

간동맥 조영술을 시행한 장경 5 cm 이하의 간암 환자에서 치료방법, 간기능에 따른 치료성적*

연세대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실¹, 진단방사선과학교실²

송건훈 · 한광협 · 문영명 · 전재윤 · 최 원
이관식 · 박인서 · 김병로¹ · 이종태²

=Abstract=

Treatment outcome of the patients with small hepatoma (<5 cm in diameter) in relation to treatment modalities and underlying liver function

Kun Hoon Song, M.D., Kwang Hyub Han, M.D., Young Myung Moon, M.D.,
Chae Yoon Chon, M.D., Won Choi, M.D., Kwan Sik Lee, M.D.,
In Suh Park, M.D., Byong Ro Kim, M.D.¹ and Jong Tae Lee, M.D.²

*Department of Internal Medicine, Surgery¹ and Diagnostic Radiology²,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims : To compare treatment outcome of hepatocellular carcinoma(HCC) under the size of 5 cm in relation to underlying liver function and treatment modalities, analysis of data from 145 patients was performed. **Methods :** In this study, the records of 145 patients with small HCC (<5 cm in diameter determined by hepatic angiography) were reviewed. Clinical parameters were analyzed and survival rate, recurrence rate were calculated. **Results :** There were 107(73.8%) men and 38 women. Mean age at diagnosis was 55.1(range : 25-83 year-old). HBsAg was detected in 97(66.9%) patients. Seventy two(50.0%) patients showed markedly elevated(>400 ng/mL) serum alpha-fetoprotein(AFP) level. Liver cirrhosis was associated in 109(75.2%) patients. Sixty five(44.8%) patients underwent surgery, 63(43.5%) underwent transarterial therapy(TAT), 8(5.5%) underwent other modalities of therapy and the remaining 9(6.2%) patients did not receive any specific treatment for HCC. In relation to the underlying liver function, 119(82.1%) patients belonged to the non-cirrhotic or Child-Pugh class A, 20(13.8%) to class B and 6(4.1%) to class C. The median follow-up duration was 21 months. When analyzed with respect to treatment modalities alone, median survival was 43 months for all patients, 60 months for surgery, 29 months for TAT, 20 months for other treatment and 18 months for patients who received no specific treatment. Without considering liver function, cumulative 3-year survival rate was 68.6% for surgery, 43.9% for TAT, 29.2% for other treatment

and 0% for no treatment. The survival rate for the patients who underwent surgery was significantly higher than for any other treatment modalities without considering the underlying liver function or in the non-cirrhotic/Child-Pugh class A($p<0.001$). In patients whose tumor size was equal to or less than 3 cm, there was no difference in survival rate in relation to the treatment modalities when not considering the underlying liver function of each patient($p>0.05$). But in patients classified as the non-cirrhotic/Child-Pugh class A, better survival was observed in the surgery group than the TAT group($p<0.05$). The only factor influencing survival was the pre-treatment serum AFP level($p<0.05$). The overall recurrence rate was 30.3%. For the entire patients, the factor significantly influencing the recurrence rate was the presence of underlying cirrhosis. When considering only the patients in the surgery group, the different types of surgical procedures significantly influenced the recurrence rate. **Conclusion :** Surgery is the treatment of choice for patients with HCC equal to or smaller than 5 cm. But for those patients whose tumor size is less than 3 cm, TAT may be a reasonable alternative to surgery when the liver function is not adequate for hepatic resection. Because overall recurrence rate exceeded 30% and median time of recurrence was only 9.5 months after definitive treatment, careful follow-up is required for all patients who undergo treatment for small HCC.

Key words : hepatocellular carcinoma, surgery, transarterial therapy, survival, recurrence

책임저자* : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

**본 논문의 요지는 1995년 대한내과학회 제47차 추계학술대회 석상에서 발표되었음.

서 론

초음파 및 혈청 알파胎아단백(Alfa-fetoprotein : 이하 'AFP')을 이용하여 간세포암(이하 '간암')을 조기에 진단하기 위한 노력이 진행되면서¹⁻³, 5 cm 이하 크기의 간암이 진단되는 비율이 점차 증가하고 있다. 아울러 이러한 작은 크기의 간암에서 여러 치료방법들의 치료성적을 상호비교하는 연구들이 발표되고 있다⁴⁻⁶. 현재 소간암의 정의는 진단방법의 발달에 따라 진단시 종양의 장경 5 cm에서 3 cm로, 최근에는 2 cm로 점차 하향되는 추세이다⁷⁻⁹. 일반적으로 간암은 장경이 1 cm 증가할 때마다 5년 생존율이 대략 10% 정도 감소한다고 알려져 있으며¹⁰, 장경이 커질수록 원발종괴로부터의 간내전이도 증가한다¹¹. 소간암은 수술을 시행했을 때 절제율이 높고 수술 후 사망률이 낮으며 후기 생존율도 우수하다고 알려져 있다^{10, 12}. 또한 경간동맥 색전술이나

