

## 간세포암에 대한 간이식

<sup>1</sup>한림대학교 의과대학 외과학교실, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실

전장용<sup>1</sup> · 이승규 · 이영주 · 박광민 · 황 신 · 김기훈 · 안철수 · 주선형<sup>1</sup> · 문덕복 · 주종우 · 민병철

### Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma

Jang Yeong Jeon, M.D.<sup>1</sup>, Sung Gyu Lee, M.D., Young Joo Lee, M.D., Kwang Min Park, M.D., Shin Hwang, M.D., Ki Hun Kim, M.D., Chul Soo Ahn, M.D., Sun Hyung Joo, M.D.<sup>1</sup>, Duk Bock Moon, M.D., Chong Woo Chu, M.D. and Pyung Chul Min, M.D.

**Purpose:** Surgery remains the treatment of choice for a hepatocellular carcinoma (HCC) confined within the liver. When there is no underlying liver disease, resection is the preferred option. In cases of HCC with cirrhosis, impaired hepatic reserve often precludes safe resection. Recently, acceptable transplantation outcomes have been shown in selected HCC patients. The aim of this study was to review the results of liver transplantation for HCC at the Asan Medical Center. **Methods:** 73 HCC patients were treated by liver transplantation between August 1992 and April 2001. There were 7 in-hospital mortalities. The mean age of the patients was 51 years. The period of the median follow-up was 22 months. By reviewing the patients' medical records, we investigated tumor size, and number, TNM stage, survival rates, and recurrences. Statistical analysis was performed using Statistica 5.1 and SPSS 9.0.

**Results:** Among 67 patients, 8 (12%) developed a tumor recurrence or distant metastasis following the liver transplantation. The 3 year and 5 year survival rate were 88 and 57%, respectively. There were 12 incidentalomas. The 1 year and 3 year disease free survival rates of 54 cases, with the exception of the incidentalomas, were 80 and 50%, respectively. There were no statistically significant differences in the survival rates between the groups, with and without preoperative TACE (P=0.70). Also, there were no statistically significant differences in the survival rates between cadaveric donor liver transplantations (CDLT) and

living donor liver transplantations (LDLT).

**Conclusion:** We assume that transplantation for HCC, in carefully selected patients, may be the solution to HCC in cirrhotic livers. If the donor safety with a LDLT can be ensured, its application to patients with cirrhosis and early HCC may be a solution to the donor shortage, which could improve the survival of this group of patients. (*J Korean Surg Soc* 2003;64:144-152)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma (HCC), Liver transplantation, LDLT (living donor liver transplantation), CDLT (cadaveric donor liver transplantation)

중심 단어: 간이식, 간세포암

<sup>1</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Korea, Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

## 서론

간세포암은 세계적으로 가장 흔한 악성 질환 중의 하나로 2001년 9월 통계청 발표에 의하면 우리나라 남자에서는 2번째, 여자에서는 3번째로 많은 빈도를 차지하며, 예후가 불량한 암종으로 적극적인 치료에도 불구하고 많은 증례에서는 증상과 징후가 발현된 후 생존기간이 보통 1년 미만이다.

아직까지 외과적 절제가 암의 근치를 기대할 수 있는 중요 치료 방법으로 간경화를 동반하지 않는 간세포암은 간부전의 위험 없이 대량 간절제가 가능하며, 재발률도 낮아 일차적으로 간절제를 고려해야 한다.(1) 그러나 간세포암은 흔히 경변간에 호발하며, 간경화를 동반한 간세포암은 간기능이 저하되어 있어 절제율이 낮고(10~28%)(2) 절제예의 30%에서만 좋은 결과가 기대되며,(3) 외과적으로 부분절제가 불가능한 경우, 예를 들어 심한 진행 간경변이 수반되거나, 암이 다발성이거나 간의 좌우 양엽을 점거한 경우, 또는 간문부의 주요 맥관조직을 침윤한 진행암 등의 상황에서는 동소성 전간이식이 유효한 치료법의 하나라고 여겨진다. 근자에 이르러 적절한 TNM stage에서 동소성 전간이

책임저자 : 이승규, 서울시 송파구 풍납동 388-1번지  
☎ 138-736, 서울아산병원 외과학교실  
Tel: 2224-3480, Fax: 02-474-9027  
E-mail: sglee2@amc.seoul.kr

접수일 : 2002년 9월 18일, 게재승인일 : 2002년 10월 16일  
본 논문의 요지는 2001년 외과 추계통합학술대회에서 구연됨.

식을 시행하여 좋은 결과가 보고되고 있다. 본 연구에서는 간세포암의 치료에 있어서 간이식을 시행 받은 환자군에 대한 임상분석을 통하여 간세포암의 치료 방법으로서의 간이식이 안전하고 효과적인가 알아보고자 한다.

**방 법**

1992년 1월부터 2001년 4월까지 서울중앙병원 외과에서 간세포암으로 간절제를 시행한 647예(일엽절제이상의 대량 간절제 362예, 제한 간절제 285예)와 간이식을 받은 73예를 연구대상으로 의무기록을 검토하여 후향적 조사를 하였다. 연령 및 성별, HBsAg 유무, anti-HCV 유무, Alpha fetoprotein 수치, Child 분류, 수술 전후의 보조 치료여부와 병리 보고서에 의거하여 종양의 최대직경의 크기, 개수, TNM

