

절제 가능 간세포암의 술전 동맥 화학 색전술의 효과.

아주대학교 의과대학 외과학교실, *진단방사선과교실, †내과학교실, ‡병리학과교실

김봉완, 박용근, 원제환*, 조성원†, 김영배‡, 백옥주, 김명옥, 왕희정

The Effect of Preoperative Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma

Bong wan Kim, M.D., Yong-Keun Park, M.D., Je-Hwan Won, M.D., Sung-Won Cho, M.D.†, Young-Bae Kim, M.D.‡, Ok-Ju Park, M.D., Myung-Wook Kim, M.D., Hee Jung Wang, M.D.,

Department of Surgery, *Radiology, †Gastroenterology, and ‡Pathology, Ajou University School of Medicine

Objective: To evaluate the impact of preoperative transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of patients undergoing curative liver resection for hepatocellular carcinoma (HCC).

Patients and Methods: Preoperative TACE was performed in 164 of 339 HCC patients that had a curative resection and follow-up. Retrospective clinico-pathological analysis was performed with regard to the safety and response to treatment, early and late incidence and the pattern of recurrence as well as survival.

Results: For 159 patients in the TACE group (96.9%), TACE was performed preoperatively only once. The mean waiting time from TACE to resection was 19.5 days. There was no difference in the operative time, postoperative mortality and duration of hospital stay after resection between the two groups (patients that underwent TACE and patients that did not undertake the procedure).

Ed-highlight-you did not define the two groups—is the above description in parentheses accurate?

Microvascular invasion was significantly decreased in the TACE group ($p < 0.01$) and complete necrosis of the tumor was induced in 21 patients (12.8%) of the TACE group. Early and late recurrence patterns were not different between patients in the two groups. Overall survival and disease-free survival rate was not different between patients in both groups. However, the 3 year disease-free survival rate was significantly improved in the TACE group ($p = 0.04$) and the 3 year disease-free survival rate was also improved ($p = 0.06$), especially for patients with AJCC stage I or II. Multivariate analysis showed microvascular invasion, large tumor size, the presence of daughter nodules, gross portal invasion, Child classification and histological stage of cirrhosis to be risk factors for HCC recurrence and poor survival.

Conclusion: Preoperative TACE is a safe procedure and can improve early postoperative recurrence and survival, especially in stage I or II HCC patients.

Key words : transcatheter arterial chemoembolization
Hepatocellular carcinoma

중심 단어 : 간동맥 화학 색전술, 간세포암

서 론

간세포암은 세계적으로 가장 흔한 암종 중 하나이며, 한국과 같은 HBV 호발 감염 지역의 주요 암 사망 원인 중 하나이다.¹⁻³ 간절제술은 간세포암 환자의 장기생존을 기대할 수 있는 근치적 치료의 주요 방법 중 하나이지만, 종양의 특성과 동반된 간경변으로 인하여 절제율이 낮다. 최근 술전 평가와 술기의 발전 및 술후 관리의 개선으로 수술 사망률이 현저히 개선 되었다.⁴ 그러나 장기적으로 간세포암의 높은 재발율 (>60%)과 간경변의 진행으로 인한 간부전증은 간절제술의 가장 큰 문제라 할 수 있다.⁵⁻⁷

간세포암에 대한 간동맥 화학 색전술(TACE)은 근치적 치료가 불가능한 환자들에게 고식적으로 사용되었으나,^{8,9} 최근 간절제나 간이식을 시행하는 환자들에게 술후 재발 감소와 생존율 향상의 목적으로 술전 보조치료로 시도되고 있다.^{10,11} 비록 술전 TACE에 대한 이전의 무작위 대조군 연구에서 긍정적인 결과를 보이지 못하였으나¹² 아직까지 술전 TACE의 효과에 대하여 논란의 여지가 있다.¹³⁻¹⁵

본 연구에서, 저자들이 연속적으로 간절제를 시행하였던 환자들을 분석하여, 술전 TACE가 환자의 술후 성적, 특히 무병생존율과 재발 양상에 어떠한 영향을 주는지 조사하였다.

대상 및 방법

1995년 5월부터 2004년 10월까지 360명의 간세포암 환자가 아주대학교 의과대학 외과학 교실에서 근치적 절제를 시행 받았다. 그 중 9명의 환자가 술후 2년 내에 추적 소실되었으며 (2.5%), 7명의 환자는 mixed cholangio-hepatocellular carcinoma, 5명의 환자는 Fibrolamellar type의 간세포암의 소견을 보여 이들을 제외하고 339명의

