

## Milan Criteria에 속하는 간세포암의 간절제술 성적

경북대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>포천중문의대 구미 차병원 외과

기 세 국<sup>1</sup> · 김 양 일 · 황 윤 진

### Outcome of the Liver Resection of the Hepatocellular Carcinoma under Milan Criteria

Se-Kook Kee, M.D.<sup>1</sup>, Yang-Il Kim, M.D. and Yoon-Jin Hwang, M.D.

**Purpose:** Liver resection (LR) has been the treatment of choice for hepatocellular carcinoma (HCC), but resection and survival rates remain low, and recurrence is common in cirrhotic patients. This study was designed to evaluate the outcome after resection of potentially transplantable early HCCs and compare it with that for liver transplantation (LT) as reported in the literature.

**Methods:** We studied 109 patients with HCC under the Milan criteria who underwent LR at Kyungpook National University Hospital from September 1997 to May 2002. The patients were divided into two groups: group A had a single tumor and group B had two or three tumors.

**Results:** The mean age was 56.1±8.1 years and the male-to-female ratio was 4.7 : 1. Most of the patients had chronic liver disease due to viral hepatitis, but had preserved hepatic function. Overall survival rates (SR) at 1, 2, 3, and 4 years were 86.7, 69.4, 44.8, and 13.3%, respectively, and the corresponding disease-free survival rates (DFSR) were 74.2, 53.8, 41.6, and 23.7%. SR and DFSR were not significantly different between the two groups, although group B tended to have lower SR and DFSR. At a median follow-up of 25.3 months, 52 patients experienced recurrence, most of whom had intrahepatic recurrence within 2 years after resection. At the time of the diagnosis of recurrence, 34 patients were considered eligible for LT.

**Conclusion:** Although most of the patients had preserved hepatic function, LR of early HCC showed low survival rates and high recurrence rates compared with those after LT reported in the literature and in our experiences. Therefore, in the absence of limiting factors, LT may be the better op-

tion for surgical treatment of patients with early HCC, even when preserved hepatic function is maintained. (*J Korean Surg Soc* 2003;65:322-328)

**Key Words:** Early hepatocellular carcinoma, Milan criteria, Liver resection

**중심 단어:** 조기 간세포암, Milan criteria, 간절제술

Department of Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea, <sup>1</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Pochon CHA University, Kumi CHA Hospital, Gumi, Korea

### 서 론

간세포암(Hepatocellular carcinoma)의 치료로 외과적 절제술이 표준치료이고 완치 혹은 장기 생존 희망을 주는 유일한 방법이지만, 간세포암의 초기 임상증상이 모호하여 조기발견이 어렵고, 대부분의 환자는 진단 당시 간경화와 만성 간질환으로 인해 간기능이 저하되어 있고, 양엽을 침범해 있거나 간문부의 주요 맥관 조직을 침윤한 진행암, 간외전이 등으로 절제 불가능한 상태로 발견되며, 절제가 불가능한 경우에는 경피적 알코올주입법(percutaneous ethanol injection, PEI), 고주파치료(radiofrequency interstitial tissue ablation, RITA), 경간동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE) 등의 비수술적 국소치료법에 의존해야 한다. 그러나 1968년 Starzl에 의해 결장암의 간전이 환자들과 절제 불가능한 간세포암 환자들에게 처음으로 간이식을 시행한 이후 많은 발전이 있었으며,<sup>(1)</sup> 현재 간이식은 말기 간경변증의 표준치료로 받아들여지고 있으며, 또한 일부 간세포암의 치료로 시행되고 있으나 아직까지 그 적응에 대해서는 논란이 많다.

그러나 1996년 Mazzaferro 등<sup>(2)</sup>이 종양이 단일 결절인 경우는 5 cm 이하, 그리고 다발성 결절인 경우는 3개 이하이고 각각 3 cm 이하(Milan criteria)인 절제 불가능한 간세포암 환자 48명을 대상으로 하여 간이식 시행 후, 75%의 4년 생존율과 83%의 4년 무병생존율을 보고하면서 간이식이 절제 불가능한 조기 간세포암의 효과적인 치료방법이라고 주

책임저자 : 김양일, 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50  
☎ 700-721, 경북대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510  
E-mail: yikim@knu.ac.kr

접수일 : 2003년 5월 13일, 게재승인일 : 2003년 7월 29일  
본 논문의 요지는 2002년 추계외과학회에서 발표하였음.

