

10년간 단일 기관에서 간세포암의 수술적 절제의 경험 - 수술 후 장기 성적을 향상시킬 수 있는 전략

Single Center Experience (Ten Years) with Surgical Resection for Treating Hepatocellular Carcinoma

- Strategies for improving the long-term survival after resection

Purpose: Although surgical resection is the most effective treatment for hepatocellular carcinoma (HCC), high recurrence after resection is a major challenging problem. We attempted to determine the optimal strategies for improving the long-term surgical outcome through the review of our 10 years' experience with surgically treating HCC.

Methods: We retrospectively reviewed 497 patients who received curative resection at the Yonsei University Health System from January 1996 to August 2006.

Results: The 5 year disease-free rate and the overall survival rate after curative resection were 45.0% and 63.9%, respectively. Of the 497 patients, 491 (98.8%) were Child-Pugh A and 107 (56.3%) were diagnosed with liver cirrhosis. The postoperative complication and mortality rates were 28.6% and 1.8%, respectively. Of the 243 recurrent patients, 184 (75.7%) were diagnosed with intrahepatic recurrence alone. Of these intrahepatic recurrent patients, 169 (91.9%) received active treatment, including transplantation (n=7), re-resection (n=12), local ablation therapy (n=18) and transarterial chemoembolization (n=132). Multivariate analysis revealed that perioperative transfusion, a satellite nodule, the pathologic TNM stage, the Edmondsons-Steiner grade, the serum alkaline phosphatase (ALP) and aspartate aminotransferase levels and cirrhosis were associated with disease free survival, and perioperative transfusion, a satellite nodule, macroscopic vascular invasion, the Edmondsons-Steiner grade, the ALP and serum albumin levels and the platelet count were related with overall survival after resection.

Conclusions: The long-term surgical outcome of HCC can be further improved by proper patient selection, delicately performed surgery and administering postoperative adjuvant therapy for patients with a high risk of recurrence. Early diagnosis and aggressive treatment are needed to treat the recurrence.

Key Words : hepatocellular carcinoma, curative resection, long-term outcome

중심 단어 : 간세포암, 근치적 절제, 장기 성적

한대훈¹, 최기홍^{1,4}, 김동현^{1,4}, 최세벌^{1,4},
강창무^{1,4}, 김경식^{1,4}, 최진섭^{1,4}, 박영년^{3,4},
박준용^{2,4}, 김도영^{2,4}, 한광협^{2,4}, 전재윤^{2,4},
이우정^{1,4}

연세대학교 외과학교실¹, 내과학교실² 병리학
교실³, 연세간암클리닉⁴

Dai Hoon Han M.D.¹, Gi Hong
Choi M.D.^{1,4}, Dong Hyun Kim M.D.
^{1,4}, Sae Byeol Choi M.D.^{1,4}, Chang
Moo Kang M.D.^{1,4}, Kyung Sik Kim
M.D.^{1,4}, Jin Sub Choi M.D.^{1,4},
Young Nyun Park, M.D.^{3,4}, Jun
Yong Park, M.D.^{2,4}, Do Yong Kim,
M.D.^{2,4}, Kwang-Hyub Han M.D.^{2,4},
Chae Yoon Chon M.D.^{2,4}, Woo
Jung Lee M.D.^{1,4}

Departments of Surgery¹, Internal
Medicine² and Pathology³, Yonsei
Liver Cancer Special Clinic⁴,
Yonsei University Health System,
Seoul, Korea.

교신저자

최진섭 부교수
연세대학교 의과대학 외과학교실
서울특별시 서대문구 신촌동 134,
우편 번호120-752
전화번호: 02-2228-2122
휴대폰: 010-9028-1650
팩스: 02-313-8289
E-mail:Choi5491@yuhs.ac

Received: 2008. 9. 22

Accepted: 2008. 11. 14

서론

간세포암종은 전세계적으로 5번째로 흔히 발병하는 암으로 지난 10년간 우리나라 암 사망률에서 폐암, 위암에 이어 3위를 차지할 만큼 흔하고 중요한 암이다.^{1,2} 1980년대 중반까지 간 절제술은 높은 합병증과 사망률로 만족할 만한 결과를 보이지 못하였다.³ 이후 수술 술기의 발달, 수술 전후

환자관리의 향상 및 간 해부학에 대한 이해가 증가하면서 절제 후 합병증과 사망률은 크게 감소하여 간 기능이 잘 보존된 간세포암 환자에서 간 절제술은 최선의 치료로 여겨지고 있다.

