# 근치적 치료가 가능한 간세포암종에서 치료 방법에 따른 장기 성적

연세대학교 대학원
의학과
이 근 호

# 근치적 치료가 가능한 간세포암종에서 치료 방법에 따른 장기 성적

지도 교수 한 광 협

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2006년 12월 일

연세대학교 대학원
의학과
이 근 호

이근호의 석사 학위 논문을 인준함

심사위원 한광협

심사위원 안상훈

심사위원 신동천

연세대학교 대학원

2006년 12월 일

# 감사의 글

본 논문이 완성될 때까지 끊임 없이 정성 어린 충고와 관심으로 이끌어 주신 한광협 선생님께 진심으로 감사드립니다. 아울러 언제나 특별한 조언으로 많은 도움을 주신 안상훈 선생님과 신동천 선생님께도 깊은 감사를 드리며, 통계에 관한 깊은 조언으로 도움을 주신 송기준 선생님께도 감사의 말씀을 드립니다. 그 외 많은 도움을 주었던 소화기내과 선배님들과 내과 동기들에게도 감사의 말씀을 전하고 싶습니다. 언제나 보이지 않는 곳에서 사랑으로 저를 격려해 주시는 존경하는 부모님과 제 옆을 든든히 지켜준 사랑하는 아내, 그리고 믿음직스런 나의 동생과 존경하는 장인어른, 장모님에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례

국문 요약·····1

I. 서론·····4

II. 대상 및 방법·····7

1. 연구 대상·····7

2. 연구 방법·····8

가. 초기 치료 성적·····8

나. 무병 생존율·····9

다. 전체 생존율·····9

라. 크기에 따른 치료 효과·····9

3. 통계 분석·····10

III. 결과·····11

1. 대상 환자의 특성·····11

2. 완전 관해율·····12

3. 무병 생존율·····13

4. 전체 생존율·····16

5. 크기에 따른 치료 효과·····22

IV. 고찰·····27

V. 결론 ·····34

참고 문헌·····36

영문 요약·····41

그림 차례

그림 1. 완전 관해를 이룬 환자들 중 JIS score 0인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve ····· 14
그림 2. 완전 관해를 이룬 환자들 중 JIS score 1인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve ····· 15
그림 3. 완전 관해를 이룬 환자들 중 JIS score 2인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve ····· 16
그림 4. 전체 환자들 중 JIS score 0인 환자들의 전체 생존율 Kaplan Meier curve ····· 18
그림 5. 전체 환자들 중 JIS score 1인 환자들의 전체 생존율 Kaplan Meier curve ····· 19
그림 6. 전체 환자들 중 JIS score 2인 환자들의 전체 생존율 Kaplan Meier curve ····· 20
그림 7. 완전 관해를 이룬 환자들 중 간세포암종 크기가 2cm 초과인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve ····· 23
그림 8. 완전 관해를 이룬 환자들 중 간세포암종 크기가 2cm 이하인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve ····· 24
그림 9. 전체 환자들 중 간세포암종 크기가 2cm 초과인 환자들의 전체 생존율 Kaplan Meier curve ····· 25

그림 10. 전체 환자들 중 간세포암종 크기가 2cm 이하인
환자들의 전체 생존율 Kaplan Meier curve ····· 26

표 차례

표 1. 각 군의 JIS score 별 환자수 ····· 11
표 2. 환자들의 기본 특성 ····· 12
표 3. 각 군의 첫 치료 3개월 후 완전 관해 환자수와 백분율 ····· 13
표 4. 완전 관해를 이룬 환자들의 JIS score 별 무병 생존 평균 추적 관찰 기간 ····· 13
표 5. 전체 환자들의 JIS score 별 평균 추적 관찰 기간 ····· 17
표 6. 전체 환자들 중 JIS score 0인 경우 추적 관찰 시기에 따른 생존율 ····· 21
표 7. 전체 환자들 중 JIS score 1인 경우 추적 관찰 시기에 따른 생존율 ····· 21
표 8. 완전 관해를 이룬 환자들의 크기에 따른 무병 생존 평균 추적 관찰 기간 ····· 22
표 9. 전체 환자들의 크기에 따른 평균 추적 관찰 기간 ····· 25

국문 요약


근치적 치료가 가능한 간세포암종에서

치료 방법에 따른 장기 성적

간세포암종의 다양한 치료법들 중 수술적 절제 혹은 간이식만이 완치 목적의 치료로서 장기 생존이 가능하다고 인정되었으나, 병기가 낮거나 크기가 작고 간기능이 좋은 경우 간동맥 화학색전술 혹은 고주파 열치료, 알코올 주입술, 경피적 홀뮴 주입술과 같은 경피적 국소 치료에서도 장기 생존을 보이는 경우가 흔히 관찰되고 있다. 그러나 이들의 치료 성적을 직접적으로 수술적 절제와 비교한 연구는 거의 없는 실정이다. 본 연구는 간세포암종 환자들에서 수술적 절제와 간동맥 화학색전술 및 경피적 홀뮴 주입술의 장기 생존율을 직접 비교하여 예후를 분석하고자 하였다. 1997년부터 2003년 사이에 TNM 병기가 I 혹은 II인 간세포암종을 진단받은 177명의 환자들을 수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군으로 나누어, 동일한 JIS score에서 세 가지 치료법의 무병 생존 기간, 전체 생존율을 구하여 치료 성적을 비교하였다. 완전 관해를 이룬 환자들 중 JIS score 0점인 경우 수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군의 무병 생존 평균 추적 관찰

기간은 각각 30.2개월, 23.1개월, 27.5개월이었고 Kaplan Meier curve 상 통계학적 유의성을 보이는 차이는 없었으며(P = 0.4), JIS score 1점인 경우 각각 41.1개월, 22.8개월, 21.5개월이었고 Kaplan Meier curve 상 수술군의 무병 생존율이 다른 두 군에 비해 유의하게 높았다(P < 0.0001). 전체 환자들 중에서 JIS score 0점인 경우 수술군의 1년, 3년, 5년 생존율이 100%, 88.9%, 88.9%이었고, 간동맥 화학색전술군에서는 100%, 77.8%, 55.6%이었으며, 경피적 홀뮴 주입술군에서는 100%, 66.7%, 58.3%이었다. 그러나, Kaplan Meier curve 상 세 군 간에 전체 생존율의 차이는 없었다(P = 0.34). JIS score 1점인 경우 수술군의 1년, 3년, 5년 생존율이 96.4%, 92.9%, 91.1%이었고, 간동맥 화학색전술군에서는 83.7%, 61.2%, 46.9%이었으며, 경피적 홀뮴 주입술군에서는 85.7%, 46.4%, 32.1%로 나와 수술군의 5년 생존율이 다른 두 군에 비해 현저히 높았다. Kaplan Meier curve 상에서도 수술군의 전체 생존율이 다른 두 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(P < 0.0001). 이상의 결과를 바탕으로 JIS score 0점인 경우, 다시 말해 단일 간세포암종의 크기가 2cm 이하이면서 혈관 침윤이 없으며, 간기능이 Child-Pugh A인 경우 간동맥 화학색전술이나 경피적 홀뮴 주입술이 수술적 절제와 차이 없는 결과를 낼 수 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 JIS score 1점인 경우 수술군의 무병

생존율과 전체 생존율이 모두 통계학적으로 의미 있게 가장 높은 것으로 나와, 수술적 치료를 우선적으로 고려해야 함을 확인할 수 있었다.

