

소아의 원발성 간종양 치료로써 간이식 평가

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실

이석원 · 신현백 · 문석배 · 서정민 · 이석구

Liver Transplantation for Primary Hepatic Tumors in Children

Seok-Won Lee, M.D., Hyun-Baek Shin, M.D., Suk-Bae Moon, M.D., Jeong-Meen Seo, M.D. and Suk-Koo Lee, M.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Primary liver tumors account for less than 2% of pediatric malignancies, and the best treatment is complete surgical excision. The aim of this study was to review the results of liver transplantation (LT) for primary hepatomas in children.

Methods: The medical records of patients who underwent LT for unresectable primary hepatoma between May 1996 and December 2009 were reviewed retrospectively.

Results: Seven of 130 patients (5.3%, M:F=4:3) underwent LT for unresectable hepatoma. The median age at transplantation was 9 years (range, 6 months-14 years). Two patients were transplanted for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma (HCC), 2 for hepatoblastoma, 1 for hemangioendothelioma, 1 for angiosarcoma, and 1 for intrahepatic cholangiocarcinoma after a Kasai operation for biliary atresia. There was no post-LT treatment except in patients with HCC who were taking immunoglobulin prophylaxis against hepatitis B. Four patients (2 HCC, 1 hepatoblastoma, 1 hemangioendothelioma) are now alive and well after 7.8, 7.2, 7.7, 6.3 years of follow-up, respectively. Three patients died after transplantation; 1 for the recurrent cholangiocarcinoma in the transplanted liver 1 year after the transplantation and 1 who underwent LT for the recurrent hepatoblastoma for the primary non-function 10 days after the transplantation. One patient died of metastatic angiosarcoma (bone) 2.5 years after LT.

Conclusions: LT can be tried for unresectable primary hepatoma in children and, although limited, the outcome was successful in patients with HCC, hepatoblastoma, or hemangioendothelioma. Careful patient selection, based on the pre-transplant histological diagnosis, seems to be related to better outcome.

Key Words: Liver transplantation, Children, Hepatic tumor

중심 단어: 간이식, 소아, 간종양

서 론

소아에서의 간종양은 전체 소아종양 중 2%를 차지하며 그들 중 대부분이 간모세포종과 간세포종이다(1,2). 소아 간종양에 대한 치료로는 외과적 완전절제만이 완치를 기대할 수 있으며, 지난 수십 년간 항암치료의 발달, 간절제 기술의 발달로 완전절제율이 높아져 치료성적도

많은 향상을 보이고 있다(3). 하지만 이런 발전에도 불구하고 여전히 외과적 절제가 불가능한 사례들이 있다. 이런 절제 불가능한 간종양에 대해, 성인에서 간이식술이 처음 시도되었고 양호한 결과들이 보고되고 있으며(4), 이를 응용하여 소아 간종양에서도 간이식술을 시도해 성공적인 치료사례들이 보고되고 있다(5). 하지만 성인과 달리 소아에서는 적은 숫자로 인해 간이식 치료계획에 대한 합의가 이루어지지 않고 있다. 본 연구에서는 본원에서 절제 불가능한 소아 간종양에 대해 시행한 간이식술 경험에 대해 고찰해 보고자 한다.

대상 및 방법

1996년 5월부터 2009년 12월까지 18세 미만에서 시행

책임저자 : 이석구, 서울시 강남구 일원동 50번지
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실, 135-710
Tel: 02-3410-0926, Fax: 02-3410-0040
E-mail: sukkoo.lee@samsung.com

접수일 : 2010년 10월 8일, 심사일 : 2010년 10월 13일
게재승인일 : 2010년 12월 2일

한 소아 간이식 중 절제 불가능한 간종양에 대한 치료를 목적으로 시행한 경우를 대상으로 의무기록 검토를 통한 후향적 분석을 시도하였다. 의무기록을 통해 성별, 이식 시 나이, 이식 전, 후 진단명, 이식 전 간기능, 이식형태, 이식 전, 후 치료, 추적관찰기간, 마지막 추적 당시의 상태, 사망원인을 분석하였다.