최근 간세포암 환자에서 절제 후 장기 성적을 보면 5년 누적 재발율은 70%~75%, 5년 전체 생존율은 40%~65%로 보고되고 있다.⁴⁻⁸ 수술 후 단기 성적의 향상 등으로 전체 생

존율은 과거에 비해 향상되었지만 높은 재발율은 여전히 해결해야 할 문제로 남아있다. 다른 소화기계 암과는 달리 간세포암은 절제 후 대부분의 재발이 남아 있는 간에서 발생한다. 이런 간내 재발암은 원발암의 간내 전이나 다중심성으로 두 가지 기전에 의해 발생하므로 다양한 재발 양상과 예후를 보인다. 따라서 간내 재발을 예방 및 치료하기 위해서는 그 발생 기전에 따라 차별화된 접근 방법이 필요하다. 또한 간내 발생한 재발암에 대해 재절제 및 간이식, 경간동맥화학색전술, 국소 소작술 등의 적극적인 치료로 수술 후 생존율은 향상시켰다는 보고도 있다.^{5,9-12} 간 절제술 후 높은 합병증과 사망률이 극복된 과거의 문제라면 높은 재발율은 현재 극복해야 할 당면 과제이다.

이에 저자들은 본원에서 지난 10년동안 간세포암으로 절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 장기 성적 및 예후 인자 분석을 통해 수술 후 생존율을 향상시킬 수 있는 방법을 알아보고자 하였다.

방 법

1996년 1월부터 2006년 8월까지 본원에서 간절제술을 시행 받은 573명의 환자 중 근치적 절제술을 시행 받은 497명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 근치적 절제술은 육안적으로 종양이 완전히 제거되었고 현미경적으로 절제연에 암세포의 침윤이 없으며 수술 후 1개월 내에 시행한 방사선학적 검사에서 잔존 암이 없는 경우로 정의하였다. 근치적 간절제술은 수술 전 방사선학적 영상 검사에서 간외 전이가 없으며, 주 간문맥 및 하대정맥 내 간세포암 색전이 없는 경우 그리고 암세포의 침윤이 없는 충분한 절제연 확보가 가능한 경우에 시행되었다. 간기능의 평가를 위하여 모든 환자들에서 수술 전 생화학적 검사 및 Child-Pugh 분류를 시행하였다. 간절제의 대부분은 Child-Pugh 분류 A의 환자에서 시행하려고 하였고 절제의 범위는 indocyanine green 15분 정체를 검사와 개복 시 간의 육안적 소견을 바탕으로 하였다. Makuuchi 등¹³에 따라 indocyanine green 15분 정체를 검사가 10%이내로 정상 범위이면 우간 절제술 이상의 절제가 가능하다고 판단하였다. 수술 후 합병증은 수술을 위해 입원한 기간 동안 내과적 약물 처방 및 치료적 중재술이 필요했던 경우로 정의하였고, 수술 후 사망은 수술 후 30일 이내의 사망이나 수술을 위해 입원한 기간 동안 사망한 경우로 정의하였다.

퇴원 후 모든 환자에서 간세포암의 표지자인 알파태아단백질 및 Protein induced vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA II)을 매 외래 방문 시 마다 검사하

였고, 수술 후 1개월 및 매 3개월마다 간 초음파 혹은 복부 전산화 단층 촬영을 시행하였다.

무병 생존율 및 전체 생존율에 대한 예후 인자를 분석하기 위하여 환자와 관련된 인자로 연령, 성별, 간병변의 원인, 혈청알부민 농도, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Alkaline phosphatase (ALP), 혈소판 수치, 간경변 유무가 포함되었다. 수술과 관련된 요소로는 수술 중 수혈여부, 종양과 절제연까지 거리, 간절제 범위를 사용하였다. Couinaud 분류에 따라 대량 간절제는 3개 이상의 분절을 절제 하는 경우로 하였고 소량 간절제는 2개 이하 분절을 절제 하는 경우로 하였다. 종양과 관련된 요소로는 종양의 크기, 종양의 개수, 위생결절 유무, 육안적 혈관 침윤여부, 현미경적 혈관 침윤 여부, 종양의 분화도 (Edmondson-Steiner 등급), 일본 간암연구회의 TNM 병기,¹⁴ 혈청 알파태아단백질 수치가 포함되었다.

모든 연속 변수들은 Student t test 를 통하여 분석하였으며, 범주형 변수들을 chi-square test 및 Fisher's exact test를 통하여 비교하였다. Kaplan-Meier method를 사용하여 생존 곡선을 얻었으며, 각 군들간의 생존율 차이를 log-rank test를 이용하여 비교하였다. 생존에 영향을 주는 인자를 분석하기 위해 먼저 단변량 분석을 시행한 후 의미 있는 인자를 Cox-proportional hazards model에 포함하여 다변량 분석을 시행하였다. 통계 분석은 SPSS 12 windows (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A)를 이용하였으며, P값이 0.05 미만의 경우를 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 환자들의 임상 특성

전체 환자 497명 중 남자가 378명 (76.1%) 였고, 평균 연령은 53.1세 (범위, 22~76세)였다. 간질환의 원인으로 B형 간염이 73.2%을 차지 했고, C형 간염이 5.4%, 10년 이상 하루 80g이상의 만성 알코올 섭취가 원인인 경우가 2.0%, 원인을 알 수 없었던 경우가 9.3%였다.

