

대장 직장암 간전이외의 외과적 치료

Surgical Management of Colorectal Liver Metastases

The optimal management of hepatic metastases in colorectal carcinoma patients has become increasingly complex with the myriad of available treatment options. Because the timing of any therapy has become integral to the success of the treatment, a collaborative approach involving multiple specialties is needed for achieving the best patient outcome. Surgical resection is the most effective therapy for metastatic colorectal cancer isolated to the liver. Liver resection of colorectal metastases is associated with three- and five-year survival rates close to 40~60% and 30~50%, respectively.

Because the technique for hepatic resection has improved, patients with multiple, biloba, and huge metastases can undergo resection. Every liver resection should be planned after intraoperative ultrasonography, and an anatomical surgical procedure should be preferred instead of wedge resection.

Since some of patients diagnosed with metastatic colorectal disease are initially classified as unresectable, neoadjuvant chemotherapy is being increasingly employed to downsize colorectal metastasis. The greatest benefit of the preoperative approach is the potential to convert patients with initially unresectable metastatic disease to a resectable state.

Although various prognostic risk factors have been identified, there has been no dependable staging or prognostic scoring system for metastatic hepatic tumor. As surgeons become more proficient in the technical aspects of resection, the patient selection criteria as based on the biologic determinants of the outcome are becoming increasingly important.

The goal of this review is to provide the optimal management, treatment and follow-up for patients with colorectal metastasis to the liver.

Key Words : Liver metastasis, Colorectal cancer, hepatic resection

중심 단어 : 간전이, 대장 직장암, 간절제

최세별^{1,2}, 김경식^{1,2}

연세대학교 의과대학 외과학교실,
세브란스병원 채담도암 클리닉²

Sae Byeol Choi, M.D.^{1,2} and
Kyung Sik Kim, M.D.^{1,2},

¹Department of Surgery and the ²
Liver Cancer Clinics of Severance
Hospital, Yonsei University College
of Medicine, Seoul, Korea

책임저자

김경식

서울시 서대문구 신촌동134번지우편번호
120-752 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2125
Fax: 02-313-8289
E-mail: kskim88@yumc.yonsei.ac.kr

서론

대장 직장암의 발생율은 우리나라에서 남성의 경우 위암, 폐암, 간암에 이어 4번째로 발생하며 여성에서도 위암, 유방암, 자궁 경부암에 이어 4번째로 많이 발생하고 있다.¹ 대장 직장암에 의한 사망률을 살펴보면, 1983년 전체 암에 의한 사망자수 26,634명 중 대장 직장암에 의한 사망자수는 611명으로 약 1.6%를 차지하였으나, 최근 급격히 증가하여 2005년 전체 암에 의한 사망자수 66,228명 중 6071명으로 12.5%를 차지하였으며, 20년 사이에 약 10배 정도 증가하였다(Fig. 1).² 2003년 건강보험 통계 연보에 의하면 지난 8년 동안 환자의 증가율이 가장 많은 암으로 대장암이 1위를 차지하였다.³ 특히 이들 환자에서 간전이의 발생 빈도에 관한 정확한 국내 보고는 없지만 대장암 환자의 사망 원인의 40~80%가 간전이에 의하며, 미국의 경우 15~25%의 환자에서 간전이가 동시성으로 발견되고, 25~50%의 환자에

서 이시성으로 발견되는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁷ 우리나라의 경우, 최근 대장 직장암의 발생이 10배 이상 증가함에 따라 간전이를 동반한 환자도 증가할 것으로 예측되며, 대장 직장암의 간전이 환자에서 외과적 절제를 시행한 다수의 비무작

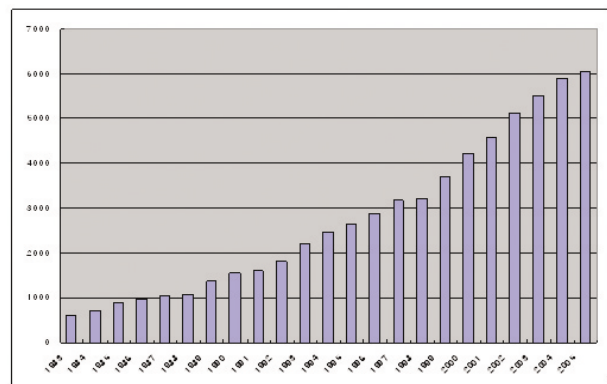


Fig. 1. Increase of mortality rate due to colorectal carcinoma in the recent twenty years

위 연구(nonrandomized studies)들은 장기 생존의 효과를 보여 주어⁸⁻¹¹ 문헌 고찰을 통하여 이에 대한 적절한 외과적 처치에 대해 알아보고자 한다.

