

## 원발성 간암환자에서 절제술후 간내재발에 미치는 요인분석

건국대학교 의과대학 내과, 연세대학교 의과대학 내과학교실,<sup>\*</sup> 외과학교실<sup>\*\*</sup>

박형석 · 송시영<sup>\*</sup> · 한광협<sup>\*</sup> · 전재운<sup>\*</sup> · 문영명<sup>\*</sup> · 강진경<sup>\*</sup> · 박인서<sup>\*</sup> · 민진식<sup>\*\*</sup>

= Abstract =

### Analysis of Factors Affecting Intrahepatic Recurrence after Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma

Hyung Seok Park, M.D., Si Young Song, M.D.,<sup>\*</sup> Kwang Hyub Han, M.D.,<sup>\*</sup> Chae Yoon Chon, M.D.,<sup>\*</sup> Young Myung Moon, M.D.,<sup>\*</sup> Jin Kyung Kang, M.D.,<sup>\*</sup> In Suh Park, M.D.<sup>\*</sup> and JIn Sik Min, M.D.<sup>\*\*</sup>

*Department of Internal Medicine, KonKuk University College of Medicine, Seoul, Korea*

*Department of Internal Medicine and <sup>\*\*</sup>Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background/Aims:** The prognosis of hepatocellular carcinoma is very grave. The most effective method of improving survival in patients with hepatocellular carcinoma is early diagnosis and curative hepatic resection. Recently, diagnosis of HCC at early stage has been greatly enhanced by the advent of screening techniques. However long-term survival after curative resection remains low because of high recurrence rate. To identify factors affecting intrahepatic recurrence and to analyze patterns of intrahepatic recurrence, we evaluated 72 patients who underwent curative hepatic resection. **Methods:** Total 72 patients were evaluated and 33 recurred cases were divided into the three patterns according to the recurrence pattern. Pattern I; recurrence near the resected margin, and pattern II; nodular recurrence, and pattern III; widespread multinodular recurrence. **Results:** We found 33 cases of intrahepatic recurrence. The serum AFP level of recurred group was significantly higher than that of non-recurred group, and tumor size was larger in recurred group. No difference was noted in age, sex, serum albumin, bilirubin and HBsAg between two groups. The recurrence time of pattern I was earlier than other patterns, and cirrhosis combining rate was higher in pattern II. The portal vein and bile duct invasion rate was higher in pattern I and III than pattern II. The survival rate of recurred group was lower than that of non-recurred group, and survival of pattern I was lower than other groups. **Conclusions:** It is suggested that careful follow-up is needed when tumor size is larger than 10 cm, portal vein and bile duct is infiltrated by tumor cell, and AFP is higher than 400 ng/ml. (*Korean J Gastroenterol 1995;27:72-82*)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma, Intrahepatic recurrence.

접수: 1994년 9월 16일, 승인: 1994년 12월 15일

연락처: 박형석, 서울시 성동구 자양동 27-2, 건국의대 민중병원 내과

## 서 론

원발성 간암은 진단 후 6개월 이내에 대부분 사망하는 예후가 대단히 불량한 악성종양이며, B형 간염 바이러스 보유자가 많은 우리 나라에서는 성인 남자에서 발생하는 악성종양 중 두 번째 빈도를 차지한다.<sup>1~4</sup>

최근 들어 간동맥색전술, 전신 또는 국소 항암약물요법, 방사선요법 및 온열요법 등의 다양한 비수술적 치료방법들이 개발 시도되고 있어서 간암환자의 치료에 많은 도움을 주고 있으나,<sup>5~7</sup> 가장 효과적인 치료법은 다른 악성종양의 경우와 마찬가지로 조기에 진단하여 근치적 절제를 시행하는 것인데, 대부분의 환자들은 진단 당시에 이미 병변이 진행되어 있거나 간경변증이 동반되어 있는 경우가 대부분이어서 일부 제한된 환자에서만 근치적 절제가 가능하다. 최근에는 만성 B형 간염, 간경변 환자 등 간암 발생의 고위험군에서 정기적인 복부초음파검사 및 혈청 AFP를 측정함으로써 간암이 조기에 발견되어 근치적 수술을 시행하는 경우가 증가하고 있다.<sup>8,9</sup> 그러나 원발성 간암은 근치적 절제를 시행하더라도 재발하는 경우가 흔하며 수술후 사망의 주 원인이 된다.<sup>10,11</sup> 간암의 재발은 대부분 잔여 간내에 재발하는데 절제면연부위의 재발뿐만 아니라 절제면연과는 떨어진 곳에서 결절형으로 재발되거나, 미만성으로 재발되기도 하여 다양한 양상을 보인다. 재발시기 또한 다양하여 수술후 3개월 이내에 조기재발하기도하고 1년 이후에 재발하는 경우도 있다. 이와 같이 서로 다른 재발양상 및 재발시기와 관련된 요인들로 수술전 종양의 크기, 수술방법, 간경변증의 동반유무 및 병리학적 소견 등의 여러 가지 요인들과 관련이 있다고 보고되고 있으나, 아직까지 수술후 재발에 영향을 주는 요인들에 대해서는 연구자에 따라 상이한 결과를 보고하고 있으며 재발양상에 대한 보고는 거의 없었다.<sup>12,13</sup>

