

Child-Pugh 분류 A인 간세포암 환자 중 밀란 기준을 만족하는 그룹의 절제술 후 치료 성적

인제대학교 의과대학 외과학교실

김기훈 · 김진수 · 박정익 · 김광희 · 최창수 · 최영길

Outcome of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria in Child-Pugh Class A Patients

Ki Hoon Kim, M.D., Jin Su Kim, M.D., Jeong Ik Park, M.D.,
Kwang Hee Kim, M.D., Chang Soo Choi, M.D., Young Kil Choi, M.D.

Department of Surgery, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Hepatic resection and liver transplantation are considered a curative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) within the Milan criteria. In this study, we examine the outcome of hepatic resection for HCC within the Milan criteria, and determine the effectiveness of hepatic resection as the primary treatment for HCC within the Milan criteria in Child-Pugh class A.

Methods: 110 patients underwent curative surgical resection for HCC in Child-Pugh class A between August 1991 and June 2008. Fifty-six patients met Milan criteria (Group M) and the remaining 54 did not (Group N).

Results: Overall survival rates at 1, 3, and 5 years were 92.6%, 72.5% and 54.6% versus 70.4%, 43.1%, and 28.7 % in Group M and Group N, respectively (P=0.0043). The corresponding disease-free survival rates were 81.5%, 69.7%, and 38.2% versus 46.0%, 32.9%, and 26.9% in Group M and Group N (P=0.0012). HCC recurred in 25 patients in Group M (44.6%) and 35 patients in Group N (64.8%)(P=0.034). Outcomes of hepatic resection in Group M were significantly better compared to Group N.

Conclusion: Hepatic resection can achieve a comparable 5-year overall survival & disease-free survival to that reported for liver transplantation. Hepatic resection should be considered as the standard therapy for HCC within the Milan criteria in Child-Pugh class A patients. (J Korean Surg Soc 2010;79:49-57)

Key Words: Hepatic resection, Liver transplantation, Hepatocellular carcinoma, Milan criteria

중심 단어: 간절제술, 간이식, 간세포암, 밀란 기준

서 론

간암은 2000년 이후의 통계상 전 세계적으로 남자에서는 5번째로 흔하고 여자에서는 8번째인 암으로 전체 암의 5.6%를 차지하고 있다. 국내의 경우 2003~2005년 주요 암종 발생률에서 위암, 폐암, 대장암에 이어 간암이 10.9%로 네 번째로 흔한 암으로 전체 간암 사망률이 폐암에 이어 16.6%로 두 번째로 높았다. 국가암등록사업 연례 보고서에

책임저자: 최영길, 부산시 부산진구 개금동 633-165
☎ 614-735, 인제대학교 부산백병원 외과
Tel: 051-890-6352, Fax: 051-898-9427
E-mail: gscyk@inje.ac.kr

접수일: 2010년 2월 11일, 게재승인일: 2010년 4월 5일
본 논문은 2009년도 인제대학교 학술연구조성비 보조로 이루어 졌음.

따르면 우리나라 10대 암의 5년 생존율에서 간암의 경우 1996~2000년 13.2%에서 2001~2005년 18.9%로 생존율의 향상이 있었지만 다른 암에 비해 현저히 불량한 예후를 보였다. 이는 진단 당시에 만성 간염이나 간경변증의 동반으로 인한 간 기능의 저하로 대부분의 간세포암종에 적극적으로 광범위한 치료를 할 수 없고, 초기 임상증상이 모호하여 주기적 검사를 시행하지 않으면 양염을 침범해 있거나 간문부의 주요 맥관 조직을 침윤한 진행암, 간의 전이 등으로 절제 불가능한 상태로 발견되는 경우가 많아 근치적 치료가 어렵기 때문이다.

간세포암 치료에 다양한 방법들이 적용되고 있는데, 비수술적 방법으로 경피적 에탄올 주입법(percutaneous ethanol injection therapy), 고주파 열 치료(radiofrequency ablation), 간동맥 화학 색전술(transcatheter arterial chemoembolization) 등이 있으며, 수술적 방법으로는 간절제술과 간이식이 있다. 비록 비수술적 치료의 효과가 수술에 필적한다는 보고들이 있지만(1-3) 현재까지는 간세포암종을 모두 제거하여 무종양 상태로 만들 수 있는 수술적 치료가 가장 좋은 성적을 보이고 있다.

1996년 Mazzaferro 등(4)이 밀란 기준(단일 종양 \leq 5 cm, 다발성 종양: 3개 이하, 3 cm 이하, 육안적 혈관 침범이 없음)에 따라 간이식을 시행하여 4년 생존율 75%, 4년 무병 생존율 83%의 우수한 성적을 발표한 이후 간이식은 재발률이나 생존율 면에서 절제술의 치료 성적에 비해 더 좋은 결과의 보고들이 발표되고 있어 밀란 기준을 만족하는 간세포암 환자 치료의 일반적인 적응증으로 받아들여지고 있다.