---

핵심되는 말: 간세포암종, 병기, 생존율, 재발율, 수술, 색전술

# 근치적 치료가 가능한 간세포암종에서 치료 방법에 따른 장기 성적

<지도교수 한광협>

연세대학교 대학원 의학과

이 근 호

## I. 서론

간세포암종의 치료 효과와 예후를 분석하기 위해서 여러 가지 종양 분류법이 사용되었다. Okuda stage, Tumor Node Metastasis(TNM) stage, Cancer of the Liver Italian Program(CLIP) score, Japan Integrated Staging(JIS) score 등이 가장 대표적인 간세포암종의 분류법이다[1,2]. 이 중에서 CLIP score는 간세포암종의 단계와 간기능 상태를 모두 포함하는 특징이 있다. 그러나, CLIP score는 가장 낮은 점수를 받아서 가장 예후가 좋을 것으로 기대되는 환자들의 범위가 너무 넓다는 단점을 가지고

있다. 전체 환자들 중에서 CLIP score가 0점에서 2점 사이에 해당하는 환자들이 80%나 된다[1]. 이로 인해 CLIP score에서 가장 점수가 낮은 군의 예후가 실제보다 나쁘게 나오게 되며, 실질적으로 가장 예후가 좋은 환자군을 구분해 낼 수 없다는 문제가 있다. 이에 따라, 간세포암종 환자들을 예후에 따라 체계적으로 분류하기 위하여 Japan Integrated Staging(JIS) score가 제시되었다[1]. 이는 환자들의 Child-Pugh class와 Liver Cancer Study Group of Japan에서 사용하는 Tumor Node Metastasis(TNM) stage를 사용하여 구한다. Child-Pugh class A, B, C에 대하여 순서대로 0점, 1점, 2점을 부여하고, TNM stage I, II, III, IV에 대하여 각각 0점, 1점, 2점, 3점을 부여하여, 이들 점수를 합하여 JIS score를 구해 낸다. JIS score를 통하여 환자들을 구분하면 CLIP score보다 더 세밀하고 다양한 분포를 얻을 수 있으며, JIS score가 낮을수록 예후가 좋다는 것이 확인되었다[1,3].

간세포암종의 치료에 다양한 방법이 시도되고 있고 이에 따라 생존률도 향상되고 있다. 완치 목적으로 수술적 절제 및 간이식을 시행하고 있으며[4,5], 에탄올 주입술[6,7], 홀뮴 주입술[8], 고주파 열치료[6] 같은 국소적 치료법도 있다. 간동맥 화학색전술도[9] 가장 널리 사용되는 치료법 중 하나로서 고식적 목적으로 시작하였으나

상당수의 환자들에서 장기 생존을 확인할 수 있다. 이 외에 방사선 치료도 간세포암종의 치료에 많은 역할을 하고 있으며[10,11], 전신 항암 요법도 진행성 간세포암종의 치료에 사용되고 있다[12,13].

이전에는 수술적 절제 및 간이식만이 완치 목적의 치료로서 인정받았다. 그러나 간동맥 화학색전술을 시행받은 병기가 낮은 환자들 중에서 장기 생존을 보이는 경우가 많으며[14], 국소적 치료법에서도 종양 크기가 작고 간기능이 좋은 경우 장기 생존을 보이는 경우를 흔히 볼 수 있다[15]. 그러나 이제까지 각각의 치료법에 대한 성적을 보고하는 경우는 많이 있어도, 간동맥 화학색전술이나 경피적 치료법의 성적을 직접적으로 수술적 절제와 비교한 연구는 그리 많지 않은 실정이다. 따라서 간동맥 화학색전술 및 경피적 치료법의 장기 생존 및 치료 효과를 확인하여 이를 수술적 절제와 비교하는 것은 의미 있는 과제라고 할 수 있다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1997년부터 2003년 사이에 TNM stage I 혹은 II인 간세포암종을 진단받은 환자들을 다음과 같은 세 군으로 분류하여 등록하였다. 수술군은 간세포암종을 진단받고 첫 치료로서 수술적 절제술을 시행받고 추적 관찰 중인 환자들을 등록하였다. 간동맥 화학색전술군에는 간세포암종의 치료로 한 차례 혹은 반복적인 간동맥 화학색전술을 시행받은 환자들을 등록하였다. 경피적 홀뮴 주입술군에는 간세포암종의 첫 치료로서 경피적 홀뮴 주입술을 시행받고 추적 관찰 중인 환자들을 등록하였다.

간세포암종 환자들은 치료 과정에 다양한 치료법을 시행받는 경우가 많고 이들 치료들 사이의 간격이 짧은 경우 어떤 치료에 의해 생존이 영향을 받았는지 확인하기 어려운 경우가 많다. 따라서 이러한 혼란을 줄이기 위하여 다음과 같은 환자 제외 기준을 적용하였다. 첫째, 초기 치료로 두 가지 이상의 치료법을 3개월 이내에 연속적으로 시행받은 환자들은 제외하였다. 둘째, 초기 치료에서 두 가지 이상의 치료법이 결정적인 역할을 한 것으로 생각되는 환자들은 제외하였다. 선별한 결과 TNM stage I 혹은 II인 181명의 환자들이

등록되었으며, 이 중 4명만이 JIS score 3점이어서 환자수가 적은 JIS score 3점인 환자들은 제외하였다. 나머지 177명의 환자들을 통하여 결과를 분석하였다.

## 2. 연구 방법

간세포암종을 진단받은 환자들 중 TNM stage I 혹은 II인 낮은 단계의 환자들을 선택하였다. TNM III 혹은 IV인 환자들에서는 수술적 절제술 혹은 경피적 홀뮴 주입술을 시행받은 환자들이 거의 없거나 적어 비교가 불가능할 뿐 아니라, 간동맥 화학색전술 혹은 경피적 홀뮴 주입술을 시행받은 환자들 중 장기 생존을 보이는 경우는 대부분 TNM I 혹은 II인 낮은 단계의 간세포암종 환자들이기 때문이다. 이들을 다시 동일한 조건의 환자들로 분류하기 위하여 JIS score 별로 구분하였다. 각 JIS score 별로 세 군의 치료 효과를 비교하였으며, 이를 위한 항목은 다음과 같다.

### 가. 초기 치료 성적

초기 치료 성적을 확인하기 위하여 첫 치료 3개월 후의 반응을 평가하였다. 완전 관해, 부분 관해, 안정 상태, 진행 상태의 네 가지로 구분하여 평가하며, 특히 완전 관해를 이룬 환자들의 비율을

확인하였다. 완전 관해는 영상 검사 및 종양 표지자 검사에서 남아 있는 간세포암종의 증거가 없을 때로 정의하였다.

나. 무병 생존율

초기 치료 성적에서 완전 관해를 보인 환자들은 첫 치료에서 재발 확인까지의 무병 생존 기간을 측정하며, 세 군 사이에 무병 생존 기간의 차이가 있는지 확인하였다.

다. 전체 생존율

세 군의 전체 환자들에서 첫 치료에서 사망 시까지의 생존 기간을 확인하여 전체 생존 기간을 측정하고 이를 비교하였다. 사망하지 않은 환자들은 2005년 12월까지 생존을 조사하였다.

라. 크기에 따른 치료 효과

기존의 연구에서 간동맥 화학색전술 혹은 경피적 홀뮴 주입술이 장기 생존을 보이는 경우는 크기가 작은 간세포암종인 경우가 많았다. 따라서 JIS score에 관계 없이 크기에 따라 환자들을 구분하여 세 군의 무병 생존 기간 및 전체 생존율을 비교하였다.

### 3. 통계 분석

통계 분석은 SAS ver. 9.1 (NC institute. USA)를 사용하였다. 무병 생존 기간과 전체 생존율에서 생존 곡선은 Kaplan Meier 방법을 이용하여 추정하였으며, Log-Rank test를 사용하여 세 군을 비교하였다. 모든 기술적 자료(descriptive data)는 평균 혹은 백분율(%)로 나타내었으며, 세 군의 비교에서 범주형 변수는 Chi-square test를, 연속형 변수는 ANOVA를 사용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

## III. 결과

### 1. 대상 환자의 특성

TNM stage I 혹은 II인 181명의 환자들 중 4명은 JIS score가 3점이었으며 나머지 177명은 JIS score가 2점 이하이었다. 환자 수가 적어 JIS score 3점인 경우는 서로 비교할 수 없었으므로 제외하였다. 전체 177명의 환자들은 수술군 66명, 간동맥 화학색전술군 66명, 경피적 홀뮴 주입술군 45명으로 이루어졌으며, JIS score 별로 보면 0점 30명, 1점 133명, 2점 14명이었다.