저자 등은 근치적 절제술을 시행한 후 정기적인 추적관찰이 가능하였던 원발성 간암환자에서 재발

에 영향을 미치는 요인들을 알아보며, 재발이 된 환자에서 간내재발 양상에 따른 임상적 차이점을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1982년 1월부터 1991년 12월까지 10년간 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 입원하여 원발성 간암으로 확진되어 근치적 절제술을 시행하였으며, 정기적인 추적관찰이 가능하였던 72예를 대상으로 하였다. 수술후 1개월 이내 사망한 경우는 제외하였다. 근치적인 절제술이란 수술시 모든 육안적인 종양을 제거하였고, 절제부위에 종양세포가 음성인 경우로 하였다.

### 2. 방 법

의무기록 및 X선 사진을 후향적으로 검토하여 연령 및 성별 분포, 임상소견, 검사실소견, 진단방법 및 치료방법 등을 분석하였다. 총 72예를 평균 19개월(3~51개월)동안 추적관찰하였고, 재발이 되었던 33예와 재발이 없었던 39예의 두 군으로 분류하여 양군간의 차이점을 비교 분석하여 재발에 영향을 주는 요인들을 조사하였다. 또한 재발이 되었던 군에서는 복부전산화단층촬영 및 간동맥조영술 소견에 따라 간내재발 양상을 3개의 군으로 분류하여, 제 1군은 절제면연부에서 재발한 경우로, 제 2군은 절제면연과는 떨어져서 결절형으로 재발한 경우로, 제 3군은 잔여 간실질에 미만성으로 재발한 경우로 세분하여 각 군간의 임상적 차이점을 조사하였다. 생존율은 1992년 7월을 기점으로 하여 의무기록의 열람, 전화 문의 및 본적지 조회 등을 통하여 생존여부를 확인하였다. 결과는 평균±표준편차로 표시하였고, 통계학적 처리는 Student's t-test, Chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하였고, 생존율은 Kaplan-Meier방법을 이용하였고 Wilcoxon test로 생존율을 비교하였다.

## 결 과

### 1. 연령 및 성별 분포

총 72예 중 남자는 61예, 여자는 11예로 남녀비는 5.5:1 이었다. 연령 분포는 30세에서 69세까지로 다양하였으며 50대가 31예(43.1%)로 가장 많았으며, 평균연령은 51.3세였다(Table 1).

### 2. 수술 방법

소엽절제술(segmentectomy)을 시행한 예가 39예

(54.2%)로 가장 많았으며, 우엽절제술(right lobectomy) 10예(13.9%), 좌엽절제술(left lobectomy) 10예(13.9%) 및 부분절제술(wedge resection)은 13예(18.0%)에서 시행하였다(Table 2).

### 3. 재발군과 비재발군의 검사소견 및 수술소견

총 72예를 추적관찰기간 중 재발이 관찰되었던 경우 33예와 재발이 없었던 경우 39예의 두 군으로 분류하여 임상소견과 검사실소견을 비교하였던 바, 양 군간에 연령 및 성별, 혈색소, 혈소판수, 알부민치, 빌리루빈, AST, ALT, ICG Rmax 및 HBsAg 유무 등

**Table 1.** Age and Sex Distribution

Age(years)	Male	Female	Total(%)
< 39	8	2	10(13.9)
40 ~ 49	15	1	16(22.2)
50 ~ 59	24	7	31(43.1)
60 ≥	14	1	15(20.8)
Total	61	11	72(100)

Mean age, 51.3±9.2; range, 30~ 69 (year)

**Table 2.** Type of Operation

Type	Case (%) (n=72)
Right lobectomy	10(13.9)
Left lobectomy	10(13.9)
Segmentectomy	39(54.2)
Wedge resection	13(18.0)

**Table 3.** Comparison of Clinical Findings between Recurred and Non-Recurred Group

Parameters	Recurred group (n=33)	Non-recurred group (n=39)
Sex Male(%)	27(81.8)	34(87.2)
Female(%)	6(18.2)	5(12.8)
Age(year)	50.7 ± 9.2	51.8 ± 9.3
Preoperative Laboratory Data		
Hemoglobin(g/dl)	12.6 ± 2.6	13.4 ± 1.9
Platelet(× 1000)	183 ± 94	180 ± 78
Albumin(g/dl)	4.1 ± 0.7	4.1 ± 0.6
Total Bilirubin(mg/dl)	1.2 ± 1.6	1.3 ± 1.5
AST(IU/dl)	42 ± 28	26 ± 13
ALT(IU/dl)	49 ± 46	30 ± 17
Prothrombin time(%)	93 ± 9	87 ± 14
HBsAg positive(%)	26(78.8)	27(69.2)
AFP( > 400ng/ml)(%)	18(54.5)*	6(15.4)
ICG Rmax(mg/kg/min)	1.3 ± 1.0	1.5 ± 1.1
Follow-up duration(month)	17.9 ± 12.3	19.8 ± 13.6

\*p < 0.05 vs. non-recurred group.

