개월로 각 치료군과 대조군간에 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 7).

고 칠

간세포암은 간종양중 가장 흔한 것으로 최근 종양표지자, 복부초음파, 복부전산화단층촬영 등의 여러 진단방법이 발전함에 따라 직경 1cm 미만의 간세포암도 진단가능한 단계에까지 왔다⁹.

원발성 간암의 치료는 간암의 크기가 작고 혈관에 침습이 없으며 타장기에 전이가 없고, 간절제후 잔여간의 기능상태가 좋은 경우에는 절제술이 가장 이상적이다. 다시 말하면 간절제의 이상적인 조건은 65세이하, 영양상태가 좋고, Child 분류 A의 간상태, 문맥계의 침범이 없고, 직경이 2cm 미만으로 피막을 가진 종양인 경우이며 이와 같은 경우에는 5년 생존율이 78%로 보고되고 있다¹⁰.

종양 재발과 비교하여 장기생존을 향상시키기 위해서는 수술부위를 가능한 한 크게 하는 것이 권유되고 있다. 종양의 크기가 5cm 보다 작을 때, 구역절제술후 재발률(18%)은 간의 국소절제후의 재발률(31%)보다 작다¹¹. 절제 부위가 커질수록 재발률은 낮으며 이는 수술전 미처 발견되지 않은 작은 간내전이가 절제부위에 포함되는 경우도 있기 때문이다. 그러나 진행된 간경변증환자에서는 수술후 간부전의 가능성성이 높기 때문에 아구역절제가 합당한 것으로 알려져 있다^{7, 12}.

간암의 예후와 관련있는 인자에 대해서는 다양한 견해들이 있는데 근치적 수술여부, 종양의 크기, 종양의 숫자, 피막 형성, 피막침범, 혈관침습여부, 역형성정도, 수혈, 절제변연, ICG 및 Rmax, 동반된 간질환, 수술전 α -FP치, 음주 과거력, DNA 이상 등이다^{8, 13-18}.

그러나 종양절제 이외의 다른 어떤 치료도 환자의 장기 생존에 영향을 주지 못하므로 종양절제 또는 간엽절제술이 가장 우수한 치료 방법으로 알려져 있다. 최근 간절제술후 사망률이 감소하였는데 이는 수술전후의 처치가 좀 더 향상되고, 수술 전에 미리 수술 후의 간부전 방지를 위하여 잔여 간기능에 대한 평가방법이 발전되었기 때문으로 해석되고 있다. 광범위완치절제술후 간세포암의 5년 생존율이 45.2%라는 보고도 있는데⁵ 이는 간암을 초기에 진단하고, 전신상태와 잔여간기능이 간절제를 충분히 견딜 수 있는 두가지 조건에 의해서 가능하다. 그럼에도 불구하고 간암의 완전절제후 사망환자의 56%가 간세포암의 재발에 의한 것이므로^{11, 15} 절제가능한 간종양이 있는 환자에서 수술후의 재발에 대한 효과적인 예방과 재발후 치료 방법의 발전이 간암의 장기적인 예후를 향상시키는데 반드시 필요한 것으로 알려져 있다^{8, 19}.

Nagasue 등에 의하면 간세포암으로 진단받은 환자 570명중 근치적 간절제술을 시행받은 환자는 121명으로 근치적 간절제율은 21.5%였으나 본 연구에서는 9.5%로 다소 낮았다. 간암의 예후를 향상시키기 위해서는 간암의 진단시 근치적 간절제술을 시행할 수 있는 환자를 증가시켜야 하는데 이를 위해서는 간암의 고위험군환자들을 대상으로 간암의 선별검사를 철저히 하여 간암을 조기에 발견해야만 가능하다.

Belghiti 등²¹은 47명의 간경변증이 있는 간세포암환자에서 근치적 간절제술을 시행하였으나, 수술후 3년간의 재발률이 81%로 상당히 높은 것으로 보고하였고 Shirabe 등²²은 종양의 크기가 3cm이

하인 간세포암환자 50명을 수술한 결과 수술후 2년간 40%에서 재발되었다고 보고하였으나 본 연구에서는 전체환자 205예 중 수술 1년 후에 14.1%, 2년 후 21.5%, 3년 후가 23.4%, 5년 후 50예인 24.4%에서 재발하여 재발률이 다소 낮았다. 이는 본원에서의 절제기준이 비교적 엄격하게 적용되었고 환자의 수술후 잔여간기능 상태가 가능한 한 광범위절제술을 시행하였기 때문에 다른 보고보다 절제율이 낮은 대신 재발률도 역시 낮았던 것으로 생각된다.

