

간세포암의 근치적 간절제술 후 장기생존과 연관된 예후인자

영남대학교 의과대학 영남대학교병원 외과학교실
노무정 · 김홍진 · 윤성수 · 배정민 · 이동식

Longterm Prognostic Factors after Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma

Mu-Jung Roh, M.D., Hong-Jin Kim, M.D., Sung-Su Yoon, M.D., Jung-Min Bae, M.D., Dong-Sik Lee, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Yeung-Nam University, Daegu, Korea

Purpose: Although advancement in treatment and diagnostic tools related to hepatocellular carcinoma has been much improved, long term survival rates of hepatocellular carcinoma are still low because of delayed clinical manifestations and underlying diseases causing the cancer. Various kinds of modalities to treat hepatocellular carcinoma have developed but surgical resection is still recognized as the best method. Therefore, we studied the associated factors of long-term survival after liver resection.

Methods: We retrospectively analyzed 184 patients who were pathologically diagnosed with hepatocellular carcinoma from May 1990 to December 2002. Associated factors of long-term survival classified as preoperative, operative, pathological and recurrence factors. Univariate and multivariate analyses were done using cross tabulation analysis and logistic regression analysis.

Results: The cumulative 1-, 3- and 5-year survival rates were 66%, 50% and 30%, respectively. Preoperative factors, significantly associated with long-term survival, were age of 60 years and under, tumor size, HBe Ag status and preoperative tumor marker level. As pathological factors, the vascular invasion and lymphatic invasion status were significantly associated. But cirrhosis of the liver was not associated with long-term survival. And in cases of recurrence, patients who had undergone repeat resection survived significantly longer.

Conclusion: The most significant factors of multivariate analyses were lymphatic invasion status. Tumor size, ICG-R15 and HBe Ag status followed second. We should correct the preoperative factors through screening and early diagnosis. And when recurrence occurs, if the recurring cancer has resectability, repeat hepatectomy will increase the patient's lifespan. (J Korean Surg Soc 2009;76:225-230)

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Long-term survival factor, Repeat resection

중심 단어: 간세포암, 장기생존, 반복 절제

서 론

간세포암은 임상증상이 늦게 나타나 조기 진단이 어렵고, 다발성 발생의 경향을 띄고 있다. 또한, 간세포암은 간염 및

간경변 등의 간세포암의 원인이 되는 동반질환이 흔하고, 빈번한 간 내 전이 및 재발로 인해 타 암종과 비교해 장기생존율이 좋지 못하다.(1,2) 간세포암은 남성암의 16.1%로 국내 남성 암 발생률의 3위를 차지하고 있으며, 여성 암의 6.7%를 차지하고 있다.(3) 우리나라는 B형 간염의 유병률이 5~8%로 보고되고 있어 외국의 5%보다 그 빈도가 높으며 따라서 간염에 의한 간세포암의 발병률도 높은 수준이다.

최근 간동맥색전술(TAE), 경피적에탄올주입법(PIET) 등의 다양한 방법으로 간세포암의 치료가 시도되고 있으며,

책임저자: 이동식, 대구시 대명 5동 317-1번지
☎ 705-717, 영남대학교병원 외과
Tel: 053-620-3592, Fax: 053-624-1213
E-mail: dslee9@med.yu.ac.kr

접수일 : 2008년 8월 22일, 게재승인일 : 2009년 1월 28일

현재까지는 해부학적인 근치적 절제술만이 수술 후 장기생존을 기대할 수 있는 방법으로 알려져 있다.(4,5) 최근에는 정기 건강검진의 증가와 복부 초음파, 컴퓨터단층촬영 등의 영상진단술의 발달로 간세포암의 조기 발견이 가능하게 되었고 초기에 근치적 간절제술을 시행할 수 있게 되었다. 그러나 수술 후 재발률은 38~61.5%로 보고되고,(6,7) 적절한 항암치료가 존재하지 않기 때문에 예후는 타 장기 암에 비해 여전히 불량하다. 그래서 간절제술 후 장기생존과 관련된 예후인자를 알아보는 것이 중요하다. 간세포암의 예후와 관련된 많은 연구가 있었으나, 아직까지 논란이 많은 상태여서 근치적 간절제술을 시행한 환자들에서 장기생존율에 영향을 미치는 예후인자를 조사해 보았다.