종양내 에타놀 주입 만으로도 치료효과가 높으며, 특히 종양의 크기가 3 cm 이하인 경우에는 내과적 치료만으로도 완치가 가능하다는 보고가 있다¹³. 이러한 치료적 이점 때문에 조기에 효율적으로 소간암을 진단하려는 노력이 계속되고 있다. 국내에서도 1980년대 초반부터 소간암의 진단에 관한 보고가 나오기 시작한 이래¹⁴, 작은 크기의 간암을 진단하기 위한 노력이 경주되고 있으나^{15, 16}, 장경 5 cm 이하인 간암의 예후와 다양한 치료방법에 따른 치료성적을 비교한 연구는 드문 실정이다. 이에 저자 등은 간동맥 조영술을 시행하여 진단 당시 종양의 크기가 5 cm 이하로 판정된 간암 환자들을 대상으로 이들을 간기능에 따라 계층화하고 수술, 경간동맥 치료 등 치료방법에 따라 분류하여 임상적 특성, 생존율 및 재발율 등을 후향적으로 분석함으로써, 장경 5 cm 이하인 간암에서 간기능에 따른 최선의 치료방법이 무엇인지를 모색해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1986년 3월 1일부터 1994년 10월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원하여 간암으로 진단받은 환자들 중 간동맥 조영술을 시행하여 처음 진단 당시 종양의 장경이 5 cm 이하였던 환자들을 대상으로 하였다. 간암의 진단은 첫째, 수술이나 세침 흡인생검을 통해 간암이 병리조직학적으로 증명된 경우, 둘째, 방사선학적 검사상 간내에 종양이 관찰되면서 알파胎아단백(AFP)이 200 ng/mL 이상으로 상승된 경우로 하였다. 종양의 장경이 5 cm 이하인 환자의 선별은 수술 소견이나, 전산화 단층촬영, 간동맥 조영술 소견을 토대로 첫째, 단일종양으로서 장경이 5 cm 이하이거나, 둘째, 2개의 종양으로서 두 종양의 용적의 합이 장경 5 cm 이하의 단일종양의 용적과 같거나 그보다 작은 경우로 하였다. 종양의 총 수가 3개 이상인 경우는 크기에 관계없이 연구대상에서 제외하였다.

2. 방법

1) 대상환자의 계층화 및 분류

대상 환자들을 내원 당시의 간기능 검사 소견을 토대로 Child-Pugh 분류에 따라 계층화하였고, 치료방법에 따라 수술군, 경간동맥 치료군(transarterial therapy : TAT), 기타 치료군, 무치료군의 4군으로 분류하였다. 수술은 췌기절제술(wedge resection), 구역절제술(segmentectomy), 좌·우 엽절제술(left/right lobectomy)을 포함시켰으며, 개복시 이미 종양이 광범위하게 진행되어 근치적 절제가 불가능했던 경우는 후속으로 시행한 치료 방법에 따라 분류하였다. 경간동맥 치료는 간암 종괴의 공급혈관(feeding vessel)까지 도자를 진입시켜 종양의 혈관용적을 고려하여 3~15 ml의

lipiodol에 혼합한 iodine¹³¹ 5~50 mCi나 doxorubicin 10~50 mg, cis-platinum(DDP) 120~150 mg을 automatic syringe로 주입하였고, 색전술은 환자의 간기능이나 혈관의 상태, 해부학적 소견에 따라 그 시행여부를 결정한 후 Ivalon이나 Gel-foam으로 색전하였다. 기타 치료군은 경피적 에타놀 주입(percutaneous ethanol injection), 국소 방사선 조사, 온열치료(hyperthermia), 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin-C 등을 사용한 전신 항암화학요법 등을 시행받은 환자들을 포함하였다. 무치료군은 상기 치료를 거부하거나 전신 수행상태의 불량으로 인해 고식적 치료만을 시행받은 환자군이다.

2) 환자군의 임상적 특성 조사, 생존율 및 재발율의 산출

대상 환자들의 입원시 의무기록과 외래 진료기록을 토대로 임상적 특성을 파악하였으며, 추적기간은 최초의 치료를 받은 날로부터 조사 당일까지로 산정하였고, 사망례는 사망일까지, 중도 탈락례는 최종수진일까지로 계산하여 생존여부를 조사하였다. 외래 추적이 계속되고 있지 않은 환자들은 전화 또는 주소지로의 우편조회를 통하여 생존 여부를 확인하여 생존율을 산출하였다. 재발의 판정은 수술례의 경우, 방사선학적으로 종괴가 다시 출현한 경우로 진단하였고, 경간동맥 치료군의 경우는 치료 후 시행한 전산화 단층촬영상 치료부위 이외의 부위에 새로운 종양이 출현하거나, 이미 치료한 종양의 크기가 커지거나 종양 내부 또는 주변에 viable tumor가 새로이 관찰되는 경우를 재발로 정의하였다. 임상적 특성에 대한 통계학적 검정은 카이 제곱(χ^2) 검정, Student's T test, One-way ANOVA를 사용하였고, 누적생존율과 중앙생존기간의 산출은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며, 생존율의 비교는 로그 순위 검정을 사용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 이상의 모든 통

계적 분석은 Windows-SPSS release 6.1을 사용하여 수행하였다.

결 과

1. 환자군의 임상적 특성

연구기간 동안 본원에서 간암으로 진단받은 총 2464명 중 간동맥 조영술을 시행한 예는 822예였고 이중 장경 5 cm 이하로 판정된 환자는 145예(17.6%)였다. 남자 107예(73.8%), 여자 38예(26.2%)로 남녀비는 2.8 : 1이었다. 진단시 평균연령은 55.1세(범위 : 25~83세)였다. 간암의 확진방법은 병리조직학적 방법에 의했던 경우가 100예(69.0%), 방사선학적인 소견과 혈청 AFP치의 상승으로 진단했던 경우가 45예였다. 진단시 종양의 장경은 3 cm 이하가 62예(42.8%), 3 cm~5 cm이 83예였으며, 장경의 평균은 3.54 ± 1.01 cm이었고, 치료군별로는 경간동맥 치료군(평균장경 : 3.71 cm)이 수술군(평균장경 : 3.32 cm)에 비해 종양의 장경이 의미있게 커졌다($p<0.05$). 발견 동기로는 자각 증상 때문에 진단적 검사를 시행받던 중 간암이 발견된 경우가 81예(56.3%)로 가장 많았고, 고위험군 환자(HBsAg 양성자, 만성간염 환자, 간경변 환자)로서 정기적인 초음파 추적검사로 간 종괴를 발견한 경우가 30예(20.8%)였으며, 건강 검진 도중 우연히 간암을 진단받은 경우도 27예(18.8%)가 있었다. 혈청학적 소견을 보면 HBsAg 양성자가 97예(66.9%), HBeAg 양성자가 20예(13.8%)였다. 진단시 혈청 AFP치의 평균은 3227.9 ng/mL(범위 : 0~30300)였으며, 20 ng/mL 미만인 환자가 27.1%, 400 ng/mL 이상인 경우가 50%였고, 종양의 장경과 대비한 AFP치는(Table 1) 장경 3 cm 이상군에서는 AFP이 400 ng/mL 이상으로 상승된 경우가 48예(57.8%)를 차지한 반면, 3 cm 이하군에서는 24예(39.3%)에 불과하였다($p=0.069$). 간경변이 동반되었던 환자는 총 109예(75.2%)였