장하였으며, 그 후 간세포암의 간이식의 일반적인 적응증으로 받아들여지고 있다.(3) 간이식을 이러한 조기 간세포암으로 제한한 결과 간절제술에 비해 좋은 성적이 보고되고 있으나, 이러한 경우에도 간기능이 저하되어 있지 않다면 간절제가 가능하며 간이식과 비교해 비슷한 생존율이 보고되기도 하며, 간이식에 따른 수술의 위험성, 간이식 후 바이러스 감염의 재발, 장기간 면역억제에 따른 기회감염, 다른 암의 발생 등 만성 합병증, 장기 부족, 경제적인 문제, 간세포암의 재발 등 문제점이 있는 것으로 알려져 있다.

간기능이 저하되어 있는 말기 간경변증 환자에서는 간이식이 간세포암의 가장 좋은 치료법이지만, 간기능이 유지되고 있는 환자(Child분류 A)에서 절제 가능한 간세포암의 치료로 간절제술, 간이식, 그리고 구조간이식(salvage transplantation) 등이 있으나 아직까지 논란이 많다. 이에 저자들은 간이식의 적응이 되는 조기 간세포암의 간절제술 성적을 알아보고, 다른 문헌에서 보고되고 있는 간이식의 성적과 비교하고자 본 연구를 준비하였다.

## 방 법

1997년 9월부터 2002년 5월까지 경북대학교병원 외과학교실에서 간세포암으로 간절제술을 시행한 214예 중 종양이 단일 결절인 경우는 5 cm 이하, 다발성 결절인 경우는 3개 이하이고 각각 3 cm 이하인 환자들을 대상으로 하였으며, 그중 원내 사망한 1예, 절대적 비치유 절제술을 받은 1예를 제외한 109예를 조사하였다. 또한 환자를 종양의 수에 따라 단발성 군(그룹 A: 5 cm 이하의 단일 결절)과 다발성 군(그룹 B: 3개 이하이고 각각 3 cm 이하)으로 나누었으며, 임상 소견, 치료, 합병증, 재발, 생존율 및 무병생존율 등을 조사하였다. 평균 추적관찰기간은 25.3개월(1~57개월)이었으며, 통계적 처리는 SPSS (for window release 10.0)를 이용하였고, 생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하였다. P값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

## 결 과

### 1) 임상 소견

전체 109예 중 남자가 90예, 여자가 19예로 남녀 비는 4.7 : 1이었고 환자들의 나이는 36세에서 72세로 평균 56.1 ± 8.1세였다. 전체 109예 중 81예(74.3%)에서 HBs Ag 양성 이었고, 21예(19.3%)에서 antiHCV Ab 양성이었으며, 수술 전 시행한 상부 위장관 내시경 검사 상에 32예(29.4%)에서 식도 정맥류가 확인되었다. 수술 전에 시행한 간기능 검사로, 혈청 albumin은 평균 4.0 g/dl, 혈청 bilirubin은 평균 0.9 mg/dl, prothrombin time percentage는 평균 89.9%, 혈청 ALT (alanine aminotransferase)는 평균 41.0 IU/ml, ICG R<sub>15</sub>은 평균

**Table 1.** Clinicopathological characteristics of the patients with hepatocellular carcinoma under milan criteria

	Total (n=109)	Group A (n=96)	Group B (n=13)
Sex (M : F)	90 : 19	78 : 18	12 : 1
Age (years)	50.1±8.0	56.1±18.2	55.9±7.7
Hepatitis virus			
B positive	81	73	8
C positive	21	18	3
Varix	32	27	5
Liver function			
Albumin (g/dL)	0.4	4.0±0.4	4.1±0.4
TB (mg/dL)*	0.9±0.4	0.9±0.4	1.1±0.4
PT (%) <sup>†</sup>	89.9±13.7	89.9±13.5	89.2±15.3
ALT (IU/L) <sup>‡</sup>	41.0±34.3	40.4±35.5	45.5±24.2
ICG R <sub>15</sub> (%)	11.9±7.8	12.0±8.0	11.4±7.0
α-fetoprotein (ng/ml)	132.8	135.9	109.5
Child classification			
A	103	90	13
B	5	5	0
C	1	1	0
Liver parenchyma			
Liver cirrhosis	67	58	9
Chronic hepatitis	37	34	3
Normal	5	4	1
Tumor stage			
I	23	22	1
II	76	72	4
III	6	0	5
IV-A	4	2	2

\*TB = total bilirubin; <sup>†</sup> PT = prothrombin time; <sup>‡</sup> ALT = alanine aminotransferase.

11.9%이었다. 수술 전 혈청 α-fetoprotein은 평균 132.8 ng/ml이었다. Child 분류상, A는 103예, B는 5예, C는 1예였다. 이러한 임상 소견들은 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다(Table 1).