책임 저자: 왕희정
경기도 수원시 영통구 원천동 산5
아주대학교 의과대학 외과학교실
E-mail: wanghj@ajou.ac.kr

Table 1. Patient Characteristics

	% of patients or (mean + SD)		P
	TACE group (n=164)	Non-TACE group (n=175)	
Host and Tumor factors			
Male gender %	79.3	73.6	n.s.
Mean age	50.5 + 9.1	52.5 + 10.8	n.s.
Presence of symptom	25.3	29.8	n.s.
Child-Pugh Classification A / B / C	85.8 / 9.2 / 5.0	88.2 / 7.6 / 4.0	n.s.
ICG R-15 (%)	16.5 + 20.5	13.1 + 7.2	n.s.
Preoperative serum AST (IU/L)	78.56 + 63.78	68.27 + 103.92	n.s.
Preoperative serum ALT (IU/L)	73.82 + 66.87	62.67 + 84.15	n.s.
Preoperative prothrombin time (sec.)	12.89 + 1.39	12.66 + 1.36	n.s.
HBs-Ag positivity	78.7	74.5	n.s.
HCV-Ab positivity	8.9	9.5	n.s.
Maximal tumor size (cm)	5.62 + 3.7	5.61 + 4.2	n.s.
Presence of daughter nodules	37.8	30.8	n.s.
Microvascular invasion	37.9	60.8	<0.01
Gross portal invasion	6.3	8.9	n.s.
TNM stage I / II / III A,B,C	38.1 / 34.7 / 27.2	32.3 / 38.8 / 28.8	n.s.
Preoperative serum AFP (ng/ml)	4 128 + 10 289	4 257 + 11 729	n.s.
Histologic grade of hepatitis 0,1,2 / 3,4	88.9 / 11.1	89.1 / 10.9	n.s.
Histologic stage of cirrhosis 0,1,2 / 3,4	24.5 / 75.5	21.2 / 78.8	n.s.
Edmondson-Steiner tumor grade 1,2/3,4/TN	42.3 / 44.6 / 13.1	46.1 / 53.9 / 0	<0.01
Mean follow up months	45 + 31.3	41.3 + 30.8	n.s.
Surgical Factors			
Major resection / minor resection	68.0 / 32.0	62.6 / 37.4	n.s.
Anatomical resection	87.3	85.5	n.s.
Resection margin < 1 cm	15.3	16.2	n.s.
Histological resection margin (+)	3.3	5.4	n.s.
Operative time (min)	263.5 + 112.2	246.7 + 130.4	n.s.
Postoperative hospital stay (day)	17.3 + 4.9	16.9 + 4.5	n.s.
Operative in-hospital mortality	1.2	2.3	n.s.

Data in each variables showed less than 2% missing rate.
 ICG, Indocyanine green; AFP, alpha-fetoprotein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; Major resection indicates more than 2 Couinaud's segmental resection.

환자를 연구 대상에 포함시켰다.

술전 검사로는 간 초음파, 컴퓨터 단층 촬영(CT)과 필요에 따라 간동맥 혈관 조영술 또는 자기공명 촬영을 시행하였다. 2002년 이후에는 술전 간의 전이의 검사를 위하여 양성자 단층촬영(PET)을 시행하였다. 술전 세침 조직검사

는 시행하지 않았으며, 모든 환자는 술후 조직 검사상 간세포암으로 확진되었다. 술전 잔존 간기능의 평가는 일반 간기능 혈액 검사와 더불어 indocyanine green (ICG) 정체 검사를 시행하였다. 술중 절제의 근치율을 높이기 위해 모든 환자에서 술중 초음파를 시행하였다.

Table 2. Prognostic factors in univariate analysis

Clinicopathologic factors	3-year overall survival		3-year disease-free survival		5-year overall survival		5-year disease-free survival	
	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value
Symptom present								
No	1	0.02	1	0.14	1	0.01	1	0.12
Yes	1.79 (1.09 - 2.94)		1.44 (0.89 - 2.34)		1.89 (1.16 - 3.07)		1.49 (0.90 - 2.45)	
Preoperative serum AST (IU/L)								
< 100	1	<0.01	1	0.02	1	<0.01	1	0.02
> 100	2.99 (1.67 - 5.33)		1.95 (1.09 - 3.49)		2.52 (1.41 - 4.51)		2.13 (1.15 - 3.99)	
Preoperative serum AFP (ng/mL)								
<100	1	<0.01	1	<0.01	1	<0.01	1	0.07
>100	2.28 (1.44 - 3.63)		1.91 (1.23 - 2.96)		2.11		1.51 (0.97 - 2.34)	
Tumor size								
< 5 cm	1	<0.01	1	<0.01	1	<0.01	1	<0.01
> 5cm	3.91 (2.42 - 6.32)		3.34 (2.13 - 5.25)		3.45 (2.18 - 5.46)		2.57 (1.63 - 4.05)	
Presence of daughter nodules								
No	1	<0.01	1	<0.01	1	<0.01	1	0.01
Yes	3.58 (2.22 - 5.79)		2.53 (1.58 - 4.04)		4.02 (2.49 - 6.49)		2.23 (1.37 - 3.62)	
Gross portal vein invasion								
Absent	1	<0.01	1	0.01	1	<0.01	1	0.01
Present	6.69 (2.59 - 17.29)		6.16 (2.06 - 18.35)		4.93 (1.92 - 12.72)		4.02 (1.35 - 12.00)	
Micro-vascular invasion								
Absent	1	<0.01	1	<0.01	1	<0.01	1	<0.01
Present	4.50 (2.69 - 7.53)		4.39 (2.74 - 7.06)		4.34 (2.66 - 7.07)		4.62 (2.85 - 7.47)	
Child-Pugh classification								
A	1	<0.01	1	0.83	1	<0.01	1	0.22
B and C	3.34 (1.73 - 6.47)		1.05 (0.67 - 1.64)		4.42 (2.18 - 8.97)		1.35 (0.84 - 2.17)	
Histologic stage of cirrhosis								
0,1 and 2	1	0.18	1	0.04	1	0.28	1	0.01
3 and 4	1.56 (0.81 - 3.05)		1.93 (1.04 - 3.59)		1.14 (0.76 - 2.63)		2/14 (1.17 - 3.91)	
Edmondson-Steiner grade								
1 and 2	1	0.19	1	0.01	1	0.03	1	<0.01
3 and 4	2.69 (0.87 - 8.36)		1.97 (1.25 - 3.12)		2.97 (1.04 - 8.49)		2.29 (1.44 - 3.67)	
Complete necrosis	1.25 (0.78 - 2.00)		0.45 (0.15 - 1.28)		1.67 (1.06 - 2.66)		0.41 (0.15 - 1.14)	
Preoperative TACE								
TACE group	0.73 (0.47 - 1.14)	0.17	0.64 (0.41 - 0.98)	0.04	0.86 (0.55 - 1.33)	0.48	0.87 (0.56 - 1.34)	0.52
non-TACE group	1		1		1		1	