**Table 4.** Comparison of Operative Findings between Recurred and Non-Recurred Group

Parameters	Recurred group(%) (n=33)	Non-recurred group(%) (n=39)
<b>Operation Type</b>		
Right lobectomy	4(12.1)	6(15.4)
Left lobectomy	7(21.2)	3( 7.7)
Segmentectomy	17(51.5)	22(56.4)
Wedge resection	5(15.2)	8(20.5)
<b>Operation Findings</b>		
Tumor size(cm)	6.6 ± 3.7	4.8 ± 3.0
Cirrhosis present	18(54.5)	22(56.4)
Tumor capsule present	16(48.5)	27(69.2)
Resection margin less than 1cm	9(27.3)	8(20.5)
Portal vein or bile duct invasion	7(21.2)	1( 2.6)

의 차이는 없었다. 수술전 혈청 AFP치가 400 ng/ml 이상이었던 경우는 재발군에서 18예(54.5%)로 비재발군의 6예(15.4%)에 비해 통계적으로 유의 있게 많았다(p<0.05)(Table 3).

재발군과 비재발군의 수술소건을 비교한 결과, 양군에서 수술 방법의 차이, 간경변증의 동반유무 및 종양으로부터 절제변연부까지의 거리 등의 차이점은 없었다. 종양의 평균크기는 재발군이 6.6cm로 비재발군의 4.8 cm보다 크기가 큰 경향을 보였다. 종양외피는 재발군은 16예(48.5%), 비재발군은 27예(69.2 %)에서 종양외피가 존재하여 비재발군에서 높은 경향을 나타내었다. 담관 또는 문맥으로의 침윤은 재발군에서는 7예(21.2%)에서 관찰되어 비재발군의 1예(2.9%)보다 많았다(Table 4).

**4. 재발에 영향을 주는 요인**

각 요인별로 재발에 미치는 영향을 보면, 수술전 AFP이 400 ng/ml이상인 경우에서 통계적으로 유의 있게 재발이 많았다(p<0.05). 또한 통계적인 의의는 없었으나 종양의 크기가 10 cm이상인 경우, 종양외피가 없는 경우, 문맥 또는 담관이 침윤된 경우 및 낭결절이 있는 경우에서 재발율이 높은 경향을 보였다. 종양으로부터 절제변연까지의 거리를 1 cm 미만인 예와 1cm이상인 예로 분류하여 비교하였으나 양

군에서 재발률의 차이는 없었다. 그 외 성별, 간경변증의 동반유무 및 HBsAg유무 등의 요인은 재발에 영향을 미치지 않았다(Table 5).

**5. 간내재발 유형에 따른 검사소견 및 수술소견의 비교**

간내재발된 33예를 앞의 분류에 따라 제 1군 4예(12%), 제 2군 17예(52%) 및 제 3군 12예(36%)로 분류하여 임상소견 및 검사실소견을 비교한 결과, 세군간에서 성별 및 연령, HBsAg 양성여부, AFP치, 알부민치 및 빌리루빈치 등의 차이는 없었다. 재발 시기는 제 1군이 3.5개월로 조기에 재발하였고, 제 2군은 12.5개월로 타군에 비해 늦게 재발하였다(Table 6). 각 군간의 수술방법 및 병리소견을 비교한 결과, 수술방법의 차이는 없었고, 간경변증이 동반된 경우는 제 2군에서 10예(58.8%)로 제 3군의 5예(41.7%)보다 많았고, 간문맥 또는 담관 침범은 제 3군 및 제 1군이 제 2군에 비해 많았다(Table 7).

**6. 생존율**

전체 대상환자 72예에서의 1년, 2년 및 3년 생존율은 각각 80.6%, 64.8% 및 56.2%였다(Fig 1). 재발유무에 따른 생존율을 비교하였을 때, 비재발군의 1년, 2년 및 3년 생존율은 각각 93.8%, 89.2% 및

**Table 5. Factors affecting Recurrence**

Parameters		Total case	Recurred case (%)
Sex	Male	61	27(44.3)
	Female	11	6(54.5)
Cirrhosis	Present	48	18(37.5)
	Absent	32	15(46.9)
HBsAg	Positive	52	25(48.1)
	Negative	17	6(35.3)
AFP (ng/ml)	≥400	24	18(75.0)
	< 400	48	15(31.2)*
Tumor size (cm)	≤ 3	19	5(26.3)
	4~9	30	13(43.3)
	≥ 10	9	7(77.7)
Capsule	Present	43	16(37.2)
	Absent	29	17(58.6)
Resection margin (cm)	< 1	17	9(52.9)
	≥ 1	55	24(43.6)
Portal Vein or CBD invasion	Present	8	7(87.5)
	Absent	64	26(40.6)
Daughter Nodule	Present	19	11(57.9)
	Absent	53	22(41.5)

\*p<0.05 vs. higher AFP (≥400 ng/ml).

89.2%로 재발군의 66.9%, 42.2% 및 29.6%보다 통계적으로 유의 있게 생존율이 높았다(p<0.05)(Fig 2). 재발유형에 따른 생존율은, 제 1군에서는 수술후 7개월 이내에 모두 사망하였고, 제 2군은 1년, 2년 및 3년생존율이 각각 87.5%, 48.7% 및 36.6%, 제 3군은 각각 48.0%, 38.4% 및 23.0%로 제 2군에서의 생존

율이 가장 높았다(p<0.05)(Fig 3).

