

간세포암 근치적 절제 후 발생한 간외 재발암의 위험인자 분석

The Risk Factors for Extrahepatic Recurrence after Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma

Purpose: A few studies have been reported on extrahepatic metastasis after curative resection for hepatocellular carcinoma (HCC). We investigated the patterns of extrahepatic recurrence and we identified the risk factors for extrahepatic recurrence after curative resection for HCC. **Methods:** We retrospectively reviewed 587 patients who underwent surgical resection with a curative aim from January 1998 to December 2007 in the Yonsei University Health Care System. Among the 571 patients, 291 (51.0%) patients developed recurrence. Sixty five patients initially presented with extrahepatic recurrence. The patients with extrahepatic recurrence were divided into Group A (peritoneal recurrence) and Group B (non-peritoneal extrahepatic recurrence). **Results:** Group A had higher rates of intraoperative bleeding >1,500 ml and perioperative transfusion too. On the multivariate analysis, perioperative transfusion, satellite nodule and the tumor size were the independent risk factors for Group A. The Edmondson-Steiner grade, satellite nodule and the tumor size were the independent risk factors for Group B. The 1, 3 and 5-year overall survival rates after curative resection for the patients with extrahepatic recurrence were 83.1%, 48.9% and 27.4%, respectively. The recurrence patterns and treatment modalities did not affect the overall survival after treatment for extrahepatic recurrence. **Conclusion:** A perioperative transfusion was found to be a different risk factor for peritoneal recurrence, as compared to those risk factors for non-peritoneal extrahepatic recurrence. Therefore, efforts by physicians to decrease intraoperative bleeding may prevent peritoneal recurrence after performing curative resection for HCC.

Key Words : Hepatocellular carcinoma, Curative resection, Extrahepatic recurrence
중심단어 : 간세포암, 근치절제, 간외재발

이형순, 최기홍, 황호경, 강창무,
최진섭, 이우정

연세대학교 의과대학 외과학교실

Hyung Soon Lee, M.D., Gi Hong Choi, M.D., Ho Kyung Hwang, M.D., Chang Moo Kang, M.D., Jin Sub Choi, M.D., Woo Jung Lee, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine

책임저자

최 진 섭
서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 외과학교실
우편번호 120-752
Tel: 02-2228-2122
Fax: 02-313-8289
E-mail: choi5491@yuhs.ac

Received: 2010. 8. 9.
Accepted: 2010. 10. 5.

서 론

현재까지 간기능이 잘 보존된 간암 환자에서 가장 효과적인 치료방법은 간 절제술이다. 최근 간세포암 환자에서 절제 후 장기 성적을 보면 5년 전체 생존율은 40~65%이지만 5년 누적 재발율은 70~75%로 보고하고 있다.¹⁻⁵ 수술 후 단기 성적이 향상되어 전체 생존율은 과거에 비해 향상되었지만 높은 재발율은 여전히 해결해야 할 문제로 남아있다.

간암의 근치적 절제 후 재발은 대부분이 남아 있는 간에

발생하여 전체 재발암의 75%를 차지한다. 이런 간내 재발 암은 수술 당시 암이 수술 전 후에 전이 되어 발생하거나 남아있는 간에서 새롭게 암이 발생하는 것으로, 절제 후 초기 재발은 주로 간내 전이로 부터 발생하고 후기 재발은 다발성 발암과정으로 발생하는 것으로 여겨지고 있다.⁶⁻⁸ 최근 간내 발생한 재발암에 대해 재절제 및 간이식, 경간동맥화학색전술, 국소 소작술 등의 적극적인 치료로 수술 후 생존율은 향상시켰다는 보고가 있다.^{9,10} 특히 다발성 발암과정으로 발생하는 간내 재발암의 경우 재절제, 국소 소작술 및 간이식 등의 근치적 치료로 좋은 성적을 기대할 수 있다.

