

수술 후 조기에 재발하여 경동맥화학색전술로 완치된 간세포암종 증례

김희언¹ · 김창욱¹ · 김성근¹ · 이수림² · 구영미² · 원유동²

가톨릭대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²영상의학교실

Complete Remission with Transarterial Chemoembolization in a Patient with Hepatocellular Carcinoma Who Showed Early Recurrence following Surgical Resection

Hee Yeon Kim¹, Chang Wook Kim¹, Sungkeun Kim¹, Soo Lim Lee², Young Mi Ku², Yoo Dong Won²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea

Received Aug. 1, 2018
Revised Sep. 10, 2018
Accepted Sep. 11, 2018

Although surgical resection is a curative treatment option for solitary hepatocellular carcinoma, high recurrence rate contributes to dismal long-term prognosis after curative resection. Early recurrence within 2 years after surgery is associated with intrahepatic metastasis of primary tumor. Liver regeneration after hepatic resection can accelerate tumorigenesis in remnant liver. Treatment strategies for intrahepatic recurrence after curative resection include salvage transplantation, repeated resection, local ablation, and transarterial chemoembolization (TACE). Here, we report a 51-year-old male who was presented with a single large tumor located at segment 4. The patient was initially treated with surgical resection, but intrahepatic recurrence occurred only 4 months after surgery. He achieved complete remission with repeated TACE and has survived without recurrence for 4 years so far. (*J Liver Cancer 2018;18:162-167*)

Keywords: Carcinoma, Hepatocellular; Surgery; Recurrence; Transarterial chemoembolization

서론

수술적 절제는 간세포암종의 근치적 치료방법의 하나이지만, 진단 당시 수술적 치료가 가능한 환자는 약 9-27%에 해당하며,¹ 수술 후에 5년내 재발률이 70% 정도로 높다.² 수술 후 재발은 원발 종양에서 간내 전이로 주로 발생하는 조

기 재발과 다중심적 발생(multicentric occurrence)으로 인한 후기 재발로 나눌 수 있는데, 조기 재발은 원발 종양의 특성과 관련이 있고, 후기 재발은 잔존 간에서의 새로운 종양 발생과 관련이 있다.³ 간절제술 후에는 간 재생이 활발히 이루어지는데, 이것은 잔존 간에서의 종양 발생을 증가시킬 수 있는 위험이 있다. 간세포암종의 수술적 절제 후에 간세포암종의 재발시 치료방법으로는 간이식, 간절제술, 국소 소작술, 경동맥화학색전술 등을 고려해볼 수 있다. 저자들은 크기가 큰 단일 간세포암종에서 수술적 절제로 완전 관해를 이루었으나, 4개월만에 다발성으로 조기 재발한 후에 반복적인 경동맥화학색전술로 완치되어 장기간 재발 없이 생존하고 있는 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

Corresponding author : Chang Wook Kim

Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea
Tel. +82-31-820-3997, Fax. +82-31-821-8306
E-mail; cwkim@catholic.ac.kr
http://orcid.org/0000-0003-1184-0358

증 례

1. 임상소견

51세 남자 환자가 복부 통증으로 타원에서 시행한 컴퓨터단층촬영 검사에서 간종괴로 본원에 진료 의뢰되었다. 매일 소주 1병씩 30년간의 음주력이 있었으나 6개월 전부터 주3회 소주 1병씩으로 감량하였다. 다른 병력은 없었고 가족력도 특이소견은 없었다. 이학적 검사에서 우상복부에 압통이 있었다. 내원시 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 7,460/ μ L, 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 228,000/ μ L였다. 일반화학 검사에서 총 단백질 6.8 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate aminotransferase) 44 U/L, 알라니아아미노기전달효소(alanine aminotransferase) 25 U/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 알칼리인산분해효소(alkaline phosphate) 403 U/L, 감마글루타미르펩티드전이효소(gamma-glutamyl transpeptidase) 184 U/L였다. 혈액응고 검사에서 prothrombin time (international normalized ratio) 1.04였고, 종양표지자검사에서 알파태아단백(alpha fetoprotein) 23.2 ng/mL, protein-induced vitamin K absence-II (PIVKA-II) 1,387 mAU/mL, carcinoma antigen (CA) 19-9 5.6 U/mL였다. 바이러스간염표지자검사에서 B형간염 표면항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg) 음성, B형간염 표면항체(hepatitis B surface antibody, anti-HBs) 음성, IgG anti-HBc 양성, 혈중 B형간염 DNA 농도 450 copies/mL, C형간염 항체(anti-hepatitis C virus) 음성이었다.

