

## Milan 기준을 넘는 간세포암에서 생체부분 간이식

### Living donor liver transplantation for Patients with beyond Milan hepatocellular carcinoma.

**Background:** To find the patients who have a significant chance of cure with living donor liver transplantation (LDLT) among the patients suffering with beyond-Milan hepatocellular carcinoma (HCC), we retrospectively analyzed the tumor factors that could affect a good prognosis after LDLT for patients who suffer with beyond Milan HCC.

**Methods:** Between March 2005 and May 2007, 18 cases of LDLT for beyond Milan HCC were performed. None of the patients had preoperative radiological evidence of vascular invasion. Excluding the 3 cases of in-hospital mortality, we analyzed the survival, the disease-free survival and the prognostic factors for recurrence in 15 beyond Milan HCC patients. The mean follow-up period was  $18.8 \pm 8.8$  months (range: 4-34 months).

**Results:** The two-year survival and disease-free survival rates after LDLT were 61.7% and 31.1%, respectively, in 15 beyond-Milan patients. Among them, 9 patients had recurrence of HCC during follow-up. The one-year survival rate after tumor recurrence was 55.5%. An alpha-fetoprotein (AFP) level < 400 ng/mL, Edmonson-Steiner histology grade I and II and the presence of graft rejection were analyzed as the good prognostic factors of disease-free survival after LDLT for beyond-Milan HCC ( $p < .05$ ). The patients with negative preoperative positron emission tomography (PET) findings ( $n = 5$ ) showed a better prognosis than the PET-positive patients ( $n = 10$ ) with statistical significance ( $p = .05$ ).

**Conclusion:** Allowing that HCC patients exceed the Milan criteria, we can find the potentially curable candidates for LDLT with using tumor biologic markers such as a serum AFP level < 400 ng/mL, negative PET uptake or low grade histology, as assessed by preoperative needle biopsy. Further investigation is needed to evaluate the relation between graft rejection and tumor recurrence after liver transplantation.

**Key word :** Liver transplantation, Living Donors, Milan criteria, HCC, Hepatocellular carcinoma, 간세포암, 생체부분 간이식

김봉완<sup>1</sup>, 배병구<sup>1</sup>, 박용근<sup>1</sup>, 원재환<sup>2</sup>,  
배재익<sup>2</sup>, 허위광<sup>1</sup>, 왕희정<sup>1</sup>, 김명욱<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 아주대학교 의과대학 외과학교실

<sup>2</sup> 아주대학교 의과대학 진단영상의학교실

Bong-Wan Kim M.D.<sup>1</sup>, Byong-Ku Bae M.D.<sup>1</sup>, Yong-Keun Park M.D.<sup>1</sup>, Jae-Hwan Won M.D. Ph.D.<sup>2</sup>, Jae-Ik Bae M.D., Ph.D.<sup>2</sup>, Weiguang Xu M.D.<sup>1</sup>, Hee-Jung Wang M.D., Ph.D.<sup>1</sup> and Myung-Wook Kim M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, South Korea.

<sup>2</sup> Department of Intervention Radiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, South Korea.

#### 책임저자

왕희정

아주대학교 의과대학 외과학교실

Correspondence to

Hee-Jung Wang, M.D., Ph.D.,  
Department of Surgery, Ajou University  
School of Medicine, Suwon, South  
Korea.

Tel.: 82-31-219-5200

Fax.: 82-31-219-5755

e-mail: wanghj@ajou.ac.kr

Received: 2008. 8. 5

Accepted: 2008. 9. 9

## 서 론

Milan 기준<sup>1</sup>이 발표된 이후 간세포암의 적극적 치료방법의 하나로 간이식이 활발히 진행되고 있고 많은 연구자들에 의해 간세포암의 치료로서 Milan 기준의 타당성이 증명되고 있다. 그래서 현재는 불량한 간기능의 조기 간세포암 환자에서 간이식은 최선의 치료로 생각된다. 간세포암의 치료로서 간이식의 경험이 축적되면서 특히 생체부분 간이식의 경우

Milan 기준을 넘어서는 종양의 경우에도 근치의 결과를 보인 환자들이 있었다. 또한 많은 연구자들이 간이식 후 성적을 토대로 이식 대상 간세포암의 크기 기준의 확장이 가능함을 보고했다.<sup>2-4</sup>

최근 종양의 크기와 개수 뿐만 아니라 생물학적 종양표지자를 간이식 대기자의 선별기준으로 포함하려는 시도가 있다. 알파태아단백(AFP)은 간세포암의 전통적인 종양표지자로서 수술 전 알파태아단백의 수치가 간세포암의 간이식 후 재발과 생존율에 영향을 준다는 여러 연구들이 있다.<sup>5,6</sup>

또한 최근 연구에서 수술 전 Positron emission tomography (PET) 검사의 양성소견과 종양의 공격적인 생물학적 특징들이 재발의 증가와 관련이 있는 것으로 보고하고 있다.<sup>7</sup>

저자들은 Milan 기준을 벗어나는 간세포암 환자들 중에서 생체부분 간이식을 시행한 환자를 대상으로 종양 재발의 위험인자를 조사하였다.

