

Debate in Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma

성균관대학교 의과대학 외과학교실

권 준 혁

담관암의 특성

담관암(cholangiocarcinoma)은 담도의 상피에서 발생하는 악성 종양으로써, 발생하는 부위에 따라 세 종류로 나눌 수 있다. 간내 담관 상피에서 발생하는 간내 담관암(intrahepatic cholangiocarcinoma)과 간 외부 담관에서 발생하는 간의 담관암(extrahepatic cholangiocarcinoma), 그리고 간문부에서 발생하는 간문부 담관암(hilar cholangiocarcinoma) 또는 클라츠킨씨 종양(Klatskin tumor)이 있다. 간문부 담관암이 담관암의 50-60%를 차지하여 가장 흔하며, 간의 담관암은 20-30%, 그리고 간내 담관암은 약 10% 정도에서 발생한다. 이 중 간이식의 대상이 되는 담관암은 간내 담관암과 간문부 담관암이 되겠다 (1).

담관암은 점액을 분비하는 특성을 가지고 있으며 조직학적으로는 간으로 전이된 선종(adenocarcinoma)과 구분하기가 쉽지 않다. 대부분 다발성이며 국소침윤이 두드러진 특성을 가지고 있으며, 간 외로의 전이는 간내 담관암의 경우 80%, 간문부 담관암의 경우 40%에서 나타난다. 발생 원인으로는 기생충 감염(clonorchiasis), 궤양성 대장염, 일차성 경화성 담관염, 방사선 노출과 담관결석 등이 있다.

담관암의 치료에는 근치적 수술적 절제가 근간을 이루지만, 담관암은 근치적 절제가 이뤄져도 5년 생존율이 20-40% 정도 밖에 되지 않아 예후가 매우 불량하다 (2). 보조 치료로써 수술 후 방사선 요법이 있지만 아직 무작위 대조군 연구가 없어 그 역할에 대해서는 분명하지 않고, 생존율을 높이는 데는 큰 역할을 하지 않을 것으로 보고 있다 (3,4). 수술 후 항암 치료의 역할에 대해서도 gemcitabine을 사용한 일부 프로토콜에서는 생존율의 향상이 보고되고 있으나, 그 역할은 역시 미비하여 대체로 권장되지 않고 있다 (2).

간이식은 주로 절제가 불가능한 담관암의 한 치료 방법으로 사용되어 왔으나, 이식 후 높은 재발율과 그로 인한 높은 사망률로 인해 간이식의 상대적 금기증으로 여겨져 왔었다. 그

러나, 소수의 환자에서는 장기적인 생존율이 보고되고 있고, 선행보조 항암요법 및 방사선 요법 등의 새로운 보조 치료로써 생존율을 높일 수 있는 방안이 제시되고 있어 향후 적응증이 확대될 가능성이 있다.

간내 담관암과 간이식

간내 담관암의 치료 방법으로써 간이식의 성적은 좋지 못하다. Ringe 등은 간내 담관암으로 이식 받은 환자 8명 중 8명에서 담관암이 재발하였고 이중 7명은 재발로 인해 사망하였다고 보고하고 있다 (5). Jeyarajah 등에 의하면, 1년 생존율은 53% 정도로 양호하지만, 3년 무병생존율은 13%에 불과하여 간내 담관암은 간이식의 적응증에서 제외되어야 한다고 주장하였다 (6).

그러나 186명의 간내 담관암 환자를 대상으로 조사한 European Liver Transplant Registry (ELTR)의 보고에 의하면 1년, 3년 및 5년 생존율은 각각 58%, 38%, 29%로 간내 담관암의 환자 중 간이식을 통해 혜택을 받을 수 있는 그룹이 있음을 시사하고 있다 (7). 또한 스페인의 19개 간이식 센터를 대상으로 23명의 간내 담관암 환자를 대상으로 시행한 조사에서는 1, 3, 5년 생존율을 각각 77%, 65%, 42%로 유사한 성적을 보고하였다. 이 논문에서는 T1과 T2에 해당하는 환자가 분석 대상 환자의 7%와 40%를 차지하였는데, 중앙생존 기간이 32개월과 60개월로써 이런 환자들에서 간이식은 좋은 성적을 얻을 수 있기 때문에 간이식을 고려해 볼 필요가 있다고 하였다. 또한 신경침윤과 stage III-IVA은 재발율을 높이는 위험 인자로 분석하였다 (8).

캐나다 이식센터들을 대상으로 이식 전에 영상 진단학적으로 진단되지 않았지만 이식 후 적출한 간장에서 간내 담관암이 진단된 incidental cholangiocarcinoma 환자 10명을 대상으로 시행한 조사에서는 이와 같은 주장을 반대하고 있다. 이 논문에서 분석 대상 환자의 80%는 stage I이었으며, 80%는 종양의 크기가 1cm미만이었고, 림프절 전이가 발견되지 않았던 환자 들이지만, 3년 생존율은 30%에 불과하였다. 저자는 조기에 발견되는 간내 담관암의 경우 중앙 재발 기간이 30개월이 되기 때문에 이식 후 2년 이내에는 높은 생존율을 보이더라도, 3년 생존율은 결국 저조하게 된다고 주장하고 있다 (9).