### 2) 조직검사 결과

배경 간의 조직검사 결과, 전체 109예 중 간경화가 67예(61.5%), 만성간염이 37예(33.9%), 정상간이 5예(4.6%)였고, 두 군 사이에 유의한 차이는 없었으며, 지방간이 동반된 경우도 38예 있었다. 간세포암의 조직검사 결과, 병기 분류상 I기 23예, II기 76예, III기 6예, IV-A기가 4예였으며 다발성 군에서 다소 진행된 양상을 보였다(Table 1).

### 3) 치료

수술 전 경간동맥화학색전술을 시행했던 경우가 66예

(60.6%)였고, 2분절 미만을 절제했던 경우가 45예(41.3%), 2분절 이상을 절제했던 경우는 64예(58.7%)였으며, 절제된 간조직의 평균 무게는 278.7 gm이었다. 평균 출혈량은 667.6 ml였고, 26예(23.9%)에서 수혈을 받았다. 수술 전 경간동맥화학색전술 시행유무, 절제 정도, 평균 출혈량 및 수혈유무는 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다(Table 2).

4) 합병증 및 수술 사망률

전체 109예 중 22예(20.2%)에서 합병증이 생겼는데, 흉강 천자를 필요로 했던 늑막 삼출 6예, 출혈 5예, 담즙루 3예, 복강 내 농양 3예, 천자를 필요로 했던 복수 2예, 황달 2예 및 창상감염, 폐렴, 간동맥 혈전증, 위장통과장애(gas-

Table 2. Treatments of the patients with hepatocellular carcinoma under Milan criteria

	Total (n=109)	Group A (n=96)	Group B (n=13)
Preoperative TACE*	66 (60.6%)	59	7
Liver resection			
Minor (<2 segments)	45 (41.3%)	40	5
Major (≥2 segments)	64 (58.7%)	56	8
RW† (g)	278.7	277.5	286.9
Estimated blood loss (ml)	667.6	647.9	813.2
Transfusion	26 (23.9%)	24	2

\*TACE = transarterial chemoembolization; † RW = weight of the resected tissue.

Table 3. Postoperative complications

Complication	Total (n=109)	Group A (n=96)	Group B (n=13)
Complication	22 (20.2%)	21	1
Bleeding	5	5	0
Pleural effusion*	6	5	1
Bile fistula	3	3	0
Abscess	3	3	0
Ascites†	2	2	0
Pneumonia, sepsis, renal failure, MOF‡	1	1	0
Wound infection	1	1	0
Pancreatitis	1	1	0
Hepatic artery thrombosis	1	1	0
GI passage disturbance	1	1	0
Jaundice	2	2	0

\*Needed thoracentesis; † Needed paracentesis; ‡ MOF = multiple organ failure.

trointestinal passage disturbance)가 각각 1예에서 생겼으며, 1예에서는 폐렴으로 인한 패혈증, 신부전, 다발성 장기부전이 있었다. 이러한 합병증 발생은 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다(Table 3). 수술 후 사망은 전체 111예 중 1예(0.9%)에서 있었다.

5) 재발

전체 109예 중 52예(47.7%)에서 재발이 있었으며, 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었으나 다발성 군에서 재발이 많은 양상을 보였다. 재발의 대부분은 간 내 재발이었으며(47예, 90.4%) 간 외 재발이 있었던 경우는 6예였고, 간 내 재발과 간 외 재발이 같이 있었던 경우는 6예였다. 간 외 재발 장소로는 복강 내가 5예로 가장 많았고, 폐 2예, 부신 1예, 척추 1예, 흉벽 1예, 복벽 1예였다. 재발이 있었던 52예 중 44예에서(84.6%) 2년 내에 재발을 했으며 3년 후에 재발을 했던 경우도 3예가 있었다(Table 4).

조직학적 검사상 혈관침윤 유무는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었고(단발성 군, 26/96 (27.1%), 다발성 군 4/13 (30.8%)), 재발을 했던 경우에는 52예 중 12예(23.1%)에서 혈관침윤이 있었고 재발을 하지 않았던 경우에는 57예 중 18예(31.6%)에서 혈관침윤이 있어, 혈관침윤이 재발과는 상관관계가 없었다.

6) 생존율 및 무병생존율

전체 109예의 1년, 2년, 3년 및 4년 생존율은 각각 86.7%, 69.4%, 44.8%, 13.3%였으며, 단발성 군에서는 각각 85.9%, 69.9%, 47.8%, 15.2%였고, 다발성 군에서는 각각 92.3%, 67.1%, 22.4%, 0%로 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나(P=0.296) 다발성 군에서 장기 생존율이 낮은 양상을 보였다.