으며, 간기능에 따른 환자의 분포는 간경변 비동반군 및 Child-Pugh A군 119예(82.1%), B군 20예(13.8%), C군 6예(4.1%)로서 A군이 다수를 차지하였다. 치료방법별로는 수술군 65예(44.8%), 경간동맥 치료군 63예(43.5%), 기타 치료군 8예(5.5%), 무치료군 9예(6.2%)였다. 치료군별 간경변 동반여부와 Child-Pugh 분류상 환자의 분포를 보면(Table 2) 간경변 동반율은 각 치료군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 간경변 비동반군/Child-Pugh A군에 해당하는 환자의 비율이 수술군 92.3%, 경간동맥 치료군 81.0%인 데 반해

Table 1. Serum AFP level in relation to tumor size at diagnosis

AFP(ng/mL)	Total(%)	Diameter	3 cm < Diameter
		≤ 3 cm(%)	≤ 5 cm(%)
<20	39(27.1)	19(31.1)	20(24.1)
20 \leq , <400	33(22.9)	18(29.5)	15(18.1)
≥ 400	72(50.0)	24(39.3)	48(57.8)

$p=0.069$ (serum AFP level according to tumor size)

Table 2. Child-Pugh class and prevalence of cirrhosis according to the treatment modalities

Treatment modalities	No. of patients(%)	No. of patients	Child-Pugh grading		
		with cirrhosis(%)	A	B	C
Surgery	65(44.8)	47(72.3)	60(92.3)	4(6.2)	1(1.5)
Transarterial therapy	63(43.5)	46(73.0)	51(81.0)	10(15.9)	2(3.1)
Other treatment	8(5.5)	7(87.5)	5(62.5)	3(37.5)	0(0)
No treatment	9(6.2)	9(100)	3(33.3)	3(33.3)	3(33.3)*
Total	145(100)	109(75.2)	119(82.1)	20(13.8)	6(4.1)

* : $p<0.001$

'A' and 'B' denote non-cirrhotic/Child-Pugh class A and B

무치료군은 33.3%로 가장 낮았으며, 무치료군이 다른 세 치료군에 비해 Child-Pugh C군에 해당하는 환자의 수가 유의하게 많았다($p<0.001$). 치료군별 성별, 연령, 검사실 검사의 항목별 비교에서 수술군이 다른 세 치료군에 비해 유의하게 높은 알부민 수치를 나타냈으며, 경간동맥 치료군과 기타 치료군이 각각 무치료군에 비해 의미있게 높은 알부민 수치를 나타냈다(Table 3). 프로트롬빈 시간은 무치료군이 다른 세 치료군에 비해 각각 의미있게 연장되어 있는 소견을 보였다. 치료군간 간경변 합병증 과거력의 빈도를 보면(Table 4) 정맥류 출혈은 무치료군에서 다른 치료군에 비해 유의하게 빈도가 높았으며($p<0.001$), 기타 치료군과 무치료군에서 복수의 과거력을 가진 환자가 의미있게 많았다($p<0.001$).

2. 생존율의 비교

전체 환자의 생존곡선, 치료군별 생존곡선과 간

Table 3. Comparison of age, sex and laboratory data according to the treatment modalities

Treatment modalities	Sex (M/F)	Age	Albumin (g/dL)	T. bilirubin (mg/dL)	Prothrombin time(sec)
Surgery	51/14	51.0±8.9	4.18±0.57 ^c	1.16±1.13	14.43±1.86
Transarterial therapy	45/18	58.1±9.0 ^a	3.72±0.58 ^d	1.34±0.87	15.0±2.46
Other treatment	5/3	62.0±11.0 ^b	3.60±0.65 ^e	1.30±0.75	14.74±2.12
No treatment	6/3	52.0±8.8	2.94±0.75	1.97±1.15	16.67±4.20 ^f

Data shown as Mean±S.D.

Multiple comparison(by Student-Newman-Keuls test) after oneway ANOVA.

a, b : statistically significant vs. surgery group

c, f : statistically significant vs. all other three groups

d, e : statistically significant vs. no treatment group

경변 비동반군/Child-Pugh A군, B군에서의 치료군별 생존곡선을 분석한 결과(Fig. 1~Fig. 4) 전체 환자의 중앙 생존기간은 43개월이었으며, 치료군별 중앙 생존기간은 수술군 60 ± 7.15 개월, 경간동맥 치료군 29 ± 9.95 개월, 기타 치료군 20 ± 7.75 개월, 무치료군이 18 ± 4.8 개월이었다. 전체 환자 및 Child-Pugh 분류에 따른 간기능별, 치료군별 누적생존율을 비교하면(Table 5) 전체 환자군과 간경변 비동반군/Child-Pugh A군에서 수술군이 다른 세 치료군의 환자들에 비해 유의하게 높은 생존율을 나타냈다($p<0.001$). Child-Pugh B군에서는 치료방법에 따른 생존율의 의미있는 차이가 없었다. 종양의 크기에 따른 생존율을 비교했을 때, 종양의 장경이 3 cm 이하인 환자에서는 수술군과 경간동맥 치료군의 중앙 생존기간은 각각 47개월, 35개월, 3년 누적생존율은 58.6%, 48.3%로서 양 군간에 생존율의 유의한 차이는 없었으나($p=0.1454$), 간경변 비동반군/Child-Pugh A군에서는 양 군의 중앙 생존기간이 각각 60개월, 35개월, 3년 누적생존율은 66.2%, 44.0%로 수술군의 생존율이 의미있게 높았다($p<0.05$). 장경이 3~5 cm인 환자에서는 수술군의 3년 누적생존율이 80.1%, 경간동맥 치료군은 42.1%였으며($p<0.001$), 간경변

