근치적인 수술 이후 조기 재발하였으나 서로 다른 예후를 보인 간세포암종 2예

조영윤¹ · 이정훈¹ · 이남준² · 이광웅² · 서경석² · 김윤준¹ · 윤정환¹

서울대학교 의과대학 ¹내과학교실 간연구소, ²외과학교실

Two Cases of Early Recurred Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection Which Showed Different Outcomes

Young Youn Cho¹, Jeong-Hoon Lee¹, Nam Joon Yi², Kwang Woong Lee², Kyung Suk Suh², Yoon Jun Kim¹, Jung-Hwan Yoon¹

Departments of ¹Internal Medicine and Liver Research Institute, and ²Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) has poor prognosis, even after curative resection. Early recurrence after curative treatment is a major cause of the poor prognosis. Pathologic factors such as vessel invasion, satellite nodule, size of tumor and pathologic grade are prognostic factors predicting early recurrence and poor prognosis. We share our experience of two cases which both showed early recurrence after curative hepatic resection, but eventually demonstrated different prognosis. Since the most common cause of death after potentially curative treatment is tumor recurrence, suppression of tumor recurrence might be linked to survival gain. Currently, there is no adjuvant therapy for HCC endorsed by international guidelines. However, recent studies have shown that antiviral treatment for hepatitis B virus-related HCC and immunotherapy using autologous cytokine-induced killer cell reduced HCC recurrence. Further study is needed to select patients who will benefit from adjuvant treatments. (*J Liver Cancer* 2015;15:126-131)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Hepatectomy; Recurrence

Received Aug. 5, 2015

Revised Aug. 20, 2015

Accepted Sep. 2, 2015

서론

간세포암종은 우리나라에서 2위의 사망률을 보이는 암이며 다른 암종에 비해 예후가 좋지 않다. 간세포암종에 대해서는 고위험군을 대상으로 감시검사를 통한 생존율 향상의 효과가 증명되었으며 우리나라에서도 대규모 감시검

사를 시행하고 있다. 하지만 조기에 발견하고 근치적인 치료를 시행하여도 5년 재발률이 약 70%에 이를 정도로 재발이 많은 것이 간세포암종이 나쁜 예후를 보이는 가장 중요한 원인 중 하나이다.¹

간세포암종에 대한 여러 가지 새로운 치료법이 도입되지만 여전히 근치적인 치료로 여겨지는 치료법은 수술, 간이식, 고주파열치료와 에탄올 주입술이 있으며, 수술이 가능한 환자에서는 수술적 치료가 가장 좋은 치료 성적을 보이고 있다. 수술적 치료법 자체도 지속적으로 발전하고 있어 수술 후의 사망률이 감소하고 장기 생존율도 향상되고 있어 5년 생존율이 50% 이상에 이르고 있다.

본 증례에서는 임상적으로 비슷한 상황에서 근치적인 치

Corresponding author : Jeong-Hoon Lee

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel. +82-2-2072-2228, Fax. +82-2-743-6701
E-mail; pindra@empas.com

Figure 1. Abdomen CT at arterial phase and portal phase. (A) A 3.5 cm-sized nodular lesion with arterial enhancement was seen in S8 (arrow). (B) The nodular lesion showed early washout at portal phase (arrow). CT, computed tomography.

료인 간절제술을 받은 두 환자에서 수술적 치료 후 조기 재발하여 나쁜 예후를 보인 증례와, 조기 재발하였으나 장기 생존을 하고 있는 증례를 비교하여 보고하는 바이다.

증례

1. 증례 1

1) 임상소견

상기 54세 남자 환자는 12년 전부터 만성 B형 간염을 진단 받고 항바이러스제를 복용하면서 거주지 인근 의원에서 정기적으로 복부초음파를 검사하던 중 단일 결절의 종괴가 관찰되어 본원으로 전원되었다. 음주력, 흡연력 및 가족력에서는 특이소견이 없었고 문진 소견에서도 특이소견이 없었다. 이학적 검사에서 공막의 황달은 없었으며, 복부는 편평하고 부드러웠다. 복부에 압통이나 반발통은 없었고, 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 내원 당시 시행한 일반 혈액검사상 백혈구 3,950/uL, 혈색소 14.9 g/dL, 혈소판 67,000/uL였다. 일반화학 검사상 total protein 8.0 g/dL, albumin 4.1 g/dL, AST/ALT 37/37 IU/L, total bilirubin 1.7 mg/dL, alkaline phosphatase 115 IU/L였다. 혈액응고검사상 PT 83%였으며 종양표지자검사상 AFP 115.3 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) 61 mAU/mL였고, 바이러스간염표지자 검사상 HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), HBV DNA 2,930 IU/mL, an-