**고 찰**

원발성 간암은 고식적인 치료시 대부분의 경우 6개월 이내에 사망하는 예후가 대단히 불량한 악성종양이다.<sup>1,14,15</sup> 그러나 암종의 절제가 가능하여 근치적 절제를 시행한 경우에는 3년 생존율이 35% 내지 50%에 달하므로 근치적 절제술이 환자의 생존기간을 연장시키는 가장 중요한 방법이다.<sup>16~19</sup> 그러나 대부분 진단 당시 간문맥, 담관 혹은 간전체에 전이가 되어 있거나, 큰 혈관주위에 깊이 위치하고 있어 수술적 접근이 어렵거나, 절제가 가능한 위치에 종양이 존재하더라도 동반된 간경변증에 따른 간기능의 저하로 절제술을 시행할 수 없는 경우가 많다.<sup>4,20</sup> 최근 들어 만성 B형 간염환자, 간경변증환자 등 간암발생의 고위험군에서 정기적인 혈청 AFP치의 측정과 복부초음파검사를 시행하는 것이 간암의 조기발견에 효과적이라는 보고에 따라 이런 방법을 이용하여 간암을 조기에 발견하려는 노력이 확산되고 있다.<sup>8,9,21,22</sup> 조기발견에 대한 관심과 검사에 힘입어 조기발견되는 예가 많아짐에 따라 수술을 시행할 수 있는 경우가 많아지고 있는데, Tang 등<sup>18</sup>은 조기발견된 132명의 미소 간세포암환자에서 절제술을 시행 후 10년 생존율이 53%에 달했다고 보고하면서 간암의 조기발견과 근치적 절제가 환자의 장기생존에 큰 기여를 한다고 하였다. 또한 최근 도입된 Lipiodol-CT 및 수술중 초음파검사법 등의 방법으로 수술시 간내의 작은 종양의 발견이 보다 용이해지고 있다. 하지만 원발성 간암에서는 근치적절제술을 시행하더라도 재발하는 경우가 다른 위장관종양에 비해 흔하며 수술후 사망의 주 원인이 된다.<sup>10,11</sup> Belghiti 등<sup>13</sup>은 47명의 간경변증이 있는 간세포암환자에서 근치적 절제술을 시행했으나 수술후 3년간의 재발률이 81%에 달했다고 보고하였다. 따라서 간암의 조기발견과 수술과 함께 수술후 재발의 억제와 조기진단에 관해 많은 관심과 연구가 필요하다.

수술후 재발 및 생존에 영향을 주는 예후 인자에 관해서 많은 보고가 있는데, 근치적 수술여부, 종양

**Table 6.** Comparison of Clinical and Operative Findings Between the Recurred Group

Parameters	Pattern I (n=4)	Pattern II (n=17)	Pattern III (n=12)
Age(year)	53.8 ± 6.3	52.5 ± 9.6	47.0 ± 8.9
Sex Male(%)	4(100)	13(76.5)	10(83.3)
Female(%)	0	4(23.5)	2(16.7)
Preoperative laboratory data			
Hemoglobin(g/dl)	11.8 ± 3.0	12.5 ± 3.1	12.9 ± 1.7
Platelet(×1000)	234 ± 17	150 ± 58	209 ± 91
Albumin(g/dl)	3.9 ± 0.8	4.2 ± 0.8	3.9 ± 0.6
Total bilirubin(mg/dl)	0.7 ± 0.2	1.5 ± 2.2	1.0 ± 0.6
AST(IU/dl)	36 ± 14	48 ± 33	36 ± 23
ALT(IU/dl)	29 ± 25	58 ± 53	43 ± 40
Prothrombin time(%)	97 ± 6	91 ± 11	94 ± 7
AFP(>400 ng/ml)	3(75.0)	8(47.1)	7(58.3)
HBsAg positive(%)	3(75.0)	13(76.5)	9(75.0)
ICG Rmax(mg/kg/min)	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.9	1.5 ± 1.4
Recur time(month)	3.5 ± 2.1	12.5 ± 8.9	11.6 ± 10.5

**Table 7.** Comparison of Operative Findings Between Recurred Group

Parameters	Pattern I (n=4)	Pattern II (n=17)	Pattern III (n=12)
Operation			
Right Lobectomy	2(50.0)	0	2(16.7)
Left Lobectomy	1(25.0)	5(29.4)	1( 8.3)
Segmentectomy	1(25.0)	9(52.9)	7(58.3)
Wedge Resection	0	3(17.7)	2(16.7)
Operation Finding			
Tumor size(cm)	8.0 ± 2.2	6.2 ± 4.0	6.7 ± 3.9
Cirrhosis present(%)	3(75.0)	10(58.8)	5(41.7)
Tumor capsule(%)	1(25.0)	8(47.1)	7(58.3)
Resection margin			
less than 1.0cm(%)	0	1( 5.9)	2(16.7)
Daughter nodule(%)	2(50.0)	5(29.4)	4(16.7)
Portal vein or CBD invasion(%)			
	2(50.0)	1( 5.9)	4(16.7)