간암의 근치적 절제 후 간의 재발은 전체 재발암의 14~26%로 보고하고 있다.¹¹ 대부분의 재발암이 다발성이고 수술적 절제가 불가능한 경우가 많으며¹² 간의 재발이 발견된 이후 환자의 중앙 생존 기간은 4~5개월로 예후가 매우 불량하다.¹¹ 간암의 근치적 절제 후 장기 성적을 향상 시키기 위해서는 이런 간의 재발암에 대한 적극적인 치료가 필요하다. 그렇지만 현재까지 간암의 근치적 절제 후 발생하는 간의 재발암에 대한 보고는 많지 않다.¹³ 따라서 본 연구에서는 간암의 근치적 절제 후 처음 발생하는 재발암 중 간의 재발암의 위험인자 및 치료 후 성적을 분석하였다.

방 법

1. 환자 및 추적 관찰

1998년 1월부터 2007년 12월까지 세브란스 병원에서 간세포암으로 근치적 간절제술을 시행 받은 환자는 587명이었다. 근치적 절제의 정의는 종양의 완전절제 후 현미경적으로 절제연에 암세포가 남아있지 않는 것으로 하였다. 수술을 받은 587명의 환자 중 수술 후 사망한 12명의 환자와 간세포암 파열(rupture)로 수술한 4명의 환자를 제외한 571명의 환자들의 임상 자료를 후향적으로 분석하였다.

퇴원 후 환자들은 외래에서 수술 후 매 3개월마다 추적하였다. 외래 방문시 종양표지자(alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence or antagonist II [PIVKA-II]) 검사와 간 초음파 혹은 복부 전산화 단층 촬영을 시행하였다. 종양표지자 및 영상 검사에서 간내 재발암이 의심되는 경우 모든 환자에서 복부 자기공명 영상 촬영이나 간동맥 조영술을 시행하였다. 간의 재발암의 경우 임상적으로 재발이 의심되거나 흉부 단순 X-ray 및 복부 전산화 단층 촬영에서 재발 소견을 보일 경우 대부분의 환자에게서 양전자 방출 단층촬영(Positron emission tomography, PET)을 시행하여 재발암을 확진하고 다발성 여부를 확인하였다. 필요시 조직 생검을 시행하기도 하였다.

571명의 환자 중 291(51.0%)명의 환자에서 재발이 있었으며, 간의 전이는 65명에서 발생하였고, 각각 폐(27명), 복강(17명), 림프절(8명), 뼈(5명), 부신(1명), 하대정맥(1명), 복합부위(6명)에 발생하였다. 65명의 간의 재발 환자 중 42명(64.6%)에서 간내에 재발암이 동시에 발견되었다. 복강내 재발은 다른 간의 재발과는 다른 기전으로 발생한다는 보고가

있어¹² 본 연구에서는 간의 재발군을 복강내 재발군(Group A, n=17)과 비 복강내 재발군(Group B, n=48)으로 분류하여 각군의 임상 병리학적 특징 및 치료 후 성적을 비교하였다. 또한 각 재발군의 위험인자를 분석하기 위해 재발하지 않은 환자군과 임상병리학적 특성을 비교하였다. 간절제술 후 평균 추적기간은 41개월(범위, 1~134개월)이었다.

2. 간의 재발의 위험인자 분석

간의 재발암의 위험인자를 분석하기 위해 간의 재발 환자군을(Group A, Group B) 재발하지 않은 환자군과 임상병리학적 특징을 비교 하였다. 간세포암의 근치적 절제 후 간의 재발에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위하여 환자와 관련된 인자로 나이, 성별, 혈청 B형 간염 표면 항원 상태, 수술 전 혈청 알부민 농도, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), 혈소판 수치, 간경변 동반 여부가 포함되었다.