간절제는 해부학적 간절제를 원칙으로 하였으며, 슬중 슬자의 조작에 의한 중앙세포의 전신 파종을 최소화 하기 위해 중앙 압박을 최대한 피하였고, 우엽 절제술의 경우 전방 접근법 (anterior approach)을 원칙으로 하였다.^{16, 17}

술후 추적은 매달 혈청 알파 태아단백 (AFP)을 시행하였고, 단순 흉부 X 선 촬영, 간 초음파나 CT를 3개월에 한번 씩 시행하였다. 추적 중 AFP 수치가 정상으로 떨어지지 않

거나 상승할 경우에도 간내 또는 간외 재발에 대한 검사를 시행하였다. 환자의 추적은 환자의 사망 시까지 지속하였다. 저자들은, 영상학적 재발의 증거가 없이, TACE 나 전신 항암 화학 요법 등의 술후 보조 치료 (adjuvant treatment)는 시행하지 않았다.

본 연구에서는 전체 조사 대상 환자를 술전 TACE 를 시행하였던 군과 시행하지 않았던 군으로 나누어 비교 분석하

였으며: TACE group (n = 164) and non-TACE group (n = 175) 의 임상 병리학적 지표는 Table 1에 표시하였다. 병리학적 소견은 한 명의 병리학자(Kim YB)가 사전 정보 없이 판독하였다. 술전 TACE 의 효과를 판정하기 위해 양군간의 술후 환자 생존율 및 무병 생존율, 병기별 환자 생존율 및 무병 생존율, 병기별 재발 양상을 비교하였다. 병기의 분류는 술후 조직 검사를 기준으로 AJCC TNM stage를 이용하였다.¹⁸ 간내 재발 양상의 비교로서 단일 또는 소수의 재발 양상(intra-hepatic few nodular recurrence)과 광범위한 간내 재발 양상(intra-hepatic diffuse recurrence)으로 나누어 비교하였다.¹⁹ 광범위 간내 재발은 술후 잔존 간에 5개 이상의 재발 결절이 발견된 경우로 정의하였다.

Transcatheter Arterial Chemoembolization

TACE는 Seldinger 술기를 이용하여 대퇴동맥을 통한 도관 삽입을 시행하였으며, 통상적인 방법으로 간동맥에 선택적으로 삽관하였다. 우선 간접 문맥 조영을 통하여 문맥의 중앙 색전 유무를 확인하였다. 간동맥 삽관 후 조영제를 주입하여 간 동맥의 구조를 확인하고 또한 중앙혈관의 해부학적 구조를 확인하였다. 마이크로 카테터를 이용하여 가능한 선택적으로 중앙 혈관만을 찾아 10 ml의 Lipiodol 용액과 1mg/kg의 doxorubicin (Adriamycin) 또는 1mg/kg epirubicin (Pharmorubicin)을 혼합하여 중앙 동맥이 완전 폐쇄 될 때까지 주입하였다.