방 법

1990년 5월부터 2002년 12월까지 간세포암으로 수술적 간절제를 시행하고 병리 조직학적으로 간세포암이 확진된 184명의 환자를 대상으로 의무기록을 근거로 장기생존율에 영향을 주는 요인에 대해 후향적 조사를 시행하였다. 수술을 위한 준비로 수술 전 간기능검사, 혈청 태아단백(α -fetoprotein), 경구당부하검사, ICG-R15 등을 포함한 혈청검사를 시행하였고, 영상진단학적으로는 복부 초음파나 컴퓨터단층촬영, 경우에 따라 수술 전 경동맥간색전술을 시행하였으며 필요한 경우 간 용적 측정을 시행하여 수술 후 남은 간의 분율을 미리 계산하였다.

생존율과 관련해 조사에 포함된 인자는 성별, 나이, Child-Pugh 분류, 간경변 여부, 혈청 태아단백 수치, AST (aspartic acid transaminase), ALT (alanine transaminase), 종양의 크기, 종양의 수, 항 HBsAg, 항 HCV, 수술의 범위, 절제 연으로부터 종양까지의 거리, TNM 병기, 문맥 침범 유무, 간정맥 침범 유무, 담도 침범 유무, 림프절 침범 유무, 재발 유무 등이다.

간절제는 기본적으로 Couinaud씨 분류에 따라 시행하였으며, 종양의 크기가 작아서 확인이 어려운 경우 수술 중 초음파를 사용하였다. 수술 시 세 분절 이상의 절제를 시행한 경우를 대량 간절제, 두 분절 이하의 간절제를 시행한 경우 소량 간절제로 정의하였다.

재발의 여부는 혈청 태아단백 및 복부 초음파 또는 복부 컴퓨터단층촬영을 통해 확인 하였다. 통계처리는 SPSS 15.0 프로그램을 이용하였고 생존율 분석은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며, 집단 내의 생존율 비교는 log rank test를 이

용하였다. 단변량 분석에서 통계학적으로 유의한 인자들을 대상으로 Cox-proportional hazard 모델을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다. 모든 경우에서 P값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

대상 환자들은 총 184명으로 남자가 147명(79.9%), 여자는 37명(20.1%)이었으며 남녀 비는 3.97 : 1로 남자가 많았다. 연령은 평균 53.4 (25~74)세로, 60세 이상은 56명(30.4%), 60세 이하는 125명(69.6%)이었다. 140명(76.1%)이 간경변이 있었으며, 간경변이 동반되지 않은 경우는 44명(23.9%)이었다.

수술 전 환자들의 간기능에 대한 평가로, 간염의 경우 152명(82.6%)의 환자가 간염을 동반하고 있거나 과거에 간염의 병력이 있었고, 32명(17.4%)의 환자가 간염이 없었다. B형 간염 항체를 가지고 있는 경우는 131명(71.2%)으로 조금 낮았다. ICG-R15 수치는 10% 미만의 경우가 51명(27.9%), 10% 이상의 경우가 132명(72.1%)이었다. Child-Pugh A의 환

Table 1. Patient characteristics

		No. of cases	%
Sex	Male	147	79.9
	Female	37	20.1
Age (years)	< 60	125	69.6
	≥ 60	56	30.4
Cirrhosis	—	44	23.9
	+	140	76.1
HBsAg	—	53	28.8
	+	131	71.2
HBeAg	—	155	84.2
	+	29	15.8
ICG-R15	< 10%	51	27.9
	≥ 10%	132	72.1
Child-Pugh classification	A	118	95.9
	B	5	4.1
AST*	< 40 U/L	64	49.2
	≥ 40 U/L	66	50.8
Size	< 5 cm	119	65.0
	≥ 5 cm	64	35.0
Resection	Major	68	37.0
	Minor	116	63.0
Recurrence	—	84	45.6
	+	100	54.4
Survival	< 60 months	123	66.8
	≥ 60 months	61	33.2

*AST = aspartic acid transaminase.