Table 4. Incidence of complications of cirrhosis before treatment according to the treatment modalities

Treatment modalities	Variceal bleeding(%)	Ascites(%)	Hepatic encephalopathy(%)
Surgery	2(3.1)	0(0)	0(0)
Transarterial therapy	3(4.8)	7(11.1)	0(0)
Other treatment	1(1.5)	3(37.5)*	0(0)
No treatment	7(77.8)*	5(55.6)*	0(0)
Total	13(9.0)	15(10.3)	0(0)

* : $p<0.001$

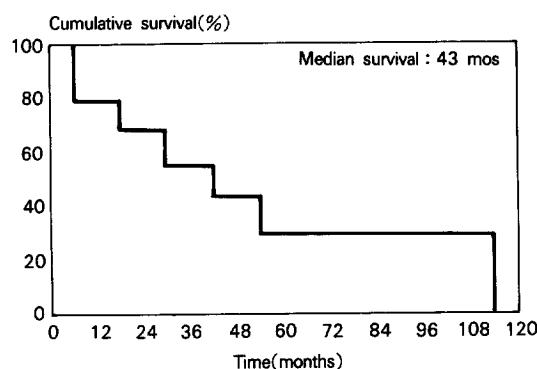


Fig. 1. Overall survival

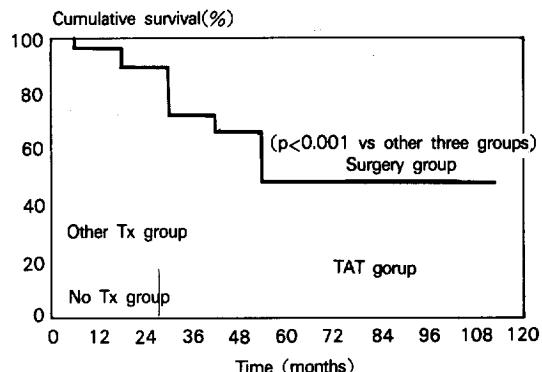


Fig. 3. Survival according to treatment modalities
(Non-cirrhotic/Child-Pugh A)

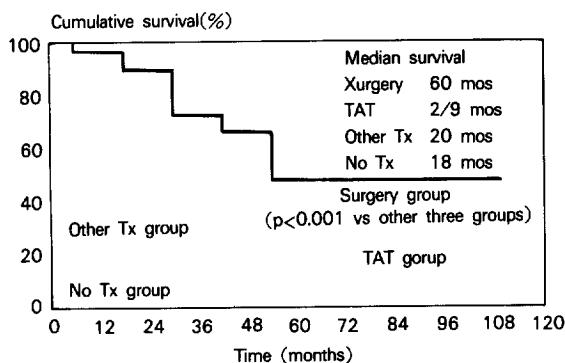


Fig. 2. Survival according to treatment modalities

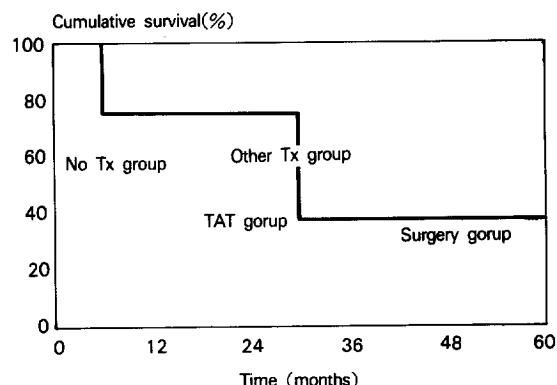


Fig. 4. Survival according to treatment modalities
(Child-Pugh B)

Table 5. Cumulative survival according to the treatment modalities and underlying liver function

	Total (%)	Surgery			Transarterial therapy			Other treatment			No treatment		
		Total	A	B	Total	A	B	Total	A	B	Total	A	B
1YSR	78.6	91.6	94.4	75.0	65.4	64.2	66.7	58.3	50.0	66.7	71.1	100	50.0
2YSR	67.9	87.2	89.5	75.0	53.2	53.4	44.4	29.2	25.0	66.7	0	0	0
3YSR	54.5	68.6	72.3	37.5	43.9	43.2	44.4	29.2	25.0	0	0	0	0
4YSR	42.8	63.4	66.3	25.6	24.7	0	0	0	0	0	0	0	0
5YSR	29.0	45.6	47.7	12.8	12.3	0	0	0	0	0	0	0	0

YSR : year survival rate

'A' and 'B' denote non-cirrhotic/Child-Pugh class A and B

비동반군/Child-Pugh A군에서 수술군의 3년 누적생존율이 78.9%, 경간동맥 치료군은 44.0%로 ($p<0.001$) 두 경우 모두 수술군이 경간동맥 치료군에 비해 생존율이 유의하게 높았다. 전체 환자군과 수술군, 경간동맥 치료군에서 생존율에 영향을 미치는 인자들 중(Table 6) 전체 환자군에서 진단시 혈청 AFP치가 200 ng/mL 미만이었던 환자들이 200 ng/mL 이상이었던 환자들에 비해 의미있게 생존율이 높았으나($p<0.05$), 3 cm를 기준한 종양의 크기, 간경변 동반 여부 등은 생존율에 영향을 미치지 못했으며, 수술군, 경간동맥 치료군 양 군에서 각각 비교했을 때, 종양의 크기, 진단시 혈청 AFP치, 간경변 동반여부, 치료술식, 치료 횟수 등은 생존율에 영향을 미치지 못했다.