근치적 간절제술후 재발되기까지의 무병생존기간을 살펴보면 Nagasue 등²⁰의 경우 평균 20개월 이었고 Kanematsu 등²³에 의하면 7.7개월이었고 박 등²⁴에 의하면 11.0개월이었으며, 본 연구에서도 13.3개월로 다른 연구의 결과와 유사하였으며 적극적 치료군에서는 13.6개월, 고식적 치료군에서는 7.5개월, 치료를 받지 않은 군에서는 17.9개월로 치료를 받은 군보다 치료를 받지 않은 군에서 연장되어 있었다. 재발이 발견된 시기는 간절제술후 3개월 이내가 8예(3.9%), 6개월후 17예(8.3%), 12개월후 29예(14.1%), 24개월후 44예(21.5%), 36개월후 48예(23.4%), 60개월후가 50예(24.4%)였다. 또한 수술후 재발을 진단하기 위해 수술후 6개월까지는 4주간격으로 간기능검사와 혈청 α FP을 시행하였으며 3개월마다 복부초음파나 복부전산화단층촬영을 시행하였는데 수술후 추적관찰중 혈청 α FP이 증가되어 재발을 의심한 경우는 21예(42.0%)였고, 복부초음파소견상 종괴가 발견되어 재발을 의심한 경우는 19예(38.0%)였다.

재치료로 재간절제술을 시행한 경우는 2예(4.0%), 간동맥 색전술 단독이 17예(34.0%), 다각적 치료요법이 8예(16.0%), 항암제 투여가 10예(20.0%), LAK 치료가 1예(2.0%)로 재간절제술을 시행한 예가 극히 적었는데 재간절제술을 29.3%에서 시행했다는 보고도 있다. 본 연구에서 재간절제술이 낮았던 이유는 재발 당시 간암의 직경이 3.3cm로서 최초 간암 수술 당시의 5.7cm보다 현저히

작기는 하였지만 고식적 치료군에서는 딸결절의 양성률이 높고, 재발시 다발성결절 양상을 보여 재간절제술이나 간동맥 색전술이 불가능했던 것으로 생각된다. 또한 간동맥 색전술을 시행한 환자군중에는 재간절제술이 가능한 환자들도 있었으나 환자나 보호자가 재수술을 반대하여 재간절제술을 시행하지 못한 경우도 있었다. 그러므로 재발 발견당시 잔여 간기능 상태가 가능하다면 적극적으로 재간절제술을 권유하고 시행하는 것이 재발된 간암환자의 생존기간을 연장시키는데 도움이 될 것으로 생각된다.

Kanematsu 등²³은 재발이 확인된 경우 재간절제술을 할 수 있는 환자는 다시 수술을 시행하는 경우도 있으나 간동맥 색전술이나 항암제 투여등의 치료를 하게 되는 경우도 있는데 재발된 환자에서 전신 항암제 투여를 시도를 한 경우에는 생존기간을 연장시키지 못하였으며, 재간절제술을 시행한 환자에서는 장기 생존을 하였고 간절제술후 재치료에 따른 반응률은 재간절제술을 시행한 9명의 환자중 4명에서는 2차재발의 소견이 없었던 것으로 보고한 바, 본 연구에서도 역시 재간절제술을 시행한 2예중 1예(50.0%)에서 2차재발의 소견이 없어 비슷한 결과를 얻었다.

재치료후 간암의 진행정지기간에 대한 다른 보고는 없으나, 본 연구에서는 재치료후 간암의 진행정지기간은 재간절제술이 32개월, 간동맥 색전술 단독이 18개월, 다각적 치료요법이 7개월, LAK 치료가 6개월, 항암제 투여가 2개월이었고, 치료를 시행하지 않은 경우 4개월로 재간절제술 또는 간동맥 색전술 단독으로 치료한 경우가 다른 치료를 하거나, 치료를 하지 않은 경우보다 재치료후 간암의 진행정지기간이 통계학적으로 유의하게 긴 것으로 판명되어 재발이 확인된 경우에는 적극적으로 재간절제술을 시행하는 것이 예후를 향상시킬 수 있는 방법으로 생각된다.