Table 3. Prognostic factors in multivariate analysis

Clinicopathologic factors	3-year overall survival		3-year disease-free survival		5-year overall survival		5-year disease-free survival	
	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value
Tumor size								
< 5 cm	1	0.02	1	<0.01	1	0.05	1	0.06
> 5cm	1.96 (1.09 - 3.51)		2.29 (1.25 - 4.19)		1.76 (0.99 - 3.11)		1.77 (0.96 - 3.27)	
Daughter nodules								
Absent	1	<0.01	1	0.20	1	<0.01	1	0.58
Present	2.48 (1.38 - 4.44)		1.50 (0.81 - 2.79)		2.82 (1.59 - 5.04)		1.19 (0.63 - 2.25)	
Gross portal invasion								
Absent	1	0.02	1	0.05	1	0.07	1	0.16
Present	3.70 (1.29 - 10.62)		4.67 (0.96 - 15.31)		2.64 (0.92 - 7.59)		3.53 (0.56 - 15.56)	
Micro-vascular invasion								
Absent	1	<0.01	1	<0.01	1	<0.01	1	<0.01
Present	2.40 (1.32 - 4.35)		3.16 (1.69 - 5.89)		3.00 (1.60 - 5.63)		3.98 (2.14 - 7.37)	
Child classification								
A	1	0.02	--		1	0.01	--	
B and C	2.76 (1.19 - 6.37)		--		3.08 (1.29 - 7.35)		--	
Histologic stage of cirrhosis								
0,1 and 2	--		1	0.01	--		1	<0.01
3 and 4	--		2.72 (1.27 - 5.82)		--		2.83 (1.33 - 5.99)	

Table 4. Recurrence pattern in two groups

	Overall recurrence (n=209)			3 year recurrence (n=161)			Beyond 3 year recurrence (n = 48)		
	TACE group	non-TACE group	P	TACE group	Non-TACE group	P	TACE group	Non-TACE group	P
Intrahepatic few nodular recurrence	58	65	n.s.	30	54	n.s.	21	12	n.s.
Intrahepatic diffuse recurrence	30	23	n.s.	26	21	n.s.	5	2	n.s.
Recurrence other than the Liver	14	19	n.s.	13	17	n.s.	4	4	n.s.
Total number of recurrence	102	107	n.s.	69	92	0.05	30	18	n.s.

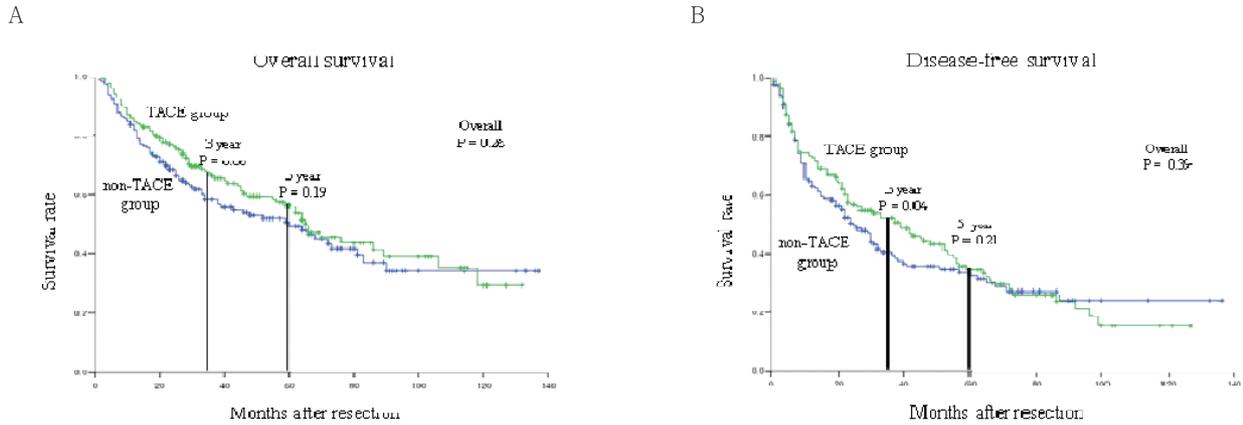


Figure 1. Cumulative survival and disease-free survival curve of TACE and non-TACE group. TACE group had significantly improved 3-year DFS.

