

다발성 간세포암 환자에서 다발 부위 간절제 또는 고주파 치료를 병합한 간절제술 후 장기 성적

Long-term Outcomes after Multiple-site Resection or Combined Resection and Radiofrequency Ablation in Patients with Multiple Hepatocellular Carcinoma

Purpose: Hepatic resection is the standard treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). In some patients with multiple HCC, one-block resection is not feasible due to either the tumor location or the underlying liver function. In this study, we attempted to compare the outcomes of multiple - site resection or combined resection and radiofrequency ablation with those of one-block resection in patients with multiple HCC.

Methods: We retrospectively reviewed 507 patients who underwent surgical resection. Among 507 patients who received surgical treatment with potentially curative aim from January 1996 to August 2006 in Yonsei University Health System, 58 patients had a radiologically detected multiple HCC. Patients with multiple HCC were divided into: group A, patients treated with one-block resection (n=40) and group B, patients with multiple-site resection or combined resection and RFA (n=18).

Results: The 1-, 3- and 5-year overall survival rates for patients with single and multiple HCC were 90.2%, 76.2% and 66.7% and 82.7%, 61.4% and 37.9%, respectively ($p < 0.001$). In group B, 6 patients received multiple-site resection and 12 patients underwent combined resection and RFA. The clinicopathological variables were not significantly different between the two groups except the distribution of multiple tumors. The postoperative complication rates for group A and B were 32.5% and 33.3%, respectively. The 1-, 3- and 5-year disease-free survival rates for group A and B were 53.0%, 27.6% and 24.1% and 18.3%, 24.1% and 18.3%, respectively ($p=0.386$). The overall survival rates were also not significantly different between the two group (80.0%, 59.6%, and 36.9% for group A and 88.9%, 65.7% and 39.4% for group B, $p=0.528$). The multivariate analysis revealed that Edmondsons-Steiner grade (III-IV) and Indocyanine green retention rate at 15 minutes (ICG R15) $> 10\%$ were adverse prognostic factors for overall survival.

Conclusion: Active treatments including multiple-site resection and combined resection and RFA showed similar treatment outcomes compared with one-block resection in patients with multiple HCC.

Key Words : Multiple hepatocellular carcinoma, Multiple-site resection, Radiofrequency ablation, Prognosis

중심단어 : 다발성 간세포암, 다발 부위 절제, 고주파 치료, 예후

조민수¹, 최기홍^{1,3}, 김동현^{1,3}, 강창무^{1,3},
최진섭^{1,3}, 박영년^{2,3}, 이우정^{1,3}

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실,
²병리학교실, ³연세간암클리닉

Min Soo Cho, M.D.¹, Gi Hong
Choi, M.D.^{1,3}, Dong Hyun Kim,
M.D.^{1,3}, Chang Moo Kang, M.D.^{1,3},
Jin Sub Choi, M.D.^{1,3}, Young
Nyun Park, M.D.^{2,3}, Woo Jung
Lee, M.D.^{1,3}

Departments of ¹Surgery and
²Pathology, Yonsei University College
of Medicine, ³Yonsei Liver Cancer
Special Clinic, Yonsei University
Health System

책임저자

최진섭
서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실
우편번호 120-752
Tel: 02-2228-2122
Fax: 02-313-8289
E-mail: Choi5491@yuhs.ac

Received: 2009. 9. 14

Accepted: 2009. 12. 16

서 론

수술 술기 및 수술 전후 환자 관리의 발전으로 간세포암 절제 후 합병증과 사망률이 이전에 비해 크게 감소하면서,^{1,2}

조기 간세포암의 경우, 간 절제술을 시행한 환자의 5년 생존율은 40~70%로 보고되고 있다.^{3,5} 최근 진단을 위한 영상 검사의 발달과 간세포암의 고위험군 환자들에게 검진 사업이 널리 보급되면서 간세포암을 조기에 진단하고 치료하는 것이 가능해졌으나, 아직 다수의 환자들이 다발성 간세포암으로 진단

되고 있다.