수술은 대부분이 Child-Pugh A 환자 (98.8%)에서 시행되었고, 조직학적 검사에서 257명 (51.7%)환자에서 간경변이 진단되었다. 수술 전 다른 치료를 받지 않은 환자가 242명 (48.7%)이었고, 경간동맥화학색전술을 시행 받은 환자는 226명 (45.5%)이었다. 종양의 크기는 2~5 cm 의 경우가 259명 (52.1%)으로 가장 많았고, 혈청 알파태아단백 수치는 20 IU/mL이하인 경우가 223명 (45.5%)로 가장 많았다. 일본간암연구회의 TNM 병기에 따른 분류에서는 2기와 3

기의 환자가 각각 212명 (42.7%)과 220명(44.3%)으로 가장 많은 분포를 보였다 (Table 1).

Table 1. Patients characteristics of 497 patients who received curative resection

Age (range)	53.1 ± 10.4 (22-76)
Gender (male/female)	378 (76.1%) / 119 (23.9%)
Etiology of liver disease	
HBV*	364 (73.2%)
HCV†	27 (5.4%)
HBV*+HCV†	7 (1.4%)
Alcohol	10 (2.0%)
Occult HBV*	43 (8.7%)
Unknown	46 (9.3%)
Child-Push classification	
A/B	491 (98.8%) / 6 (1.2%)
Cirrhosis	257 (51.7%)
ICG R 15 (%)‡	
≤10	280 (56.3%)
10-20	145 (29.2%)
> 20	36 (7.2%)
Serum Albumin (g/dL)	4.01 ± 0.50 (2.20-5.30)
Preoperative treatment	
No treatment	242 (48.7%)
TACE §	226 (45.5%)
Local ablation Therapy	10 (2.0%)
TACE § + RT	13 (2.6%)
CCRT¶	6 (1.2%)
Tumor size (cm)	
< 2	42 (8.5%)
2-5	259 (52.1%)
5-10	146 (29.4%)
≥ 10	50 (10.1%)
a-fetoprotein (IU/mL)	
≤ 20	223 (45.5%)
20 - 400	135 (27.6%)
400 - 1000	34 (6.9%)
> 1000	98 (20.0%)
Japanese TNM stage	
I / II	30 (6.0%) / 212 (42.7%)
III / IV	220 (44.3%) / 35 (7.0%)

*HBV: hepatitis B virus; †HCV: hepatitis C virus; ‡ICG R 15: indocyanine green retention rate at 15 minutes; § TACE: transarterial chemoembolization; || RT: radiotherapy; ¶CRT: concurrent chemoradiotherapy

2. 수술적 치료와 수술 후 단기 성적

대량 간절제는 238명 (47.9%)의 환자에서 시행되었고, 이중 간우엽 절제술이 가장 많이 시행되었다. 소량 간절제 중 분절 절제술과 좌 외 구역절제술이 각각 68명과 65명의 환자에서 시행되었고 비해부학적 절제술인 췌기 절제는 37명 환자에서 시행되었다. 간절제시 33명 (6.6%)의 환자에서 타 장기 동반 절제가 시행 되었다. 비장 절제술이 15명의 환자에서 시행 되었는데 이는 비장비대에 의한 혈소판 감소를 해결 하기 위해 시도 되었다. 나머지 횡격막, 부신 및 결장의 동반 절제는 암세포의 직접 침윤이나 유착 때문에 시행 되었다. 수술 중 출혈은 평균 986cc였고 이로 인해 235명 (47.3%)의 환자에서 수술 중 또는 수술 후 수혈이 시행되었다 (Table 2).

Table 2. Operative procedures

Major resection	238 (47.9%)
Rt. hepatectomy	155
Lt. hepatectomy	46
Rt. extended hepatectomy	9
Lt. extended hepatectomy	6
Central lobectomy	18
Minor resection	259 (52.1%)
Lateral sectionectomy	65
Anterior sectionectomy	9
Posterior sectionectomy	34
Bisegmentctomy	46
Segmentctomy	68
Wedge resection	37
Combined resection	33 (6.6%)
Spleen	15
Diaphragm	8
Adrenal gland	4
Rt. colon	4
Kidney	2
Perioperative bleeding (mL)	986 ± 1341
≤1000 mL	352 (70.8%)
>1000 mL	145 (29.2%)
Perioperative transfusion	235 (47.3%)

수술 후 합병증은 142명 (28.6%)의 환자에서 발생하였으며 이중 복수가 45례로 가장 많았다. 수술 후 사망은 9명 (1.8%) 환자에서 발생하였다 (Table 3).