stage, 그리고 재발유무를 조사하였다. TNM 분류(Table 1)와 Staging (Table 2)은 1997년 UICC 법을 따랐다. 재발 또는 원격전이 여부는 종양표지인자 및 영상진단을 참고하였다. 환자 평균 연령은 51세(33~62세)로 남녀 성비는 56 : 17이었다. 간이식 대상은 B형간염 간경변 67예, C형간염 간경변 5예, 알코올성 간경변 1예에 동반된 간세포암으로 Child분류상 A가 1예, B가 28예, 그리고 C가 44예이었다. 간이식 수술 직전 alpha-fetoprotein은 평균 463.4 ng/ml (1 ng/ml~10,040 ng/ml)이었다. 뇌사자 전간이식 22예, 생체부분 간이식 52예가 시행되었으며, 생체부분 간이식의 이식편은 변형 우엽 29예, 우엽 1예, 좌엽 20예, 그리고 dual donor left lobe graft가 2예가 있었다. 1예에서 재이식이 시행되었다(뇌사자 전간이식 후 생체부분 간이식). 73예 중 7예(9.5%)는 수술 후 3개월 이내에 재원 사망하였다. 사망원인은 small for size graft에 따른 이식간 기능장애, 폐렴 및 패혈증, iatrogenic thrombin induced systemic hypercoagulopathy에 따른 심근경색, C형간염 조기재발에 따른 급성 섬유화 담즙 정체성 간염(acute fibrosing cholestatic hepatitis), 그리고 두 개강내 출혈 등이었다. 재원 사망 7예를 제외한 66예의 수술 후 추적기간은 3개월에서 75개월로 정중 추적기간은 22개월이었다. 66예의 TNM분류상 병기1 17예(25.8%), 병기2 29예(43.9%), 병기3 9예(13.6%), 병기4 11예(16.7%)이었다. 종양의 크기가 2 cm 이하가 24예, 2 cm보다 크거나 5 cm 이하가 35예, 5 cm보다 큰 경우가 7예이었다. 그리고 종양의 개수가 1개인 경우가 33예, 2개인 경우가 13예, 3개인 경우가 7예, 4개인 경우가 13예이었다. 2001년 8월 31일을 기준으로 대상환자 73예 중 재원 사망 7예를 제외한 66예의 진료기록부, 전화문의를 통해 생존, 재발여부를 확인하였다. 통계적 처리는 Statistica 5.1 (StatSoft Inc., 1996, OK, USA)을 이용하여 누적생존율은 Kaplan-Meier법으로 구하였고 Log-Rank법으로 검증하였다.

**Table 1.** TNM classification of hepatocellular carcinoma

<i>T: Primary tumor</i>	
T1	Solitary, ≤2 cm without vascular invasion
T2	Solitary, ≤2 cm with vascular invasion Solitary, >2 cm without vascular invasion
T3	Multiple, one lobe, ≤2 cm without vascular invasion Solitary, >2 cm with vascular invasion Multiple, one lobe, ≤2 cm with vascular invasion Multiple, one lobe, >2 cm with or without vascular invasion
T4	Multiple, more than one lobe Invasion of major branch of hepatic or portal veins Invasion of adjacent organs other than gallbladder Perforation of visceral peritoneum
<i>N: Lymph node.</i>	
N0	Node negative
N1	Node positive
<i>M: Distant metastasis</i>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis (e.g., lung, bone)

**결 과**

73예 중 재원사망 7예를 제외한 66예 중 재발은 8예에서 발생하여 12%에 해당하였고, 병기별로 stage I 2예, stage II 1예, stage IIIa 3예, stage IVa 2예이었다. 재발 또는 원격전이의 일차 발견 장기는 폐가 5예로 가장 많았고, 이식간이 2예, 그리고 복강내 파종이 2예이었다. 그후 이들의 이차 발견 장기는 뇌 전이가 3예, 이식간 3예, 뼈와 폐 전이 각각 1예이었다. 재발 또는 원격전이의 발견 시기는 간이식 후 정중 추적기간 12.7개월(2~58개월)이었다. 재발 8예 중 7예가 사망하였으며 재발 또는 원격전이 발견 후 정중 5개월(1~35개월)간 생존하였다.

1년 무병 생존율은 88%, 3년 무병 생존율은 68%이었다. TNM stage에 따른 무병 생존율은 P=0.43으로 통계적 의미는 보이지 않았다. 종양 크기와 개수에 따라 분류하여, 종양

**Table 2.** Staging of hepatocellularcarcinoma, UICC, 1997

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IVA	T4	any N	M0
IVB	any T	any N	M1

이 하나이며 5 cm 이하이거나 종양이 3개 이하인 경우 최대 직경이 3 cm 이하인 경우(51예)와 종양이 하나이며 5 cm보다 크거나 종양이 4개 이상이거나 종양이 3개이지만 최대 직경이 3 cm보다 큰 경우(15예)의 2년 무병생존율은 각각 76%와 36% (P=0.16)이었다.

66예의 TNM분류상 stage I 17예(25.8%), stage II 29예(43.9%), stage IIIa 9예(13.6%), stage IVa 11예(16.7%)이었다. 66예 중 간세포암 재발로 7예, B형간염 재발로 2예 그리고 백혈병으로 1예가 사망하여 모두 10예가 사망하였다. 이들의 1년, 3년, 5년 누적생존율은 각각 93%, 88%, 그리고 57%이었다(Fig. 1). TNM stage에 따른 3년 누적생존율은 stage I 93%, stage II 89%, stage IIIa 100%, stage IVa 57%이었다(P=0.06)(Fig. 2). Stage I 사망 1예는 간세포암과 간내 담도암이 함께 있는 경우로 290일 생존하였다. 종양의 크기와 개수에 따라 분류하여, 종양이 하나이며 5 cm 이하이거나 종양이 3개 이하인 경우 최대 직경이 3 cm 이하인 경우(51예)와 종양이 하나이며 5 cm보다 크거나 종양이 4개 이상이거나

나 종양이 3개이지만 최대 직경이 3 cm보다 큰 경우(15예)의 3년 누적생존율은 각각 93%, 60%이었다(P=0.06)(Fig. 3). 한편, 뇌사자 전간이식 19예와 생체부분 간이식 47예의 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 4).

66예 중 12예에서 간이식 후 적출간에서 incidentaloma가 우연히 발견되었는데, 최대 직경 3 cm이었으며 병기별로 보면 stage I 6예, stage II 5예, stage IVa 1예이었다. 재발 없이(5~41개월) 모두 생존하여 incidentaloma 12예와 그렇지 않은 54예의 3년 누적생존율은 100%, 84%이었다(P=0.16)(Fig. 5). 66예 중 incidentaloma 12예를 제외한 54예의 TNM 분류상 stage I 11예, stage II 24예, stage IIIa 9예, stage IVa 10예 이었다. 54예의 TNM stage에 따른 3년 누적생존율은 stage I 90%, stage II 87%, stage IIIa 100%, stage IVa 56%이었다(P=0.10). 66예 중 incidentaloma 12예를 제외한 54예를 종양 크기와 개수에 따라 분류하여, 종양이 하나이며 5

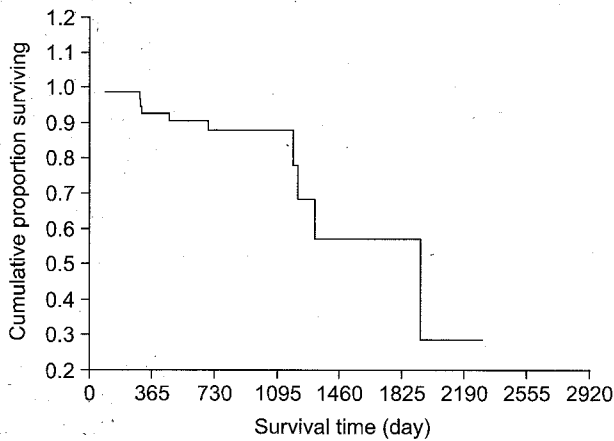


Fig. 1. Cumulative survival rate in 66 patients.

