

밀란기준 내 속하며 간기능이 보존된 간세포암에서 첫 치료로 시행된 간절제술의 성적 분석

영남대학교 의과대학 외과학교실

이동식 · 윤성수 · 김홍진

Results of Hepatectomy as First Treatment for Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria with Preserved Liver Function

Dong-Shik Lee, M.D., Sung-Su Yun, M.D., Hong-Jin Kim, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Purpose: Hepatic resection and liver transplantation are surgical therapeutic options for small-sized HCC. But, the therapeutic option for patients meeting the Milan criteria with preserved liver function is facing a dilemma. In this study, we examined the outcomes of surgical resection for HCC patients meeting the Milan criteria with preserved liver function and rationale of hepatic resection as the first treatment for HCC meeting the Milan Criteria.

Methods: Between 1991 and 2006, 248 patients with HCC underwent hepatectomy in 158 primary HCC patients meeting Milan criteria (Group M) and in 90 patients beyond Milan criteria (Group N). Median age was 54.5 years in group M and 52.4 years in group N.

Results: The tumor size, mean survival months, E-S grade and vascular invasion rate were significantly different between the two groups. 67 patients in group M and 22 patients in group N had intrahepatic recurrence after primary hepatectomy. The cumulative 1, 3, and 5-year survival rates were 91.9%, 74.5%, and 60.5% in intrahepatic recurrence group M after primary hepatectomy and 100%, 96.0%, and 90.5% in repeated hepatic resection for recurrent treatment in group M, respectively.

Conclusion: Because of the high survival rate and long-term survival after adequate treatment of recurrence, primary hepatectomy is considered a reasonable option as first-line treatment for HCC meeting Milan criteria with preserved liver function. (J Korean Surg Soc 2009;77:267-272)

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Hepatectomy, Milan criteria

중심 단어: 간세포암, 간절제, 밀란기준

서 론

간세포암의 수술적 치료로 간절제술과 간이식술이 있으

며 비수술적 치료 또한 우수한 성적을 보이거나 현재까지 암종의 완벽한 제거를 시행하는 수술적 치료가 가장 좋은 성적을 보인다. 간이식술이 보편화되면서 간세포암에서의 치료로 간이식술이 시행되고 있으며 적응증으로 밀란기준(단일종양 ≤ 5 cm, 다발성 2~3개 종양이며 최장경 ≤ 3 cm, 혈관침범과 간외전이 없음)이 가장 보편적으로 사용되어 왔다.(1) 이러한 기준은 간기능이 떨어져 간절제술을 시행하지 못하는 소간세포암에만 적용이 되었으며 간기능

책임저자: 김홍진, 대구시 남구 대명동 317-1
☎ 705-717, 영남대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-620-3585, Fax: 053-624-1213
E-mail: hjkim@med.yu.ac.kr

접수일 : 2009년 5월 31일, 게재승인일 : 2009년 8월 3일

이 보존된 간세포암의 환자에서는 간절제술이 첫 번째 치료로 선택되어져 왔다. 2003년 Adam 등(2)과 Belghiti 등(3)이 간기능이 보존된 간세포암에서 첫 번째 치료로 간절제술과 간이식술의 상반된 견해를 보이는 논문을 발표한 후 간기능이 보존된 간세포암에서 첫 번째 치료로 간절제술 혹은 간이식술 어느 것을 선택할지에 대해서 여러 보고들이 나오고 있다.(4-7)

이에 간세포 암으로 간절제술을 받은 환자에서 밀란기준에 속하는 군과 밀란기준을 벗어난 군의 임상병리학적 특성과 수술 후 재발양상과 성적을 비교해 보고 간기능이 보존된 밀란기준에 속하는 간세포암에서 간절제술 후의 재발양상과 재발의 치료에 따른 성적을 분석하여 간기능이 보존된 밀란기준 내의 간세포암에서 첫 치료로 간절제술의 타당성 여부에 대하여 조사해 보고자 한다.

방 법

1991년 1월부터 2006년 12월까지 간세포암의 치료로 간절제술을 시행한 환자 중 차일드점수 7점 이하였던 환자 248명을 대상으로 후향적 조사를 시행하였다.

