

## 간세포암 환자에서 간절제술의 효과

원자력병원 외과, <sup>1</sup>해부병리과

배태석 · 김상범 · 박선후<sup>1</sup> · 최동욱

### Outcome of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Patients

Tae-seok Bae, M.D., Sang-Beom Kim, M.D., Sun-Hoo Park, M.D.<sup>1</sup> and Dong-Wook Choi, M.D.

**Purpose:** This study was conducted to evaluate the effects of a partial hepatic resection for a hepatoma, to elucidate the recurrence patterns and to identify the prognostic factors, as the standard treatment option for the selected hepatocellular carcinoma (HCC) patients.

**Methods:** Retrospective analysis was performed on 201 HCC patients who underwent hepatic resection in Korea Cancer Center Hospital (KCCH) from September 1987 to August 2001. They consisted of 158 men and 43 women whose median age was 51 years (range: 24~73) and median follow-up period was 76.3 months. Statistical analysis was performed using the Kaplan-Meier method, Log-rank test and Cox regression hazard model using SPSS 10.0 for Windows.

**Results:** Three patients died without discharge due to 2 hepatic failures and one multiple organ failure. Therefore, the in-hospital mortality rate was 1.5% (3/201). The 5 year overall survival rate and disease free survival rate were 56.3% and 42.8%, respectively. Eighty patients developed recurrences at various sites, of which remnant liver was the most common site (60.8%) and 3 year survival rate after a recurrence was 24.7%. The independent prognostic factors for overall survival rate were venous invasion, multiplicity, TNM stage, an ICG-R15 and transfusion.

**Conclusion:** Partial hepatic resection plays a significant role for selected HCC patients and is regarded as an effective treatment modality with acceptable mortality. However, postoperative recurrence still remains a unresolved crux. A recurrence amenable to retreatment should be de-

tected through a diligent follow-up study. For the high risk patients, further study including adjuvant therapy is needed to reduce the recurrence rate. (J Korean Surg Soc 2003; 64:480-486)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma, Hepatic resection, Prognostic factors, Recurrence

**중심 단어:** 간세포성 간암, 간절제술, 예후인자, 재발

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Anatomic Pathology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

### 서 론

간세포성 간암(이하 간세포암)은 한국에서 위암, 폐암 다음으로 3번째로 발생 빈도가 높은 암으로, 사망률은 폐암, 위암에 이어 인구 10만명당 21.3명의 사망률을 가진 것으로 보고되고 있으며, (1) 아시아나 사하라 이남의 북부아프리카에서도 빈발하는데 특히 대만에서는 남성의 암에 의한 사망률 중 가장 흔한 원인으로 보고되고 있다. (2) 이는 임상 증상이 늦게 나타나 조기 진단이 어렵고, 진단 당시에 간문맥 침범이나 다발성 종양으로 진행된 상태로 발견되는 간세포암의 특징과 무관하지 않을 것으로 보인다. (3)

간세포암의 간절제술은 간세포암의 완치를 목적으로 시도할 수 있는 가장 좋은 치료라 할 수 있으나, 수술 후 높은 사망률과 심각한 수술 후 합병증 등으로 1980년대 중반까지 만족할 만한 결과를 보여주지 못하였다. 최근에 들어 진단방법의 향상과 고위험군의 환자에 대한 조기진단 프로그램의 적용으로 인해 간세포암의 조기진단이 가능해지고, (2) 잔류간 예비능 검사를 통하여 수술을 받기에 적절한 환자의 선택과 수술 수기와 장비의 발달, 보다 진전된 간내 해부학적 이해 및 주술기 처치가 개선됨에 따라 간절제술 후의 합병증 및 사망률은 크게 감소하여, (4) 술 후 생존율의 향상을 가져왔다.

그러나, 간세포암에 대한 다양한 치료방법들이 소개되고 각 치료방법에 대한 치료성적들이 보고되면서 간세포암의 치료를 위한 적응증에 여러 가지 주장이 제기되었다. 절제

책임저자 : 최동욱, 서울시 노원구 공릉동 215-4

☎ 139-706, 원자력병원 외과

Tel: 02-970-1218, Fax: 02-978-2005

E-mail: dwchoi@kcch.re.kr

접수일 : 2003년 2월 6일, 게재승인일 : 2003년 4월 2일

본 논문의 요지는 제6차 간담체외과학회와 제5차 국제간체담학회에서 구연되었음.