Figure 2. Gross pathology of the resected specimen. A well defined yellow mass measuring 2.0 × 2.0 × 2.0 cm was noted. The liver parenchyma showed macronodular cirrhotic appearance.

ti-HCV (-)였다.

2) 영상 및 병리 소견

복부전산화단층촬영에서 S8 부위의 3.5 cm 크기의 경계가 명료한 단방성 결절형 종괴가 관찰되었고, 이는 동맥기에 조영증강 및 문맥기에 조기 배출을 보여 간세포암종에 합당한 소견을 보였다(Fig. 1).

3) 진단 및 치료경과

영상소견에 의해 Child-Pugh A 등급, 간세포암종(cT-1N0M0, stage I)으로 진단하고 S8 구역절제술을 시행하였다. 절제된 조직의 육안적 소견상 경계가 잘 지워진 2.0 × 2.0 × 2.0 cm 크기의 종괴가 관찰되었고 위성결절은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 병리소견상 Edmondson 등급은 III-IV였

Figure 3. Abdomen CT at post-operative 3 months. (A) Multiple ill-defined heterogeneous enhancing lesions was seen in S3 (arrow). (B) The lesion showed heterogeneous washout at portal phase (arrow). CT, computed tomography.

Figure 4. Abdomen CT at arterial phase and portal phase. (A) A 8.6 cm sized nodular lesion with arterial enhancement was seen in S4/5 (arrow). (B) The nodular lesion early washout at portal phase (arrow). CT, computed tomography.

고 피막 침범은 없었으나 현미경적 간문맥 혈관 침윤이 있었다. 이와 같은 결과에 근거하여 간세포암종 pT2N0M0, stage II로 최종 진단하고 전산화단층촬영 및 종양표지자 검사로 추적관찰을 하였으며 3개월째에 간 내 재발이 새로 발견되어(Fig. 3) 2차례 경동맥 화학색전술을 하였으나 재발 3개월 때에는 간 내 재발과 함께 다발성 폐전이가 발견되어 전신적 치료를 계획하였다. 그러나 이후 환자는 병원에 내원하지 않았다.

2. 증례 2

1) 임상소견

상기 77세 남자 환자는 수십 년 전부터 만성 B형 간염을 진단 받았으나 정기적인 추적검사를 받지 않았으며 건강검진으로 복부초음파를 시행하던 중 단일 결절의 종괴가 관찰되어 본원을 방문하였다. 음주력, 흡연력 및 가족력에서는 특이소견이 없었다. 문진 소견에서 특이소견이 없었다. 이학적 검사에서 공막의 황달은 없었으며, 복부는 편평

Figure 5. Abdomen CT at arterial phase and portal phase. (A) A 3.3 cm-sized nodular lesion with low attenuation at arterial phase was seen in S7 (arrow). (B) The nodular lesion showed low attenuation at portal phase (arrow). CT, computed tomography.

하고 부드러웠다. 복부에 압통이나 반발통은 없었고, 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 내원 당시 시행한 일반혈액검사상 백혈구 5,970/uL, 혈색소 16.4 g/dL, 혈소판 163,000/uL였다. 일반화학 검사상 total protein 7.1 g/dL, albumin 3.9 g/dL, AST/ALT 73/82 IU/L, total bilirubin 1.0 mg/dL, alkaline phosphatase 246 IU/L였다. 혈액응고검사상 PT 90%였으며 종양표지자검사상 AFP 27 ng/mL였고, 바이러스간염표지자 검사상 HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), HBV DNA $> 1.7 \times 10^8$ IU/mL, anti-HCV (-)였다.

