



## 간세포암 치료로서 간이식의 적응증과 예후

## Indication and Outcome of Liver Transplantation In Patients with Hepatocellular Carcinoma

서 경 석 · 이 남 준 | 서울의대 외과 | Kyung-Suk Suy, MD · Nam-Joon Yi, MD

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine

E-mail : kssuh@plaza.snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(8): 708 - 716

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignancy of the liver and most commonly associated with hepatitis B infection in Korea. Since HCC arises in cirrhotic livers and is often multicentric, liver transplantation (LT) seems to be a rational and effective approach. Furthermore hepatitis B can be eradicated after LT in more than 90% patients. Current selection criteria of LT for HCC are Milan criteria; single nodule  $\leq 5$  cm in diameter, or 3 nodules  $\leq 3$  cm each, without major vessel invasion, without extrahepatic metastasis. Patients within Milan criteria showed 75% 5-year survival rate after LT, which was comparable to that of a transplant candidate without HCC. Expanding selection criteria result in more patients with HCC being cured at the expense of a higher incidence of recurrence. Because some, but not all patients with unresectable HCC more than 5 cm in diameter have significant vascular invasion and high recurrence rate, this highlights the need to incorporate molecular/biologic information. Pre-transplant transarterial chemoembolization and salvage transplantation had a role for down stage or biologic selection of HCC. However, these methods had many controversies about their indication and safety. Indication of LT for HCC patients is similar in living donor LT. In Korea, living donor LT is more popular in LT for HCC and outcome is comparable to that in deceased donor liver transplantation. In the future, with better understanding of tumor biology, a more and better group of patients with HCC can be selected for LT.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; Liver transplantation; Milan criteria; Transarterial chemoembolization; Living donor liver transplantation

**핵심용어:** 간세포암; 간이식; Milan 척도; 간동맥 항암색전술; 생체 간이식

### 서론

간세포암은 1999~2000년 국내에서 남자에서는 3번째로 흔한 암(연평균 발생자 수, 10,177명)이고 여자

에서는 7번째로 흔한 암(연평균 발생자 수, 3,335명)으로 전체 암의 5.6%를 차지하고 있어 다른 나라에 비해 높은 발생률을 보이고 있다. 과거로부터 간세포암의 치료는 수술적 절제가 가장 좋다고 알려져 왔으나 전체 환자 중 수술이 가

**Table 1.** Anti-tumor effect, hepatic function and viral clearance in treatment modalities for hepatocellular carcinoma (2)

	Anti-tumor effect	Hepatic function	Removal of carcinogenic liver	Viral clearance
Surgery	≥ 100 %	↓↓	Some	No*
TACE	40~80 %	↓	No	No
PEI or RFA	80%	↓	No	No
Transplantation	≥ 100 %	↑	Yes	Yes, in hepatitis B

\* The status of viral replication may be even aggravated.

PEI; percutaneous ethanol injection, RFA; radiofrequency ablation therapy, TACE; transarterial chemoembolisation

**Table 2.** Outcome of liver transplantation in small hepatocellular carcinoma

Study	Year	Number of patients	Selection criteria	5-year survival rate (%)
Mazzaferro, et al.(6)	1996	48	Single ≤ 5cm or 3 nodules ≤ 3cm	75 (4-year)
Llovet, et al.(8)	1999	58	Single ≤ 5cm	74
Yao, et al.(7)	2001	70	Single ≤ 6.5cm 3 nodules ≤ 4.5cm Total diameter ≤ 8cm	75.2

능한 경우는 10% 미만이다. 절제의 적응증이 되는 간세포암에 대해서 최근 여러 국소 요법 효과가 수술에 필적한다는 보고가 있으나 대개의 연구는 추적 기간이 짧으며 전향적 비교 연구 결과가 드물어 해석에 주의를 요한다(1). 1990년대 이후에는 간이식이 간세포암의 또다른 개념의 수술 치료법으로서 우수한 결과를 보여주고 있다. 간세포암에 있어서 간이식은 다른 치료법에 비하여 여러 가지 장점을 가지고 있다(2).