가능한 간세포암의 경우에도 경피적 에탄올 주입법으로 간절제술의 성적과 유사한 결과를 얻었다는 보고도 있으며, 간절제술 후의 높은 재발률로 인해 비수술적 치료를 선호하여 간절제술을 기피하는 경향을 보이기도 한다.(2)

이에 저자들은 간세포암 환자에서 시행된 간절제술 후의 생존율을 분석하고, 수술 후의 재발률과 재발의 양상을 분석하며 재발 후의 생존율을 알아보려고 하였다. 또한 환자의 생존율에 영향을 미치는 인자를 밝히고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법**

본 연구는 1987년 9월부터 2001년 8월까지 원자력병원에서 간세포암으로 진단되어 간절제술을 받은 201명의 환자를 대상으로 하였다. 수술 전 검사로 간 기능검사(liver function test), 알파태아단백(α-fetoprotein, 이하 αFP)을 포함한 수술 전 혈청검사와 경구 당 부하 검사(oral glucose tolerance test, 이하 oral GTT), ICG 15분 정체율(indocyanine green retention test at 15 minutes, 이하 ICG-R15) 등의 잔존간 기능검사를 하였고, 수술 전 영상검사로는 간초음파(ultrasonography), 컴퓨터단층촬영(computed tomography), 혈관 조영술(angiography)을 시행하였으며, 경우에 따라 CTAP (computed tomography during arteriportography)를 시행하였다. 방사선학적 소견으로 간세포암의 진단이 어려울 경우, PCNA (percutaneous needle aspiration cytology)를 시술하여 병리학적으로 확진하였다. 술 중 초음파(intraoperative ultrasonography, IOUS)는 종양의 위치와 간 내 혈관과의 관계를 확인하기 위해 경우에 따라 수술 중 사용하였다. 생존율에 영향을 미치는 인자는 크게 환자관련인자, 종양관련인자, 치료관련인자로 나누어 분석하였고, 환자관련인자로는 성별, 연령, Child-Pugh 분류, 혈청 αFP, ICG-R15, oral GTT, B형 및 C형 간염 감염여부로, 종양관련인자는 크기, 다발성, 문맥 침범, TNM 병기, 종양이 없는 부위의 간 질환 상태를, 치료관련인자로는 절제 범위의 범위, 수혈여부, 절제 면까지의 거리를 세분하여 살펴보았다. 종양 추적 관찰 기간은 76.3개월(1~168개월)이었다. 수술 후 재발의 정의는 αFP 수치의 증가 여부와 상관없이 방사선학적으로 입증된 비정상적인 종괴가 나타난 경우로 하였으며, 통계방법은 SPSS 10.0 for Windows를 이용하여 비연속변수는 chi-square로, 연속변수는 independent-T test로, 생존율은 Kaplan-Meier로 구하여 Log-rank법으로 검정하여 단변량 분석을 시행하였으며, Cox regression hazard model로 다변량 분석을 시행하였다.

**결 과**

201명의 환자 중 남자는 158예(78.6%), 여자는 43예(21.4%)였다. 중앙연령은 51세(평균연령: 49.0±10.05세)로 최소 24

세에서 최고령 73세까지 분포하였으며, 이 중 40세 미만은 31예(15.4%)였고, 40세 이상은 170예(84.6%)였다. 간 기능검사로 분류할 때, Child-Pugh 분류로 A군이 181예(90.0%), B군이 20예(10.0%)로 대부분 A군에 해당되었고, ICG R15로 분류 시 10% 이하의 경우가 105예(56.8%), 10% 이상은 80예(43.2%)였으며, αFP이 200 ng/ml 이상인 경우가 92예(46.5%)였고, 200 ng/ml 미만인 경우가 106예(53.5%)였다. 혈청검사상 B형 간염 표면 항원(이하 HBs Ag)을 가지고 있는 경우는 165예(82.1%), C형 간염 항체(이하 HCV Ab)가 있는 경우는 22예(10.9%), 두 가지 모두 가지고 있는 경우는 8예(4.0%), 두 가지 모두 없는 경우가 22예(10.9%)였다(Table 1).

종양의 병리학적인 특징으로 종양의 크기가 5 cm 미만인 경우는 129예(64.2%), 5 cm 이상인 경우가 72예(35.8%)였고, 단일 종양으로 발현된 경우는 157예(78.1%)였으며, 다발성 종양은 44예(21.9%)였다. 만성 간 질환이 동반되어있는 경우는 66예(32.8%), 간경변증이 동반된 경우는 101예(50.2%)였으며, 문맥 침윤이 있는 경우는 53예(29.3%)였다. UICC병기로 나뉘볼 때, I기가 16예(8.0%), II기가 112예(55.7%), III기가 61예(30.3%), IV기가 12예(6.0%)였으며, Edmondson-Steiner 등급으로 볼 때, II, III등급이 각각 86예(42.8%), 69예(34.3%)로 대부분의 환자가 여기에 해당하였다(Table 2).