표 1. 각 군의 JIS score 별 환자수(단위: 명)

| | 수술군 | 색전술군 | 홀뮴군 |
|---|---|---|---|
| JIS score 0 | 9 | 9 | 12 |
| JIS score 1 | 56 | 49 | 28 |
| JIS score 2 | 1 | 8 | 5 |
| 총 환자수 | 66 | 66 | 45 |

전체 177명 중 남자가 133명, 여자가 44명이었으며, 세 군 사이에 남녀 비율은 차이가 없었다(P = 0.12). 세 군의 평균 연령은 수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군에서 각각 50.3±9.8세, 56.0±9.6세, 54.7±8.1세로서 수술군의 평균 연령이 가

장 낮게 나타났다(P = 0.0015). 세 군의 평균 혈청 알파태아단백(alpha fetoprotein) 수치는 수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군에서 각각 1150.1±3995.8, 2737.3±9582.3, 410.7±1078.1 IU/mL로서 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었으며(P = 0.14), 각 JIS score 별로 나누어 세 군의 혈청 알파태아단백 수치를 비교해도 의미 있는 차이는 없었다.

표 2. 환자들의 기본 특성

| | 수술군 | 색전술군 | 홀뮴군 | P value |
|---|---|---|---|---|
| 성별(Male:Female) | 44:22 | 52:14 | 37:8 | 0.12 |
| 평균연령(Years) | 50.3±9.8 | 56.0±9.6 | 54.7±8.1 | 0.0015 |
| 알파태아단백(IU/mL) | 1150±3996 | 2737±9582 | 411±1078 | 0.14 |

2. 완전 관해율

세 군에서 첫 치료를 받고 3개월 째에 완전 관해를 이룬 환자들의 비율을 조사하였다. 수술군 66명 중 65명에서(98.5%), 간동맥 화학색전술군 66명 중 59명에서(89.4%), 경피적 홀뮴 주입술군 45명 중 36명에서(80.0%) 완전 관해가 확인되었으며, 수술군의 완전 관해율이 가장 높았다(P = 0.0049).

표 3. 각 군의 첫 치료 3개월 후 완전 관해 환자수와 백분율

| | 수술군 | 색전술 | 홀뮴군 | P value |
|---|---|---|---|---|
| 완전 관해 환자수 | 65/66 | 59/66 | 36/45 | |
| 백분율 | 98.5% | 89.4% | 80.0% | 0.0049 |

3. 무병 생존율

완전 관해를 이룬 환자들 중에서 각 JIS score 별로 세 군의 무병 생존율을 비교하였다.

표 4. 완전 관해를 이룬 환자들의 JIS score 별 무병 생존 평균 추적 관찰 기간(단위: months)

| | 수술군 | 색전술군 | 홀뮴군 |
|---|---|---|---|
| JIS score 0 | 30.2 | 23.1 | 27.5 |
| JIS score 1 | 41.1 | 22.8 | 21.5 |
| JIS score 2 | | 27.1 | 40.0 |

JIS score 0점인 경우 수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군에서 완전 관해를 이룬 환자들은 각각 9명, 8명, 10명이었고, 무병 생존 평균 추적 관찰 기간은 각각 30.2개월, 23.1개월, 27.5개월이었으며 Kaplan Meier curve 상 통계학적 유의성을 보이는 차이는 없었다(P = 0.4).

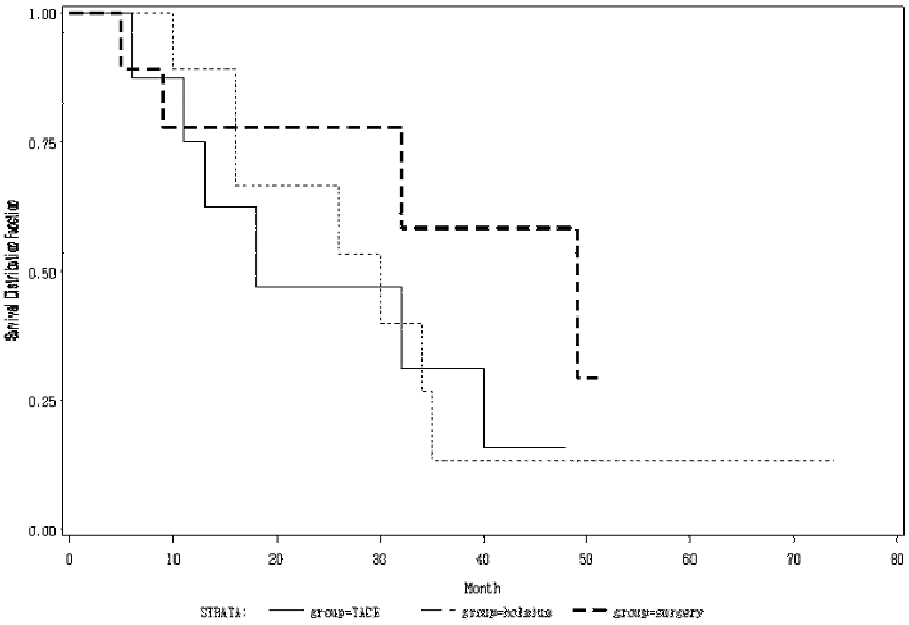


그림 1. 완전 관해를 이룬 환자들 중 JIS score 0인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve(P = 0.4).

JIS score 1점인 경우 완전 관해를 이룬 환자들이 위와 같은 순서대로 각각 55명, 44명, 22명이었고, 무병 생존 평균 추적 관찰 기간은 각각 41.1개월, 22.8개월, 21.5개월이었으며 Kaplan Meier curve 상 수술군의 무병 생존율이 다른 두 군에 비해 더 높았다(P < 0.0001). 그러나 JIS score 1점일 때 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군을 비교할 경우 통계적 유의성을 보이는 차이는 없었다(P = 0.18).

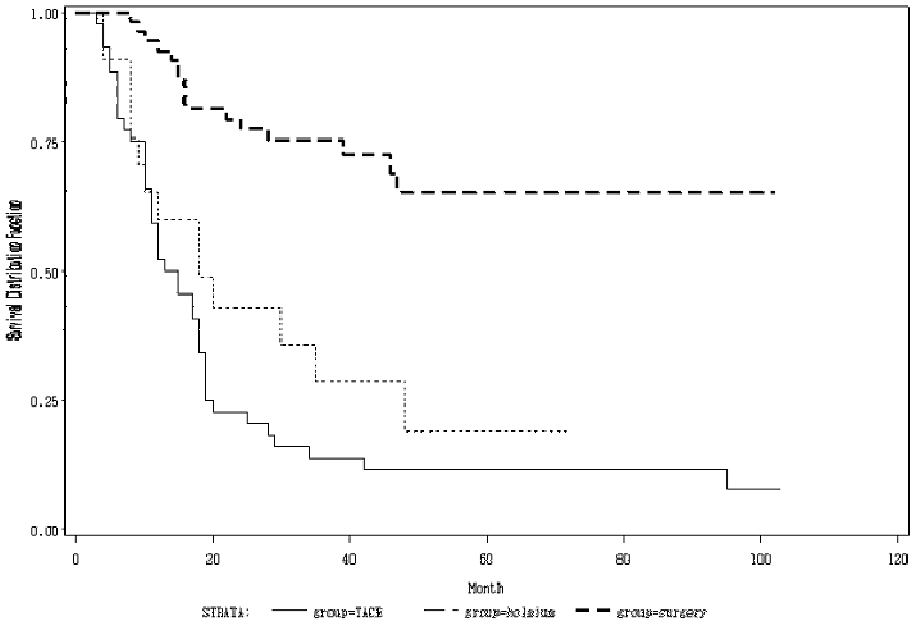


그림 2. 완전 관해를 이룬 환자들 중 JIS score 1인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve(P < 0.0001).