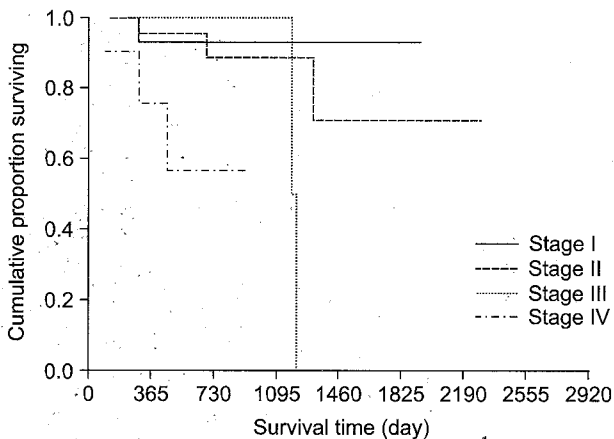


Fig. 2. Comparison of cumulative survival rate between four groups.

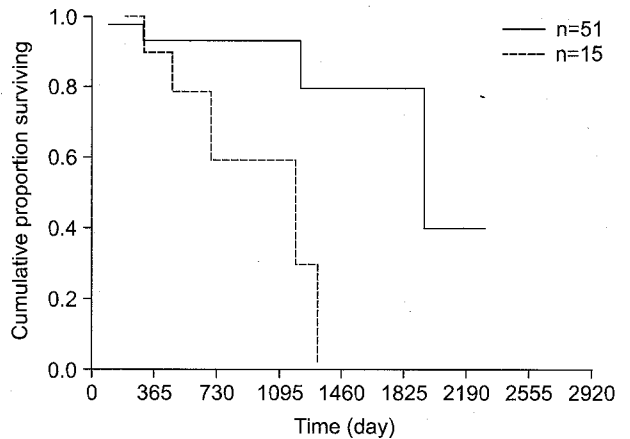


Fig. 3. Comparison of cumulative survival rates between two groups. 5 cm if single, 3 cm if multiple; no more than 4 (n=51) 5 cm if single, more than 3 (n=15).

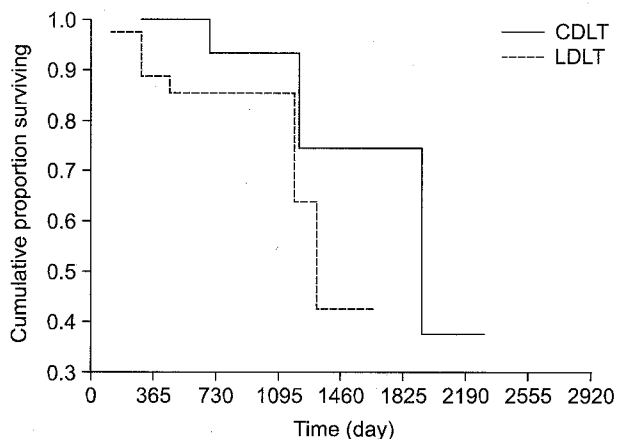


Fig. 4. Comparison of cumulative survival rate between CDLT group (19 cases) and LDLT group (47 cases).

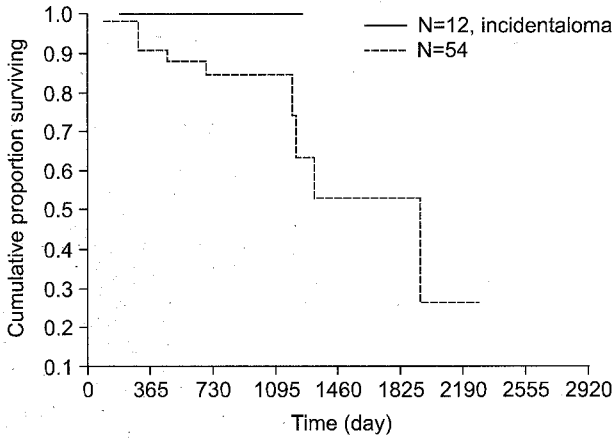


Fig. 5. Comparison of cumulative survival rate between two groups.

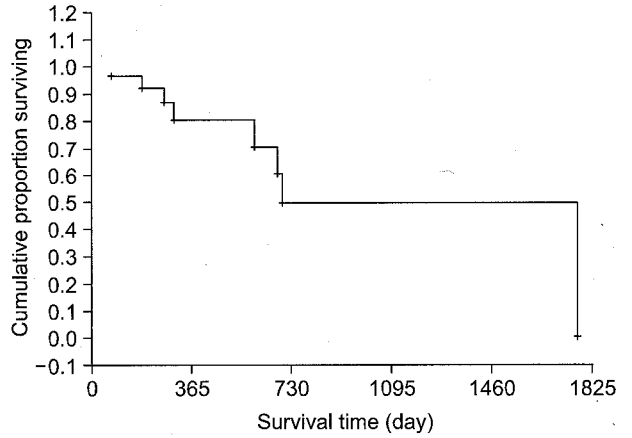


Fig. 7. Disease free survival rates of 54 cases except 12 incidentaloma.