첫째, 모든 간세포암 및 간세포암 전구 병변인 이형 결절을 확실하게 제거함은 물론 종양 재발의 근간이 되는 병든 간을 모두 제거할 수 있으며, 둘째, 간의 기능이 정상화되어 정상 생활을 할 수 있고(3), 셋째, 우리나라에서 가장 흔한 간경변증 및 간세포암의 원인인 B형 간염의 경우 90% 이상에서 B형 간염 소실을 유지할 수 있다(Table 1).

그러나 공여 장기의 부족, 수술과 연관된 위험성 그리고 장기적으로는 평생 면역억제제를 복용해야 하는 문제점을 동반한다. 면역억제제는 그 자체로 당뇨, 고지질혈증, 고혈압, 신장 기능 저하 등의 부작용을 일으키며, 감염과 암종 발생의 위험이 증가하고, 같은 이유로 이식 후 간세포암이 재발하면 이식하지 않은 경우에 비하여 예후가 훨씬 나쁘

다. 이러한 의학적인 문제를 차치하고라도 이식은 간절제 등의 다른 치료법에 비하여 치료 비용이 많이 드는 단점이 있다.

## 간세포암 환자에서 간이식의 역사: 세 단계에 의한 발전

1970년대의 초창기 간이식은 아직 실험적 수술에 불과하였기 때문에 말기 간세포암으로 다른 치료가 모두 불가능한 환자가 대상이 되었고 종양을 포함한 병든 간을 모두 제거하면 진행된 암을 완치시킬 수 있을 것이라고 기대하였다. 그러나 기대와는 달리 많은 환자에서 간세포암이 재발하였고 재발된 간세포암은 급속히 진행하여 간이식의 성적은 매우 불량하였다(4). 1980년대에는 간이식의 전반적인 수술 성적이 급속도로 향상됨에 따라 간이식 후 불량한 예후를 가진 간세포암 환자는 상대적으로 간이식의 좋은 대상이 되지 못했다. 그러나 1990년에 이르러 간세포암의 병기와 간이식의 예후가 관련이 된다는 사실을 알게 되어(5), 간기능이 좋지 않은 환자에서 조기 간세포암은 다시 간이식의 좋은 적응증이 되었다.

## 현재의 간세포암에서 간이식 기준

이탈리아의 밀란 그룹에서는(6) 간 외 전이와 혈관 침습이 없고 단일 결절인 경우 5cm 이하, 다발성인 경우 결절인 3개 이하이면서 각 결절이 3cm 이하인 간세포암 환자에서 4년 무병 생존율은 83%라는 우수한 성적을 발표하고 이를 “Milan 척도(criteria)”라고 명명하였다. UCSF (University of California, San Francisco)의 Yao 등(7)은 단일 결절인 경우 6.5cm 이하, 다발성인 경우 3개 결절 이하에서 가장 직경이 4.5cm이면서 전체 직경의 합이 8cm를 넘지 않은 경우를 “UCSF 척도”로 정하였는데, 이러한 조건에 적합한 병리 결과를 보이는 경우 5년 생존율이 75%이었다. 이후 세계적으로 이들 기준을 적용한 간세포암 환자에서의 간이식은 우수한 결과들을 보여주었다(Table 2)(8~12). 이러한 간세포암에서 간이식의 고전적인 기준은 간이식 이외에는 치료 대안이 없는 환자이면서 동시에 이식 후 간세포암이 재발 위험성이 높은 환자는 제외시켜서 간이식의 치료 성적을 극대화하기 위해 설정하였다. 종양의 분화도가 나쁘고 주위 혈관의 미세 침습이 있는 경우에는 이식 후 재발 위험성이 높다(13). 그러나 이러한 조직학적인 특성은 수술 전에 알기 어려워 수술 전 환자 선택의 기준으로서 의미를 갖지 못한다. 간세포암은 종양의 크기가 커질수록 종양의 분화도가 나빠지고 혈관 침습이 많아지며 결절 개수가 많다는 것은 하나의 종양이 주변 혈관을 침습하여 다른 부위에 전이되었을 가능성을 시사한다(10). 이러한 이유로 대표적인 간세포암 환자의 이식 기준인 Milan과 UCSF 척도는 간세포암의 크기와 개수를 뇌사자 간이식의 기준으로 삼았고(8~12), 그 결과 좋은 성적을 거두게 되었다. 그러나 모든 간세포암이 크기와 개수가 증가한다고 해서 분화도가 나빠거나 혈관 침습을 보이는 것은 아니다. 최근 간세포암의 생태(biology)에 대한 이해가 증대되면서 고전적인 간세포암의 간이식 척도를 넘어서는 경우에도 분화도가 좋거나 혈관 침습이 없는 종양이 있음이 알려져 종양의 생태를 반영하는 예후 연관 인자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 종양의 크기와 개수 이외에 이식 전에 이식 후 간세포암의 재발을 예측할 수 있는 인자가 있다면 보다 좋은 예후