치료의 특징을 분류할 때, Couinaud씨 분류상 2분절(segment) 미만의 절제가 108예(53.7%), 2분절 이상 절제는 93예

**Table 1.** Patients characteristics of the 201 HCC patients undergoing hepatic resection

Patient variable	No. of patients (%)	P value
Sex		0.227
Male	158 (78.6)	
Female	43 (21.4)	
Age (years)		0.065
< 40	31 (15.4)	
≥ 40	170 (84.6)	
Child classification		0.003
A	181 (90.0)	
B	20 (10.0)	
ICG-R15 (%)		0.010
≤ 10	105 (56.8)	
> 10	80 (43.2)	
αFP		0.239
≤ 200	106 (53.5)	
> 200	92 (46.5)	
HBs Ag (+)	165 (82.1)	0.461
HCV Ab (+)	22 (10.9)	0.237
HBs Ag/HCV Ab (+/+)	8 (4.0)	
HBs Ag/HCV Ab (-/-)	22 (10.9)	

**Table 2.** Pathologic characteristics of 201 HCC patients undergoing hepatic resection

Pathologic variable	No. of patients (%)	P value
Size		0.014
<5 cm	129 (64.2)	
≥5 cm	72 (35.8)	
Multiplicity		0.025
Solitary	157 (78.1)	
Multiple	44 (21.9)	
Underlying liver disease		0.763
Normal	34 (16.9)	
Chronic liver disease	66 (32.8)	
Liver cirrhosis	101 (50.2)	
Venous invasion		0.003
(-)	128 (70.7)	
(+)	53 (29.3)	
Stage		0.001
I	16 (8.0)	
II	112 (55.7)	
III	61 (30.3)	
IV	12 (6.0)	
Edmondson-steiner grade		0.406
I	14 (7.0)	
II	86 (42.8)	
III	69 (34.3)	
IV	17 (8.5)	

**Table 3.** Treatment characteristics of 201 HCC patients undergoing hepatic resection

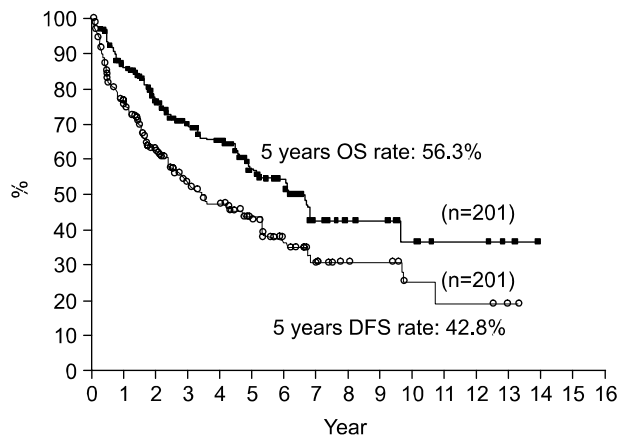
Treatment variable	No. of patients (%)	P value
Extent of resection		0.901
≤2 segments	108 (53.7)	
>2 segments	93 (46.3)	
Perioperative transfusion		0.210
(+)	84 (41.8)	
(-)	117 (58.2)	
Resection margin		0.308
<1 cm	70 (34.8)	
≥1 cm	131 (65.2)	
Postoperative TACE		0.231
(+)	40 (19.9)	
(-)	161 (80.1)	

(46.3%)였으며, 종양과 절제연과의 거리가 1 cm 이하인 경우가 70예(34.8%), 1 cm을 초과한 경우가 131예(65.2%)였다. 수술 전후에 수혈을 받은 경우는 84예(41.8%)였으며, 수술

**Table 4.** Postoperative in-hospital mortality

Sex /age	Child	LD	Tumor size	Op	Survival (day)	Cause of death
M/66	A	CLD	13 cm	RL	21	Hepatic failure
F/41	A	CLD	1.7 cm	RL	33	Hepatic failure
F/59	A	LC	6 cm	RL	59	MOF

LD = underlying liver disease; CLD = chronic liver disease; LC = liver cirrhosis; Op = operation; RL = right lobectomy; MOF = multiple organ failure.



**Fig. 1.** Overall and disease free survival rates of HCC patients undergoing hepatic resection.

후 잔존 간 내의 종양이 의심되는 경우, 절제연과 종양과의 거리가 충분하지 못하다고 판단되는 경우, 문맥의 종양 침범이 있는 것으로 의심되는 경우에는 수술 후 경도자 동맥 화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization, 이하 TACE)을 40예(19.9%)에서 시술하였다(Table 3).