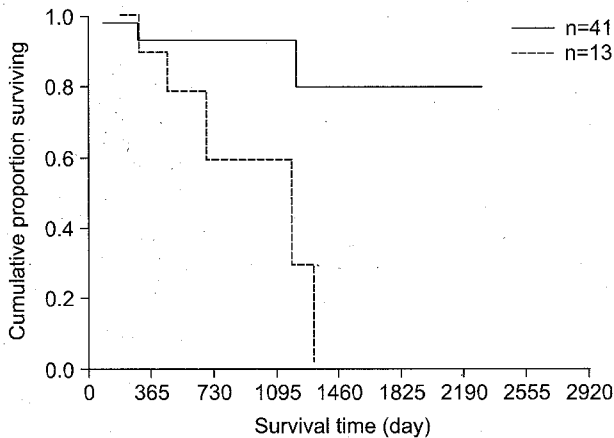


Fig. 6. Comparison of cumulative survival rates between two groups. 5 cm if single, < 3 cm if multiple; no more than 4 (n=41) > 5 cm if single, more than 3 (n=13).

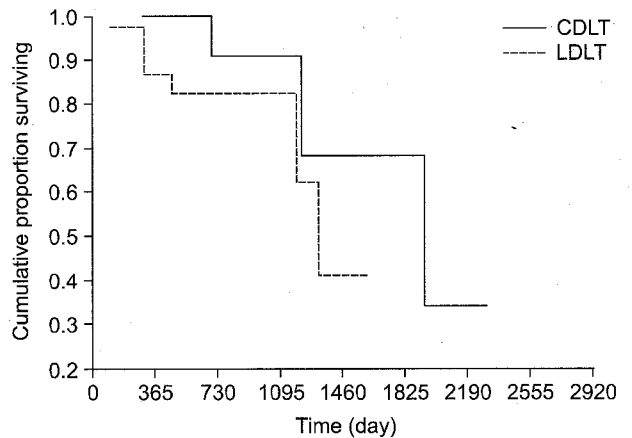


Fig. 8. Comparison of cumulative survival rate between CDLT group (14 cases) and LDLT group (40 cases) except incidentaloma.

cm 이하이거나 종양이 3개 이하인 경우 최대 직경이 3 cm 이하인 경우(41예)와 종양이 하나이며 5 cm보다 크거나 종양이 4개 이상이거나 종양이 3개이지만 최대 직경이 3 cm 보다 큰 경우(13예)의 3년 누적생존율은 각각 90%, 60% 이었다( $P=0.02$ )(Fig. 6). Incidentaloma를 제외한 54예의 무병생존율은 1년 80%, 3년 50%이었고(Fig. 7) 뇌사자 전간이식 14예와 생체부분 간이식 40예의 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 8).

간이식 전 경도자동맥화학색전요법은 44예에서, 경피적 에탄올주입술은 2예에서 시행되었다. 간이식전경도자동맥화학색전요법은 평균 2.5회(1~12회)가 시행되었는데, 19예가 1회, 12예가 2회, 7예가 3회, 그리고 6예가 4회 이상 시행하였다. 간이식 전 경도자동맥화학색전법 시행한 44예와 시행하지 않은 8예의 생존율의 차이는 보이지 않았다( $P=0.70$ ). 수술 후 adriamycin 전신투여는 21예에서 시행되었으

며, 그렇지 않은 45예와 생존율의 차이는 보이지 않았다.

### 고 찰

간세포암은 세계적으로 가장 흔한 악성 질환 중의 하나로 각 지역간 위험요소의 차이로 발생률이 다른데, 극동아시아나 서부 사하라에서 발생 빈도가 높다.(4) 그러나 서구에서의 유병률은 아시아나 아프리카보다 훨씬 적다. 국내에서의 경우는 2001년 9월에 발표된 통계청 발표에 의하면 간세포암이 우리나라 성인의 암으로 인한 사망원인 중 폐암 다음 두 번째로 사망률이 높은 것으로 남자에서는 두 번째, 여자에서는 세 번째로 보고되었다.

간세포암 대부분에서 간경변이 동반되며 위험요소로는 연령 및 성별, B형 간염, C형 간염, 알코올, aflatoxin B1, 안드로젠 스테로이드, 경구 피임약 등이 있으며,(2) 대부분 40

대에서 50대에 많이 발생하며 남자에서 월등히 발생빈도가 높다고 보고된다. 간세포암은 B형 간염이 많은 지역에 많다. 그러나 유럽, 북미, 남미에서는 C형 간염의 유병률이 증가함에 따라 C형 간염에 의한 간세포암이 증가하고 있다.(4) 간세포암 발생 상대위험도는 정상인에 비하여 만성 B형 간염 바이러스 감염은 15.3배, 만성 C형 간염 바이러스 감염은 52.3배 높다고 한다. B형 간염의 종양원성 기전은 만성 염증과 B형 간염 바이러스가 숙주의 genomic DNA에 융합함으로써 유전인자 손상을 유발하여 숙주의 genome을 불안정하게 하는 것으로 설명된다. 반면 C형 간염 바이러스의 경우 숙주 genome으로의 융합에 대한 증거는 보이지 않는다. 아마도 C형 간염 바이러스 유전자 생산물의 직접적인 종양 유도가 있지 않나 여겨진다. 한편 C형 간염 간경변에서 해마다 간세포암의 발병률이 서구에서는 3%, 일본에서는 6%로 지역에 따라 다른데 이것은 간세포암 발생에 바이러스 이외의 원인이 관여함을 시사한다.(2) 본 연구에서는 40대가 30.4%, 50대가 50%였으며 남자가 3배 이상 많았으며 간이식 대상은 B형 간염 간경변 67예, C형 간염 간경변 5예, 알코올성 간경변 1예이었다.

고위험군의 가장 흔한 감별 검사 방법은 혈청 Alpha-feto-protein (이하 AFP)과 복부초음파 검사이다. AFP는 특이성이 낮는데, 이는 만성 바이러스 간염에서 지속적 또는 간헐적인 증가가 있고, 간의 염증반응이 악화되는 기간에도 증가하기 때문이다. Oka, Sherman 등에 의하면 간세포암 진단에 있어 AFP의 민감도는 39~64%이며 특이도는 76~91%이다.(5,6) AFP는 간이식 후 급격히 감소되고, 간이식 후 정기검사로 AFP치가 상승하는 경우는 간세포암 재발 또는 원격전이的重要한 지표가 된다. 간세포암은 일반적으로 초음파에서 저에코를 보이며, 종양이 자라면서 종양괴사에 의해 이소성에코를 보인다. 비록 초음파가 간세포암 진단에 있어 78%의 민감도와 94%의 특이도를 보인다(6) 하지만, 간경변 환자에서 직경 2 cm 이하 결절에 대한 특이도는 최근 50% 미만에 불과하다고 보고된다.(7) 재생성 결절들, 이형성 결절들 그리고 국소적인 지방성 변화 등은 초음파상 소 간세포암들과 구별하기 어렵다. 따라서 비교적 많은 경우에 초음파 소견만으로 경변간의 작은 결절을 설명하는 것은 신뢰성이 떨어진다. 간세포암 진단에 도움이 되는 초음파 소견은 간 결절 외에 간문맥 및 정맥 침습이나 혈전 등이 있다.