\*p<0.05

의 크기, 단일결절 혹은 낭결절유무, 종양외피유무, 종양외피의 암세포 침윤여부, 종양에서 절제변연 부까지의 거리 및 수술전 환자의 간기능 상태 등의

요인이 재발과 관련되었다고 알려져 있다.<sup>3,15,23,24</sup> Shirabe 등<sup>25</sup>은 종양의 크기가 3 cm이하인 간세포암환자 50명을 수술한 결과 2년 동안 40%에서 재발이

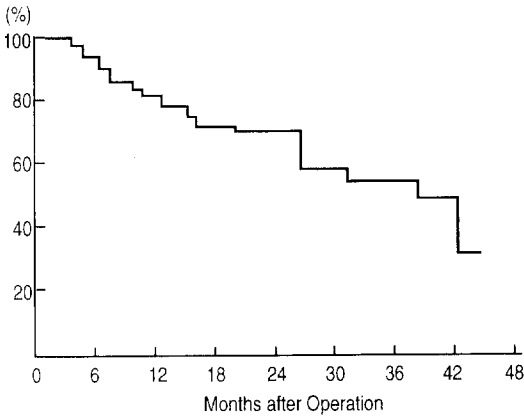


Fig. 1. Survival curve of all patients.

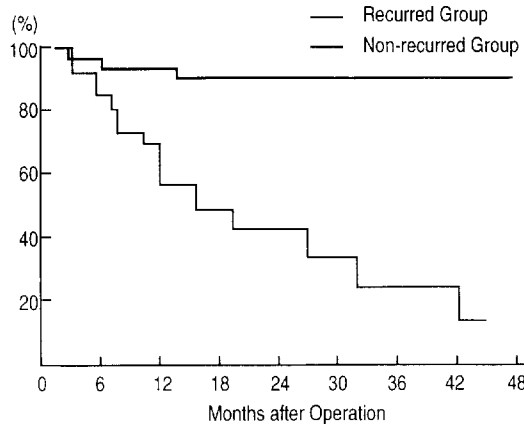


Fig. 2. Survival curves of recurred patients and non-recurred patients.

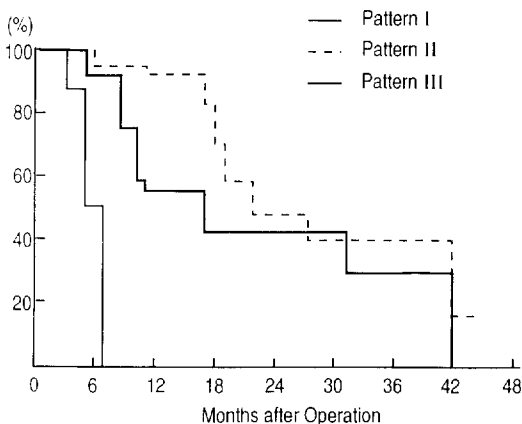


Fig. 3. Survival curves according to the recurred pattern.

되었는데, 종양의 크기가 2.2 cm 이상, 종양외피에 암세포침윤, 간문맥침윤 등의 요인이 재발과 관련이 있다고 보고하였고, Harada 등<sup>11</sup>은 종양의 수, 간문맥 침윤유무 및 수술전 AFP치가 200 ng/ml 이상인 경우 등에서 조기재발이 되었다고 하였다. 종양의 크기와 관련된 연구결과를 보면 종양의 크기가 작을 수록 예후가 좋고 재발이 적었다는 보고가 많다.<sup>18,26</sup>

Tang 등<sup>18</sup>은 종양의 크기가 5 cm 이하인 경우 수술후 5년 생존율이 67.9%에 달했다고 하였고, Nagao 등<sup>26</sup>도 종양의 크기가 재발에 가장 큰 영향을 준다고 하였다. 본 연구의 결과 역시 종양의 크기가 10 cm 이상인 경우에서 재발률이 높은 경향을 보였다. 문맥 또는 담관에 육안적 혹은 현미경적으로 암세포의 침윤이 있는 경우는 재발률이 높고 특히 조기재발이 많았다고 보고된다.<sup>12,27</sup> 수술전 AFP치와 예후에 관해서는 논란이 있는데, Harada 등<sup>11</sup>은 AFP치가 200 ng/ml 이상인 경우에서 예후가 좋지 않았다고 보고하였고, Belghiti 등<sup>13</sup>도 수술전 100 ng/ml 이상인 경우 재발률이 높았다고 보고하였다. 반면에 Nagao 등<sup>26</sup>은 AFP치와 재발율과는 관련이 없다고 하였다.

