

간암재발의 외과적 경험

Surgical Experience for Recurrence of Hepatocellular Carcinoma

아주의대 외과학교실 인제의대 서울백병원 외과*

왕희정, 이혁상*

서론

간세포암(이하 간암)은 우리나라 암발생 순위 3위를 차지하는 빈도 높은 암일 뿐만 아니라 전체 환자의 약 15-20%만이 절제치료를 받고 나머지 환자는 대개 절망적인 경과를 밟는 질환이다. 간암치료에 있어 표준치료법으로 인정되는 방법으로는 간절제, 경피알코올주입법, 동맥화학색전술 및 간이식 등이 있고,^{1,3} 환자의 상황에 따라 이들중 주치료법을 정하고 상호 보완적 집합적 치료를 적용하는 것이 보편적인 추세이다.¹ 간절제술은 장기생존의 기회를 제공할 가능성이 가장 높은 치료법으로 간암의 집합적 치료를 주도하고 있다.^{1,3,4} 그러나, 성공적인 간절제술후 성실한 추적조사를 시행한 대부분의 문헌을 보면, 술후 5년간 약 70-80%의 누적재발율을 보고하고 있다.^{5,9} 그러므로, 간절제후의 환자들은 간암의 높은 재발가능성을 염두에 둔 엄격하고 철저한 추적관찰을 요하고 재발시 가능하면 조기에 발견하여 다시 어떤 치료로 대처하여야 할 것인가하는 대책이 필요하다. 즉, 다단계치료(multi-

step therapies)¹를 적용하여 재발상황에서 초기 치료때와 똑같이 각 환자의 생존율을 향상시킬 수 있는 최선의 치료법을 찾아야 하고 이런 노력이 간암 환자의 생존율을 향상시키는데 기여하리라 사료된다.

본론

간암의 치료에 임하는 최근의 간외과의들의 경향은 물론 조기발견된 간암에 대하여 술후 간부전의 위험없이 근치적 절제가 되도록 최선을 다하고, 간기능이 열악한 환자에서는 계통적 축소수술을 시행하여 절제율을 높이며, 진행간암에 있어서도 절제율을 향상시키기 위하여 공격적 대량절제를 시도한 후에 보조적 치료를 보탬으로 치료의 향상을 꾀하고 있다. 이러한 치료에 있어 대전제조건은 수술사망율이 낮아야 한다는 것과 술후 철저한 관리 및 충분한 보조치료법이 협조적으로 이용가능해야 한다는 점이다. 최근 국내에서 1985년 부터 1994년까지 10년간 간외과연구회중심으로 국내 16개 병원의 1085명의 환자를 추적조사한 결과 간암의 절제율이 15.0%였고, 수술사망율은 4.1%였으며, 1년, 3년 및 5년생존율은 각각 79.7%, 50.2% 및 32.8%의 성적을 보이고 있다.(Fig.1) 그러나, 불행하게도 아직 우리나라에서는 간암의 간절제술후 간내재발에 대한 전향적인 연구가 거의 없는 실정이다. 외국 문헌에도 간암의 술후 간내재발에 대하여 많은 예를 상세히 보고한 문헌은 극히 소수이다. Nagasue 등은 290명 환자에 대하여 간암의 간내재발에 대한 보고에 따르면, 5년 누적재발율이 75%를 상회한다고 보고하였고,⁷ Chen 등은 79.7%라고 보고하였

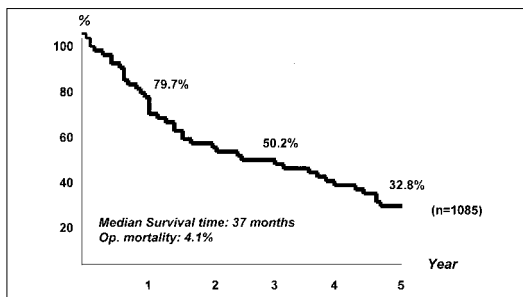


Fig. 1. Actuarial survival curve of hepatocellular carcinoma after hepatectomy in Korea (Korean Society of Liver Surgeons:1985-1994)

Table 1. Types of Intrahepatic Recurrence

Type I : Resection margin type	- Inadequate resection or unrecognized multiple tumor
Type II : Nodular recurrence type	- Synchronous or metaclonus multifocal tumor
Type III : Diffuse type	- Preop. occult dissemination or intraop. dissemination

Table 2. Follow-up results of Inje Univ. Seoul Paik Hospital

100cases	
I. Op. mortality	1 (1%)
II. LTFU	3 (3%)
III. Death	44 cases
1. Hepatoma recurrence	34(77.3%)
a. Intrahepatic recurrence	29
b. Intraabdominal recurrence	3
c. Distant metastasis	3
2. Liver failure	4 (9.1%)
3. Esophageal varix bleeding	1 (2.3%)
4. Unknown	7(15.9%)
IV Alive	52 cases
1. without recurrence	39
2. with recurrence	13

(1984. 1. - 1993. 12.)

