간 절제술 후 반복적인 복막 재발을 보인 간세포암종 환자에서 수술 절제로 완치된 1예

이효영 · 이정훈 · 남준열 · 장 영 · 조혜기 · 조영윤 · 조은주 · 유수종 · 김윤준 · 윤정환

서울대학교 의과대학 내과학교실 간연구소

A Case of Hepatocellular Carcinoma with Recurrent Peritoneal Metastasis after Hepatectomy Who Showed Complete Response by Surgical Resection

Hyo Young Lee, Jeong-Hoon Lee, Joon Yeul Nam, Young Chang, Hyeki Cho, Young Youn Cho, Eun Ju Cho, Su Jong Yu, Yoon Jun Kim, Jung-Hwan Yoon

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatic resection is quite common. Peritoneal recurrence has been considered incurable status and related to poor prognosis. Although peritoneal metastasectomy is a therapeutic option for some selected patients with a few peritoneal metastasis, the indication and therapeutic effect has not been clear. We report a case of a 61-year-old man achieving complete remission of recurrent peritoneal metastasis after repeated surgical resection by a multidisciplinary approach. Peritoneal metastasectomy might be a therapeutic option for selected patients with localized oligonodular peritoneal metastasis. (*J Liver Cancer* 2017;17:153-157)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Peritoneal neoplasms/secondary; Metastasectomy; Survival

Received Jun. 30, 2017

Revised Aug. 12, 2017

Accepted Aug. 21, 2017

서 론

간세포암종은 근치 치료 후에도 재발이 높은 빈도로 발생한다. 수술 절제 후 간세포암종 재발은 대부분 잔존 간에서 발생하지만 13-30% 정도는 간 외 재발을 보인다. 간 외 재발은 주로 폐, 뼈, 뇌, 부신 등의 순으로 발생하며 복막 재발은 드물게 발생한다.¹ 복막 재발 발생은 2-16%의 다양한 빈도

로 보고되고 있으나 아직까지 정해진 치료 가이드라인은 없는 상태이다. 수술 절제 후 간세포암종의 복막 재발은 혈행 전이를 하는 다른 부위와는 달리 간혹 수술이나 시술과 연관되거나 간세포암종 파열 등 여러 요인에 의해 직접 암세포 결절에 의한 재발이 이루어질 수 있다. 암세포 결절에 의한 경우 적은 암세포 수로 인하여 다른 간 외 전이와는 달리 성장이 느리고 국소에 국한된 경우가 있다. 최근에 특정 환자들에서는 적극적인 수술적 치료를 통해 생존을 증가시킬 수 있다는 보고가 있다.² 하지만 폐나 뼈 전이 국소 절제와는 달리 복막 전이 시 수술 절제에 대한 보고는 많지 않으며 치료 효과 역시 증명되어 있지 않다. 따라서 이번 증례에서는 간세포암종의 수술 절제 후 복막 재발을 보인 만성 B형간염 환자에서 다학제적 접근을 통한 복막 전이 병소에 대한 수술 절제를 통해 완전 관해를 보인 증례를 보고하고자 한다.

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@empal.com
<http://orcid.org/0000-0002-0315-2080>

증 례

1. 임상소견

61세 남자가 만성 B형간염에 의한 간경변으로 추적 관찰 중 우측 간의 S5/6 (4 cm)와 S8 (3 cm)에 두 개의 간세포암종이 발생하여 2013년 7월 18일 경동맥 화학색전술을 받았고, 2013년 7월 31일 S5/6에 잔존 종양이 있어 우측반간 절제술을 받았다. 수술 후 재발 없이 정기적인 추적 관찰 중에 우측 그물막에 암 파종이 의심되어 2015년 2월 11일 대망적출술을 하였고, 병리 검사 결과 간세포암종 결절로 확인되었다. 복막 수술 후 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 우측 복벽에 1 cm 크기의 잔존암이 관찰되었고, 2015년 4월부터 sorafenib 복용을 시작했으나 6주 복용 후 수족중후군 부작용이 grade 2로 있었고, 당시 복부 CT에서 전이 병변 크기가 0.7 cm로 줄고 동맥 조영 증강이 사라져서 경과 관찰하였다. 이후 추적 관찰 중 2016년 8월 간 S3에 1.2 cm 크기의 간세포암종이 생겨서 고주파열치료술을 받았다. 시술 후 2016년 9월 추적 검사한 복부 CT에서 2개의 2.2 cm, 1.8 cm 우측 복막 결절이 보여 추가적인 치료를 위해 내원하였다. 가족력은 여동생이 만성 B형간염 환자였다. 음주는 하지 않았으며 5갑년의 흡연력이 있었다. 만성 B형간염에 대해서는 2013년 진단 후 tenofovir disoproxil fumarate를 복용하고 있었다. 문진에서 특별한 증상 및 징후는 없었으며 신체검진에서 특이한 사항은 관찰되지 않았다.