Table 3. Postoperative complication and mortality

Postoperative morbidity	142 (28.6%)
Ascites	45
Pleural effusion	27
Bile leakage/biloma	20
Wound infection	13
Liver dysfunction/failure	10
Postoperative bleeding	4
Intra-abdominal abscess	3
Hyperamylasemia	9
Others	11
Postoperative mortality	9 (1.8%)

Table 4. Recurrence and death after curative resection

Recurrence	243 (48.9%)
Intrahepatic (IH) recurrence	184 (75.7%)
Extrahepatic (EH) recurrence	35 (14.4%)
IH+EH recurrence	24 (9.9%)
Treatment of intrahepatic recurrence	
Transplantation	7 (3.8%)
Repeat resection	12 (6.5%)
Local ablation therapy	18 (10%)
TACE†	132 (71.7%)
Chemotherapy	8 (4.3%)
Conservative treatment	7 (3.8%)
Death*	151 (30.3%)
Recurred HCC‡	123 (81.5%)
Complication of liver cirrhosis without recurrence	23 (15.2%)
Unrelated	5 (3.3%)

*: exclude the postoperative mortality (n=9). †TACE: transarterial chemoembolization; ‡HCC: hepatocellular carcinoma

3. 수술 후 장기 성적

근치적 절제 후 1-, 3-, 5년 무병 생존률은 각각 70.2%, 51.6%, 45.0% 였고, 1-, 3-, 5년 전체 생존률은 각각 89.3%, 74.5%, 63.9%였다. 수술 후 36 개월의 중간 추적 기간 (범위, 2-128 개월) 동안 243명(48.9%)의 환자에서 재발이 발생하였다. 이중 간 내에만 재발한 경우가 184예(75.7%)로 가장 많았다. 이런 간내 재발암의 치료로 경간동맥화학색전술이 132명(71.7%)의 환자에서 되었고, 근치적 치료로 여겨지는 간이식, 재 절제 및 국소 소작술은 7명, 12명 및 18명의 환자에서 각각 시행되었다. 수술 후 사망의 경

우는 151예(30.3%)였으며, 이중 수술 후 간세포암의 재발과 연관되어 사망한 경우가 123예(81.5%)로 가장 많았고, 재발 없이 간경화에 의한 합병증으로 사망한 경우가 23예(15.2%)이었다 (Table 4).

4. 수술 후 무병 생존율 및 전체 생존율 미치는 예후 인자 분석

수술 후 무병 생존율 및 전체 생존율과 관련된 환자 및 수술 관련 인자 와 종양 관련 인자의 단변량 분석 결과는 Table 5 와 Table 6에 각각 요약되어 있다. 먼저 무병 생존율과 관련된 예후 인자를 살펴 보자. 단변량 분석 결과 환자 및 수술 관련 인자 중 수술 전 혈청 알부민 수치가 3.5 g/dL 이하, 수술 전 AST의 경우 50 IU/L 이상, 수술 전 alkaline phosphatase가 120 IU/L 이상, 간경변인 있는 경우와 수술 중 수혈이 시행된 경우가 불량한 무병 생존율과 연관이 있었다. 종양 관련인자에서는 간세포암의 크기가 5cm 이상, 다발성 종양, 종양 주변에 위성 결절, 육안적인 혈관 침범, 현미경적 육안침범, 종양의 분화도가 나쁜 경우 (grade III-IV), 진행된 TNM병기 (stage III-IV) 및 혈청 AFP 수치가 1000 IU/mL이상인 경우 무병 생존율이 통계학적으로 유의하게 낮았다. 단변량 분석에서 통계학적으로 의미 있었던 13개의 인자로 다변량 분석을 시행한 결과 AST가 50 IU/L 이상, alkaline phosphatase가 120 IU/L 이상, 수술 중 수혈, 간경변, 위성결절, 나쁜 종양의 분화도, 진행된 TNM병기가 독립적인 불량한 예후 인자로 분석되었다 (Table 5, 7).

절제 후 전체 생존율과 관련된 예후 인자를 살펴 보면, 단변량 분석 결과 환자 및 수술 관련 인자 중 수술 전 혈청 알부민 수치가 3.5 g/dL 이하, 수술 전 AST의 경우 50 IU/L 이상, 수술 전 alkaline phosphatase가 120 IU/L 이상, 혈소판 수치가 100,000/mm³ 이하, 간경변이 있는 경우와 수술 중 수혈을 시행한 경우가 불량한 전체 생존율과 연관이 있었다. 종양 관련인자 8개는 무병 생존율에서처럼 전체 생존율에도 영향을 주었다. 단변량 분석에서 통계적으로 의미 있었던 14개의 인자를 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과 alkaline phosphatase, 혈청 알부민 수치, 혈소판 수치, 수술 중 수혈 여부, 위성결절, 육안적인 종양의 혈관 침범과 종양의 분화도가 전체 생존율과 연관이 있었다 (표 6,7).

고 찰

1980년대 초 간경변을 동반한 간세포암 환자에서 간절제술 후 사망률은 16~26%로 높았으나,¹⁵ 최근 수술적 기술의

발전 및 수술 후 환자 관리의 향상으로 수술 후 전체 사망률은 5% 미만으로 낮아졌다.¹⁶ 본원에서 지난 10년 동안 간세포암종에 대한 간절제 후의 합병증 발생률 및 사망률은 각각 28.6% 및 1.8%로 최근 다른 기관에서 보고하는 것과 같이 향상된 결과를 보이고 있다. 이는 다양한 원인이 있겠지만 본원에서 수술 받은 대부분의 환자들이 간기능이 잘

보존된 Child-Pugh 분류 A (98.8%)였다는 것도 한가지 요인일 것이다.