이 중 밀란기준(단일종양 \leq 5 cm, 다발성 2~3개 종양이며 최장경 \leq 3 cm, 혈관침범과 간외전이가 없을 것)을 만족하는 대상자는 모두 158명으로 이를 그룹 M으로 정하였고 밀란기준의 범위를 넘어서 대상자는 모두 90명이었으며 이를 그룹 N으로 정하였다. 이 두 군의 임상적 특징으로 나이, 성별, 간염의 종류 등을 비교하였고, 이 두 군에서 수술 후 조사한 표본에서 병리학적 특징으로 암종의 크기, 수, 에드몬슨-스타이너 정도, 혈관침범유무 등을 조사하였다. 성적의 비교에서는 무병생존기간, 누적생존기간, 재발의 시기, 재발의 양상에 대하여 조사하였다. 또한 간기능이 보존된 밀란기준내의 간세포암의 치료로 간절제술이 타당한지를 보기 위하여 그룹 M에서 재발의 시기, 재발 시 간기능의 상태, 재발양상에 따른 치료에 대하여 다시 분석하였다. 재발의 진단은 수술 후 추적관찰 중인 태아단백효소의 증가, 컴퓨터단층촬영과 간동맥혈관조영술을 시행하여 재발을 확진하였고 재발의 시기는 최종 재발 진단검사 기준일로 하였다.

통계적 처리는 비 연속변수에 대하여서는 chi-square test를 연속변수에 대하여서는 student t test를 사용하였고 생존곡선은 Kaplan-Meier Method를 두 군간의 통계적 유의성검증은 log rank test를 사용하였다. P-value가 0.05 이하인 값을

통계적인 유의성이 있는 것으로 평가하였다.

결 과

1) 임상적 특징의 비교 및 병리학적 특징의 비교

밀란기준내의 절제군(그룹 M)과 밀란기준을 벗어난 절제군(그룹 N)간의 평균나이 성별의 차이, 간염의 종류에서는 통계적 유의성은 없었으며 B형 간염이 각각 77.2%와 73.3%로 가장 많은 비중을 차지하였다.

수집된 표본에서 조사한 병리학적 특징으로 종양의 크기는 그룹 M이 2.94 cm로 그룹 N의 8.47 cm보다 통계적으로 유의하게 작았으며 종양의 개수 또한 그룹 M에서 단발성이 82.6%로 130예, 그룹 N에서는 67.8%로 61예였다. 종양의 분화도를 나타내는 에드몬슨-스타이너 등급에서는 그룹 M에서 I이 5%, II가 71.5%, III가 19.6%를 나타내었고 그룹 N에서는 I은 없었으며 II, III, IV가 각각 62.2%, 25.5%, 5.5%로 그룹 M의 분화도가 더 좋은 것으로 나타났다. 미세혈관의 침습은 그룹 M에서 22.7%, 그룹 N에서 63.3%로 통계적으로 유의하게 그룹 M에서 낮게 나타났다(Table 1).

2) 수술 후의 결과 비교

그룹 M에서 총 71예 44.9%에서 재발이 있었고 그룹 N에서는 총 37예 41.1%에서 재발이 있었다. 간절제술 후 재발

Table 1. Demographic data and pathologic features between two groups

| Variables | Group M (n=158) | Group N (n=90) | P-value |
|-----------------------|--------------------|-------------------|---------|
| Mean age (yrs) | 54.5 | 52.4 | NS |
| Gender (M/F) | 133/25 | 72/18 | NS |
| Hepatitis | | | NS |
| B | 122 (77.2%) | 66 (73.3%) | |
| C | 15 (9.4%) | 8 (8.9%) | |
| Non-B non-C | 21 (13.2%) | 16 (17.8%) | |
| Tumor size (cm) | 2.94 | 8.47 | <0.001 |
| Tumor number | 1.18 | 1.57 | <0.001 |
| Solitary | 130 (82.6%) | 61 (67.8%) | |
| Multiple | 28 (17.8%) | 29 (32.2%) | |
| E-S grade* | | | 0.002 |
| I | 8 (5.0%) | 0 | |
| II | 113 (71.5%) | 56 (62.2%) | |
| III | 31 (19.6%) | 23 (25.5%) | |
| IV | 0 | 5 (5.5%) | |
| Vascular invasion (+) | 36 (22.7%) | 57 (63.3%) | <0.001 |

*E-S grade = Edmonson-Steiner grade.