내원 시 시행한 일반혈액검사는 백혈구 $8,720/\text{mm}^3$, 혈색소 15.3 g/dL, 혈소판 $114,000/\text{mm}^3$ 였다. 일반화학검사는 total protein 8.6 g/dL, albumin 4.7 g/dL, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 39/34 IU/L, total bilirubin 1.2 mg/dL, alkaline phosphatase 91 IU/L, gamma-glutamyl transferase 51 IU/L였다. 혈액응고검사는 prothrombin time international normalized ratio 1.02였으며, 종양표지자 검사는 alpha-fetoprotein (AFP) 41.8 ng/mL, protein-induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) 521 mAU/mL였다. 바이러스 간염 표지자 검사는 HBsAg (+), anti-HBs (-), HBeAg (-), anti-HBe (+), hepatitis B virus DNA: not detected, anti-hepatitis C virus (-)였다. Child-Pugh score는 5점으로 class A에 해당하였다. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행능력 점수는 0점이었다.

2. 영상소견

2016년 8월 복부 CT에서 간의 좌엽외측상구역에 1.2 cm 크기의 간세포암종이 관찰되었으며, 고주파열치료술 후 CT에서 치료 부위의 과사가 보였다(Fig. 1A). 2016년 9월 복부 CT에서 소장 근처의 우측 하복부에 조영되는 2.2 cm와 1.8 cm의 연조직 결절 병변이 있었다(Fig. 1B). 양성자 방출 단층촬영에서는 같은 위치에 고대사성 병변(최대 standardized uptake value [SUV] 각각 5.8, 4.7)이 보여서 이를 과거 수술력 등과 종합하여 볼 때 간세포암종의 복막 재발이 의심되었다(Fig. 1C).

3. 진단 및 치료 경과

영상 소견에 근거하여, modified Union for International Cancer Control (mUICC) 병기 IVB, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기 C로 진단하였다. 2016년 9월 26일 상행

Figure 1. Contrast-enhanced dynamic CT (A) (Left) 1.2 cm-sized nodular lesion in left lateral segment of the liver (arrow). (A) (Right) RFA defect at the site (arrow). (B) 1.8 cm-sized enhancing soft tissue nodular lesion in right lower quadrant area, adjacent to small bowel (arrows). PET-CT (C) hypermetabolic lesions in the right side peritoneum and right paracolic gutter (arrows). CT, computed tomography, RFA, radiofrequency ablation; PET, positron emission tomography.

Figure 2. Pathologic findings. (A) Gross examination shows a 2.2 × 2.2 × 1.3 cm-sized solid multinodular mass in the ascending colon. (B) Microscopic examination demonstrates tumor cells with eosinophilic cytoplasm and trabecular and pseudoglandular arrangement, typical of HCC (H&E stain, ×100). The diagnosis of metastatic HCC was further confirmed by positive staining for AFP (C), glypican-3 (D) and HepPar1 (E) by immunohistochemical stains (×200). HCC, hepatocellular carcinoma; H&E, hematoxylin and eosin; AFP, alpha-fetoprotein.

결장 썬기 절제술과 복막 종양 절제술을 진행하였다. 병리 검사에서도 수술 경계 부위에 남아 있는 종양 없이 완전하게 절제가 이루어졌다(Fig. 2). 수술 5일 후 검사한 CT에서는 우측 대장방도에 다병소의 결절과 근위 상행결장 벽 비후가 보였으나 잔존암보다는 수술 후 염증성 변화로 생각되었다.