본원의 장기 성적을 보면 5년 무병 및 전체 생존율은 각각 45.0%와 63.9%였다. 497명의 환자 중 243명(48.9%)의 환자에서 재발을 하였고 다른 문헌 보고와^{4,5,7-10} 같이 간 내 재발한 경우가 184예(75.7%)로 가장 많았다. 추적 관찰 중

Table 5. Host and treatment-related prognostic factors by univariate analysis

Variables	Disease-free survival			Overall survival		
	No. of patients	5-yr survival (%)	P value	No. of patients	5-yr survival (%)	P value
Age (yrs)			0.514			0.93
≤60	359	45.2		365	62	
>60	129	43.4		132	70.6	
Gender			0.363			0.067
Male	369	44		378	61.3	
Female	119	47.6		119	72.8	
Etiology of liver disease			0.439			0.889
HBV*	359	42.4		364	63	
HCV†	26	36		27	55.2	
Serum albumin (g/dL)			0.050			<0.001
≤3.5	73	38.3		77	43.9	
>3.5	414	46.4		419	68.4	
ALT (IU/L)‡			0.065			0.394
≤50	367	48.3		374	66.4	
>50	120	34.7		122	58.1	
AST (IU/L)§			0.002			0.004
≤50	387	48.6		394	68.5	
>50	100	33.4		102	48.3	
ALP (IU/L)			0.005			<0.001
≤120	366	48.1		371	68.2	<0.001
>120	108	35.9		112	48.3	
Platelet count (/mm ³)			0.464			0.034
≤100,000	86	42.4		88	57.9	
>100,000	397	45.9		404	66.4	
Liver cirrhosis			0.043			0.596
No	236	49.2		240	63.1	
Yes	252	41		257	65.3	
Perioperative transfusion			<0.001			<0.001
No	261	52.3		262	70.2	
Yes	227	37.4		235	57.1	
Surgical margin (cm)			0.29			0.183
≤1.0	208	44.6		213	62.4	
>1.0	280	44.9		284	65	
Extent of resection			0.751			0.179
Minor	258	43.8		259	66.8	
Major	230	46.7		238	60.7	

*HBV: hepatitis B virus; †HCV: hepatitis C virus; ‡ALT: alanine aminotransferase; § AST: aspartate aminotransferase; || ALP: alkaline phosphatase

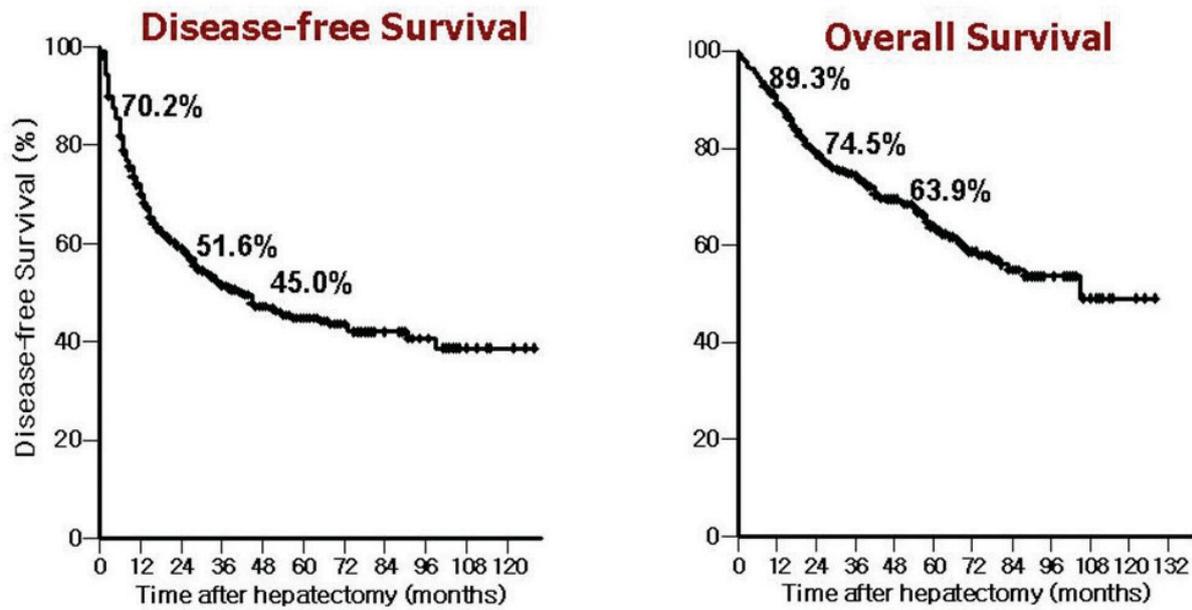


Fig. 1. Overall and disease-free survival curves of 497 patients after curative resection of hepatocellular carcinoma