를 가질 수 있는 환자를 보다 정확하게 감별하여 이식의 기회를 확대시키면서 동시에 이식 후 성적을 향상시킬 수 있기 때문이다.

## 이식후 간세포암 재발과 관련된 이식전 감별 인자

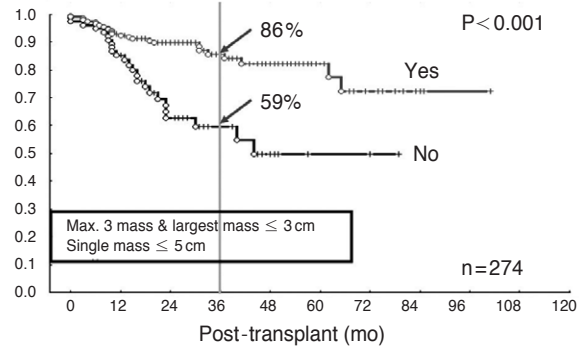
혈청 알파태아단백(AFP)은 많은 연구에서(14~20) 이식 전 검사로서 간세포암의 재발을 예측할 수 있는 인자로 주목받고 있지만 의미를 갖는 혈중 AFP 농도가 보고자마다 매우 다양하여(200~3,000ng/mL) 흔히 사용되고 있는 간세포암 환자의 이식 기준에 포함되어 있지 않다. AFP의 subtype인 AFP-L3는 75% 이상일 때 간세포암의 존재를 시사하고 이 혈청치의 증가는 큰 결절, 저분화도 간세포암, 그리고 종양의 혈관 침습을 반영한다. 혈청 AFP mRNA는 간세포암의 전이 및 재발과 연관되어 있어서 간세포암 절제술 후 1주일에 혈청에서 발견되는 경우 생존율이 떨어지고 재발이 증가한다. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II; Des-gamma-carboxyprothrombin, DCP)은 간세포암 세포주의 분열을 촉진하는 인자로 일반적으로 40mAU/mL 이하를 정상으로 간주하는데 혈청치가 125mAU/mL 이상이면 경계가 좋지 않고 크기가 크고 분화도가 나쁜 간세포암을 시사한다. F-18 fluoro-2-deoxy-d-glucose (18F-FDG) 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)은 정상 간에서도 조영이 증강되기 때문에 분화도가 좋은 간세포암을 발견할 수 없고 분화도가 나빠거나 1cm 이상의 전이성 간세포암만을 발견할 수 있어서 일반적으로 간세포암의 선별 검사로서의 의미를 갖지 못했다(21, 22). 그러나 간이식 환자에서 이러한 현상은 오히려 이식 전에 분화도가 나쁜 암을 감별하는 역할을 할 수 있다. 양 등(21)은 이식 전 18F-FDG-PET 양성인 간세포암은 AFP의 상승 및 적출 간의 병리검사상의 미세혈관 침습 및 종양의 분화도와 의미 있는 연관성을 보였고 2년 무병 생존율에 차이를 보인다고 보고하였다.