Table 2. Comparison of clinical outcome between two groups

| Variables | Group M (n=158) | Group N (n=90) | P-value |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|---------|
| No. of recurrence | 71 (44.9%) | 37 (41.1%) | NS |
| Mean of recurrence (month) | 28.45 | 14.22 | 0.004 |
| Site of recurrence | | | <0.001 |
| Intrahepatic | 67/71 (94.3%) | 22/37 (59.4%) | |
| Extrahepatic | 4/71 (5.6%) | 15/37 (40.5%) | |
| Type of recurrence | | | NS |
| I | 18/67 (26.8%) | 5/22 (22.7%) | |
| II | 40/67 (59.7%) | 11/22 (50%) | |
| III | 9/67 (13.4%) | 6/22 (27.2%) | |

까지의 평균기간은 그룹 M이 28.45개월, 그룹 N이 14.22개월로 그룹 M에서 재발이 더 늦은 것으로 나타났다. 또한 그룹 M에서는 재발의 양상이 주로 간내재발이었으나 그룹 N에서는 간외재발이 40.5%로 그룹 M에 비해 많았다. 간내 재발의 양상의 비교에서는 간절제면과 접해서 재발한 타입 I은 그룹 M과 그룹 N에서 각각 26.8%와 22.7%, 원발암과 다른 분절에서 재발한 타입 II는 각각 59.7%와 50%, 양엽에 다발성으로 재발한 타입 III는 13.4%와 27.2%였으나 이는 통계적인 유의성은 없었다(Table 2).

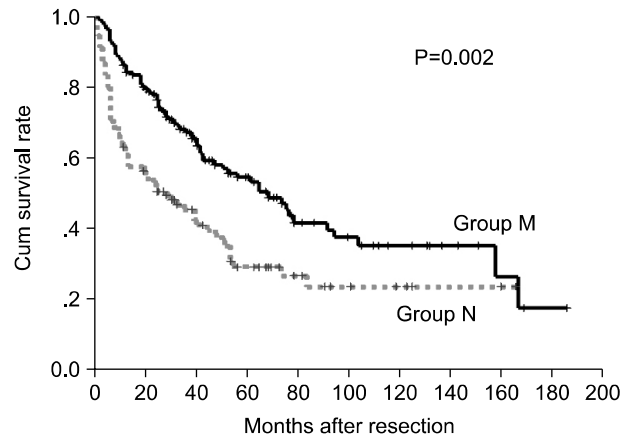
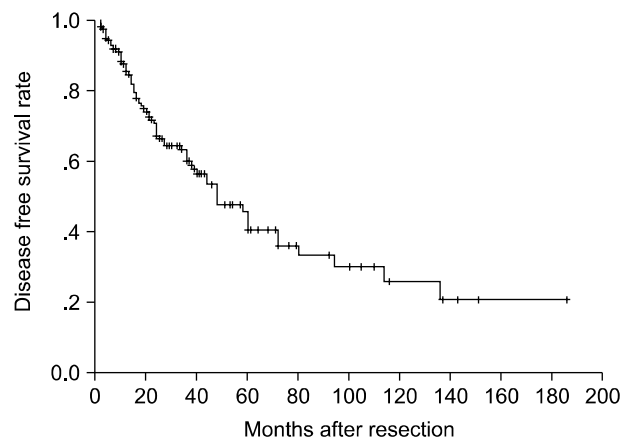
각 그룹의 1, 3, 5년 누적생존율은 그룹 M에서 86.1%, 68.3%, 54.7%, 그룹 N에서 63.3%, 45.6%, 29.4%로 그룹 M에서 유의하게 좋은 성적을 보였다(Fig. 1).

3) 그룹 M에서의 재발의 특징

그룹 M의 무병생존율은 1, 2, 3, 5년이 각각 85.4%, 67.2%, 60.1%, 40.53%였으며(Fig. 2) 재발까지 걸린 기간은 평균 28.45개월이었다(Table 2). 앞서 언급했지만 총 158명 중 71명에서 재발의 장소는 대부분이 간내재발(67예, 94.3%)이었으며 단지 4예(5.6%)에서 뇌, 폐, 뼈에 전이가 있었다. 간내 재발의 타입에서도 약 85.5%에서 한 분절에 국한되어 재발을 했으며 약 13.4%에서 양엽의 다발성 재발이 있었다.

4) 그룹 M에서의 간내 재발 치료 및 성적

간내재발은 총 67명에서 있었으며 그 중 재간절제술을 시행한 예가 26예였다. 기능적, 위치적으로 간절제가 불가능한 경우 혹은 환자의 수술거부 등으로 나머지 환자에는 간동맥색전술(TACE) 36명, 경피적에탄올주입법(PEIT) 2명, 혼합치료는 3명에서 시행되었다. 전체 간내 재발 환자의 1, 3, 5년 누적생존율은 91.0%, 74.5%, 60.5%였으며(Fig. 3A) 간


Fig. 1. Survival rates of patients between two groups.

