

Resection: How Far We Can Go?

연세대학교 의과대학 외과학교실¹, 세브란스병원 간암 클리닉² 및 대장암 클리닉³

김 경 식^{1,2} · 최 새 별^{1,2} · 김 남 규^{1,3}

서 론

대장 및 직장암의 발생율은 우리나라에 있어서 남성의 경우 위암, 폐암, 간암에 이어 4번째로 많이 발생하며 여성에서도 위암, 유방암, 자궁 경부암에 이어 4번째로 많이 발생하고 있다(<http://www.mohw.go.kr>).

대장 및 직장암에 의한 사망률을 살펴보면 1983년 전체 암에 의한 사망자수는 26634명중 대장 및 직장암에 의한 사망자수는 611명으로 약 1.6%를 차지 하였으나 최근 들어 급격히 증가하여 2005년 전체 암에 의한 사망자수 66228명중 대장 및 직장암에 의한 사망자수는 6071명으로 12.5%를 차지하였으며 20년 사이에 약 10배정도의 사망률의 증가가 있었다(<http://kosis.nso.go.kr/cgi-bin/sws-999.cgi>).

2003년 건강보험 통계 연보에 의하면 지난 8년 동안 환자의 증가율이 가장 많은 암으로 대장암이 1위를 차지하였다(<http://www.nhic.or.kr>). 특히 이들 환자에서 간전이에 대한 정확한 발생 빈도에 대한 국내 보고는 없지만 대장암 환자의 사망 원인의 40-80%가 간전이에 의하며 미국의 경우 15-25%의 환자에서 간전이가 동시에 발견되고 25-50%의 환자에서 나중에 발견되는 것으로 알려져 있다(Fong Y 1997; Jamison RL 1997; Jenkins LT 1997; Lewis MA 2006).

그러므로 우리나라의 경우 10배 이상의 대장 및 직장암 환자가 증가함에 따라 간전이를 동반한 환자도 증가할 것으로 사료되며 많은 대장 직장암 간전이 환자에서 외과적 절제를 시행한 비무작위 연구(nonrandomized studies)들은 많은 환자에서 장기 생존의 효과를 보여 주어(Fong Y 1999; Gonen M 2003; Nagakura S 2003; Yan DB 2003) 문헌 고찰에 통하여 이에 대한 적절한 외과적 처치에 대해 알아보하고자 한다.

대장 직장암의 간전이 진단에 있어서 가장 좋은 영상 진단방법은?

원발성 대장 직장암에서의 간전이를 동반한 환자의 가장 좋은 치료법은 외과적 절제이다. 과거 20년간 이런 환자에서의 5년 생존율은 30%에서 60%로 거의 2배 정도 증가하였다 (Choti MA 2002; Abdalla EK 2004). 이런 이유는 수술전 영상 의학적인 진단 검사방법의 발전에 있다. 즉 CT 검사를 시행하지 않거나 초창기 CT에 의해 검사가 행해진 경우에는 절제율은 30%였고 양질의 CT 혹은 MRI를 시행한 경우 약 80%였다. 또한 기존의 CT 및 MRI에서 절제가 가능하다고 판단되었던 10-24%의 환자에서 PET 검사에서 간내 및 간외의 병변이 발견되어 치료 계획이 변경되었다(Charnsangavej C 2006). 결론적으로 보면 수술전 영상진단 기술의 발전으로 환자의 선택에 있어서 신중을 기할 수 있기 때문이다. 즉 수술전 영상 진단의 목표는 수술적 계획을 용이하게 하기 위한 분절 및 엽의 분포에 있어서 간전이 병변의 개수 및 정도를 규정하고 림프절 전이, 복막내과종, 원발 병소의 재발 및 잔존 및 폐전이와 같은 다른 곳으로의 혈행성 전이의 유무를 파악하는 것이다(Charnsangavej C 2006).

영상적 검사 방법에는 매우 다양하여 초음파, 3-phase CT, CT angiography, MR angiography, 수술중 초음파 검사 등을 시행할 수 있다. 이들 검사를 통하여 병의 진단 뿐만 아니라 간의 혈관계 및 간 체적에 대한 평가를 시행할 수 있어 수술을 계획하는 데 많은 도움을 받을 수 있다(Abdalla EK 2002; Shoup M 2003).

1. Computerized tomography (복부 전산화 단층 촬영)

CT는 최근 20년간 장비의 발전으로 보다 짧은 시간에 보다 양질의 해상도를 얻을 수 있게 되었다. 대장 및 직장암 간전이를 발견하는 민감도의 평균은 nonhelical scanning에서는 52.3%, helical scanning에서는 63.8%였지만 최근의 multidetector helical scanner에서는 70-95%로 증가되었다(Kinkel K 2002; Kamel IR 2003; Bipat S 2005).

하지만 1cm 이하의 작은 병변에서는 10% 정도의 위음성율이 있기 때문에 문제가 있다. 최근의 50명의 대장 직장암 환자에서의 전향적 연구 보고에 의하면(Schwartz L 2006) 작은

TABLE 1. Sensitivity of Different Imaging Modalities in the Evaluation of Patients with Liver Malignancies

Authors	Year	CT	CTAP	MRI	US	IOUS
Machi et al. ³	1987					98%
Yamaguchi et al. ⁴	1991	56.3%	86.2%		58.5%	
Vassiliadis et al. ⁵	1991	57%	71%	78%		
Soyer et al. ⁶	1992		91%			96%
Paul et al. ⁷	1994	76%			76%	96%
Moran et al. ⁸	1995		95%			98%
Fortunato et al. ⁹	1995	67%	65%			100%
Hagspiel et al. ¹⁰	1995			56%		80%

간전이에 대해서는 CTAP 가 더 우수한 것으로 나타났다. 즉 multidetector helical CT를 이용할 경우 신체 전부를 우수한 영상으로 얻을 수 있고 혈관 및 간의 분절, 엽 구조를 정확히 알 수 있다는 장점이 있으나 간외 병변에 대해서는 민감도가 떨어지고 장막 침윤 여부의 판단 및 1cm 이하의 작은 병변에서는 한계가 있다(Charnsangavej C 2006).