간이식이 간세포암 재발의 근간이 되는 모든 병든 간을 제거할 수 있어 절제술에 비해 생존율이 높고 재발률이 낮아 초기 단계의 간세포암 치료에는 유용하지만, 이식간 부전 등의 수술과 연관된 위험성, 면역 억제제를 평생 복용해야 하는 것에 따른 합병증, 뇌사자 간이식의 경우 공여자가 많지 않아서 이식할 때까지 장기간 기다려야 하며 수술 비용이 많이 든다는 문제점이 있는 것으로 알려져 있다.

간경변증이 없거나 간경변증이 있더라도 간 기능이 보존되어 있는 경우에는 이전부터 간절제술이 시행되었으며, 최근에는 더욱 좋은 치료 결과들이 보고되고 있으며, 소간세포암의 경우 간이식과 비슷한 5년 생존율을 보이고 있어 간 기능이 보존된 간세포암 환자에서 어떤 수술을 선택해야 할지에 대해 서로 상반된 견해의 보고들이 나오고 있다.(5-7)

이에 저자들은 간이식이 선택되는 환자에서 확립되어

져 있는 기준인 밀란 기준에 따라 Child-Pugh 분류 A로 간절제술을 시행 받은 간세포암 환자를 두 그룹으로 나누어 밀란 기준을 만족하는 그룹의 임상병리학적 특성 및 수술 후의 치료성적을 통해 간절제술의 효율성에 대해 알아보고자 한다.

방 법

1991년 8월부터 2008년 6월까지 인제대학교 부산백병원 외과학교실에서 간세포암으로 진단되어 단일 술자에 의해 간절제술이 시행된 환자 중 Child-Pugh 분류 A에 해당하는 110예를 대상으로 의무기록을 근거로 하여 후향적 조사를 시행하였다. 육안적 혈관 침범이 없고 종양이 단발성인 경우로서 크기가 5 cm 이하이거나 다발성인 경우 개수는 3개를 넘지 않고, 가장 큰 종양의 크기가 3 cm 이하인 경우로 정의되는 밀란 기준을 만족하는 56명을 M 그룹으로 정하였고, 만족하지 않는 54명을 N 그룹으로 하였다.

수술 전 간기능 평가를 위해 간기능 검사, indocyanin green 15분 정체율(ICG R15)을 조사하였고, 영상 검사로는 복부 초음파, 컴퓨터 단층 촬영술, 혈관조영술 등을 시행하였다. 간 절제는 기본적으로 8개의 구역으로 나누는 Couinaud 씨 분류에 따랐으며, 대량 간절제는 Couinaud 3구역 이상을 절제한 것으로, 소량 간절제술은 3구역 미만을 절제한 것으로 정의하였고, ICG 15분 정체율에 따라 간 절제의 범위를 정하였다.

성별, 나이, B형 간염, C형 간염, 음주 여부, ICG 15분 정체율, 혈청 알파 태아 단백치, 술전 치료 여부, 간의 절제 범위, 수혈 여부, 종양의 개수, 종양의 최대 크기, 분화도, 절제 면의 암 침윤 여부, AJCC TNM 병기,(8) 혈관 침범 여부를 인자로 하여 M 그룹과 N 그룹의 임상병리학적 특성을 비교 분석하였다.

수술 후 추적 검사는 외래 진료를 통하여 이루어졌으며, 3~4개월 간격으로 기본적인 신체검사와 간기능 검사, 혈청 알파 태아 단백치 측정, 흉부 단순촬영, 복부 초음파 또는 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였다. 재발 여부는 혈청 알파 태아 단백치, 복부 초음파 또는 컴퓨터 단층 촬영과 간동맥 혈관 조영술을 시행하여 확인하였고, 재발의 시기는 최종 재발 진단 검사일을 기준으로 하였다.

통계처리는 SPSS 12.0을 이용하여 하였고, 두 집단의 임상 병리학적 비교분석에는 chi-square test를 이용하였고, 생존율은 Kaplan-Meier법을 통해 산출했으며 두 군 간의 생존

Table 1. Comparison of clinicopathologic variables between patients with hepatocellular carcinoma who met Milan criteria (Group M) and those who did not (Group N)