Fig. 2. Disease-free survival rate of patients within Milan criteria (Group M).

내 재발을 한 군 중에서 재간절제술을 시행한 26명의 1, 3, 5년의 누적생존율은 100%, 96.0%, 90.5%로 우수한 결과를 보였다(Fig. 3B).

고 찰

간세포암의 수술적 치료로 간절제술과 간이식술이 있으며 간이식술이 보편화되기 전 간절제술만이 유일한 수술적 치료방법이었으나 간기능이 저하된 경우 술 후 간부전이 발생할 수 있고 잔존하는 기저 간병변으로 높은 재발률이 문제였다.(4,8,9) 하지만 간이식의 술기와 술 후 관리의 발달로 간이식이 보편화된 현재, 간기능이 저하된 간세포암환자에서 크기와 개수 그리고 여러 변수를 혼합한 여러 이식 기준을 마련하여 간세포암 환자에서 간이식을 시행하여 좋은 성적을 얻고 있으며 그 중 밀란기준이 가장 많이 이용되

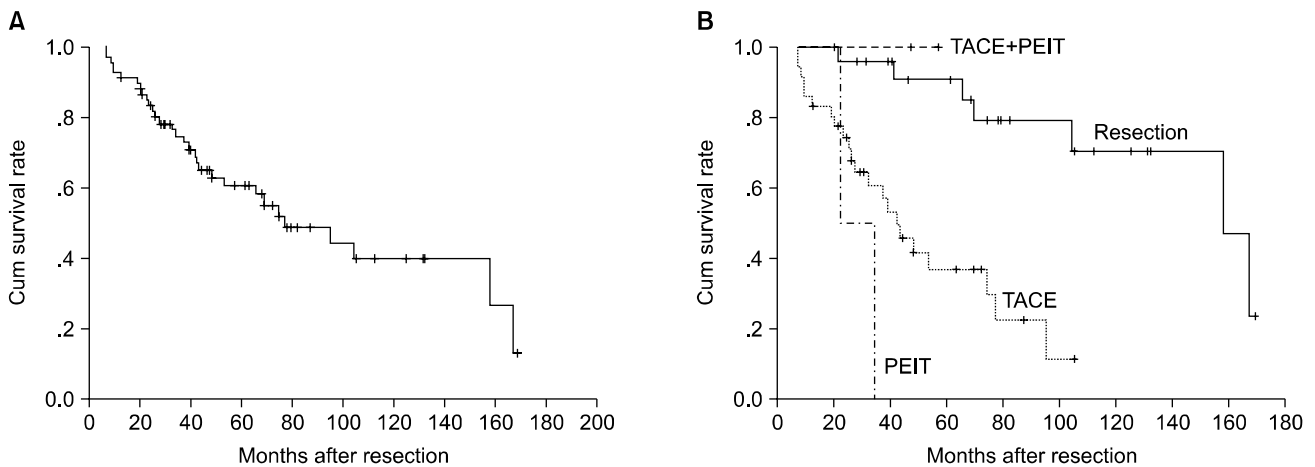


Fig. 3. (A) Survival rate of intrahepatic recurrent patients in group M. (B) Survival rate of various treatment modalities after recurrence in group M.

고 있다.(1)

하지만 간경변은 있지만 간기능이 보존된 밀란기준 내에 속하는 간세포암의 첫 치료로 간절제술과 간이식술 모두 선택될 수 있다. 이러한 논란 중 Adam 등(2)은 간세포암 환자의 첫 치료로 간이식을 시행한 환자과 먼저 간절제술을 시행한 후 이차적 간이식을 시행한 환자의 비교 논문에서 일차간이식과 비교하여 이차간이식을 시행한 경우 높은 수술사망률과 재발의 위험성의 증가 등 저조한 생존성적을 보임으로 간경변이 있는 환자에서 간절제술은 제한적으로 행해져야 하며 간경변이 있는 환자에서 절제가능 하더라도 간이식이 우선적으로 시행되어야 한다고 주장하였다. 또한 몇몇 저자들은 간절제술의 경우 기저 간경변을 제거할 수 없고 높은 재발 등(9)을 이유로 보상적인 간경변증, 간기능이 보존된 밀란기준 내의 간세포암일지라도 첫 번째 수술적 치료로 간이식을 시행하자고 주장하였다.(4,5)