종양에서 절제면연부까지의 거리는 일반적인 종양수술에서와 마찬가지로 가능하면 넓게 하는 것이 원칙인데, Lee 등<sup>23</sup>은 근치적인 절제를 위해서는 최소한 1cm 이상의 거리가 필요하다고 주장하였다. 그러나 실제로는 간기능이 저하된 환자에서 광범위한 간절제는 수술후 치명적인 간부전에 빠질 수 있으므로 재발에 영향을 주지 않는 최소한의 절제를 하는 것이 임상적으로 필요한데, Kanematsu 등<sup>28</sup>은 '제한적 간절제술(limited hepatic resection)'도 표준 간절제술과 재발율에서 큰 차이가 없다고 보고하였다. 그리고 Matsumata 등은 절제 거리를 넓게 수술하더라도 재발은 잔여 간실질에서 다양한 형태로 발생하므로 절제거리를 넓히려도 노력하기보다는 오히려 수술후 보조적 치료방법을 도입하는 것이 재발률을 낮출 수 있을 것이라고 주장하였다. 본 연구에서도 재발군과 비재발군사이에서 종양에서 절제면연부까지의 거리는 차이가 없었다. 본 연구의 결과는, 수술전 AFP치가 400 ng/ml 이상인 예에서 통계적으로 유의 있게 재발률이 높았고, 또 종양의 크기가 10 cm

이상, 종양의피가 없는 경우, 문맥 또는 담관의 침윤이 있는 경우 및 낭결절이 있는 경우에서 재발률이 높은 경향을 보여주고 있어, 이런 경우에서 수술후 보다 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

간내재발의 양상을 보면, 절제변연부에서의 국소적인 재발뿐만 아니라 잔여간실질에서 다양한 재발 양상을 보이는데, Lin 등<sup>18</sup>은 209명의 수술환자 중 119명에서 1년 이내에 절제변연부에서 떨어진 잔여간실질에서의 재발을 관찰하였다고 보고하였고, Ong 등<sup>29</sup>은 67명의 수술환자 중 20명이 6개월 이내에 사망하였는데 이들 모두 잔여간실질에 미만성의 재발을 보였다고 하였다.

이처럼 여러 형태의 재발을 보이는 이유에 관해서는 수술시 종양의 불완전한 절제, 수술시 발견되지 않은 미세한 잔여 암조직 및 간경변증환자에서 다발성으로 발생한 새로운 종양 등으로 설명된다.<sup>6,13</sup> 첫 번째로 종양의 불충분한 절제에 관해 살펴보면, 간경변증이 동반되어 간기능의 저하가 심한 환자에서 간기능 부전증을 우려하여 불충분한 절제를 시행한 경우로써, 종양의 크기가 큰 경우에서 많고 이런 경우에서는 절제변연부에서의 조기재발이 많다. 둘째로 수술당시에 확인 발견되지 않아서 제거되지 않은 종양이 남은 경우로써, 최근 수술전 lipiodol을 이용한 간동맥조영술과 전산화 단층촬영 및 수술중 초음파검사법 등의 도입으로 그 가능성을 줄이려고 시도되고 있다. 특히 수술중 초음파검사법은 잔여간실질의 종양을 진단할 수 있을 뿐만 아니라 종양의 정확한 위치를 제공함으로써 절제부위를 최소한으로 줄여 수술후 간기능 부전증을 줄이는 데도 많은 도움을 주고 있다.<sup>10,30</sup> 셋째로 간암은 만성간염, 간경변증 등 손상된 간실질에서 다발성으로 발생할 수 있으므로 비록 수술 당시에는 존재하는 모든 종양을 제거했다라도 다시 새로운 종양이 잔여간실질에서 생길 수 있다. 이를 뒷받침하는 근거로는, 절제부위와 상관없이 잔여 간실질에서 비교적 시간이 경과한 후에 발생하는 예가 있고, 재발시 AFP의 생성 양상이 처음 종양에서와 다른 경우가 있다는 점들이다.<sup>11</sup>

이런 여러 요인을 고려하여, Matsumata 등<sup>9</sup>은 간내재발을 절제변연부에서 재발한 경우, 절제변연부

와 떨어져서 간실질에 결절형으로 재발한 경우 및 잔여간실질에 미만성으로 재발한 경우 등의 3군으로 분류하여 각 군간의 차이점을 연구했는데, 절제변연부에서 재발한 경우는 종양의 크기가 큰 경우가 많고 비교적 초기에 재발하였고, 결절형 재발은 간경변증의 동반율이 타군에 비해 유의있게 높았으며, 미만성재발의 경우는 종양의 크기가 크며 특히 육안적으로 문맥계에 종양이 침윤한 경우가 많아서 수술시 문맥계를 통한 간내전이 미만성 재발의 원인으로 생각된다고 하였다. 본 연구의 결과를 보면, 각 군간에서 임상소견과 검사소견에서 통계적인 차이를 보이지 않았으나, 제 1군에서 종양의 크기가 크고 재발시기도 평균 3.5개월로 타군에 비해 초기에 재발함을 알 수 있었다. 그리고 제 2군의 경우는 제 3군에 비해 간경변증의 동반율이 높고 재발시기도 평균 12.5 개월로 늦어, 재발원인이 손상된 간실질에서 새 종양이 생긴 것이라는 점을 시사하였다. 제 3군은 종양의 크기가 제 2군에 비해 큰 경향을 보였고 문맥을 침범한 경우가 33.3%로 제 2군의 5.9%보다 높았다. 문맥이 침범된 경우는 재발유형이 대개 제 1군과 제 3군에 속해 초기에 재발함을 알 수 있었고, 따라서 이런 환자는 수술후 특히 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 재발된 환자의 예후는 좋지 못하다. 재발이 확인된 경우 수술의 적응이 될 경우에는 다시 수술을 시행하는 경우도 있으나 대개는 항암요법, 간동맥색전술 등의 고식적인 치료법을 사용하게 되는데,<sup>31,32</sup> Kanematsu 등<sup>33</sup>은 재발된 환자에서 5-FU를 이용한 전신항암요법은 생존기간의 연장에 기여를 하지 못했지만, 다시 절제술을 시행받은 환자에서는 장기생존을 보였다고 하였고, Nagasue 등<sup>34</sup> 역시 재발된 환자 9명에서 다시 절제술을 시행한 결과 비수술군에 비해 유의있게 생존율의 연장을 보였다고 보고하였다. 하지만 재수술을 시행할 수 있는 경우는 잔여 간실질에 결절로 재발한 경우에 한하고 또 간실질을 견딜 수 있는 간기능이 보존되어 있어야 하므로 수술 시행 후 재발을 조기에 발견하는 것이 환자의 예후에 많은 영향을 미친다.