간세포암과 관련된 유전자로는 Marsh 등(23, 24)은 이식 후 적출 간의 간세포암 조직에서 9개의 종양억제유전자

(APC, CDKN2A, MET, MYC, DCC, OGG1, p34, TP53, PTEN)를 구분하여 이들 중 3개 이상의 소실이 있는 경우 이식 후 간세포암의 재발이 의미있게 증가함을 보고하였고, 우 등(25)은 B형 간염에 의한 간세포암에서 발현되는 유전자 검사를 통해 재발 위험과 연관된 유전자(CD24, SP1, peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ )를 보고하였다. 간세포암과 연관된 유전자 정보는 재발 예후인자로서의 역할 외에도 각각의 결절이 개별적으로 발생한 것인지(de novo tumors) 혹은 하나의 종양 결절에서 시작된 간내 전이(intrahepatic metastasis)인지 구분할 수 있다. 각각의 결절인 서로 다른 개별 성질의 것인 경우에는 간 전반에 걸쳐서 간세포암이 발생할 가능성이 많다는 것이므로 각 결절마다 국소적인 치료를 하는 것보다는 이식이 유리하다. 한편 한 결절에서 시작된 간내 전이인 경우에는 간내 전이가 미세혈관 침습의 과정을 거치므로 이식 후 예후가 불량할 수 있다. 다만, 각 결절에 대한 생검이 임상에서 쉽지 않다는 제한점이 있어 간세포암 절제 수술 후 환자의 예후를 결정하고 조기에 간이식을 결정하는 데에 도움을 줄 것으로 기대한다.

### 새로운 간세포암에서 간이식 기준 및 간이식 후 생존율

고전적인 간세포암의 이식 적응 기준은 종양의 크기와 개수의 절대 수를 평가기준으로 적용하고 상기한 예후 연관 인자를 포함하지 않기 때문에 처음 간세포암의 이식 기준을 설정한 의도와는 달리 간이식으로 치료가 가능할 수도 있는 환자 중 일부는 단지 정해진 기준을 벗어났기 때문에 이식 치료의 기회를 제공받지 못하게 된다. 한편 국내에서는 현재 사용하고 있는 이식 척도를 벗어나는 환자군의 치료 대안으로 생체 간이식이나 중국으로의 원정 이식이 그 역할을 대신하고 있다. 따라서 간세포암 환자에서 적절한 이식 대상군을 확장하기 위해서는 절대적인 평가 기준의 적용보다는 다양한 예후인자의 위험도를 상대적으로 평가할 수 있는 점수제의 도입이나(16) 미국에서와 같이 UNOS 등급과 더불어 간세포암 환자에서 대기 우선점을 가산하는 MELD



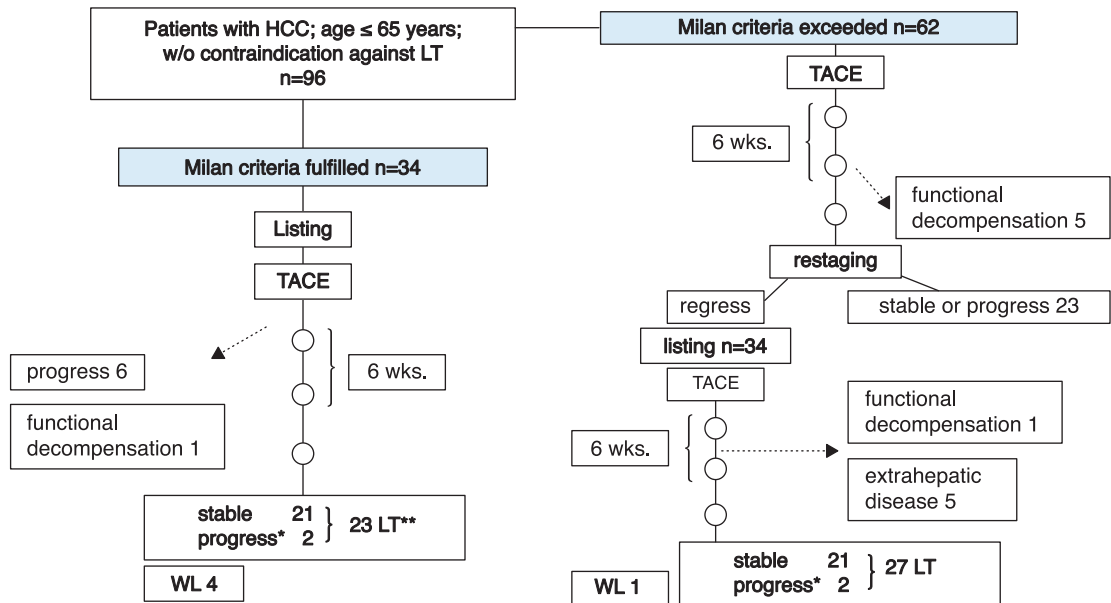
**Figure 1.** Cumulative survival curves of the patients with hepatocellular carcinoma (9). A significant difference of the cumulative survival curves occurred according to the Milan criteria.

score를 적용하는 것(10)도 검토할 의의가 있겠다.