초음파상 간세포암이 의심이 될 때 조영증강 전산화 단층촬영(이하 CT)은 방사선과적으로 진단을 내리는 데 가장 적절한 방법이다. 간세포암은 혈액공급이 거의 전적으로 동맥에서 이루어지기 때문에 대부분의 간세포암은 동맥기에서 과혈관성 소견을 보여 진단된다. CT는 다발성 병소를 발견하는데 초음파보다 더 민감하고 정확하다. Rizzi 등은 간세포암으로 간이식을 시행한 30명에 대한 후향적 조사에서 초음파, CT 그리고 간 혈관조영술에 대한 민감도는 각각

16%, 58% 그리고 58%으로 보고하였다.(8) CT 혈관조영술은 조영제가 간문맥으로 들어가 간실질을 조영증강하기 전인 동맥기에서 간세포암의 작은 병소를 발견할 수 있다. 자기공명영상은 81%에서 2 cm 이하의 종양을 발견할 수 있다고 보고되고 있다.(9) Lipiodol CT는 간동맥에 lipiodol을 주입한 후 종양에 lipiodol이 침착되는 것을 이용하며 항암제를 lipiodol에 섞어 사용할 때 종양 내로 운반하는 역할을 한다. Takayasu 등은 lipiodol CT가 83%에서 1 cm 미만의 간세포암을 정확하게 진단한다고 하였다. William 등은 광범위한 방사선과적 검사에도 불구하고 간세포암의 진단에 어려움을 겪거나, 작은 병소를 발견하지 못하는 경우가 10~20%라고 하였다. 본 연구에서 간이식 전 술 전 영상 검사에서 발견되지 않고 술 후 적출간에서 집도의 또는 병리 의사가 발견한 간세포암(incidentaloma)이 66예 중 12예로 빈도는 18%에 해당하였다. 다발성 병소, 위성결절, 그리고 혈관 침습은 수술 전 검사에서 가장 흔히 놓칠 수 있는 소견들이다. 폐가 가장 흔한 전이 장기이기 때문에 흉부 X-ray와 흉부 CT는 간세포암 환자에게 반드시 시행되어야 한다.

간세포암은 간이식의 대상이 되는 가장 흔한 원발성 간암으로 미국, 유럽, 캐나다, 그리고 호주에서 보고에 의하면 악성종양으로 간이식을 받은 경우가 전체 간이식 환자의 3~8%이다. 본 교실에서는 간세포암으로 간이식을 받은 환자가 2001년 4월까지 전체 간이식 환자 410예 중 73예로 18%이었다. 임상 간이식의 초창기에는 진행암에 대한 치료로써 전 간절제와 간이식이 이상적인 치료방법이 될 수 있을 것이라는 기대가 지배적이어서 간이식을 통한 간암 치료에 대한 적극적인 시도가 있었다. 기존의 방법으로 절제가 불가능했던 간 악성종양에 대해 전 간 절제 수술은 종양학적 측면에서 볼 때, 그리고 간경화와 문맥항진증 그리고 혈액응고 기능 저하가 있는 말기 간질환 환자보다 간암 환자 이식 수술이 더 쉽기 때문에 술기면에서 볼 때도 매력적이었다. 비록 수혜자들이 암환자라도 간경변이 있는 간부전 환자들보다 상태가 더 양호하여 수술직후 기간에 더 오래 생존할 것 같았다. 그러나, 그 후 간세포암에 대한 간이식의 임상경험이 축적됨에 따라 당초 낙관적인 기대는 비판적으로 바뀌게 되었다. Penn 등(10)의 지난 10년간 간경화를 동반한 진행성 간세포암의 치료로 동소성 전간 이식을 받은 365명을 대상으로 한 보고에 의하면 5년 생존율은 단지 18%로 다른 양성질환의 경우와 비교하여 예후가 불량하게 나타났다. 또한 이들 간이식 수혜자들 대부분은 보통 이식 후 2년 안에 암이 재발하였다. 많은 센터에서 간 악성종양에 대한 이식 실패사례들이 보고되는 즈음에 간이식과 그외의 이식수술 전만에 많은 발달을 가져온 우수한 면역억제제인 cyclosporin이 도입되었다. 그 결과 이식센터 및 이식수술의 급속한 증가는 장기 수요공급의 불균형을 초래하였다. 그리고 종양이 없는 간경변 환자들의 이식후 장기 생존율이 대부분의 악성종양 환자들에 비해 거의 50% 이상

높았고 공여장기가 부족한 상황을 고려할 때, 비록 간이식이 암 수혜자들의 경우 완치가 아니라도 여전히 좋은 고식적 치료라는 주장은 정당화될 수 없어 양성질환들이 우선적으로 간이식의 적응이 되어야 한다는 의견들이 지배적이었다. 이러한 사실은 이식전문의들로 하여금 악성종양으로 간이식을 받을 수혜자들을 좀 더 엄격하게 선택하게 하였다. 즉, 초기에는 간암이 무척 진행되어 절제가 어려운 경우에 간이식이 시행되었으나, 이후에는 종양진행이 국소적이고 제한적인 경우를 적응증으로 선택하였고 이런 선택 과정은 이식 후 예후를 향상시켰다.(11) 많은 간이식 센터에서 Mazzaferro의 연구 보고에 따라 단일 결절인 경우 5 cm 이하, 다발성 결절일 경우 3개 이하이며 3 cm 이하, 혈관 침범과 간외 전이가 없는 경우를 기준으로 삼고 있는데, 본원에서의 결과를 보면, 종양이 하나이며 5 cm 이하이거나 종양이 3개 이하인 경우 최대 직경이 3 cm 이하인 경우(51예)와 종양이 하나이며 5 cm보다 크거나 종양이 4개 이상이거나 종양이 3개이지만 최대 직경이 3 cm보다 큰 경우(15예)의 3년 누적생존율은 각각 93%, 60%이었다(P=0.06).