2. MRI (magnetic resonance imaging)

MRI는 CT보다contrast to noise 비가 더 좋은 영상을 얻을 수 있다는 장점이 있다. 특히 superparamagnetic iron oxide (SPIO) 같은 간에 특이적인 조영제를 사용하여 간실질과 병변간의 차이를 줌으로써 전이성 병변을 발견하는 데 용이하다. 조영제에 따른 민감도를 살펴보면 조영제를 사용하지 않은 경우 60%, SPIO를 사용한 경우 73%, gadolinium을 사용한 경우 78% 정도이다(del Frate C 2002; Kinkel K 2002; Kim MJ 2003; Ward J 2003; Bipat S 2005). 다양한 종류의 조영제를 사용하여 병변을 발견하는데 도움을 받을 수는 있지만 주사시간이 길고 완벽한 평가를 위해서는 많은 영상 자료를 분석해야 하며 간외 병변에 대해서는 민감도가 떨어진다는 단점이 있어 이에 대한 보완이 필요하다(Charnsangavej C 2006).

3. Fluoro-2Deoxy D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)

FDG-PET는 기존의 진단 방법에 보조한 중요한 진단 검사 방법이다. 종양세포에 의한 포도당의 과도한 흡수에 의해 대사성 활성도를 찾는 방법으로 최근의 보고를 살펴보면 약 29%의 환자에서 PET 검사 후에 병기가 변화하였으며(Huebner RH 2000) 수술전 PET 검사가 기존의 영상 진단 방법에서 발견하지 못했던 병변을 발견함으로써 절제후의 재발을 줄일 수 있다는 보고가 있다(Strasberg SM 2001; Ruers TJ 2002). 간전이 병변에 대해 88.0%의 민감도, 96.1%의 특이도 및 간외 병변에 대해 91.5%의 민감도, 95.4%의 특이도가 보고되어(Wiering B 2005) 수술전 반드시 시행하는 것이 불필요한 수술을 피할 수 있다는 점에서 유용하다고 생각된다.

기존의 간전이 위험인자로 보고 되고 있는 5가지의 수술전 위험인자(1년 이내의 무병기간, 5cm을 초과하는 종양의 크기, 1개를 초과한 종양의 개수, 200을 초과한 CEA치, 림프절 침윤의 원발병소) 중 1개 이상을 가지고 있는 경우에는 PET에 의해서만 14%에서 추가적인 병변을 찾을 수 있었고 위양성은 없었다. 임상 위험 인자(clinical risk)가 없는 경우에는 간외 병변을 발견할 수 없었고 57%에서 위양성을 보여서 수술전 임상 위험점수에 따라 검사 방법을 선별할 필요가 있을 것이다(Schussler-Fiorenza CM 2004).

4. Integrated PET/CT

PET와 CT를 병합하면 수술후 창상 조직을 가진 변형된 간 및 인공 삽입물 등이 들어 가 있는 경우 도움을 받을 수 있다. 특히 국소 치료후에 CT에서 발견할 수 없는 간내 전이의 재발을 조기에 발견할 수 있다는 장점이 있다(Blokhuis TJ and Comans EF 2004).

간절제후의 간암 전이 병변에 대해서는 CT의 경우 민감도가 50%이하로 떨어지는 데 비해 MRI/CT를 이용하는 경우 민감도 100%, 특이도 89% 를 보여 간전이 병변을 발견하는데 있어서는 매우 유용한 검사방법이다(Selzner M 2004).

5. New PET tracers

포도당 대사를 이용하는 FDG PET scanning 이외에 세포의 증식과 종양의 성장을 반영하는 [¹⁸F]fluoro-deoxy-L-thymidine (FLT)을 이용한 방법이 시도되고 있지만(Francis DL 2003) 아직은 FDG-PET보다 유용성에서 떨어진다. 하지만 새로운 많은 추적자들이 연구되고 있어 이에 대한 보완이 이루어 지면 보다 좋은 영상 진단법이 될 것이다.

6. Integration of PET and MRI

연부 조직에 대한 평가가 더 좋고 방사선 조사를 줄일 수 있다는 장점 때문에 현재는 PET/MRI 의 합체가 프로그램적으로 이루어지고 있으나 향후 5년이내에 장비의 실용화가 될 전망이다(Vogel WV 2005).

7. 수술전 간조직 생검의 유용성

대장 직장암의 병력, CEA치의 증가 및 간에 대한 고화질의 영상 검사상 전이성 병변이 의심되면 90%이상의 민감도, 특이도가 있고 조직 검사방법에 관계 없이 천자 부위의 16%에 서 암의 파종이 생길 수 있으며 암의 파종이 생긴 경우에는 생존율이 감소하기 때문에 수술 전 간생검은 권유되지 않는다(Rodgers MS 2003; Jones OM 2005).

8. 복강경 검사의 역할

복강경 검사는 불필요한 개복을 줄이고 입원기간과 비용을 줄일 수 있으며 비수술적 치료를 조직에 시행할 수 있다는 장점 때문(Thaler K 2005)에 권장되었으나 최근 영상 진단 방법

의 발전으로 높은 임상 위험 점수, CT상 복막내 파종이 의심되는 경우 및 FDG-PET 검사상 의심이 될 경우에 한하여 시행하는 것이 제안되었다.

9. 수술중 초음파

수술중 초음파는 술자에 의존적이지만 숙련된 경우에는 종괴의 크기에 관한 정확한 평가와 주위조직에 대한 국소 침윤의 정도를 판단할 수 있어 5-15%의 환자에서 외과적 치료 방법을 변경할 수 있었다(Stadler J 1991).