Table 6. Factors influencing patients' survival

Factors	p (log-rank)
All patients	
Diameter \leq 3cm vs. 3cm $<$ Diameter \leq 5cm	0.8804
AFP < 200 ng/mL vs. AFP \geq 200 ng/mL	0.0344*
Concomitant cirrhosis	0.9991
Surgery group	
Diameter \leq 3cm vs. 3cm $<$ Diameter \leq 5cm	0.1412
AFP < 200 ng/mL vs. AFP \geq 200 ng/mL	0.9605
Wedge resection vs. Segmentectomy, Lobectomy	0.2467
Concomitant cirrhosis	0.2288
Transarterial therapy	
Diameter \leq 3cm vs. 3cm $<$ Diameter \leq 5cm	0.5540
AFP < 200 ng/mL vs. AFP \geq 200 ng/mL	0.5308
Administered drugs(anticancer drugs vs. $I^{[31]}$)	0.7017
Concomitant cirrhosis	0.2290
Single vs. Multiple session	0.2828

3. 재발예의 분석

평균 추적기간 21개월(범위 : 1~115)동안 44예

가 재발하여 총 재발율은 30.3%였다. 치료 개시 시점에서부터 재발까지의 중앙기간은 9.5개월이었으며, 치료군 별로 치료개시에서 재발까지의 중앙기간은 수술군 12개월, 경간동맥 치료군 7.5개월로 수술군에서 더 길었다. 전체 재발예 중 65.9%인 29예가 치료 후 1년 이내에 재발하였다. 수술군에서 65예 중 24예가 재발하여 재발율은 36.9%였으며, 경간동맥 치료군은 63예 중 20예(31.8%)가 재발하였다. 수술군, 경간동맥 치료군 양 군간에 재발율은 유의한 차이가 없었으며, 전체 환자의 누적재발율은 1년 20.0%, 3년 26.9%, 5년 27.6%였다(Fig. 5). 재발군, 비재발군 간에 생존율에는 의미있는 차이가 없었다. 재발의 유형을 보면(Table 7) 수술군에서는 절제 부위에서 재발한 국소 재발(local recurrence)보다 간내 다른 구역에서 재발한 간내 재발(intrahepatic recurrence)이 많았으나, 경간동맥 치료군에서는 치료 부위에서 재발한 국소 재발이 많았다. 그러나 치료

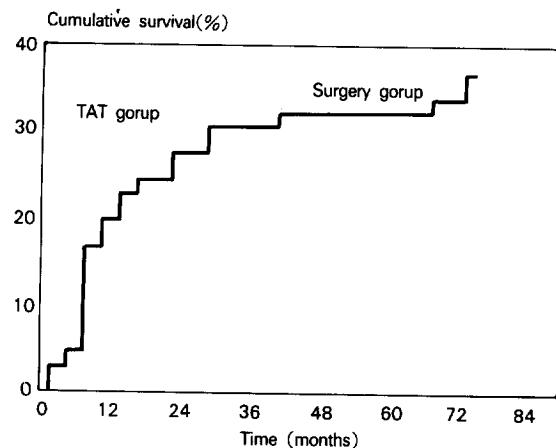


Fig. 5. Cumulative recurrence rate

Table 7. Types of recurrence

Treatment modalities	Local recurrence	Intrahepatic recurrence	Extrahepatic recurrence
Surgery(24)	7(29.2%)	16(66.7%)	1(4.1%)
Transarterial therapy(20)	11(55.0%)	7(35.0%)	2(10.0%)

군별 재발 유형에는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 재발에 영향을 주는 인자들을 검토한 결과(Table 8) 간경변을 동반한 환자들이 동반하지 않은 환자들에 비해 의미있게 재발이 많았으며($p<0.05$), 수술군에만 국한하면 쇄기절 제술을 받은 군이 구역절제술 이상의 절제를 시행 받은 환자들에 비해 재발율이 유의하게 높았다($p<0.05$). 사망예의 사인은 모든 치료군에서 간암의 진행자체에 의한 사망(cancer death)과 간기능 악화에 따른 간부전이 주된 사망원인이었다. 그러나 치료군에 따른 사망원인의 분포는 유의한 차이가 없었다(Table 9).

고 찰

본 연구에서 대상 환자의 남녀비는 2.8:1이었으며, 이는 다른 보고들^{4, 5}의 4.5–5.1:1에 비교할 때 우리나라가 B형 간염 만연지역임에 비추어 남자가 차지하는 비율이 다소 낮았다. 진단시 평균 연령(55.1세)은 다른 연구자들^{4, 5}의 보고와 유사하였다.

진단 당시 간동맥 조영술을 시행한 장경 5 cm 이하의 간암 환자 중 장경 3 cm 이하가 42.8%, 3–5 cm이 57.2%로서 3 cm를 기준한 환자의 분포는 다른 연구자^{4, 17}의 보고와 유사하였으나

치료군 별로 보면 경간동맥 치료군이 수술군에 비해 진단시 종양의 장경이 유의하게 커다($p=0.031$). 발견동기로는 자각증상이 있어 검사과정에서 간암이 발견된 경우가 고위험군으로 정기적인 추적검사 중 진단된 경우의 2.5배에 달해 아직도 간암의 조기 진단을 위한 적극적인 선별검사(screening test)가 요구됨을 알 수 있었다.

혈청학적 소견으로는 HBsAg 양성자가 66.9%를 차지하였으며, 이는 대만(85.7%)¹⁷보다는 낮았으나 홍콩(64.1%)¹⁸, 중국(65.4%)¹⁰, 본 교실에서 과거 간암 환자들을 대상으로 조사한 65.6%¹⁹와 유사하였으며, 일본의 11.8–25.0%^{4, 5, 20}에 비해서는 크게 높았다. 이러한 양상은 전체 간암 환자에서 HBsAg 양성을의 보고와 일치하며 종양의 크기에 관계없이 B형 간염과 관련된 간암의 비율은 일정함을 알 수 있었다. 진단시 혈청 AFP치는 20 ng/mL 미만인 환자가 27.1%, 400 ng/mL 이상인 환자가 50.0%를 차지하였는데, 이는 5 cm 이하의 간암에서 혈청 AFP이 400 ng/mL 이상의 명백한 증가를 보이는 경우가 37.9%였다는 보고¹⁸, 4.5 cm 미만의 간암에서 320 ng/mL 이상의 상승을 보인 경우가 8.7%에 불과했다는 보고¹³등을 고려할 때, 5 cm 이하 크기의 간암 진단에 있어서 혈청 AFP치의 상승이 없는 경우에도 간암의 가능성을 배제할 수 없음을 시사한다. 따라서 간암의 조기