반면 Belghiti 등(3)은 일차간이식을 받은 70명과 일차절제술 후 이차이식술을 받은 18명의 수술 후 사망률, 재발률, 장기생존율 등을 비교한 논문에서 두 군간의 치료성적에 차이가 없음을 강조하며 간이식전 간절제술은 간세포암의 치료 전략에 좋은 방법이라고 주장하였다. 또한 간경변이 있으며 간기능이 보존된 간세포암의 환자에서 간절제 후 5년 생존율이 70~75%로 보고된 논문이 다수이며,(8,10,11) 이러한 성적 등으로 간경변이 있더라도 간기능이 보존된 경우 간세포암의 첫 치료방법으로 간절제술이 우선시 되어야 한다고 주장하였다.(12,13) 하지만 밀란기준이 간세포암 환자에서 간이식의 기준이기에 밀란 내에 속하는 간세포암 환자에서 간절제술에 초점을 맞추어 그 결과를 보고한 논

문은 한정적이다.(14)

본 연구에서는 밀란기준에 만족을 하며 간절제술을 받은 군에서 재발 후에 적절한 치료를 받았을 경우 5년 생존율은 60.5%였으며 재간절제술을 시행한 경우에는 5년 생존율이 90.5%로 우수한 성적을 보였다. Tanaka 등(14)도 밀란 내에 속한 간세포암환자에서 첫 치료로 간절제술을 시행한 후 밀란 내 절제군의 3년 생존율 89.5%, 밀란 밖은 60.8%로 밀란 내의 성적이 유의하게 좋았으며 밀란 내 절제군에서 30명의 재발이 있었는데 이 중 23명이 재발 시에도 밀란 내에 속했고 7명만 밀란 밖이었다. 밀란 내 재발 군의 3년 생존율은 100%였지만 밀란 밖의 생존율은 19.8%로 밀란기준내에 속하는 간세포암환자에서 첫 치료로 간절제술이 타당한 전략이라고 보고하였다.

지금까지 많은 보고가 간세포암에서 간이식과 간절제술의 성적을 비교하였으며 일반적으로 생존성적은 두 그룹이 유사하다고 보고하나 무병생존 면에서는 간이식이 우수하다고 보고하고 있다.(4,15-17) 조기간세포암에서 간이식을 권하는 이유는 낮은 재발률 때문이지만 간이식은 이식 거부 반응, 간염의 재발, 면역억제제와 관련된 합병증 등 장기적인 문제를 가지고 있으므로 간절제술 후 높은 재발률이 있더라도 두 군의 장기생존율의 결과가 비슷한 이유이다.(4,18,19) 또한 Margarit 등(20)은 간절제군의 주요 사망원인은 대부분이 암종의 재발과 기저 간경변의 진행으로 인한 간부전이며 간이식군에서는 복잡한 술기로 인해서 합병증, 면역억제제의 부작용, 간암과 간염의 재발이었다고 발표하였다.

즉 간세포암의 치료성적이 불량한 가장 큰 이유는 재발

이며 대부분의 논문에서도 간절제술과 간이식술 후 주요 사망의 원인은 암의 재발이었다.(8,21-23) 보고에 의하면 간이식 후에도 재발이 약 10~20%를 차지하며 간절제술에서의 간내재발외에도 간외 전이 비율 또한 10~15%라고 한다.(24,25) 본 연구에서도 밀란군의 재발은 44.9%였으며 재발까지의 평균기간은 28.45개월이었다. 이 중 5.6%가 간외 재발이었으며 94.3%가 간내재발이었다. 간내재발군에서 다발성 재발이 13.4%인 반면 단발성 재발은 86.6%였다. 즉 간세포암의 치료 성적을 올리기 위해서는 재발의 조기 발견과 이에 따른 적절한 치료가 관건이며 밀란기준내의 환자 중 간외재발의 5.6%를 제외한 대부분이 간내재발이고 86.6%가 단발성 재발이었으므로 재발의 치료방향의 결정에 환자의 상태에 따라서 간세포암의 초기 발견시와 유사한 적응증을 적용할 수 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