1. 수술 전 간조직 생검

대장 직장암의 병력, CEA 수치의 증가 및 영상 검사상 간의 전이성 병변이 의심되는 경우 간전이의 진단에 90% 이상의 민감도, 특이도를 나타내며, 조직 검사 방법에 관계 없이 천자 부위의 16%에서 암의 파종이 생길 수 있고, 암의 파종이 생긴 경우 생존율이 감소하므로, 일반적으로 수술 전의 간조직 생검은 권고되지 않는다.^{12,13}

2. 복강경 검사의 역할

복강경 검사는 불필요한 개복을 줄이고, 입원기간과 비용을 줄일 수 있으며, 필요에 따라 비수술적 치료를 조직에 시행할 수 있다는 장점 때문에 권장되었으나, 최근에는 영상 진단 방법의 발전으로 임상 위험 점수가 높은 경우, CT상 복막 파종이 의심되는 경우 및 FDG-PET 검사상 의심되는 경우에 한하여 시행되는 것이 제안되었다.¹⁴

3. 수술 중 초음파

수술 중 초음파는 술자에 의존적이지만, 숙련된 술자에 의해 시행되는 경우에는 종괴의 크기에 관한 정확한 평가와 주위조직으로의 국소 침윤 정도를 판단할 수 있다. 수술 중 초음파를 실시한 경우의 5-15%의 예에서 수술 중 외과적 수술 방침이 변경되었다.¹⁵ 수술 중 초음파를 통하여 전이 병변에 대한 충분한 절제연을 확보하고, 혈관 및 담도의 구조를 정확히 평가하여 불필요한 손상을 줄일 수 있다는 점에서 유용할 것으로 생각된다.¹⁶⁻¹⁸

4. 외과적 치료

외과 술기 및 간해부학의 발전, 중환자실 관리의 향상으로 간절제 수술 후의 합병증 및 사망률이 현저히 감소하여, 대장암의 간전이로 인한 간절제 후 5% 이하의 사망률과 20~50%의 합병증을 보고하고 있어 적극적인 간절제가 권장되고 있다.^{19,20} 외과적 절제의 목표는 충분한 간기능을 유지하면서 잔류암이 없도록 살아있는 암병변을 모두 제거하는 것이다. 절제가능성이 있다고 판단되는 경우, 수술 중 다음의 술기를 시행하여 체계적이고 세밀한 평가가 이루어지도록 해야 한다. 즉, 1)복강, 골반, 간문부 및 후복막의 완전한 검사, 2)간의 양손 촉진, 3)병소의 크기와 절제 가능성의 판단을 위한 수술중 초음파, 4)혈관의 제어, 5)절제면의 암 침윤이 없는 종괴의 제거, 6)완전한 담도 배액 및 혈행 공급을 확보한 잔존 간의 보존이 이루어지도록 하여야 한다. 과거에 절제 금기로 생각되었던 간의 전이 병변이 동반된 경

우, 4개 이상의 병변이 있는 경우 및 1cm 이상의 절제연을 확보할 수 없는 경우의 간전이의 수술도 최근 성공적으로 시행되고 있다.^{21,22} 대장 직장암에서의 간전이의 절제 가능성의 여부를 평가하는 기준은, 우선 적절한 간기능을 유지하면서 해부학적인 절제가 가능한 경우로²³, 절제 불가능한 간의 전이 병변이 없어야 하며^{4,8}, 절제 불가능한 경우 보조 항암화요법을 시행한 이후 절제 가능성에 대한 재평가가 필요하다.^{24,25} 절제 가능한 대장직장암의 간전이에서는 간절제가 치료의 최선이며, 절제 불가능한 경우에는 ablative technique도 고려되어야 하지만²⁶, 동맥 색전술은 표준 치료가 아니다. 일차 암인 대장 직장암이 R0의 근치적 절제가 이루어진 경우에 간전이의 절제가 의미가 있으며, 간절제후 간 전이가 재발된 환자의 경우 선별된 환자에서 재절제가 고려될 수 있을 것이다.²⁷

1) 절제가능성의 개념의 변화

최근의 연구 결과들은, 불량한 예후 인자가 동반된 간전이의 경우에도 간절제를 통한 장기 생존을 보고하고 있어 수술 고려 대상에서 제외해서는 안된다. 이것은 전이성 질환의 특성 즉, 전이 병변의 개수, 크기 등으로부터 전이성 병변이 완전히 제거되었는지의 여부에 초점을 맞추는 새로운 기준으로 변화하였다. 절제가능성 (resectability)의 정의는 병변의 완전 제거 및 인접한 2개의 간구역의 보존, 적절한 혈행 및 담즙 배액의 보존, 절제 후 20% 이상의 잔존간이 남는 경우로 정의한다.²⁸ 즉, 무엇이 제거되느냐 하는 개념에서 절제 후 무엇이 남느냐 하는 개념으로 paradigm shift가 일어나는 것이다. 그러므로 완전 절제가 가능하더라도 절제 후의 잔존 간이 너무 적을 경우에는 수술의 적응이 되지 않는다.

2) 절제면은 종괴로부터 얼마나 떨어져 있어야 하나?