종양과 관련된 인자로 종양의 크기, 종양의 개수, 위성 결절 유무, 육안적 혈관 침윤여부, 현미경적 혈관 침윤 여부, 종양의 분화도(Edmondson-Steiner 등급), 혈청 알파태아단백질 수치가 포함되었다. 수술과 관련된 요소로는 수술 중 출혈량, 수술 중 수혈여부, 간절제 범위를 사용하였다. 대량 간절제는 Couinaud 분류에 따른 3개 이상의 분절을 절제 하는 경우로 하였고 소량 간절제는 2개 이하 분절을 절제 하는 경우로 하였다.

3. 통계 분석

모든 데이터는 환자의 백분율 또는 평균 및 표준편차로 나타내었다. 범주형 변수들은 chi-square test나 Fisher's Exact test 중 적절한 방법으로 비교하였으며, 연속 변수들은 Student t-test로 비교하였다. 각각의 재발형태에 따른 위험 인자들을 분석하기 위해 재발하지 않은 군과 단변량 분석을 시행하여 의미있는 인자를 다변량 분석에 포함하여 분석하였다. Kaplan-Meier method를 사용하여 생존 곡선을 얻었으며, 각 군들간의 생존율 차이는 log-rank test를 이용하여 비교하였다. 통계 분석은 SPSS 12 Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, p 값이 <0.05 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

Table 1. Clinicopathological characteristics of the patients

Variable	PRG (n=17)	NP EHRG (n=48)	p-value
Age (years, mean±SD)	53.8±10.1	51.9±10.9	0.547
Gender (M:F)	13/4	36/12	0.512
HBsAg (%)	12 (70.6)	38 (79.2)	0.512
ALT (IU/L) > 50 (%)	5 (29.4)	10 (21.3)	0.517
AST (IU/L) > 50 (%)	4 (23.5)	11 (23.4)	1.000
Albumin (g/dl) > 3.5 (%)	15 (88.2)	40 (85.1)	1.000
Platelet (/mm ³) > 100,000 (%)	16 (94.1)	42 (89.4)	1.000
Tumor size (cm) > 5 (%)	10 (58.8)	26 (54.2)	0.740
AFP level (IU/ml) > 1,000 (%)	6 (35.3)	11 (22.9)	0.348
Cirrhosis (%)	10 (58.8)	19 (39.6)	0.170
Multiple tumors (%)	3 (17.6)	9 (18.8)	1.000
Satellite nodule (%)	6 (35.3)	13 (27.1)	0.547
Grossly vascular invasion (%)	4 (23.5)	4 (8.3)	0.191
Microscopic vascular invasion (%)	13 (76.5)	35 (72.9)	1.000
Tumor Grade (I-II/III-IV)	6/8	21/22	0.686
Intraop bleeding (ml) > 1,500 (%)	6 (35.3)	5 (10.4)	0.028
Perioperative transfusion (%)	15 (88.2)	21 (43.8)	0.002
Extent of resection (minor/major)	6 (35.3)	30 (62.5)	0.052

PRG=peritoneal recurrence group; NP EHRG=non-peritoneal extrahepatic recurrence group; HBsAg=hepatitis B surface antigen; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; AFP=alpha-fetoprotein

결 과

1. 간외 재발 환자의 임상병리학적 특성

Table 1은 간의 재발 환자의 수술 당시의 임상병리학적 변수를 보여준다. 간의 재발한 65명의 환자들 중 17명(26.1%)의 환자가 복강내 재발한 경우로 Group A로 분류되었고, 48명(73.9%)의 환자가 복강 이외에 간의 재발한 경우로 Group B로 분류되었다. 나이, 성별, 혈청 B형 간염 표면 항원 상태, 수술 전 혈청 알부민 농도, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), 혈소판 수치, 간경변 동반 여부에서는 두 군에서 모두 통계학적인 의미는 없었고, 종양의 크기, 종양의 개수, 위성 결절 유무, 육안적 혈관 침윤여부, 현미경적 혈관 침윤 여부, 종양의 분화도(Edmondson-Steiner 등급), 혈청 알파태아단백질 수치에서도 두 군간의 의미 있는 차이는 없었다(Table 2). 그러나 수술과 관련된 인자에서 수술 중 출혈량이 1,500 ml 이상인 경우가 Group A에서 35.3%로 Group B의 10.4%에 비교해서 통계학적 의미 있게 많았다($p=0.028$). 수술 중 수혈을 받은 경우도 Group A 17명 중 15명(88.2%)으로 Group B 48명 중 21명(43.8%)에 비해

통계적으로 의미있게 많았다($p=0.002$). 대량 간절제가 Group A에서 Group B에 비해 많이 시행되었지만 통계학적 의미는 없었다(Table 3).