즉 수술중 초음파는 전이 병변에 대한 충분한 절제연을 확보하며 혈관 및 담도의 구조를 정확히 평가하여 불필요한 손상을 줄일 수 있다는 점에서 매우 중요한 것으로 사료된다 (Scheele J 1999; Kokudo N 2002; Benzioni E 2007).

외과적 치료

외과 술기, 중환자실 관리 및 간해부학의 발전으로 간절제후의 수술 합병증 및 사망률이 현저히 감소하여 대장암의 간전이로 인한 간절제후 0-3%의 사망률과 7.2-53%의 합병증을 보고하고 있어 적극적인 간절제가 권장되고 있는 실정이다.

외과적 절제에 대한 목표는 충분한 간기능을 유지하면서 잔류암이 없는 영상의학적으로 살아있는 암병변을 모두 제거하는 것이다.

절제할 수 있다고 판단이 되더라도 아래의 술기를 시행하여 보다 세밀한 평가가 이루어져야 한다.

- 1) 복강, 골반, 간문부 및 후복막의 완전한 검사
- 2) 간의 양손 촉진
- 3) 병소의 크기와 절제 가능성의 판단을 위한 수술중 초음파
- 4) 혈관의 제어
- 5) 절제면의 침윤이 없는 종괴의 제거
- 6) 완전한 담도 배액을 가진 혈행 공급이 좋은 잔존 간의 보존

절제의 금기로 생각되었던 간외병변의 존재, 4개이상의 병변, 1cm 이상의 절제연을 확보할 수 없는 경우도 성공적으로 시행되어 왔다(Nordlinger B 1987; Martin RCG 2003).

1. 절제 가능성의 개념의 변화

최근의 연구 결과를 살펴보면, 생존에 불량한 예후 인자를 가진 경우에도 간절제를 통하

여 장기 생존이 보고 되고 있어 수술적 고려의 대상에서 제외해서는 안된다. 이것은 전이성 질환의 특징 즉 전이 병변의 개수, 크기 등으로부터 전이성 병변이 완전히 제거되었는지의 여부에 초점을 맞추는 새로운 기준으로 변화하였다. 현재 절제가능의 정의는 완전히 병변을 제거하고 2개의 인접한 간구역이 보존되고 적절한 혈행의 유입과 배출 및 담즙의 배액이 보존되며 절제 후에 적어도 20% 이상의 간이 남는 경우로 정의한다(Vauthey JN 2004).

즉 무엇이 제거되느냐 하는 것에서 절제 후 무엇이 남느냐 하는 개념으로 paradigm shift 가 일어나는 것이다. 그러므로 완전 절제가 가능하더라도 절제후의 남은 간이 너무 적을 경우에는 수술의 적응이 되지 않는 것이다.

2. 절제면은 종괴로부터 얼마나 떨어져 있어야 하나?

대장직장암의 간전이 병변의 간절제에 대한 초기의 여러 보고들을 살펴보면 적어도 1cm의 여유를 두어야 한다고 강조되어 1cm의 여유를 두지 못한 경우에는 무병 생존이 의미있게 단축되어 상대적인 금기증으로 생각되었다(Ekberg H 1986; Shirabe K 1997; Cady B 1998).

그러나 이것은 다른 혼동 변수를 조정한 다변수 회귀분석에서 확증된 바는 없으며(Pawlik TM 2005) 사실 현미경적으로 절제면에서 암의 침윤이 없는 경우에는 생존에 영향을 미치지 않는다는 보고(Altendorf-Hofmann A 2003)도 있고 생존율 뿐만 아니라 재발율 및 재발부위와도 연관이 없다는 보고(Pawlik TM 2005)도 있다. 하지만 절제면에 암의 침윤이 없는 경우에는 재발율이 40%, 5년 생존율은 64%이나 절제면에 암의 침윤이 있는 경우에는 재발율이 51%이고 5년 생존율 17%로 낮아 절제면의 확보는 중요하다고 생각된다(Charnsangavej C 2006). Makuuchi등은 2mm의 여유를 확보한 경우 약 6%에서의 재발율을 보고하여 전이 병변의 크기, 위치, 개수 때문에 절제가 어려울 경우라도 최소한의 여유(2mm)를 두고 적극적으로 절제하는 것을 권장하였다(Kokudo N 2002).

3. 간의 병변이 존재하는 경우

1984년 Adson (Adson MA 1984)는 간의 병변이 존재할 경우 5년 생존율 한 예가 없음을 보고하여 간의 병변이 있는 경우 간절제의 절대 금기로 오랫동안 간주되어 왔다. 최근들어 보다 효과적인 항암제의 등장과 간의 병변의 범위에 대한 정확한 영상의학적 진단이 이루어지면서 간의 병변이 있는 경우에도 적극적인 간절제가 권장되고 있다. 근치적 목적으로 간의 병변과 간절제를 동시에 시행한 환자에서 5년 생존율이 29%로 보고되면서(Elias D 2003) 더 이상 간의 병변의 존재가 간절제의 절대적인 금기증은 되지 못하며 폐전이와 간전이가 병발한 경우에도 동시에 전이 부위를 절제하고 있지만(Gough DB 1994; Ambiru S 1998; Murata S 1998; Regnard JF 1998) 이들 환자에서 수술의 선택은 신중하여야 한다. 일반적으로

전신 항암제 치료 후에 안정되거나 치료효과가 있는 환자에서 완전한 절제가 가능할 경우에만 시행하여야 한다.

4. 림프절 절제를 시행하여야 하는가?

대부분의 외과 의사들은 간문부 림프절에 침윤이 있는 경우에는 간의 병변으로 간주하여 간절제의 금기증으로 생각하여 왔다(Gibbs JF 1998; Ohlsson B 1998; Minagawa M 2000). Laurent 등의 보고에 의하면 현미경적 림프절 전이가 약 15%의 대장 직장암 간전이 환자에서 발견되었으며 3년 및 5년 생존율이 림프절 침윤이 없는 경우에는 56%, 43%였으나 림프절의 침윤이 있는 경우에는 27%, 5%로 보고하여 림프절 침윤이 있는 경우 예후가 좋지 않음을 보고하였다(Laurent C 2004).

