

간암의 조기 진단 및 치료

고려의대 진단방사선과

김 윤 환

Early Dianosis and Treatment for Hepatoma

Yoon Whan Kim, M.D., Ph.D.

Department of Diagnostic Radiology, Korea University, College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

간세포암(hepatocellular carcinoma, 이하 간암으로 약칭)을 조기 진단하기 위하여 초음파검사(ultrasonography, US)를 시행하고, 초음파검사에서 의심되는 부위가 있거나, 종괴는 보이지 않으나 임상적으로 간암이 의심되는 환자는 전산화 단층촬영(computed tomography, CT), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 및 혈관조영술(angiography) 등을 시행한다. 이상의 검사 방법들은 진단방사선과 영역에서 흔히 실시하고 있으며, 특히 초음파 검사는 대부분의 환자에게 이용되며, 의사의 청진기의 역할을 하는 가장 기본적인 검사로, 검사를 받는 환자 에게도 부담이 없고, 또한 간 이외의 다른 장기나 부위를 관찰함으로써 동시에 많은 정보를 얻어낼 수 있는 검사법이다.

우리나라 성인중 B형 간염 바이러스의 보균자가 약 10%이며, 이로 인하여 만성 간염이나 간경변 및 간암으로 이행되어, 우리나라는 간암의 호발 지역으로, 국민 보건향상을 위한 국가적 차원에서의 조기 진단 방안이 강구되지 않으면 안되게 되었다.

간암을 조기에 진단한다는 것은 간암을 조기

에 치료하여 좋은 치료 성과를 거둘 수 있다는 것이고, 또한 환자의 예후에 지대한 영향을 초래한다는 것이다.

간암은 두가지 기전으로 발생한다고 알려져 있다. 첫째는 간경변증에서 재생 결절중 일부가 과다하게 증식하여 큰 결절을 형성하고 이 큰 결절을 선종성증식(adenomatous hyperplasia, AH)이라 하며, 이 선종성 증식의 일부에서 고분화된 간세포암이 발생한다는 기전이며, 이때 간세포암의 발생과 더불어 동맥성 혈관이 생성(angiogenesis)되며 이것을 조기 간세포암(early hepatocellular carcinoma)으로 정의하고 있다. 둘째는 선종성 증식과 관계없이 직접 고분화된 간세포암이 발생된다(de novo carcinogenesis)는 기전이다.

간암의 조기 발견을 위한 각종 영상 검사 방법은 그 원리에 따라 진단적 특성이 다르며, 따라서 간암의 존재 및 감별진단에 차이가 있다. 간암의 조직학적 특성에 따른 검사법들의 민감도(sensitivity), 특이도(specificity) 및 정확도(accuracy)등도 또한 다양하므로 간암의 조기 진단 방안을 마련하기 위해서는 우선 각종 영상적 방법의 특성을 이해하고, 아울러 현재 시행되는 여러 치료법을 소개하고, 간암 치료에서 각 치료법의 역할을 알아보고자 한다.

영상 진단법의 특성

현재 문헌상 알려진 크기가 3cm 이하인 소간암에 대한 각종 검사 방법의 민감도는 초음파 검사가 55-84%, CT영상이 46-84%, 혈관조영술이 61-81%, 간동맥조영 CT가 82%, 문맥조영 CT가 86-91%, iodized-oil CT가 71-96%, 초음파 혈관조영술이 86% 및 수술중 초음파 검사가 94-96%로 보고되었다. 초음파, CT와 MRI의 민감도는 병변의 크기, 수와 그리고 영상 기술에 따라 다르다. 혈청검사상 높은 AFP와 hepatitis-B surface Ag(+)인 고위험군의 일본인을 대상으로 시행한 초음파검사상 간암진단의 민감도는 높게 평가되었으나 1992년 Pittsburg 대학에서 말기 간경변 환자에서 악성종양을 초음파로 찾고 간이식 후 환자로 부터 얻은 specimen과 비교한 결과 초음파검사의 민감도는 45%로 낮았고 특이도는 98%로 높았다고 보고하였다.

초음파검사에서 기존의 간경변증의 소견을 보이면서 모자이크 유형(mosaic pattern), 종양주변 저에코 달무리(peripheral hypoechoic rim), 후방에코 증강(posterior wall enhancement) 및 외측그림자(lateral shadow) 등의 몇가지 특정적 소견을 보이면 간암으로 확진할 수 있다.