현재 일부 확장된 기준으로도 간세포암 환자의 간이식 후 5년 생존율은 60~70%에 육박한다. 일반적으로 암환자에서 효과적인 치료라는 관점 기준은 5년 생존율이 50% 이상이면 적절하다(10). 따라서 간이식 후 생존율이 50%가 되는 경계를 유지한다면 이러한 환자들을 선별하는 보다 확장된 기준은 수용할 수 있겠다.

### 간세포암 환자에서 생체 간이식의 역할

세계적으로 간세포암 환자의 치료로 간이식을 결정하는 데에 가장 큰 걸림돌은 공여 장기의 부족이다. 뇌사 공여자의 부족으로 인하여 공여 장기의 효율성을 극대화하기 위해서는 간세포암의 이식 성적이 양성 질환의 이식 성적과 비슷하도록 적응증을 설정하여야 한다. 즉 위에 소개한 것과 같은 고전적인 기준을 만족해야 한다. 그러나 생체 간이식은 개인대 개인의 장기 기증이므로 장기 사용의 사회적인 공정성 및 효율적인 재분배가 큰 문제가 되지 않으며 대기 시간이 짧은 장점이 있다. 물론 적절한 간세포암 환자에서 적절한 생체 공여자를 구할 수 있는 여건은 불과 15~25%에 불과하며(3) 생체 공여자에 관한 도의적인 문제와 비용-효율성, 수혜자가 암의 조기 재발로 사망할 경우 공여자에게 미칠 영향을 반드시 생각해야 할 것이다(2). 한편으로는 생체 간이식처럼 이식 대기기간이 짧으면 종양이 빠르게 진



HCC; hepatocellular carcinoma, LT; liver transplantation, TACE; transarterial chemoembolization, wks; weeks, WL; still on waiting list

**Figure 2.** Clinical outcome of the patients who underwent pre-transplant transarterial chemoembolization meeting (n=34) or exceeding (n=62) Milan criteria (33).

행하는 경우 뇌사자 이식 대기기간중 저절로 탈락되는 생태학적 자연 선택 과정을 거칠 수 없다는 문제점도 있다.

이러한 여러 가지 문제점과 뇌사체 간이식이 드문 국내 사정을 고려할 때 생체 간이식에 있어서 간세포암 환자의 간이식 기준을 결정한다는 것은 오히려 쉽지 않다(16~21). 아직까지 생체 간이식에서 적용할 수 있는 적절한 이식 기준이 없는 현 시점에서 결론을 내리기 어렵지만 많은 연구자들은 생체 간이식에서도 뇌사자 간이식의 기준을 적용하고 뇌사자 간이식에서 기준이 확장된 후에 확장을 결정하는 것을 추천한다.