간세포암 치료에 있어 아직 randomized trial이 없어 간세포암 간절제와 간이식에 대한 논쟁은 계속될 것이다. 간경화를 동반하지 않는 간세포암은 25% 미만(12)으로 보고되고 있으며 간부전의 위험 없이 대량 간절제가 가능하며, 또한 재발률도 낮은 것으로 보인다.(13) 따라서 간경화를 동반하지 않는 간세포암은 일차적으로 간절제를 고려해야 한다. 반면, 간경화가 있는 환자들은 경과 중 간암이 발생할 위험이 높고, 간경화를 동반한 간암의 경우에는 간기능이 저하되어 있어 비록 초기라 하더라도 절제율이 낮고 암의 재발률도 높은 것으로 알려져 있다.(3,12) 또한 다발성 종양 발생률도 높아(2) 간경화를 동반한 간세포암이 의심되거나, 확진된 경우에 간이식을 진지하게 고려해 볼 필요가 있다. Iwatsuki 등(14)은 Pittsburgh의 1980년부터 1989년까지 절제군 76예와 이식군 105예의 3년 누적 생존율은 종양의 크기가 5 cm 이하인 경우 절제군은 71%, 이식군은 69%로, 간경변을 동반한 경우에는 절제군 18%, 이식군 55%로 보고하였다. Bismuth 등(15)은 종양의 크기가 3 cm보다 작고 3개 이하인 경우 3년 누적생존율은 절제군은 41%, 이식군은 83%로 보고하였다. Mazzaferro 등(16)은 5 cm 이하이며 종양이 하나일 경우 또는 3개 이하이며 최대 직경이 3 cm 이하인 경우 간이식 후 4년 누적생존율은 75%로 보고하였다. Weimann 등(17)은 Hannover의 절제군 56예, 이식군 95예의 3년 누적 생존율을 각각 44.3%와 71.5%로 보고하였다. Neuhaus 등(18)은 Berlin의 절제군 52예와 이식군 73예의 생존율은 stage I과 II는 절제군과 이식군이 비슷하나, stage III과 IV에서는 이식군이 월등히 높다고 보고하였다. 본 교실에서 1990년 1월부터 1998년 12월 31일까지 5 cm 이하의 간세포암으로 간절제를 시행받은 105예의 누적 생존율을 살펴보면 1년 생존율은 93%, 3년 생존율은 83%, 5년 생존

율은 69%이었다. 이들의 81%에서 간경변을 동반하였고 Child분류상 Child A가 92%이었다.(19) 간세포암으로 간이식을 받은 73예 중 재원사망 7예를 제외한 66예의 1년, 3년, 5년 누적생존율은 각각 93%, 88%, 그리고 57%이었다. 이들은 Child분류상 Child C와 B가 대부분이었다. 이처럼 간암에 대한 각 이식 센터의 선택기준과 적극적인 수술치료에 대한 다른 접근법에 따라 간절제술과 간이식술에 대한 결과가 천차만별이다. 본원에서와 같이 생체 부분 간이식이 많이 시행되면서 주로 뇌사자 전간이식을 시행했던 때와 달리 공여자의 부족은 크게 문제가 되지 않으므로 가능한 적응증을 더 넓힐 수 있다고 여겨지며 공여자의 안정성이 확보된다면, 엄격히 선택한 대상군에서 간절제보다 간이식이 더 나은 예후를 보일 수 있을 것으로 생각한다. 한편, 간이식이 남아있는 경변간에서 새로운 원발성 암의 발생을 막을 수 있다는 생각은 최근 재발성 C형 간염 환자에 이식된 이식간에 de novo Hepatocellular carcinoma가 발생했다는 보고로 인해 다시 재조명될 필요성이 있다.

간이식 후 간암의 재발이 문제이고, 원발암의 재발이 이식환자의 주요 사망원인이 된다. 간암재발은 이식 후 첫 3년 이내에 특히 높아 80%까지 보고되고 있고 5년 이후에도 관찰된다. 위험 인자로는 혈관 침습, 종양의 크기 5 cm 이상, 그리고 종양의 수가 5개 이상인 경우로 알려져 있다. 흥미롭게도 종양의 가장 흔한 재발부위는 이식간이다. Iwatsuki 등(14)은 5 cm 이하 간세포암의 절제군과 이식군의 재발률은 각각 39%와 29%로, 간경변 동반시에는 각각 92%와 45%의 재발률을 보고하였다. Philosphpe 등(20)은 Toronto의 절제군 67예(49%가 간경변 동반)와 이식군 60예(88%가 간경변 동반)의 5년 생존율을 각각 38%와 45%로 보고하였다. 이식군 사망 19예 중 간세포암 재발에 의한 사망은 4예 이었고 반면에 절제군 사망 22예 중 19예가 간세포암 재발이었다. 본 교실에서의 5 cm 이하의 간세포암으로 간절제를 시행받은 105예의 재발률은 19%이었고(19) 간세포암으로 간이식을 받은 73예 중 재원사망 7예를 제외한 66예 중 재발은 8예에서 발생하여 12%에 해당하였고, 발견 시기는 간이식 후 평균 추적기간 12.7개월(2~58개월)이었다. 재발 또는 원격전이의 일차 발견 장기는 폐가 5예로 가장 많았고, 이식간이 2예, 그리고 복강내 파종이 1예이었다. 그 후 이들의 이차 발견 장기는 뇌 전이가 3예, 이식간 3예, 뼈와 폐전이 각각 1예이었다. 재발 예의 임상적 특성을 보면 혈관내 종양 색전이 있는 경우 1예, 종양의 크기가 7 cm이고 다발성인 경우 1예, 종양은 하나이나 크기가 8 cm인 경우 1예, 그리고 간내 담도암이 같이 있는 경우가 1예 있었다. 한 가지 흥미로운 것은 간세포암 파열로 경동맥 화학색전 요법을 시행하고 1년 뒤에 간이식을 시행한 예가 있는데, 종양은 3개이고 최대 직경은 4.5 cm이었다. 간이식 후 20개월째에 재발하였고 재발 후 19개월 생존하였다.