전체 109예의 1년, 2년, 3년 및 4년 무병생존율은 각각 74.2%, 53.8%, 41.6%, 23.7%였으며, 단발성 군에서는 각각

Table 4. Recurrences

	Total (n=109)	Group A (n=96)	Group B (n=13)
Recurrence	52(47.7%)	44	8
Intrahepatic	47	39	8
Extrahepatic*	11	11	0
Both	6	6	0
~ 12 mo.	25	22	3
12~24 mo.	19	16	3
24~36 mo.	5	4	1
36 mo.~	3	2	1

\*Extrahepatic recurrence: abdominal cavity 5: lung 2: adrenal gland 1: spine 1: chest wall 1: abdominal wall 1.

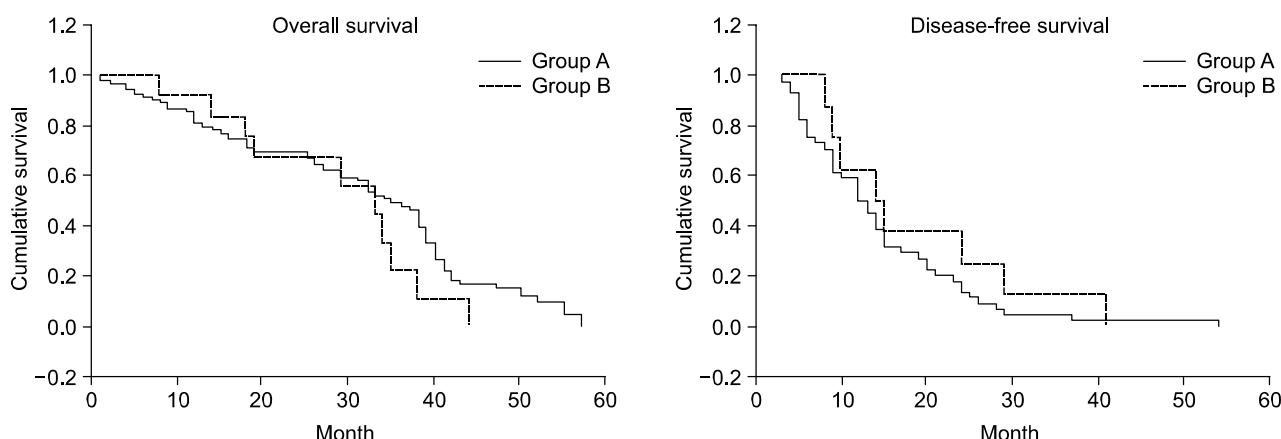


Fig. 1. Survival rate and disease-free survival rate of the patients with hepatocellular carcinoma under Milan criteria according to the number of the tumor.

Table 5. Liver resection (LR) versus liver transplantation (LT): 1-, 3-, and 5-year survival and recurrence rates in the literature

	1-YSR*	3-YSR	5-YSR	Recur
	LT <sup>†</sup> /LR <sup>‡</sup>	LT/LR	LT/LR	LT/LR (%)
Michel 1995	83/89	72/77	72/41	14/70
Vargas 1995	81/58			0/40
Tan 1995	80/61	63/33		20/25
Otto 1998		47/40		36/54
Llovet 1999	84/85	69/62	69/51	2/34
Weimann 199	87/78	72/41	63/35	0/19
Figueras 2000	84/83	74/57	60/51	0/65
DeCarlis 2001		64/46		9/47

\*-YSR = year survival rate; <sup>†</sup> LT = liver transplantation; <sup>‡</sup> LR = liver resection

79.1%, 49.9%, 42.8%, 42.8%였고, 다발성 군에서는 각각 75.5%, 46.0%, 34.5%, 0%로 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.301)(Fig. 1).

### 고 찰

간세포암의 가장 효과적인 치료가 간절제술이지만 실제로 간절제술을 받는 환자는 전체 간세포암 환자의 9내지 27%에 불과한데,(4,5) 이러한 이유는 대부분의 간세포암 환자가 간경화 내지 만성간염을 가지고 있어 잔존 간기능의 저하로 수술 후 간부전(postoperative hepatic failure)의 위험이 있기 때문이다. 또한 비록 외과적 절제를 시행한 환자일 지라도 5년 내에 65 내지 100%에서 재발한다.(6-10) 최근

간세포암의 완치의 가능성과 함께 간기능 개선을 기대할 수 있다는 이론적 장점을 가지고 있고, 간절제가 불가능한 경우, 즉 암이 다발성으로 간의 양엽을 침범한 경우, 또는 간문부의 주요 맥관 조직을 침윤한 진행암 등의 경우에서 간이식이 일차적으로 간세포암의 치료로 시행되고 있으며, 비교적 조기 간세포암 환자를 대상으로 간절제술과 비교해서 높은 생존율과 낮은 재발률이 보고되고 있다(Table 5). (10-17)