다.¹⁰ 또한, Adachi 등은 소간암(<3cm) 102예를 술 후 추적하여 67.6%의 5년 누적재발율을 보고하였다.⁵ 참고로 종양의 크기가 3cm이하이고 종양의 갯수가 3개 이하인 간암환자 40예에 대하여 경피알코올주입법으로 치료한 후에 누적재발율을 조사한 Kotoh 등의 문헌에 따르면 단일 결절의 경우 3년 누적재발율은 80%에 육박하였고 다발결절의 경우는 3년 누적재발율이 90%를 상회한다고 하였다.¹¹

인제대학교 서울백병원(1984-1993)과 아주대학교 병원(1994-1997)에서 간세포암으로 간절제술로 치료받은 200예의 증례를 전향적 분석을 하여 간절제후 재발양상을 파악하고, 재발에 대한 치료대책과 성적 등을 분석하였다. 양 병원에서는 술후 추적간격을 1개월로 하고 있는데 매월 혈중 알파태아단

백치를 측정하고 2-3개월마다 복부 초음파나 복부 전산화단층촬영을 시행하고 있다. 재발양상을 분석하는데 있어서는 lipiodol CT를 중심으로 간동맥 촬영 및 초음파소견을 보완적으로 참고하여 Matsmata 및 Belghiti 등의 분류법인 Type I, II 및 III을 이용하였다. Type I은 단단(斷端)재발로 일반적으로 원병소의 불완전절제가 원인이 된다고 보고 있고, Type II는 소수 고립결절형 재발로 술전 및 술중에 진단하지 못한 다발암이나 술중 파종에 의한 재발이라고 보며, Type III는 미만성 재발로 다발성 다중심암이 원인인 재발로 보고있다^{8,9}. (Table 1) 인제대 서울백병원의 100예를 장기추적한 결과(2개월-128개월: 평균 29.7개월), 술후 1년, 3년 및 5년 생존율은 각각 78.9%, 41.1% 및 33.9%였고, 수술사망율은 1%였으며, 5년 누적재발율은 62%였고, 10년 누적재발율은 81%였다. (Fig. 2) 재발환자는 총 47예였는데 이중 영상분석이 가능하였던 재발환자 35명을 분석한 결과, 재발시기는 술후 2년 이내가 약 77.1%(27/35)였고, 원격전이 동반여부에 관계없이 간내재발의 빈도를 분석한 결과 재발환자의 88.6%(31/35)가 간내재발이 있었다. 이들을 재발양상별로 보면, Type I, Type II 및 Type III

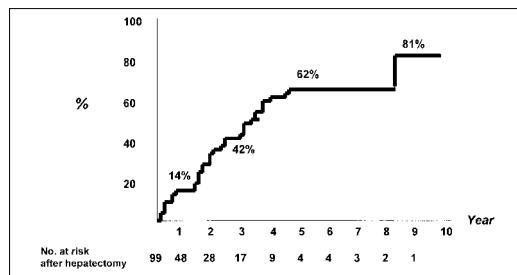


Fig. 2. Cumulative intrahepatic recurrence rates after hepatectomy (Inje Univ. Seoul Paik Hospital)

Table 3. Recurrence of Hepatoma after Hepatectomy

47 cases	
35 cases	
<i>Imaging Analysis(+)</i>	
I. within 2 years	27 cases(77.1%)
II. Types of intrahepatic recurrence	
1. Type I	9
2. Type II	16
3. Type III	6

(Inje Univ. Seoul Paik Hospital)