Table 8. Factors influencing recurrence

Factors	P
Diameter < 3cm vs. 3cm < Diameter < 5cm	0.5078
Concomitant cirrhosis	0.0338*
AFP level of Recurrence vs. non-recurrence groups	0.7040
Wedge resection vs. Segmentectomy	0.0440*
Lobectomy in Surgery groups	

Table 9. Causes of death according to the treatment modalities

Treatment modalities	Cancer death	Hepatic failure	Variceal bleeding	Hemoperitoneum (Hepatoma rupture)	Unrelated causes
Surgery(16)	7(43.8%)	4(25.0%)	1(6.3%)	1(6.3%)	3(18.7%)
Transarterial therapy(27)	10(37.0%)	10(37.0%)	3(11.1%)	1(3.7%)	3(11.1%)
Other treatment(5)	2(40.0%)	2(40.0%)		1(20.0%)	
No treatment(4)	2(50.0%)	1(25.0%)		1(25.0%)	

진단을 위한 혈청 AFP치의 면밀한 추적관찰과 함께 정기적 복부 초음파 검사의 중요성을 재확인할 수 있었으며, 선별 검사에 있어 보다 높은 민감도를 가진 영상 진단방법의 적용과 혈청 검사방법의 개발이 요구된다. 한편 종양의 장경과 AFP치의 상승 정도를 비교하였을 때, 장경 3 cm 이하 군에서 AFP이 400 ng/mL 이상의 상승을 보인 경우가 39.3%였던 반면, 3~5 cm 군에서는 400 ng/mL 이상으로 상승한 경우가 57.8%를 차지하여 장경 3 cm 이상으로 종양이 성장할 경우 AFP치의 급격한 상승이 관찰된다는 외국의 보고²¹를 확인할 수 있었다. 간경변 동반예의 비율(75.2%)은 외국 연구자가 보고한 65.1%⁴, 75.0%¹⁷, 국내에서 보고된 간암의 간경변 동반율 66.3~83.3%^{19, 22, 23}등과 비슷하였다. 그러나 Child-Pugh 분류상 간경변 비동반군/A군이 다수를 차지하였는데, 이는 본 연구에서 종양의 장경이 5 cm 이하인 환자들 중 간동맥 조영술을 시행한 환자들 만을 선별한 데 따른 이차적인 영향이라 판단된다. 치료군 간에 간경변 동반례가 차지하는 비율은 유의한 차이가 없었다.

평균 추적기간 21개월 동안 전체 환자의 중앙 생존기간은 43개월이었으며, 치료군별 중앙 생존 기간은 수술군, 경간동맥 치료군, 기타 치료군, 무치료군의 순이었다. 수술을 시행받은 환자들의 1, 3, 5년 누적생존율은 각각 91.6%, 68.6%, 45.6%로 다른 연구자가 보고한 1, 3년 누적생존율 75.5%, 46.2%⁵, 3년 생존율 53.0%¹¹보다 월등히 높았으며, Chen 등¹⁷이 보고한 5년 생존율 42.5%와 유사하였다. 그러나 Ohnishi 등⁶의 경우는 수술군 중 Child-Pugh A군에 해당하는 환자가 71%에 불과했던 반면, 본 연구에서는 수술군 환자의 92.3%가 간경변 비동반군/A군이었으므로 이러한 환자 분포의 차이로 말미암아 생존율의 차이가 생겼을 것으로 생각된다. 경간동맥 치료군 전체의 1, 3, 5년 누적생존율은 Ohnishi 등⁶의 성적과 유사하였으며, 본 교실에서 종양의 크기에 관계없이 Iodine¹³¹과

색전술로 치료하였던 환자군의 1년 생존율 44.2%²⁴보다 월등히 높은 생존율을 나타냈다. 그러나 이는 4 cm 이하 크기의 간암 환자들을 대상으로 간동맥의 아구역(subsegment)분지까지 도자를 접근시켜 경간동맥 화학색전술을 시행했던 연구자들이 보고한 생존율²⁰보다는 다소 낮은 성적이다. 간기능을 고려하지 않은 전체 환자군과 간경변 비동반군/Child-Pugh A군에서 치료방법별로 생존율을 비교했을 때, 수술군이 다른 세 치료군에 비해 유의하게 높은 생존율을 나타냈다. 이는 Child-Pugh A군에서 수술군이 경간동맥 치료군보다 우수한 생존을 나타냈다는 보고⁵를 추인할 수 있는 결과이다. 즉 진단 당시 간기능이 양호하며 장경 5 cm 이하인 간암에서는 수술이 최선의 치료가 될 수 있음을 알 수 있다. 종양의 크기에 따라 환자들을 다시 계층화하여 생존율을 비교했을 때 장경 3 cm 이하군에서는 간기능을 고려하지 않은 경우 수술군, 경간동맥 치료군 양 군간에 생존율의 의미있는 차이는 없었다($p=0.1454$). 그러나 간경변 비동반군/Child-Pugh A군만을 국한해서 보았을 때 수술군이 경간동맥 치료군에 비해 생존율이 유의하게 높았다. 3~5 cm 군에서는 간기능 여하에 관계없이 수술군의 생존율이 경간동맥 치료군보다 높았다. 따라서 3 cm 이하의 소간암에서는 전반적으로 경간동맥 치료가 수술에 필적하는 치료효과를 나타내며 간암의 크기가 3 cm 이하로 작으면서 간기능이 Child-Pugh B, C군에 해당하는 경우 수술보다는 비수술적 방법인 경간동맥 치료를 우선적으로 선택할 수 있다.