| Variables | Group M (n=56) | Group N (n=54) | P-value |
|---|----------------|----------------|---------|
| Sex (M/F) | 44/12 | 39/15 | 0.439 |
| Age ($\leq 50 / > 50$) | 21/35 | 24/30 | 0.459 |
| Hepatitis B virus (+/-) | 43/13 | 36/18 | 0.238 |
| Hepatitis C virus (+/-) | 4/52 | 5/49 | 0.740 |
| Alcohol abuse (+/-) | 23/33 | 19/35 | 0.525 |
| Serum AFP (≤ 200 ng/ml / > 200 ng/ml) | 36/20 | 27/27 | 0.130 |
| ICG- R15 (%) ($\leq 10 / > 10$) | 28/28 | 37/17 | 0.048 |
| Preoperative TACE* (+/-) | 18/38 | 14/40 | 0.473 |
| Operative procedure (major/minor) | 19/37 | 25/29 | 0.186 |
| Blood transfusion (+/-) | 5/51 | 14/40 | 0.018 |
| Number of tumor (multiple/solitary) | 2/54 | 13/41 | 0.002 |
| Max. size of tumor (cm) ($\leq 3 / 3 <$ and $\leq 5 / > 5$) | 35/21/0 | 4/7/43 | 0.000 |
| Edmonson-Steiner grade (1 or 2/3 or 4) | 45/11 | 36/18 | 0.103 |
| Resection margin (+/-) | 4/52 | 8/46 | 0.233 |
| AJCC TMN stage (I/II/III) | 44/22/0 | 4/21/29 | 0.000 |
| Vascular invasion (+/-) | 10/46 | 45/9 | 0.000 |

*TACE = transcatheter arterial chemoembolization.

곡선 비교에는 Log rank test를 이용하였고 다변량 분석에는 Cox proportional hazard model법을 이용하였다. P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

M 그룹의 평균 나이는 53.68세였고 혈액 검사상 혈소판 $196.30 \times 10^4 / \mu\text{l}$, 전체 빌리루빈치 0.78 mg/dl , 알부민 4.21 g/dl , AST 54.35 U/L , ALT 52.65 U/L , 혈청 알파 태아 단백질치 $1,693.50 \text{ ng/ml}$, ICG 15분 정체율 10.97%, 종양의 최대 직경 크기는 3.13 cm 이었고, N 그룹은 평균 나이 52.17세, 혈소판 $193.74 \times 10^4 / \mu\text{l}$, 전체 빌리루빈치 0.72 mg/dl , 알부민 4.12 g/dl , AST 48.87 U/L , ALT 46.26 U/L , 혈청 알파 태아 단백질치 $7,420.77 \text{ ng/ml}$, ICG 15분 정체율 8.87%, 종양의 최대 직경 크기는 7.05 cm 를 보였다.

1) 임상 병리학적 분석

나이, 성별, B형 간염, C형 간염, 음주 여부, 혈청 알파 태아 단백치, 술전 색전술 시행 여부, 수술적 치료방법, 에드문슨-스타이너 등급, 절제 면의 암 침윤 여부는 M 그룹과 N 그룹에서 통계적 차이를 보이지 않았다.

ICG 15분 정체율은 N 그룹이 M 그룹에 비해 10%보다 낮은 환자의 수가 많았고($P=0.048$), 수술 중 수혈을 시행한

Table 2. Postoperative complications

| Complications | Group M (n=56) | Group N (n=54) | Total (n=110) |
|------------------------|----------------|----------------|---------------|
| | 15 (13.6%) | 23 (20.9%) | 38 (34.5%) |
| Intraabdominal abscess | 3 | 6 | 9 |
| Pleural effusion | 4 | 4 | 8 |
| Wound infection | 4 | 3 | 7 |
| Postoperative bleeding | 2 | 4 | 6 |
| Bile leakage | 1 | 2 | 3 |
| Pneumonia | — | 2 | 2 |
| GI* problem | 1 | 1 | 2 |
| Liver abscess | — | 1 | 1 |

*GI = gastrointestinal.

경우는 M 그룹에서 N 그룹에 비해 유의하게 적은 것으로 나타났다($P=0.018$). 종양의 양상은 M 그룹에서 N 그룹에 비해 종양의 최대 크기는 유의하게 작고($P=0.000$), 단일 병변의 종양이 많았다($P=0.002$). 그리고, M 그룹에서 N 그룹에 비해 혈관 침윤이 적었으며($P=0.000$), 병기 또한 낮은 경향을 보였다($P=0.000$)(Table 1).

2) 치료 성적

(1) 술 후 합병증: 전체 110예 중 M 그룹에서 15예(13.6%), N 그룹에서 23예(20.9%), 전체 38예(34.5%)에서 합병증이 발생하였고, 1예(0.9%)에서 술 후 출혈로 인한 다발성 장기

부전으로 사망하였다(Table 2).

(2) 생존율: M 그룹의 1년, 3년, 5년 전체 생존율은 92.6%, 72.5%, 54.6%이었고, 중앙 생존기간 62개월(56~69), 평균 생존기간 96개월(67~124)이었고, N 그룹은 70.4%, 43.1%, 28.7%의 전체 생존율과 중앙 생존기간 25개월(18~32), 평균 생존기간 76개월(50~102)을 보여 M 그룹의 환자들이 N 그룹의 환자에게 비해 통계적으로 높은 생존율을 나타냈으며($P=0.0043$)(Fig. 1), 두 그룹 간의 무병 생존율은 M 그룹에서 81.5%, 69.7%, 38.2%, 중앙 생존기간 57개월(42~72), 평균 생존기간 90개월(57~123)이었고, N 그룹에서 46.0%, 32.9%, 26.9%, 중앙 생존기간 10개월(7~13), 평균 생존기간 50개월(31~69)로 전체 생존율과 마찬가지로 M 그룹의 환