2. 영상 및 병리소견

흉부 X선 사진에서 특이소견은 없었으며, 역동적 조영증강 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)검사서 간경변증은 뚜렷하지 않았고, S4 부위에 6.7 cm 크기의 동맥기에 조영증강되고 지연기에 음영결손을 보이는 종괴가 있었다(Fig. 1). 간세포특이조영제 이용 자기공명영상검사서 T1 저신호강도, T2 고신호강도를 보였으며, 동맥기에 조영증강되고 지연기에 음영결손을 보이는 종괴가 관찰되었다(Fig. 2). 환자는 B형 바이러스 잠복 감염(occult hepatitis B virus infection)이며 음주력은 있으나 명확한 간경변증 소견이 없고 HBsAg 음성이어서 임상적인 기준에 따라 간세포암종을 진단할 수 없어서 조직검사를 시행하였다. 간 조직검사서 간세포암종에 합당한 소견이며 특수 염색에서 간세포 특이항체 양성, cytokeratin-7, 19, 20 음성이었다.

3. 진단 및 치료 경과

환자는 간 조직검사로 간세포암종으로 진단받았고, 병기 평가를 위하여 양전자 컴퓨터단층촬영(positron emission tomography-CT)와 뼈스캔(bone scan) 검사를 시행하였다. 간의 전이소견은 없었으며, 간기능 등급은 Child-Pugh 등급 A (5점), 수행능력 0점으로 mUICC 병기 II, BCLC 병기 A에 해당하였다. 단일 거대 간세포암종으로서 치료를 위하여 수술적 절제, 경동맥화학색전술, 경동맥방사선색전술, 체외 방사선치료를 고려해볼 수 있었다. 환자의 경우 비용

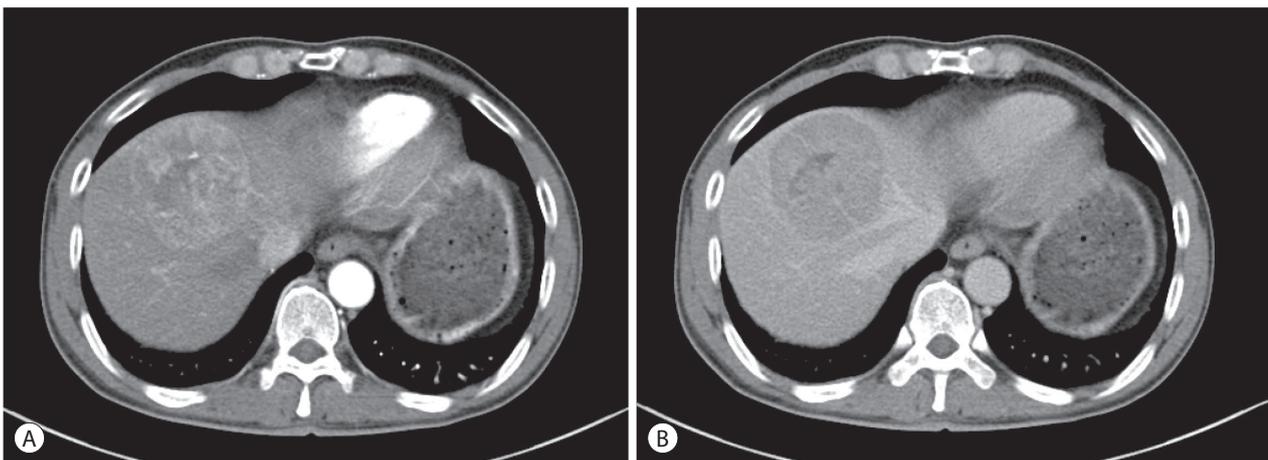


Figure 1. Initial dynamic computed tomography findings. Single 6.7 cm-sized mass which showed enhancement in the (A) arterial and washout in the (B) delayed phase at segment 4.