자가 118명(95.9%), Child-Pugh B인 환자는 5명(4.1%)이며, Child-Pugh C인 환자는 없었다. 수술 전 AST 수치는 64명(49.2%)에서 40 U/L 미만을 보였고, 66명(50.8%)은 40 U/L 보다 높게 나타났다.

종양의 크기는 평균 4.5 cm이며, 5 cm 미만인 경우가 119명(65.0%), 5 cm 이상인 경우가 64명(35.0%)이었다. 첫 진단 시 단발성 종양인 경우는 125명(67.9%), 다발성 종양인 경우는 56명(30.4%)을 나타내었다.

3분절 이상의 대량 간절제술을 시행한 경우는 68명(37%)이었으며 수술 절제연으로부터 종양까지의 거리가 1 cm 미만인 경우가 94명(52.2%), 1 cm 이상은 86명(47.8%)이었다.

수술 후 재발을 보인 환자는 84명(45.6%)으로 평균 재발 기간은 25.9개월, 재발까지 최대 기간은 136개월, 최소 재발 기간은 2개월로 나타났다. 평균 생존기간은 46.1개월로 5년 이상의 장기생존 환자는 61명(33.2%), 5년 이하의 단기생존 환자는 123명(66.8%)이었다(Table 1). 간절제술 후 1년, 3년, 5년 생존율은 각각 66%, 50%, 33%로 나타났다(Fig. 1).

생존율과 관련된 요인에 대한 Kaplan-Meier 분석 결과 성별에 따른 생존율의 차이는 없었으며, 60세 이전에 수술을 한 경우($P=0.0153$), 암종의 크기가 5 cm 미만인 경우 수술 후 장기생존하는 경우가 유의하게 높았다($P=0.0020$). 그리고 수술 당시 종양이 단발성으로 존재하는 경우, 수술 전 검사한 ICG-R15가 10 미만인 경우 유의하게 장기 생존하는 경우가 많았다.

수술 전 시행한 Child-Pugh 분류 결과 Child-Pugh A인 환자 37.9%가 5년 생존율을 보였으며, Child-Pugh B, C인 환자는 5년 생존율이 0.0%로 나타났으나 Child-Pugh B, C인 환자가 5명으로 적은 수의 환자가 대상이 되어 통계적 유의

성은 없었다($P=0.084$).

간세포암의 종양 표지자로 잘 알려진 혈청 태아단백(alpha-fetoprotein) 수치가 20 ng/ml 미만인 환자들과 수술 전 검사에서 HBe 항원이 없는 환자의 5년 생존율이 유의하게 높게 나타났으며, 간세포암의 혈관 침범 여부, 간세포암의 간문맥 침범 여부 그리고 림프관 침범 여부에 따라 유의한

Table 2. Prognostic factors and results of univariant analysis of overall survival

Factors	5 year survival rate	P-value
Male	0.3932	0.9745
Female	0.3185	
Age		0.0153
< 60 (years)	0.4364	
≥ 60 (years)	0.2420	
Tumor size		0.0020
< 5 cm	0.4609	
≥ 5 cm	0.2131	
ICG		0.0009
< 10 (%)	0.5369	
≥ 10 (%)	0.2640	
Child-Pugh A	0.3790	0.0840
Classification B, C	0.0000	
Solitary	0.4305	0.0347
Multiple	0.2450	
HBe Ag		0.0457
(-)	0.3996	
(+)	0.2554	
AFP*		0.0014
< 20 (ng/dl)	0.5022	
≥ 20 (ng/dl)	0.3102	
Cirrhosis		0.0728
(-)	0.4990	
(+)	0.3403	
Vascular invasion		0.0000
(-)	0.4925	
(+)	0.2083	
Portal vein thrombosis		0.0033
(-)	0.4815	
(+)	0.1663	
Capsule formation		0.3004
(-)	0.2941	
(+)	0.4050	
Lymphatic invasion		0.0024
(-)	0.3600	
(+)	0.1176	
Repeat resection		0.0000
(-)	0.2291	
(+)	0.9052	

*AFP = alpha fetoprotein.