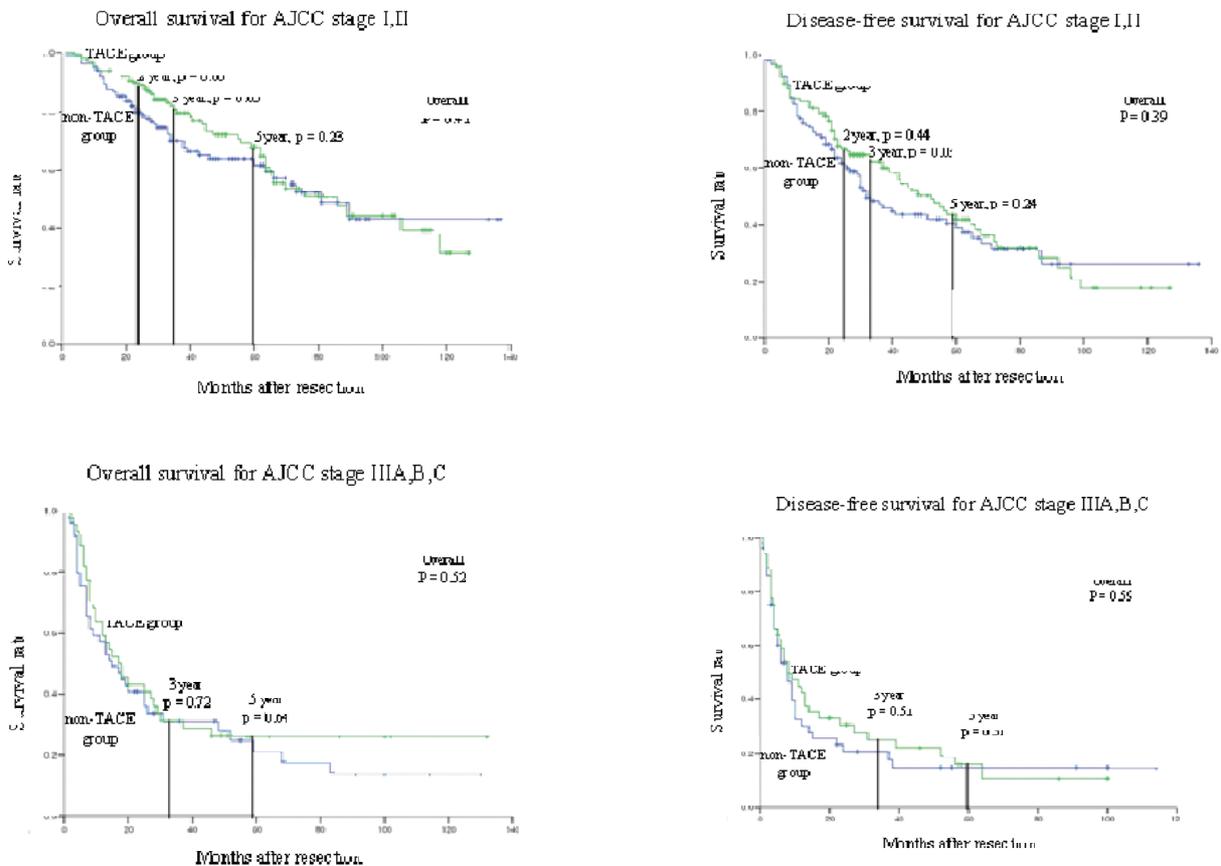


Figure 2. Cumulative survival and disease-free survival curve of TACE and non-TACE group according to TNM stage. TACE group had significantly improved 3-year survival and DFS in stage I, II patients.

Statistical Analysis

통계 처리는 SPSS 13을 이용하여 시행하였다. 양군간의 특성 비교에 있어 연속 변수는 Student's t test를 시행하여 비교하였으며, 단일 변수는 X² test로 비교하였다. 생존

율 분석은 Kaplan-Meier 생존 분석을 이용하였고, 양군간의 생존율 차이는 log-rank test로 평가하였다. 단변량 분석에서 의미있는 요소들을 Cox proportional hazard model로 다변량 분석 처리 하였다. P value 0.05미만을 통

계적으로 유의한 값으로 설정하였다.

결 과

TACE group 의 술후 원내 사망은 2명(1.2%)이었으며, non-TACE group 의 술후 원내 사망은 4명(2.3%)이었으나 양군간의 술후 사망률의 유의한 차이는 보이지 않았다 ($p = 0.68$). TACE group 환자들의 술전 TACE 횟수는 평균 1.07회 (1회 159명, 2회 4명, 3회 2명, 4회 1명)로 조사되었으며, TACE 후 수술까지의 대기시간은 평균 19.5 ± 7.9 일로, 98.8%의 환자에서 술전 2개월 이내에 TACE 를 시행하였다.

양군간의 환자 특징, 종양 요소 및 수술 요소 들의 비교에 있어 대부분 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, TACE 군에서 미세혈관침윤 소견이 non-TACE 군에 비해 유의하게 적었으며, 종양의 완전괴사 소견이 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.01$) (Table 1). TACE 에 의한 완전괴사는 21명에서 유도 되었으며, 그 중 18명이 종양 크기 5cm 미만의 종양이었고, 20명이 AJCC stage I or II 였다.