대장 직장암의 간전이 병변의 간절제에 대한 초기의 여러 보고들은 적어도 1cm의 절제연을 확보하도록 하였다. 그렇지 못한 경우 생존이 의미있게 단축되어 상대적인 금기증으로 생각되었다.²⁹⁻³¹ 그러나 다른 혼동 변수를 조정한 다변수 회귀분석에서 확증된 바는 없으며,³² 현미경적으로 절제연의 암침윤이 없는 경우에는 절제연의 정도에 관계없이 생존에 영향을 미치지 않으며,³³ 생존율 뿐만 아니라 재발율 및 재발 부위와도 연관이 없다는 보고도 있다.³² 절제연에 암의 침윤이 없는 경우에는 재발율이 40%, 5년 생존율은 64%이나 암의 침윤이 있는 경우에는 재발율이 51%이고 5년 생존율 17%로 안전한 절제연의 확보가 중요하다.³⁴ Makuuchi 등¹⁷은 2mm의 절제연을 확보한 경우 약 6%의 재발율을 보고하여, 전이 병변의 크기, 위치, 개수 때문에 절제가 어려운 경우에도 최소한의 절제연(2mm)을 확보하면서 적극적인 절제를 권고하였다.

3) 간의 병변이 존재하는 경우

1984년 Adson 등³⁵은 간의 병변이 존재할 경우 5년 생존예가 없음을 보고하여 간의 병변이 있는 경우 간절제의 절대 금기로 생각되어 왔다. 최근 효과적인 항암제의 등장과 간의 병변의 범위에 대한 정확한 영상의학적 진단이 이루어지면서 간의 병변이 있는 경우에도 적극적인 간절제가 권장되고 있다. 근치적 목적으로 간의 전이 병변과 간절제를 동시에 시행한 환자에서 5년 생존율이 29%로 보고되어,³⁶ 간의 병변의 존재가 간절제의 절대적인 금기증은 되지 못하여, 폐전이와 간전이 병발한 경우에도 동시에 전이 부위를 절제하고 있지만,³⁷⁻⁴⁰ 이들 환자에서 수술의 선택은 신중하여야 한다. 일반적으로 전신 항암제 치료 후 안정되거나 치료 효과가 있는 환자에서 완전한 절제가 가능할 경우에 한하여 시행하여야 한다.

4) 림프절 절제를 시행하여야 하는가?

대장 직장암의 간전이에서 간문부 림프절에 침윤이 있는 경우 간의 병변으로 간주하여 간절제의 금기증으로 생각되어 왔다.⁴¹⁻⁴³ Laurent 등⁴⁴의 보고에 의하면 대장 직장암의 간전이 환자의 약 15%에서 현미경적 림프절 침윤이 관찰되었으며, 3년 및 5년 생존율이 림프절 침윤이 없는 경우에는 56%, 43%였으나 림프절의 침윤이 있는 경우에는 27%, 5%로 림프절 침윤이 있는 경우 예후가 좋지 않음을 보고하였다. 림프절 침윤을 반영하는 감시 림프절군이 없고, skip metastasis가 있을 수 있기 때문에 총담관 주위, 총간동맥 및 고유 간동맥 주위, 간문맥의 뒤쪽을 모두 광청해야 하고 평균 3.3개의 림프절을 검사하여야 신뢰성이 있다.⁴⁵ Nakamura 등⁴⁶은 림프절 광청을 시행하여 생존율의 향상을 가져왔다고 보고하였지만, 100예 이상의 림프절 절제를 시행한 대부분의 보고들⁴⁷⁻⁴⁹에서는 생존률의 향상을 보이지 않아 림프절 광청에 대한 효과는 논란의 여지가 있다. 그러나 예후를 예측하는 인자로서의 의미는 있을 것으로 생각된다.⁴⁴

5) 동시성 전이 간암의 경우 - 동시에 수술을 진행할 것인가?

동시성으로 발견된 전이성 간암일 경우에 있어서 적절한 간절제 시기에 관해서는 논란이 있다. 동시에 수술을 시행할 경우 합병증을 증가시킬 수 있다는 점 때문에 전통적으로 원발 병소에 대해 수술을 시행한 뒤 2-3개월 후에 간절제를 시행하는 것이 권장되어 왔다.^{6,50} 동시성으로 발견된 전이성 간암 환자 134명에 대한 Memorial Sloan Kettering의 보고에 의하면,²² 동시에 수술을 시행한 경우와 단계별 수술을 진행한 경우 수술 후 합병증의 차이가 없음을 보고하였고, 다른 저자들도 동시에 진행하는 것에 대한 장점을 보고하였다.^{51,52} 즉 동시에 수술을 진행하는 경우에는 개복을 한

번만 시행하며, 조기에 외과적 절제를 시행함으로써 보조치료의 시기를 앞당길 수 있는 장점이 있다.²² 동시에 간과 대장을 절제할 것이냐에 관한 결정은 환자의 의학적 상태와 외과사의 숙련도, 소요되는 시간 및 수술 진행 상황에 맞게 고려되어야 한다. 일반적으로 간절제를 병합하는 통상의 합병증 없는 대장절제와 부분 간절제를 병합하는 고난도의 대장직장 절제의 경우에는 동시성으로 수술을 진행할 수 있으나, 진행된 고난도의 대장직장 절제와 주요 간절제를 동시에 시행할 경우에는 2단계 수술을 하는 것이 권장되고 있다. 원발 병소 주위의 림프절 침윤이 4개 이상인 경우⁵³, 간전이 병소가 3개 이상인 경우⁵⁴에는, 간절제를 동시에 시행하는 것 보다는 수술전 항암요법 (유도 항암 화학요법)을 먼저 시행하는 보고가 있으나, 보조요법의 시기, 기간에 관하여 정립된 바는 없다. 원발 병소의 증상이 없는 경우 항암 요법을 먼저 시행하거나, 초치료로 절제술을 시행할 수 있다. 2단계 수술이 시행될 경우에는 수술 사이에 항암 요법을 시행할 수 있지만 이것 역시 환자의 의학적 상태를 고려하여 적합하게 선택하여야 한다.