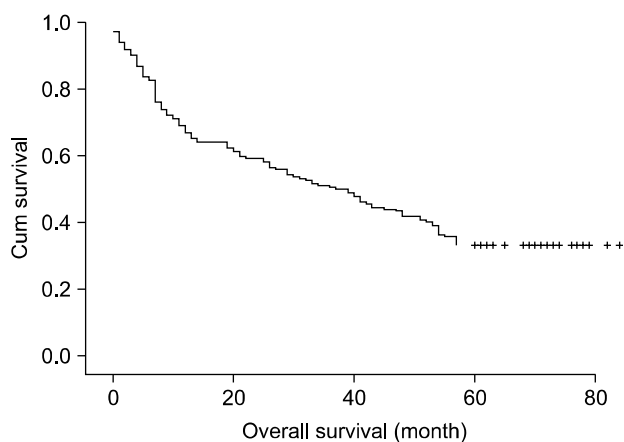


Fig. 1. Overall cumulative survival rate after hepatic resection.

Table 3. Prognostic factors and results of multivariate analysis of over all survival

	P-value	Exp (B)	95% CI*	
			Lower bound	Upper bound
Step 4				
HBe Ag	0.045	1.761	1.012	3.065
Tumor size	0.017	1.711	1.102	2.656
ICG-R15	0.010	1.820	1.156	2.865
Lymphatic invasion	0.001	2.891	1.501	5.567

*95% CI = 95% confidence interval.

5년 생존율 차이를 보였다. 그리고 재발한 환자들을 대상으로 재절제를 시행한 경우 유의하게 높은 5년 생존율을 보였다(Table 2).

단변량 분석에서 의미 있는 인자들을 대상으로 Cox proportional hazard 모델을 이용해 다변량 분석을 시행하였다. 생존율과 관계된 독립적인 예후인자는 림프절 전이가 가장 중요한 예후인자이며 그 다음으로 종양의 크기, ICG 10% 이하, HBe 항체 여부였다. 상대 위험비는 Table 3과 같았다.

고 찰

간세포암은 특이한 증상이 없어 대부분의 환자들이 증상이 생겨 발견된 경우에는 간세포암이 상당히 진행된 경우가 많아서 간세포암의 예후는 좋지 않다. 그리고, 많은 연구에서 간세포암의 예후와 관련된 인자들을 찾고 있으며 그 결과를 바탕으로 간세포암 환자들의 예후를 향상시키려는 노력들이 이루어지고 있지만, 예후인자들에 관해서도 아직 논란이 많은 상태다. 이에 저자들도 간세포암으로 근치적 간절제술을 시행한 환자들을 대상으로 예후와 관련된 인자들을 알아보려고 하였다.

남녀 비는 8 : 2로 남자가 많았다. 이는 우리나라의 간세포암의 발생 현황에도 남자가 더 많은 것과 일치한다. 또한 과거 Shimada 등(8)의 연구에서도 남녀 비가 약 8 : 2인 것과도 비슷한 결과를 나타낸다.

간절제술을 시행한 환자들의 생존율에 영향을 미치는 인자의 단변량 분석결과로는 60세 이하, 5 cm 미만의 종양크기, 종양의 개수, ICG-R15 10 미만, 수술 전 알파태아단백 20 ng/ml 이하, HBe 항체의 부재 그리고 혈관 및 림프관 침범 유무가 통계적으로 유의하게 나타났다.