JIS score 2점인 경우는 수술군에 환자가 1명만 있어 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군 두 군만을 비교하였다. 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군에서 완전 관해를 이룬 환자들은 각각 7명, 4명이었고, 무병 생존 평균 추적 관찰 기간은 각각 27.1개월, 40.0개월이었으며 Kaplan Meier curve 상 두 군간에 차이는 없었다(P = 0.29).

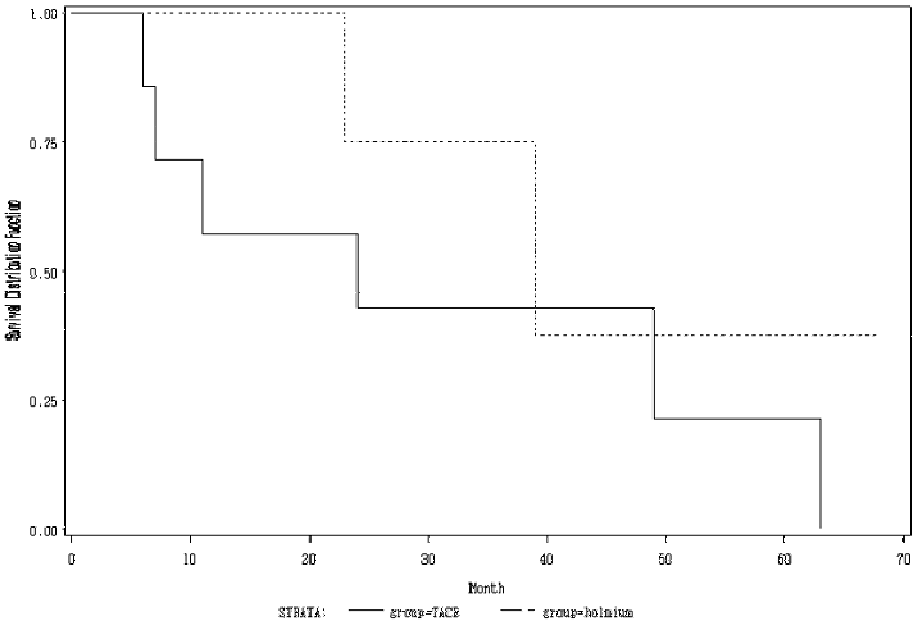


그림 3. 완전 관해를 이룬 환자들 중 JIS score 2인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve(P = 0.29).

4. 전체 생존율

전체 177명 중에서 각 JIS score 별로 세 군의 전체 생존율을 비교하였다. 각 JIS score 별로 세 군의 평균 추적 관찰 기간을 조사하고 Kaplan Meier curve를 통하여 전체 생존율을 비교하였다.

표 5. 전체 환자들의 JIS score 별 평균 추적 관찰 기간
(단위: months)

| | 수술군 | 색전술군 | 홀뮴군 |
|---|---|---|---|
| JIS score 0 | 48.2 | 51.3 | 58.7 |
| JIS score 1 | 48.4 | 50.8 | 38.7 |
| JIS score 2 | | 41.3 | 44.6 |

JIS score 0점인 경우 수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군의 평균 추적 관찰 기간은 각각 48.2개월, 51.3개월, 58.7개월이었으며, Kaplan Meier curve 상 세 군 간에 전체 생존율의 차이는 없었다(P = 0.34).

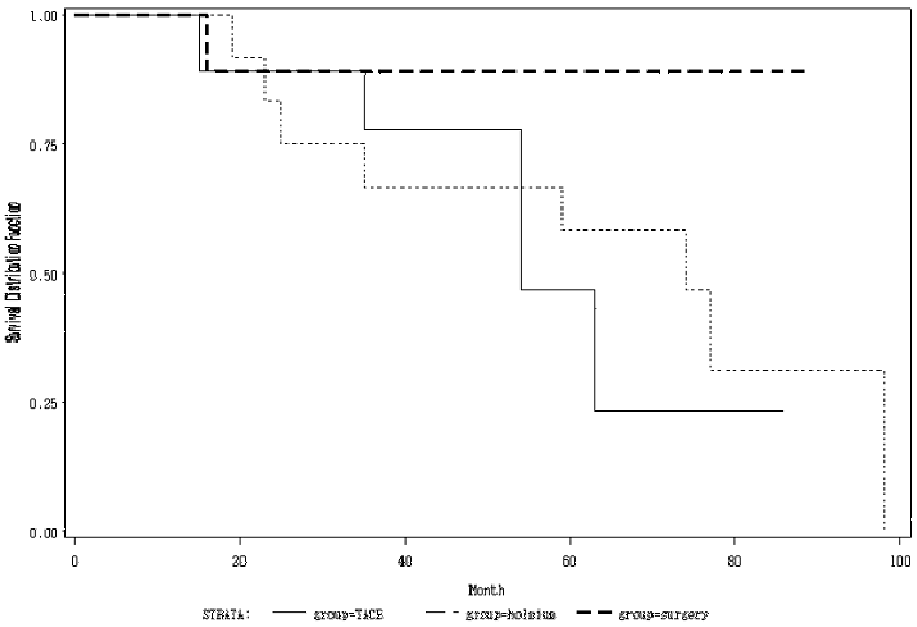


그림 4. 전체 환자들 중 JIS score 0인 환자들의
전체 생존율 Kaplan Meier curve(P = 0.34).

JIS score 1점인 경우 평균 추적 관찰 기간이 위와 같은 순서대로 48.4개월, 50.8개월, 38.7개월이었으며, Kaplan Meier curve 상 수술군의 전체 생존율이 다른 두 군에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았다(P < 0.0001). JIS score 1점인 경우 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군을 비교할 경우에는 Kaplan Meier curve 상 두 군간에 전체 생존율의 차이는 없었다(P value 0.21).

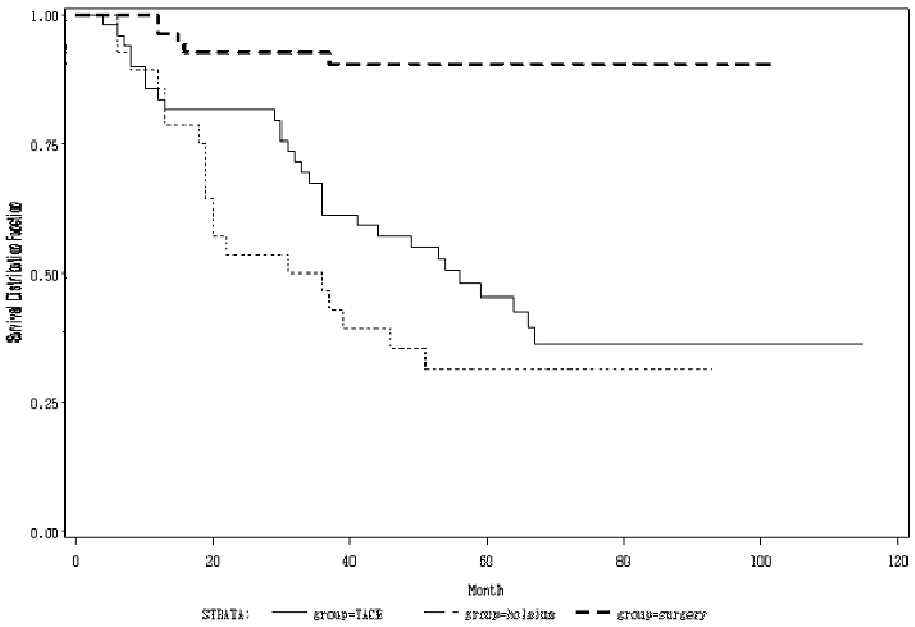


그림 5. 전체 환자들 중 JIS score 1인 환자들의
전체 생존율 Kaplan Meier curve(P < 0.0001).