6) 외과적 절제를 위한 항암요법 (보조 항암요법, 수술전 항암요법)

전신 항암 요법의 발전으로 수술전 항암요법 (유도 항암 화학요법)은 병기를 저하시키고, 암의 진전을 안정화시키거나 멈춤으로써 간절제를 시행할 수 있도록 하였다. 유도 항암 화학요법 이후 약 13%의 환자에서 절제가 가능하였고, 무병 생존 기간을 연장할 수 있었다.⁵⁵ 과거 20년 동안 사용되던 항암제는 5FU와 Leucovorin으로 3기 대장 및 직장암에서는 유용한 것으로 보고되어 왔으며, 5년 생존율도 51%에서 64%로 향상시켰다.⁵⁶ 최근에 진행성 대장 직장암에서 Oxaliplatin, Irinotecan, 경구 Flouropirimidine 및 단일 항체를 이용한 분자 표적 요법 (Molecular targeted therapy) 치료가 소개되고 있다. 4기 대장 직장암의 여러 무작위 연구에서 5FU-Leucovorin-Oxaliplatin (FOLFOX) 요법이 더 좋은 치료 반응을 보였으며, 일부 보고에서는 5FU-Leucovorin-Irinotecan (FOLFIRI) 역시 FOLFOX와 비슷한 효능을 보여 4기암에서의 새로운 항암 약제로 사용되고 있다. 또한 경구 Fouropyrimidine인 Capecitabine과 Oxaliplatin을 병합한 (CAPOX) 요법도 일부 환자에서 간전이 병변에 치료효과를 보여 간절제를 가능하게 하였다는 보고도 있다. 표적 요법으로 사용되고 있는 단일 항체로는 vascular endothelial growth factor를 방해하는 Bevacizumab와 epidermal growth factor receptor를 길항하는 Cetuximab이 있다. Bevacizumab를 FOLFIRI에 추가하였을 경우 중앙 생존율의 증가를 나타냈으며, BOND 연구에서 Cetuximab은 Irinotecan 단독 요법 시 반응이 없는 경

우에도 Irinotecan 과 상호 작용하여 치료효과를 증대시킨다고 알려졌다.⁵⁷ 최근 FOLFOX 및 FOLFIRI 병합 tyrosine kinase inhibitor에 대한 임상 1상 및 2상 시험이 진행되고 있어, 임상에서 적용될 것으로 생각된다. 이상에서 살펴본 바와 같이 현재까지 보조 화학요법 및 수술전 항암요법 (adjuvant and neoadjuvant chemotherapy)의 사용에 대한 확립된 표준 치료는 없다. 그러므로 항암 요법을 결정하는 것은 임상 위험 점수 같은 질환의 진행정도, 환자의 수행 상태 (performance status) 및 환자 본인의 치료의 의지 등을 고려하여 결정해야 한다.

7) 항암제를 투여한 경우 언제 수술을 할 것인가?

항암제 투여 후 간절체의 적절한 시기에 관하여서는 논란의 여지가 있지만 유도 항암 화학요법이 계획된 경우라면 보통 원발 병소의 증상에 따라 수술 시기를 결정한다. 여러 보고자들에 따르면,⁵⁸⁻⁶¹ 원발 병소의 증상이 없고, 항암치료를 지속할 수 있다면 치료 종료 후 수술을 하는 것이 좋다고 하였다. 특히 단일 항체인 Bevacizumab을 이용한 표적 요법을 시행한 경우에는 창상 치유 및 간재생에 부작용을 줄 수 있어 마지막 투여 후 적어도 8주는 기다려야 하는 것으로 알려져 있다.⁶² 보조항암요법은 대개 수술 후 6-7주에 시작하는 것이 보통이지만,⁶³ 실제로는 조금 더 늦어지는 경향이 있는데 환자의 생존율에 영향을 끼친다는 증거는 없다. 스웨덴에서 시행된 3기 대장암 환자의 수술 후 보조 항암요법에서 8주 이전 및 이후에 시행된 경우 생존율의 차이는 없었지만, SAFFA 연구에서는 8주 이전에 보조 항암제가 투여된 경우에 더 나쁜 생존율을 보고하기도 하였다.⁶⁴ 그러므로 수술 후 보조 항암요법 역시 환자의 상태를 고려하여 결정하여야 한다.