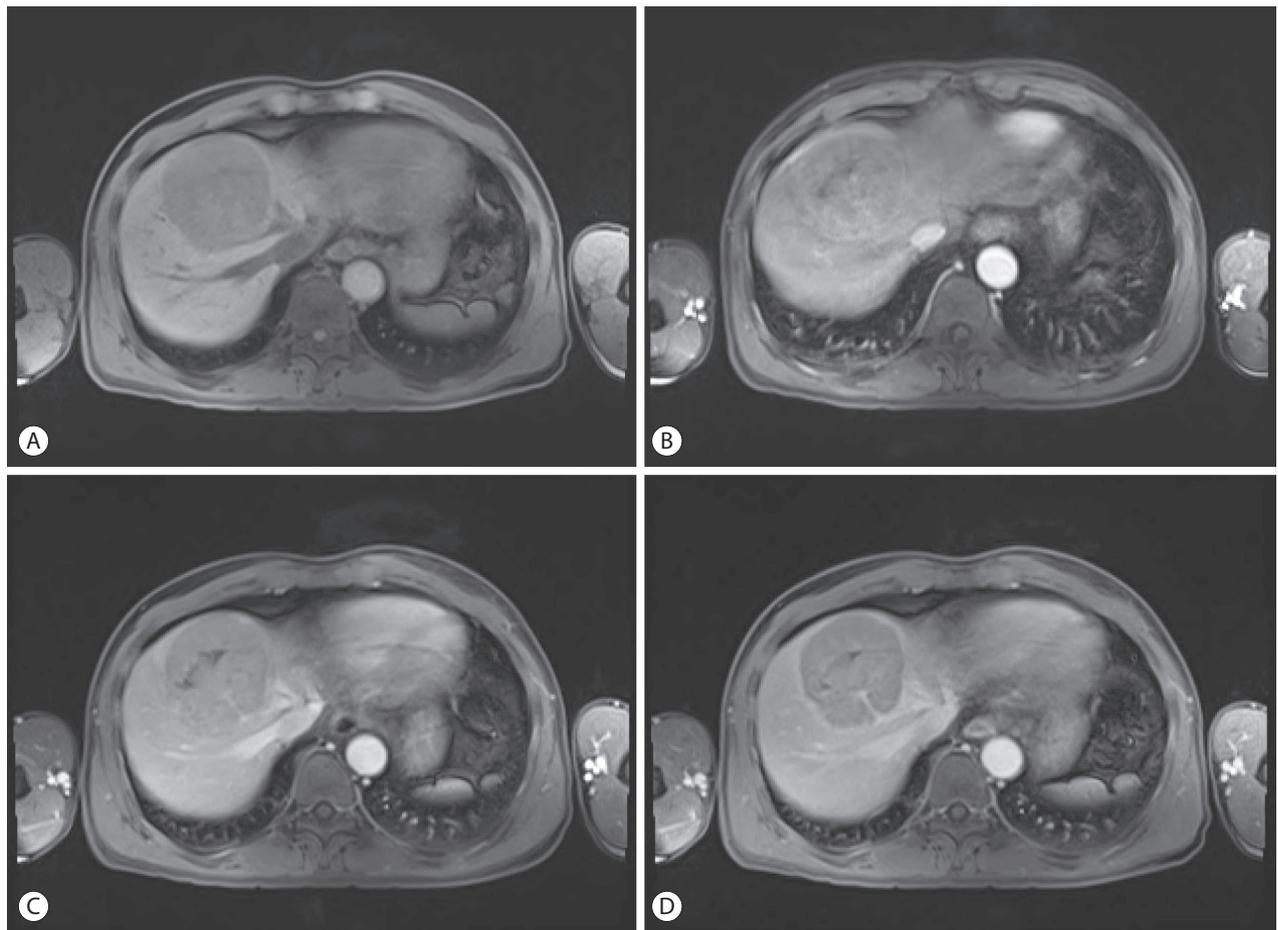


Figure 2. Magnetic resonance imaging (MRI) findings. MRI showed a well-defined, round lesion with low signal intensity on (A) unenhanced T1-weighted imaging. This lesion showed enhancement on (B) arterial phase and washout on (C) portal- and (D) hepatobiliary phases.