원발성 간암환자에서 수술후 생존율을 보면, 보고



자에 따라 많은 차이를 보이는데, Belghiti 등<sup>13</sup>은 3년 및 5년 생존율이 각각 35%, 17%라고 보고하였고, Franco 등<sup>17</sup>은 1년 및 3년 생존율이 각각 68%, 51%라고 보고한 반면, Tang 등<sup>18</sup>은 5 cm 미만의 미소간암환자의 5년생존율이 67.9% 였다고 보고하였다. 본 연구에서는 1년, 2년 및 3년 생존율이 각 80.6%, 64.8% 및 56.2%로 비교적 좋은 성적을 보였는데 이는 절제술의 적용을 엄격히 하였고, 또 비교적 최근에 수술받은 환자의 비율이 높았던 점에 기인한 것으로 생각된다.

결론적으로 원발성 간암환자에서 근치적 절제술 후 생존율을 높이기 위해서는 재발을 억제하고 또 재발이 된 경우 조기에 발견하여 재수술을 시행할 수 있는 경우 적극적인 치료를 시행하는 것이 중요한데, 이를 위해서는 종양의 크기가 10 cm 이상인 경우, 간문맥 또는 담관에 암세포의 침윤이 있는 경우 및 수술전 AFP치가 400 ng/ml 이상인 경우에는 특히 주의깊은 경과관찰이 필요할 것으로 생각된다. 또한 수술후 추적관찰시 재발시기가 재발의 유형에 따라 다름을 숙지하여 보다 조기에 재발을 발견하여 간암환자의 수술후 생존율을 높이기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 간암은 조기발견후 절제술이 치료의 원칙이다. 그러나 수술을 시행한 환자에서도 높은 재발율로 인해 장기생존율은 낮다. 저자 등은 근치적 절제술을 시행한 원발성 간암환자에서 재발에 미치는 요인들을 알아보며, 재발이 된 환자에서 간내 재발양상에 따른 임상적 차이점을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 1982년 1월부터 1991년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 원발성 간암으로 근치적 절제술을 시행한 후 추적관찰이 가능하였던, 72예를 재발군과 비재발군으로 분류하고, 또 재발군을 간내재발 유형별로 분류하여 각 군간의 차이점을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다. **결과:** 전체 대상 72예의 평균연령은 51.3세였고, 평균추적관찰기간은 19개월이었으며, 33예(45%)에서 간내재

발이 관찰되었다. 종양 크기는 재발군이 비재발군보다 큰 경향을 보였다. 수술전 혈청 AFP치가 400 ng/ml 이상이었던 경우는 재발군에서 비재발군보다 통계적으로 유의있게 많았으며, 담관 또는 문맥으로의 침윤은 재발군에서 비재발군보다 많았다. 수술전 AFP치가 400 ng/ml 이상인 경우에서 유의있게 재발이 많았다. 또 통계적인 의미는 없었으나 종양의 크기가 10 cm 이상인 경우, 종양외피가 없는 경우, 문맥 및 담관이 침범된 경우 및 낭결절이 있는 경우에서 재발률이 높은 경향을 보였다. 재발유형에 따라 절제면연부에서 재발한 경우(제 1군), 절제면연부와는 떨어져서 결절형으로 재발한 경우(제 2군) 및 미만성으로 재발한 경우(제 3군)로 구분하였을 때, 제 1군은 4예(12%), 제 2군 17예(52%) 및 제 3군이 12예(36%)였다. 재발시기는 제 1군이 조기에 재발하였고, 제 2군이 12.5개월로 늦게 재발하였다. 간경변증의 동반율은 제 2군에서 제 3군보다 높은 경향을 보였고, 간문맥 또는 담관 침범은 제 3군 및 제 1군이 제 2군에 비해 많았다. 전체 환자의 1년, 2년 및 3년 생존율은 각각 80.6%, 64.8% 및 56.2%였다. 비재발군의 1년, 2년 및 3년 생존율은 각각 93.8%, 89.2% 및 89.2%로 재발군의 66.9%, 42.2% 및 29.6%보다 높았다. 재발유형에 따른 생존율은, 제 2군에서 가장 높았고 제 1군이 가장 낮았다. **결론:** 원발성간암 환자에서 진단당시 혈청 AFP치가 400 ng/ml 이상이거나, 종양의 크기가 10 cm 이상이거나, 간문맥 또는 담관 침윤이 있는 경우에는 수술후 재발에 대한 보다 주의깊은 관찰이 필요하며, 재발시기가 재발유형에 따라 다름을 숙지하여 보다 조기에 발견하여 생존율을 높이기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