재발후 생존기간을 치료방법에 따라 비교해 보면 재간절제술이나 간동맥 색전술을 시행한 군 19.7

개월, 다각적 요법을 받은 군 11.4개월, 항암제 주사나 LAK 치료를 받은 군 16.9개월, 대조군은 8.4 개월로 재간절제수술이나 간동맥 색전술 단독으로 시행한 경우가 대조군보다 통계학적으로 유의하게 길었다. 재간절제술이나 간동맥 색전술을 시행한 군의 재발후 생존기간이 다른 군에 비하여 길었으나 전체 생존율(무병생존기간+재발 후 생존기간)은 다른 치료를 받거나, 치료를 받지 않은 군과 비교하여 별로 차이가 없었는데 그 이유는 근치적 간절제술후 재발될 때 까지의 무병생존기간이 재간절제술이나 간동맥 색전술을 시행한 군은 13.6 개월, 고식적 치료군은 7.5개월, 치료를 받지 않은 군은 17.9개월로 대조군이 치료를 받은 군보다 길었기 때문으로 추측된다.

결론적으로 재간절제술을 시행한 환자의 수가 적기는 하였으나, 재발후 재간절제술과 간동맥 색전술만이 간암의 진행정지기간을 길게 할 수 있는 치료방법임을 확인할 수 있었다. 간암환자에서 근치적 간절제술후 재발률이 높기 때문에 광범위한 절제술이 필요하며 수술후 재발방지를 위한 방법으로 보조항암제 주사에 대한 연구가 더 진행되어야 하겠고 수술후 재발시 재치료로 재간절제수술이나 간동맥 색전술이 가능하도록 하기 위해서는 재발의 조기진단이 중요하며 간암을 조기에 발견하기 위해서는 수술후 추적관찰기간을 더 짧게 하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 또한 재발의 진단방법으로 혈청 aFP이나 복부초음파, 복부전산화단층촬영외에도 필요한 경우에는 선택적으로 간동맥혈관조영술을 시행하여야겠으며 재발시 치료법으로는 재간절제술이 가장 우수하므로 재간절제술후 잔여 간기능 상태가 가능하다면 적극적으로 재간절제술을 시행하는 것이 재발된 간암환자의 생존기간을 연장시키는데 도움이 될 것으로 생각된다. 그외에 간동맥색전술을 선택할 수 있고, 알코올 주입이나 홀미ーム 치료법에 대한 연구도 더 진행되어 재발된 간암에서도 생존기간의 연장, 삶의 질의 향상으로 예후를 개선시킬 수 있을 것으로

기대된다.

요 약

목적:간암환자에서 가장 효과적인 치료방법은 간암을 조기에 진단하여 근치적 간절제술을 시행하는 것이다. 그러나 근치적 간절제술을 시행했음에도 불구하고 장기생존율이 낮은 이유는 간절제술후 재발이 잘 되기 때문으로 알려져 있다. 간절제술을 시행한 간세포암 환자에서 재발과 관련된 인자들에 대해서는 여러 보고가 있으나, 재발후의 치료방법과 그 효과 및 예후에 대한 보고는 드물어 간세포암 환자중 간절제술후 재발된 간암의 치료방법과 예후에 관해 조사하여 간절제술후 재발의 방지를 위한 방법과 재발된 간암의 이상적인 치료방법을 모색하고자 하였다. 대상 및 방법:병리 조직학적으로 간세포암이 확진되어 근치적 간절제술을 시행한 205명의 환자중에서 추적관찰중 재발이 확인되었고, 치료효과 판정에 필요한 병변이 계속 있거나 치료평가가 가능한 환자 50명을 대상으로 간암 재발후 적극적 치료군, 고식적 치료군과 비치료군으로 구분하여 각 군의 진행정지기간, 생존기간 및 생존율을 비교하였다. 결과:간절제술후 누적 재발률은 수술후 3개월에 3.9%, 6개월에 8.3%, 1년에 14.1%, 2년에 23.4%, 3년에 23.4%, 5년에 24.4%였다. 간암절제후 재발되어 치료를 받은 치료군 38예중 9예(23.7%)에서 치료에 반응을 보였고 재간절제술 또는 간동맥 색전술 단독으로 치료한 경우가 다른 치료를 하거나 치료를 하지 않은 경우보다 재치료후 간암의 진행정지기간이 통계학적으로 유의하게 길었고 재발후 생존기간도 재간절제술이나 간동맥 색전술 단독으로 시행한 경우가 대조군보다 길었다($p=0.0491$). 전체생존기간은 재간절제술이나 간동맥 색전술을 시행한 경우가 35개월로 가장 길었으나 각 치료군간에 유의한 차이는 없었다. 결론:재발된 간암에서 재치료로 반응을 보였던 경우는 23.7%