2) 영상 및 병리 소견

복부 전산화단층촬영에서 S4/5 경계 부위의 8.0 cm 크기의 경계가 명료한 단방성 결절형 종괴가 관찰되었고, 이는 동맥기에 조영증강 및 문맥기에 조기 배출을 보여 간세포암종에 합당한 소견을 보였다(Fig. 4). 또한 S7 부위의 3.3 cm 크기의 경계가 명료한 결절형 종괴가 관찰되었으며 동맥기와 문맥기에 모두 조영증강이 없어 이형결절이나 저혈관성 간세포암종을 시사하는 소견을 보였다(Fig. 5).

3) 진단 및 치료경과

영상소견에 의해 Child-Pugh A 등급, 간세포암종(cT-2N0M0, stage II)으로 진단하고 S4/5 병변에 대해서 종양절제술을 시행하면서 수술 중 S7 병변에 대해서 고주파열치료를 시행하였다. 절제된 조직의 육안적 소견상 경계가 잘 지워진 8.0 × 6.3 × 6.0 cm 크기의 종괴가 관찰되었고 위상

Figure 6. Gross pathology of the resected specimen. A well defined yellow mass measuring 8.0 × 6.3 × 6.0 cm was noted. The mass abutted on the Glisson's capsule, but the Glisson's capsule was intact. The liver parenchyma showed macronodular cirrhotic appearance.

결절은 관찰되지 않았다(Fig. 6). 병리소견상 Edmondsons 등급은 I-II였고 피막 침범과 현미경적 간문맥 혈관 침윤은 없었다. 상기소견으로 간세포암종 T2N0M0, stage II로 진단하고 전산화단층촬영 및 종양표지자 검사로 추적관찰을 하였으며 5개월 후에 간 내 재발이 새로 발견되어 경피적에탄올주입술을 시행하였고 5개월 때(수술 후 10개월)에 다시 간 내 재발이 새로 발견되어 경동맥화학색전술을 시행하였으며 이후 10년간 4차례 경동맥화학색전술과 2차례 경피적에탄올주입술을 시행하였으며 환자는 수술 10년째인 현재까지 생존해 있다.

고 찰

간세포암종에서 간절제술의 성적은 지속적으로 호전되고 있지만 여전히 50-60%의 5년 생존율을 보이고 있으며 절제 후 사망은 간세포암종의 재발과 연관된 경우가 많다. 근치적 절제술을 시행한 이후의 재발률은 보고마다 다소 차이가 있지만 대략 70% 정도이다.¹ 재발을 예측할 수 있는 예후 예측인자에 대해서는 이전에 널리 연구가 이루어졌다.² 첫째로, 병리학적인 예후 인자인 혈관침윤, 위성결절, 간세포암종의 크기 등이 중요한 것으로 알려져 있다. 간세포암종은 혈관 침윤을 통해서 간 내 전이가 이루어지는 것으로 생각되며, 현미경적 혈관 침윤 여부와 육안적 혈관침윤 여부는 모두 재발을 예측할 수 있는 인자로 보고되고 있다.^{3,5} 위성결절의 동반이나 결절의 수 역시 재발을 예측할 수 있다.⁶ 간세포암종의 크기는 재발과 연관되어 있으며, 그 기전은 종괴의 크기 증가로 인한 간 내 전이와 혈관침윤의 증가로 생각된다.³ 이외 병리학적인 분류와 피막 침범 등이 예후 인자로 고려되었다.² 둘째로 수술에 연관된 인자로는 안전한 절제면의 확보와 수술 전후의 수혈량이 중요한 것으로 보고되었다.⁷ 마지막으로 간세포암종의 종양표지자인 알파태아단백과 PIVKA-II도 근치적 절제술 이후의 예후와 연관성이 알려진 바 있다.⁸ 본 증례에서는 첫 번째 증례에서 미세혈관침윤이 있었던 점과 병리학적인 분류가 나뉘었던 점이 조기 재발을 예측할 수 있는 인자일 뿐 아니라 결과적으로 환자의 나쁜 예후와도 연관이 있었을 것으로 생각된다.