그러나 이 초음파검사법은 검사자의 능력에 따라 간암 발견율의 차이가 나며, 간암의 크기가 1.5cm이하인 소결절이거나 그보다 큰 간암의 경우라도 간의 위치에 따라 검사상 쉽게 발견이 안되는 맹점도 있다. 검사받는 대부분 환자의 간실질에 강건병이 존재하므로 수많은 재생 결절중 간암을 찾는다는 것이 그리 쉽지 아니며, 미만성(diffuse type) 간암인 경우나 간암의 주변이 명확하지 않을때도 또한 찾아내기 어렵다. 대개의 간암환자가 간경변 상태이기 때문에 간의 크기가 작아 복수가 있으면 공기로 차 있는 대장이 횡경막하 전방 공간으로 이동되어 초음파 검사의 음창(acoustic window)이 제한되므로 간전체를 자세히 살펴볼 수 없는 경우도 자주 임상에서 나타난다.

유 등의 보고에 의하면 101예의 5cm이하의

소간세포암군에서 초음파 검사상 간실질보다 고에코 38%, 저에코 39%, 등에코 15% 및 혼합에코로 보인 예가 9%이었으며, 3cm 이하인 경우는 저에코 유형이 54%, 후방에코증강이 46%로 보였고, 이보다 큰 3-5cm 크기군에서는 고에코로 보인예가 51%, 모자이크 양상이 51% 및 외측그림자 40%로 크기에 따른 초음파 양상이 다른 경향을 보였다.

그러나 종양주변 달무리, 모자이크 양상 및 외측그림자와 같은 특징적 징후가 보이지 않으면 다른 양성 및 악성종괴와의 감별이 어려우며 또한 등에코의 예는 저에코의 종양주변 달무리나 외측 그림자가 없으면 초음파검사로 발견하기가 용이하지 않다.

전산화 단층촬영(CT)은 1) 조영제를 사용하지 않은 단순 CT, 2) 조영제를 주입한 후 얻는 단순 조영증강 CT, 3) 최근 사용되고 있는 나선 CT로 정맥내 다량의 조영제를 주입하면서 얻는 동맥기, 문맥기와 평형기등의 Multi-phase CT, 4) 간동맥화학색전술시 주입되는 iodized-oil (Lipiodol)이 간암에 축적된 상태를 검사하는 Lipiodol CT와 5) 최근에는 간동맥 및 문맥으로부터 이중으로 혈액 공급을 받는 간조직의 혈관을 선택적으로 조영할 수 있는 간동맥조영 CT(CT during hepatic arteriography : CTHA) 및 문맥조영 CT(CT during arterial portography : CTAP) 등 다양한 방법을 사용하고 있다. 최근 나선 CT의 등장으로 영상 하나당 1초이하의 간격으로 연속적으로 간전체의 영상을 얻을 수 있게 되었다.

따라서 간종괴를 검출하는데 기존의 단순 CT나 단순 조영 CT뿐 아니라 다량의 조영제를 일시에 정맥내로 주사한 후 간동맥기와 문맥기 등 여러시기의 CT를 얻어 종래의 기존 CT 방법보다 더 많은 소간암을 찾아낼 수 있다.

그러나 이러한 CT 방법도 정맥혈관을 통해 주입한 조영제가 심장을 거쳐 복부 대동맥의 모든 대분지들을 통해 일시에 전달됨으로 간동맥기 및 문맥기 모두 어느정도 서로 혼합되어 간실질에 반영된 CT 영상을 얻게되므로 실제 간암의 수보다 적게보이거나 보이더라도 주위 간실질과의 구

분이 잘 안되므로 동맥혈관 분포가 적거나 간암의 크기가 1.5cm 이하의 작은 병변의 존재를 진단하기 어렵다.

저자는 1993년 3월부터 나선 CT를 이용한 새로운 방법으로 시작한 간동맥조영 및 문맥조영 CT 영상으로써 종전 간암을 찾아냈던 어느 방법보다도 월등히 많은 소간암의 존재진단이 가능하게 되었다. 그 기전을 살펴보면 정상 간조직은 주로 문맥으로부터 혈액 공급을 받고, 간세포암이나 전이암 등의 간종괴는 주로 간동맥으로부터 혈액공급을 받고 있으므로, 정상 간조직을 공급하는 문맥내에 선택적으로 조영제를 주입하여 간동맥으로부터 혈액공급을 받는 간종괴는 조영결손으로 문맥조영 CT 영상에서 나타나게 함으로써 병변을 쉽게 발견할 수 있도록 한 것이다. 간동맥조영 CT는 간종양의 대부분이 간동맥으로부터 혈류를 공급 받음으로 종괴의 혈관성을 주로 반영시키기 위해 간동맥에 도관을 위치한 상태로 조영제를 주입하면서 간동맥조영 CT 영상을 만든다.