간암에서 수술 후 생존율에 영향을 미치는 인자로는 술전의 낮은 혈청 AFP치^{10, 11, 17}, 근처적 절제의 여부, 문맥 침윤의 부재(不在), 단일 종양¹⁷, 작은 장경의 종양(대개 4~5 cm 이하)^{10, 11, 17}, 양호한 술전 간기능, 피막의 존재²²등이며, 생존율과 무관한 인자로는 3 cm를 기준한 종양의 장경^{17, 18}, 간경변 동반 여부^{10, 17}, 수술 슬식의 차이(축소 절제 대 표준 구역절제)^{10, 18, 25}, 피막 침윤 여부, 간암

세포의 분화도, B형 간염 표면 항원의 유무¹⁰ 등이 거론되고 있다. 본 연구에서는 전체 환자군에서는 치료 전 AFP치가 200 ng/mL 미만이었던 환자군이 200 ng/mL 이상이었던 환자군에 비해 의미있게 생존율이 높은 것으로 나타났다.

치료 후 총 재발율은 30.3%였으며, 치료개시로부터 재발까지의 중앙기간은 9.5개월이었다. 치료군별 치료-재발까지의 중앙기간은 수술군이 경간동맥 치료군보다 더 길었다. 수술군의 재발율 36.9%는 다른 연구자들이 보고한 28%¹⁰, 32.1%¹⁷와 유사하였고, Lai 등¹⁸(58.3%)보다는 낮은 양상을 보였다. 경간동맥 치료군의 2년 누적재발율은 30.2%로서 Matsui 등²⁰의 보고와 유사하였다. 수술을 시행받은 환자에서 재발의 유형을 보면 총 재발의 25% 가량이 절제연에서 재발하는 국소재발, 나머지 75%가 잔여 간에서 재발하는 간내재발로 보고되고 있는데²⁶, 본 연구에서도 절제연에서의 국소재발이 29.2%, 잔여간의 간내 재발이 66.7%로서 잔여간에서의 재발이 다수를 차지하였다. 이는 간 종괴에 대한 근치적 절제가 이루어진 경우에도 술전 발견되지는 않으나 이미 문맥 등을 통해 간내 다른 부위로 전이되었던 간암 세포의 성장, 술중 조작에 의해 파급된 암세포의 성장, 그리고 간내 다발성 간암 발생기전 등에 의해 재발이 일어나는 것으로 추측된다. 경간동맥 치료술의 경우 치료 부위의 국소재발이 간내 재발에 비해 1.6배 정도로 많았다. 이는 경간동맥 치료만으로는 종양의 완전한 피사를 유도하지 못하는 경우가 있기 때문이라 생각된다. 재발의 시기에 있어서 수술 후 재발은 대부분 그 시기가 술후 1년 이내라는 외국의 보고^{17,26,27}와 마찬가지로 본 연구에서도 전체 재발례의 65.9%가 치료 후 1년 내에 재발하였다. 재발에 영향을 주는 인자로는 종괴에 의한 문맥 색전의 유무¹⁷, 술전 AFP치²⁶, 종괴의 장경²⁷등이 제시되고 있으며, 무관한 인자로는 수술 술식의 차이^{18,26,28}, 간경변 동반 여부²⁶등을 들 수 있다. 본 연구에서는 이와는 달리 전체 환자 중 간경변 동반군에서 재발이 의미있게

많았으며, 이는 간암의 발생기전 중 동시 다중성 간암 발생과 관련이 있는 것으로 생각된다. 수술군에서는 구역 절제술 이상의 표준적인 절제를 받은 환자들에 비해 뼈기 절제술을 받은 환자에서 많은 재발이 관찰되어, 간기능과 더불어 치료 후 생존율 저하의 주원인인 재발²⁹까지 고려할 때, 5 cm 이하의 간암에서 국소 재발을 줄일 수 있는 수술 술식의 개선이 요구된다.

간암에 의한 사망은 크게 종양의 성장에 따른 cancer death와 간기능 저하에 따른 간부전이 주요한 원인이며, 이는 대상 환자의 간기능에 따라 그 양상을 달리하게 된다. 본 연구에서는 비교적 간기능이 양호한 간경변 비동반군/Child-Pugh A 군의 환자가 다수를 차지하였으므로, 간부전보다는 종양 자체의 진행에 따른 cancer death가 다른 연구⁵에 비해 많은 수를 차지하였다.

요약

목적 : 간암의 조기발견을 위한 screening검사가 적극적으로 시행되면서 과거에는 진단하기 힘들었던 장경 5 cm 이하의 간암이 진단되는 비율이 점차 증가하고 있다. 저자 등은 장경 5 cm 이하의 간암환자에서 간기능 및 치료방법에 따른 생존율의 비교를 통해 효과적인 치료방법이 무엇인지를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법 :** 1986년 3월부터 1994년 10월까지 연세의대 세브란스병원에 내원하여 간암으로 진단받은 환자를 중, 간동맥 조영술을 시행하여 진단 당시 종양의 장경이 5 cm 이하로 판정된 환자 145명을 대상으로, 이들을 입원 당시 간기능, 치료방법에 따라 분류하고, 생존율, 재발율 등을 분석하였다. **결과 :** 대상은 남자 107예(73.8%), 여자 38예였으며, 진단시 평균연령은 55.1세(25~83세)였다. 진단시 종양의 장경은 3 cm 이하가 62예(42.8%), 3~5 cm이 83예였다. HBsAg 양성자는 97예(66.9%)였다. 진단시 알파 태아단백(AFP)이 400 ng/mL 이상으로 상승되어