이러한 예후인자를 가진 환자에서 재발을 줄이기 위하여 여러 보조항암요법이 시도되어 왔다. 고전적으로 수술 전후의 경동맥화학색전술이 재발률을 낮출 것으로 기대되어 연구되어 왔지만 상반된 연구 결과가 보고되고 있다.⁹ 수술이나 근치적인 고주파열치료 후 재발률을 낮추는 목적으로, 진행성 간세포암종에서의 효과가 입증된 소라페닙을 투약하는 다국적 연구인 Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (STORM) 연구가 있었지만 소라페닙의 투여가 위약에 비해 무병생존 기간(recurrence free survival)을 증가시키지 못하는 것으로 발표되었다. 최근에 본 연구진에 의해서 사이토카인 유도 살해세포(cytokine-induced killer cell)를 이용해서 근치적인 간세포암종 치료 후 무병생존 기간을 증가시키고 이로 인해 전체생존기간을 증가시킨다는 3상 임상시험 연구가 발표되어 향후 보조항암요법으로 활용될

가능성을 보여주었다.¹⁰ 하지만 보조항암요법에 대해서는 아직 확립된 치료가 없는 실정이며, 앞으로 많은 연구가 필요하다.

한편 만성 바이러스성 간염에 의한 간세포암종 환자에서는 간염 바이러스의 증식을 억제하는 것이 간기능을 잘 보존하는 데 도움이 될 뿐만 아니라 간세포암종의 재발을 낮추는 데 중요한 것으로 받아들여지고 있다. 높은 B형 간염 바이러스의 역가는 간세포암종의 교정 가능한 가장 중요한 예후 예측인자이며,¹¹ 수술 후 항바이러스 치료는 간세포암종의 재발을 막고 예후를 호전시킨다.¹² C형 간염에서도 역시 인터페론 치료를 하는 것이 C형 간염과 연관된 간세포암종의 재발을 줄이고 간기능을 유지하는 데 도움이 될 가능성이 보고되고 있으며,¹³ 또한 최근에 개발되어 도입된 직접 작용 항바이러스제(direct acting antiviral agent)의 역할에 대해서도 주의 깊게 지켜볼 필요가 있다.

본 증례보고에서는 임상적으로 비슷한 상황에서 근치적인 치료인 간절제술을 받고 좋은 예후가 예측되었으나, 절제된 조직에서 미세현미경 침윤이 있었고 수술 후 조기에 재발이 일어나 빠른 진행을 보여 사망한 환자의 증례와, 역시 수술 후 조기에 재발이 일어났지만 간세포암종이 천천히 진행하여 장기 생존하고 있는 환자의 증례를 비교하여 살펴보았다. 근치적인 치료 이후 간염 바이러스의 증식을 억제하는 치료는 일반적으로 시행되어야 한다. 이와 더불어 보조항암요법에 대한 새로운 치료법이 입증되고 있는 시점에서 적절한 환자군을 선별하여 보조항암요법을 시도해 볼 필요가 있으며, 지속적으로 더 좋은 보조항암요법을 찾기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 간세포암종; 수술; 재발

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995;221:291-298.
2. Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;232:10-24.
3. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predic-

- tors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:753-758.
4. Arii S, Tanaka J, Yamazoe Y, Minematsu S, Morino T, Fujita K, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Cancer* 1992;69:913-919.
  5. Choi KK, Kim SH, Choi SB, Lim JH, Choi GH, Choi JS, et al. Portal venous invasion: the single most independent risk factor for immediate postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1646-1651.
  6. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007;141:330-339.
  7. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg* 1996;83:1219-1222.
  8. Miyaaki H, Nakashima O, Kurogi M, Eguchi K, Kojiro M. Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence II are potential indicators of a poor prognosis: a histopathological study of surgically resected hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2007;42:962-968.
  9. Chua TC, Liauw W, Saxena A, Chu F, Glenn D, Chai A, et al. Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2010;30:166-174.
  10. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-1391.e6.
  11. Hung IF, Poon RT, Lai CL, Fung J, Fan ST, Yuen MF. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1663-1673.
  12. Yin J, Li N, Han Y, Xue J, Deng Y, Shi J, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol* 2013;31:3647-3655.
  13. Kubo S, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Uenishi T. Adjuvant therapy after curative resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis virus. *Liver Cancer* 2013;2:40-46.