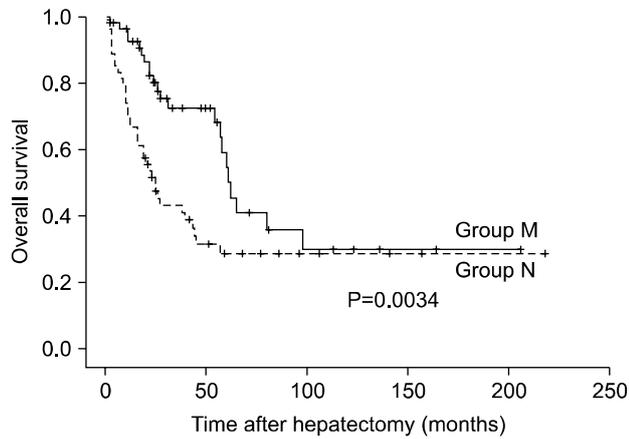


Fig. 1. Comparison of overall survival rates between Group M (n=56) and Group N (n=54). Significant difference was observed between two groups ($P=0.0034$).

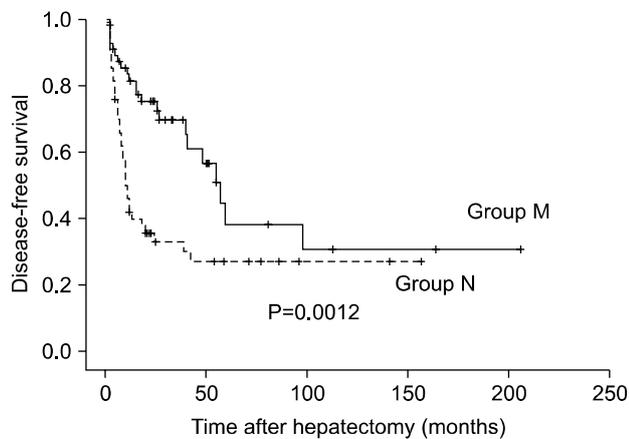


Fig. 2. Comparison of disease-free survival rate between Group M (n=56) and Group N (n=54). Significant difference was observed between two groups ($P=0.0012$).

자들이 더 나은 결과를 보이고 있었다($P=0.0012$)(Fig. 2).

(3) 재발의 양상과 치료 방법

① 재발의 양상: M 그룹에서 25예(44.6%), N 그룹에서 35예(64.8%)로 N 그룹에서 더 높은 재발을 보였으며($P=0.034$), 재발의 양상을 살펴보면 간내 재발의 경우 M 그룹에서 21예, N 그룹에서 18예 발생했고, 간내 재발과 간의 재발이 같이 있는 경우가 각각 1예, 5예였으며, 간의 재발만 있는 경우가 각각 3예와 12예였다(Table 3).

M 그룹에서 재발이 일어날 때까지의 중앙 기간은 27개월이었고 N 그룹의 중앙 기간은 10개월로 M 그룹이 N 그룹에 비해 늦게 재발이 일어나는 것처럼 보였지만 통계적 의의는 가지지 못했다($P=0.0845$).

Table 3. Pattern of recurrence

| | Group M (n=56) | Group N (n=54) | Total (n=110) |
|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Total recurrence | 25 | 35 | 60 |
| Recurrence site | | | |
| Liver | 21 | 18 | 39 |
| Solitary | 12 | 6 | |
| Multiple | 9 | 12 | |
| Liver+other organ | 1 | 5 | 6 |
| Lymph node | 1 | 1 | |
| Peritoneum | — | 2 | |
| Lung | — | 2 | |
| Other organs | 3 | 12 | 15 |
| Abdominal wall | — | 2 | |
| Adrenal gland | 1 | 2 | |
| Lung | — | 2 | |
| Omentum | — | 2 | |
| Lymph node | 1 | 1 | |
| Peritoneum | 1 | — | |
| Pancreas | — | 1 | |
| Duodenum | — | 1 | |
| Bone | — | 1 | |

Table 4. Treatment of recurrence in Group M (n=25)

| Method | No. |
|------------------------|-----|
| TACE* | 11 |
| TACE+RFTA [†] | 4 |
| RFA [‡] | 3 |
| Operation | 2 |
| Systemic chemotherapy | 2 |
| Radiotherapy | 1 |
| No treatment | 2 |

*TACE = transcatheter arterial chemoembolization; [†]RFTA= radiofrequency thermal ablation; [‡]RFA = radiofrequency ablation.