8) 대장 직장암의 간전이 치료 가이드 라인 (NCCN guideline)⁶⁶

절제 가능성이 있는 동시성 간전이의 경우 대장 절제와 간절체를 동시에 시행할 수 있으며, 또는 유도 항암 화학요법 후 동시에 대장 및 간절체를 시행하거나 기간을 두고 수술할 수 있다. 또 다른 방법으로는 먼저 대장 절제를 시행하고, 항암요법으로 치료한 후 간절체를 시행하는 방법이 있다. 수술 후 보조 항암 요법은 6개월 정도로 시행되고 있으며, 간동맥 항암제 주입과 전신적인 5-FU-Leucovorin 항암 요법을 병행하거나 또는 5-FU 전신 항암요법을 시행할 수 있다. 수술 전 유도 항암 화학요법을 받은 환자의 경우에 추적 관찰 하거나 기간을 단축한 항암 요법을 시행할 수 있다 (Fig. 2). 절제 불가능한 동시성 간전이의 경우 전신 항암화학 요법 후 절제가능성을 재평가한 후 대장과 간전이에 관하여 동시에 수술을 진행하거나 단계별로 시행할 수 있다. 수술 후에는 6개월 정도의 보조요법을 시행하게 된다. 만약

항암요법 후에도 여전히 절제 불가능하다면 다른 항암치료제로 치료하여야 할 것이다. 절제 불가능한 간전이가 동반되어 있더라도 대장암으로 인한 폐색, 출혈 등이 있다면 고식적 대장절제를 시행할 수 있으며, 대장 절제를 시행한 후 간전이에 관하여서 ablative therapy를 할 수 있다(Fig. 3). 직장암의 경우에도 절제가능한 간전이를 동반한 경우 수술전 항암요법 후 수술을 시행하고 보조 항암요법을 추가로 시행한다. 또는 수술전 항암요법을 시행하지 않고, 간절체와 직장 수술을 동시에 하거나 단계적으로 시행한 후 보조 항암 화학요법을 시행할 수 있다(Fig. 4, 5). 절제 불가능한 직장암의 경우에도 대장암과 마찬가지로 증상이 있다면 증상을 완화시키기 위한 수술이나 장루조성술, 스텐트 삽입을 시행하고 항암요법을 병행할 수 있다. 무증상의 경우 항암요법을 일차적으로 시행한 후 치료 효과를 평가하여 절제가능성에 관한 재평가를 하여야 한다(Fig. 6).

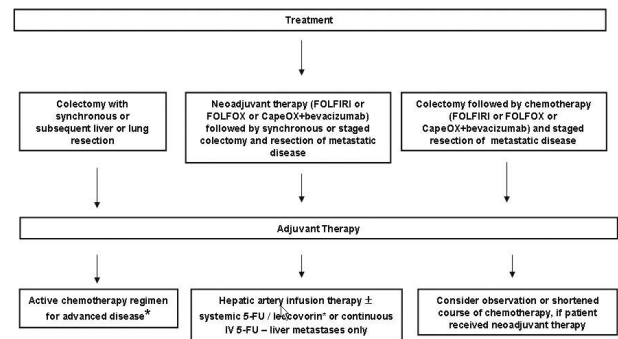


Figure 2. Resectable synchronous liver metastases fom colon cancer

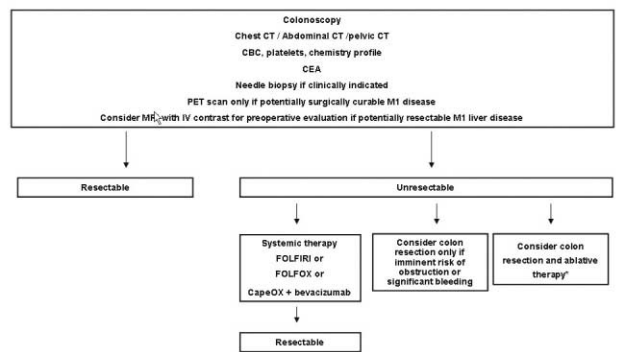


Figure 3. Suspected of proven metastatic synchronous adenocarcinoma from colon (Any T, any N, M1)