JIS score 2점인 경우 역시 수술군의 환자가 1명 밖에 없어서 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군만을 비교하였다. 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군의 평균 추적 관찰 기간은 각각 41.3개월, 44.6개월이었으며, Kaplan Meier curve 상 두 군 간에 전체 생존율의 차이는 없었다(P = 0.91).

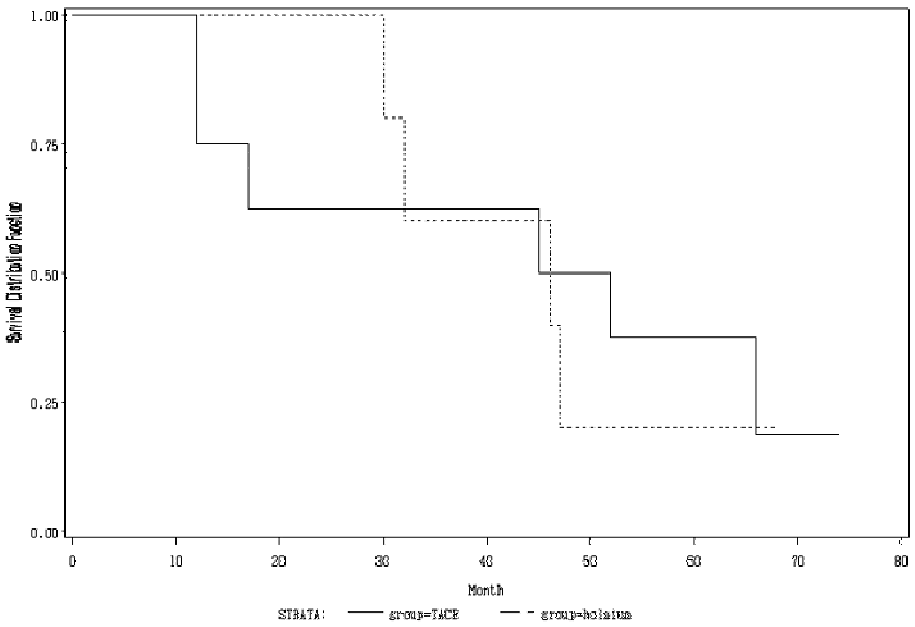


그림 6. 전체 환자들 중 JIS score 2인 환자들의
전체 생존율 Kaplan Meier curve(P = 0.91).

12개월 단위로 세 군의 생존율을 비교했을 때, JIS score 0점인 경우 24개월에 수술군, 간동맥 화학색전술군, 홀뮴군의 생존율이 각각 88.9%, 88.9%, 83.3%로서 세 군 간에 거의 생존율의 차이가 없으며, 36개월과 48개월 째에도 작은 차이가 일정하게 유지됨을 확인할 수 있다.

표 6. 전체 환자들 중 JIS score 0인 경우 추적 관찰 시기에 따른 생존율(단위: %)

| | 수술군 | 색전술군 | 홀뮴군 |
|---|---|---|---|
| 12개월 | 100 | 100 | 100 |
| 24개월 | 88.9 | 88.9 | 83.3 |
| 36개월 | 88.9 | 77.8 | 66.7 |
| 48개월 | 88.9 | 77.8 | 66.7 |
| 60개월 | 88.9 | 55.6 | 58.3 |

그러나 JIS score 1점인 경우 12개월까지는 세 군 간에 생존율 차이가 크지 않으나, 이후부터는 수술군의 생존율이 다른 두 군보다 높게 유지됨을 확인할 수 있다.

표 7. 전체 환자들 중 JIS score 1인 경우 추적 관찰 시기에 따른 생존율(단위: %)

| | 수술군 | 색전술군 | 홀뮴군 |
|---|---|---|---|
| 12개월 | 96.4 | 83.7 | 85.7 |
| 24개월 | 92.9 | 81.6 | 53.6 |
| 36개월 | 92.9 | 61.2 | 46.4 |
| 48개월 | 91.1 | 57.1 | 35.7 |
| 60개월 | 91.1 | 46.9 | 32.1 |

JIS score 2점인 경우 간동맥 화학색전술군의 1년, 3년, 5년 생존율이 75%, 62.5%, 37.5%이었으며, 경피적 홀뮴 주입술군에서는 100%, 60%, 20%이었다.

5. 크기에 따른 치료 효과

2cm를 기준으로 크기에 따른 세 군의 치료 성적을 무병 생존 기간과 전체 생존율을 이용하여 비교하였다.

표 8. 완전 관해를 이룬 환자들의 크기에 따른 무병 생존 평균 추적 관찰 기간(단위: months)

| | 수술군 | 색전술군 | 홀뮴군 |
|---|---|---|---|
| 2cm 초과 | 40.9 | 25.6 | 23.4 |
| 2cm 이하 | 32.5 | 19.5 | 26.4 |

수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군에서 완전 관해가 온 환자들 중에서 간세포암종의 크기가 2cm 초과인 환자들은 각각 51명, 37명, 14명이었으며, 이들의 무병 생존 평균 추적 관찰 기간은 각각 40.9개월, 25.6개월, 23.4개월이었고, Kaplan Meier curve 상 수술군의 무병 생존율이 다른 두 군에 비해 더 높았다($P < 0.0001$).

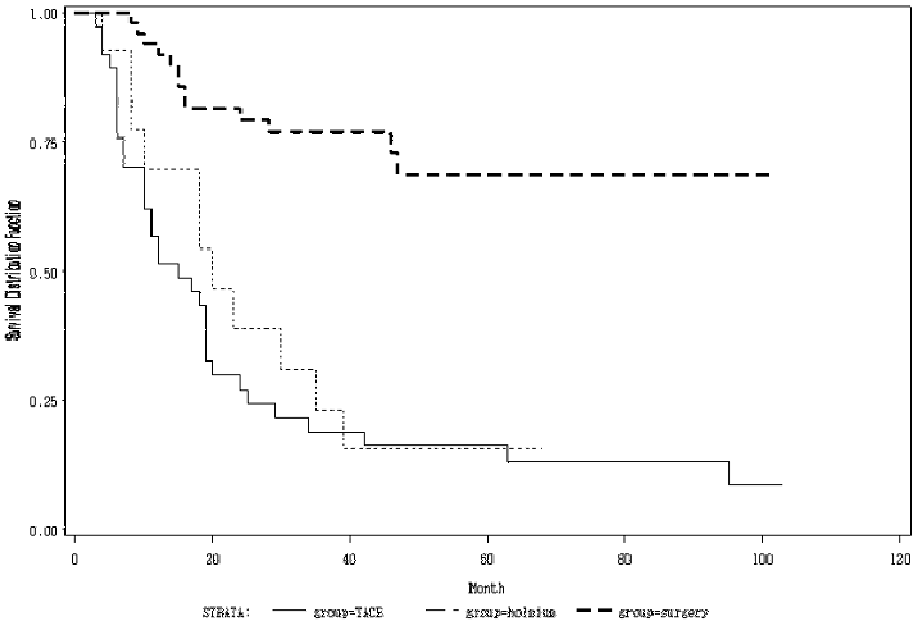


그림 7. 완전 관해를 이룬 환자들 중 간세포암종 크기가 2cm 초과인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve(P < 0.0001).