## 우리나라 간세포암 환자에서의 간이식 성적

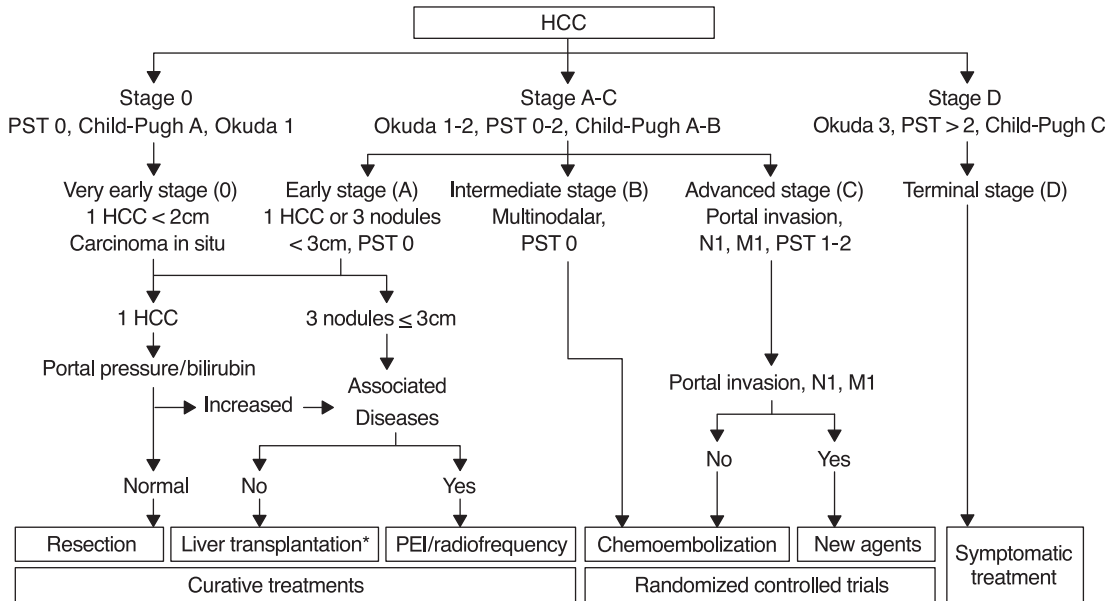
우리나라 간세포암 환자에서의 간이식에 관한 대표적인 연구는 국내의 4개 간이식 센터(아산, 삼성서울, 서울대학교, 강남성모병원)에서 1992년부터 2002년까지 시행한 274명을 대상으로 한 다기관 연구가 있다(9). 간세포암의 원인으로는 B형 간염관 연관된 간질환이 90.7%로 가장 많

았다. 이들 중 Milan 척도를 만족시키는 경우가 전체의 70.4%로, 이들의 3년 생존율은 뇌사자 간이식에서 89.9%, 생체 간이식에서 91.4%이었다(Figure 1). 이 연구는 국내 간세포암에서의 간이식 성적을 종합하여 제시하고 비교적 많은 생체 간이식에서의 경험을 간세포암의 표준 이식 기준에 적용하여 분석하였다는 의의를 갖는다.

## 이식 전 비수술적 간세포암의 치료

간세포암 환자가 간이식 대기 중 뇌사자 간이식을 받지 못하고 탈락할 확률은 6개월에 23%, 1년을 넘기면 30~50%에 이른다(26~28). 1년에 치료하지 않은 간세포암 환자에서는 종양 자체의 진행이 70%, 혈관 침습이 21%, 간외 전이가 9%에 이른다(10, 29).

절제가 불가능한 간세포암 환자에서 간동맥 항암색전술(transarterial chemoembolization, TACE)과 고주파열치료(radiofrequency ablation, RFA) 등의 국소 치료는 비치료군에 비하여 종양의 진행을 막는 효과 뿐 아니라 병기를



Abbreviations: HCC; hepatocellular carcinoma, N; nodules, M; metastases, PEI; percutaneous ethanol injection, PST; performance status test

**Figure 3.** Barcelona-Clinic Liver Cancer staging classification and treatment schedule (8).

낮추는 효과(down staging), 반응 정도에 따라 종양의 생태와 이식 후 예후를 구분하는 생태학적 선택(biological selection) 기준이 될 수 있다(Figure 2)(30~36). 따라서 신중하게 이식을 위한 치료 환자를 선택하는 경우에는 이식의 기준을 벗어나던 '8cm 크기'의 간세포암이 치료 후 '4cm로 병기 이전'을 하면 '4cm 간세포암'의 예후를 갖을 수 있다.

## 간세포암에서 외과적 절제와 간이식

바르셀로나 기준(Figure 3)에 의하면 단일 결절이면서 간 기능이 양호하고 문맥항진증이 없으면 5년에 70%의 생존율을 보인다(8). 일반적으로 수술적 절제와 간이식은 3년 생존율에 큰 차이가 없고(36) 또한 간이식의 경우 공여자의 문제와 이식 수술에 따른 합병증, 사망률 및 비용을 생각할 때, 절제가 가능한 경우에는 수술적 절제를 하는 것이 아직도 효과적인 치료라 할 수 있다(31, 37). 물론 절제가 가능하지 않은 Child-Pugh B, C의 경우, 조기 간세포암에서 간

이식은 확실히 우수한 치료법이며 수술적 절제가 가능하더라도 간경변증이 동반된 경우에는 좀 더 장기적 성적을 비교한다면 간이식이 우위를 차지할 가능성이 많다. 간이식과 비교하여 간세포암에서 간절제술의 영역이 향후 점차 축소되거나(38) 간이식과 절제술 중 선택의 의미보다는 1차적인 국소치료 이후 이식을 다음의 치료 단계로 고려하는 연속적인 치료의 개념으로 변화를 기대할 수 있다(38, 39).