Table 5. Univariate analysis of prognostic factors overall survival and tumor-free survival after hepatic resection within the Milan criteria in patients with Child-Pugh Class A (n=56)

| Factors | Overall survival (%) | | Disease-free survival (%) | |
|--------------------------|----------------------|---------|---------------------------|---------|
| | 5-years | P-value | 5-years | P-value |
| Age | | 0.6285 | | 0.9096 |
| ≤50 (n=21) | 59.5 | | 38.7 | |
| >50 (n=35) | 49.3 | | 36.9 | |
| Sex | | 0.3418 | | 0.3049 |
| Male (n=44) | 51.8 | | 30.3 | |
| Female (n=12) | 74.1 | | 75.0 | |
| Hepatitis B virus | | 0.6610 | | 0.4948 |
| Positive (n=43) | 53.5 | | 32.5 | |
| Negative (n=13) | 66.1 | | 66.6 | |
| Hepatitis C virus | | 0.8348 | | 0.8917 |
| Positive (n=4) | 37.5 | | 37.5 | |
| Negative (n=52) | 55.4 | | 36.7 | |
| Alcohol abuse | | 0.4150 | | 0.3581 |
| Positive (n=23) | 48.3 | | 21.1 | |
| Negative (n=33) | 62.9 | | 56.5 | |
| Serum AFP | | 0.0929 | | 0.0788 |
| ≤200 ng/ml (n=36) | 46.2 | | 18.2 | |
| >200 ng/ml (n=20) | 72.5 | | 72.6 | |
| ICG-R15 (%) | | 0.5789 | | 0.7649 |
| ≤10 (n=28) | 53.5 | | 62.3 | |
| >10 (n=28) | 56.4 | | 27.1 | |
| Preoperative TACE | | 0.2372 | | 0.4193 |
| Positive (n=18) | 53.9 | | 52.7 | |
| Negative (n=38) | 57.5 | | 13.9 | |
| Operative procedure | | 0.6374 | | 0.3953 |
| Major hepatectomy (n=19) | 56.8 | | 50.5 | |
| Minor hepatectomy (n=38) | 50.1 | | 17.1 | |
| Blood transfusion | | 0.8809 | | 0.9687 |
| Positive (n=5) | 53.3 | | 53.3 | |
| Negative (n=51) | 54.7 | | 36.3 | |
| Number of tumor | | 0.5131 | | 0.5427 |
| Multiple (n=2) | 0 | | 0 | |
| Solitary (n=54) | 55.4 | | 38.6 | |
| Max. size of tumor | | 0.4746 | | 0.4324 |
| ≤3 (n=35) | 65.0 | | 47.0 | |
| 3< and ≤5 (n=21) | 36.5 | | 20.1 | |
| Edmonson-Steiner grade | | 0.1481 | | 0.1869 |
| 1 or 2 (n=45) | 64.3 | | 41.7 | |
| 3 or 4 (n=11) | 19.4 | | 23.3 | |
| Resection margin | | 0.0977 | | 0.1535 |
| Positive (n=4) | 0 | | 0 | |
| Negative (n=52) | 56.2 | | 39.1 | |
| AJCC TMN stage | | 0.0035 | | 0.000 |
| I (n=45) | 68.3 | | 45.2 | |
| II (n=11) | 14.6 | | 0 | |
| Vascular invasion | | 0.0122 | | 0.0001 |
| Positive (n=10) | 16.7 | | 0 | |
| Negative (n=46) | 66.4 | | 44.1 | |

Table 6. Multivariate analysis of overall and disease-free survival after hepatic resection within the Milan criteria in patients with Child-Pugh class A (n=56)

| Variables | Hazards ratio (95% CI) | P-value |
|-----------------------|------------------------|---------|
| Overall survival | | |
| Serum AFP | 2.700 (0.860~8.483) | 0.089 |
| AJCC TMN stage | 0.067 (0.007~0.680) | 0.022 |
| Vascular invasion | 0.156 (0.013~1.845) | 0.140 |
| Resection margin | 2.838 (0.538~14.978) | 0.219 |
| Disease-free survival | | |
| Serum AFP | 2.649 (0.869~8.074) | 0.087 |
| AJCC TMN stage | 0.048 (0.005~0.497) | 0.011 |
| Vascular invasion | 0.294 (0.028~3.093) | 0.308 |

M 그룹에서 재발한 25예를 대상으로 밀란 기준에 의한 재 분류에서 밀란 기준을 만족하는 환자는 17예, 만족하지 않는 환자는 8예였다. 만족하는 17예의 1년, 3년, 5년 전체 생존율은 100%, 61.6%, 35.2%였고, 평균 생존기간 56개월(38~75), 중앙 생존기간 58개월(17~99)이었으며, 만족하지 않는 8예의 전체 생존율은 75.0%, 46.7%, 31.3%, 평균 생존기간 49개월(18~81), 중앙 생존 기간 27개월(0~71)로 두 군 간의 통계적 유의성은 가지지 않았다($P=0.5394$).

② 치료 방법: M 그룹의 재발 시 치료 방법으로 TACE 11예, TACE+RFTA 4예, 수술 2예를 시행하였고, 2예에서 환자의 치료 거부로 재발에 대한 치료를 시행하지 못하였다(Table 4).