완전 관해가 온 환자들 중에서 종양 크기가 2cm 이하인 환자들은 같은 순서대로 14명, 22명, 22명이었으며, 이들의 무병 생존 평균 추적 관찰 기간은 각각 32.5개월, 19.5개월, 26.4개월이었고, Kaplan Meier curve 상 역시 수술군의 무병 생존율이 다른 두 군에 비해 높았다(P = 0.02). 종양의 크기가 2cm보다 큰 경우와 작은 경우 모두 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군의 무병 생존 기간 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

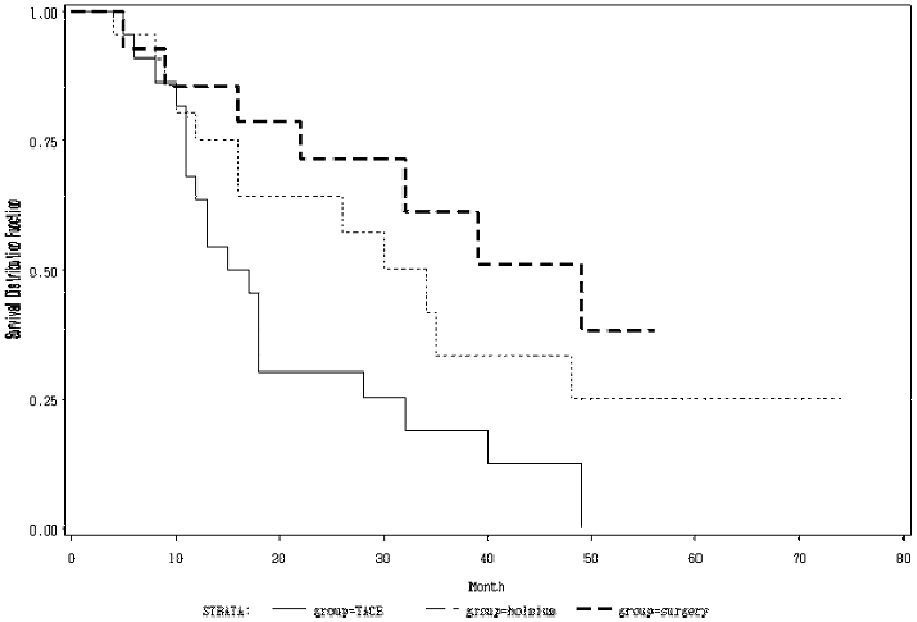


그림 8. 완전 관해를 이룬 환자들 중 간세포암종 크기가 2cm 이하인 환자들의 무병 생존율 Kaplan Meier curve(P = 0.02).

전체 177명 중에서 간세포암종의 크기가 2cm 초과인 환자들은 위와 같은 순서대로 52명, 42명, 19명이었으며, 이들의 평균 추적 관찰 기간은 각각 47.0개월, 48.2개월, 44.8개월이었다. Kaplan Meier curve 상 수술군의 전체 생존율이 가장 높은 것으로 확인되었다(P = 0.0001).

표 9. 전체 환자들의 크기에 따른 평균 추적 관찰 기간
(단위: months)

| | 수술군 | 색전술군 | 홀뮴군 |
|---|---|---|---|
| 2cm 초과 | 47.0 | 48.2 | 44.8 |
| 2cm 이하 | 50.6 | 52.3 | 44.6 |

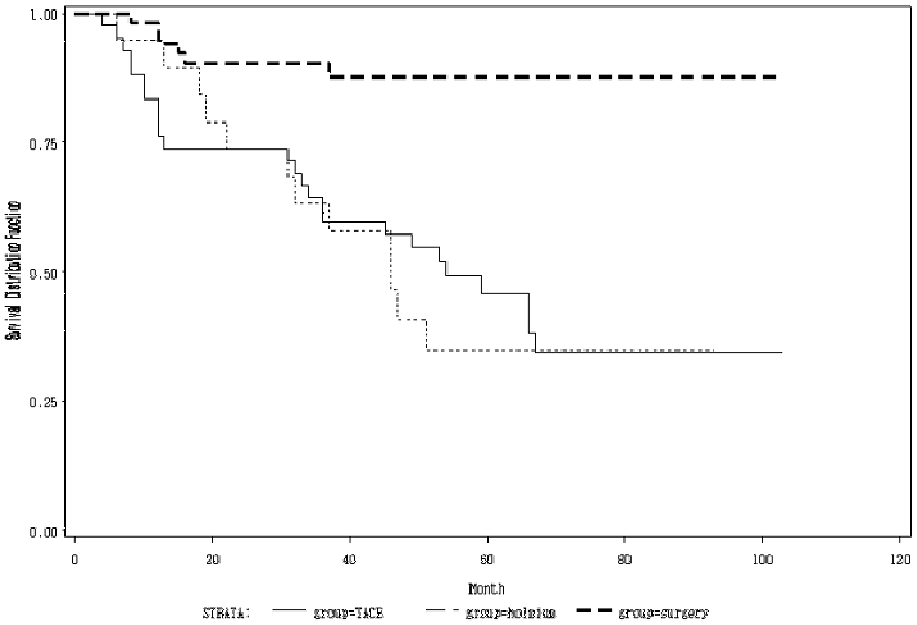


그림 9. 전체 환자들 중 간세포암종 크기가 2cm 초과인 환자들의 전체 생존율 Kaplan Meier curve(P = 0.0001).

간세포암종의 크기가 2cm 이하인 환자들은 위와 같은 순서대로 14명, 24명, 26명이었으며 이들의 평균 추적 관찰 기간은 각각 50.6개월, 52.3개월, 44.6개월이었다. Kaplan Meier curve 상 역시 수술

군의 전체 생존율이 가장 높은 것으로 나타났다(P = 0.01).

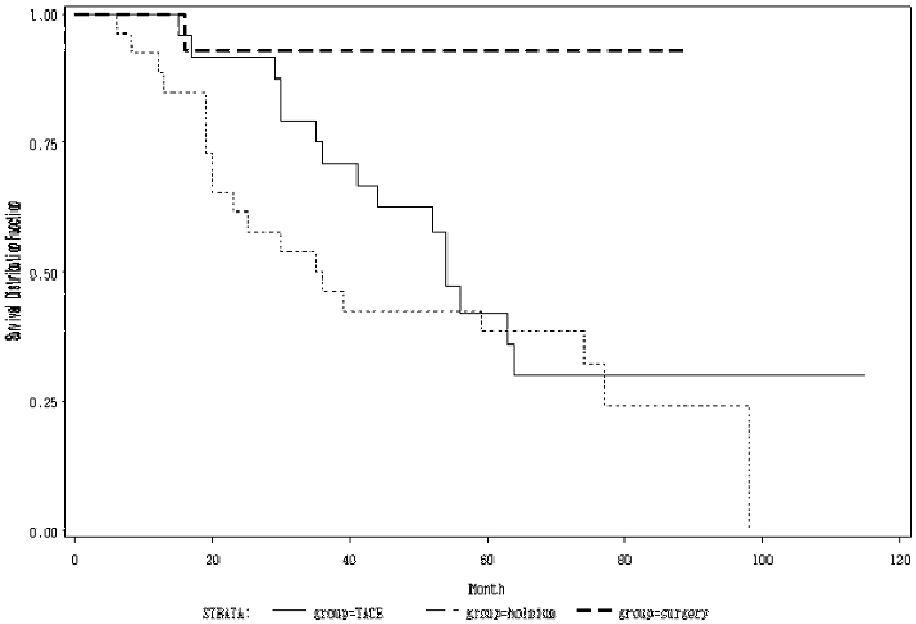


그림 10. 전체 환자들 중 간세포암종 크기가 2cm 이하인 환자들의 전체 생존율 Kaplan Meier curve(P = 0.01).