2. 간외 재발암의 위험인자 분석

단변량 분석에서 Group A의 위험인자로 위성결절, 육안적 혈관 침범, 현미경적 혈관침범, 종양의 분화도, 장막침범, 종양의 크기가 연관이 있었고 다변량 분석에서는 위성결절이 있는 경우($p=0.003$, Hazard ratio (HR)=6.065), 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우($p=0.04$, HR=3.064), 수술 중 수혈을 시행한 경우($p=0.001$, HR=12.274)가 독립적인 위험인자로 분석되었다(Table 4). Group B의 경우 단변량 분석에서 다발성 종양, 위성결절, 현미경적 종양침범, 종양의 분화도, 종양의 장막침범, 종양의 크기가 연관이 있었고, 다변량 분석에서는 위성결절이 있는 경우($p<0.001$, HR=4.244), 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우($p=0.002$, HR=2.771), 종양의 분화도가 나쁜 경우(E-S grade III, IV) ($p=0.005$, HR=2.694)가 독립적인 예후 인자로 분석되었다(Table 5).

Table 2. Univariate analysis for host and surgery factors associated with two groups

	PRG (n=17) (%)	<i>p</i> -value	NP EHRG (n=48) (%)	<i>p</i> -value	No recurrent group (n=292) (%)
Age (yrs)		0.786		0.559	
≤60	13 (76.5)		36 (75.0)		207 (70.9)
>60	4 (23.5)		12 (25.0)		85 (29.1)
Gender		1.000		0.775	
Male	13 (76.5)		36 (75.0)		225 (77.1)
Female	4 (23.5)		12 (25.0)		67 (22.9)
HBsAg		0.562		0.853	
Positive	12 (70.6)		38 (79.2)		224 (76.7)
Negative	5 (29.4)		10 (20.8)		68 (23.3)
Serum albumin (g/dl)		0.701		0.388	
≤3.5	2 (11.8)		7 (14.9)		31 (10.6)
>3.5	15 (88.2)		41 (85.1)		261 (89.4)
ALT (IU/L)		0.701		0.952	
≤50	12 (70.6)		38 (78.7)		231 (79.1)
>50	5 (29.4)		10 (21.3)		61 (20.9)
AST (IU/L)		0.374		0.298	
≤50	13 (76.5)		37 (76.6)		242 (82.9)
>50	4 (23.5)		11 (23.4)		50 (17.1)
Platelet count (/mm ³)		0.491		0.306	
≤100,000	1 (5.9)		5 (10.6)		48 (16.5)
>100,000	16 (94.1)		43 (89.4)		243 (83.5)
Liver cirrhosis		0.457		0.302	
Yes	10 (58.8)		19 (39.6)		139 (47.6)
No	7 (41.2)		29 (60.4)		153 (52.4)
Perioperative transfusion		<0.001		0.323	
Yes	15 (88.2)		21 (43.8)		106 (36.3)
No	2 (11.8)		27 (56.3)		186 (63.7)
Intraop bleeding (ml)		0.036		0.427	
≤1,500	11 (64.7)		43 (89.6)		249 (85.3)
>1,500	6 (35.3)		5 (10.4)		43 (14.7)
Extent of resection		0.221		0.152	
Minor	11 (64.7)		18 (37.5)		142 (48.6)
Major	6 (35.3)		30 (62.5)		150 (51.4)