Overall survival and DFS

전체 339명 환자의 평균(mean) 추적기간은 41.6 ± 30.8 개월이었다. 2년 이상 추적 중 추적 소실되었던 환자는 5명으로 1.5%의 추적 소실율을 보였고, 이들의 평균 추적기간은 36.2 ± 9 개월이었다. 전체 추적 기간 중 209명의 환자가 재발의 소견을 보였다. 추적기간 중 사망한 환자는 157명으로 140명이 종양의 재발로 인하여 사망하였고, 13명이 재발 없이 간경변의 합병증으로 사망하였으며, 4명은 간질병과 관계없이 사망하였다. 전체 환자의 5년 생존율과 5년 무병 생존율은 각각 52.8% 와 33.4% 였다. TACE 군과 non-TACE 군의 전체 생존율과 무병 생존율은 Fig. 1 에 나타내었다. 전체 추적기간 동안의 양군간 생존율과 무병 생존율의 차이를 보이지는 않았으나, 술후 3년 무병생존율의 경우 TACE 군에서 통계적으로 유의한 무병생존율의 향상을 보였고 ($p = 0.04$), 3년 생존율의 경우에도 TACE 군에서 통계적 유의성에 가까운 생존율 향상이 있었다 ($p = 0.06$). 양군의 환자를 pAJCC stage I,II 군과 IIIA,B,C 군으로 나누어 생존 곡선을 구하여 보았을 때, stage I,II 환자들 중 TACE group에서 non-TACE group 에 비해 3년 생존율과 무병생존율에 의미있는 차이를 보였으나 stage III 환자들에서는 양군간 재발율과 생존율의 차이를 보이지 않았다. (Fig. 2).

환자의 술후 3년과 5년 생존과 재발에 관한 환자와 종양의 임상-병리 요소들의 단변량 분석에 있어서, 종양 관련 증상, AST 상승소견 (> 100 IU/L), 5cm 이상 종양크기, 다발성 종양, AFP 상승 (>100 ng/mL), 육안적 문맥침윤 소견, 미세혈관 침윤 소견, Child classification, 조직학적 간경변 등급, Edmond-Steiner 종양 분화도 등이 환자의 술후 3년과 5년 생존 생존 및 무병 생존에 유의한 예후 인자로 조사되었다 (Table 3). Preoperative TACE는 술후 3년 재발에 의미있는 양성 인자로 조사 되었다.

다변량 분석을 통한 3년, 5년 생존율 및 무병생존율의 위험인자는 Table 4에 표시하였다.

재발 양상의 비교에 있어서는 TACE 군과 non-TACE 군에서 재발 양상의 차이는 없었다 (Table 2). 또한 stage I and II 와 IIIA,B,C 군으로 나누어 재발양상을 비교하였을 때 양군간의 양상의 차이는 보이지 않았다 ($p > 0.2$). 그러나 비록 통계적 유의성은 없었지만, 3년 내 재발 양상에서 소수 간내 재발의 수가 TACE 군에서 non-TACE 군에 비해 상당히 감소되었다 ($p = 0.09$).

고 찰

비록 본 연구는 후향적 분석이지만, 저자들이 아는 한, 간세포암에 대한 술전 TACE의 효과를 알아보는 가장 많은 수의 환자들을 대상으로 한 연구 중 하나이며, 조사 된 변수들의 손실이 적고 환자의 추적이 잘 된 연구 중 하나라고 생각한다.

최근 근치적 절제가 가능한 간세포암 환자에서 술후 환자의 예후의 향상을 기대하며 술전 항암치료의 하나로 TACE 가 시행되고 있다. 하지만, 이전 연구에서 술전 TACE 가 수술시 술기를 보다 힘들게 하고 술후 합병증을 증가시키며, 술후 간부전 사망을 증가시킨다고 보고하여, 술전 TACE가 술후 단기 성적을 악화시킨다고 보고하였다.^{12, 20} 그러나 다른 연구에서는 술전 TACE 와 연관된 술후 합병증의 증가가 없으며 안전한 술전 술기로 보고하고 있는데, 본 연구에서도 술전 TACE 군과 대조군간의 수술 시간, 술후 재원기간 및 술후 간부전의 증가를 보이지 않아 저자들은 술전 TACE 가 비교적 안전한 치료법이라고 생각한다.^{15, 22} 이러한 결과에 대하여, 저자들은 그 이유로, 본 센터에서의 TACE 술기가 가급적 종양 동맥만을 선택하여 주변 간조직에 허혈성 손상을 최소화 시켰고, 평균 술전 TACE 시행 횟수가 1.07 회로 절제 가능한 간세포암 환자에 대하여 가급적 반복적인 TACE 를 피하였기 때문으로

생각한다.

간세포암 환자의 생존은 종양 요소뿐만 아니라 환자의 간 기능과 주변 간조직의 임상병리학적 소견, 치료 방법에 의존하게 된다. 현재 간절제술은 간세포암의 근치적인 치료의 주요한 방법이지만, 간세포암의 조기 혈관 침윤의 특성으로 인하여, 술후 재발의 빈도가 높다. 본 연구에서도 나타난 바, 추적 중 사망환자의 89.2%가 종양의 재발로 인하였으며, 단지 8.2%의 환자만이 간경변과 연관되어 사망하였는데, 간절제 술후 재발은 장기적으로 70% 이상으로 알려져 있고 환자의 생존에 가장 중요한 위험인자로 여겨진다.