## 방 법

2005년 3월부터 2008년 2월까지 본원에서 54명의 간세포암 환자가 간이식을 받았고, 생체부분 간이식은 47명이었다. 또한 36명의 환자는 Milan 기준을 만족하는 환자들이었고 18명의 환자가 Milan 기준을 넘는 환자들이었다. Milan 기준을 넘는 환자들은 2005년 3월과 2007년 3월 사이에 생체부분 간이식을 시행 하였다. 수술 전 검사에서 간외 전이와 주요 혈관 침습은 없었다. 한 명의 환자에서 수술 전 검사에서는 Milan 기준에 부합되었다가 수술 후 조직학적 검사에서는 Milan 기준을 벗어나는 경우가 있었으나, 반대로 수술 전 검사에서 Milan 기준에 벗어나는 경우였으나 수술 후 조직학적 검사에서 Milan 기준에 부합되는 경우는 없었다. 5명의 병원사망이 있었는데 원인으로서는 수술 후 뇌출혈 1예, 대량객혈 1예, 사체기증자 간이식후 원발성 기능부전 1예, ABO 부적합 생체부분 간이식에서 체액성 거부반응 2예 등이었다. 위의 병원사망 환자 중에서 3예가 Milan 기준을 벗어난 경우로 이를 제외한 15명의 환자를 대상으로 분석을 하였다. 이렇게 15명의 Milan 기준을 넘는 환자들의 특성은 Table 1. 에 정리하였고 모든 기록은 후향적으로 조사하였다.

전체 15명의 환자 모두 혈액형 적합 내지는 동일 생체부분 간이식을 받았고 이식편 대 수혜자 체중 비(GRWR)는 평균 1.03%(0.67-1.5%)이었다. 원인 간질환으로 B형 간염이 14명 알코올성 간경화가 1명 이었다. 간세포암 진단 후 평균 이식 대기 시간은 6개월(1~40개월)이었다. 대상환자 15명 중 14명의 환자에서 이식 전 경동맥 화학색전술(TACE)을 1회(1~5회, 평균 2회) 이상 시행하였는데, 적출된 간의 조직검사에서 1예에서만 종양 전체의 괴사 소견을 보였다. 또한 6명의 환자는 이식 전 간절체술을 받아 구제간 이식(salvage liver transplantation)이었다. 이식 후 평균 추적 기간은 18.8개월(4~34개월) 이었다.

면역억제는 Milan 기준에 관계없이 3제 병용 면역억제요법을 사용하였는데 생체부분 간이식 수술 중 무간기에 대용량

**Table 1.** Clinico-pathologic characteristics of 15 beyond Milan patients

Male / female	14 / 1
Age, mean±SD (range)	45.4±4.9 (35-52)
HBV positivity (%)	14 (93.3%)
Child class	
A (%)	7 (46.6%)
B (%)	4 (26.6%)
C (%)	4 (26.6%)
MELD score, mean±SD (range)	11.1±4.7 (6-24)
GRWR (%), mean±SD (range)	1.03±0.19 (0.67-1.5)
Largest tumor size, mean±SD (range)	6.55±4.2 (3-18)
Multiple tumors (%)	12 (80%)
Microvascular invasion (%)	12 (80%)
Segmental PV invasion (%)	10 (67%)
Edmonson-Steiner histologic grade	
I or II	4 (27%)
III or IV	10 (66.7%)
Within the UCSF criteria	3 (20%)
Within Tokyo 5-5 rule	5 (33.3%)
Preoperative PET scan positivity	10 (67%)
Preoperative AFP > 400 ng/mL (%)	7 (47%)
Preoperative TACE (%)	14 (93%)
Salvage liver transplantation	6 (40%)
Waiting time (month), mean±SD (range)	10.7±12.1 (1-40)
Acute cellular rejection	4 (26.7%)
Mean F/U period (mo)±SD (range)	18.8±8.8 (4-34)

의 스테로이드(10mg/kg of methylprednisolome)를 주고 수술 후 2달동안 스테로이드 용량을 감소시켰으며 IL-2 수용체에 대한 항체(Simulet®)를 2번 주사하였다. Tacrolimus는 유지요법으로 사용하였다. 급성 세포성 거부반응이 4명의 환자에서 발생하였는데 각각 수술 후 2주, 2달, 4달, 5달째였다. 모든 거부반응은 스테로이드 대용량 요법으로 치료되었다.