다발성 간세포암은 단독 암에 비해 간 절제술 후 불량한 예후를 보이는 것으로 보고되고 있어,⁶⁻⁸ 일부 환자에서는 간 절제술보다 간이식이 우선적인 치료법으로 추천되어 왔다.^{9,10} 그러나 다발성 간세포암 환자에서 간이식은 Milan criteria (종양의 최대 크기가 3 cm 이하이면서 3개 이하의 간세포암)에 합당한 경우에만 시행 되고 있고 더욱이 이식장기의 부족 등으로 일부 환자에서만 그 혜택을 받을 수 있다. 따라서 다발성 간세포암의 치료를 위해 다양한 방법이 연구되어 왔다.¹¹⁻¹⁶ 간경변이 동반되지 않았거나 Child-Pugh 분류 A의 간경변 환자와 같이 간기능이 보존된 다발성 간세포암 환자에서는 종양의 완전한 제거를 위해서 간절제술이 먼저 고려될 수 있다.¹⁷ 최근 간 절제술을 시행한 다발성 간세포암 환자들의 생존율이 간동맥 색전술이나 고주파치료 같은 비수술적 치료를 받은 환자들보다 높다는 보고가 있었다.^{13,16} 이처럼 다발성 종양의 일괄 절제술(one-block resection)을 시행하면 종양의 완전한 제거를 기대할 수 있으나, 일부 환자들에서는 종양의 위치나 간기능 때문에 일괄 절제술이 불가능 할 수 있다. 이런 경우에는 다발 부위 절제술(multiple-site resection)이나 고주파 치료를 동반한 간 절제술로 근치적 치료를 시도할 수 있다.^{12,13,16}

본 기관에서도 다발성 간세포암 환자에서 근치적 목적으로 다발 주위 절제술 혹은 고주파 치료를 병합한 절제술을 시행하여 왔다. 본 연구에서는 상기 치료를 받은 환자들의 장기성적을 일괄 절제술을 받은 환자 군과 비교 분석 하였고, 추가적으로 다발성 간세포암의 수술 후 생존율에 영향을 미치는 예후인자에 대해 알아보고자 하였다.

방 법

1996년 1월부터 2006년 8월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 간 절제술을 시행 받은 507명의 간세포암 환자를 후향적으로 분석하였으며, 이 중 58명이 영상학적 검사에서 다발성 종양으로 진단되었다. 근치적 절제의 정의는 육안적으로 종양이 완전히 제거되었고 현미경적으로 절제연에 암세포의 침윤이 없는 경우로 하였다. 근치적 간 절제술은 컴퓨터 단층촬영술(CT)이나 자기 공명 영상(MRI) 등의 수술 전 영상 검사에서 간외전이 없고, 주 간문맥 및 하대정맥에 간세포암 색전이 없으며, 암세포의 침윤이 없는 충분한 절제연 확보가 가능한 경우에 시행되었다. 모든 환자들에서 간기능의 평

가를 위하여 생화학적 검사 및 Child-Pugh 분류를 수술 전에 시행하였다. 간절제의 대부분은 Child-Pugh 분류 A의 환자에서 시행하려고 하였고 절제의 범위는 Indocyanine green 15분 정체를 검사와 개복 시 간의 육안적 소견을 바탕으로 하였다. Indocyanine green 15분 정체를 검사가 10% 이내로 정상 범위이면 우간 절제술 이상의 절제가 가능하다고 판단하였다.¹⁸

다발성 간세포암으로 수술 받은 58명의 환자 중 일괄절제술을 받은 40명을 A 그룹, 다발 부위절제술 혹은 고주파 치료를 동반한 절제술을 받은 18명을 B 그룹으로 분류하였다. B 그룹 환자 중 6은 다발 부위 절제술을 시행 받았고 12명은 고주파치료를 병합한 절제술을 받았다. 종양이 양쪽 엽에 위치해 있어 일괄 절제가 불가능하거나 잔존 간기능 상 일괄 절제시 수술 후 간기능 부전이 예측될 경우 다발 부위 절제나 고주파 치료를 병합하였다. 다발성 종양이 간실질 표면에 있는 경우 췌기 절제술을 먼저 고려하였고 간실질 심부에 있는 경우 수술 중 초음파 유도하 고주파 치료를 시행하였다. 수술 후 합병증은 수술을 위해 입원한 기간에 약물 치료나 치료적 중재술이 필요했던 경우로 정의하였으며, 수술 후 사망은 수술을 위해 입원한 기간에 사망하였거나, 수술 후 30일 이내에 사망한 경우로 정의하였다.