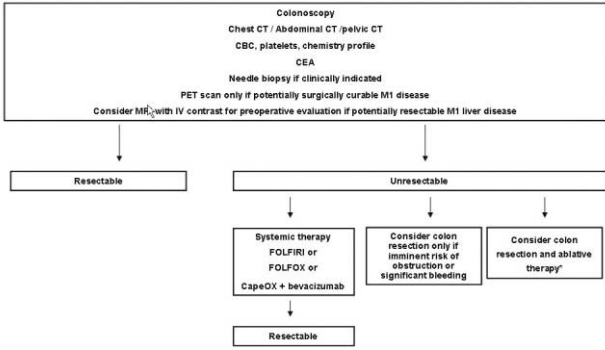


Figure 4. Resectable synchronous liver metastases from rectal cancer

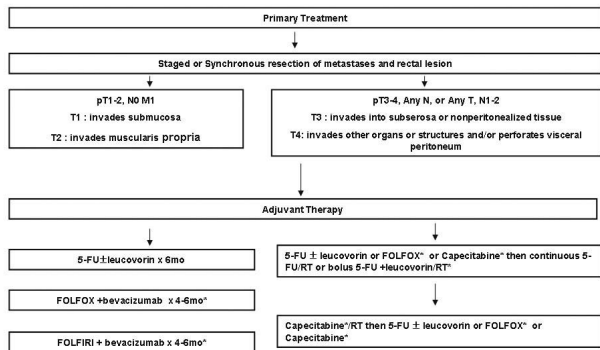


Figure 5. Resectable synchronous liver metastases from rectal cancer

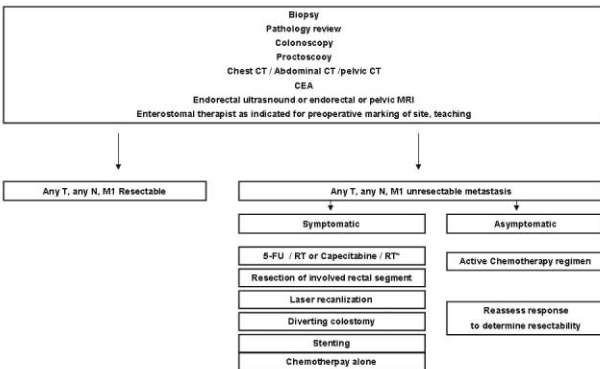


Figure 6. Rectal cancer appropriate for resection

9) 간절체후의 치료 성적

대장 직장암의 간전이에서 간절체 후 3년 및 5년 생존율은 각각 40~60%, 30~50% 정도이다(Table 1). 절체 후 재발은 2/3의 환자에서 발견되며 이 중에서 50% 가 간을 침범한다. 대규모 후향적 연구에서, 1588 명의 1개의 간전이를 가진 간절체를 시행한 대장 직장암 환자의 5년 생존율은 28%이었고, 간전이 병변 및 간외전이를 동시에 절제한 250명 환자의 5년 생존율은 15%이었다. 고식적으로 간절체술을

시행한 77 명의 환자 중 5년 생존에는 없었다.⁶⁶ 대장 직장암의 간전이로 간절체를 시행한 환자에서 간전이의 재발이 된 경우에도 다시 근치를 목적으로 재수술을 시도할 수 있다. 재발성의 간전이를 진단받은 환자는 재절체의 고려대상이 되며, 간전이의 재절체를 시행한 군의 30~40% 정도에서 장기 생존을 나타내었다(Table 2). 이 경우 가장 중요한 예후 인자는 간절체를 시행한 첫번째 수술과 재수술 간의 기간이다. 재발성의 간전이 환자의 간절체도 낮은 사망률과 합병증을 나타내어 안전하게 시행될 수 있다.^{19, 72}

Table 1. Recent publications of surgical management in metastatic colorectal cancer to the liver

Author	Number of patients	Survival (%)		
		1 year	3 year	5 year
Gervaz (2003)	72	69	49	35
Tanaka (2003)	71	97.8	67	38.9
Yan (2003)	172	89	41	19
Chua (2004)	96	96.9	42.9	42.9
Nagashima (2004)	81	88.2	56	49.1
Tanaka (2004)	193	68.5	46.3	42.6

Table 2. Repeat liver resection for colorectal metastases

Study	Number of patients	5-year Survival (%)
Nordlinger (1994) ⁷²	144	25
Adam (1997) ⁷³	64	41
Tuttle (1997) ⁷⁴	23	32
Yamamoto (1999) ⁷⁵	90	31
Sugarbaker (1999) ⁷⁶	170	32

10) 임상 위험 점수 (Clinical Scoring Systems)

대장 직장암과 간전이를 동반한 환자를 계층화하기 위한 예후 인자의 분석에 많은 연구자들의 노력이 있었다. Cady 등⁷⁷은 전이 병변의 개수, 무병 생존 기간, CEA 수치, 종양의 주변을 인자로 하는 점수 체계를 제안하였고, Iwatsuki 등⁷⁸은 전이 병변의 개수 및 크기, 전이의 간엽 분포를 이용하여 점수화하였다. Nordlinger 등⁷⁹은 전이 병변의 개수, 크기, 무병 생존 기간, CEA 수치, 원발 병소의 병기, 연령, 절체면을 변수로 사용하였다. 한편, Fong 등⁸은 예후를 결정하는 독립변수로 1) 간외 전이, 2) 절체연의 암침윤, 3) 일차암의 림프절 전이, 4) 12개월 이내의 무병 기간, 5) 5cm 이상의 종양의 크기, 6) 1개 이상의 간전이, 7) 200 ng/ml 이상의 CEA 수치를 들었다. 앞의 두 가지는 수술 전에 예측하기가 어려우므로 나머지 5개의 인자만을 가지고 임상 위험 점수 체계를 만들었다. 이 임상 점수 체계는 질병의 파급 정도를 반영하는 것으로 2개까지 양성인 경우에는 절체 후 좋은 예

후를 보였으며 3~5개가 양성인 경우에는 보조요법을 시행하는 것을 고려해야 한다.