최근 간세포암의 치료에 있어 간이식과 함께 수술 전후

보조항암치료에 대한 관심이 증가되고 있다. 수술전후의 보조항암치료는 종양학적으로 간 외에서 발견되는 종양이 없더라도 많은 환자에서 수술 후 초기에 이식간과 다른 부위(주로 폐)에 과종이 일어난다는 사실에 기초한다. 이것은 이미 이식수술 시 미세전이 존재하거나 수술동안 종양과 종양이 발생한다는 것을 의미한다. Koo 등(21)은 간절제시 간 세포암 세포들이 우심방과 간문맥에서 발견될 수 있다고 하였다. 간이식 수술 중 혈중 종양 색전의 위험성은 간절제시와 마찬가지로 상존한다. 그리고 첨단 영상기법을 이용한 진단방법에도 불구하고 간이식 수술 전후의 병기가 다르고 가장 중요한 예후인자인 현미경적 혈관 침습 유무는 이식 수술 전에는 알 수가 없어 많은 환자들이 수술 전 병기보다 간암이 진행된 경우가 많다. 또한 면역억제제에 의한 종양 재발의 가속화의 위험이 있기 때문에 보조항암치료 등의 다병합치료가 필요하다고 주장하고 있다. 그러나 아직까지 보조항암치료가 생존율의 향상을 가져왔다는 randomized trial은 없다.

1990년 후반부터 iodized oil에 Doxorubicin을 섞어 사용하는 경동맥 화학색전술은 굉장한 관심을 불러 일으켰다. 간 세포암으로 이식을 고려할 때 이식 전에 경동맥 화학색전술은 원발병소의 괴사를 일으켜 이식하기 전까지의 기간에 종양성장과 전이의 가능성을 줄이기 위해 주장되었다. Mazzaferro 등(16)은 경동맥 화학색전술을 시행한 경우와 그렇지 않은 경우에 이식후 무병 생존율 또는 전체 생존율의 차이가 없다고 하였다. Majno 등(22)은 경동맥 화학색전술을 수술 전 거의 반 이상의 환자에서 시행했으나 절제군이나 이식군에서의 전체 생존율의 의미있는 차이는 없었으나 경동맥 화학색전술 후 종양 크기가 50% 이상 감소한 군의 환자들은 이식군, 절제군 모두 무병 생존율의 향상이 있었다고 하였다. 본 교실에서는 간이식 전 경동맥 화학색전 요법은 44예에서 평균 2.5회(1~12회)가 시행되었는데, 19예가 1회, 12예가 2회, 7예가 3회, 그리고 6예가 4회 이상 시행하였다. 간이식 전 경동맥 화학색전법을 시행한 44예와 시행하지 않은 8예의 생존율의 차이는 보이지 않았다( $P=0.70$ ). 진단과 이식술을 받는 날 사이의 기다리는 시간이 단지 1개월에서 2개월일 때는 경동맥 화학색전술이 치료면에서 역할이 없는지도 모른다. 반면에 기다리는 시간이 여러 달이라면 경동맥 화학색전술의 역할이 초기 간세포암을 그대로 초기로 유지하는 데 중요할 것 같다. 이처럼 아직까지 가장 중요한 변수의 하나인 시간의 효과는 수술 전 경동맥 화학색전술의 시행시간 측면에서 밝혀지지 않았으나 Sarasin 등(23)은 이식 대기 시간이 6~10개월 지난 경우에는 간절제에 대한 간이식의 이점이 사라진다고 하였다. 본 교실에서 수술 후 adriamycin 전신투여는 2000년부터 본격적으로 시작하였고 간이식전 경동맥 화학색전법을 3회이상 시행하거나 종양이 다발성이며, 크기가 3 cm보다 큰 경우를 원칙으로 하였다. 1회에 체표면적당(B.S.A) 10

mg을 정맥내 주사하고, 누적 약용량이 200 mg 되도록 하였다. 수술 후 adriamycin 전신투여는 21예에서 시행되었으며, 그렇지 않은 45예와 생존율의 차이는 보이지 않았다.

66예 중 incidentaloma 12예를 제외한 54예를 종양 크기와 개수에 따라 분류하여, 종양이 하나이며 5 cm 이하이거나 종양이 3개 이하인 경우 최대 직경이 3 cm 이하인 경우(41예)와 종양이 하나이며 5 cm보다 크거나 종양이 4개 이상이거나 종양이 3개이지만 최대 직경이 3 cm보다 큰 경우(13예)의 3년 누적생존율은 각각 90%, 60%이었다( $P=0.02$ )(Fig. 6). Incidentaloma를 제외한 54예의 무병생존율은 1년 80%, 3년 50%이었다(Fig. 7). 뇌사자 전간이식 14예와 생체부분 간이식 40예의 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 8). 현실적으로 뇌사자가 많이 부족하므로 뇌사자 전간이식의 수혜자 기준과 생체부분 간이식의 수혜자 기준이 달라야 한다고 사료되며, 대상군 선택에 있어 간이식 학회 차원에서 어떤 합의 도출이 필요하다고 여겨진다. 아직 incidentaloma에 대한 수술 후 항암치료의 역할이 밝혀지지 않았는데, 이미 밝혀진 대로 1기 또는 2기에서 수술 후 항암치료는 적응증이 되지 않는 것 같다. 과거에는 incidentaloma가 예후가 좋다고 알려졌으나 Klintmalm 등(24)은 incidentaloma의 40% 정도에서 생존율의 이득을 기대할 수 없다고 하였다.