**색인단어:** 간세포암, 간내재발.

## 참 고 문 헌

1. 이흥재, 전근재, 이광훈 등. 치료받지 않은 간암환자의 평균 생존기간 및 예후인자에 관한 고찰. 대한소화기병학회지 1987;19:566-571.
2. 이상국, 지재근, 김상인 등. 한국인 악성종양의 통계적

- 조사연구. 1969년부터 1977년까지의 10년간 집계. 대한병리학회지 1979;13:3-15.
3. 김수태, 노동영, 이흥주, 이상전. 원발성 간세포암 환자의 수술후 생존에 영향을 미치는 예후 인자들. 대한 소화기병학회지 1990;22:876-882.
  4. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-928.
  5. 한광협, 한승희, 전재운 등. I-131-Lipiodol의 간동맥 주입과 색전술에 의한 원발성 간암 치료 효과. 대한소 소화기병학회지 1990;22:573-582.
  6. Matsumata T, Kanematsu T, Takenaka K, Sugimachi K. Lack of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma by temporary portal venous embolization with starch microspheres. *Surgery* 1989;105:188-191.
  7. Beers BV, Roche A, Cauquil P, Jamart J, Pariente D, Ajavon Y. Transcatheter arterial chemotherapy using doxorubicin, iodized oil and gelfoam embolization in hepatocellular carcinoma. *Acta Radiologica* 1989;30:415-418.
  8. Tanaka S, Kitamura T, Nakanishi K, Okuda S, Kojima J, Fujimoto I. Recent advances in ultrasonographic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989;63:1313-1317.
  9. Regan LS. Screening for hepatocellular carcinoma in high-risk individuals. *Arch Intern Med* 1989;149:1741-1744.
  10. Makuchi M, Takayasu K, Moriyama N. Diagnostic significance of intraoperative ultrasonography. In: Makuchi M, ed. *Abdominal intraoperative ultrasonography*. 1st ed. pp54-88 Tokyo. Igaku-Shoin, 1987.
  11. Harada T, Shigemura T, Kodama S, Higuchi T, Ikeda S, Okazaki M. Hepatic resection is not enough for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:245-250.
  12. Matsumata T, Kanematsu T, Takenaka K, Yoshida Y, Nishizaki T, Sugimachi K. Patterns of intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9:457-460.
  13. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-117.
  14. Foster JH. Survival after liver resection for cancer. *Cancer* 1970;26:493-502.
  15. Falkson G, Cnaan A, Schutt AJ, Ryan LM, Falkson HC. Prognostic factors for survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1988;48:7314-7318.
  16. 서광욱, 홍석준, 김병로, 이경식. 절제술을 시행한 간세포암 60예의 임상적 경험. 대한외과학회지 1990;38:343-352.
  17. Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al. Resection of hepatocellular carcinoma; results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990;98:733-738.
  18. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Surgery of small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989;64: 536-541.
  19. Lin TY, Lee CS, Chen KM, Chen CC. Role of surgery in the treatment of primary carcinoma of the liver; A 31-year experience. *Br J Surg* 1987;74: 839-842.
  20. Chen MF, Hwang TL, Benjamin LB, Jan YY, Wang CS, Chou FF. Hepatic resection in 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1989;124: 1025-1028.
  21. Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986;6:729-738.
  22. Lok AS, Lai CL. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection; role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9:110-115
  23. Lee CS, Sung JL, Hwang LY, et al. Surgical treatment of 109 patients with symptomatic and asymptomatic hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1986; 99:481-490.
  24. Ozawa K, Takayasu T, Kumada K, et al. Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4-year period. *Am J Surg* 1991; 161:677-682.
  25. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, Adachi E,

- Akazawa K, Sugimachi K. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Hepatology* 1991;14:802-805.
26. Nagao T, Inoue S, Uoshimi F, et al. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1990;211:28-33.
27. Yamanaka N, Okamoto E, Touosaka A, et al. Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990;65:1104-1110.
28. Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T, Furuta T, Sugimachi K, Inokuchi K. Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. *Ann Surg* 1984;199:51-56.
29. Ong GB, Chan PK. Primary carcinoma of the liver. *Surg Gyn Obs* 1976;143:31-38.
30. Nagasue N, Kohno H, Chang YC, et al. Intraoperative ultrasonography in resection of small hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Am J Surg* 1989;158:40-42.
31. Ackerman NB, Nallathambi MN, Patel KR. Second hepatoma developing 13 years after resection of first tumor. *Arch Surg* 1986;121:762-768
32. 한준구, 박재형, 최병인, 한만칭, 김수태. 수술후 재발한 간암의 간동맥 화학색전술. *대한소화기병학회지* 1992;24:48-53.
33. 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.
34. Nagasue N, Yukaua H, Ogawa Y, Sasaki Y, Chang YC, Niimi K. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1986;73:434-438.
-