가 각각 9예(29.0%), 16예(51.6%), 6예(19.4%)로 Type II가 가장 많았다.(Table 2, 3) 이것은 대부분의 보고들과 일치하는 결과이다.³ 재발에 대한 치료로 재절제를 받은 예는 22.6%(7/31)였고, 이들은 모두 Type II였다. Nagasue 등은 간암재발환자의 재절제율이 29.9%로 보고하였는데 특기할 사실은 이들의 추적조사 간격이 첫수술후 1년간 매 2주간격으로 외래추적하였고, 매 3개월마다 초음파와 CT를 시행하여 재발을 조기에 발견하려 노력하였다고 보고하였다.⁷ 그러나, 대부분의 문헌에서는 저자들과 같은 간격의 추적조사를 시행하고 있는 실

Table 4. Influencing factors in Recurrence Pattern (chi-Square test: p value)

	Recurrence pattern
Curability	0.005
Resection margin	0.001
No. of tumor	0.029
Portal vein thrombi	0.015
Op. type(major:minor)	0.893
postop. AFP(<20>20)	0.113
Capsular formation	0.292
Cirrhosis	0.496
Differentiation	0.532
DNA ploidy	0.529
Tumor size	0.213

(Inje Univ. Seoul Paik Hospital)

Table 5. Early Results of Ajou University

100cases	
I. Op. mortality	2 (2%)
II. LTFU	0 (0%)
III. Death	34 cases
1. Hepatoma recurrence	25(73.5%)
a. Intrahepatic recurrence	20
b. Intraabdominal recurrence	3
c. Distant metastasis	8
2. Liver failure	6(17.6%)
3. Esophageal varix bleeding	1 (2.9%)
4. Unknown	2 (5.8%)
IV. Alive	66 cases
1. without recurrence	54
2. with recurrence	12

(1984. 8. - 1997. 7.)

정이다.⁵ 술후 재발양상에 영향을 주는 첫수술전후의 인자들을 통계분석한 결과를 보면, 수술의 치유성(p=0.005), 절제연의 거리(p=0.001), 종양의 갯수(p=0.029) 및 문맥종양전(p=0.015) 등이 유의한 상관성을 보였다.(Table 4) 즉, 치유절제군에서 유의하게 재발시 Type II가 많았고, 절제연의 거리가 1cm이하인 환자군이 유의하게 Type I이 많았으며, 다발종양군과 문맥종양전을 지닌 군에서 Type III가 유의하게 많았다. Matsmata 등은 간암재발양상에 유의하게 영향을 주는 인자는 간경변의 유무(p<0.05), 종양의 크기(p<0.01) 및 문맥종양전(p<0.05)이라고 보고하였다.⁹

Table 6. Recurrence of Hepatoma after Hepatectomy

37 cases	
I. within 2 years	28 cases(75.7%)
II. Types of intrahepatic recurrence	
1. Type I	4
2. Type II	12(4)*
3. Type III	10(3)*

(*) distant metastasis

Ajou Univ. Hospital

Table 7. Curability vs. Intrahepatic Recurrence

	Recurrence	Mean interval	reresection
Curative resection (54 cases)	7cases (13.0%)	13.7 months	5cases (71.4%: 5/7)
Noncurative resection (27 cases)	7 cases (25.9%)	4.4 months	1 case (14.3%: 1/7)
Emergent resesion* (19 cases)	12cases (63.2%)	6.1 months	1 case (8.3%: 1/12)

* Life-saving hepatectomy (Ruptured HCC 15 cases, PV thrombectomy 4cases)

아주대학병원의 100예를 단기추적한 결과(2-39개월: 평균 15.0개월), 술후 재발환자는 37예였으며, 이들중 2년내 재발율은 75.7%(28/37)였고, 간내재발은 26예(70.3%: 26/37)에서 있었는데 간내재발양상은 Type I, II, III가 각각 4예, 12예, 10예로 역시 Type II가 46.2%(12/26)로 가장 많았다.(Table 5, 6) 일본간암연구회 취급규약¹²에 따라 아주대학병원 100예의 환자를 치유절제군(54예), 비치유절제군(27예) 및 응급개념의 절제군(19예)로 분류하고, 각군의 재발율을 분석한 결과를 보면, 각각 13%(7/54), 25.9%(7/27) 및 63.2%(12/19)였고, 각군의 재절제율은 71%(5/7), 14.3%(1/7),