Table 6. Tumor-related prognostic factors by univariate analysis

Variables	Disease-free survival		P value	Overall survival		P value
	No. of patients	5-yr survival (%)		No. of patients	5-yr survival (%)	
Tumor size			0.007			0.009
≤5 cm	325	46.9		331	69.1	
>5 cm	163	40.2		166	53.7	
Number of tumors			<0.001			0.002
Single	426	47.7		433	66.7	
Multiple	62	25.8		64	45.9	
Satellite nodule			<0.001			<0.001
Absent	409	50		416	68.4	
Present	79	20.9		81	43.5	
Macroscopic vascular invasion			0.013			0.002
Absent	449	45.9		457	65.6	
Present	39	33.2		40	44.3	
Microscopic vascular invasion			<0.001			<0.001
Absent	248	54.3		254	73.6	
Present	240	35.7		243	54.3	
Edmondson-Steiner grade			<0.001			<0.001
I-II	277	47.6		281	66.4	
III-IV	134	34.8		137	51	
pTNM staging			<0.001			<0.001
I-II	238	57		242	73.7	
III-IV	250	34.3		255	55.3	
Serum a-FP (IU/mL)*			0.016			0.008
≤1000	384	46.7		392	66.3	
>1000	97	35.8		98	53.9	

*a-FP : alpha-fetoprotein

Table 7. Independent prognostic factors for disease-free and overall survival by multivariate analysis

	Standard error	P value	Relative risk (95% CI)
Disease-free survival			
Perioperative transfusion	0.135	0.01	1.419 (1.088-1.850)
Satellite nodule	0.168	0.016	1.500 (1.079-2.084)
pTNM stage (III-IV)	0.156	0.001	1.704 (1.255-2.312)
Edmondson-Steiner grade (III-IV)	0.146	0.005	1.506 (1.132-2.004)
Alkaline phosphatase (>120 IU/L)	0.15	0.015	1.440 (1.072-1.933)
Aspartate aminotransferase (>50 IU/L)	0.152	0.016	1.444 (1.071-1.947)
Cirrhosis	0.136	0.013	1.401 (1.074-1.828)
Overall survival			
Perioperative transfusion	0.171	0.007	1.589 (1.138-2.220)
Satellite nodule	0.192	0.002	1.836 (1.259-2.676)
Macroscopic vascular invasion	0.262	0.002	2.215 (1.325-3.705)
Edmondson-Steiner grade (III-IV)	0.176	0.002	1.725 (1.222-2.435)
Alkaline phosphatase (>120 IU/L)	0.18	0.005	1.659 (1.166-2.359)
Albumin (\leq 3.5g/dL)	0.193	0.003	1.771 (1.214-2.584)
Platelet count (\leq 100,000/mm ³)	0.199	0.03	1.539 (1.043-2.271)

사망 환자는 151명(30.3%)이 있었는데 이 중 간암의 재발로 사망한 환자가 123명(81.5%)으로 가장 많았다. 이런 결과를 보면 간 절제 후 사망의 대부분은 간암의 재발과 연관되어 있기 때문에 수술 후 장기 성적을 향상은 이런 재발을 예방하고 줄이는 것으로 가능 할 것이다. 또한 간 내에 발생한 재발암의 치료로 간이식, 재 절제, 국소 소작술 및 경간동맥화학색전술 등이 가능한데 최근 연구에 의하면 간내 재발암에 이러한 다양한 치료를 적극적으로 시행함으로써 생존율을 향상 시켰다는 보고도 있다.^{5,9-12} 본원의 경우도 간내 재발한 환자 중 15명을 제외한 169명(91.9%)의 환자에서 간이식(7명), 재 절제(12명), 국소 소작술(18명) 및 경간동맥화학색전술(132명)을 시행하였다. 본 연구에서 5년 전체 생존율이 63.9%로 무병 생존율과 20%의 차이가 발생하는데, 재발암에 대한 적극적인 치료가 전체 생존율을 향상시킨 것으로 판단된다.

절제 후 간암의 재발은 대부분이 원발암의 전이로 발생하지만 일부 간내 재발은 다중심성으로 새롭게 발생하기도 한다. 본 연구에서 무병생존율의 예후 인자 중 위성결절, 종양의 분화도, 진행된 TNM병기, alkaline phosphatase 수치는 종양의 공격성과 연관이 있고 이런 위험인자를 가진 환자들은 수술 후 재발을 많이 하였다. 따라서 수술 후 재발을 줄이기 위해서는 이런 위험인자를 가진 환자에서 수술 후 보조 치료가 필요하다. 최근 연구에서 수술 후 간동맥내 항

암화학치료를 하거나, 선택적인 면역치료(adoptive immunotherapy), 동맥내¹³¹ iodine-labeled lipiodol 을 주입하는 방법이 수술 후 보조 요법으로 시도되었고 간세포암의 간내 전이를 줄이는데 효과가 있었다.¹⁷⁻²⁰ 이러한 보조 치료는 수술 후 장기 성적을 향상시킬 수 있는 중요한 전략으로 보다 많은 환자를 대상으로 전형적 연구가 시행되어야 하겠다.