림프절 침윤을 반영하는 확정적인 림프절군이 없고 skip metastasis가 있을 수 있기 때문에 림프절 생검보다는 적어도 총담관 주위, 총간동맥 및 고유 간동맥 주위, 간문맥의 뒤쪽을 모두 광청해야 하고 평균 3.3개의 림프절을 검사하여야 신뢰성이 있다(Elias D 2003). Nakamura 등은 림프절 광청을 시행하여 생존율의 향상을 가져왔다고 보고하였지만(Nakamura S 1992) 100예 이상의 림프절 절제를 시행한 대부분의 보고(Bekurts KTE 1997; Kokudo N 1999; Jaeck D 2002)에서는 생존율의 향상이 없어서 림프절 광청에 대한 효과는 논란의 여지가 있다. 하지만 예후 인자로서 제한된 의미는 있을 것으로 생각된다(Laurent C 2004).

5. 동시성 간암 전이의 경우 - 동시에 수술을 진행할 것인가?

동시성으로 발견된 전이성 간암일 경우에 있어서 적절한 간절제 시기에 대해서는 아직 정해 지지 않았다. 동시에 수술을 시행할 경우 합병증을 증가시킬 수 있다는 점 때문에 전통적으로 원발 병소에 대해 수술을 시행한 뒤 2-3개월 후에 간절제를 시행하는 것이 권장되어 왔다(Schlag P 1990; Jenkins LT 1997).

최근 수술 술기의 발전과 환자 관리 기법의 향상으로 동시 수술이 많아지고 있다. 동시성으로 발견된 전이성 간암 환자 134명에 대한 Memorial Sloan Kettering의 보고에 의하면(Martin RCG 2003) 동시에 수술을 하거나 단계별 수술을 진행한 경우 수술후 합병증의 차이가 없음을 보고하였고 다른 저자들도 동시에 진행하는 것에 대한 장점을 보고하였다(Elias D 1995; Fujita S 2000). 즉 동시에 수술을 진행하는 경우에는 개복 수술을 2번하지 않을 수 있다는 점과 조기에 외과적 절제를 시행함으로써 보조치료에 대한 시기를 앞당길 수 있다는 장점이 있지만(Martin RCG 2003) 동시 절제의 결정은 환자의 개개인의 특성과 외과의사의 숙련도, 두 수술을 동시에 시행할 때 소요되는 시간 및 수술대에서의 상황에 맞게 고려되어야 한다. 일반적으로 간절제를 병합하는 합병증 없는 대장절제와 부분 간절제를 병합하는

복잡한 대장직장 절제의 경우에는 동시성으로 수술을 진행하고 복잡한 대장직장 절제와 주요 간절제를 같이 해야 할 경우에는 2단계 수술을 하는 것이 권장되고 있다.

원발 병소 주위의 림프절 침윤이 4개 이상인 경우에는 간절제를 동시에 시행하는 것 보다는 신보조 항암 요법을 먼저 시행하자는 보고(Minagawa M 2006)와 간전이 병소가 3개 이상인 경우에는 신보조 항암 요법을 간절제에 앞서서 시행하자는 최근의 보고가 있지만(Capussotti L 2007) 이런 환자에서 보조요법을 언제 시행할 지에 대해서도 정립된 바는 없다. 원발 병소에 대한 증상이 없는 경우에는 먼저 항암 보조 요법을 시행하거나 완전한 절제를 시행하거나 2단계 수술이 시행될 경우에는 수술 사이에서 보조 요법 및 신보조 요법을 시행할 수 있지만 이것 역시 환자 개개인에 적합하게 선택해야 한다.

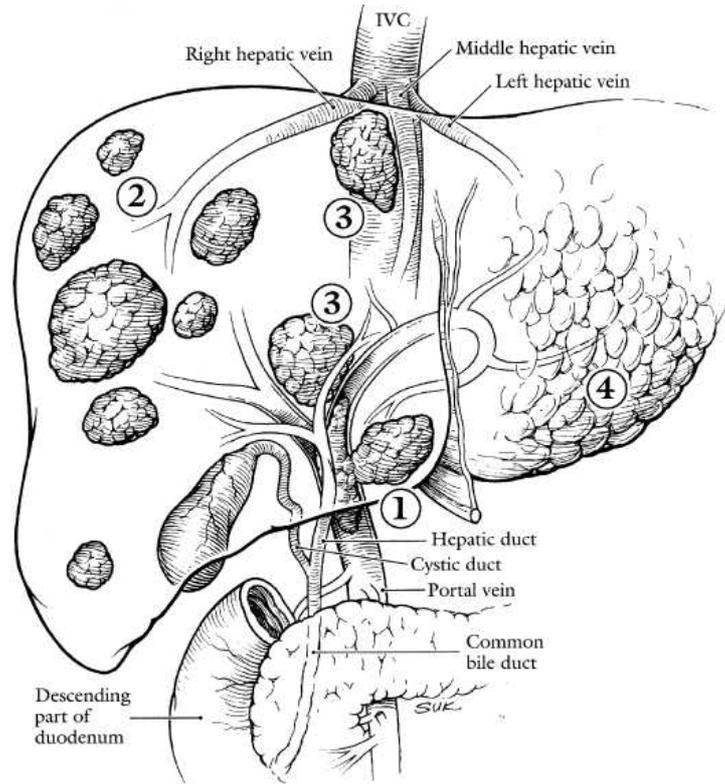
표 1. 간절제후의 치료 성적

Author	No. of patients	Survival (%)		
		1 yr	3 yr	5 yr
Gervaz (2003)	72	69	49	35
Tanaka (2003)	71	97.8	67	38.9
Yan (2003)	172	89	41	19
Chua (2004)	96	96.9	42.9	42.9
Nagashima (2004)	81	88.2	56	49.1
Tanaka (2004)	193	68.5	46.3	42.6