(4) 예후 인자: M 그룹에서 AJCC 병기, 혈관 침범 여부가 전체 생존율 및 무병 생존율에 영향을 미칠 수 있는 인자였으며(Table 5), 이를 바탕으로 한 다변량 분석에서 병기가 의미가 있었다(Table 6).

고 찰

간세포암 치료에 있어서 비수술적 방법인 간동맥화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 경피적 에탄올 주입술(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT), 고주파 열 치료법(radiofrequency ablation, RFA)은 비록 좋은 결과들을 보고하고 있지만 간세포암을 모두 제거하여 무증상 상태로 만들 수 있는 수술적 방법이 과거부터 선호되어 왔고, 간이식이 보편화되기 전까지는 간절제술은 간세포암 치료에 최상의 치료방법으로 간주되어 왔다. 그러나, 간암이 있는 간의 경우 대부분에서 간 경변이나 간 기능이 떨어져 있는 경우가 많아서 간절제술의 적응증에 해당되지 않

는 경우가 많고, 비록 간절제를 시행한다 하더라도 간절제술 후 간부전이 오거나 다른 부위에서 암의 재발이 발생될 가능성이 높아 1996년 Mazzaferro 등(4)이 높은 간이식 치료 성적을 발표한 이후 간세포암 치료에 있어서 간이식은 최선의 치료 방법으로 받아들여졌다. 밀란 기준에 해당하고 Child Pugh 분류 B나 C에 속하는 간경변증의 간세포암을 가진 환자의 치료에서 간이식술의 효과는 확립되었지만, 오늘날 정립된 간이식의 기준인 밀란 기준에 해당하는 간세포암 환자 중에서 간 기능이 유지되며 Child Pugh 분류 A에 속하는 경우에서도 과거로부터 시행되어 왔던 치료 방법인 부분 간절제술 대신에 간이식을 선택해야 할 것인가에 대해서는 아직 논란이 되고 있다.

Bigourdan 등(9)은 Child Pugh 분류 A이면서 소세포암인 환자 중 간이식을 시행 받은 17명과 부분 간절제술을 시행 받은 20명의 5년 전체 생존율(71% vs. 36%; $P=0.04$)과 5년 무병 생존율(80% vs. 40%; $P=0.03$)이 간이식을 시행 받은 환자군에서 치료 성적이 더 좋게 나타나 간 기능이 보존된 Child Pugh 분류 A의 소세포암 환자의 치료에는 간이식이 간절제술보다 더 유용하다고 하였으며, Adam 등(5)은 간세포암 환자의 첫 치료로 간이식을 시행한 195명의 환자들과 일차로 부분 간절제술 시행 후 재발하여 이차적 간이식을 시행한 17명 환자들의 치료 성적 비교에서 이차 간이식을 시행한 경우 첫 치료로 간이식을 시행했을 때보다 높은 수술 사망률(23.5% vs. 2.1%; $P<0.0001$)과 재발률(54% vs. 18%; $P=0.001$) 그리고, 낮은 5년 전체 생존율(41% vs. 61%; $P=0.03$)과 5년 무병 생존율(29% vs. 58%; $P=0.003$)을 보므로 비록 간절제가 가능하다 하더라도 간이식을 우선적으로 시행해야 한다고 주장하였다.

간이식이 간절제술에 비해 무병 생존율이 높고 낮은 재발률을 보인다고 하지만,(10) 최근 누적 생존율에서 간절제술과 크게 차이가 나지 않고, 수술 술기 및 수술 재료의 발달에 따른 간절제술 후 합병증 및 사망률의 감소, 간이식후 발생할 수 있는 이식간 거부 반응, 면역 억제제 투여에 따른 합병증, 뇌사자 공여자의 부족으로 인한 장시간 대기 시간, 높은 수술 비용 등 간이식의 단점 때문에 간 기능이 보존된 밀란 기준을 만족하는 비교적 초기의 간세포암 치료에 있어서 부분 간절제술을 먼저 시행하자는 주장도 만만치 않다.

Margarit 등(11)은 간절제술을 시행 받은 37명과 간이식을 시행 받은 36명의 비교에서 재발률은 간절제술 군에서 높았고(59% vs. 11%; $P=0.001$) 10년 무병 생존율은 간이식 군에서 높고(56% vs. 18%; $P<0.04$) 10년 전체 생존율은 두

군에서 차이가 없었으며, 간절제 후 재발한 6명에서 구제간 이식을 시행한 치료 성적이 간세포암의 첫 치료로 간이식을 시행한 군과 비슷한 결과를 보이므로 Child-Turcotte-Pugh 분류 A의 간경변이 동반된 70세 이하의 단일 병변 조기 간세포암의 치료로 간절제술은 좋은 술식의 선택이 될 수 있다고 하였다.