간세포암의 크기는 간세포암의 예후와 관련된 매우 중요

한 인자로 알려져 있는데, Yamashita 등(9)은 5 cm보다 작은 간세포암에서 제한적인 절제를 하는 것이 장기생존에 더 좋은 영향을 준다고 보고하였고, 이전의 많은 연구에서 종양의 크기가 장기생존율과 유의한 관련성이 있다고 보고하였으며, 저자들도 종양의 크기가 5 cm보다 작은 경우 수술 후 유의하게 높은 장기생존율을 보였다.

간염 바이러스의 항체 및 항원의 존재 여부가 간세포암 환자의 수술 후 장기생존과 통계적 유의성을 보이고 간염 바이러스는 간경변과 간세포암의 원인으로, 우리나라의 간세포암 환자의 70~80%는 HBsAg 양성 반응을, 10~25%에서 HCV Ab 양성을 보이는 것으로 보고되었다.(10) 임상적으로 진단된 만성 B형 간염 환자에서는 5년, 10년, 15년, 20년 후에 간세포암의 누적 발생 확률은 2.7%, 11%, 25%, 35%로 알려졌다.(10) 저자들의 경우 수술 전 HBe 항체가 있는 경우 통계적으로 유의하게 낮은 5년 생존율을 보였고, Thia 등(11)과 Nanashima 등(12)은 수술 후 간염 바이러스의 재활성화가 8.5~10%이고, 이는 생존율의 저하와 합병증의 발생에 중요한 요인이라고 보고 하였다. 이러한 이유로 간세포암의 조기 발견을 위해 간세포암 발생 가능성이 높은 집단의 설정과 이들에 대한 정기검진 및 조기발견을 위한 노력이 중요하다고 생각한다. 그리고 간염을 동반한 간세포암 환자에서 수술 전후의 간염의 관리를 중요한 예후인자로 생각하고 철저한 관리가 필요하다.

혈관 침범의 경우 과거 Yang 등(13)의 연구에서 간세포암의 장기생존과 관련된 요인들에 대한 다변량 분석 결과 혈관 침범이 독립적으로 장기생존과 관련이 있다고 보고하였으며, 저자들의 연구에서도 혈관 침범이 있는 경우 5년 생존율이 20.8%를 보였고 혈관 침범이 없는 경우 5년 생존율이 49.2%를 보였으며 P값이 0.0000로 통계적으로 유의하였다.

Bae 등(14)의 연구에서 ICG-R15 수치가 종양의 다발성과 TNM병기와 함께 장기생존에 영향을 미치는 독립적인 예후인자라고 발표하였고, 저자들의 연구에서도 ICG-R15가 10% 미만인 환자의 5년 생존율이 53.6%로 나타났으며, 통계적으로 유의한 높은 생존율을 보였다.

다른 예후인자로는 재수술 여부가 단변량 분석에서 통계적으로 유의하였다. 재발한 간세포암은 간동맥색전술, 경피적에탄올주입법, 고주파치료 등 다양한 방법으로 치료를 시행하고 있으나, 많은 연구에서 재발한 암에 대해 재절제를 시행하였을 때 1년, 3년 및 5년 생존율이 70~93%, 50~70%, 40~57%로 절제 불가능한 재발성 간세포암에 비해 유의하게 향상된 성적을 보여, 재발 없이 1차 수술만 시행

한 환자와 생존율이 비슷하다고 보고하였다.(15-17) 본 연구에서는 재발한 환자들 중에서 재수술을 시행한 경우 높은 5년 생존율을 나타냈으나 이는 재발한 당시 간기능이 좋거나, 재발 암에 대해 수술이 가능한 경우에서만 재절제를 시행하였기 때문이라고 생각하며, 이에 대한 추가적인 연구가 더 필요하다고 생각한다.