3. 재발 이후 생존율 분석

간외 재발환자 65명의 근치적 절제 후 1, 3 및 5년 생존율은 각각 83.1%, 48.9%, 27.4%였다. 재발이 진단되어 치료 이후 1, 3 및 5년 생존율을 보면 Group A는 각각 52.3%, 22.4% 및 22.4%, Group B는 각각 51.2%, 32.5% 및 18.6%로 두 군 간 재발암의 치료 후의 생존율의 차이는 없었다(Fig. 1, $p=0.993$). 재발암의 치료로 재 수술을 받은 환자가 15명, 국소 소작술을 받은 환자가 3명, 국소 항암화학요법 및 전신 항암

치료를 시행 받은 환자가 24명, 방사선 치료를 받은 환자가 14명, 보존적 치료를 받은 환자가 9명이었다. 재발암의 치료를 근치적 치료군(재수술 및 국소 소작술)과 고식적 치료군으로 나누어 재발 이후 생존율을 분석하였다(Fig. 2). 근치적 치료군(n=18)의 치료 이후 1, 3 및 5년 생존율은 각각 77.8%, 43.0% 및 21.5%였고, 고식적 치료군(n=47)은 각각 41.2%, 24.4% 및 20.3%로 두 군간 통계학적 차이는 없었다($p=0.131$).

Table 3. Univariate analysis for tumor factors associated with two groups

	PRG (n=17) (%)	<i>p</i> -value	NP EHRG (n=48) (%)	<i>p</i> -value	No recurrent group (n=292) (%)
Number of tumor		0.136		0.023	
Single	14 (82.4)		39 (81.3)		271 (92.8)
Multiple	3 (17.6)		9 (18.8)		21 (7.2)
Satellite nodule		0.002		<0.001	
Yes	6 (35.3)		13 (27.1)		23 (7.9)
No	11 (64.7)		35 (72.9)		269 (92.1)
Tumor Size		0.009		<0.001	
≤ 5 cm	7 (41.2)		22 (45.8)		208 (71.2)
> 5 cm	10 (58.8)		26 (23.6)		84 (28.8)
Macroscopic PVI		0.029		0.548	
Presence	4 (23.5)		4 (8.3)		19 (6.5)
Absence	13 (76.5)		44 (91.7)		273 (93.5)
Macroscopic PVI		0.006		<0.001	
Presence	13 (76.5)		35 (72.9)		123 (42.1)
Absence	4 (23.5)		13 (27.1)		169 (57.9)
Edmondson-steiner grade		0.024		<0.001	
I~II	6 (35.3)		21 (43.8)		180 (61.6)
III~IV	8 (47.1)		22 (45.8)		58 (19.9)
Unknown	3 (17.6)		5 (10.4)		54 (18.5)
Invasion of glisson capsule		0.018		0.045	
Yes	13 (76.5)		30 (62.5)		137 (46.9)
No	4 (23.5)		18 (37.5)		155 (53.1)
Serum AFP (IU/ml)		0.098		0.355	
≤ 1,000	11 (64.7)		37 (77.1)		238 (82.6)
> 1,000	6 (35.3)		11 (22.9)		50 (17.4)

PVI=portal vein invasion.

고 찰

간세포암의 간외 전이의 가장 흔한 병소로는 폐, 뼈, 림프절 그리고 부신 및 피부조직이다.¹⁴ 여러 임상연구와 부검 결과에서 간세포암의 폐 전이가 18~55%, 림프절은 27~53%, 뼈 전이는 6~38%, 부신 전이는 8~15.4%의 빈도를 보인다.^{15,16} 간외 재발은 암종이 혈관을 통해 파종되어 발생하는 것으로 여겨지고 있고, 이런 이유로 폐에 가장 많이 발생한다. 본 연구에서도 65명의 간외 재발 환자 중 폐에 재발한 경우가 27명 (41.5%)으로 가장 많았다. 다른 소화기암과는 달리 림프절을 통한 전이는 흔치 않지만 진행된 간포암종의 경우 림프절 전이를 한다. 본 연구에서는 8명(12.3%)의 환자에서 일차 재발