## IV. 고찰

간세포암종의 치료에는 다양한 방법이 사용되어 왔다. 이제까지는 수술적 절제 혹은 간이식만이 완치가 가능한 치료법으로 여겨져 가장 우선적으로 고려되어 왔으며, 그 외의 치료법들은 완치를 이루기 어렵다고 여겨져 고식적 치료법으로만 사용되어 왔다. 간세포암종에 대한 수술적 절제의 치료 성적은 다양하게 보고된 바 있다. Minagawa 등은 간세포암종의 수술적 절제 후 1년 생존율 94%, 3년 생존율 75%, 5년 생존율 56%로 보고하였으며[16], Llovet 등은 간세포암종의 수술적 절제 후 1년 생존율 85%, 5년 생존율 51%로 보고하였다[17]. 최근에는 대체로 5년 생존율이 50% 이상인 것으로 보고되고 있다[16,17,18]. 그러나 초기 단계의 간기능이 좋은 경우 이보다 더욱 좋은 결과를 보고하는 경우가 많다. 앞서 언급한 Llovet 등에 의한 연구에서 문맥 고혈압이 없고 총 빌리루빈 수치가 정상인 간세포암종 환자들에서는 수술적 절제 후 1년 생존율 91%, 5년 생존율 74%로 보고하였다[17]. 특히 Takayama 등은 분화도가 좋으며 Glisson triad를 가지는 크기 2cm 이하의 조기 간세포암종 환자에서 수술적 절제 후 1년 생존율 100%, 5년 생존율 93%로 보고하기도 하였다[19]. 간동맥 화학색전술은 정상 간실질이 문맥과 간동맥으로부터 혈류를 공급받으나 간세포암종은 간동맥에서만 혈류를 공급

받는 선택성을 이용한 치료법이다[20]. 간동맥 화학색전술의 목적은 정상 간실질은 가능한 보존하면서 선택적으로 간세포암종의 괴사를 유발하여 환자의 생존을 연장시키는 것이다[21]. 수술적 치료가 어려운 환자들에게 널리 사용되는 방법이며, 반복적인 간동맥 화학색전술을 통하여 장기 생존하는 경우가 늘고 있다. Matsui 등은 100명의 간세포암종 환자들에서 크기가 4cm 이하인 124개의 병변에 대한 간동맥 화학색전술의 성적을 1년 생존율 100%, 5년 생존율 53%로 보고하기도 하였다[14]. 국소 치료법으로는 경피적 홀뮴 주입술, 경피적 에탄올 주입술, 고주파 절제술 등이 사용되고 있다. 수술을 시행할 수 없거나 간기능이 좋지 않아 다른 치료법을 사용하기 힘든 경우 사용되고 있으며, 크기가 작은 간세포암종 환자들에서 국소 치료법을 통한 장기 생존이 보고되고 있다[15]. Giorgio 등은 268명의 간세포암종 환자들에게 경피적 에탄올 주입술을 시행하여 1년 생존율 93%, 3년 생존율 74%, 5년 생존율 59%임을 보고하였으며[22], 김 등은 3cm 이하의 간세포암종 환자 40명에게 경피적 홀뮴 주입술을 시행하여 1년 생존율 87.2%, 3년 생존율 65.3%를 보고한 바 있다[8]. 이상과 같이 크기가 작은 초기 단계의 간세포암종에 대한 간동맥 화학색전술이나 경피적 국소 치료법의 성적은 수술적 절제에 못지 않은 결과를 나타낼 수 있음을 확인할 수 있다. 그러나 간동맥 화학색전술 혹은 경피적 국소 치료법의 성적을 직접적으로 수술적

절제와 비교한 경우는 거의 없는 실정이다.

본 연구에서는 고식적 치료법으로만 여겨졌던 간동맥 화학색전술과 국소 치료법인 경피적 홀뮴 주입술의 치료 성적을 수술적 절제의 치료 성적과 비교하여, 이들이 수술적 절제와 비교할 만한 효과를 낼 수 있는지 확인하고 이를 통해 이들 치료법의 더욱 폭넓은 적용을 모색하고자 하였다

수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군의 환자들은 각각 66명, 66명, 45명이었으며, 세 군 간에 남녀비는 차이가 없었으나 수술군의 평균 연령이 50.3±9.8세로서 나머지 두 군에 비해 통계학적으로 의미 있게 낮았다. 본 연구가 후향적 연구이고 임상에서 고연령 환자에게 수술을 권하지 않는다는 점에서 당연한 결과이겠으나, 수술군의 낮은 평균 연령이 결과에 긍정적으로 영향을 끼쳤을 가능성은 있다. 그러나 간세포암종의 종양 단계와 간기능 단계를 모두 포함하는 JIS score를 일치시킨 비교에서 그 영향은 적었을 것으로 생각된다.

첫 치료를 받고 3개월 째 반응을 평가한 초기 치료 성적에서 수술군의 완전 관해율이 98.5%로 가장 높았다. 간세포암종이 더욱 진

행한 것으로 확인된 간동맥 화학색전술군의 2명을 제외하면, 세 군에서 완전 관해를 이루지 못한 환자들은 모두 부분 관해로 확인되었다. 결국 수술군은 66명 중 65명이 완전 관해를 이루고 1명이 부분 관해를 이루어 가장 초기 치료 성적이 좋은 것으로 확인되었다. 완전 관해를 이룬 환자들의 무병 생존율 비교에서 JIS score 0점인 경우 세 군간에 차이가 없었으나, JIS score 1점인 경우 수술군의 무병 생존율이 통계학적으로 의미 있게 가장 높았다. 전체 환자들의 전체 생존율 비교에서도 역시 JIS score 0점인 경우 세 군 간에 차이가 없었으나, JIS score 1점인 경우 수술군의 전체 생존율이 통계학적으로 의미 있게 가장 높았다. 12개월 단위로 세 군의 생존율을 비교하면, JIS score 0점인 경우 24개월까지도 세 군 간에 생존율이 거의 차이가 없으며 36개월과 48개월 째에도 작은 차이가 일정하게 유지됨을 확인할 수 있다. 그러나 JIS score 1점인 경우 12개월까지는 세 군 간에 생존율 차이가 없으나, 이후부터는 수술군의 생존율만 일정하게 유지되고 나머지 두 군의 생존율은 시간에 비례해 지속적으로 떨어짐을 확인할 수 있다.

비록 JIS score 0점인 환자들이 수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군에 각각 9명, 9명, 12명이어서 총 30명으로 그 수가 적었으나, 이는 가장 낮은 종양 단계이면서 Child-Pugh A인

간기능을 가지는 환자의 경우 간동맥 화학색전술 혹은 경피적 홀뮴 주입술이 수술과 거의 비슷한 성적을 거둘 수 있다는 것을 시사하는 것이다. 그러나, JIS score 1점인 경우 무병 생존율과 전체 생존율에서 모두 수술군의 치료 성적이 가장 좋은 것으로 나와, 이러한 경우 수술을 첫 치료로 선택해야 함을 시사한다. JIS score 2점인 경우 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군 사이에 무병 생존율과 전체 생존율의 의미 있는 차이는 없었다.

JIS score에 관계 없이 전체 177명의 환자들을 간세포암종 크기가 2cm 이하인 경우와 2cm 초과인 경우로 나누어 세 군의 무병 생존율 및 전체 생존율을 비교하였다. 2cm 초과인 경우 무병 생존율과 전체 생존율에서 수술군이 통계학적으로 의미 있게 가장 높은 것으로 확인되었으며, 2cm 이하인 경우에도 마찬가지로 수술군의 성적이 가장 높은 것으로 나타났다. 기준을 3cm로 잡아 양쪽으로 나누었을 때에도 똑같은 결과가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 단순히 크기라는 요소만으로 환자들을 구분했을 때에는 간동맥 화학색전술이나 경피적 홀뮴 주입술이 수술적 절제와 비슷한 성적을 내는 것을 확인할 수 없었다. JIS score 0점인 경우 세 군의 치료 성적이 비슷하게 나왔으나 JIS score에 관계 없이 크기가 2cm보다 작은 경우에는 모두 수술군의 성적이 가장 우수한

것으로 나왔다는 것은, 간동맥 화학색전술이나 경피적 홀뮴 주입술이 수술적 절제에 버금가는 효과를 보기 위해서는 간세포암종의 크기가 작을 뿐 아니라 환자의 간기능이 좋아야 함을 시사한다.