본 연구에서 재발의 독립적인 예후 인자 중 간경변과 AST 수치는 중앙 주변 간실질의 상태를 반영한다. Poon 등²¹은 수술 후 재발은 12개월을 기준으로 초기와 후기로 나누어 각각의 위험인자를 분석하였는데, 초기 재발의 위험인자는 종양의 괴열과 혈관 침범이었고, 후기 재발의 위험인자는 간경변이 있는 경우였다. Imamura 등의 연구에서도 초기 재발은 종양의 공격성과 연관이 있었고, 후기 재발의 위험인자에는 간염의 활성도가 포함되어 있었다.²² 따라서 간경변과 간염의 활성도를 반영하는 AST 수치는 원발암의 전이에 관여하기 보다는 다중심성으로 새롭게 발생하는 재발암과 연관되어 있다. 간병변의 진행 및 간염의 활성도를 억제하는 것도 수술 후 재발을 줄일 수 있는 중요한 전략이 될 수 있다. Polyprenoic acid (acyclic retinoid), 인터페론과 핵산 유사체 (라미부딘, 아데포비어 등)같은 항바이러스제제가 수술 후 신생에 의한 재발을 막는데 도움이 될 수 있을 것이라는 보고도 있다.^{23,24} 그렇지만 본 기관의 또 다른 연구에서

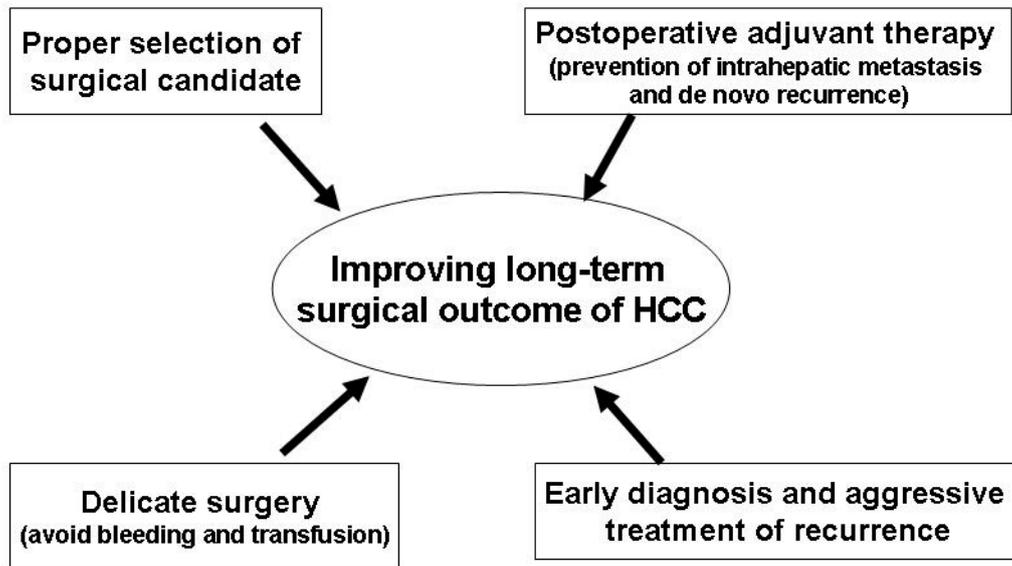


Fig. 2. Strategies for improving long-term surgical outcome of hepatocellular carcinoma

후기 재발 환자의 치료 후 생존율은 수술 후 재발하지 않은 환자 군과 동일한 결과를 보였다.²⁵ 이는 재발 암의 초기 진단과 적극적인 치료가 새롭게 생기는 암을 잘 치료하고 있다는 것을 말한다. 이런 이유로 인해 본 연구에서 재발의 독립적인 예후 인자였던 간경변과 AST수치는 무병 생존율의 예후 인자에서는 제외 되는 결과를 보였다.

수술 중 수혈은 무병 생존율과 전체 생존율에 독립적인 예후 인자였다. 기존연구에서도 수술 중 수혈을 시행한 경우 재발을 많이 한다고 보고하였다.²⁶⁻²⁸ 그 기전으로 수혈의 면역억제 효과 때문인데 수혈에 의한 면역반응 변화를 연구한 보고에서 수혈이 T-cell의 IL-2의 분비능력을 저하시켜 항원에 반응하지 못하는 상태를 만들고 또한 IL-2에 의존하는 NK cell 및 LAK cell가 감소한다는 것이 증명되었다.²⁹ 따라서 수술 중 출혈을 최소화 하는 것도 수술 후 장기 성적을 향상시킬 수 있는 중요한 전략이다. 수술 중 출혈을 최소화 하는 방법으로 CUSA를 이용한 간실질의 정교한 절제 및 Pringle maneuver나 낮은 중심 정맥압 (5mmHg이하)의 유지 등이 소개되어 있다.³⁰ 간세포암의 재발은 대부분이 종양 인자에 의해 결정되지만 집도의의 숙련된 술기와 정교한 수술 또한 재발을 낮추고 장기 성적을 향상시킬 수 있는 방법이다.