또한 여러 재발 인자 중 미세혈관침범과 간세포암의 분화도가 간절제와 간이식환자에서 재발에 가장 나쁜 영향을 미치는 예후인자로 보고되고 있다.(26,27) Sala 등(28)은 분화도가 좋지 않은 병리소견을 보인 그룹에서 재발이 86%, 분화도가 좋은 소견을 보인 그룹에서 재발은 22%였다고 보고하였으며 첫 수술로 간절제술을 시행한 후 표본을 조사하여 혈관침범이 있는 경우와 저분화암인 경우 나쁜 예후를 보이므로 구제(Salvage)간이식의 대상에서 제외하자고 주장하는 논문들도 있다.(24,29) 본 연구에서 밀란내의 간세포암이더라도 병리학적 조사에서 미세혈관 침범이 22.7%나 있었으며 에드몬슨-스타이너 그레이트가 III인 경우도 19.6%였다. 그러므로 이 군에서는 재발의 치료로 구제간이식은 제외되어야 할 것으로 사료된다.

이를 바탕으로 밀란 내에 속하며 간기능이 유지된 환자에서 첫 치료로서의 간절제술의 장점은 미세혈관의 침범과 간세포암의 분화도 등은 절제된 간조직에서밖에 확인할 방법이 없으므로 간절제술 후 전표본 조사를 시행하여 미세혈관의 침범, 암의 정확한 크기와 위성결절의 개수, 피막의 유무, 분화도의 정도 등을 정확히 볼 수 있으므로 향후 재발 요인을 분석할 수 있고 재발 시 구제간이식을 포함한 여러 치료방침을 결정할 수 있다는 것이다. 간절제술의 또 하나의 장점은 간이식과 달리 지체 없이 시행할 수 있다는 것이다. 간세포암에서 간이식을 받기 위해서는 공여자가 없을 경우 암의 진행과 상관없이 기다려야 하며 간이식 대기자 중 15~20%에서 암의 진행으로 간이식을 받지 못하고 중도 탈락하였다는 보고도 있다.(11) 그러므로 일차적 치료로 먼저 간절제술을 시행한 후 재발 시 치료방향을 결정하는 것

도 좋은 치료 전략이다.

본 연구에서 밀란기준 내에 속하는 환자 군에서 수술 후 재발은 44.9%에서 있었으며 이 중 94.3%가 간내 전이었다. 이는 모두 밀란기준 내에 다시 속하는 재발로 재수술의 어려움만 극복된다면 이차적 치료로 구제간이식도 가능하다고 볼 수 있다. 또한 재발의 치료 중 간기능이 첫 번째 수술과 같이 좋으며 절제 가능한 위치에 있었던 경우 간절제술을 시행하였으며 5년 생존율이 90.5%로 상당히 우수하였다.

결론적으로 밀란기준 내에 속하며 간기능이 보존된 간세포암 환자의 첫 치료로 간절제술을 시행한 후 간내 재발인 경우 재발의 치료로 간기능이 좋고 절제가능 위치인 경우는 다시 재절제를 고려해 볼 수 있고 간기능이 적절치 않아 절제 불가능한 경우 분석한 예후인자가 만족하는 경우 구제간이식을 고려해 볼 수 있는 치료의 전략이 세워질 수 있다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 1998;28:436-42.
- 6) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-9.
- 7) Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. *Ann Surg* 2000;231:544-51.
- 8) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hep-

- atocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-82.
- 9) Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-7.
 - 10) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Ng IO, Wong J. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol* 2000;18:1094-101.
 - 11) 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.
 - 12) Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200.
 - 13) Esquivel CO. Is liver transplantation justified for the treatment of HCC in Child's A patients? Not always. *Liver Transpl* 2003;9:521-2.
 - 14) 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.
 - 15) 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;15:270-85.
 - 16) 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.
 - 17) Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-8.
 - 18) Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 1998;227:424-32.
 - 19) Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, Dvorchik I, Shimada K, Marsh JW, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? *Cancer* 1999;86:1151-8.
 - 20) 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.
 - 21) Michel J, Suc B, Montpeyroux F, Hachemanne S, Blanc P, Domergue J, et al. Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1274-80.
 - 22) 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.
 - 23) Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy KR, et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 2001;136:25-30.
 - 24) Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-6.
 - 25) Margarit C, Charco R, Hidalgo E, Allende H, Castells L, Bilbao I. Liver transplantation for malignant diseases: selection and pattern of recurrence. *World J Surg* 2002;26:257-63.
 - 26) Benckert C, Jonas S, Thelen A, Spinelli A, Schumacher G, Heise M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prognostic parameters. *Transplant Proc* 2005;37:1693-4.
 - 27) 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.
 - 28) Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294-300.
 - 29) Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998;228:479-90.