11) 예후예측을 위한 분자생물학적표지자 (Molecular Markers for Prognosis Prediction)

예후의 예측에 도움이 되는 분자생물학적 표지자는 p53, Ki6, glucose transporter-1protein(GLUT-1), or p27 와 같은 종양의 공격성(aggressiveness)을 보는 것과 종양의 과대사성 혹은 증식 정도를 보는 것이 있다.⁸⁰ 최근에는 human telomerase reverse transcriptase (hTERT)가 Ki67 및 다른 예측인자 보다 우수하다고 알려졌다.⁸¹ 전신 치료의 효과를 예측하기 위한 인자로 thymidylate synthase 혹은 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 같은 분자생물학적 표지자를 이용하기도 한다.^{9,82} 5-FU 같은 Fluoropyrimidine을 사용한 경우에는 thymidylate synthase 수치는 연관성이 있으나 Camptothecin-11을 사용한 경우에는 연관이 없어 치료 방법의 선택에 따라 분자생물학적 표지자 역시 달라져야 하며,⁸³ 전이 병변에 따라 분자 생물학적 발현이 다른 것 또한 사실이다.⁸⁴ 아직 환자의 예후를 평가하기 위한 표준이 되는 분자생물학적 표지자는 없으나 추후 연구를 통해 임상에 적용이 가능할 것으로 생각한다.

12) 간절제 후의 추적 검사 (NCCN guideline)⁶⁵

대장 직장암에서 간전이 병변의 간절제 후 추적검사는, 대장암의 경우 3개월 간격으로 2회의 CEA 측정 후 추후 3~5년 간 6개월 간격으로 검사한다. 흉부, 복부 컴퓨터 촬영은 2년 동안 3~6개월 간격으로 시행하다가 6~12개월 간격으로 5년 까지 시행한다. 대장 내시경은 1년 후 검사하여 이상 소견이 있는 경우는 1년 후 재검하고, 이상 소견이 없는 경우는 3년 후, 5년 후 시행하게 된다. 술전 대장 폐색으로 내시경 검사를 하지 않았다면, 수술 후 3~6개월 후 시행하여야 한다. 직장암의 추적검사는 병력 청취와 이학적 검사를 2년 동안 3~6개월 간격으로 시행하고 5년까지 6개월마다 시행한다. CEA 수치는 T2 이상의 병기에 관하여 2년 동안 3~6개월 간격으로 시행하고, 5년까지 6개월 간격으로 시행한다. 흉복부 컴퓨터 촬영은 재발의 고위험 환자에서 3년 동안 매년 촬영한다. 대장 내시경은 먼저 언급한 대장암과 같이 적용되며, 저위전방절제술을 시행한 경우 5년간 6개월 동안 항문경 검사를 고려할 수 있다. PET 촬영은 필요시 시행하며, 통상적으로 권고되지는 않는다.

결론

대장 직장암 환자가 증가함에 따라 앞으로 간전이를 동반한

환자도 증가할 것으로 예측된다. 간절제는 환자의 생존율을 높일 수 유일한 방법으로 정밀한 영상 진단을 통하여 전이 병변에 대한 완전한 평가와 수술 전 항암요법, 수술 방침의 계획을 통하여 적극적인 절제가 되도록 노력해야 한다.

참고문헌

1. <http://www.mohw.go.kr>
2. <http://kosis.nso.go.kr/cgi-bin/sws-999.cgi>
3. <http://www.nhic.or.kr>
4. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. *Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15: 938-946.*
5. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. Arch Surg 1997;132: :505-510.*
6. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer Am Surg 1997;63: 605-610.*
7. Lewis MA, Martin R. *The treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. Amer Surg 2006;72: 466-473.*
8. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999;230:309-321.*
9. Gonen M, Hummer A, Zervoudakis A, et al. *Thymidylate synthase expression in hepatic tumors is a predictor of survival and progression in patients with resectable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21: 406-412.*
10. Nagakura S, Shirai Y, Yokoyama N, et al. *Major hepatic resection reduces the probability of intrahepatic recurrences following resection of colorectal carcinoma liver metastases. Hepatogastroenterology 2003;50: 779-783.*
11. Yan DB, Clingan P, Morris DL. *Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma: how many are too many Cancer 2003;98: 320-330.*
12. Rodgers MS, Collinson R, Desai S, et al. *Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases. Dis Colon Rectum 2003;46: 454-458.*
13. Jones OM, Rees M, John TG, et al. *Biopsy of respectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. Br J Surg 2005; 92: 1165-1168.*
14. Thaler K, Kanneganti S, Khajanchee Y, et al. *The evolving role of staging laparoscopy in the treatment of colorectal hepatic metastasis. Arch Surg 2005;140: 727-734.*
15. Stadler J, Holscher AH, Adolf JI. *Intraoperative ultrasonographic detection of occult liver metastases in colorectal cancer. Surg Endosc 1991; 5: 36-40.*
16. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. *Resection of colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg 1999;384: 313-327.*
17. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al. *Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases*