모든 환자들은 수술 후 매 3개월 마다 외래를 방문하였고, 내원시마다 종양표지자(알파태아단백질, protein induced by vitamin K absence, or antagonism II (PIVKA II))검사와, 복부 영상 검사(초음파, CT, MRI)를 시행하였다. 다발성 간세포암의 수술 후 생존율에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위하여 환자와 관련된 인자로 나이, 성별, 혈청 B형 간염 표면 항원 상태, 수술전 혈청알부민 농도, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), indocyanine green 15분 정체를, 간경변 동반 여부가 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, 종양의 위치, 육안적 혈관 침윤여부, 현미경적 혈관 침윤 여부, 종양의 분화도 (Edmondson-Steiner 등급), 혈청 알파태아단백질 수치가 포함되었다. 다발성 종양의 위치를 다음과 같이 분류하였는데, 모든 종양이 일측 간엽에서만 관찰되면서, 가장 큰 종양의 주

변(around the main tumor), 혹은 인접 분절(adjacent segment)에 나머지 종양들이 위치하거나 다발성 종양이 양측 간엽에 위치해 있는 경우(bilobar distribution)로 구분하였다.

모든 연속 변수들은 Student t test를 통하여 분석하였으며, 범주형 변수들을 chi-square test나 Fisher's exact test를 통하여 비교하였다. Kaplan-Meier method를 사용하여 생존 곡선을 얻었으며, 각 군들 간의 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, USA)를 이용하였으며, p 값이 0.05 미만의 경우를 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 환자들의 임상병리학적 특성

다발성 간세포암으로 수술을 시행 받았던 58명의 환자의 임상병리 특성을 그룹별로 Table 1에 나타내었다. 다발성 종

양의 위치가 두 그룹 간에 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). A 그룹의 다발성 종양은 가장 큰 종양의 주변, 혹은 인접 분절에 나머지 종양들이 위치하였으나 B 그룹의 다발성 종양은 가장 큰 종양의 주변 분절에 위치하거나 좌, 우 간엽에 퍼져 있었다. 양측 간엽에 종양이 분포하는 경우는 B 그룹에서만 확인되었다. 통계적으로 유의하지는 않았으나, 수술 전 혈소판 수치가 10만 이하인 경우($p=0.187$)와 indocyanine green 15분 정체율이 14% 이상인 경우($p=0.119$)가 B 그룹에서 더 많았다. 그 밖에 종양의 개수나 크기, 수술 전 검사 수치 등을 포함한 다른 특성들은 두 그룹 간에 차이가 없었다.

2. 수술적 치료와 수술 후 단기 성적

수술 후 단기 성적과 수술적 치료에 대한 결과를 Table 2와 Table 3에 나타내었다. A 그룹에서 B 그룹보다 대량 간절제가 더 많이 시행되었으며($p=0.008$) 수술 전 후 수혈도 더 많이 시행되었다. 그러나 수술 후 합병증과 수술 후 사망은 두 그룹 간에 유의한 차이가 없었으며, 수술 후 사망은 A 그룹 1명의 환자에서 발생하였다. B 그룹의 환자들 중 7명은 대량 간절제, 11명은 소량 간절제를 시행 받았다. 고주파 병합 치료는

Table 1. Comparison of clinicopathologic characteristics in patients with multiple HCC between the two groups