**1) 수술 후 원내 사망률**

수술 후 원내에서 사망한 경우(postoperative in-hospital mortality)는 3예였다. 모두 Child-Pugh 분류상 A에 해당되었고, ICG-R15은 10.6%, 11%, 11%였다. 모두 우엽 절제술을 시술한 환자들이었다. 생존기간은 각각 21일, 33일, 59일이었고, 두 예에서는 수술 후 간 부전으로 인한 고빌리루빈혈증, 복수, 부종 등으로 사망하였으며, 한 예는 수술 후 폐렴으로 인한 패혈증이 다발성 장기 부전으로 발전하여 사망하였다(Table 4).

**2) 전체 생존율과 무병 생존율**

전체 생존율은 1년에 85.8%, 3년 68.4%, 5년 56.3%이었고, 무병생존율은 1년에 76%, 3년 53%, 5년 42.8%이었다(Fig. 1). 병기별로 5년 생존율을 살펴볼 때, I기, II기, III기 및 IV

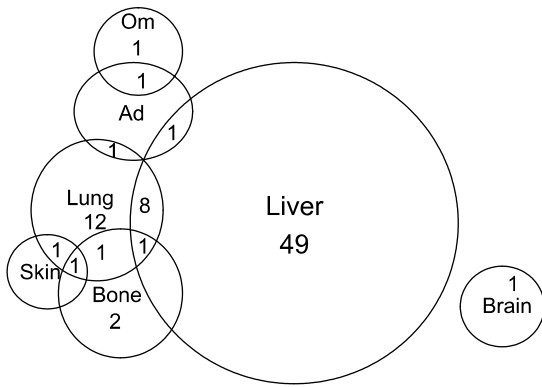


Fig. 2. Recurrent sites of HCC after hepatic resection.

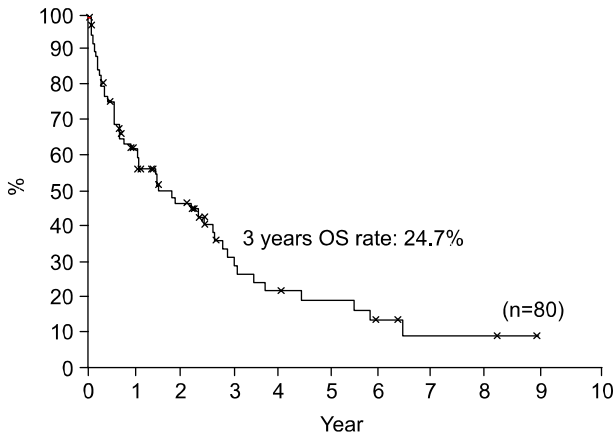


Fig. 3. Overall survival rates after recurrence.

기는 각각 64.5%, 59.8%, 50.4% 및 12.8%였다.

### 3) 재발의 유형 및 재발 이후의 생존율

술 후 재발한 경우는 80예(39.8%)로 97개의 장기에서 재발이 확인되었다. 재발한 장기별로 분류할 때, 잔존간 내 재발이 59예(73.8%)로 가장 빈번하였고, 이 중 단발성 재발이 32예(54.2%), 다발성 재발이 22예(37.3%), 절제연의 재발이 5예(8.5%)였다. 간 외 재발은 재발 빈도에 따라 폐(25예, 31.3%), 골(5예, 6.3%), 부신(3예, 3.8%), 장간막(2예, 2.5%), 피하조직(2예, 2.5%), 뇌(1예, 1.3%)순이었으며, 2 장기 이상에서 재발이 발견된 경우는 15예였다(Fig. 2). 재발이 발견된 후 시도된 치료는 TACE가 44예(50.6%)에서 시도되었으며, 폐, 골 등의 다발성 전이가 발견된 경우는 5-fluoruracil (5-FU), adriamycin, methotrexate을 사용하여 19예(21.8%)에서 전신적 항암치료를 시행하였고, 간, 부신, 피하 등의 국소 재발의 경우 재절제술 13예(14.9%), 복수, 황달 등의 간부전 증상이나, 전이에 의한 증상에 대한 보존적 치료 9예(10.3%), 골 전이에 대한 방사선 치료 2예(2.3%)가 있었으나, 치료를 거부하거나 전원을 희망한 경우도 7예가 있었

Table 5. Multivariate analysis of prognostic factors affecting overall survival

Factor	P-value	Odd ratio	95% CI for EXP
Child classification	0.636	1.219	0.526~2.825
ICG-R15	0.017	2.078	1.103~3.915
Tumor size	0.478	1.246	0.664~2.337
Multiplicity	0.040	1.961	1.091~3.521
Vein invasion	0.012	2.313	1.230~4.354
TNM stage	0.001	1.773	1.270~2.475
Transfusion	0.047	1.724	1.010~2.950

다. 재절제술을 시도한 경우를 살펴보면, 간내 재발로 재절제술을 4예(6.8%)에서 시도하였으며, 폐전이, 부신전이 및 피하전이에 의해 전이소절제술을 각각 5예, 2예 및 2예에서 시도하였다. 재발 후 3년 생존율은 24.7%이었다(Fig. 3).