면역억제제가 종양의 성장과 파급에 미치는 효과로, 간 세포암으로 간이식을 시행한 환자에서 면역억제제 용량에 면밀한 계획이 고려되어야 한다. Mazzaferro, Figueras 등(16,25)은 이식 후 3~6개월 지나 steroid를 중단한 환자에서 간세포암의 재발률이 최소화되었고 이식 후 steroid를 계속 오랜 기간 사용한 경우 간세포암의 재발률이 4배나 높다고 하였다.(26) 본 교실에서는 B형 간염 간경변으로 간이식을 시행한 경우보다 간세포암으로 간이식을 받은 경우 면역억제제의 혈중농도를 낮게 유지하여 FK506은 5~7 ng/ml, Cyclosporin은 100~150 ng/ml로 유지하며 steroid는 2개월만 사용하고 조기에 중지함을 원칙으로 하고 있다. Freise 등(27)은 설치류를 이용한 실험적 연구에서 cyclosporine 투여군이 생리적 식염수 투여 군보다 현저히 폐를 포함한 타 장기에서의 간세포암 재발률을 높인다고 하였다. 앞으로 이에 대한 연구가 조금 더 이루어져야 하겠다. Watson 등(28)은 Sirolimus (Rapamycin)가 간이식 환자에서 면역억제 효과뿐만 아니라 종양의 성장을 억제하는 효과를 보인다고 하였다. 종양의 성장을 막으면서 숙주의 면역력을 균형있게 억제하는 것은 악성 종양으로 간이식을 시행 받은 환자에게 있어 매우 중요한 요소이다.

1998년 Australian National Liver Transplant Unit (ANLTU)에 의하면 뇌사자간을 기다리는 동안의 사망률이 12%로 보고되며,(29) 전 세계적으로 뇌사자에 의한 장기기증은 한계가 있다. 따라서 일부에서는 동소성 전 간이식이 간암의 일차 치료가 되는 것에 회의적이다. 그러나 그 대안으로 생체 간이식이 시도되고 있는데, 우리나라에서도 아주 활발하게

생체간이식이 이루어지고 있다. 재원 사망 7예를 제외한 66예 중 뇌사자 전간이식 19예, 생체부분 간이식 47예가 시행되었는데 공교롭게도 두 군 간의 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다. Incidentaloma를 제외한 54예 중 뇌사자 전간이식 14예와 생체부분 간이식 40예의 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다. 한편 본 교실에서는 간세포암으로 간절제술(간좌엽절제술 2예, 중앙 이구역절제 1예, 비해부학적 부분절제 2예)을 시행한 후 30개월에서 48개월 지나 간세포암 재발로 간이식을 시행한 경우가 5예 있었다. 이렇게 간기능이 보전된 소간세포암의 경우 일차적으로 간절제를 시행하고 이 후 간기능이 악화되거나, 간절제 후 간세포암 재발 시에 간이식(salvage transplantation)(30)을 시행하는 것도 고려해 보아야 한다.

## 결 론

본 교실에서 간세포암으로 간이식을 받은 66예의 재발률은 12%로 수술 후 정중 12.7개월에 발생하였고 3년 누적 생존율은 88%이었다. Incidentaloma를 제외한 54예의 무병 생존율은 1년 80%, 3년 50%이었고 뇌사자 전간이식 14예와 생체부분 간이식 40예의 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다. 간세포암이 국소적인 환자를 조심스럽고 엄격하게 선정한다면 간경화를 동반한 간세포암의 치료에 있어 간이식이 일차 치료법이 될 수 있다고 생각한다. 뇌사자 장기공여가 부족한 현실에서 공여자의 안정성을 확보한다면, 성인 간 부분생체간이식의 활성화가 간경화를 동반한 초기 간세포암 환자의 생존율 향상에 도움이 될 수 있다고 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Wall WJ, Marotta PJ. Surgery and transplantation for hepatocellular cancer. *Liver Transplantation* 2000;6(6 suppl 2):S16-22.
- 2) Mor E, Kaspa RT, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Int Med* 1998;129(8):643-53.
- 3) Van Thiel DH, Colantoni A, De Maria N. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:1944-9.
- 4) Esquivel CO, Keffe EB, Garcia G, et al. Resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1999;14(suppl):S37-41.
- 5) Oka H, Akihiro T, Kuroki T, et al. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-6.
- 6) Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhotic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-8.
- 7) Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, et al. Small hepatic nodules in cirrhosis: ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdom Imaging* 1999;24:47-55.
- 8) Rizzi PM, Kane PA, Ryder SD, et al. Accuracy of radiology in detection of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Gastroenterology* 1994;107:1425-9.
- 9) Hirai K, Aoki Y, Majiima Y, et al. Magnetic resonance imaging of small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1991;69:205-9.
- 10) Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991;110:726-35.
- 11) Pichlmayr R, Weimann A, et al. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World Journal of Surgery* 1995;19:807-13.
- 12) Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000;190:566-73.
- 13) Ringe B, Pichlmayr R, Witlekind C, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15:270-85.
- 14) Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-9.
- 15) Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-51.
- 16) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 17) Weimann A, Schlitt HJ, Oldhafer KJ, et al. Is liver transplantation superior to resection in early stage hepatocellular carcinoma? In: *Proceedings of the Transplantation Society XVII World Congress, Montreal; July 1998, Abstract 1293.*
- 18) Neuhaus P. Hepatocellular carcinoma as indication for liver transplantation. In: *Proceedings of the Transplantation Society XVII World Congress, Montreal; July 1998, Abstract 335.*
- 19) Kim KH, Lee SG, Min PC, et al. Prognosis for a hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm in relation to hepatic resection (major resection vs limited resection). *J Korean Surg Soc* 1999;57(4):541-9.
- 20) Philosophe B, Greig PD, Hemming AW, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma: Resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* 1998;2:21-7.
- 21) Koo J, Fung K, Siu KF, et al. Recovery of malignant tumor cells from the right atrium during hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1983;52:1952-6.
- 22) Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis. *Ann Surg* 1997;226:688-703.
- 23) Srasin FP, Giostra E, Mentha G, et al. Partial hepatectomy or



- orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost effectiveness perspective. *Hepatology* 1998;28:436-42.
- 24) Klintnalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998;228:479-90.
- 25) Figueras J, Juarieta E, Valls C, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997;25:1485-90.
- 26) Mazzaferro V, Rondinnara GF, Rossi G, et al. Milan multicenter experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation Proc* 1994;26:3557-60.
- 27) Freise CE, Ferrell L, Liu T, et al. Effect of systemic cyclosporin on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 1999;14:1-22.
- 28) Watson CJE, Friend PJ, Jamieson NV, et al. Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation* 1999;67:505-9.
- 29) AKK Chui, ARN Rao, GW McCaughan, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Aust N.Z. J Surg* 1999;69:798-801.
- 30) Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000;31:899-906.
-