였고 재간절제술이나 간동맥 색전술 단독으로 시행한 경우가 반응을 보인 경우가 많아 재발된 간암의 치료로는 재간절제술과 간동맥 색전술이 효과가 있으며 간암의 재발방지를 위해서는 간절제술후 항암제주사 등 적극적인 치료방법의 개발이 필요하고 알코올 주입법 등 다른 치료방법의 효과에 대해서는 향후 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 보건사회부:한국 암등록 조사 자료 분석 보고서 (1982.7.1~1987.6.3). 대한암학 회지 1989;21:151-157
2. 김정순 : 한국인의 사망원인. 대한의학협회지 1993;36:271-278
3. Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, Takayasu K, Moriyama N, Makuuchi M, Yamazaki S, Hasegawa H, Noguchi M, Hirohashi S:Early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1990;37:480-483.
4. 신현승, 한광협, 박상진, 안신기, 전재윤, 문영명, 강진경, 박인서, 김현숙, 권오웅:원발성 간암환자의 간염바이러스 감염양상 및 임상상. 대한내과학회지 1994;46:467-476
5. Liver cancer study group of Japan:Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan: Report 8. Acta Hepatol Jpn 1988;29:169-1626
6. 김성은, 백대근, 도창호, 송근암, 양용석, 허윤, 문한규, 유방현:원발성 간세포암의 자연병력 및 예후에 관한 연구. 대한소화기병학회잡지 1988;20: 363-370
7. Arii S, Tanaka J, Yamazoe Y, Minematsu S, Morino T, Fujita K, Maetani S, Tobe T:Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. Cancer 1992;69:913-919

8. Okuda K, Nakashima T, Sakamoto K, Ikari T, Hidaka H, Kubo Y, Sakuma K, Motoike Y, Okuda H, Obata H: Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers: A comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B marker. *Cancer* 1982;49: 450
9. Tanaka S, Kitamura T, Nakanishi K, Okuda S, Yamazaki H, Hiyama T, Fujimoto I: Effectiveness of periodic check up by ultrasonography for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990;66:2210-2214
10. Massimo C: Hepatocellular carcinoma in cirrhotics. *Seminar in liver disease* 1993;13:374-383
11. Nagao T, Goto S, Kawano N, Inoue S, Mizuta T, Morioka Y, Omori Y: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1987;205:33-40
12. 서경석, 이건욱, 김수태: 간경변이 동반된 간세포암에서 근치적 절제술후 절제변이 재발양상에 미치는 영향. *대한암학회지* 1993;25:488-493
13. Calvet X, Bruix J, Gines P, Bru C, Sole M, Vilana R, Rodes J: Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the West: a multivariate analysis in 206 patients. *Cancer* 1985;56:918-928
14. 김태수, 노동영, 이홍주, 이상전: 원발성 간세포암 환자의 수술 후 생존에 영향을 미치는 예후인자들. *대한소화기병학회잡지* 1990;22:876-882
15. Jwo SC, Chiu JH, Chau GY, Loong CC, Lui WY: Risk factors linked to tumor recurrence of human hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Hepatology* 1992;16:1367-1371
16. Haratake J, Takeda S, Kasai T, Nakano S, Tokui N: Predictable factors for estimating prognosis of patients after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;72:1178-1183
17. Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S: Long term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepato gastroenterol* 1993;40:328-332
18. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Hirohashi S: Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *American gastroenterological association* 1994;106:1618-1624
19. 이홍재, 전근재, 이광훈, 장우익, 임채선, 김남동, 권상숙, 심영학: 치료받지 않은 간암환자의 평균 생존기간 및 예후에 관한 고찰. *대한소화기병학회지* 1987;19:566-571
20. Nagasue N, Yukawa H, Ogawa Y, Sasaki Y, Chang YC, Niimi K: Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1986;73:434-438
21. Belghiti J, Panis Y, Farger O, Benhamou JP, Feukete F: Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-117
22. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, Adachi E, Akazawa K, Sugimachi K: Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology* 1991;14:802-805
23. Kanematsu T, Matsymata T, Takenaka K, Yoshida Y, Higashi H, Sugimachi K: Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection. *Br J Surg* 1988;75:203-206
24. 박형석, 송시영, 한광협, 전재윤, 문영명, 강진경, 박인서, 민진식: 원발성 간암환자에서 절제술후 간내 재발에 미치는 요인. *대한소화기병학회지* 1995; 27:72-82
25. Franco D, Capussotti L, Smadja C: Resection of hepatocellular carcinoma: results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990;98: 733-738