### 4) 생존에 영향을 미치는 예후 인자

전체 생존율에 영향을 미치는 인자로는 단변량 검사 결과 Child-Pugh 분류(P=0.003), ICG R15 (P=0.010), 종양의 크기(P=0.014), 종양의 다발성(P=0.025), 문맥 침범(P=0.003), TNM 병기(P=0.001)였다. 이 중 독립적인 예후인자로는 ICG-R15 (P=0.017), 수술 전후 수술여부(P=0.047), 간문맥 침범(P=0.012), 종양의 다발성(P=0.04)과 TNM 병기(P=0.030)였다(Table 5).

## 고 찰

간세포암은 우리나라에서 위암, 폐암 다음으로 발병 빈도가 높은 암으로(1) 여러 가지 원인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으나, B형 간염 또는 C형 간염의 발생빈도와 관련이 높고, 이에 따른 만성 간 질환 또는 간경변증의 병력이 동반되는 경우가 많다. 우리나라에서 복강경을 시행하여 진단한 결과 간세포암에서 간경변증과 병발한 경우는 69.3~81.3%이었으며, 우리나라의 간세포암 환자의 70~80%는 HBsAg 양성 반응을, 10~25%에서 HCV Ab 양성을 보이는 것으로 보고되었다.(5) 특히 임상적으로 진단된 만성 B형 간염 환자에서는 5년, 10년, 15년 및 20년 후에 간세포암의 누적 발생 확률을 2.7%, 11%, 25%, 35%로 알려져 있으며,(6) 간경변증의 경우 3년과 6년의 간세포암 누적 발생률이 22.0%, 54.8%로 보고한 경우도 있었다.(7) 간세포암은 남자에게 호발하며 40~50대에 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 지역에 따라 발병원인의 차이를 보여 B형 간염의 유병률이 높은 지역인 대만과 그리스에서는 B형 간염과 연관된 간세포암의 발생률이 높은 반면,(8,9) 상대적으로 B형 간염의 유병률이 낮은 지역인 일본과 이탈리아에서

는 C형 간염환자 군에서 간암발생의 상대위험도가 동일 지역내의 B형 간염환자군의 상대위험도보다 더 높았다.(10,11) 본 연구에서는 B형 간염을 가진 환자가 전체 환자의 82.1%를 차지하였으며, 성별로는 남자가 여자에 비해 약 3.7배 많았다.

간세포암의 치료는 다양한 치료방법들이 소개되고 있으나, 크게 외과적 절제술, 중재적 치료법, 그리고 내과적인 전신 항암요법으로 나눌 수 있다. 내과적인 전신 항암요법은 다른 치료방법이 적용되기 힘든 경우에 사용될 수는 있으나, 좋은 성적을 기대할 수 없다.(12) 중재적 치료로 간동맥 색전술(TACE)은 간암으로 확진된 환자에서 빌리루빈 5 mg% 이상, 치료에 반응하지 않는 심한 복수, 심한 간성 뇌병증, Child-Pugh분류상 C로서 주문맥 침범을 동반한 경우 등을 제외한 경우에 고려의 대상이 된다. 그러나, 종양의 크기가 직경 3 cm 이하이고, 종양의 개수가 3개 이하인 경우는 혈관생성이 미미할 수 있고, 에탄올의 조직내의 파급이 용이하여 종양의 괴사를 유도할 수 있으므로, 경피적 에탄올 주입술(percutaneous ethanol injection, PEI)의 적응증이 선호되기도 한다.(13)