복강내전이 수술 후 종양표지자 수치가 AFP 3.5 ng/mL, PIVKA-II 14 mAU/mL로 모두 정상화되었으며, 이후 현재까지 정상 수치를 유지하고 있다. 수술 8개월 후인 2017년 5월 31일 촬영한 복부 CT 검사에서 더 이상 재발 소견을 보이지 않는 완전 관해 상태로 현재 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

이 증례는 간세포암종으로 근치적 간절제술 후 18개월 후에 발생한 복막 결절로 일차 절제 후 다시 18개월만에 간내 간세포암종과 복막 결절이 발생하여 간내 간세포암종은 고주파열치료술로 치료하고, 복막 결절은 수술 절제를 하여 완전 관해에 도달한 증례이다. 환자는 간세포암종 진단 후 46개월째, 복막 결절이 발견된 후 28개월째 생존 중이며, 마지막 복막 결절 절제 후 8개월째 완전 관해 상태를 유지하고 있다.

간세포암종의 복막 전이는 간세포암종의 전체 간의 전이의 2-16%로 알려졌다.³ 간세포암종의 복막 전이는 간세포암

종 파열 혹은 경피적 시술이 위험 인자로 제시되었다.⁴ 한 연구에 의하면 간세포암종에서 복막결절의 빈도는 낮지만 간세포암종 파열이 복막 전이의 독립적인 위험 요인임을 보여주었다.⁵ 드물지만 간조직 검사, 경피적 에탄올 주입술, 고주파 열치료술 등의 경피적 시술을 할 때 바늘을 통한 암세포의 파종이 그 원인이 될 수 있으며 경동맥 화학색전술 또한 원인이 될 수 있는 것으로 보고되었다.⁶ 간세포암종 절제술 후 간세포암종의 복막 결절의 빈도가 5.6%에 이르는 것으로 보고되었다.⁷ 또 다른 연구는, 간종양의 조직검사 이후 2.3%, 경피적 에탄올 주입술 이후 1.4%, 고주파 열치료술 이후 0.6%에서 복막 전이가 발생할 수 있는 것으로 보고하였다.⁸

이 증례에서 복막 결절의 재발은 첫 복막 결절 제거 수술 이후 18개월에, 간내 재발병소에 고주파 열치료술 시행 후 1개월 후에 발견된 복막 결절로 수술과 시술 관련 파종 가능성을 모두 배제할 수 없다. 다만 간내 재발 병소는 간피막에 약 4.5 cm 떨어져 있었고 고주파 열치료술은 합병증 없이 안전하게 이뤄졌고, 과거 첫 복막 전이는 우상복부의 대망 부위였으며, 재발한 복막 결절은 우하복부의 복막과 결장 옆 고랑으로 위치상 연관성이 의심되나 시간적으로 18개월의 간격을 보였다.

복막 전이는 일반적으로 위장관 선암의 경우 복강 내 전이적인 파종을 보이나, 간세포암종의 복막 전이는 몇 개의 종양만 만드는 형태를 보여서 수술 절제를 통해 환자의 생존을 증가시킬 가능성이 있다.² 실제 이전 문헌의 보고를 중

합해 보면 정확한 비교는 어려우나, 전이성 간세포암종 환자에서 종양 감축술을 한 경우 생존기간은 12.5-27.2개월, 수술을 하지 않은 경우 2.1-7.4개월로 복막 전이의 수술적 치료가 생존기간을 증가시킬 수 있음을 시사한다.^{7,9-12} 515명의 환자를 분석해 그중 복막 재발의 원인 및 경과를 분석한 연구에서는, 28명의 복막 국소 재발 환자에서 절제술 후 전체 생존 기간은 간내에만 국한하여 간암이 재발한 환자군 보다는 짧았으나 복막 이외의 부위에서 재발한 환자군에 비해서는 유의하게 길었다.⁹ 한편 종양 감축술 외에도 전신 상태, 간기능, 종양 세포의 생물학적 특징이 생존 기간에 영향을 미치는 인자임을 들고 있어 조기발견과 수술 전후의 관리가 중요하다.¹³ 간세포암종의 복막결절과 마찬가지로 간세포암종의 폐전이에 있어서 수술 절제술 후의 장기 생존 예가 다수 보고되고 있어서,¹⁴ 일부의 전이성 간세포암종은 다른 암과 구별되는 생물학적 특성을 가지는 것으로 추정할 수 있다.