- from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137: 833-840.
18. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392: 45-54.
 19. Fusai G, Davidson BR. Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis.* 2003;5:2-23
 20. Doci R, Gennari L, Bignami P et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991;78: 797 - 801.
 21. Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987;205: 256-263.
 22. Martin RCG, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 233-241.
 23. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-284.
 24. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353
 25. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292.
 26. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-827.
 27. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62
 28. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified. *Ann Surg* 2004; 239: 722-732.
 29. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986;73: 727-731.
 30. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227: 566-571.
 31. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997;84: 1077-1080.
 32. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241: 715-724.
 33. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12: 165-192.
 34. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13: 1261-1268.
 35. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984;119: 647-651.
 36. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90: 567-574.
 37. Gough DB, Donohue JH, Trastek VA, Nagorney DM. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1994;81: 94-96.
 38. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 274-278.
 39. Murata S, Moriya Y, Akasu T, et al. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1086-1093.
 40. Regnard JF, Grunewald G, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Torac Surg* 1998; 66: 214-218.
 41. Gibbs JF, Weber T, Rodriguez-Bigas MA, et al. Intraoperative determinants of unresectability for patients with colorectal hepatic metastasis. *Cancer* 1998; 82: 1244-1249.
 42. Ohlsson B, Stemram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastasis: 25-year experience. *World J Surg* 1998;22: 268-277.
 43. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastasis from colorectal cancer. Long term results. *Ann Surg* 2000;231: 487-499.
 44. Laurent C, Sa CA, Rullier E, et al. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2004;198: 884-891.
 45. Elias D, Ouellet JF. Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12: 221-229
 46. Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, et al. Results of extensive surgery for liver metastasis in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1992;79: 35-38.
 47. Bekurts KTE, Holscher AH, Thorban S, et al. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastasis. *Br J Surg* 1997;84: 1081-1084.
 48. Kokudo N, Sato T, Seki M, et al. Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastasis from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42: 1285-1291.
 49. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, et al. Significance of hepatic lymph node involvement in patients with colorectal liver metastasis: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 430-438.
 50. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer-competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16: 360-365.
 51. Elias D, Detroz B, Lasser P, et al. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe. *Am J Surg* 1995;169: 254-260.
 52. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:7-11.
 53. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006;141: 1006-1012.

54. Capussotti L, Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. Ann Surg Oncol 2007;14: 1143-1150.*
55. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004;240: 644-657.*
56. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. *Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much. J Clin Oncol 2004;22: 1797-1806.*
57. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351: 337-345.*
58. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. *Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. Ann Surg Oncol 1999;6: 651-657*
59. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. *Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. Gut 2003;52: 568-573.*
60. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. *Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. Br J Surg 2005;92: 1155-1160.*
61. Stelzner S, Hellmich G, Koch R, Ludwig K. *Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. J Surg Oncol 2005;89: 211 - 217.*
62. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. *Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. J Clin Oncol 2005;23: 4853-4855.*
63. Chau I, Cunningham D. *Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how. Ann Oncol 2006;17: 1347-1359.*
64. Chau I, Norman AR, Cunningham D et al. *A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. Ann Oncol 2005;16: 549-557.*
65. www.nccn.org
66. Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, et al. *Surgical resection of hepatic metastases. Multicentric retrospective study by the French Association of Surgery. In: Nordlinger B, Jaeck D, editors. Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer. Paris: Springer-Verlag; 1992. p. 129-46.*
67. Gervaz P, Park-art R, Nivatvongs S, et al. *Colorectal adenocarcinoma in cirrhotic patients. J Am Coll Surg 2003;196:874-879*
68. Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al. *Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. Br J Surg 2003;90:963-969*
69. Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, et al. *Concurrent vs. Staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. Dis Colon Rectum 2004;47:1310-1316*
70. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, et al. *A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. J Hepatobiliary pancreat Surg 2004;11:79-83*
71. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, et al. *Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer. World J Surg 2004;28:482-487*
72. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M et al. *Survival benefit of repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: 143 cases. J Clin Oncol 1994; 12: 1491 - 6.*
73. Adam R, Bismuth H, Castaing D et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 1997; 225: 51 - 62.*
74. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. *Repeat hepatic resection as effective treatment of recurrent colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 1997; 4: 125 - 30.*
75. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Motiya Y, Sugihara K. *Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. Am J Surg 1999; 178: 275 - 81.*
76. Sugarbaker P. *Repeat hepatectomy for colorectal metastases. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999; 6: 30 - 8.*
77. Cady B, Stone MD. *The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. Semin Oncol 1991;18:399-406.*
78. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. J Am Coll Surg 1999;189 291-299.*
79. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. Cancer 1996;77: 1254-1262.*
80. Chen YT, Henk MJ, Carney KJ, et al. *Prognostic Significance of Tumor Markers in Colorectal Cancer Patients: DNA Index, S-Phase Fraction, p53 Expression, and Ki-67 Index. J Gastrointest Surg 1997;1: 266-273.*
81. Domont J, Pawlik TM, Boige V, et al. *Catalytic subunit of human telomerase reverse transcriptase is an independent predictor of survival in patients undergoing curative resection of hepatic colorectal metastases: a multicenter analysis. J Clin Oncol 2005;23: 3086-3093.*
82. Banerjee D, Gorlick R, Liefshitz A, et al. *Levels of E2F-1 expression are higher in lung metastasis of colon cancer as compared with hepatic metastasis and correlate with levels of thymidylate synthase. Cancer Res 2000;60: 2365-2367.*
83. Park DJ, Stoehlmacher J, Lenz HJ. *Tailoring chemotherapy in advanced colorectal cancer. Curr Opin Pharmacol 2003;3: 378-385.*
84. Gorlick R, Metzger R., Danenberg KD, et al. *Higher levels of thymidylate synthase gene expression are observed in pulmonary as compared with hepatic metastases of colorectal adenocarcinoma. J Clin Oncol 1998;16: 1465-1469.*