Variable	Group A (n=40)	Group B (n=18)	p -value
Age (years, mean±SD)	52.9±10.4	53.7±7.9	0.674
Gender (M/F)	36/4	18/0	0.300
HBsAg*	30/34 (88.2%)	13/17 (76.5%)	0.321
ALT [†] (IU/L, mean±SD)	48.6±65.4	36.7±21.4	0.837
AST [‡] (IU/L, mean±SD)	48.0±47.5	36.8±14.5	0.618
Albumin <3.5 g/dL	8 (20.0%)	6 (33.3%)	0.327
Platlet <100,000/mm ³	3 (3.5%)	4 (22.2%)	0.187
ICG R15 [§] >14%	4 (10.0%)	5 (27.8%)	0.119
Number of tumor (radiologic)			1.000
Two	35 (87.5%)	16 (88.9%)	
≥three	5 (12.5%)	2 (11.1%)	
Multiple tumor location			<0.001
Around the main tumor	23	0	
Adjacent segment	17	11	
Bilobar distribution	0	7	
Main tumor size (cm)	5.1±3.2	5.3±2.7	0.711
Microscopiv vascular invasion	27 (67.5%)	10 (55.6%)	0.381
Cirrhosis	22 (55.0%)	11 (61.1%)	0.664
AFP level >400 IU/mL	9 (22.5%)	2 (11.1%)	0.474

*HBsAg=hepatitis B surface antigen; [†]ALT=alanine aminotransferase; [‡]AST=aspartate aminotransferase; [§] ICG R15=indocyanine green retention at 15 minutes; ^{||}AFP=alpha-fetoprotein

Table 2. Comparison of operative procedures and perioperative outcome in patients with multiple HCC between the two groups

Variable	Group A (n=40)	Group B (n=18)	p-value
Operative procedure			0.008
Minor resection	10 (25.0%)	11 (61.1%)	
Major resection	30 (75.0%)	7 (38.9%)	
Perioperative transfusion	24 (60.0%)	5 (27.8%)	0.023
Operative time (min)	314±111	293±56	0.684
Perioperative complications	13 (32.5%)	6 (33.3%)	0.950
Mortality	1 (2.5%)	0 (0%)	0.450

Table 3. Operative procedures in group B (multiple-site resection or combined resection radiofrequency ablation)

Type of resection	Number of patients
Multiple-site resection	6
Right hepatectomy+wedge resection (1.0 cm)	1
Left hepatectomy+wedge resection (2.0 cm)	1
Posterior sectionectomy +wedge resection (2.0 cm)	1
Bisegmentectomy+wedge resection (1.5 cm)	1
Segmentectomy+wedge resection (1.9 cm)	1
Wedge resection+wedge resection (1.8 cm)	1
Combined resection and RFA (No. of lesions)	12
Right hepatectomy+RFA* (1)	1
Right hepatectomy+RFA (2)	2
Right hepatectomy+RFA (3)	1
Left hepatectomy+RFA (1)	1
Left lateral sectionectomy+RFA (1)	1
Left lateral sectionectomy+RFA (2)	2
Bisegmentectomy+RFA (1)	1
Segmentectomy+RFA (1)	2
Wedge resection+RFA (1)	1

*RFA=radiofrequency ablation

12명의 환자에서 13개의 병변에 대해 시행되었고 고주파치료가 시행된 종양의 평균 크기는 1.9 cm이었다(범위, 0.8~4 cm). 다발성 병변에 대해 췌기 절제술을 동시에 시행한 6명의 환자에서 국소 재발은 없었다. 고주파치료를 병합한 환자에서는 다발성 종양의 크기가 3.5 cm과 4 cm이었던 2명의 환자에서 국소재발이 발생하였다.

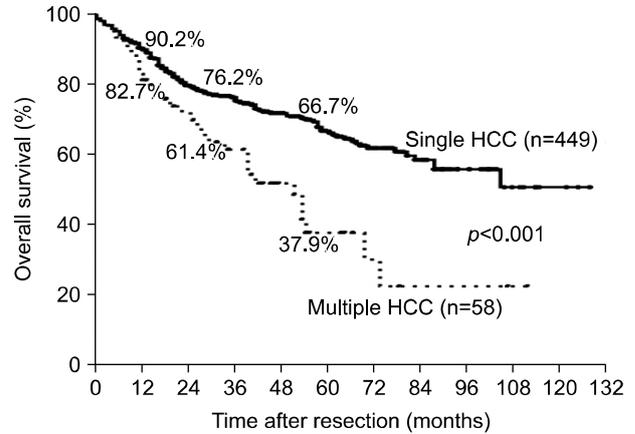


Fig. 1. Overall survival after resection in patients with single vs. multiple HCC.