이러한 간세포암의 이식 성적에 영향을 미치는 인자로는 간세포암의 크기, 개수, 병기, 혈관침윤 유무, 조직학적 분화도, 발병인자, 림프절전이 유무, 술 전  $\alpha$ -fetoprotein치 등이 보고되고 있다. Klintmalm(18)은 간세포암 환자들의 간이식 시행 후에 재발과 생존에 영향을 주는 종양의 특성을 조사하였는데(the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation, 553명), 예후에 중요한 인자는 종양의 크기, 혈관침윤, 조직학적 분화도 3가지라고 하였으며, 우연히 발견된 종양(incidentalomas), 박판섬유화 간세포암(fibrolamellar variant), 다발성 종양 혹은 양엽을 침범한 종양 등은 생존율에 영향을 미치지 못했다고 보고했다. Iwatsuki 등(19)은 344명의 간세포암 환자들에게 간이식을 시행한 후, 무병생존율에 영향을 미치는 인자를 양엽 침범, 종양의 크기, 혈관침윤 3가지라고 주장했다. Hemming 등(20)은 112명의 간세포암 환자들에게 간이식을 시행한 후, 재발에 관계되는 위험인자는 5 cm 이상의 종양, 혈관침윤, 종양의 저분화도였으며, 이 중 혈관침윤이 가장 중요한 인자이고, 혈관침윤이 있는 환자들은 이식의 적응이 되지 않는다고 하였다. 물론 대부분의 환자들에서 이식 전에 혈관침윤 유무를 아는 것이 어렵고 단지 수술 후 조직학적 검사상에서 확인되지만, 종양의 크기와 조직학적 분화도로 혈관침윤 유무를 대신할 수 있다고 주장하였다. 또한 종양의 개수는 예후에 영향을 미치지 않는다고 하였다.

1996년 Mazzaferro 등(2)은 종양이 단일 결절인 경우는 5 cm 이하, 그리고 다발성 결절인 경우는 3개 이하이고 각각 3 cm 이하(Milan criteria)인 절제 불가능한 간세포암 환자 48명을 대상으로 하여 간이식 시행 후, 75%의 4년 생존율과 83%의 4년 무병생존율을 보고하면서 간이식이 절제 불가능한 조기 간세포암의 효과적인 치료방법이라고 주장하였다. 그 후 이러한 조기 간세포암의 치료로 간이식이 활발하게 진행되었으며 아직까지 그 적응에 대해서 논란이 있으나, 일반적으로 간이식의 적응증으로 받아들여지고 있다.(3)

이러한 조기 간세포암 환자에서 간이식 성적을 보면, Llovet 등(14)은 조기 간세포암 환자 25명(병기 I기 15명, 병기 II기 10명)과 진행된 간세포암 환자 24명(병기 IIIa, 병기 IVa기)을 대상으로 간이식을 시행한 후 1년, 3년 생존율이 각각 84%, 74%로 보고하면서 공여자의 간이 제한받지 않고 충분하다면 종양의 크기나 병기 같은 요소는 중요하지 않다고 주장하였다. Regalia 등(21)은 종양이 단일 결절인 경우 5 cm 이하, 3 cm 이하이며 3개 이하의 다발성 결절인 간세포암 환자 122명을 대상으로 간이식 후 80%의 5년 생존율을 보고했다. Yao 등(22,23)은 간이식의 적응을 더 넓혀서 단일 결절인 경우는 6.5 cm 이하이고, 다발성 결절인 경우에는 각각 4.5 cm 이하이며 그 합이 8 cm을 넘지 않는 3개 이하인 간세포암(University of California, San Francisco [UCSF] criteria) 환자 70명을 대상으로 간이식 후 1년, 3년 생존율을 각각 90%, 75%로 보고했다.