이와 같은 영상은 간동맥 및 문맥으로부터 이중으로 혈액공급을 받는 간조직의 혈관을 선택적으로 조영할 수 있는 혈관조영술의 장점, 그리고 병변과 정상 조직간의 대조도가 좋아 병변의 발견이 용이하고 병변과 주위 구조와의 관계를 쉽게 알 수 있다는 CT의 장점을 혼합한 것이다.

그러나 이와같은 검사방법은 간암환자에서 수술 여부를 결정하거나 간동맥색전술을 하기전 전반적인 간암의 분포와 혈관생성 정도 등을 파악하기 위한 혈관조영술 도중에 시행하여야 하는 제한점이 있다.

자기공명영상은 여러 pulse sequence로 서로 다른 영상을 얻을 수 있으며, 최신 MR기기는 나선 CT와 같이 조영제를 주면서 시행하는 역동적 검사(dynamic study)가 가능하므로 조기 소간암의 발견이 훨씬 용이하다.

그러나 임상적으로 MRI의 이용은 몇가지 이유로 이용이 제한되고 있다. 첫째로 다른 검사에 비해 검사료가 비싸고 비교적 CT에서 존재 진단이 잘되므로 MRI의 이용은 대개 혈관종과 같은

양성 간종양이 있을 때나 임신부와 같은 X-선 CT를 이용할 수 없을 때나 조영제의 부작용이 있는 경우등에서 선별 검사로 이용이 되고 가끔 간암을 의심할 때 선종성증식(adenomatous hyperplasia)과의 감별진단을 위하여 한정적으로 이용되고 있다.

따라서 간암을 조기 진단하고자 할 때는 먼저 초음파 검사를 하여야 하며, 이 검사는 전처치가 필요하지 않으며, 타검사에 비해 저렴한 가격으로 간암을 조기 발견하는데 크게 기여할 수 있다.

그러나 B형 및 C형 간염 바이러스 보균자중 간경변이 있는 고위험군에서는 정기적인 초음파 검사와 더불어 CT를 반드시 1년에 한 번 이상 시행하도록 권장해야 하며, 따라서 진단율에 있어 CT에 비해 상대적으로 낮은 초음파검사의 민감도를 극복할 수 있다고 사료된다.

간암의 치료

간암의 치료는 간부분절제술, 간이식, 에탄올 주입술, 간동맥화학색전술, 생물학적 치료 및 방사선 치료등이 있다. 그중에서 가장 확실한 방법은 수술이나, 실제로 간암 발견시에 수술로 치료되는 경우는 5-10%미만에서만 이루어진다. 그 중에서도 수 개의 간암이 존재할 경우 일부만 제거하는 경우가 있고, 그 나머지는 다른 치료 방법을 선택하는 경우가 있다. 최근 수술방법의 발달로 과거에 비해 수술후 합병증이나, 수술로 인해 사망으로까지 이어지는 경우는 드물지만 수술적 치료방법에서의 사망률은 아직 잔존하고 있다.

간암환자의 치료법으로 가장 흔히 시술되는 방법은 간동맥화학색전술(transarterial chemoembolization)로 환자의 대부분이 현재 이 방법으로 치료하고 있다. 간동맥화학색전술의 치료 원리는 대부분의 간암이 주로 간동맥으로부터 혈류를 받고 있기 때문에 혈관조영술로 간암을 공급하는 영양동맥을 확인한다. 먼저 도관(catheter)을 통해 항암제와 더불어 리피오들을 섞어 주입하고 이차적으로 간동맥분지를 Gelfoam 입자

로 색전시키는 간동맥조영술을 사용한다. 이 방법은 간암의 갯수나 분포 등에 따라 또는 환자의 전신 상태에 따라 반복 치료를 하는데 그 이유로 우선 간암의 수가 2개 이상이거나 크기가 클 경우에 한 번에 전 간동맥 혈관을 막을 수 없고, 또한 과도한 간동맥색전은 간기능의 급격한 저하를 초래하여 위험할 수도 있기 때문이다. 간암환자의 70-90%에서 간경변을 동반하고 있기 때문에 간기능의 보전이 또한 절실하므로 가능한한 간동맥색전 부위를 최소화하여야 하는 것이 원칙이다.