Ablative Modalities

국소 치료 방법에는 RFA, cryotherapy, 간동맥 항암제 투여, yttrium-90을 포함한 Sir-sphere를 이용한 간동맥내 방사선 치료, 외부 방사선 치료 등이 있다. 이 중 1990년대 중반 임상에 소개된 이후로 간종괴에 대해 열에 의해 제거하는 가장 널리 사용되는 장비인 RFA에 대해서만 알아보기로 한다. RFA는 외과적 치료의 대상이 되는 환자로 그 적응증이 확대되고 있지만 간 전이 병변의 개수, 위치, 크기 및 간외 병변의 존재하여외과적 절제의 대상이 되지 못하는 환자 즉 아래의 그림에서와 같이 (1) Direct tumor invasion into segmental or main portal or hepatic vein branches. (2) Multicentric tumors or presence of satellite nodules. (3) Tumor proximity to major vascular structures precluding a margin-negative resection. (4) Severe cirrhosis with insufficient functional hepatic reserve associated with an unacceptably high risk for hepatic failure and death following a partial hepatic resection의 경우(Curley 2003)에서 시행되어 왔다.

그러나 RFA를 시행한 부위에서의 국소재발율이 환자의 8-18%, 종양의 2-12%로 보고되고 있고(Fahy BN 2006) 간절제 단독, RFA 단독 및 간절제와 RFA를 병합한 경우의 MD



Anderson의 보고를 살펴보면(Abdalla EK 2004) 전체 재발율(RFA 84%, Resection 52%)과 간내 재발율(RFA 44%, Resection 11%)에서 모두 높고 치료 부위에서의 국소 재발율(RFA 9%, Resection 2%) 또한 높아 절제군보다는 나쁜 생존율을 보여 주었다. 하지만 비수술적 치료가 행해진 군보다는 좋아 제한적인 효과는 있는 것으로 생각된다. 최근 RFA 장비의 발전으로 기가 3cm 미만에서는 국소 재발율 0%를 보고하여(Abitabile P 2007) 침습적인 외과적 절제의 대안으로 확장되고 있는 실정이다.

Chemotherapy (Adjuvant and Neoadjuvant)

전신 항암 요법의 발전으로 neoadjuvant therapy는 병기의 저하, 병의 발전을 안정화하거나 진전을 멈춤으로써 간절제를 시행할 수 있도록 하였다. Neoadjuvant therapy후 약 13%의 환자에서 절제가 가능하여 췌고 재발 없는 무병 생존 기간을 연장할 수 있었다(Adam R 2004). 과거 20년 동안 기준에 사용되는 항암제는 5FU와 leucovorin으로 3기 대장 및 직장암에서는 유용한 것으로 보고되어 왔으며 전체 5년 생존율도 51%에서 64%로 증가하였다(Gill S 2004).

최근들어 진행성 대장직장암에 있어서 oxaliplatin, irinotecan, 경구 flouoropyrimidine 및 단일

항체를 이용한 분자 표적 요법(molecular targeted therapy) 치료가 소개되고 있다. 4기대장 직장암에서 여러 무작위 연구에서 5FU-LV-oxaliplatin (FOLFOX) 주입술이 더 좋은 반응을 보였다. 일부 보고에서는 5FU-LV-irinotecan (FOLFIRI) 역시 FOLFOX와 비슷한 효능을 보여 4기암에서의 새로운 표준 항암 약제로 5FU와 LV과 병합한 oxaliplatin 또는 irinotecan이 사용되고 있다.

또한 경구 flouropyrimidine인 capecitabine과 oxaliplatin을 병합한(CAPOX) 경우에도 일부 환자에서 간전이 병변을 줄여 간절제를 가능하게 하였다는 보고도 있다.

표적 요법으로 사용되고 있는 단일 항체로는 vascular endothelial growth factor를 방해하는 Bevacizumab와 epidermal growth factor receptor를 막는 cetuximab가 있다. Bevacizumab를 FOLFIRI에 추가하였을 경우 정중 생존율의 증가를 가져왔으며 BOND 연구에서 cetuximab는 irinotecan 단독 사용시 반응이 없는 경우에도 irinotecan과 상호 보완적으로 작용한다고 알려졌다(Cunningham D 2004). 최근들어 FOLFOX 및 FOLFIRI 병합 tyrosine kinase inhibitor에 대한 임상 1상 및 2상 시험이 진행되고 있어 조만간에 임상에서 사용될 것으로 생각된다.

이상에서 살펴본 바와 같이 현재까지 보조 및 신보조 항암요법(adjutant and neoadjuvant chemotherapy)의 사용에 대한 표준화 된 것은 없다. 그러므로 이런 치료를 결정하는 것은 임상 위험 점수 같은 질환의 심각성, 환자의 수행 상태(performance status), 환자가 받기 원하는 적극성의 정도에 근거해서 결정해야 한다.

항암제를 투여한 경우 언제 수술을 할 것인가?

항암제를 사용하고 간절제를 언제할 것인가에 대한 의견의 일치는 없지만 신보조 암 요법이 계획된 경우라면 보통 원발병소의 증상에 따라 수술 시기를 결정한다. 여러 보고자들에 따르면(Scoggins CR 1999; Tebbutt NC 2003; Benoist S 2005; Stelzner S 2005) 원발 병소의 증상이 없고 낮은 합병증으로 계속해서 안전하게 항암제를 맞을 수 있으면 치료의 끝에 수술을 하는 것이 좋다고 하였다.

특히 단일 항체인 bevacizumab을 이용한 표적 요법을 시행한 경우에는 창상 치유 및 간재생에 부작용을 줄 수 있어 마지막 투여 후 적어도 8주는 기다려야 하는 것으로 알려져 있다(Ellis LM 2005).