이 림프절에 발생하여 세 번째로 흔한 재발 장소였다. 복강내 파종도 부검 결과에서 18% 정도로 드물지 않게 보고되고 있다.¹⁷ 복강내 전이는 외장성(exophytic) 간세포암이 복강내로 파열 되어 복강내에 착상(implantation) 되는 것이 주된 기전으로 알려져 있다.^{18,19} Sonoda 등도 파열된 간세포암이 복막에 착상되어 전이의 위험을 높인다고 보고하였다.²⁰ 본 연구에서는 일차 재발로 복강내 전이가 17명(26.1%)로 폐 전이 다음 두 번째로 많이 발생하였다.

간세포암종의 근치적 절제 후 발생하는 간외 재발암의 위험인자에 대한 연구는 많지 않다.^{14,15} Tanaka 등은 종양 피막(capsule)에 암세포의 침윤이 있는 경우, 간정맥 침윤이 있는 경우, 혈청 알파 태아단백질 수치가 높은 경우, 진행된 TNM 병기인 경우 근치적 절제 후 간외 재발을 많이 하는 것으로

Table 4. Independent risk factors for the peritoneal recurrence group by Multivariate analysis

Variable	Coefficient	Standard error	<i>p</i> -value	Relative risk (95% CI)
Perioperative transfusion	2,507	0,776	0,001	12,274 (2,681 ~ 56,192)
Satellite nodule	1,802	0,610	0,003	6,065 (1,834 ~ 20,053)
Tumor size >5 cm	1,120	0,545	0,040	3,064 (1,052 ~ 8,920)

Table 5. Independent risk factors for the non-peritoneal extrahepatic recurrence group by Multivariate analysis

Variable	Coefficient	Standard error	<i>p</i> -value	Relative risk (95% CI)
E-S grade >III-IV	0,991	0,355	0,005	2,694 (1,344 ~ 5,400)
Satellite nodule	1,445	0,411	<0,001	4,244 (1,895 ~ 9,503)
Tumor size >5 cm	1,019	0,333	0,002	2,771 (1,442 ~ 5,327)

E-S grade=Edmondson-steiner grade

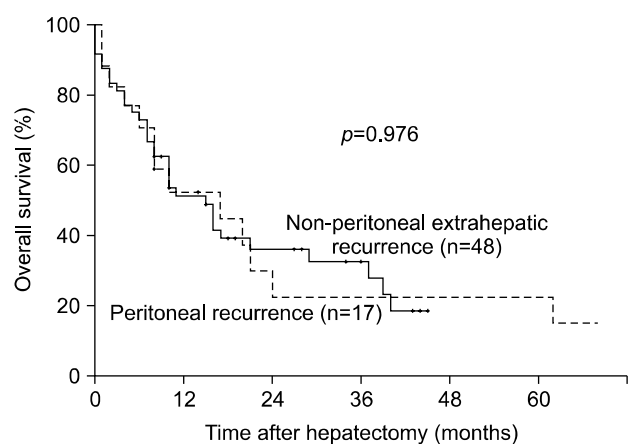


Fig. 1. Overall survival after recurrence between the two groups.

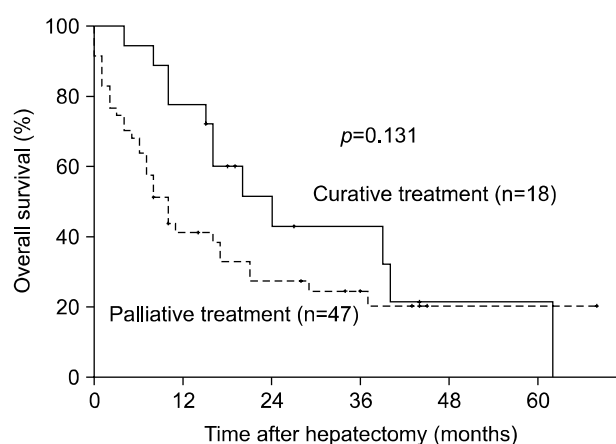


Fig. 2. Overall survival after recurrence according to the treatment.