3. 수술 후 장기 성적

단일 간세포암(449명)의 근치적 절제 후 1-, 3-, 5년 전체 생존율은 각각 90.2%, 76.2%, 66.7%였고, 다발성 간세포암(58명)의 1-, 3-, 5년 전체 생존율은 82.7%, 61.4%, 37.9%였다(Fig. 1). 58명의 다발성 간세포암 환자에서 수술 후 34.5개월의 중간 추적 기간(범위, 1~112개월) 동안 42명의 환자에서 재발이 발생하였다. 다발성 간세포암에서 A 그룹과 B 그룹의 5년 무병생존율은 각각 24.1%, 18.3%였으며 5년 전체 생존율은 각각 39.4%, 36.9%였다. 두 그룹 간 무병 생존율 및 전체 생존율에 통계학적 차이는 없었다(Fig. 2).

4. 수술 후 전체 생존율과 관련된 예후 인자 분석

다발성 간세포암 수술 후 전체 생존율에 관련된 환자 및 수술 관련 인자와 종양 관련 인자의 단변량 분석 과 다변량 분석 결과는 Table 4와 Table 5에 각각 요약되어 있다. 단변량 분석 결과 Indocyanine green 15분 정체율이 10%를 초과, 수술 전 영상 검사에서 종양의 개수가 3개 이상, 종양의 분화도가 나쁜 경우(Edmondson-Steiner 등급, grade III~IV)에 전체 생존율이 통계적으로 유의하게 낮았다. 단변량 분석에서 의미 있었던 인자들에 대해 다변량 분석을 시행한 결과 높은 Indocyanine green 15분 정체율과 종양의 분화도가 전체 생존율과 연관이 있었다.

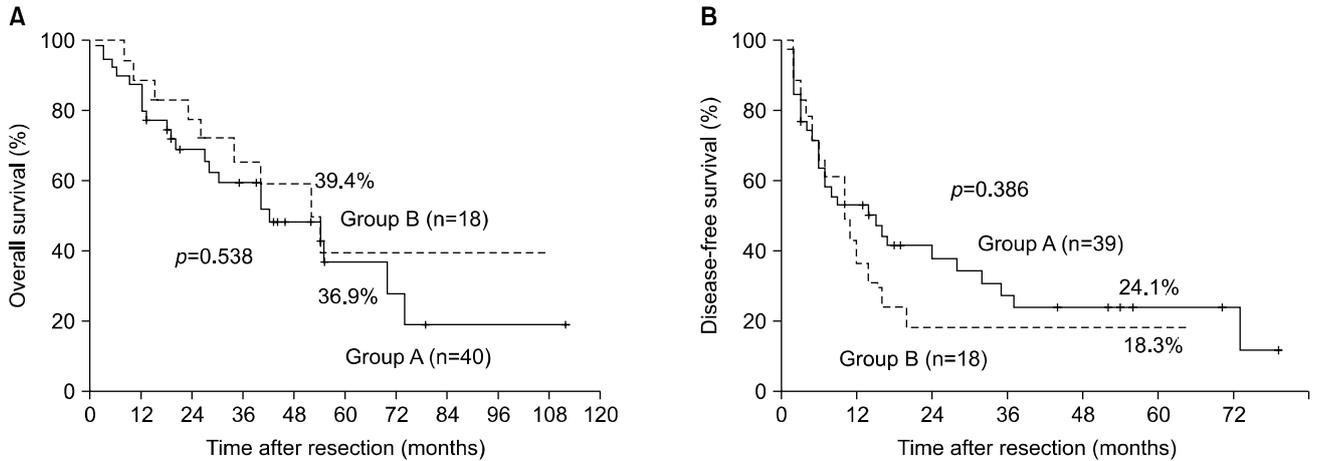


Fig. 2. Overall (A) and disease-free (B) survival between the two groups. Group A=one-block resection, Group B=multi-site resection or Combined resection and RFA.