간세포암의 치료로 간절제술과 간이식을 비교한 보고를 보면, Bismuth 등(24)은 간경화가 있는 환자에서 간절제술과 간이식 후 3년 생존율은 49%로 비슷하지만, 재발은 간절제술을 받은 군에서 비록 종양의 크기가 작았다고 하더라도 많았으며, 이는 수술 중에 발견되지 않았던 다발성 종양 혹은 잔존해있는 간경화에서 새로 생긴 병변으로 설명될 수 있다고 하였다. 그리고 3 cm 이하이고 3개 이하의 결절을 가진 간세포암 환자 군에서 간이식이 가장 좋은 성적을 보였으며, 간이식의 적응을 3 cm 이하의 단일 결절을 가진 환자로 주장하였다. Michel 등(10)은 간절제술 후에 비록 종양이 좋은 예후인자를 가지고 있는 경우라 하더라도, 즉 종양의 크기가 5 cm 이하, 종양의 개수가 2개 이하, 술전  $\alpha$ -fetoprotein치가 100 ng/ml 이하, 그리고 Child-Pugh 분류 A라 하더라도 4년 재발률이 78%였고, 재발의 80%는 간 내 재발이었다고 했으며, 이식은 종양의 크기가 3 cm 이하이고 3개 이하이고  $\alpha$ -fetoprotein치가 100 ng/ml 이하인 경우에 적응이 된다고 주장했다. 또한 간절제술 후 높은 재발률과 대부분의 재발이 간 내 재발인 것을 고려하면, 절제 가능한 간세포암을 가진 간경화 환자라도 간이식이 시행되어야 한다고 했다. Tan 등(12)은 간경화가 있고 8 cm 이하의 단일 결절의 간세포암에서 간절제술보다 간이식 후 높은 생존율과 낮은 재발률을 보고했다. 간절제술 후 1년, 2년, 3년 생존

율은 67%, 40%, 40%였고, 간이식 후에는 각각 80%, 73%, 63%였으며 재발은 간절제술 후 45%, 간이식 후 15%였으며, Child 분류 B와 C인 8 cm 이하의 단일 결절을 가진 환자는 간이식이 최선의 치료방법이며, 간세포암의 다병소성(multifocal), 위성 결절(satellite nodule) 등의 특성으로 Child 분류 A인 환자라도 간이식이 고려되어야 한다고 하였다. Otto 등(13)은 전체적으로 3 cm 이하의 단일 혹은 2개 이하의 결절인 간세포암에서 간절제술 후 3년 생존율은 41%, 3년 무병생존율은 18%였고, 간이식 후에는 각각 83%, 83%였다고 보고했다. 하지만, 5 cm 미만이고 5개 이하의 결절을 가진 간세포암에서는 간이식이 간절제술보다 종양학적인 관점에서 이점이 없었다고 하였으며(재발의 차이는 없었고 생존율에 차이가 있었던 것은 간이식 후의 재발 시 간절제술보다 낮은 사망률에 기인한다라고 하였다), 조기 간세포암에서 간이식은 종양의 위치로 인해 혹은 저하된 간기능으로 인해 간절제가 불가능한 경우에만 시행되어야 한다고 주장했다. Llovet 등(14)은 5 cm 이하이고 단일 결절인 간세포암에서 간절제술 후 1년, 3년, 5년 생존율은 85%, 62%, 51%, 재발은 44예(44/77)에서 있었고, 간이식 후에는 1년, 3년, 5년 생존율은 각각 84%, 69%, 69%, 재발은 단지 3예(3/87)에서 있었다고 보고하면서 간이식 시 중요한 것은 환자를 선별하는 것이나, 현실적인 문제는 이식편의 부족이라고 주장했다. Figueras 등(16)은 Milan criteria에 포함되는 간세포암을 대상으로 간이식을 했을 때 1년, 3년, 5년 생존율은 84%, 74%, 60%였고 재발은 5% (4/84)였으며, 간절제술 후에는 1년, 3년, 5년 생존율이 각각 83%, 57%, 51%였고 재발은 46% (16/35)로 간이식이 간절제술에 비해 더 좋은 결과를 보였지만, 이식편의 부족과 간절제술 후에도 간이식과 유사한 생존율을 가졌기 때문에, 간절제술이 조기 간세포암의 치료로 될 수 있으며 재발이 있을 때 간이식을 시행할 것을 주장하였다(구조 간이식, salvage transplantation). 그리고 재발에 가장 영향을 미치는 중요한 인자는 혈관침범 유무라고 하였다.

본 연구에서는 Milan criteria에 속하는 조기 간세포암 환자 109예를 대상으로 간절제술을 시행한 결과, 1년, 2년, 3년, 및 4년 생존율은 각각 86.7%, 69.4%, 44.8%, 13.3%였고, 무병생존율은 각각 74.2%, 53.8%, 41.6%, 23.7%였으며 재발은 47.7% (52/109)로 다른 문헌에서 보고되는 것과 마찬가지로 간이식보다 낮은 생존율과 높은 재발률을 보였다. 이러한 결과는 타 장기의 악성종양에서 볼 수 없는 간세포암이 가지고 있는 특징 때문인데, 간세포암 환자의 대부분이 간경화 내지 만성간염을 가지고 있어 간절제범위가 제한되며, 간절제가 가능하더라도 수술 후 계속 진행되는 간경변증으로 간부전으로 진행할 수도 있고, 또한 새로운 병변이 생길 수도 있으며, 그리고 수술 당시 발견하지 못한 다발성 병변으로 인해 재발이 생길 수도 있기 때문이다. 본 연구에서의 대상 환자들도 비교적 예후가 좋은 Milan criteria에 포