간문부 담관암과 간이식

담관암에서의 간이식 성적을 보고한 논문들은 대부분 간문부 담관암이 간내 담관암에 비해 예후가 좋다고 보고하고 있다. 간내 담관암이 극히 불량하다고 분석한 Ringe 등의 논문에서도 림프절에 전이가 되어 있지 않으면 간문부 담관암에 대해서는 예외적으로 T2 종양에서 6명 중 6명이 재발 없이 생존하였으므로(추적관찰 기간 6-35개월) 간이식의 대상이 될

수 있다고 하였다. 그러나, 림프절의 전이가 관찰될 경우 1년 이상 생존한 환자가 6명 중 1명에 불과하여 림프절 전이의 여부가 성적에 중요한 인자라고 하였다 (5). Robles 등도 유사한 결과를 얻었는데, T1과 T2의 중앙 생존 기간이 120개월과 54개월로써 진행 되지 않은 간문부 담관암은 간이식으로 좋은 장기 생존 결과를 기대할 수 있다고 하였다 (8).

보조 치료는 담관암의 간이식 성적을 개선하기 여러 방법으로 시도되어 왔다. Jeyarajah 등은 방사선 요법을 간이식 후에 시행함으로써 생존율을 높이려 하였으나, 성적이 좋지 못하여 이식 후 방사선 요법은 의미가 없다고 하였다 (6). 그러나, 이식 전에 항암요법 및 방사선요법을 선행하는 방법인 선행보조 요법(neoadjuvant chemoradiation therapy)으로서 좋은 결과가 보고되고 있어, 향후 간문부 담관암에서 간이식의 역할이 더 커질 가능성이 있을 수 있다. Sudan 등은 피부간경유쓸개관배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)을 시행한 환자에서 5-fluorouracil 300mg/m²/day를 정맥주사로 주입하면서 배액관을 통해 이리듐-192 (Iridium-192)을 주입하여 병변 부위에 방사선 6,000cgy를 조사하는 방법으로 45%의 무병생존율을 얻을 수 있다고 보고하였다. 그러나 저자는 배액관을 통한 방사선 조사에 따른 합병증이 많아 개선이 필요하다고 하였다 (10).

Mayo Clinic에서는 Sudan등과 다른 방법으로 이식 전에 여러 단계에 걸친 선행 보조 치료로 우수한 성적을 보고하였다. 이 그룹에서는 5-fluorouracil 정주하고 동시에 2-3주에 걸쳐 external beam radiation (4,500cgy)를 시행한 후에 순차적으로 배액관을 통해 이리듐-192를 주입하는 방법을 사용하였다. 이후 개복술을 시행하여 복강 내 전이가 있는지를 관찰하고, 간문부를 제외한 총수담관 주위의 림프절을 제거하여 간 외 림프절로 전이가 되었는지를 확인하였다. 간에 국한된 간문부 담관암 환자들만을 대상으로 간이식을 받을 때까지 5-fluorouracil을 투여한 결과 개복술 당시 병변이 진행되어 이식을 받지 못한 8을 제외한 11명의 환자 중 10명에서 무병 생존을 얻을 수 있었다고 보고하고 있다 (11). 이후 대상환자를 늘려 38명을 대상으로 조사한 결과 간이식 후 1, 3, 5년 생존율을 각각 92%, 82%, 82%로 괄목할 만한 성적을 얻어, 환자를 잘 선별하여 선택적으로 간이식을 시행할 경우 간문부 담관암에서도 다른 질환과 유사한 간이식 성적을 얻을 수 있다고 하였다 (12). 간이식 후 재발의 위험 인자로 고령, 이식 전 CA19-9 수치 100U/mL 이상, 담낭 절제술의 과거력, 영상 진단 상 종양이 보이는 경우, 병리조직 검사 상 종양의 크기 2cm이상, 신경주위 침범과 조직 분화도가 있으며, 일차성 경화성 담관염, 피부간경유쓸개관배액술, 이식 등록 시 CA19-9 수치 등은 예후에 영향을 미치지 않은 인자라고 하였다 (13).

맺 음 말

간이식 역사 초기에는 간세포암은 간이식의 상대적 금기증이었으나, Milan criteria와 같은

선별 기준의 결과에 힘입어 현재 간세포암 치료에 간이식은 중추적인 부분을 담당하고 있다. 아직까지 간내 담관암과 간문부 담관암은 이식 후 높은 재발율로 인해 간이식이 좋은 치료 방법이 되지 못하고 있다. 그러나, 간이식이 가능한 환자의 신중한 선택과 선행보조 항암요법 및 방사선 요법 등과 같은 새로운 접근 방법으로 성적을 더욱 개선시킬 가능성이 있다. 향후 간이식이 담관암 치료에 보다 큰 역할을 할 날을 기대해 본다.

참 고 문 헌

1. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51 Suppl 6:VII-9.
2. Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 2006;45(6):856-67.
3. Cherqui D, Tantawi B, Alon R, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Results of aggressive surgical management. *Arch Surg* 1995;130(10):1073-8.
4. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995;221(6):788-97; discussion 97-8.
5. Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989;209(1):88-98.
6. Jeyarajah DR, Klintmalm GB. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5(1):48-51.
7. Pascher A, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10(4):282-7.
8. Robles R, Figueras J, Turrion VS, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2004;239(2):265-71.
9. Ghali P, Marotta PJ, Yoshida EM, et al. Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience. *Liver Transpl* 2005;11(11):1412-6.
10. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002;2(8):774-9.
11. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000;6(3):309-16.
12. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242(3):451-8; discussion 8-61.
13. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2006;82(12):1703-7.