최근에 시행되고 있는 치료방법으로 3cm 이하의 소간암이 3개 이하로 존재할 때에는 무수에탄올을 초음파 유도하에 가는 바늘을 통해 간암내로 주입하여 간암을 경화시키는 경피적 에탄올 주입술(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT)이 있다. 이 방법은 수술적 방법과 비슷하거나 더 나은 결과를 보임으로써 최근 소간암 치료의 중요한 방법으로 자리잡고 있다. 또한 경피적 미세파응고술(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)은 2cm 이하의 소간암의 치료에 효과적인 것으로 보고되고 있어 앞으로의 좋은 결과가 기대되고 있다.

그러나 간암은 간내의 분포상태, 갯수, 혈관의 침범여부에 따라 치료방법이 고려되어야 하며, 또한 간기능의 상태 또한 중요한 치료방침의 결정요소에 해당한다. 또한 최근에는 여러 치료 방법을 동원하여 그때의 상황에 따라 다른 치료법을 선택하는 것이 환자에게 도움을 준다. 그 예로 수술로 첫 치료를 시행한후 재발된 경우 간암의 크기가 작고 간 표면 가까이 존재할 때에는 재수술이 가능한 경우가 많으나 재발된 간암의 크거나 수술로 절제할 부위가 큰 경우에는 간동맥색전술로 치료하는 것이 유리하다. 이상과 같이 간암은 어느 한 방법이 최선이 아니므로 적절한 시기에 적절한 치료방법의 선택이 환자의 치료에 중요하므로 중재적 시술인 간동맥색전술이나 경피적 에탄올 주입술 또는 경피적 미세파응고술 등을 시술하는 방사선과 의사나 수술을 하는 외과의사 및 환

자의 전반적인 상태를 파악할 수 있는 내과의사의 지혜를 모으는 일이 중요하다. 또한 간암은 대부분의 경우 간경변이 계속 진행하고 있고, B형 또는 C형 간염 바이러스항원을 지니고 있으므로 처음 발생시와 조금도 변함이 없기 때문에 간암의 재발은 필연적이다. 간암이 처음 발견되어 그 병소를 여러 방법으로 치료하더라도 일정한 간격을 두고 영상 검사를 통해 세심한 환자의 추적 관찰이 중요하다. 현재로서는 간암의 재발을 막을 수 있는 방법은 없으므로 무엇보다도 환자와 의사간의 신뢰감 구축과 끊임없는 노력이 필요하다.

References

1. 김윤환, 정규병, 서원혁 : *Combined spiral CT during hepatic arteriography and arterial portography; Significance of Detection in hepatocellular carcinoma.* 대한방사선의학회 1996년 4월 26일 춘계학회 초록집
2. 유인규, 최병인, 이선규, 김주완 : *소간세포암의 초음파 특성 : 크기에 따른 특성과 변화.* 대한 초음파학회지 12:1-8:1993
3. 신해림 : *우리나라 간암의 역학적 특징.* 한국역학회지 17(1):7-14:1995
4. Yun Hwan Kim. *Solid : Liver Tumor : Spiral Computed Tomography During Angiography in Hepatocellular Carcinoma.* Computed Tomography State of the Art and Future Application. Springer Chapter 13,108-115:1996
5. Oi H. Murakami T, Kim T, Matsushita M, Kishimoto H, Nakamura H. : *Dynamic MR : Imaging and Early-Phase Helical CT for Detecting Small Intrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma.* AJR 166:369-374:1996
6. Karl RC, Morse SS, Halpert RD, Clark RA: *Preoperative evaluation of patients for liver resection : appropriate CT imaging.* Ann Surg 217:226-232:1993
7. Matsui O, Takashima T, Kadoya M, et al. : *Dynamic computed tomography during arterial*