외과적 절제술은 장기생존의 가능성이 가장 높은 치료법으로 알려져 있으며 완치를 목적으로 시도할 수 있는 가장 좋은 치료법이라 할 수 있다. 1980년대 초반에는 높은 수술 후 사망률과 간부전으로 인한 합병증으로 인해 저조한 치료성적을 보였다. 그러나, 수술 전 간 기능 상태의 평가에 대한 다양한 검사로 보다 정확한 간 예비능 측정이 가능하게 되어, 수술 전 간 기능 평가에 따라 신중하게 수술의 대상이 되는 환자를 선택할 수 있으며, 종양의 위치나 크기에 따라 적절한 간절제술을 선택할 수 있어 수술 후 간부전 등의 합병증이 감소하게 되었다.(14) 수술의 방법에 있어서는 술 중 초음파를 사용하여 해부학적 구조를 확인하여 제한적 간절제술을 시행할 수 있으며, 수술 중 중심정맥압을 낮추어 출혈을 감소시키고, 간내 주요혈관의 수술적 처리 방법이 향상됨으로써 술 중 혹은 술 후의 출혈을 감소시켜 수술 후 생존율의 향상을 가져왔다.(15) 또한, 알부민이나 신선동결혈장을 보다 정밀하게 투여함으로써 향상된 수술 후 치료가 간경변증을 동반한 간세포암 환자의 간절제술의 사망률을 감소시켰다는 연구도 발표되고 있다.(14,16) 본 연구의 수술 후 원내 사망률은 1.5% (3/201)로 Takenaka 등(2%)의 보고(4)와 유사한 결과를 보였고, Poon 등(17)은 Fan 등의 보고를 인용하여 술 후 원내 사망이 거의 없는 것으로 보고하는 등 최근의 간절제술 후 수술사망률은 매우 개선되었음을 보여준다. 간절제술 이후 5년 생존율은 40~50%로 발표하는 보고가 많으며, 공통적으로 술 후 높은 재발률을 보이고 있다.(17) Takenaka 등(4)은 술 후 1년 88%, 3년 70%, 5년에 50%로 보고하는 반면, 무병생존율은 1년 78%, 3년 41%, 5년에 29%로 보고하였으며, Poon 등(18)은 환자군을 1993년을 기준으로 나누어 비교하였을 때, 각각 1년, 3년,

5년 생존율이 68%, 47%, 36%와 82%, 62%, 49%로 최근에 개선된 수술 성적을 보여주고 있다. 본 연구에서는 술 후 생존율이 1년 85.8%, 3년 68.4%, 5년 56.3%로 타 연구보다 약간 향상된 성적을 보여주고 있으며, Poon 등(18)의 최근 6년간의 성적과 비교해볼 때, 두 군 간에 모두 수술 대상 환자가 대부분 Child-Pugh 분류상 A에 해당되어 수술 후 간부전이 잘 극복되었기 때문(Poon 등: Child-Pugh A/B, 228/13)과 환자의 병기 분포상, 3기 환자군의 분포가 본 연구에서 보다 적어(Poon 등: I기 13명, II기 116명, 3기 100명, 4기 12명) 조기진단에 따른 생존율의 향상으로 추정하였다.

간세포암의 재발은 간절제술을 받은 환자의 주요 후기 사망원인으로 알려져 있는데, 간절제술은 간내 재발암에 있어서도 효과적인 치료방법으로 고려되고 있다. 간세포암은 간경변증을 동반하고 있는 경우가 많기 때문에, 간절제술 후에 간 기능의 저하를 가져올 수 있어, 간내 재발의 치료법으로 간절제술보다 TACE를 고려하는 경향이 있다. 그러나, TACE는 혈류공급이 충분하지 않은 간세포암의 경우, 암종의 완전 사멸을 도모할 수 없으므로, 재발의 위험을 안고 있는 것이라 할 수 있겠다. Hu 등의 보고(19)에 따르면, 간세포암의 간내 재발 시에 재절제술을 시술 받은 환자의 중앙 생존 기간은 30개월이었으며, 1년, 2년 및 3년 생존율은 각각 69%, 52% 및 44%로 절제불가능한 재발성 간세포암 환자의 29.2%, 12.5% 및 7.8%에 비해 통계적으로 유의하게 향상된 성적을 보였다. 반면에, Harada 등(20)은 재발한 간세포암의 경우, 주로 TACE를 사용하여 치료하여 중앙 생존 기간은 27개월로, 1년, 3년 및 5년 생존율을 각각 85%, 62% 및 0%로 보고하였다. 이로 인해, 최근 들어 몇몇 보고에서는 수술 전 간 기능 평가에서 절제를 고려할 수 있다면, 간내 재발암 환자에게 2차 또는 3차 간절제술을 시도해야 하며, 다른 치료방법으로는 간세포암의 완치가 어려운 것으로 보고하고 있다.(17,18,20,21) 본 연구에 재수술이 시도되었던 경우는 6.8% (4/59)로, Poon 등의 보고(17)에서 나타난 재절제술의 시도율(10~44%)보다는 적었으나, 수술 후 원내 사망이 없었으며, 평균 생존기간은 32.4±12.0개월이었고, 중앙 생존기간은 28.2개월로 Hu 등(19)의 보고와 생존 기간에서는 큰 차이가 없는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 간절제술 이후 전체 환자의 39.8%에서 재발하였고, 전체 환자의 무병생존율은 1년, 3년 및 5년에 각각 76%, 58% 및 42.8%이었으며, 가장 흔한 재발 장기는 간(73.8%)이었다. 재발 후 3년 전체 생존율은 24.7%이었으며, 간내 재발로 인한 재절제술은 4예(6.8%), TACE는 44예(74.6%)에서 시행하였고, 폐, 부신 및 피하에 재발한 경우 9예에서 전이소절제술을 시행하였다.