고찰

다발성 간세포암의 치료에 있어서 수술적 치료와 비수술적 치료에 대한 정립된 기준은 없으나, 최근 수술적 치료를 받은 환자의 생존율이 비수술적 치료를 시행 받은 환자 보다 좋은 성적을 보고하고 있다.^{13,16} 본 연구에서 다발성 간세포암으로 수술한 환자들의 5년 전체 생존율은 37.9%로 이전 연구(29~36%)와 비슷한 결과를 보였다. 따라서 수술적 치료가 다발성 간세포암의 적합한 치료법이 될 수 있다고 하겠다. 그러나 간세포암의 간 절제술을 시행함에 있어서 수술 후 재발을 줄이기 위해서는 종양 주위의 보이지 않는 미세전이까지 제거하기 위해 적절한 절제연을 확보하여야 한다.^{19,20} 특히 다발성 간세포암이 간내 전이로 발생하였을 경우 모든 종양을 포함하는 해부학적 간절제술이 미세전이를 모두 제거할 수 있는 근치적 치료 방법일 것이다. 그러나 다발성 간세포암이 양측 간엽에 위치한 경우나, 간기능이 상대적으로 좋지 않은 경우에는 모든 종양을 포함하는 해부학적 일괄 절제술을 시행할 수가 없다. 이러한 경우 다발 부위 절제술을 시행하거나, 주 병소를 절제한 후 나머지 종양을 고주파 치료나 간동맥 색전술로 병행하는 방법이 있다.^{12,13,16}

본 연구에서 다발성 간세포암으로 수술적 치료를 받은 환자 중 일괄 절제술을 시행한 그룹과 다발 부위 절제술 혹은 고주파 치료를 동반한 절제술을 시행한 그룹으로 나누어 그 임상

병리적 특성을 비교한 결과, 종양의 위치가 유의하게 차이가 있었다. 다발 부위 절제술 등을 시행한 그룹에서는 수술 전 혈소판 수치가 낮고, indocyanine green 15분 정체율은 높은 경향을 보여, 종양이 양측 간엽에 위치한 경우와 간기능이 좋지 않았던 환자들에서 다발 부위 절제술 혹은 고주파 치료를 동반한 절제술이 시행되었음을 알 수 있다. 두 그룹간에 수술 후 합병증, 수술 후 사망에는 유의한 차이가 없었으며, 또한 무병 및 전체 생존율에 통계학적 차이를 보이지 않았다. 따라서 비교적 간기능이 좋지 않은 환자이거나, 종양의 위치에 일괄적 절제가 불가능한 경우 다발 부위 절제술이나 고주파 치료를 이용한 절제술이 효과적인 치료법이 될 수 있다고 하겠다. 하지만 본 연구는 후향적 연구이고 포함된 환자 수가 적기 때문에 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 진행되어야 하겠다.

고주파 치료의 결과는 종양의 크기와 연관되어 있어 3.0 cm 이상의 종양에 대해 고주파 치료를 시행 할 경우 무병생존율이 낮았던 것으로 보고하고 있다.²¹ 본 연구에서도 12명의 고주파 치료를 시행 받은 환자에서 3.5 cm, 4.0 cm 크기의 종양에 대해 치료받았던 2명의 환자에서 국소재발을 경험하였다. 따라서 다발성 간세포암에 대해 절제술을 동반한 고주파 치료를 고려할 경우 3 cm 이하의 병변에 대해 시행되어야 하겠다.