보조항암요법은 대개 수술후 6-7주후에 시작되는 것이 보통이지만(Chau I 2006) 실제로는 조금 더 늦어 지는 경향이 있다. 보조 치료가 늦어지는 것이 환자의 생존율에 영향을 준다는 것에 대한 증거는 없다. 스웨덴에서 시행된 대장암 3기에서 8주 이전에 시행된 경우와 8주 이후에 시행된 경우 생존율의 차이는 없었지만 SAFFA 연구에서는 8주 이전에 보조 항암제가 투여된 경우에 더 나쁜 생존율을 보고하기도 하였다(Chau I 2005). 그러므로 수술 전 항암제 및 수술 후 보조 항암제 요법 역시 환자의 상태에 따라 결정하는 것이 좋을 듯 하

다.

Clinical Scoring Systems

대장 및 직장암에 의한 간전이를 병발한 환자를 계층화하기 위한 예후 인자를 만들어 내기 위해 많은 연구자들의 노력이 있었다. Cady 등은 전이 병변의 개수, 질병 무병 기간, CEA 치, 종양의 주변을 인자로 하는 점수 체계를 제안하였고(Cady B 1991) Iwatsuki은 전이 병변의 개수 및 크기, 전이의 간엽 분포를 이용하여 점수화하였다(Iwatsuki S 1999). Nordlinger 등은 전이 병변의 개수, 크기 무병 기간, CEA 치, 원발 병소의 병기, 연령, 절제면을 변수로 사용하였다(Nordlinger B 1996). Fong 등(Fong Y 1999)은 예후를 결정하는 독립변수로 7가지를 열거하였다. (1) extrahepatic disease, (2) positive surgical margin, (3) nodal metastases for primary cancer, (4) short disease-free interval (12개월이내), (5) tumor size greater than 5cm, (6) more than one liver metastases, and (7) CEA over 200ng/ml. 앞의 두 가지는 수술 전 예측하기가 어려우므로 나머지 5가지의 인자만을 가지고 임상 위험 점수 체계를 만들었다. 이 임상 점수 체계는 질병의 과급 정도를 반영하는 것으로 2개까지 양성인 경우에는 절제 후 좋은 예후를 보였으며 3, 4, 5개가 양성인 경우에는 보조요법을 시행하는 것을 고려해야 한다고 하였다.

Molecular Markers for Prognosis Prediction

예후를 예측하기 위한 분자 생물학적 표지자를 사용하는 시도는 두가지의 접근법이다. p53, Ki67, glucose transporter-1 protein (GLUT-1), or p27 와 같은 종양의 공격성(aggressiveness)과 종양의 과대사성 혹은 증식에 관여하는 표지자를 발견하기 위한 시도를 해왔다(Chen YT 1997). 최근에 human telomerase reverse transcriptase (hTERT)이 Ki67 및 다른 임상 예측인자보다 우수하다고 알려졌다(Domont J 2005). 전신 치료의 효과를 예측하기 위한 인자로 thymidylate synthase or vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 같은 분자생물학적 표지자를 이용하기도 한다(Banerjee D 2000; Gonen M 2003). 5-FU 같은 fluoropyrimidines을 사용한 경우에는 thymidylate synthase치는 연관성이 있으나 Camptothecin-11을 사용한 경우에는 연관성이 없는 것처럼 치료 방법의 선택에 따라 분자생물학적 표지자 역시 달라져야 한다(Park DJ 2003). 전이 병변에 따라 서로 다른 분자 생물학적 측면이 다른 것 또한 사실이다(Gorlick R 1998). 아직 환자 평가를 위한 표준이 되는 기준은 없지만 미래에는 몇몇의 분자생물학적 결정인자가 이 환자들에서 표준 임상 평가로 되는 날이 올 것이다.

결 론

대장 및 직장암 환자가 증가함에 따라 앞으로 간전이를 동반한 환자도 증가할 것으로 예상된다. 간절제는 환자의 생존율을 높일 수 유일한 방법으로 정밀한 영상 진단을 통하여 전이 병변에 대한 완전한 평가와 수술전 계획을 통하여 적극적인 절제가 되도록 노력해야 한다.

참 고 문 헌

1. Abdalla EK, B. C., Doherty D, et al. (2002). "Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization." *Arch Surg* 137: 675-680.
2. Abdalla EK, V. J., Ellis LM, et al. (2004). "Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases." *Ann Surg* 239: 818-825.
3. Abitabile P, H. U., Lange J, Maurer CA. (2007). "Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis." *Eur J Surg Oncol* 33: 67-71.
4. Adam R, D. V., Pascal G, et al. (2004). "Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival." *Ann Surg* 240: 644-657.
5. Adson MA, v. H. J., Adson MH, et al. (1984). "Resection of hepatic metastases from colorectal cancer." *Arch Surg* 119: 647-651.
6. Altendorf-Hofmann A, S. J. (2003). "A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma." *Surg Oncol Clin N Am* 12: 165-192.
7. Ambiru S, M. M., Ito H, et al. (1998). "Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma." *Cancer* 82: 274-278.
8. Banerjee D, G. R., Liefshitz A, et al. (2000). "Levels of E2F-1 expression are higher in lung metastasis of colon cancer as compared with hepatic metastasis and correlate with levels of thymidylate synthase." *Cancer Res* 60: 2365-2367.
9. Bekurts KTE, H. I. A., Thorban S, et al. (1997). "Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastasis." *Br J Surg* 84: 1081-1084.
10. Benoist S, P. K., Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. (2005). "Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases." *Br J Surg* 92: 1155-1160.
11. Benzoni E, C. A., Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, Zompicchiati A, Bresadola F, Uzzau A. (2007). "Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication." *Langenbecks Arch Surg*. 392: 45-54.
12. Bipat S, v. L. M., Comans EF, et al. (2005). "Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-metaanalysis." *Radiology* 237: 123-31.
13. Blokhuis TJ, v. d. S. M., van den Tol MP, and M. R. Comans EF, van der Sijp JRM. (2004). "Results of radio frequency ablation of primary and secondary liver tumors: long-term follow-up with computed tomography and positron emission tomography-18F-deoxyfluoroglucose scanning." *Scand J Gastroenterol*

Suppl: 93-97.