결론적으로 JIS score 0점인 경우, 다시 말해 단일 간세포암종의 크기가 2cm 이하이면서 혈관 침윤이 없으며, 간기능이 Child-Pugh A인 경우 간동맥 화학색전술이나 경피적 홀뮴 주입술이 수술적 절제와 차이 없는 결과를 낼 수 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 JIS score 1점인 경우에는 수술군의 무병 생존율과 전체 생존율이 모두 통계학적으로 의미 있게 다른 두 군보다 더 좋은 것으로 나와, 가능하다면 수술을 우선적으로 시행해야 함을 확인할 수 있었다. JIS score에 관계 없이 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군의 무병 생존율과 전체 생존율은 의미 있는 차이가 없어서, 이는 두 가지 치료법 중 환자의 상황에 맞는 것을 선택할 수 있음을 시사한다. 본 연구에서 수술군의 전체 생존율이 다른 연구에서보다 더 좋게 나온 이유는, 본 연구가 후향적 연구라 일부 선택 편견이 작용했을 가능성을 배제할 수 없다는 점과 관련이 있을 것이다. 그러나 본 연구에서 수술군의 환자들이 대부분 간세포암종의 병기가 낮고 크기가 작으며 간기능이 가장 좋은

환자들이었으며 이미 앞에서 언급한 것처럼 Takayama 등과 같이 크기가 작은 조기 간세포암종에서 본 연구에서와 비슷한 5년 생존율을 보고한 연구도 있어[19], 선택 편견의 영향이 그리 크지는 않았을 것으로 생각된다. 또한, 본 연구는 세 군의 생존율을 측정하여 서로 직접 비교한 연구라는 측면에서 의의를 찾을 수 있을 것이다. 앞으로 각각의 치료법에 대해 더욱 많은 연구가 이루어진다면, 세 치료법의 성적을 더욱 정확히 측정하여 비교할 수 있을 것이다.

## V. 결론

1997년부터 2003년 사이에 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 TNM 병기 I 혹은 II인 간세포암종을 진단받은 환자들을 수술군, 간동맥 화학색전술군, 경피적 홀뮴 주입술군으로 나누어, 동일 JIS score 별로 세 군의 무병 생존 기간 및 전체 생존율을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다. JIS score 0점일 경우 세 군 사이에 무병 생존율과 전체 생존율의 차이는 없었다. 그러나 JIS score 1점일 경우 무병 생존율과 전체 생존율에서 수술군의 성적이 다른 두 군보다 통계학적으로 의미 있게 더 높은 것으로 나타났다. 모든 JIS score에서 간동맥 화학색전술군과 경피적 홀뮴 주입술군을 비교할 때, 무병 생존율과 전체 생존율에서 의미 있는 차이는 보이지 않았다.

이상의 결과로부터 JIS score 0점인 경우, 다시 말해 단일 간세포암종의 크기가 2cm 이하이면서 혈관 침윤이 없으며, 간기능이 Child-Pugh A인 경우 간동맥 화학색전술이나 경피적 홀뮴 주입술이 수술적 절제와 차이 없는 결과를 낼 수 있음을 확인할 수 있었다. JIS score 1점인 경우에는 수술군의 무병 생존율과 전체 생존율이 모두 통계학적으로 의미 있게 다른 두

군보다 더 높은 것으로 나와, 가능하다면 수술을 우선적으로 시행해야 함을 확인할 수 있었다. JIS score에 관계 없이 간동맥 화학색전술군과 경피적 흘뮴 주입술군의 무병 생존 율과 전체 생존율은 의미 있는 차이가 없어서, 두 가지 치료법 중 환자의 상황에 맞는 것을 선택할 수 있음을 확인할 수 있었다. 다시 말해, 장경 2cm 이하의 소간세포암종에서는 비수술적 치료로도 효과적인 치료 결과를 기대할 수 있으나 2cm 이상의 크기에서는 초기에 적극적 치료를 시도하는 것이 장기 생존을 가능하게 한다는 사실을 확인할 수 있었다.

# 참고 문헌

1. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging score(JIS score). J Gastroenterol 2003;38:207-215.

2. Nanashima A, Omagari K, Tobinaga S, Shibata K, Sumida Y, Mine M, et al. Comparative study of survival of patients with hepatocellular carcinoma predicted by different staging systems using multivariate analysis. Eur J Surg Oncol 2005;31(8):882-890.

3. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. Hepatology 2004;40(6):1396-1405.

4. McCormack L, Petrowsky H, Clavien PA. Surgical therapy of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol

2005;17:497-503.

5. Poon RTP, Fan ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Patient selection and postoperative outcome. Liver Transpl 2004;10:S39-S45.

6. Jansen MC, van Hillegersberg R, Chamuleau RAFM, van Delden OM, Gouma DJ, van Gulik TM. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. Eur J Surg Oncol 2005;31:331-347.

7. Beaugrand M, Nkontchou G, Seror O, Ganne N, Trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005;25(2):201-211.

8. Kim JK, Han KH, Lee JT, Paik YH, Ahn SH, Lee JD, et al. Long-term clinical outcome of phase IIb clinical trial of percutaneous injection with holmium-166/chitosan complex (Milican) for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2006;12(2):543-548.

9. Lau WY, Yu SCH, Lai ECH, Leung TWT. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. J Am Coll Surg 2006;202(1):155-168.

10. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. Cancer 2006;106(8):1653-1663.

11. Ben-Josef E, Lawrence TS. Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies. Semin Radiat Oncol 2005;15(4):273-278.

12. Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. Eur J Cancer 2004;40(10):1474-1484.

13. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. Lancet oncol 2004;5(7):409-418.

14. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takashima T,

Demachi H. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate. Cancer Chemother Pharmacol 1994;33 Suppl:S84-88.

15. Lencioni R, Paolicchi A, Bartolozzi C. Percutaneous alcohol administration for hepatocellular carcinoma: long-term results. Radiol Med(Torino) 1997;94(1-2):8–13.

16. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2003;238(5):703-710.

17. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999;30:1434–1440.

18. Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, Okudaira S, Shimada M, Shirabe K. A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma: 1985–2000.

Surgery 2002;131(1):S153–S158.

19. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. Hepatology 1998;28(5):1241-1246.

20. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol 1954;10:176-182.

21. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2002;13:S211–S221.

22. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Perrotta A, Aloisio V, del Viscovo L, et al. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection under general anesthesia for the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: long-term results in 268 patients. Eur J Ultrasound 2000;12(2):145-154.

Abstract

# Analysis of survival according to treatment method in the hepatocellular carcinoma(HCC) with curable status

Keun-Ho Lee

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Kwang-Hyub Han)

In recent years, many HCC patients with low TNM stage or small tumor size and excellent liver function exhibit long term survival after transcatheter arterial chemoembolization(TACE) or percutaneous injection treatment. However, there are few reports comparing the survival of TACE or percutaneous injection treatment with that of surgical resection. This study tried to measure the long term survival duration of the HCC patients receiving surgical resection, TACE or percutaneous

holmium injection therapy(PHIT) and to compare them. Between 1997 and 2003, the newly diagnosed HCC patients with TNM stage I or II were classified into three groups, surgery group, TACE group and PHIT group. The results were analyzed among the patients with the same JIS score. In case of JIS score 0, the mean follow-up time of disease-free survival of the patients achieving complete remission in surgery group, TACE group and PHIT group were 30.2, 23.1 and 27.5 months, respectively. There was no statistical difference between three groups on the Kaplan Meier curve(P = 0.4). In case of JIS score 1, the mean follow-up time of disease-free survival were 41.1, 22.8 and 21.5 months with the same order. The disease-free survival rate of the surgery group was higher than that of TACE group or PHIT group with statistical importance on the Kaplan Meier curve(P < 0.0001). In case of JIS score 0, the mean follow-up time of overall survival of all the patients in surgery group, TACE group and PHIT group were 48.2, 51.3 and 58.7 months, respectively. There was no statistical difference between three groups on the Kaplan Meier curve(P = 0.34). In case of JIS score 1, the mean follow-up time of overall survival were 48.4, 50.8 and 38.7

months with the same order. The overall survival rate of the surgery group was higher than that of TACE group or PHIT group with statistical importance on the Kaplan Meier curve($P < 0.0001$). According to these results, in case of JIS score 0, in other words, in the patients with single HCC less than 2 cm without vascular invasion and liver function of Child-Pugh A, TACE or PHIT have long term survival comparable to surgical resection. In case of JIS score 1, the surgery group had the best results, thus surgical resection should be considered at first.

---

Key words: carcinoma, hepatocellular; survival analysis