## 결론

요약하면 간세포암 환자에서의 간이식의 치료 전략은 Figure 4와 같다(2).

이식 척도에 맞는 조기 간세포암에서 간기능이 나쁜 경우에는 간이식을 일차적으로 고려할 수 있다. 생체 간이식은 대기시간이 짧은 장점이 있지만 종양의 생태학적 성격이 나쁜 간세포암이 선정될 우려가 있다. 뇌사자 간이식이 가장 좋은 치료가 되겠지만 특히 국내의 경우 공여자의 부족이 심각하여 간 기능이 심각하게 나빠지 않은 경우 간세포암



환자에서 뇌사자 공여를 기대하기 힘들다. 따라서 대기중 TAE나 국소요법 등의 보조적인 치료로 종양을 진행을 막아야 한다.

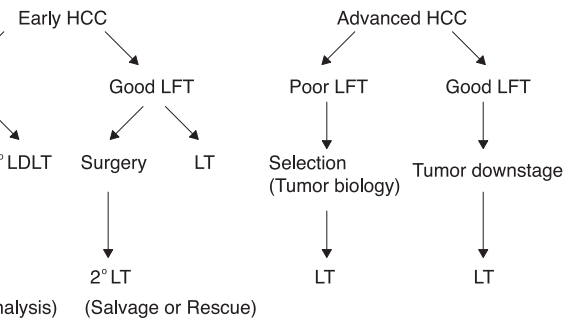
조기 간세포암이지만 간기능이 좋은 경우에는 일차적으로 외과적인 절제술과 간이식을 모두 고려할 수 있다. 나이가 많은 경우 절제 수술이 우선되고 젊은 환자일수록 간이식을 좀 더 추천할 수 있다. 절제술 후 구제요법으로서 간이식을 시행할 수 있으나 아직은 어떤 환자에서 시행이 가능한지, 또한 이식 성적이 어떨는지 아직 의견의 일치가 없다.

Milan 척도를 벗어나는 경우, 간기능이 좋지 않은 경우에는 Milan 척도 외의 종양의 생태와 예후를 반영하는 여러 인자들을 종합하여 이식 가능 여부를 판단하여야 하겠고 간기능이 좋은 경우에는 적절한 대상 환자를 선정하여 적극적인 치료로 병기를 낮출 수 있다면 이식을 고려할 수 있다.

현재로서는 뇌사자와 생체 간이식에서 모두 기존의 Milan 척도와 UCSF 척도 등을 기본으로 하되, 생체 간이식 환자에서는 각 개별 환자의 종양의 생태에 따라 보다 확장된 척도를 적용할 수 있겠다. 향후 이식 전에 간세포암의 재발을 예측할 수 있는 유용한 인자의 발굴과 간세포암 재발을 효과적으로 억제하는 이식 전후 관리법의 개발을 기대해 본다.

## 참고문헌

- Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Cuo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablation therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328.
- Suh KS, Yi NJ. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 493-506.
- Adam R, Gaudio MD. Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2003; 39: 888-895.
- Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15: 270-285.



Abbreviations: DDLT; deceased donor liver transplantation, HCC; hepatocellular carcinoma, LDLT; living donor liver transplantation, LFT; liver function test, LT; liver transplantation

Figure 4. Treatment strategy of hepatocellular carcinoma concerning liver transplantation.

- Momenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation association with hepatocellular carcinoma: an update of the international tumor registry. *Liver Transpl* 2002; 8: 736-748.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(S): 115-120.
- Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver Transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1265-1272.
- Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(S): 268-276.
- Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Guenheimer J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Sulpice L, Calmus Y, Hardwiqsen J, Ducerf C, Pageaux GP, Dharancy S, Chazouilleres O, Cherqui D, Duvoux C. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12: 1761-1769.
- Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.

13. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanus G, Burra P, Fagioli S, Farinati F, Rugge M, D'Amico DF. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239: 150-159.
14. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, Bismuth H. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238: 508-518.
15. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, Rosen M, Soulen M, Shaked A, Reddy KR, Olthoff KM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004; 10: 911-918.
16. Yang SH, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, Kim IH, Yi NJ, Lee KU. A revised scoring system utilizing serum alphafetoprotein levels to expand candidates for living donor transplantation in hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2007; 141: 598-609.
17. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451-461.
18. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High  $\alpha$ -fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: Significance of hepatitis virus infection, age, p53 and  $\beta$ -catenin mutations. *Int J Cancer* 2004; 112: 44-50.
19. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, Kim-Schluger L, Schiano T, Fishbein TM, Emre S, Miller CM, Schwartz ME. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: Expanding UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004; 239: 142-149.
20. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, Ko GY, Park KM, Ha TY, Song GW. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008; 14: 935-945.
21. Yang SH, Suh KS, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, Yi NJ, Lee KU. The role of 18F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1645-1650.
22. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, Collins BT, Di Bisceglie AM. Positron emission tomography of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 792-797.
23. Marsh JW, Dvorchik I. Should we biopsy each liver mass suspicious for hepatocellular carcinoma before liver transplantation?-yes. *J Hepatol* 2005; 143: 558-562.
24. Marsh JW, Finkelstein SD, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bandos A, Subotin M, Dvorchik I. Genotyping of hepatocellular carcinoma in liver transplantation recipients adds predictive power for determining recurrence-free survival. *Liver Transpl* 2003; 7: 664-671.
25. Woo HG, Park ES, Cheon JH, Kim JH, Lee JS, Park BJ, Kim W, Park SC, Chung YJ, Kim BG, Yoon JH, Lee HS, Kim CY, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Chu IS, Roskams T, Thorgeirsson SS, Kim YJ. Gene expression-based recurrence prediction of hepatitis B virus-related human Hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2056-2064.
26. Llovet JM, Mas X, Aponte J, Fuster J, Navasa M, Christensen E, Rodés J, Bruix J. Cost-effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-128.
27. Pereira SP, Williams R. Limits to live transplantation in UK. *Gut* 1998; 42: 883-885.
28. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transpl* 2006; 6: 1416-1421.
29. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin L, Lau J, Chan AT, Yeo W, Mok TS, Yu SC, Leung NW, Johnson PJ. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 797-801.
30. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214: 114-117.
31. Yao FY. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma: downstaging with a view to liver transplantation - yes. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 239-247.
32. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserve liver function. Implication for a strategy for salvage transplantation. *Ann Surg* 2002; 3: 373-382.
33. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Monch C, Bittinger F, Hoppe-Lotichius M, Schuchmann M, Victor A, Pitton M. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006; 12: 1260-1267.
34. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, Perrin H, Azoulay D. influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226: 688-701.
35. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, Miller CM, Schwartz ME. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 centimeter. *Ann Surg* 2002; 235: 533-539.
36. Hoshida Y, Shiratori Y, Omata M. Difficulties in conducting controlled trials in radical therapies for nonadvanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 32: 877-880.



37. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, DeMatteo RP. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg* 2003; 238: 315-321.
38. Poon RT. Optimal initial treatment for early hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: transplantation or resection? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 541-547.
39. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, Sommacale D, Dondero F, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Kianmanesh R. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238: 885-892.



### Peer Reviewers Commentary

본 논문은 말기 간경변을 동반한 간암 환자에 대한 간이식 치료의 역사적 고찰, 적응증과 그 예후, 앞으로 해결하여야 할 과제 등에 관한 전반적인 내용을 최신 지견을 포함하여 알기 쉽도록 기술하고 있다. 이식 적응증 기준을 위해 Milan criteria, UCSF criteria 등을 소개하고 이 기준의 한계점을 분석하여 향후 연구되어야 할 암의 성격을 밝힐 수 있는 종양표지자와 유전학적 표지 등에 대한 연구의 전망을 기술하고 있다. 굳이 보완이 필요하다면 Milan criteria는 이식 수술 전 방사선 소견에 의한 판정이고 UCSF criteria는 수술 후 explant pathology를 근거로 한 판정이라는 것을 명기한다면 독자들이 이해하는 데 더욱 도움이 될 것이다.

[정리: 편집위원회]