저자들은 Milan 기준을 만족하는 환자와 Milan 기준을 넘는 환자들의 생존율과 무병생존율을 조사하였다. 또한 Milan 기준을 넘는 환자들의 종양 재발에 관련된 위험인자들을 조사하였다. 통계프로그램은 SPSS(version 12.0, Chicago, Ill., USA)를 이용하였고 유의수준은 p값이 0.5 미만인 경우로 정의하였다.

## 결 과

Milan 기준에 부합되는 34명 환자의 2년 생존율과 무병생존율은 각각 95.9%, 93.8% 였다. 그리고 Milan 기준을 넘는 환자(15명)들은 각각 61.7%, 31.1% 이었다 ( $p=.006$ ) (Fig. 1). Milan 기준을 넘는 15명이 환자들 중 9명의 환자들은 추적 기간 동안 종양이 재발하였는데 재발에 대한 치료로는 간절제, TACE, 폐동맥 항암-리피도올 색전술 (bronchial chemo-lipiodolization), 방사선 요법 (radiotherapy)와 경구 5-FU 제제 등을 사용하였다. 간이식에서 재발까지의 평균 기간은 7개월(1~23개월) 이었다. 재발의 장소로는 폐에 3예, 간에 2예, 국소 림프절 1예, 폐와 간 동시전이 2예, 폐와 골 동시전이 1예 이었다. 9명 환자의 재발진단 후 1년 생존율은 55.5%이었다.

Milan 기준을 넘는 환자들의 간이식의 경우 수술 전 알파태아단백이 400 ng/ml를 초과한 경우 종양 재발의 위험인자였다 ( $p=.002$ ). 수술 전 알파태아단백이 400 ng/ml를 초과한 환자(8명)들은 추적기간 동안 모두 재발하였고 재발 환자 중에 오직 한 명만이 수술 전 알파태아단백이 400 ng/ml 이하였다. 또한 조직학적 검사상 Edmonson-Steiner 분화도 (worst portion)가 높은 경우도 종양 재발의 위험인자로 분석되었다. 조직학적 검사상 Edmonson-Steiner 분화도가 낮은 경우(4명)에는 종양의 재발이 없었던 반면 Edmonson-Steiner 분화도 3 이상으로 높았던 10명 중에서는 8명의 환자에서 재발하였다. 수술 전 PET 검사에서

양성반응을 보였던 경우 통계적으로 유의하게 종양 재발의 위험인자였다 ( $p=.05$ ). 수술 전 PET 검사에서 양성이었던 10명의 환자 중에서 8명이 추적기간 동안 종양이 재발하였고 음성이었던 5명의 환자 중에서는 오직 1명에서 종양이 재발하였다 (Fig. 2).

15명의 Milan 기준을 넘는 환자들 중에 3명(20%)는 University of California San Francisco(UCSF)의 기준에 포함되었고, 5명(33.3%)는 Tokyo 5-5 rule에 포함되었다. 2,3 Milan 기준과 비교했을 때 UCSF 기준과 Tokyo 5-5 rule에 만족하는 환자들에서 통계적으로 더 우월한 생존 결과를 보여주었다 ( $p=.03, p=.05$ ). 마지막으로 급성 세포성 거부반응 여부가 생체부분 간이식 후 종양 재발에 좋은 예후인자였다. 거부반응이 있었던 4명의 환자들은 종양 재발이 없었던 반면, 거부반응이 없었던 11명의 환자중 9명에서 추적기간 동안 종양 재발이 있었다 ( $p=.01$ ) (Fig. 2).

다른 임상변수, 즉, 간이식까지 대기시간, 구제이식 유무, 현미경적 혈관침습 유무, 종양의 문맥 침범 유무, 종양크기, 종양 개수 등은 종양재발의 위험인자로 조사되지 않았다 ( $p>.05$ ).