보고하였다.¹⁵ 본 연구에서는 복강내 재발과 비 복강내 재발 환자 모두 종양크기가 5 cm 이상인 경우와 위성결절이 있는 경우가 독립적인 위험인자로 분석되었다. 이는 간 절제 후 간 세포암종의 간의 재발이 진행된 종양에서 잘 발생한다는 특징을 보여준다.

복강내 재발암은 암세포의 복강내 착상이 주된 기전으로 여겨지고 있다. Yeh 등의 연구에 의하면 혈청 알파 태아단백수치가 400 ng/ml 이상으로 높은 경우, 종양이 피막에 침범이 있는 경우 복강내 재발의 독립적인 위험 인자로 보고하였다.¹⁴ 본 연구에서는 복강내 재발한 환자군에서 비 복강내 간의 재발한 환자군에 비해 수술 당시 출혈량이 많았고 수술 중 수혈이 더 많이 시행되었다. 또한 위험인자 분석에서도 단변량 분

석에서 수술 중 출혈량이 1,500 ml 이상인 경우($p=0.028$)가 의미가 있었고, 다변량 분석에서는 수술 중 수혈을 시행한 경우($p=0.002$)가 종양의 크기와 위성 결절의 유무와 함께 독립적인 위험인자로 분석되었다. 간암의 경우 80%에서 간경변을 동반한다. 따라서 수술 중 출혈량은 수술 시 발생하는 복수를 포함하고 있어 출혈량의 측정은 일정 정도 오차를 포함하고 있다. 이에 반해 수술 중 수혈의 시행 여부는 출혈량뿐만 아니라 출혈이 수술 중 환자에게 미치는 임상적인 무게를 반영한다고 할 수 있다. 따라서 본 연구의 결과를 다시 해석하면 수술 중 실제적인 출혈량과 수혈의 시행이 비복강내 간의 재발 환자군과는 다른 복강내 재발암의 위험 인자로 판단할 수 있다.

간세포암종은 간문맥이나 간정맥을 통해 전이를 하는 것으로 알려져 있다.²¹

Yamanaka 등에 의하면 이런 전이는 수술 중에도 발생하며 간세포암종의 크기가 큰 경우, 종양이 혈관 침범이 있거나 위성결절이 있는 경우 간문맥에서 종양세포가 더 많이 발견되었다.²² 본 연구에서도 간외 재발 환자 두 군에서 모두 종양의 크기가 5 cm 이상으로 큰 경우와 위성결절이 있는 경우가 위험인자로 분석되었다. 즉 이런 진행암의 경우 수술 중 간문맥이나 간 정맥에 암세포가 있을 가능성이 많고 수술 중 출혈은 이런 암세포들이 복강내 유출되는 경로를 제공하는 것으로 판단된다. 출혈과 동반되어 시행되는 수술 중 수혈은 숙주의 항종양 면역 기전을 억제함으로써 수술 후 재발을 증가시키는 것으로 보고하고 있다.²³ 따라서 수술 중 출혈로 복강내 유출된 암세포가 수혈로 인한 환자의 면역 기능의 저하로 더욱 제거되지 않아 복강내 재발을 유발한다고 판단된다.