다발성 간세포암의 수술 후 생존율에 영향을 미치는 예후인자로는 종양의 크기, 종양표지자(알파태아 단백질 400 이상), 일괄 절제술의 여부, 주 병소의 조직학적 분화도,²² 간내전이

Table 4. Prognostic factors for overall survivals of 58 patients with multiple HCC by univariate analysis

Variable	No. of patients (n=58)	5-year overall survival (%)	p-value
ICG R15* (%)			0.004
≤10	39	49.4	
>10	19	16.4	
Serum albumin (g/dL)			0.522
≤3.5	14	34.1	
>3.5	44	38.3	
Perioperative transfusion			0.401
No	29	44.5	
Yes	29	31.9	
Cirrhosis			0.083
Absent	25	48.7	
Present	33	29.7	
Total tumor size			0.634
≤5 cm	20	40.5	
>5 cm	38	36.1	
Radiologic number of tumors			0.009
Two	51	42.5	
≥three	7	0	
Macroscopic vascular invasion			0.058
Absent	53	39.8	
Present	5	0	
Microscopic vascular invasion			0.218
Absent	21	38.4	
Present	37	34.0	
Edmondson-Steiner grade			0.024 [†]
I~II	34	48.1	
III~IV	22	26.0	
Unknown [†]	2	0	
Tumor location			0.143
Around the main tumor	23	40.0	
Beyond one segment	35	43.2	

*ICG R 15=indocyanine green retention at 15 minutes; [†]was not available due to the total tumor necrosis by preoperative transarterial chemoembolization; [‡]p-value was calculated at Edmondson-Steiner grade I-II vs. III-IV

로 발생한 경우,²³ 수술 전 간기능(알부민 농도, AST, ALT) 등이 보고된 바 있다.^{12,13,16} 본 연구에서는 indocyanine green 15분 정체율과 종양의 분화도가 통계적으로 유의한 예후 인자로 분석되었다. Indocyanine green 15분 정체율이 수술 후 생존율과 관련한 예후 인자로 분석되었다는 것은 다발성 간세포암의 절제 후 생존율이 종양의 재발뿐만 아니라 수술 당시 간 기능 상태에 의해 영향을 받는다는 것을 의미한다. 따라서 다발성 간세포암 환자에서 잔존 간 기능에 따라 간절제의 범위나 치료 방법이 결정되어야 하겠다.

다발성 간세포암은 주 병소의 간내 전이로 인해 발생하거나 다중심성으로 동시에 발생한다. 대한 원발성 간암 규약집에 의하면 다발성 간세포암의 경우 종양의 위치와 조직학적 분화도를 비교하여 다중심성으로 발생한 것인지 간내 전이로 발생한 암인지 구분할 수 있게 하였고 조직학적 분화도가 좋은 경우 간내 전이를 하지 않는 것으로 판단 한다.²⁴ 기존 연구에서 간내 전이로 발생한 암의 경우 다 중심성으로 발생한 암보다 절제 후 불량한 예후를 보였다.²³ Poon 등의 연구²⁵에서도 근치적 절제 후 재발한 암에 대해 제 절제가 시행되어 일차 암과 조직학적 분화도를 비교 했을 때 1년 이내의 불량한 예후를 보이는 초기 재발암 중 89%가 간내 전이암으로 분류 되었고, 1년 이후 후기 재발암은 모두 다중심성으로 기원된 것으로 분석되었다. 본 연구에서는 고주파 치료가 시행된 환자에서 조직학적 검사를 시행하지 않았기 때문에 다발성암의 기원이 간내 전이 인지 다중심성인지 분석 할 수 없었다. 그렇지만 주 병소의 조직학적 분화도가 독립적인 예후 인자로 분석되었고 종양의 개수가 3개 이상의 경우가 경계상의 통계학적 의미를 보였다. 종양의 조직학적 분화도가 나쁠 경우 간내 전이 가능성이 높아지고 종양의 개수가 많을 수록 간내 전이로 발생했을 가능성이 높기 때문에 본 연구에서도 다발성암이 기원이 중요한 예후 인자라는 것을 시사한다. 즉 다중심성으로 발생한 다발성암에 대해서 보다 적극적인 수술적 치료나 고주파 등의 병합 치료가 시행 될 경우 좋은 결과를 기대할 수 있다는

Table 5. Independent prognostic factors for overall survivals of 58 patients with multiple HCC by Multivariate analysis

Variable	Coefficient	Standard error	p-value	Relative risk (95% CI)
Radiologic tumor numbers (≥3)	0.937	0.480	0.051	2.552 (0.995~6.543)
ICG R15* (>10%)	1.280	0.400	0.001	3.595 (1.642~7.869)
Edmondson-Steiner grade (III~IV)	1.310	0.415	0.006	3.099 (1.373~6.992)

*ICG R15=indocyanine green retention at 15 minutes

것이다. 따라서 다발성 암의 적절한 치료 선택을 위해 수술 전 검사에서 다발성암의 기원을 예측할 수 있는 인자에 대한 연구가 진행되어야 하겠다.