결 과

전체 소아 간이식 환자 130명 중 절제가 불가능한 간종양으로 간이식을 받은 환자는 7명(5.3%, 남:여=4:3)이었다. 이식 시의 정중 연령은 9세(6개월~14세)였다. 이식 후 간종양의 진단은 B형 간염과 관련된 다발성 간세포암(n=2), 다발성 간모세포종(n=2), 다발성 2형 혈관내피종(n=1), 간 전체를 차지하는 혈관육종(n=1), 담도폐쇄증에서 카사이 수술 후 발생한 간 내 담관암(n=1)이었다. 모든 환자에서 수술 전 진단과 전이여부를 확인하기 위해 복부 computed tomography (CT), 흉부 CT, 골 스캔을 시행하였으며 모든 경우에서 간 이외의 전이는 없었다. 두 경우를 제외하고 진단을 위해 조직생검을 시행하였으며 수술 전 2형 혈관내피종 소견을 보였던 2예는 절개생검을, 나머지 3예는 경피적 조직생검을 시행하였다. 다발성 간모세포종 환자 중 1명은 수술 전 경피적 조직검사에서 간세포암으로 진단되어 이식을 시도하였으나 이식 후 간모세포종으로 진단되었고 (Case No.3, Fig. 1) 수술 전 및 후의 병기는 International Society of Pediatric Oncology (SIOPEL) 분류로 3기에 해당

하였다. 또 다른 다발성 간모세포종 환자는 이전에 우측간에 발생한 간모세포종으로 우간절제술과 항암화학요법을 받았으나 다시 간 내에 다발성으로 재발하여 이식을 시도하였다. 이식 후 다발성 혈관내피종 및 혈관육종(Case No.6, Fig. 2)으로 진단된 환자는 이식 전 절개생검에서는 2형 혈 내피종으로 진단되었었다. 조직검사를 시행하지 않은 2예의 경우 중 간세포암 1예는 magnetic resonance imaging (MRI) 추가검사 후 영상의학적 소견만으로 진단하여 Union International Contra Cancrum (UICC) 분류로 이식 전 2기였으며 이식 후에도 2기로 확인되었고, 간 내 담관암 환자는 담도폐쇄증으로 카사이 수술을 받고 추적관찰 중 영 의학적 소견으로 간세포암이 의심되어 조직검사 없이 이식을 시행하였으나 이식 후 간 내 담관암(Case No.7, Fig. 3)으로 진단되었고 UICC 분류로 임파선 전이소견으로 3기에 해당하였다. 간세포암 1예에서 시행된 것을 제외한 나머지 6명은 모두 생체간이식이었다. 이식 후 면역억제제는 수술 당일 스테로이드를 20 mg/kg로 시작하여 감량해 나갔으며 수술 후 1일부터 FK 506을 0.075 mg/kg로 하루 2번 경구 투여하여 혈중농도를 유지하였다. 혈관육종환자는 이식 1달 후 재발로 인해 ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE) 요법을 4주 간격으로 6차례 항암화학요법을 시행하였으며, 나머지 환자는 이식 후 종양에 대한 항암화학요법은 시행하지 않았다. 간세포암으로 이식받은 두 환자는 이식 후 계속 B형 간염 재발방지를 위해 면역글로블린 및 간염예방접종을 시행하고 있고 혈중 B형 간염바이러스 항원 음성을 유지하고 있다. 모든 환자에서 3개월마다 초음



Fig. 1. Abdominal CT scan of a child with multiple hepatoblastoma.

Abbreviation: CT, computed tomography.



Fig. 2. Abdominal CT scan of a child with centrally located large, unresectable angiosarcoma.

Abbreviation: CT, computed tomography.

파를 시행하였으며 3년마다 간 CT를 시행하였고, 간세포암과 간모세포종환자는 종양표지자로 alpha-fetoprotein (AFP) 검사를 함께 시행하였다. 일곱 명 중 4명의 환자(간세포암 2예, 간모세포종 1예, 혈관내피종 1예)는 현재까지 각각 7.8, 7.2, 6.3, 7.7년의 추적관찰 결과 재발 없이 생존해 있으며 3명은 사망하였다. 간 내 담관암으로 이식한 환자는 1년 후 담관암이 이식간 내에 재발하여 사망하였으며, 혈관육종환자는 이식 1개월 후 다발성 골 전이소견을 보였으며 항암화학요법을 시도하였으나 6차례 치료 후 추적관찰이 되지 않았고 이식 2년 5개월 후 사망하였다. 재발성 간모세포종 환자는 1차성 간기능 부전으로 이식 10일 후 사망하였다(Table 1).

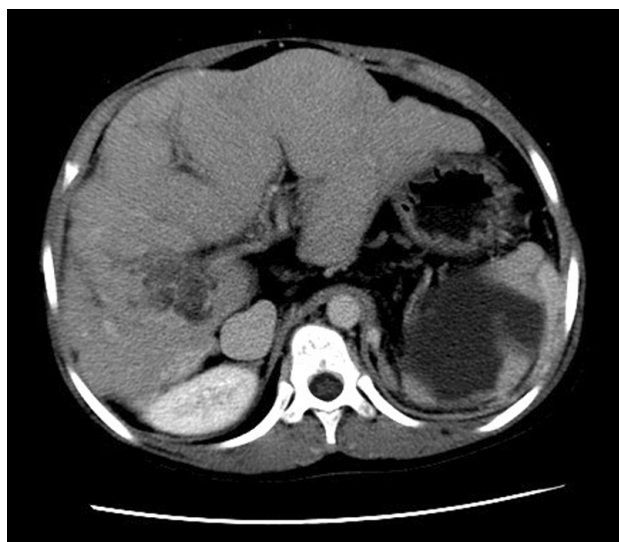


Fig. 3. Abdominal CT scan of a child with intrahepatic cholangiocarcinoma, who underwent kasai operation for biliary atresia. Abbreviation: CT, computed tomography.