²³⁻²⁵ 술후 종양의 재발은 주로 주변 간조직의 간경변으로 인한 새로운 종양의 de novo 발암 기전과, 수술 당시 이미 존재하던 잔존 미세 전이 암이나 수술 시 종양의 조작으로 인한 종양 세포의 파중에 의한 것으로 알려져 있다. ^{6, 25-30} 술후 최초 2-3년 내 종양 재발은 매우 높은 빈도를 나타낸다. 술후 조기 재발은 수술 당시 발견되지 않은 잔존 종양이나 잔존 미세 종양 병변에 의한 것으로, 이의 빈도는 수술 당시 종양의 병기와 밀접하게 연관이 있다. 종양이 성장할수록 혈관 침윤에 의한 미세 전이의 가능성은 증가하게 되며, 술후 육안적 재발로 발전한다. ³¹⁻³³ 간세포암의 미세혈관 침윤 소견은 육안적 문맥 침윤 소견과 더불어 암세포 전이의 위험요소로 여겨지며 간이식이나 간절제 술후 종양 재발의 중요한 인자로 생각된다. ^{6, 18, 34, 35} 이에 따라 2002년 개정된 AJCC pTNM stage (6th edition)에는 미세 침윤 소견을 종양 병기 요소에 포함시키고 있다. 이전의 연구들에서, TACE는 주 종양의 허혈성 손상을 초래할 뿐만 아니라, 작은 혈관에 색전된 간세포암의 괴사를 유도함을 보였다. ^{36, 37} 본 연구에서 중요한 사실은, 미세혈관 침윤 소견이 환자의 생존과 종양 재발의 가장 중요한 위험인자로서 조사되었는데, 술전 TACE가 미세혈관 침윤 소견을 현저히 감소시키는 것으로 나타났다 ($p < 0.01$). 술전 TACE가 미세혈관 침윤을 감소시킨다는 것은 TACE가 종양의 down staging에 직접적으로 관여한다는 증거가 될 수 있다. 비록 본 연구가 후향적 조직 분석을 통해 이루어졌기 때문에, 술전 TACE가 종양의 크기에 감소가 얼마나 이루어졌는지 알기 힘들지만, 미세혈관 침윤 소견의 감소와 TACE group에서의 술후 3년 이내 조기 재발과 3년 생존율의 향상 결과는 술전 TACE가 주 종양 주변의 미세 전이암에 대한 국소적 종양 억제 효과가 있었음을 반증하는 것이라고 생각된다.

본 연구에서 TACE group 환자 164명 중 21명의 환자에서 종양의 완전 괴사가 유도되었는데, 완전 괴사 간세포암은 종양의 재발과 환자의 생존에 의미있는 좋은 예후 인자로 조사되었다 (Table 3). 또한 완전 괴사 간세포암의 95%가 비교적 조기 간세포암 (AJCC stage I or II)에서 일어

났는데, 그 이유로 진행성 간세포암의 경우 다발성 종양 혈관을 형성하기 때문에 TACE에 의한 완전 괴사의 유도가 힘들 것이다. ³⁸ 본 연구에서, stage I, II 환자들에서만 술전 TACE가 조기 재발과 3년 생존율의 향상을 보였으며, 진행성 간세포암에서는 술전 TACE가 재발과 생존에 어떠한 이득이 없었는데 이는 진행성 간세포암의 왕성한 신생 혈관 형성과 혈관 침윤에 의한 원격 부위의 전이가 빈번하기 때문이라고 생각한다. 따라서 저자들은 비교적 초기 간세포암에서 술전 TACE의 종양억제 효과가 클 것으로 생각한다. 이전의 stage I, II 환자들만을 대상으로 하였던 preoperative TACE 연구의 결과도 저자들의 결론을 뒷받침한다. ¹¹

그러나 본 연구에서 관찰된 바, 술전 TACE의 효과는 술후 3년 전후로 가장 뚜렷하였고 그 이후 추적 결과는 후기 재발의 빈도가 TACE group에서 다소 가속화되는 소견을 보여 장기적 결과에는 양군간의 차이를 보이지 않았다. 이는 Majino et al.의 연구에서와 같은 결과로, 저자들도 TACE가 원발 종양에 대한 종양 억제 효과가 부절하였기 보다는 동반된 간경변의 진행에 악영향이 있을 수 있으며, 이로 인한 de novo 발암기전의 위험이 증가되기 때문이라는 그의 의견에 동감하는 바이다. ¹³ 따라서 위의 결과들을 종합하여 볼 때, 저자들은 간세포암 환자들의 장기 생존에 대한 술전 TACE의 최대 이득은 간경변을 동반하고 있지 않은 stage I, II 간세포암 환자가거나, 간이식의 bridge modality로써 간절제를 시행하는 간경변을 동반한 stage I or II 환자에게 있을 것이라고 생각한다.