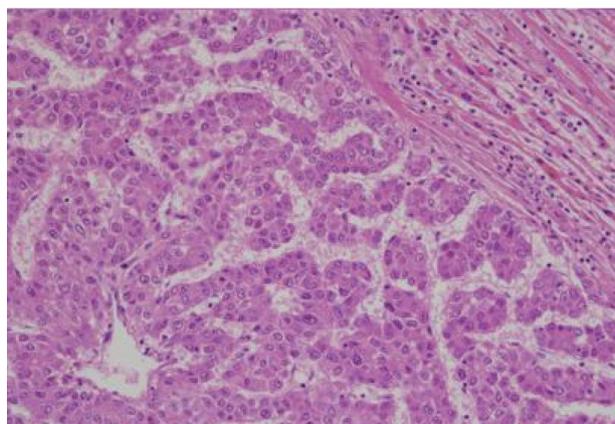


Figure 3. Microscopic findings of the tumor. Hematoxylin and eosin staining showed well-differentiated hepatocellular carcinoma with a trabecular pattern (original magnification, $\times 200$). There was no evidence of microvascular invasion on pathologic examination. The negative margin was 0.2 cm.

문제로 경동맥방사선색전술은 고려하지 못하였고, 경동맥 화학색전술이나 체외 방사선치료보다는 완치를 위하여 가장 최선의 방법인 수술적 절제를 선택하였다. 환자는 indocyanine green 15분 정체율(ICG R15)이 13.4%로 간기능이 유지되었기에 확대좌엽절제술(extended left hemihepatectomy)을 시행받았다. 수술 병리소견에서 병변은 8.5 cm 크기이고 Edmondson 2등급에 해당하였고, 장막 침범이나 미세혈관 침범은 없었으며 수술 변연은 2 mm였다(Fig. 3).

수술 후 1개월째 시행한 복부 컴퓨터단층촬영 검사에서 수술 합병증은 없었고, 재발 의심 소견은 없었다. 수술 후 4개월째 시행한 역동적 조영증강 컴퓨터단층촬영 검사에서 S6에 3.8 cm, 1.8 cm 크기의 간세포암종이 새로 발생하였다(Fig. 4). 종양표지자는 수술 후 1개월째 AFP 4.7 ng/mL, PIVKA-II 16 mAU/mL로 정상화되었다가, 4개월째 AFP 9.1 ng/mL, PIVKA-II 93 mAU/mL로 상승하였다. 간세포암종