있던 환자는 72예(50.0%)였으며, 간경변이 동반되었던 환자는 109예(75.2%)였다. 치료방법은 수술군 65예(44.8%), 경간동맥 치료군 63예(43.5%), 기타 치료군 8예(5.5%), 무치료군 9예(6.2%)였다. 간기능별로는 간경변이 동반되어 있지 않거나 Child-Pugh A군인 환자가 119예(82.1%), B군 20 예(13.8%), C군 6예(4.1%)였다. 평균 추적기간은 21개월(1~115)이었으며, 전체 환자의 중앙 생존 기간은 43개월, 치료군별 중앙 생존기간은 수술군 60개월, 경간동맥 치료군 29개월, 기타 치료군 20 개월, 무치료군 18개월이었다. 간기능에 관계없이 전체 환자의 치료군별 1년, 3년, 5년 누적생존율은 수술군 91.6%, 68.6%, 45.6%, 경간동맥 치료군 65.4 %, 43.9%, 12.8%, 기타 치료군 58.3%, 29.2%, 0%, 무치료군 71.1%, 0%였다. 전체 환자군과 간경변 비동반군/Child-Pugh A군에서 수술군이 다른 세 치료군에 비해 유의하게 높은 생존율을 나타냈다 ($p<0.001$). 종양의 장경이 3 cm 이하인 환자에서 간기능을 고려하지 않은 경우 수술군과 경간동맥 치료군, 양 군간에 생존율의 유의한 차이는 없었으나($p=0.1454$), 간경변 비동반군/Child-Pugh A 군에서는 수술군의 생존율이 의미있게 높았다($p<0.05$). 생존율에 영향을 주는 인자로는 전체 환자 군에서는 치료 전 AFP치가 200 ng/mL 미만이었던 환자들이 200 ng/mL 이상이었던 환자들에 비해 통계적으로 유의하게 생존율이 높았다($p<0.05$). 치료 후 총 재발율은 30.3%였으며, 치료-재발까지의 중앙기간은 9.5개월이었다. 치료군 간에 재발율의 차이는 없었다. 재발에 영향을 주는 인자로는 간경변 동반 여부($p<0.05$), 수술군에서 쇄기절제술(wedge resection)을 받은 경우 재발이 많았다($p<0.05$). 결론 : 간기능이 양호한 장경 5 cm 이하의 간암에서 근치적 수술이 가장 효과적인 치료법이나 3 cm 이하의 소간암에서 간기능이 Child-Pugh class B 이상일 경우, 경간동맥 치료군과 수술군 사이에 생존율의 차이가 없음을 알 수 있었다. 또한 치료 후 재발율이 30%를 상회하며,

대부분이 1년 이내에 재발하므로 치료 후 정기적인 추적관찰이 요망된다.

참 고 문 헌

- Okuda K, Kotoda K, Obata H, et al. Clinical observations during a relatively early stage of hepatocellular carcinoma, with special reference to serum α -fetoprotein levels. *Gastroenterology* 1975;69:226-234
- Kobayashi K, Sugimoto T, Makino H, et al. Screening methods for early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1985;5:1100-1105
- Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. A prospective study. *Cancer* 1985;56:660-666
- Watanabe A, Yamamoto H, Ito T, Nagashima H. Diagnosis, treatment and prognosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1986; 33:52-55
- Ohnishi K, Tanabe Y, Ryu M, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma smaller than 5cm in relation to treatment : study of 100 patients. *Hepatology* 1987;7:1285-1290
- Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma : a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22: 522-526.
- Liver cancer study group in Japan. Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan. Report 5. *Acta Hepatol Jpn* 1982;23:625-681
- Chen DS, Sheu JC, Sung JL, et al. Small hepatocellular carcinoma - a clinicopathological study in thirteen patients. *Gastroenterology* 1982;83:1109-1119

9. Shinagawa T, Ohto M, Kimura K, et al. Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real-time ultrasonography. A study in 51 patients. *Gastroenterology* 1984;86:495-502
10. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Surgery of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 144 cases. *Cancer* 1989;64:536-541
11. Kinami Y, Takashima S, Miyazaki I. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis. *World J Surg* 1986;10:294-301
12. Tang ZY, Yu YQ. Small hepatocellular carcinoma and its remote outcome. *Chin J Oncol* 1987;9:118-120
13. Livraghi T, Salmi A, Bolondi L, et al. Small hepatocellular carcinoma : percutaneous alcohol injection-results in 23 patients. *Radiology* 1988;168:313-317.
14. 김경희, 김용범, 강진경 등. 미소간암 2예. 대한의 학회지 1984;27:961-966
15. 임재훈, 고영태, 안치열, 민영일, 주홍재. 소간암의 초음파진단 : 전향적 시도. 대한방사선의학회지 1986;22:511-517
16. 김병호, 이정일, 장영운, 장 린, 민영일. 미소간암의 조기진단을 위한 임상적 경험보고. 대한내과학회지 1987;32:812-820
17. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB. Hepatic resection for 28 patients with small hepatocellular carcinoma. *Int Surg* 1992;77:72-76
18. Lai ECS, Ng IOL, You KT, et al. Hepatic resection for small hepatocellular carcinoma:the Queen Mary Hospital experience. *World J Surg* 1991;15: 654-659
19. 신현승, 한광협, 박상진 등. 원발성 간암환자의 간염 바이러스 감염양상 및 임상상. 대한내과학회지 1994;46:467-476
20. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma : treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993;188:79-83
21. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis : a study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289-298
22. 김수태, 노동영, 이홍주, 이상전. 원발성 간세포암 환자의 수술 후 생존에 영향을 미치는 예후 인자들-단변량 및 다변량 분석-대한소화기학회지 1990;22:876-882
23. 김동수, 김두일, 이상혁 등. 소간암에 대한 임상적 고찰. 대한내과학회지 1991;41:193-200
24. 한광협, 한승희, 전재윤 등. I-131-Lipiodol의 간동 맥주입과 간동맥 색전술에 의한 원발성 간암 치료 효과. 대한소화기학회지 1990;22:573-582
25. Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T, Furuta T, Sugimachi K, Inokuchi K. Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. *Ann Surg* 1984;199:51-56
26. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, Wang CS, Jan YY, Chen SC : Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1994;129:738-742
27. Nagao T, Inoue S, Yoshimi F, et al. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1990;211:28-33
28. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993;18: 1121-1126
29. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, et al. Clinical and radiologic assessment of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. *Cancer* 1989;64:1848-1852