8.3%(1/12)였으며, 각군의 재발까지의 평균기간은 각각 13.7개월, 4.4개월, 6.1개월이었다.(Table 7) 간내재발환자 26예를 재절제대상자 변별분석하여 보면, 해부학적으로 절제불가능한 환자가 14예였고, 4예는 타장기전이를 동반하고 있었으며, 1예는 간기능예비력이 극도로 열악한 기능적 절제불환자였다. 나머지 7예는 재절제가능하다는 평가하에 전예를 재절제하였다. 결과적으로 간내재발환자 26.9%(7/26)가 재절제술을 받았는데 이들 역시 모두 Type II였다.(Table 8)

두병원의 200예의 간암으로 간절제한 환자중 간암재발로 재절제를 시행한 환자 14예의 추적조사 결과를 보면, 재절제후 5년생존율은 85.1%였고,(Fig.3) 무재발 1년, 3년 및 5년생존율이 각각 85.1%, 50.3%, 50.3%였다. 아주대학병원에서 Couinaud segment VI 아구역절제후 2년만에 우엽에 3개의 결절형으로 재발한 1예가 우엽절제를 시

Table 8. Intrahepatic recurrence of hepatoma and indication for repeat hepatectomy

Intrahepatic recurrence (n=26)	
Anatomically Irresectable recurrence	
multiple	4
diffuse	10
Anatomically resectable recurrence	
Repeat resection not indicated	
1) with extra hepatic recurrence	4
2) poor liver function	1
Repeat resection indicated	
1) refused	0
2) performed	7
Reresection=7/26.9%) (Ajou Univ. Hospital)	

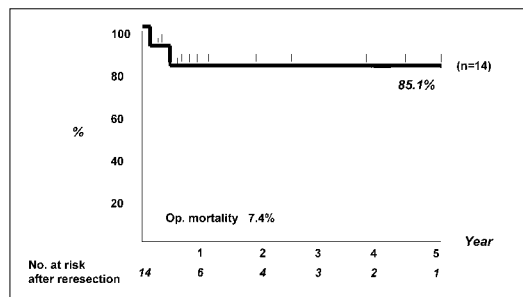


Fig. 3. Actuarial survival curve after reresection for intragepatic recurrence of hepatocellular carcinoma (Inje Univ. Seoul Paik Hospital and Ajou Univ. Hospital)

행한 후에 술후 20일만에 간부전으로 사망하여 간암의 재절제후 수술사망율은 7.4%(1/14)였다. 물론 초회수술과 치료성적의 비교는 병기별로 비교하는 것이 타당하다고 보지만 아직 재절제한 증례수가 적어 불가능하였고, 최소한 선택적으로 재발간암에 대한 재절제시 장기생존의 가능성을 보여주기에는 충분하다고 사료된다. 문헌상 재발간암의 치료법들의 성적을 비교 평가한 결과를 보면, 타치료들에 비하여 재절제술이 치료후 성적을 비교해 볼 때 유의하게 좋다고 보고하고 있으므로^{6,13} 간암재발의 치료에 임함에 있어서도 초회 수술시와 같이 간절제술을 집합적 치료의 주도적인 방법으로 사용해야 한다고 생각한다.

간암의 간내재발에 대하여 재절제를 시행하는데 따르는 두가지 문제점들을 문헌상에 볼 수 있는데 첫째는 첫수술때보다 간경변의 진행으로 술후 간부전의 위험이 높다고 보고하고 있으나 이는 간기능예비력에 대한 철저한 술전검사로 극복이 가능하다고 보고있고, 둘째 문제점은 첫수술로 인한 심한유착 및 그 속에 동반되는 부측혈행 등으로 인해 수술시간이 첫수술때보다 길고, 술중 수혈량이 유의하게 많아 수술유병율과 수술사망율이 다소 높을 수 있다는 점이다.^{7,13,14} 그러므로 술중 출혈에 대한 만반의 준비를 하는 것이 바람직하다고 사료된다. 저자들의 경우도 술중 수혈량은 4.1pints로 초회수술의 1.5pints에 비하여 유의하게 많았다($p < 0.05$). 그러나, 간암의 재절제후 생존율은 첫수술에 못지 않거나 오히려 예후가 더 좋다는 보고들이 있는데 Hashimoto 등은 5년생존율을 79%로 보고하였고,⁶ Imaoka 등은 재절제후 5년생존율을 60%로 보고하였으며,¹³ Nagasue 등은 5년생존율을 40%로 보고하였다.⁷ 저자들의 경우도 증례는 적었으나 생존율이 초회수술에 비하여 월등히 좋았다. 그 이유는 술후 철저한 추적조사로 조기발견가능성이 높고 재절제대상이 되는 환자는 재발양상이 Type II인 경우가 대개 선정이 되므로 비교적 조기에 종양의 생물학적 특성이 비교적 좋은 간암 재발에 재절제의 대상이 되기 때문인 것으로 사료된다. 이와같이 재발간암에 대한 치료에 임함에 있어 초회수술보다