- portography : the most sensitive examination for small hepatocellular carcinomas. J. Comput Assist Tomogr 9:19-24:1985*
8. Heiken JP, Weyman PJ, Lee JKT, et al. : *Detection of focal hepatic masses : prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging Radiology 175:47-51:1990*
 9. Merine D : Takayasu K, Wakao F : *Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of CT during arterial portography with CT after intraarterial injection of iodized oil. Radiology 175:707-710:1990*
 10. Utsunomiya T, Matsumata T, Adachi E, Honda H, Sugimachi K. : *Limitations of current preoperative liver imaging techniques for intrahepatic metastatic nodules of the hepatocellular carcinoma. Hepatology 16:694-701:1992*
 11. Soyer P, Bluemke DA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK : *Primary malignant neoplasms of the liver : detection with helical CT during arterial portography. Radiology 102:389-392:1994*
 12. Choi BI, Takayasu K, Han MC. : *Small hepatocellular carcinoma and associated nodular lesions of the liver: pathology, pathogenesis, and imaging findings AJR 160:1177-1187:1993*
 13. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al. : *The diagnosis of small hepatocellular carcinomas: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. AJR 155:49-54:1990*
 14. Heiken JP, Brink JA, Vannuer MW. : *Spiral (helical) CT. Radiology 189:647-656:1993*
 15. Zeman RK, Fox SH, Silverman PM, et al. : *Helical(spiral) CT of the abdomen. AJR 160:719-725:1993*
 16. Urban BA, Fishman Ek, Kuhlma JE, Kawachima A, Hennessey JG, Siegelman SS. : *Detection of focal hepatic lesions with spiral CT: comparison of 4 - and 8-mm interscan spacing. AJR 160:783-785:1993*
 17. Chezmar JL, Bernardino ME, Kaufman SH, Nelson RC. : *Combined CT arterial portography and CT hepatic angiography for evaluation of the hepatic resection candidate. Work in progress. Radiology 189:407-410:1993*
 18. Ohta G, Nakanuma Y. : *Comparative study of three nodular lesions in cirrhosis: adenomatoid hyperplasia, adenomatoid hyperplasia with intermediate lesions and small hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds, Neoplasms of the liver. Tokyo: Springer-Verlag, 177-188:1987*
 19. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al. : *Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver: differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. Radiology 173:123-126:1989*
 20. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al. : *Benign and malignant nodules in cirrhotic livers : disinction based on blood supply. Radiology 178:493-497:1991*
 21. Matusi O, Takashima T, Kadoya M, et al. : *Staining in the liver surrounding gallbladder fossa on hepatic arteriography caused by increased cystic venous drainage. Gastrointestinal Radiol 12:307-312:1987*
 22. Choi BI, Cho JM, Han JK, Kim SH, Han M. : *Spiral CT for the detection of hepatocellular carcinoma: relative value of two-phase scanning. presented(1383) at the meeting of RSNA, 1994*
 23. Kudo M, Hirasa M, Takakuwa H, et al. : *Angiography of small hepatocellular carcinoma : analysis of 105 resected tumors. AJR 147:525-529:1986*
 24. Choi BI, Park JH, Kim BH, et al. : *Small hepatocellular carcinoma : detection with sonography, computed tomography(CT), angiography and lipiodol-CT. Br J. Radiol. 62:897-901:1989*
 25. Kudo M, Tomita S, Tochio H, et al. : *Small hepatocellular carcinoma: diagnosis with US*

- angiography with intraarterial CO₂ microbubbles. Radiology 182:155-160;1992*
26. Choi BI, Han JK, Song IS, et al. : *Intraoperative sonography of hepatocellular carcinoma: detection of lesions and validity in surgical resection. Gastrointest Radiol 16:329-333;1991*
27. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al. : *The diagnosis of small hepatocellular carcinomas : efficacy of various imaging procedures in 100 patients. AJR 155:49-54;1990*
28. Matsui O, Kameyama T, Yoshikawa J, et al. : *Angiographic diagnosis of hepatocellular carcinoma including CT arteriography and CT arterial portography(in Japanese) J. Med. Imaging 8:1289-1300;1988*
29. Hayashi N, Yamamoto K, tamaki N, et al. : *Metastatic nodules of hepatocellular carcinoma: detection with angiography, CT and US. Radiology 165:61-63;1987*
30. 이혁상 : *간암의 외과적 치료. 대한의학 협회지. 35:43-48;1992*
31. Yamada R, Kishi K, Sonomura T, et al. : *Transcatheter arterial embolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 13:135-139;1990*
32. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. : *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer 56:918-928;1985*
33. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, et al. : *Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinom: analysis of 77 patients. AJR 155:1221-1226;1990*
-