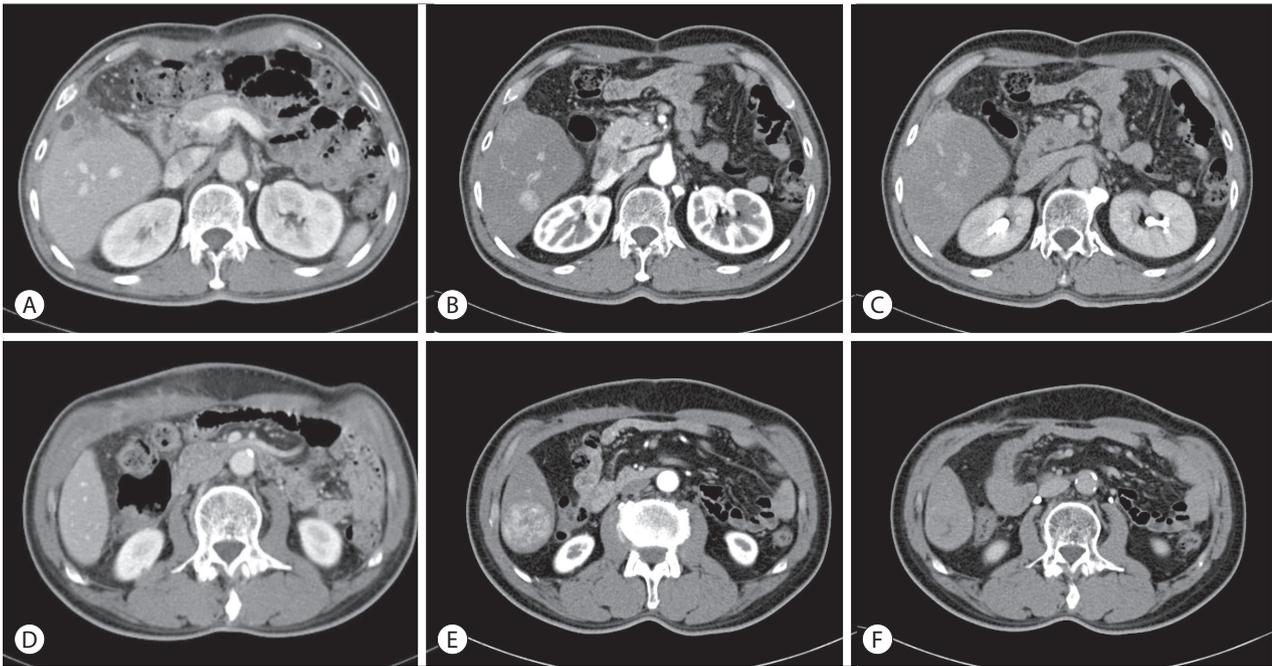


Figure 4. Follow-up dynamic computed tomography findings after surgical resection. On arterial phase images 1 month after resection, there was no tumor (A, D). However, two nodular lesions with enhancement in the (B, E) arterial and washout in the (C, F) delayed phases at segment 6 were newly developed 4 months after resection.

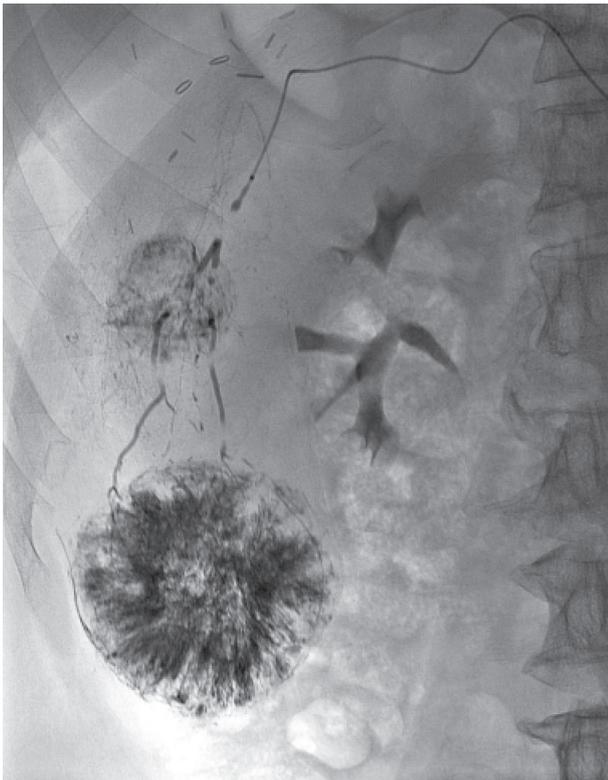


Figure 5. Angiography findings. Hepatocellular carcinomas were supplied by segment 5 and 6 branches of right hepatic artery. Infusion of adriamycin and lipiodol mixture and subsequent embolization were performed.

재발로 진단하고 경동맥화학색전술을 시행하였다(Fig. 5). 재발 병변에 대한 완전 반응을 얻기 위하여 경동맥 화학색전술을 같은 부위에 반복적으로 2회 더 시행하였고, 이후 4년째 완치 상태로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 단일 거대 간세포암종으로 수술적 절제를 완전히 하였음에도 4개월만에 잔존 간에 다발성으로 간세포암종이 재발하였던 증례였다. 간절제술은 단일 간세포암종의 근치적 치료를 위하여 가장 좋은 치료 중의 하나이지만, 다수의 환자에서 종양의 완전 절제 후에 간세포암종의 재발을 경험한다.⁴ 간세포암종에 대한 간절제술 후 간세포암종이 재발되는 유형은 2년을 기준으로 하여 조기 재발과 후기 재발로 분류할 수 있다.⁵ 수술 후 2년 내에 재발되는 조기 재발은 보통 원발 종양의 전파와 관련이 있지만, 후기 재발은 잔존 간에 있는 전구 병변에서 새로운 암 발생과 관련이 있다. 조기 재발과 관련된 위험인자로는 진행성 종양 병기, 미세혈관 침범, 높은 알파태아단백이 알려져 있다. 이러한 특성을 가진 간세포암종 환자들은 절제 범위 밖으로 미세한 간내 종양 전파가 조기 재발에 관여하였을 것이라