간세포암의 절제 후 장기 생존은 종양의 재발뿐만 아니라 수술 당시 간 기능 상태에 의해서도 영향을 받는다. 간 기능 상태는 수술 후 간 기능 저하로 인한 합병증 발생과 연관될 뿐 아니라 간암이 재발 했을 경우 암에 대한 적극적인 치료

를 견딜 수 있게 한다는 점에서 중요하다. 본 연구에서도 간 기능을 반영하는 알부민 수치와 간경변의 진행을 반영하는 혈소판 수치가 전체 생존율의 독립적인 예후인자로 분석되었다. 알부민 수치가 3.5 g/dL 이하이면서 동시에 혈소판 수치가 10만 이하인 환자 21명의 수술 후 1년, 3년, 5년 생존율은 각각 71.4%, 47.1%, 42.1%로 나머지 환자 군(91.3%, 79.9%, 69.5%)과 비교하여 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다 ($p < 0.001$). 생존율은 수술 후 3년 이내에 현저한 차이를 보였다. 따라서 이런 환자에서는 정상 간실질의 절제를 최소화 하는 제한 간절제를 먼저 고려해 볼 수 있겠고 종양이 심부에 위치해 있어 대량 간절제가 불가피한 경우 국소 소작술이나 간이식 등의 다른 치료를 고려해야 할 것이다.

결론적으로 간세포암의 치료로 간절제를 시행한 10년의 경험을 바탕으로 향후 수술의 장기 성적을 더욱 향상시킬 수 있는 전략을 그림 2에 요약하였다. 적절한 수술 대상환자의 선택이 무엇보다 중요하겠고 수술 중 출혈을 최소화 하여 수혈을 피해야겠다. 재발은 수술 후 사망 원인의 대부분을 차지하고 있기 때문에 재발의 위험인자를 가진 환자에서 보조 치료를 시행하여야 할 것이다. 현재 다양한 치료가 시도되고 있으나 아직 확립된 보조 치료가 없기 때문에 재발의 위험인자를 가진 환자를 좀더 단기 간격의 추적 관찰을 통해 재발을 진단하고 적극적으로 치료를 하는 것이 수술의 장기 성적을 향상시킬 수 있는 실질적인 전략일 것이다.

참고 문헌

- Ju Ik Moo, Jong Man Kim, Gum Oh Jung, et al. *Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) family members and prognosis after hepatic resection in HBV-related hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol* 2008;14:185-196.
- Annual report cause of death 2005. In: *National statistical office; 2006*
- Justin B Dimick, Reid M Wainess, John A Cowan, Gilbert R Upchurch, James A Knol, Lisa M Colletti. *National trends in the use and outcomes of hepatic resection. J Am Coll Surg* 2004;199(1):31-38.
- Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, et al. *Analysis of prognostic factors affecting survival after initial recurrence and treatment efficacy for recurrence in patients undergoing potentially curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol.* 2007.
- Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. *Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. Annals of surgery.* 2006; 243: 229-235.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. *Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. Annals of surgery.* 2001; 234: 63-70.
- Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. *Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Journal of the American College of Surgeons.* 2003; 197: 753-758.
- Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. *Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Annals of surgery.* 2000; 232:10-24.
- Lee PH, Lin WJ, Tsang YM, et al. *Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma. Annals of surgery.* 1995;222: 670-676.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. *Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. Annals of surgery.* 1999; 229:216-222.
- Shimozawa N, Hanazaki K. *Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. Journal of the American College of Surgeons.* 2004;198:356-365.
- Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. *Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. Journal of surgical oncology.* 2000;73:109-114.
- Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. *Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol* 1993;9:298-304.
- Liver cancer study group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. 4th ed. Tokyo, Japan: Kanehara, 2000.*
- Nagago T, Inoue S, Mizuta T, et al. *One hundred hepatic resections. Indications and operative results. Ann Surg* 1985;202:42-49.
- Lai Ec, Ng IO, You KT, et al. *Hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: the Queen Mary hospital experience. World J Surg* 1991;15:654-659.
- Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al. *Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. The New England journal of medicine.* 1996;334:1561-1567.
- Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. *Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. Annals of internal medicine.* 2001;134:963-967.
- Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. *Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. Hepatology.* 2000; 32: 228-232.
- Kubo S, Tanaka H, Takemura S, et al. *Effects of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatitis B virus. Hepatol Res.* 2007;37:94-100.
- Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. *Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Cancer* 2000;89:500-507.
- Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. *Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. J Hepatol* 2003;38:200-207.
- Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. *A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. Annals of surgery.* 2007;245:831-842.
- Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. *Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. Hepatology.* 2006; 44: 1543-1554.
- Gi Hong Choi, Dong Hyun Kim, Sae Byeol Choi, et al. *The preoperative positivity for serum hepatitis B e antigen did not affect overall survival after curative resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. in press*
- Asahara T, Katayama K, Itamoto T, et al. *Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. World J Surg* 1999;23:676-680.
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al.: *Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Surgery* 1994;115:303-309.
- Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. *Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Surg* 2000;232:10-24.
- Gascon P, Zoumbos NC, Young NS. *Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. Ann Intern Med* 1984;100:173-177.
- Jones RM, Moluton CE, Hardy KJ. *Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. Br J Surg* 1998;85:1058-1060.