단변량 분석에서 통계적으로 의미 있는 예후인자 중에 다변량 분석에서도 통계적으로 유의한 인자들은 림프절 전이, 종양의 크기, ICG-R15 10% 미만, HBe 항체가 없는 경우가 독립적인 예후인자로 나타났다. Fukuda 등(18)은 간세포암으로 간절제술 후 10년간 장기생존한 환자들에 대한 연구 결과 간경화의 정도, 15% 이하의 ICG-R15, 미세 혈관 침범의 부재가 장기생존에 유의한 독립적 예후인자라고 보고하였고, Poon 등(19)은 조기 재발을 하는 경우 낮은 장기 생존율을 보이며 조기 재발의 독립적인 위험요소로 TNM 병기를 들었다. 그러나 간세포암은 문맥을 통해 전이가 잘 된다는 점, 다발성 발생을 보이는 점, 간경변이나 만성 간염과 같이 간세포암의 발생의 원인이 되는 인자들이 지속적으로 존재하는 점 등으로 인하여 높은 재발률을 보이고 있다.(20) 재발이 가장 잘 되는 시기로는 수술 후 6개월부터 1년 사이로 보고되고 있으며, 수술 후 간세포암의 1년, 3년, 5년 재발률은 각각 30~50%, 60%, 77~100%로 보고하고 있다.(1,14,21)

결론적으로 간세포암의 치료에 있어서 장기생존과 관련된 예후인자는 기저 간기능이 좋은 상태에서의 절제술의 시행과, 암종의 크기가 작고 림프선 침범이 없는 조기 간세포암이고, 재발한 경우 잔존 간기능이 좋다면 적극적인 재절제술의 시행으로 장기생존율의 향상을 가져올 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Kim GS, Roh JH, Cho CK, Kim HJ. Long-term survival rates and prognostic factors for a hepatocellular carcinoma after a curative hepatic resection. *J Korean Surg Soc* 1999;57:715-27.
- 2) MacIntosh EL, Minuk GY. Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:245-54.
- 3) Ministry of Health and Welfare. Yearbook of Health & Welfare Statistics. Gwacheon, Korea: Ministry of Health and Welfare; 2007.
- 4) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:346-50.
- 5) Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, Ishida K, Shimada R, Miyagawa S, et al. Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:1032-8.
- 6) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower post-surgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-7.
- 7) Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, Ma ZC, Wu ZQ. Progress and prospects in hepatocellular carcinoma surgery. *Ann Chir* 1998;52:558-63.
- 8) Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Morizane C, Ikeda M, et al. Analysis of prognostic factors affecting survival after initial recurrence and treatment efficacy for recurrence in patients undergoing potentially curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2337-47.
- 9) Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S, Kitagawa D, Kayashima H, Harimoto N, et al. Longterm favorable results of limited hepatic resections for patients with hepatocellular carcinoma: 20 years of experience. *J Am Coll Surg* 2007;205:19-26.
- 10) Song HS, Chae KM, Kim HC. A clinical analysis of primary hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 1994;26:521-8.
- 11) Thia TJ, Lui HF, Ooi LL, Chung YF, Chow PK, Cheow PC, et al. A study into the risk of exacerbation of chronic hepatitis B after liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007;11:612-8.
- 12) Nanashima A, Abo T, Sumida Y, Takeshita H, Hidaka S, Furukawa K, et al. Clinicopathological characteristics of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: relationship with status of viral hepatitis. *J Surg Oncol* 2007;96:487-92.
- 13) Yang LY, Fang F, Ou DP, Wu W, Zeng ZJ, Wu F. Solitary large hepatocellular carcinoma: a specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 2009;249:118-23.
- 14) Bae TS, Kim SB, Park SH, Choi DW. Outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma patients. *J Korean Surg Soc* 2003;64:480-6.
- 15) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-10.
- 16) Hu RH, Lee PH, Yu SC, Dai HC, Sheu JC, Lai MY, et al. Surgical resection for recurrent hepatocellular carcinoma: prognosis and analysis of risk factors. *Surgery* 1996;120:23-9.
- 17) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229:216-22.
- 18) Fukuda S, Itamoto T, Amano H, Kohashi T, Ohdan H, Tashiro H, et al. Clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma patients with compensated cirrhosis surviving more than

- 10 years after curative hepatectomy. *World J Surg* 2007;31:345-52.
- 19) Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89:500-7.
- 20) Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;232:10-24.
- 21) Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999;229:790-9.