간세포암종의 간외 재발 환자의 예후는 매우 불량하며, 생존기간은 6개월 이내로 알려져 있다. 현재 전신적인 항암화학요법은 어떤 효과도 보여주지 못하고 있으며, 수술적 절제도 예외적인 일부의 환자에서만 시행할 수 있고 모든 환자에서 적응증이 되지 못하는 상태이다.^{24,25} 본 연구에서도 간외 재발암에 대해 수술적 치료 등의 적극적인 치료가 항암치료등의 고식적 치료에 비해 우수한 성적을 보이지 못했다. 따라서 간세포암의 근치적 절제 후 발생하는 간외 재발암을 감소시킬 수 있는 효과적인 보조 치료에 대한 연구가 진행 되어야겠다. 또한 본 연구에서처럼 종양의 크기가 크고 위성 결절이 있는 환자에서는 간외 재발에 대한 섬세한 추적 관찰이 필요하고 수술 시 세심한 지혈이 복강내 재발암의 빈도를 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

결론적으로 간암의 근치적 절제 후 발생하는 간외 재발은 폐, 복강, 임파선, 뼈 순으로 발생하였다. 복강내 재발암은 비복강내 간외 재발암과는 다르게 수술 중 출혈량과 수혈을 시행하는 것이 위험인자로 분석되었고 종양의 크기가 5 cm 이상이고 종양 주변 위성 결절이 관찰되는 진행성 간세포암의 경우 더욱 세심한 수술을 통해 출혈과 수혈을 줄이는 것이 복강내 재발암의 빈도를 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 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;14:2337-2347.
2. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. *Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications.* *Ann Surg* 2006;243:229-235.
3. 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.* *Ann Surg* 2001;234:63-70.
4. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. *Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma.* *J Am Coll Surg* 2003;197:753-758.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. *Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications.* *Ann Surg* 2006;243:229-235.
9. Lee PH, Lin WJ, Tsang YM, et al. *Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma.* *Ann Surg* 1995;222:670-676.
10. Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. *Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence.* *J Surg Oncol* 2000;73:109-114.
11. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. *Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma.* *World J Gastroenterol* 2007;13:414-420.
12. Lo CM, Lai EC, Fan ST, Choi TK, Wong J. *Resection for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma.* *Br J Surg* 1994;81:1019-1021.
13. Yang Y, Nagano H, Ota H, et al. *Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection.* *Surgery*

- 2007;141:196-202.
14. Yeh CN, Chen MF. *Resection of peritoneal implantation of hepatocellular carcinoma after hepatic resection: risk factors and prognostic analysis.* *World J Surg* 2004;28:382-386.
15. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, Togo S. *Clinical features of hepatocellular carcinoma developing extrahepatic recurrences after curative resection.* *World J Surg* 2008;32:1738-1747.
16. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. *Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma.* *Radiology* 2000;216:698-703.
17. Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. *Metastases in cases with hepatocellular carcinoma in relation to clinicopathologic features of the tumor. An autopsy study from a low endemic area.* *Acta Oncol* 1995;34:43-48.
18. Ong GB, Chu EP, Yu FY, Lee TC. *Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma.* *Br J Surg* 1965;52:123-129.
19. Dixon JM, Nirmul D, Eremin O. *Haemoperitoneum due to traumatic rupture of a hepatoma in a patient with haemochromatosis.* *J R Coll Surg Edinb* 1982;27:362-363.
20. Sonoda T, Kanematsu T, Takenaka K, Sugimachi K. *Ruptured hepatocellular carcinoma evokes risk of implanted metastases.* *J Surg Oncol* 1989;41:183-186.
21. Toyosaka A, Okamoto E, Mitsunobu M, Oriyama T, Nakao N, Miura K. *Intrahepatic metastases in hepatocellular carcinoma: evidence for spread via the portal vein as an efferent vessel.* *Am J Gastroenterol* 1996;91:1610-1615.
22. Yamanaka N, Okamoto E, Fujihara S, et al. *Do the tumor cells of hepatocellular carcinomas dislodge into the portal venous stream during hepatic resection?* *Cancer* 1992;70:2263-2267.
23. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. *Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy.* *Surgery* 1994;115:303-309.
24. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. *Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials.* *Lancet Oncol* 2002;3:593-603.
25. Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, Kohno H, Nagasue N. *Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: metaanalysis of three randomized controlled trials.* *Cancer* 2001;91:2378-2385.