Kang 등(12)은 간경변이 있고 간 기능이 보존된 127명의 환자 중 밀란 기준을 만족하는 85명과 만족하지 않는 42명의 환자 그룹 간의 비교 연구에서 밀란 기준을 만족하는 그룹의 전체 생존율이 그렇지 않은 그룹의 전체 생존율에 비해 의미 있게 높고(62.3% vs. 37.3%; $P=0.002$), 원내 사망률(0.8%)이 낮기 때문에 간 기능이 보존된 밀란 기준을 만족하는 간세포암의 일차 치료로 간절제술을 우선적으로 고려하자고 주장하였으며, Tanaka 등(13)과 Yamamoto 등(14)도 자신들의 연구에서 밀란 기준에 해당하는 절제군의 집단에서 더 좋은 생존율을 나타내므로 간절제술이 일차적 치료로 선택되어 질 수 있다고 했다. Park 등(15)도 대상성 간경변을 가지며 밀란 기준을 만족하는 213명과 밀란 기준을 벗어나는 37명과의 비교 연구에서 5년 전체 생존율(73% vs. 43%; $P=0.000$)과 무병 생존율(51% vs. 13%; $P=0.000$)이 밀란 기준을 만족하는 집단에서 높아 간세포암의 일차적 치료로 간절제술이 좋은 선택이 될 수 있고, 간내 재발한 집단에서 시행된 구제간이식은 좋은 치료 성적을 보여 재발암의 치료에 선택되어지는 좋은 방법이 될 수 있다고 하였다. 본 연구에서 밀란 기준을 만족하는 M 그룹과 벗어나는 N 그룹 간의 치료 성적 비교 결과 5년 전체 생존율(54.6% vs. 28.7%; $P=0.0043$), 5년 무병 생존율(38.2% vs. 26.9%; $P=0.0012$)로 이는 다른 문헌에서 보고하는 바처럼 밀란 기준을 만족하는 간세포암의 환자에서 간절제술을 시행할 경우 밀란 기준을 벗어나는 그룹에 비해 유의하게 성적이 좋음을 알 수 있었다.

암의 재발은 간세포 암의 치료 성적이 불량한 가장 큰 이유이자 주요 사망의 원인이기도 하다.(16) 비록 과거에 비해 간절제술 후 합병증 및 사망률이 감소하고 5년 생존율 및 무병 생존율이 좋아졌다고 하지만, 재발의 경우 아직까지는 간이식에 비해 높은 편이다.(17) 밀란 기준내의 간세포암으로 간절제 후 재발한 환자 중 대개 70~80%는 다시 밀란 기준 내에서 재발하게 되는데, 이러한 재발 암의 치료로 구제 간이식을 시행하여 일차로 간이식을 시행했을 때의 치료 성적과 비슷한 결과의 보고들이 나오고 있다. Belghiti 등(18)은 70예의 일차 간이식을 시행한 군과 18예의

구조 간이식을 시행한 군의 비교 연구에서 술후 유병률과 장기 생존율에서 간이식과 차이가 없으므로 간절제술은 간이식에 앞서 간세포암의 치료 전략으로 고려될 수 있다고 했고, Vennarecci 등(19)도 일차 간이식의 성적에 맞는 구조 간이식 치료 성적을 발표하였다. 본 연구에서 밀란 그룹의 재발은 44.6% ($n=25$)였으며 재발까지의 평균기간은 35개월(21~50)이었다. 이 중 간외 재발이 있는 경우는 4예였으며, 간내 재발한 21예 중 17예(68%)에서 밀란 기준을 만족하였다. 재발 환자 중 밀란 기준을 만족하는 그룹의 5년 생존율이 35.2%였고 그렇지 못한 그룹의 5년 생존율이 31.3%로 두 군 간의 통계적 유의성을 가지지 못했는데 이는 본원에서 재발 치료 시 밀란 기준을 만족하는 그룹에서 구제간이식을 시행하지 않아 두 그룹 간의 생존율에서 큰 차이가 보이지 않는 것으로 사료된다.

재발이 일어나더라도 밀란 기준을 만족하면 구조 간이식의 기회를 가질 수 있지만, 그렇지 않다면 간이식의 기회조차 가질 수 없게 되므로, 재발의 위험인자를 알아내는 것은 간세포암의 치료 성적을 향상시킬 수 있는 지름길이라고 할 것이다. Tanaka 등(13)은 밀란 기준내의 간세포암 환자에서 첫 치료로 간절제술을 시행 후 재발한 환자의 분석에서 조직학적인 분화도가 나쁘고, 크기가 컸던 8%의 간세포암 환자에서 재발 시 밀란 기준을 벗어나 간이식의 기회를 가질 수 없었으므로 첫 수술이 선택되어질 때 술식의 선택에 있어서 신중을 기해야 한다고 주장하였고, Kaibori 등(20)도 자신의 연구에서 첫 재발이나 이차 재발 시 밀란 기준을 만족하지 않는 그룹에서 간이식을 시행하였을 때 생존율의 향상을 보이므로 큰 크기의 종양, high level of protein induced by vitamin K absence/antagonist II를 가지고 있는 젊은 환자에서 재발 시 밀란 기준을 벗어날 가능성이 많으므로 이 그룹의 간세포암 환자들에서는 일차적 치료로 간절제술보다 간이식을 먼저 고려하자고 주장하였다. 그리고, Itamoto 등(21)은 136명의 간경화를 가진 간이식이 가능한 간세포암 환자에서 부분 간절제술 후 연구에서 C형 간염 여부, 병리학 적 수술 절제면이 5 mm 미만인 경우, Child Pugh B 등급이 생존율의 부정적인 예후 인자였으며, 이 인자가 2개 또는 3개 있는 경우 5년 생존율 및 무병 생존율이 낮으므로 2개나 3개의 부정적 인자가 있는 경우에는 간이식을 고려하고, 1개 또는 부정적 인자가 없는 간세포암에서는 부분 간절제술이 좋은 술식으로 선택되어질 수 있다고 하였다. Shah 등(22)은 술전 방사선과적 혈관 침범 여부, 술후 병리학 적 혈관 침범, 중등도와 저등급의 분화도, 종양의 크기,