여겨진다. 반면에 간경변증의 존재와 간염 활동성 여부가 후기 재발에 관련된 인자로 알려져 있다.^{6,7}

본 증례의 환자에서 수술 후 4개월만에 간세포암종이 조기에 재발한 원인으로는 첫째로 종양의 크기가 큰 점을 들 수 있다. 간 절제는 간경변증이 없는 간에 국한된 단일 간세포암종 환자에서 1차 치료법으로 고려할 수 있다.⁸ 본 증례의 환자의 경우에는 크기가 크지만 단일 간세포암종이며 ICG R15가 13.4%로 간기능이 유지되었기에 근치적 치료를 위하여 수술적 절제를 하는 것은 합당하다고 여겨진다. 그러나 단일 종양이고 미세혈관 침범은 없었지만 크기가 8.5 cm로 커서 절제 범위 밖으로 미세한 간내 종양 전파가 있었을 가능성이 있는데, 해부학적 구조에 따른 절제를 한 결과 수술 변연이 2 mm밖에 되지 않아 원발병소 주변의 위성 전이(satellite nodule)를 모두 제거하지 못한 것이 조기 재발에 관여하였을 수 있다. 두 번째로, 환자의 경우 수술 전에 PIVKA-II 수치가 높게 상승되어 있었다는 점을 생각해볼 수 있다. PIVKA-II는 미세혈관 침범을 예측하거나 수술 후 재발을 예측하는 지표로서 유용성이 제시되고 있는데,^{9,10} 수술 전 PIVKA-II의 상승으로 이 환자의 수술 후 재발과 나쁜 예후를 예측해볼 수 있다. 세 번째로는 수술적 절제 후 간의 재생으로 인하여 잔존 간의 종양 발생이 가속화되어 간세포암종의 조기 재발에 관여하였을 가능성이 있다. 간은 수술적 절제나 손상 이후에 재생할 수 있는 능력이 있는데, 이러한 간 특유의 재생능력으로 인하여 간세포암종의 수술적 절제 후에 잔존 간에 종양 발생이 가속화될 수 있는 잠재적 위험이 있다.¹¹ 본 증례에서 간세포암종이 S4에 위치하여 확대좌엽절제술을 시행하였는데, 절제 범위가 커서 수술 후 잔존 간의 재생이 더욱 활발하여 종양 발생을 가속화시켰을 가능성을 있다. 따라서 간세포암종의 수술적 치료를 고려할 때 가능하면 완전 절제가 가능한 범위 내에서 절제 범위를 줄이는 것에 대하여 수술 전에 고려할 필요가 있다.

수술적 절제 후에 간세포암종의 재발시에 치료로는 간이식, 수술적 절제, 국소 소작술 또는 경동맥화학색전술을 고려해볼 수 있다. 간이식은 간절제술 후에 재발된 간세포암종과 간기능 저하를 모두 치료할 수 있는 이상적인 방법이지만, 공여간의 부족으로 제한점이 있다.¹² 수술적 절제 방법은 생존율을 향상시킬 수 있는 효과적인 방법이지만 다발성으로 재발하거나, 잔존 간의 크기가 작거나 간기능이 적절하지 않으면 가능하지 않을 수도 있다.¹³ 국소 소작술은 재발된 간세포암종을 치료하는데 수술적 절제만큼이나

효과적이다.¹⁴ 수술적 절제 후에 재발된 간세포암종의 치료에 있어 경동맥화학색전술의 효과에 대해서는 아직 논란이 있다. 몇몇 연구에서는 수술과 고주파 열치료술이 경동맥화학색전술에 비하여 효과가 좋음을 보고하였지만,^{15,16} 다른 연구들에서는 경동맥화학색전술이 수술이나 고주파 열치료술에 비하여 안전하고 효과적임을 보고하였다.^{17,18} 이러한 연구들은 환자 수도 부족하고 환자군이 동질하지 않으며 재발 유형에 따른 치료법의 효과를 분석하지 않은 제한점이 있다. 최근에 재발 양상에 따라 경동맥화학색전술과 수술이나 고주파 열치료술의 치료 효과를 비교한 연구에서 간세포암종의 간절제술 후의 조기 재발의 억제에 대해서는 경동맥화학색전술이 수술이나 고주파 열치료술 만큼이나 효과적이지만, 후기 재발의 억제에 대해서는 수술이나 고주파 열치료술을 경동맥화학색전술보다 우선적인 치료로 고려하는 것을 제안하였다.¹⁹ 본 증례는 수술 후 조기 재발한 증례로서 경동맥화학색전술, 수술, 고주파 열치료술 또는 간이식을 모두 가능한 치료방법으로 고려해 보았을 때, 다발성이고 재발된 간세포암종의 가장 큰 직경이 3.8 cm이고, 잔존 간의 크기가 크지 않아서 수술이나 고주파 열치료술은 선택하기 어려웠고, 공여자가 없어서 간이식은 하지 못하였다. 환자는 수술 후 재발한 두 병변에 대하여 반복적인 경동맥화학색전술 3회 치료 후에 완치되어 4년째 재발 없이 추적관찰 중이다.