14. Cady B, J. R., Steele GD, et al. (1998). "Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome." *Ann Surg* 227: 566-571.
15. Cady B, S. M. (1991). "The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma." *Semin Oncol* 18: 399-406.
16. Capussotti L, V. L., Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R. (2007). "Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model." *Ann Surg Oncol* 14: 1143-1150.
17. Charnsangavej C, C. B., Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. (2006). "Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement." *Ann Surg Oncol* 13: 1261-1268.
18. Chau I, C. D. (2006). "Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how?" *Ann Oncol* 17: 1347-1359.
19. Chau I, N. A., Cunningham D et al. (2005). "A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer." *Ann Oncol* 16: 549-557.
20. Chen YT, H. M., Carney KJ, et al. (1997). "Prognostic Significance of Tumor Markers in Colorectal Cancer Patients: DNA Index, S-Phase Fraction, p53 Expression, and Ki-67 Index." *J Gastrointest Surg* 1: 266-273.
21. Choti MA, S. J., Tiburi MF, et al. (2002). "Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases." *Ann Surg* 235: 759-766.
22. Cunningham D, H. Y., Siena S, et al. (2004). "Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecanrefractory metastatic colorectal cancer." *N Engl J Med* 351: 337-345.
23. Curley, C. L. S. a. S. A. (2003). "Complication, local recurrence, and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies." *Surg Oncol Clin N Am* 12: 243-255.
24. del Frate C, B. M., Morteale KJ, et al. (2002). "Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations." *Radiology* 225: 766-772.
25. Domont J, P. T., Boige V, et al. (2005). "Catalytic subunit of human telomerase reverse transcriptase is an independent predictor of survival in patients undergoing curative resection of hepatic colorectal metastases: a multicenter analysis." *J Clin Oncol* 23: 3086-3093.
26. Ekberg H, T. K., Andersson R, et al. (1986). "Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries." *Br J Surg* 73: 727-731.
27. Elias D, D. B., Lasser P, et al. (1995). "Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe?" *Am J Surg* 169: 254-260.
28. Elias D, O. J. (2003). "Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases." *Surg Oncol Clin N Am* 12: 221-229.
29. Elias D, O. J., Bellon N, et al. (2003). "Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases." *Br J Surg* 90: 567-574.
30. Ellis LM, C. S., Grothey A. (2005). "Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab." *J Clin Oncol* 23: 4853-4855.
31. Fahy BN, J. W. (2006). "Evolving techniques in the treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, microwave coagulation, hepatic arterial chemotherapy, indications

- and contraindications for resection, role of transplantation, and timing of chemotherapy.” *Surg Clin North Am* 86: 1005-1022.
32. Fong Y, C. A., Fortner JG, et al. (1997). “Liver resection for colorectal metastases.” *J Clin Oncol* 15: 938-946.
 33. Fong Y, F. J., Sun RL, et al. (1999). “Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.” *Ann Surg* 230: 309-318.
 34. Francis DL, F. A., Visvikis D et al. (2003). “In vivo imaging of cellular proliferation in colorectal cancer using positron emission tomography.” *Gut* 52: 1602-1606.
 35. Fujita S, A. T., Moriya Y. (2000). “Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer.” *Jpn J Clin Oncol* 30: 7-11.
 36. Gibbs JF, W. T., Rodriguez-Bigas MA, et al. (1998). “Intraoperative determinants of unresectability for patients with colorectal hepatic metastasis.” *Cancer* 82: 1244-1249.
 37. Gill S, L. C., Sargent DJ, et al. (2004). “Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much?” *J Clin Oncol* 22: 1797-1806.
 38. Gonen M, H. A., Zervoudakis A, et al. (2003). “Thymidylate synthase expression in hepatic tumors is a predictor of survival and progression in patients with resectable metastatic colorectal cancer.” *J Clin Oncol* 21: 406-412.
 39. Gorlick R, M. R., Danenberg KD, et al. (1998). “Higher levels of thymidylate synthase gene expression are observed in pulmonary as compared with hepatic metastases of colorectal adenocarcinoma.” *J Clin Oncol* 16: 1465-1469.
 40. Gough DB, D. J., Trastek VA, Nagorney DM. (1994). “Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer.” *Br J Surg* 81: 94-96.
 41. <http://kosis.nso.go.kr/cgi-bin/sws-999.cgi>.
 42. <http://www.mohw.go.kr>.
 43. <http://www.nhic.or.kr>.
 44. Huebner RH, P. K., Shepherd JE, et al. (2000). “A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer.” *J Nucl Med* 41: 1177-1189.
 45. Iwatsuki S, D. I., Madariaga JR, et al. (1999). “Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system.” *J Am Coll Surg* 189: 291-299.
 46. Jaeck D, N. H., Bachellier P, et al. (2002). “Significance of hepatic lymph node involvement in patients with colorectal liver metastasis: a prospective study.” *Ann Surg Oncol* 9: 430-438.
 47. Jamison RL, D. J., Nagorney DM, et al. (1997). “Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients.” *Arch Surg* 132: :505-10.
 48. Jenkins LT, M. K., Bines SD, et al. (1997). “Hepatic resection for metastatic colorectal cancer.” *Am Surg* 63: 605-610.
 49. Jones OM, R. M., John TG, et al. (2005). “Biopsy of respectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection.” *Br J Surg* 92: 1165-1168.
 50. Kamel IR, C. M., Horton KM, et al. (2003). “Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization.” *Radiology* 227: 752-757.
 51. Kim MJ, K. J., Chung JJ, et al. (2003). “Focal hepatic lesions: detection and characterization with combination gadolinium and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging.” *Radiology* 228:

- 719-726.
52. Kinkel K, L. Y., Both M, et al. (2002). "Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis." *Radiology* 224: 748-756.
 53. Kokudo N, M. Y., Sugai S, et al. (2002). "Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection." *Arch Surg* 137: 833-840.
 54. Kokudo N, S. T., Seki M, et al. (1999). "Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastasis from colorectal cancer." *Dis Colon Rectum* 42: 1285-1291.
 55. Laurent C, S. C., Rullier E, et al. (2004). "Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis." *J Am Coll Surg* 198: 884-91.
 56. Lewis MA, M. R. (2006). "The treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma." *Amer Surg* 72: 466-473.
 57. Martin RCG, P. P., Fong Y, et al. (2003). "Simultaneous Liver and Colorectal Resections are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastasis." *J Am Coll Surg* 197: 233-241.
 58. Minagawa M, M. M., Torzilli G, et al. (2000). "Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastasis from colorectal cancer. Long term results." *Ann Surg* 231: 487-499.
 59. Minagawa M, Y. J., Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. (2006). "Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis." *Arch Surg* 141: 1006-1012.
 60. Murata S, M. Y., Akasu T, et al. : (1998). "Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma." *Cancer* 83: 1086-1093.
 61. Nagakura S, S. Y., Yokoyama N, et al. (2003). "Major hepatic resection reduces the probability of intrahepatic recurrences following resection of colorectal carcinoma liver metastases." *Hepatogastroenterology* 50: 779-783.
 62. Nakamura S, Y. Y., Suzuki S, et al. (1992). "Results of extensive surgery for liver metastasis in colorectal carcinoma." *Br J Surg* 79: 35-38.
 63. Nordlinger B, G. M., Vaillant JC, et al. (1996). "Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie." *Cancer* 77: 1254-1262.
 64. Nordlinger B, Q. M., Parc R, et al. (1987). "Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients." *Ann Surg* 205: 256-263.
 65. Ohlsson B, S. U., Tranberg KG. (1998). "Resection of colorectal liver metastasis: 25-year experience." *World J Surg.* 22: 268-277.
 66. Park DJ, S. J., Lenz HJ. (2003). "Tailoring chemotherapy in advanced colorectal cancer." *Curr Opin Pharmacol* 3: 378-385.
 67. Pawlik TM, S. C., Zorzi D, et al. (2005). "Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases." *Ann Surg* 241: 715-724.
 68. Regnard JF, G. D., Spaggiari L, et al. (1998). "Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers." *Ann Thorac Surg* 66: 214-218.
 69. Rodgers MS, C. R., Desai S, et al. (2003). "Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver

- metastases.” *Dis Colon Rectum* 46: 454-458.
70. Ruers TJ, L. B., Neeleman N, et al. (2002). “Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study.” *J Clin Oncol* 20: 385-395.
 71. Scheele J, A.-H. A. (1999). “Resection of colorectal liver metastases.” *Langenbecks Arch Surg* 384: 313-327.
 72. Schlag P, H. P., Herfarth C. (1990). “Resection of liver metastases in colorectal cancer-competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases.” *Eur J Surg Oncol* 16: 360-365.
 73. Schussler-Fiorenza CM, M. D., Niederhuber J, et al. (2004). “Clinical risk score correlates with yield of PET scan in patients with colorectal hepatic metastases.” *J Gastrointest Surg* 8: 150-157.
 74. Schwartz L, B. L., Brown K, Covey A, Tuorto S, Mazumdar M, Riedel E, Jarnagin W, Getrajdman G, Fong Y. (2006). “Prospective, blinded comparison of helical CT and CT arterial portography in the assessment of hepatic metastasis from colorectal carcinoma.” *World J Surg*. 30: 1892-1899.
 75. Scoggins CR, M. I., Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. (1999). “Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease.” *Ann Surg Oncol* 6: 651-657.
 76. Selzner M, H. T., Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. ; (2004). “Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver?” *Ann Surg* 240 1027-1034.
 77. Shirabe K, T. K., Gion T, et al. (1997). “Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin.” *Br J Surg* 84: 1077-1080.
 78. Shoup M, G. M., D’Angelica M, et al. (2003). “Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection.” *J Gastrointest Surg* 7: 325-330.
 79. Stadler J, H. A., Adolf J. I (1991). “Intraoperative ultrasonographic detection of occult liver metastases in colorectal cancer.” *Surg Endosc* 5: 36-40.
 80. Stelzner S, H. G., Koch R, Ludwig K. (2005). “Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis.” *J Surg Oncol* 89: 211-217.
 81. Strasberg SM, D. F., Siegel BA, et al. (2001). “Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study.” *Ann Surg* 233: 292-299.
 82. Tebbutt NC, N. A., Cunningham D, et al. (2003). “Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases.” *Gut* 52: 568-573.
 83. Thaler K, K. S., Khajanchee Y, et al. (2005). “The evolving role of staging laparoscopy in the treatment of colorectal hepatic metastasis.” *Arch Surg* 140: 727-734.
 84. Vauthey JN, P. T., Abdalla EK, et al. (2004). “Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified?” *Ann Surg* 239: 722-732.
 85. Vogel WV, W. B., Corstens FH, Ruers TJ, Oyen WJ. (2005). “Colorectal cancer: the role of PET/CT in recurrence.” *Cancer Imaging*. 23: S143-149.
 86. Ward J, G. J., Wilson D, et al. (2003). “Colorectal hepatic metastases: detection with SPIO-enhanced breath-hold MR imaging-comparison of optimized sequences.” *Radiology* 228: 709-718.
 87. Wiering B, K. P., Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. (2005). “The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron

- emission tomography in the management of colorectal liver metastases.” *Cancer* 104: 2658-2670.
88. Yan DB, C. P., Morris DL. (2003). “Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma: how many are too many?” *Cancer* (98): 320-330.