간세포암의 생존율에 영향을 미치는 예후인자로는 문맥의 침범 유무, 종양의 다발성 유무, AFP 수준, 종양의 크기, 연령, 간경변증의 동반 유무 등이 알려져 있으나, 보고자에 따라 다양하게 보고되고 있다.

간문맥의 침범은 간세포암의 크기가 5 cm 이상 시 74%, 2 cm 이하의 소간세포암의 경우 약 24%에서 침범한다는 보고(23)가 있으며, Poon 등(17)이나 Paquet 등(24)도 간문맥의 침범이 있을 때, 유의하게 예후가 좋지 않은 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 간문맥의 침범이 29.3%에서 발견되었고, 수술 후 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 예후인자로 판단되었다(P=0.012).

단일 종양일 경우, 다발성 종양보다 좋은 예후를 보이는 것으로 알려져 있다. 다발성인 경우, 간내 재발률이 높고, 장기 생존율이 감소하는 것으로 알려져 있고, 일본 간암 연구회의 보고(1994)에서 단일 간세포암의 5년 생존율을 42%, 2개일 경우 38%, 3개 이상일 경우 19%로 보고하였으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다. Nakajima 등(25)은 3 cm 이하의 소간세포암의 간절제술 이후의 예후도 단일종양일 경우가 3개의 종양을 가진 경우보다 통계적으로 유의하게 생존율이 좋았다고 보고하였다(P=0.0314). 본 연구에서도 종양의 다발성은 독립적인 예후인자로 나타났다(P=0.040).

ICG-R15은 간절제술 이후의 잔존간의 예비능을 나타내는 것으로, 간절제술 이후의 잔존간 기능을 추정하는 데 도움을 준다. Hanazaki 등(26)은 ICG-R15이 높은 경우, 수술 후 생존 및 재발률이 좋지 않았던 것으로 보고하며, ICG R15을 수술 후 재발환자의 치료방침에 있어서 중요한 판단 기준으로 고려하였다. 본 연구에서는 ICG-R15 10% 이하가 전체 환자의 56.8%이며, 10% 이상이 전체 환자의 43.2%로, 10% 이하의 군의 예후가 유의하게 좋았으며, 독립적인 예후인자로 나타났다(P=0.017).

본 연구에서는 수술 전후의 수혈이 다변량 분석에서 유의한 결과를 보였으며(P=0.047), 다른 논문에서도 수혈이 간절제술 이후의 예후에 영향을 미치는 것으로 보고하는 경우가 많았다.(17) 이는 수혈에 대한 면역억제의 효과로 기전이 설명되는데, PGE2가 T-cell의 IL-2분비능력을 저하시켜 항원에 반응을 못하는 상태가 되어, IL-2에 의존하는 NK cell 및 LAK cell의 감소로 인해 면역억제가 나타나는 것으로 알려져 있다.(27) 이러한 현상은 Ts cell의 증가 및 T4/T8 ratio의 감소, NK cell 등의 감소 등을 야기시키는 것이 여러 실험 및 임상 보고에서 발표되어 있으며, 특히 Asahara 등(28)은 수혈이 조기 간세포암에서도 재발을 조장하는 역할을 보였다고 보고하였다.

Child-Pugh 분류는 본 연구에서 생존율에 영향을 미치는 것으로 보였으나, 독립적인 예후인자로 나타나지는 않았다. 그러나, Paquet 등(24)은 의미있는 예후인자로 보고하였으며, Wakabayashi 등(29)도 Child-Pugh 분류와 간 내 전이, 간내 혈관 침범, 종양의 다발성 등을 예후인자로 보고하였다(risk ratio=4.1773, 2.1365, 1.667, 1.1661). 본 연구에서는 Child-Pugh분류상 A군이 전체 환자의 90.0%, B군이 10.0%로, C군은 없었으며, 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 독립적인 예후인자로 나타나지는 않았다.

종양의 크기는 생존에 영향을 미친다는 보고가 있다. 종양의 크기인 경우, 특히 5 cm 이상 시에 혈관 침범의 빈도가 높다는 보고가 많으며, 이는 재발 및 생존에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나(17,24,26,29) 본 연구에서는 독립적인 예후인자로 나타나지 않았다.