이 증례에서 복막 결절에 대해서 방사선 치료는 결절 위치가 소장 근접하여 있어 장 천공의 위험성으로 하지 않았지만 위치에 따라서는 방사선 치료도 복막 전이의 중요한 치료 수단이 될 수 있을 것이다. 아울러 전이성 간세포암종의 표준 치료인 sorafenib도 적응증이 될 것이다.^{15,16}

결론적으로 간 외 전이를 동반한 진행성 간세포암종 환자에서 본 증례와 같이 국소화된 복막 전이의 경우 간내 병변이 조절 가능한 상태에서 전신 상태와 간기능이 수술에 적합할 경우 선택적으로 적극적인 수술 절제를 시도할 수 있을 것으로 생각한다.¹³

Author contributions

Conception: Jeong-Hoon Lee

Study design: Hyo Young Lee, Jeong-Hoon Lee

Data collection: Hyo Young Lee, Jeong-Hoon Lee, Joon Yeul Nam, Young Chang, Hyeki Cho, Young Youn Cho, EunJu Cho, Su Jong Yu, Yoon Jun Kim, Jung-Hwan Yoon

Data analysis: Hyo Young Lee, Jeong-Hoon Lee, Joon Yeul Nam

Manuscript preparation: Hyo Young Lee, Jeong-Hoon Lee, Young Chang

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Kow AW, Kwon CH, Song S, Kim JM, Joh JW. Clinicopathological factors and long-term outcome comparing between lung and peritoneal metastasectomy after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a tertiary institution. *Surgery* 2015;157:645-653.
2. Hashimoto M, Sasaki K, Moriyama J, Matsuda M, Watanabe G. Resection of peritoneal metastases in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2013;153:727-731.
3. Si MS, Amersi F, Golish SR, Ortiz JA, Zaky J, Finklestein D, et al. Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg* 2003;69:879-885.
4. Sonoda T, Kanematsu T, Takenaka K, Sugimachi K. Ruptured hepatocellular carcinoma evokes risk of implanted metastases. *J Surg Oncol* 1989;41:183-186.
5. Kwak MS, Lee JH, Yoon JH, Yu SJ, Cho EJ, Jang ES, et al. Risk factors, clinical features, and prognosis of the hepatocellular carcinoma with peritoneal metastasis. *Dig Dis Sci* 2012;57:813-819.
6. Shirai K, Tamai H, Shingaki N, Mori Y, Moribata K, Enomoto S, et al. Clinical features and risk factors of extrahepatic seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011;41:738-745.
7. Yeh CN, Chen MF, Jeng LB. Resection of peritoneal implantation from hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:863-868.
8. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33:437-447.
9. Portolani N, Baiocchi GL, Gheza F, Molino S, Lomiento D, Giulini SM. Parietal and peritoneal localizations of hepatocellular carcinoma: is there a place for a curative surgery? *World J Surg Oncol* 2014;12:298.
10. Berger Y, Spivack JH, Heskell M, Aycart SN, Labow DM, Sarpel U. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival. *J Surg Oncol* 2016;114:469-474.
11. Lin CC, Liang HP, Lee HS, Huang GT, Yang PM, Ho MC, et al. Clinical manifestations and survival of hepatocellular carcinoma patients with peritoneal metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:815-820.
12. Takemura N, Hasegawa K, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, et al. Surgical resection of peritoneal or thoracoabdominal wall implants from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2014;101:1017-1022.
13. Ding JH, Chua TC, Al-Mohaimeed K, Morris DL. Hepatocellular carcinoma peritoneal metastases: report of three cases and collective review of the literature. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:734-734.
14. Han KN, Kim YT, Yoon JH, Suh KS, Song JY, Kang CH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Lung Cancer* 2010;70:295-300.

15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
16. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.