본 증례는 단일 간세포암종 환자에서 수술적 절제를 하여 근치적 치료를 하였으나, 4개월 후에 다발성으로 재발되어 반복적인 경동맥화학색전술을 시행 후에 완치되어 장기간 재발 없이 생존한 경우이다. 수술 후 단기간에 재발하고 원발 종양의 크기가 큰 점을 고려할 때 원발 종양에서 미세한 간내 전이가 수술 전에 있었을 것으로 여겨지며, 수술 후 간의 재생으로 인하여 종양도 활발히 증식을 하였을 것이라 생각된다. 잔존 간은 간경변증이 없어서 새로운 종양이 발생되지 않고 완치 상태로 유지되는 이유라 판단된다. 간세포암종의 수술적 절제가 근치적인 치료방법이지만 재발률이 높음을 인지해야 하고, 특히 종양의 크기가 크거나 절제 범위가 넓을 때 재발의 위험성이 높음을 고려하여 수술 후 주의 깊은 추적관찰이 필요할 것으로 보인다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Kim JM, Yi NJ, Kwon CHD, Lee KW, Suh KS, Joh JW. Early disseminated recurrence after liver resection in solitary hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2018;94:129-134.
2. 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.
3. Tranchart H, Chirica M, Sepulveda A, Massault PP, Conti F, Scatton O, et al. Long-term outcomes following aggressive management of recurrent hepatocellular carcinoma after upfront liver resection. *World J Surg* 2012;36:2684-2691.
4. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
5. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
6. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;51:890-897.
7. Franssen B, Jibara G, Tabrizian P, Schwartz ME, Roayaie S. Actual 10-year survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2014;16:830-835.
8. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92:198-202.
9. Poté N, Cauchy F, Albuquerque M, Voitot H, Belghiti J, Castera L, et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. *J Hepatol* 2015;62:848-854.
10. Kim DY, Paik YH, Ahn SH, Youn YJ, Choi JW, Kim JK, et al. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Oncology* 2007;72 Suppl 1:52-57.
11. Teng CF, Chang HY, Tsai HW, Hsieh WC, Kuo YH, Su IJ, et al. Liver regeneration accelerates hepatitis B virus-related tumorigenesis of hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2018;12:1175-1187.
12. Hwang S, Lee SG, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ, et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:741-746.
13. Faber W, Seehofer D, Neuhaus P, Stockmann M, Denecke T, Kal-muk S, et al. Repeated liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1189-1194.
14. Chan AC, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, Fan ST, et al. Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012;36:151-156.
15. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Appropriate treatment strategy for intrahepatic recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1182-1187.
16. Ueno M, Uchiyama K, Ozawa S, Nakase T, Togo N, Hayami S, et al. Prognostic impact of treatment modalities on patients with single nodular recurrence of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2009;39:675-681.
17. Jin YJ, Lee JW, Lee OH, Chung HJ, Kim YS, Lee JI, et al. Transarterial chemoembolization versus surgery/radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma with or without microvascular invasion. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1056-1064.
18. Choi JW, Park JY, Ahn SH, Yoon KT, Ko HK, Lee DY, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after curative surgical resection. *Am J Clin Oncol* 2009;32:564-569.
19. Zhang X, Li C, Wen T, Yan L, Li B, Yang J, et al. Appropriate treatment strategies for intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma initially within the Milan criteria: according to the recurrence pattern. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:933-940.