**결 론**

간세포암에 대한 치료법으로서 간절제술은 적절한 환자의 선택, 최근의 개선된 수술방법 및 술 후 치료의 향상으로 좋은 성적을 보이기 때문에, 간절제술은 간세포암 환자에게 있어서 가능만 하다면 완치를 목적으로 시도할 수 있는 최선의 치료방법으로 고려되어야 한다. 그러나, 수술 후 재발률은 여전히 높으며, 재발양상은 잔존 간내 재발이 가장 많기 때문에, 정기적인 추적검사를 통하여 치료 가능한 재발의 조기발견이 필요하다고 생각된다. ICG-R15, 문맥침범, 종양의 다발성, TNM 병기, 수술 전후의 수혈 등은 독립적으로 유의한 예후인자였으며, 재발의 위험이 높은 고위험군 환자에게는 재발을 감소시키기 위한 수술 후 보조적인 치료에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

**REFERENCES**

- 1) Annual report of Korean central cancer registry program, Headquarter of Korea central cancer registry, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea, 2002.
- 2) Huang YH, Wu JC, Chau GY, Lui WY, King KL, Chiang JH, et al. Supportive treatment, resection and transcatheter arterial chemoembolization in resectable hepatocellular carcinoma: an analysis of survival in 419 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:315-21.
- 3) Macintosh EI. Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992;17:245-51.
- 4) Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, Kajiyama K, Maeda T, Itasaka H, et al. Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1996;131:71-6.
- 5) Song HS, Chae KM, Kim HC. A clinical analysis of primary hepatocellular carcinoma. *Kor J Gastroenterol* 1994;26:521-8.
- 6) Kim CY, Kim JW, Lee HS. Study of natural history and survival in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Kor J Int Med* 1994;46:168-75.
- 7) Lee HS, Lee JH, Choi MS, Kim CY. Comparison of the incidence of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV associated liver cirrhosis: a prospective study. *Kor J Hepatol* 1996;2:21-8.
- 8) Chang CC, Yu MW, Lu CF, Yang CS, Chen CJ. A nested case-control study on association between hepatitis C virus and primary liver cancer in a cohort of 9,775 men in Taiwan. *J Med Virol* 1994;43:276-80.

- 9) Hadziyannis S, Tabor E, Kaklamani E, Tzonou A, Stuver S, Tassopoulos N, et al. A case-control study of hepatitis B and C virus infections in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1995;60:627-31.
- 10) Takano S, Yokosuka O, Inazeki F, Tagawa M, Omata M. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: A prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995; 21:650-5.
- 11) Stroffolini T, Chiaramonte M, Tiribelli C, Villa E, Simonetti RG, Rapicetta M, et al. Hepatitis C virus infection, HBsAg carrier state and hepatocellular carcinoma: relative risk and population attributable risk from a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1992;16:360-3.
- 12) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-28.
- 13) Park JH. Interventional treatment for hepatocellular carcinoma, especially TACE. *J Kor Med Ass* 1992;35:36-42.
- 14) Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001;234:71-8.
- 15) Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998;85:1058-60.
- 16) Mazziotti A, Grazi GL, Cavallari A. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis; a Western experience. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1281-7.
- 17) Poon RT, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;232:10-24.
- 18) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Irene OL, Liu CL, Lam CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 2001;234:63-70.
- 19) 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.
- 20) Harada T, Shigemura T, Komada S, Higuchi T, Ikeda S, Okazaki M. Hepatic resection is not enough for hepatocellular carcinoma: a follow-up study of 92 patients. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:245-50.
- 21) Takazu T, Makuuchi M, Kawasaki S, Miyagawa S, Hashikura Y, Kosuge T, et al. Repeat hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1993;40: 337-41.
- 22) Matsuda Y, Ito T, Oguchi Y, Nakajima K, Izukura T. Rationale of surgical management for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1993;217:28-34.
- 23) Masutani S, Sasaki Y, Imaoka S, Iwamoto S, Ohashi I, Kameyama M, et al. The prognostic significance of surgical margin in liver resection of patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1994;129:1025-30.
- 24) Paquet KJ, Gad HA, Lazar A, Koussouris P, Mercado MA, Heine WD, et al. Analysis of factors affecting outcome after hepatectomy of patients with liver cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg* 1998;164:513-9.
- 25) Nakajima Y, Shimamura T, Kamiyama T, Kimura J, Sato N, Matsushita M, et al. Evaluation of surgical resection for small hepatocellular carcinomas. *Am J Surg* 1996;171:360-3.
- 26) Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Mihara M, Shimada K, Hiraguri M, et al. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2000;191:381-8.
- 27) Gascon P, Zoumbos NC, Young Ns. Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann Intern Med* 1984;100:173-7.
- 28) Asahara T, Katayama K, Itamoto T, Yano M, Hino H, Okamoto Y, et al. Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1999;23:676-80.
- 29) Wakabayashi H, Ishimura K, Okano K, Izuishi K, Karasawa Y, Goda F, et al. Is preoperative portal vein embolization effective in improving prognosis after major hepatic resection in patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma? *Cancer* 2001;92:2384-90.