결론적으로 다발성 간세포암의 수술적 치료에 있어서 다발 부위 절제술이나 고주파 치료를 동반한 절제술은 일괄 절제술과 비교할 때 비슷한 수술 후 결과를 보였다. 따라서 일괄 절제술이 불가능한 다발성 간세포암의 경우에도 다발 부위 절제술이나 고주파 치료를 동반한 절제술을 이용한 적극적인 수술적 치료를 고려할 수 있을 것으로 판단된다. 하지만 본 연구는 후향적 연구이고 대상 환자군이 적어 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 진행되어야 하겠다.

참 고 문 헌

- Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. *Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. Ann Surg 1999; 229:322-330.*
- Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, et al. *No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. Arch Surg 1999;134:984-992.*
- Capussotti L, Borgonovo G, Bouzari H, Smadja C, Grange D, Franco D. *Results of major hepatectomy for large primary liver cancer in patients with cirrhosis. Br J Surg 1994;81: 427-431.*
- 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.*
- Yamamoto J, Okada S, Shimada K, et al. *Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology 2001;34:707-713.*
- Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, Jan YY, Wang CS, Chou FF. *Hepatic resection in 120 patients with hepatocellular carcinoma. Arch Surg 1989;124:1025-1028.*
- Chen MF, Tsai HP, Jeng LB, et al. *Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers: univariate and multivariate analysis. World J Surg 2003; 27:443-447.*
- Lau H, Fan ST, Ng IO, Wong J. *Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients. Cancer 1998;83:2302-2311.*
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-699.*
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33: 1394-1403.*
- Bruix J, Llovet JM. *Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35: 519-524.*
- Choi D, Lim HK, Joh JW, et al. *Combined hepatectomy and radiofrequency ablation for multifocal hepatocellular carcinomas: long-term follow-up results and prognostic factors. Ann Surg Oncol 2007;14:3510-3518.*
- Ho MC, Huang GT, Tsang YM, et al. *Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. Ann Surg Oncol 2009;16:848-855.*
- Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. *Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. Ann Surg Oncol 2003;10:1059-1069.*
- Raut CP, Izzo F, Marra P, et al. *Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ann Surg Oncol 2005; 12:616-628.*
- Wang BW, Mok KT, Liu SI, et al. *Is hepatectomy beneficial in the treatment of multinodular hepatocellular carcinoma? J Formos Med Assoc 2008;107:616-626.*
- Befeler AS, Di Bisceglie AM. *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. Gastroenterology 2002;122:1609-1619.*
- Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. *Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol 1993;9:298-304.*
- Lise M, Bacchetti S, Da Pian P, Nitti D, Pilati PL, Pigato P. *Prognostic factors affecting long term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma: results in a series of 100 Italian patients. Cancer 1998;82:1028-1036.*
- Yoshida Y, Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, Sugimachi K. *Surgical margin and recurrence after resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Further evaluation of limited hepatic resection. Ann Surg 1989;209: 297-301.*
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, et al. *Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Gastrointest Surg 2008;12:192-198.*
- Ariizumi S, Takasaki K, Yamamoto M, Ohtsubo T, Katsuragawa H, Katagiri S. *Histopathologic differentiation of the main nodule determines outcome after hepatic resection for synchronous multicentric hepatocellular carcinomas. Hepatogastroenterology 2004;51:500-504.*
- Wang J, Li Q, Sun Y, et al. *Clinicopathologic features between multicentric occurrence and intrahepatic metastasis of multiple hepatocellular carcinomas related to HBV. Surg*

Oncol 2009;18:25-30.

24. Korean Liver Cancer Study Group. *The General Rules for the Study of Primary Liver Cancer. The 2nd Edition, 2004.*
25. 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.