재발의 양상은 술후 무병생존 기간과 연관이 있는데, 광범위 간내 재발이나 간외 재발의 경우는 수술 직후 흔히 일어난다. 이것은 수술 당시 이미 종양 세포가 원발 종양으로부터 먼 거리에 미세 광범위 간내 전이나 미세 간외 전이를 형성하고 있었기 때문일 것이다. ^{6, 25, 26} 이전의 연구에 의하면 술전 TACE가 술후 간내 광범위 재발이나 전신 전이를 줄인다는 결과를 보고하기도 하였다. ^{15, 39} 그러나 본 연구에서는 그러한 효과를 보여 주지 못하였는데, 그 이유로, 첫째, 술전 TACE 후 수술까지의 대기시간이 평균 19.5일로 짧아 종양의 반응에 의한 환자의 선택 편견 (selection bias)가 없었다는 것과 둘째로, 저자들의 술전 TACE의 기법은, 전체 간조직을 대상으로 하는 것이 아니라, 가능한 종양 혈관만을 선택하여 시행하므로, 술전에 이미 진행되었던 미세 전이에 대한 효과는 없었기 때문일 것으로 생각한다.

결론적으로, 술전 TACE는 안전한 술기이다. 또한 절제 가능한 간세포암에 대한 종양의 병기 감소와 국소 종양 조절에 효과가 있으며, 이러한 효과는 특히 stage I, II 간세포암에서 크다. 저자들은 간이식의 중간 치료법으로써 간

절제를 시행하는 간세포암 환자나, 간세포암의 de novo carcinogenesis 의 위험이 없는 조기 간세포암 환자에서 술전 TACE를 효과가 가장 클 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3):271-85.
2. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32(1 Suppl):225-37.
3. Chung WK, Sun HS, Park DH, et al. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection in Korea. *J Med Virol* 1983; 11(2):99-104.
4. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999; 229(3):322-30.
5. Nagao T, Inoue S, Goto S, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis. *Ann Surg* 1987; 205(1):33-40.
6. Kim BW, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Risk factors for immediate post-operative fatal recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12(1):99-104.
7. Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. *Ann Surg* 1996; 223(3):297-302.
8. Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148(2):397-401.
9. Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, et al. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. An analysis by the Cox proportional hazard model. *Cancer* 1991; 68(10):2150-4.
10. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(12):1505-14.
11. Gerunda GE, Neri D, Merenda R, et al. Role of transarterial chemoembolization before liver resection for hepatocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6(5):619-26.
12. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg* 1995; 82(1):122-6.
13. Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226(6):688-701; discussion 701-3.
14. Paye F, Jagot P, Vilgrain V, et al. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Arch Surg* 1998; 133(7):767-72.
15. Sugo H, Futagawa S, Beppu T, et al. Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. *World J Surg* 2003; 27(12):1295-9.
16. Lai EC, Fan ST, Lo CM, et al. Anterior approach for difficult major right hepatectomy. *World J Surg* 1996; 20(3):314-7; discussion 318.
17. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232(1):25-31.
18. Wilk JB, Myers RH, Zhang Y, et al. Evidence for a gene influencing heart rate on chromosome 4 among hypertensives. *Hum Genet* 2002; 111(2):207-13.
19. Matsumata T, Urata K, Adachi E, Sugimachi K. Clinical correlation between necrosis of hepatocellular carcinoma nodule and early recurrence after hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 1994; 41(2):140-3.
20. Luo YQ, Wang Y, Chen H, Wu MC. Influence of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on liver resection in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1(4):523-6.
21. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(7):773-9.
22. Harada T, Matsuo K, Inoue T, et al. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1996; 224(1):4-9.
23. Belghiti J, Panis Y, Farges O, et al. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214(2):114-7.
24. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, et al. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Two hundred five consecutive patients who underwent hepatic resection in 15 years. *Arch Surg* 1994; 129(7):738-42.
25. 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(2):229-35.
26. Matsumata T, Kanematsu T, Takenaka K, et al. Patterns of intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9(3):457-60.
27. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229(2):216-22.
28. Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H, et al. Multicentric independent development of hepatocellular carcinoma revealed by analysis of hepatitis B virus integration pattern. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(12):1064-7.
29. 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(9):2263-7.

30. Shimada M, Hasegawa H, Gion T, et al. Risk factors of the recurrence of hepatocellular carcinoma originating from residual cancer cells after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(28):2469-75.
31. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg* 1996; 83(9):1219-22.
32. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome *Cancer* 2000; 88(3):538-43.
33. Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, et al. Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1995; 169(1):28-34; discussion 34-5.
34. Regimbeau JM, Abdalla EK, Vauthey JN, et al. Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *J Surg Oncol* 2004; 85(1):36-41.
35. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005; 11(5):497-503.
36. Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, et al. In vivo microscopy of hepatic tumors in animal models: a dynamic investigation of blood supply to hepatic metastases. *Radiology* 1993; 187(3):621-6.
37. Goseki N, Nosaka T, Endo M, Koike M. Nourishment of hepatocellular carcinoma cells through the portal blood flow with and without transcatheter arterial embolization. *Cancer* 1995; 76(5):736-42.
38. Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. A histopathologic study of 84 resected cases. *Cancer* 1994; 73(9):2259-67.
39. Okano A, Hajiro K, Takakuwa H, et al. Diffuse intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(35):1356-9.