종양의 개수가 무병 생존에 관여하며 위험 요소의 확인, 짧은 기간의 추적 검사, 조기 진단은 재발이 간내에 제한되므로 부가적인 치료에 의해 생존율을 향상시킬 수 있다고 하였다. 본원에서는 혈관 침범 여부와 AJCC 병기가 재발에 영향을 미치는 예후인자였는데, 혈관 침범이 있는 경우 5년 생존율 16.7%, 무병 생존율 0%로 낮은 치료 성적을 보였다.

간절제술은 기다림 없이 즉시 수술을 시행할 수 있어 절제된 조직을 통해 보다 정확한 종양에 대한 정보를 얻을 수 있으며, 지금까지 알려진 재발 위험인자 등에 맞추어 빠른 수술 치료 계획을 세울 수 있으며, 재발 시 구제간이식을 포함한 여러 가지 치료 방침을 결정할 수 있다는 장점과 본원의 경우처럼 효과적인 간절제를 시행하였다고 하더라도 혈관침범이 있는 경우 낮은 치료 성적을 보일 수 있고 Tanaka 등(13)이 주장한 것처럼 간외 재발이 일어난 경우 간이식을 받을 수 없어 완치의 기회가 없어진다는 단점이 상존한다. 그러므로 간절제술 후 지속적인 외래 추적 관찰 및 재발 위험 인자를 가진 환자의 경우 짧은 주기의 검사를 통해 재발을 조기에 발견한다면 구제 간이식이나 이차 간절제술 등의 치료 성적이 좋은 술식의 치료가 시행되어질 가능성이 높아지므로 Child Pugh A의 밀란 기준을 만족하는 간세포암 환자에서 첫 치료로 간절제술은 좋은 방법이 될 것이라고 사료되어진다.

REFERENCES

- 1) Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127:S159-66.
- 2) Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103:1201-9.
- 3) Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-30.
- 4) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 5) Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003;238:508-19.
- 6) Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:738-46.
- 7) Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg* 2003;238:315-23.
- 8) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.
- 9) Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, Meyer C, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:513-20.
- 10) Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-51.
- 11) Margarit C, Escartin A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1242-51.
- 12) Kang KT, Kim SB, Choi DW. Effects of partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria combined with compensated liver cirrhosis. *J Korean Surg Soc* 2006;71:189-96.
- 13) Tanaka S, Noguchi N, Ochiai T, Kudo A, Nakamura N, Ito K, et al. Outcomes and recurrence of initially resectable hepatocellular carcinoma meeting milan criteria: Rationale for partial hepatectomy as first strategy. *J Am Coll Surg* 2007;204:1-6.
- 14) Yamamoto J, Kosuge T, Saiura A, Sakamoto Y, Shimada K, Sano T, et al. Effectiveness of hepatic resection for early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: subgroup analysis according to Milan criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:287-95.
- 15) Park YK, Kim BW, Wang HJ, Kim MW. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria in Child-Turcotte-Pugh class a patients with cirrhosis. *Transplant Proc* 2009;41:1691-7.
- 16) Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
- 17) Figueras J, Jaurieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000;190:580-7.
- 18) Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:885-93.
- 19) Vennarecci G, Ettore GM, Antonini M, Santoro R, Maritti M, Tacconi G, et al. First-line liver resection and salvage liver

transplantation are increasing therapeutic strategies for patients with hepatocellular carcinoma and child a cirrhosis. *Transplant Proc* 2007;39:1857-60.

- 20) Kaibori M, Saito T, Matsui Y, Uchida Y, Ishizaki M, Kamiyama Y. A review of the prognostic factors in patients with recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2007;193:431-7.
- 21) Itamoto T, Nakahara H, Tashiro H, Ohdan H, Hino H, Ochi M, et al. Indications of partial hepatectomy for transplantable hepatocellular carcinoma with compensated cirrhosis. *Am J Surg* 2005;189:167-72.
- 22) Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007;141:330-9.