함되는 간세포암이었고, Child분류 A가 103예로 대부분 간 기능이 유지되었으나, 대부분의 환자들이 간경화 내지 만성간염을 가지고 있었고(배경 간조직 소견 상 67예에서 간경화, 37예에서 만성간염), 간절제술 후 간이식보다 낮은 생존율과 높은 재발률을 보였으며, 재발의 대부분은 간 내 재발이었고(47/52, 90.4%) 2년 내에 재발했다(44/52, 84.6%). Poon 등(25)은 조기 간세포암의 간절제술 후 예후에 영향을 미치는 인자를 간경변증과 다발성이라고 하였으나, 본 연구에서 조기 간세포암을 5 cm 이하의 단일 결절인 군과 각각 3 cm 이하이며 3개 이하의 다발성 결절인 군으로 나누었을 때, 간절제 후 양 군 간에 생존율이나 재발률에 차이는 없었다. 간이식 후 예후에 영향을 미치는 혈관침윤 유무는, 본 연구에서 두 군 사이에 유의한 차이가 없었고(단발성 군, 26/96 (27.1%), 다발성 군 4/13 (30.8%)), 재발을 했던 경우에는 52예 중 12예(23.1%)에서 혈관침윤이 있었고, 재발을 하지 않았던 경우에는 57예 중 18예(31.6%)에서 혈관침윤이 있어, 혈관침윤이 재발과는 통계학적으로는 상관관계가 없었다.

2002년 8월까지 경북대학교 병원에서 간세포암으로 간이식을 시행 받았던 환자 12예(3예는 수술 후 우연히 발견되었음)는 모두 Milan criteria에 포함되었으며, 단발성 군은 5예, 다발성 군은 7예였고, 병기분류상 병기I은 4예, 병기II 3예, 병기III 4예, 병기IVa는 1예였다. 현재까지 12예 중 11예에서 재발 없이 생존해 있으며, 1예(8.3%)에서 이식 후 10개월에 간 내와 림프절에 재발이 있었지만, 이식 후 16개월까지 생존해 있다. 수술 후 조직검사상 2예에서 혈관침윤이 있었고, 그중 1예에서 재발이 있었던 경우였다. 간이식 환자가 적고 추적관찰기간이 짧아 통계학적으로는 의미가 없겠지만, 간절제술과 비교해 높은 생존율과 낮은 재발률을 보였다.

Majno 등(26)은 간기능이 유지되는 환자에서 5 cm 이하의 단발성 간세포암의 치료로 간절제술, 간이식 외에 1차적으로 간절제술을 시행한 후에 재발 혹은 간기능이 악화되는 경우에 2차적으로 간이식(구조간이식, salvage transplantation)을 할 수 있다라고 하였으며, 간절제술의 성적이 좋고, 재발의 위험성이 적은 환자들이 선택되고, 정밀한 추적관찰로 재발이 있더라도 간이식의 적응이 될 수 있을 때 발견할 수 있다면, 특히 간이식의 적응증의 경계부에 있는 환자들에서, 구조간이식이 공여간의 장기대기에 적절히 대응할 수 있는 방법이라고 주장하였다. Poon 등(25)은 Child-Pugh분류 A이고, 간이식의 적응이 되는 간세포암(종양이 단일 결절인 경우는 5 cm 이하, 다발성 결절인 경우는 3개 이하이며 각각 3 cm 이하이고, 간 외 전이가 없고, 방사선학적으로 간문맥 혹은 간정맥 침윤이 없는 경우)의 간절제술 후 90%, 76%, 70%, 35%의 1년, 3년, 5년, 10년 생존율을 보고했고, 51%에서 재발이 있었지만 재발 환자의 79%에서 재발 당시 이식이 가능한 상태였다고 하면서 간기능

이 보존된 환자에서 1차적으로 간절제술을 시행하고, 종양이 재발되거나 간기능이 악화될 때 간이식을 하자고 주장하였다. 그러나 간경변증이 있고 다발성인 경우에는 1차적으로 간이식이 고려되어야 한다고 하였다. 본 연구에서도 재발 환자 52예 중 34예(65.4%)에서 재발 당시 간이식의 적응이 되었는데, 구조간이식에 대해서는 향후 많은 경험과 전향적인 연구가 필요하리라 생각한다.