열악한 간기능 및 술중 출혈량이 많은 점 등으로 인한 위험과 재절제술후 성적은 초회수술 못지 않게 좋다는 점을 고려하여 상황에 맞는 치료법을 선택하여야 할 것으로 생각된다.

결론

간암의 간내재발에 대한 외과적 경험을 요약해 보면 다음과 같다.

- 1) 간암의 간절제술후 5년 누적재발율은 62%였고, 10년 누적 재발율은 81%였다.
 - 2) 간내재발의 가장 흔한 Type은 Type II였다.
 - 3) 간내재발양상에 영향을 주는 인자는 간절제술의 치유성 ($p=0.005$), 절제연의 거리 ($p=0.001$), 문맥종양전의 유무($p=0.015$) 및 종양의 갯수($p=0.029$)였다.
 - 4) 간암재발에 대한 재절제율은 24.6%(14/57)이었고, 재절제에는 모두 Type II였다.
 - 5) 재발간암에 대한 재절제후 5년 생존율은 85.1%였고, 1년, 3년 및 5년 무재발생존율은 각각 85.1%, 50.3% 및 50.3%였다.
 - 6) 재발간암의 재절제시 수술사망율은 7.4%였고, 술중 수혈량은 4.1pints로 초회수술의 1.5pints에 비하여 유의하게 많았다($p < 0.05$).
- 결론적으로 간암은 최초치료시부터 재발을 염두에 두는 것이 타당하고 재발에 대하여 각 재발상황에 따라 다단계 치료계획을 융통성있게 세워야 한다고 생각한다. 간암의 재발시에도 역시 재절제술이 장기생존의 기회를 제공할 가능성이 가장 높으므로 재절제시 문제가될 수 있는 간기능예비력에 대한 술전 철저한 검사와 술중 출혈에 대한 만반의 준비 등을 갖춘다는 전제하에 재절제 중심의 집합적 치료방침을 세우는 것이 타당하다고 사료된다.

참고문헌

1. Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma, 1st edi. London: Greenwich Medical Media, 1997:401-411
2. Okuda K, Tabor E: Liver cancer, 1st edi.

- London: Greenwich Medical Media, 1997:523-524
3. Miki K, Takayama T, Makuuchi M: Treatment choice for hepatocellular carcinoma from surgical view point. Gastroenterological surgery(Jpn) 1996;19:1143-1151
 4. Kanematsu T, Matsmata 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
 5. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, Shirabe K, Kinukawa N, Sugimachi K, Tsuneyoshi M: Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1995;108:768-775
 6. Hashimoto T, Nakayama S, FuKKuhara T, Okuno T, Takamine Y, Konishi Y, Tani T, Kajiwara T: The state of recurrence and the role of hepatectomy in hepatocellular carcinoma. Hepato-gastroenterology 1994;41:144-149
 7. Nagasue N, Kohno H, Hayashi T, Uchida M, Ono T, Yugaya H, Yamanoi A: Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. Br J Surg 1996;83:127-131
 8. 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
 9. Matsmata 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
 10. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, Wang CS, Jan YY, Chen SC: Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Arch Surg 1994;129:738-742
 11. Kotoh K, Sakai H, Morotomi I, Nawata H: The use of percutaneous ethanol injection therapy for recurrence of hepatocellular carcinoma. Hepato-Gastroenterology 1995;42: 197-200
 12. 일본간암연구회: 원발성 간암 취급규약. 금원 출판사, 동경. 1992
 13. Imaoka S, Sasaki Y, Nakano H, Iwanaga T: Treatment for recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology(Jpn) 1996;19:1187-1192
 14. Namino M, Nimura Y, Kamiya J, Gondo S, Miyachi M, Kanai M, Hayakawa N, Yamamoto H: Reresection for recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Surgical Terapy(Jpn) 1993;45:317-324