고 찰

간이식은 절제 불가능한 악성 또는 양성 간종양에 대한 치료로 중요하게 부각되고 있다. 하지만 소아 악성 종양의 이식기준은 명확하지 않다. 간종양 치료로 간이식이 시행된 초기의 경우 종양의 악성여부가 간이식 성공의 중요한 요인이었으며 이식 후의 재발여부가 이식성적의 중요한 원인이었다(6). 하지만 환자선택기준의 향상과 질병의 조기발견으로 인한 원발 종양의 크기감소, 항암치료의 발전, 간세포암의 경우 B형 간염에 대한 치료의 발전 등으로 이식성적은 향상되고 있다(5). 타기관 결과를 보면, 1987~2007년까지의 United Network for Organ Sharing (UNOS) 자료를 토대로 확인한 소아 간종양으로 간이식을 받은 환자는 총 366명이었으며 정중나이 4.8년에 5년 생존율은 다발성 간모세포종 73.7%, 다발성 간세포암 53.5%, 혈관내피종 63.9%, 그 외의 종양 78.9%였고 사망원인으로는 종양의 재발이 가장 많았으며 그 외 심장, 폐, 감염, 1차성 간기능 부전 순으로(7), 이식으로 인한 문제보다는 원질환의 재발이 환자 사망의 주된 원인이다.

이식성적 향상을 위해 이식 전후의 항암치료에 대해 많은 연구가 이루어지고 있으나 항암치료의 이점은 아직 불명확하다. 간혹 수술 전 항암치료로 절제 불가능한 종양이 절제 가능해 지기도 하지만(8), 간종양의 주요 혈관 침범, 임파선전이, 타장기로의 전이가 없을 시 항암치료보다는 이식을 권하고 있고(9), 본 센터의 경우에서도 간모세포종과 간세포암의 경우에서 주요 혈관침범이나 임파선전이 또는 타장기로의 전이소견은 없었고 이식 후 재발은 없었다. 수술 후 항암치료를 시행했던 혈관육종의 경우, 그리고 수술 전 간세포암으로 진단되었으나 이식 후 임파선전이를 보이는 간 내 담관암으로 재발한 경

Table 1. Clinical characteristics and treatment outcome of each patients

Case No.	Sex	Age ^a	LT type	Post-LT diagnosis	Post-LT treatment	F/U duration ^b	Current status	Cause of death
1	M	110	C	HCC	HBIG	7.8	NED	-
2	M	116	L	HCC	HBIG	7.2	NED	-
3	M	19	L	Hepatoblastoma	-	7.7	NED	-
4	M	103	L	Hepatoblastoma	-	0.0	DOD	Hepatic failure
5	F	6	L	IHHE	-	6.3	NED	-
6	F	35	L	Angiosarcoma	CTx	2.5	DOD	Recurrence
7	F	163	L	Cholangiocarcinoma	-	1.0	DOD	Recurrence

Abbreviations: LT, liver transplantation; F/U, follow up; C, cadaveric; HCC, hepatocellular carcinoma; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; NED, no evidence of disease; L, living; DOD, died of disease; IHHE, type 2 infantile hemangioendothelioma; CTx, chemotherapy. ^amonths; ^byears.

우를 봤을 때 이식 전후의 항암치료가 우선 고려대상이라기 보다는 이식 전 정확한 진단을 통해 이식여부를 결정하는 것이 중요할 것으로 생각한다.

일형 혈관내피종은 양성 종양인데 반해 2형 혈관내피종은 혈관육종으로 변할 수 있다(10). 본 센터에서 2형 혈관내피종으로 진단하여 이식을 시행한 2예를 보면 이식 후 2형 혈관내피종으로 진단한 경우 좋은 결과를 보였으며, 이식 후 혈관육종으로 진단한 경우는 1개월 후 재발하는 결과를 보였다. 비록 1예이지만 절제 불가능한 2형 혈관내피종의 경우 향후 정확한 진단을 바탕으로 적극적인 이식을 시도 할 수 있겠으며 혈관육종의 경우는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