**결론**

최근 연구에 의하면, 조기 간세포암의 치료로 간이식 후 5년 생존율은 60에서 72%, 재발률은 0에서 36%로, 간절제술 후의 5년 생존율 35에서 51%, 재발률 19에서 70%보다는 높은 생존율과 낮은 재발률을 보여 종양의 근치적 치료라는 관점에서 본다면 간절제술보다 의의가 있는 치료법으로 생각할 수 있다. 본 연구에서도 대부분 간기능이 유지되고 있으면서 간이식의 적응이 되는 간세포암 환자를 대상으로 간절제술을 시행했을 때, 1년, 2년, 3년 및 4년 생존율은 각각 86.7%, 69.4%, 44.8%, 13.3%였고 47.7%의 재발을 보여, 최근 보고되고 있는 간이식의 성적과 저희 병원의 간이식 경험과 비교하면 낮은 생존율과 높은 재발률을 보이고 있다. 하지만, 간세포암의 치료로 간이식이 양성질환으로 간이식을 받는 결과에 비하면 아직까지 만족할 수 없으며, 특히 뇌사자 장기 기증이 절대적으로 부족한 상황에서는 공여간의 낭비라는 측면이 있다. 그러나 간이식의 경험과 기술의 축적, 생체부분간이식으로 공여간이 풍부하고, 간세포암의 치료로 엄격한 간이식 적응하에서 환자 선택이 적절하게 이루어진다면, 간세포암의 치료로 간이식이 보다 나은 결과를 얻을 수 있을 것이라 생각되며, 간기능이 유지된다고 하더라도 간이식의 적응이 된다면 적극적으로 간이식을 고려해야 한다고 생각한다. 그러나 1차적으로 간이식을 시행할 것인지, 1차적으로 간절제술 후에 재발이나 간기능이 악화될 시에 간이식을 시행할 것인지의 여부는 앞으로 많은 연구가 필요하리라 생각한다.

**REFERENCES**

- 1) Starzl TE. History of liver and other splanchnic organ transplantation. In: Bussitil R, Klintmalm G. editors. Transplantation of the liver. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p.3-22.
- 2) 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.
- 3) Linda LW. Current status of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Am J Surg 2002;183:309-16.
- 4) Okuda K. Primary liver cancers in Japan. Cancer 1980;45: 2663-72.

- 5) Lee NW, Wong J, Ong GB. The surgical management of primary carcinoma of the liver. *World J Surg* 1982;6:66-75.
- 6) 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;57:715-26.
- 7) Nagao T, Inoue S, Yoshimi F, Sodeyama M, Omori Y, Mizuta T, et al. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1989;211:28.
- 8) Arii S, Tanaka J, Yamazoe Y, Minematsu S, Morino T, Fujita K, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Cancer* 1992;69:913.
- 9) Ng IOL, Lai ECS, Fan ST, Ng MMT, So MKP. Prognostic significance of pathologic features of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of 278 patients. *Cancer* 1995;76:2443-8.
- 10) Michel J, Suc B, Fourtanier G, Durand D, Rumeau JL, Rostaing L, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients after liver resection or transplantation. *Transp Proc* 1995;27:1798-800.
- 11) Vargas V, Castells L, Balsells J, Charco R, González A, Margarit C, et al. Hepatic resection or orthotopic liver transplant in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma. *Transpl Proc* 1995;27:1243-4.
- 12) Tan KC, Rela M, Ryder SD, Rizzi PM, Karani J, Portmann B, et al. Experience of orthotopic liver transplantation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma of less than 8 cm in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1995;82:253-6.
- 13) Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1998;227:424-32.
- 14) 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.
- 15) Weimann A, Schitt HJ, Oldhafer KJ, Hoberg S, Tusch G, Raab R. Is liver transplantation superior to resection in early stage hepatocellular carcinoma? *Transpl Proc* 1999;31:500-1.
- 16) Figueras J, Jaurrieta 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.
- 17) De Carlis L, Giacomoni A, Pirota V, Lauterio A, Slim AO, Bondinara GF, et al. Treatment of HCC: the role of liver resection in the era of transplantation. *Transpl Proc* 2001;33:1453-6.
- 18) Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998;228:479-90.
- 19) Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, Madariaga JR, Carr B, Fung JJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 2000;191:389-94.
- 20) Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001;233:652-9.
- 21) Regalia E, Coppa J, Pulvirenti A, Romito R, Schiavo M, Burgo L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: analysis of our experience. *Transpl Proc* 2001;33:1442-4.
- 22) Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
- 23) Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002;8:765-74.
- 24) Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? *Transp Proc* 1993;25:1066-7.
- 25) Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function. *Ann Surg* 2002;235:373-82.
- 26) Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. 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.