간세포암의 경우 성인에서 Milan 범주로 이식기준을 나누고 있지만 현재까지 소아의 간세포암의 이식기준이 정해지지 않은 상태이다. 현재 Milan 범주를 소아에 적용하여 연구가 진행 중이지만 간세포암에서 Milan 범주의 소아에서의 효용성은 성인과는 달리 명확하지 않다(11). 소아에서 간 외의 악성 종양이 없을 시 Milan 범주를 초과한 경우에서도 Milan 범주 내에 있는 경우와 생존율엔 차이가 없었다(11). 본원에서 시행한 2예의 경우는 Milan 범주를 만족하나 1예는 기준을 초과하였으며 UICC 분류로 3기에 해당하였고, 2예는 모두 문정맥침범이나 다른 곳으로의 전이는 없었다. 향후 소아 간세포암의 이식기준에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

담도폐쇄증으로 카사이 수술을 받은 환자에서 간 내 담관암이 발생한 경우 치료방법은 명확하지 않다. 성인에서 담관암에 대한 간이식이 간부분절제나 항암방사선 치료에 비해 높은 생존율을 보이고 있으나(12) 간 내 담관암의 경우 현재까지 어떤 치료도 좋은 성적을 보이지 못하고 있으며, 간이식의 경우도 높은 재발률을 보이고 있다. 따라서 간 내 담관암에서의 간이식은 좀 더 신중한 검토와 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

부분절제 후 재발한 간모세포종에 대한 간이식의 기준은 명확하지 않다. 간모세포종의 치료로 간이식은 분명 좋은 결과를 보이나 재발한 간모세포종의 치료로 간이식은 다른 연구에서도 좋지 못한 결과를 보였다(13). 향후 간모세포종의 초기치료로 간이식을 적극적으로 고려할 수 있겠으나 재발한 간모세포종에 대해선 더 많은 연구가 필요 할 것이다.

이처럼 소아에서의 다양한 간종양에 대한 치료로 간이식은 중요한 역할을 하고 있지만 환자선택기준은 명확하지 않고 성인과도 차이를 보이고 있다(8). 본 센터의 경우 제한적이지만, 간세포암, 간모세포종, 혈관내피종의 경우 양호한 장기성적을 보였고 혈관육종이나 담관암 및

재발한 간모세포종에서는 좋지 못한 결과를 보였다. 이처럼 간종양의 종류에 따라 치료성적이 많은 차이를 보이므로 수술 전 정확한 조직진단을 바탕으로 대상환자를 신중히 선택하는 것이 이식 후 좋은 결과를 얻기 위해 가장 중요 할 것으로 생각되고 더 높은 성공률을 위해 보다 명확한 환자의 선택기준이 필요할 것이며 그렇기 위해 향후 다기관에 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 필요할 것이다. 또한 우리나라 실정상 소아이식의 대부분이 생체간이식임을 고려할 때 좀 더 적극적인 이식을 고려해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

- 1) Reynolds M. Current status of liver tumors in children. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:140-5.
- 2) Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, Schwarz KB. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology* 2003;38:560-6.
- 3) Ekinci S, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, Kutluk T, Büyükpamukcu M, et al. Hepatic lobectomies in children: experience of a center in the light of changing management of malignant liver tumors. *Pediatr Surg Int* 2006;22:228-32.
- 4) Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008;21:1107-17.
- 5) Kaliciński P, Ismail H, Broniszczak D, Teisseyre J, Bacewicz L, Markiewicz-Kijewska M, et al. Non-resectable hepatic tumors in children - role of liver transplantation. *Ann Transplant* 2008;13:37-41.
- 6) Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterology* 1990;37:188-93.
- 7) Guiteau JJ, Cotton RT, Karpen SJ, O'Mahony CA, Goss JA. Pediatric liver transplantation for primary malignant liver tumors with a focus on hepatic epithelioid hemangioendothelioma: The UNOS experience. *Pediatr Transplant* 2010;14:326-31.
- 8) Czauderna P, MacKinlay G, Perilongo G, Brown J, Shafford E, Aronson D, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20:2798-804.
- 9) Reyes JD, Carr B, Dvorchik I, Kocoshis S, Jaffe R, Gerber D, et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000;136:795-804.
- 10) Dehner LP, Ishak KG. Vascular tumors of the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1971;92:101-11.
- 11) Ismail H, Broniszczak D, Kaliciński P, Markiewicz-Kijewska M, Teisseyre J, Stefanowicz M, et al. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma. Do Milan criteria apply to pediatric patients? *Pediatr Transplant* 2009;13:

- 682-92.
- 12) Becker NS, Rodriguez JA, Barshes NR, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *J Gastrointest Surg* 2008;12:117-22.
- 13) Browne M, Sher D, Grant D, Deluca E, Alonso E, Whittington PF, et al. Survival after liver transplantation for hepatoblastoma: a 2-center experience. *J Pediatr Surg* 2008;43:1973-81.
-