## 고 찰

우리나라를 포함한 아시아 국가에서는 뇌사자의 장기 공여가 부족하다. 그래서 가족들간의 생체부분 간공여가 주요한 간이식 방법이 되고 있다. 2005년 3월부터 2008년 2월까지

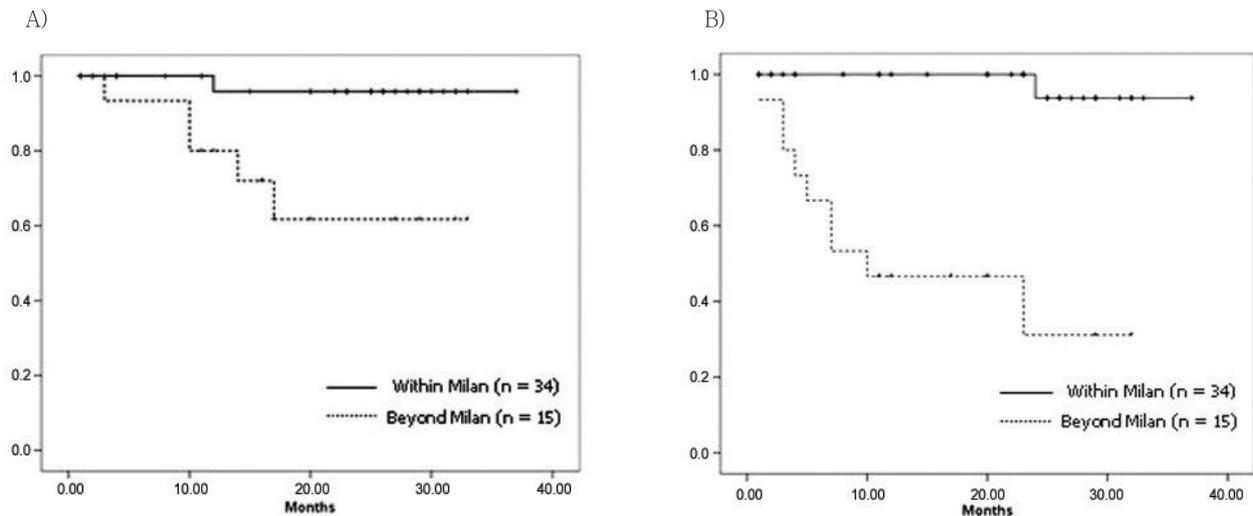


Fig. 1. Comparison of overall survival and disease-free survival rates according to the Milan criteria. A) Two-year survival rates of each group of patients were 95.8% and 61.7% respectively ( $p=.006$ ). B) Two-year disease-free survival rates of each group of patients were 93.8% and 31.1% respectively ( $p=.00$ ).

지 본원에서는 140예의 간이식을 시행하였고 그 중에서 생체부분 간이식은 110예이다. 저자들이 생각하기에 이번 연구의 상대적인 단점이 수술 후 추적기간이 짧다는 것이어서 생존율 보다는 재발을 분석을 주로 하였다. 일반적으로 진행된 간세포암에서의 간이식 후 재발은 상당히 조기에 발생하고 환자의 생존에 치명적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>8</sup> 저자들의 연구에서도 이식 후 재발한 환자들에게 여러 종류의 치료방법을 적용하였으나 단지 절반의 환자만이 1년 이상 생존하였다. 저자들은 2007년 3월까지 Milan 기준을 넘는 환자들에게 이식 수술을 시행하고 1년 이상(평균 18.8개월)의 추적조사를 하였다.

저자들의 연구에서는 Milan 기준을 넘는 환자들의 간이식 후 예후인자로 종양의 생물학적 특징이 형태학적 기준보다 더 의미가 있는 것으로 밝혀졌다. 이유로는 연구에 포함된 15명의 환자가 Milan 기준에 따라 형태학적 크기와 개수를 기준으로 이미 한번 선택되었던 환자였기 때문이라 생각된다.

알파태아단백과 종양의 공격성에 대한 관계는 이미 여러 연구에서 보고 되어진 바 있는데 수술 전 알파태아단백의 수치가 높을 때 간질제나 간이식 후 종양의 재발 가능성이 높아진다. Suh 등<sup>9</sup>은 Milan 기준을 넘는 환자의 수술 전 알파태아단백 수치가 400 mg/ml를 초과했던 모든 환자(4명)에서 종양이 재발하였다고 보고하였고 저자들의 연구에서도 7명의 환자가 모두 추적기간 동안 종양이 재발하였으나 수술 전 알파태아단백이 400 ng/ml 이하인 환자들에서는 오직 1명(12.5%)만 종양이 재발하였다. 이에 저자들은 수술 전 Milan 기준을 넘는 환자들의 알파태아단백 수치가 400 ng/ml 이하일 때 간이식의 생물학적 선택 기준이 될 수 있다고 생각한다.

간이식 후 조직학적 종양 등급이 종양의 진행과 재발에 강한 연관성을 보였는데 Edmonson-Steiner 분화도가 낮은 환자에서는 수술 후 종양 재발이 없었고 Edmonson-Steiner 분화도가 높은 경우 10명의 환자 중에서 8명이 종양 재발을 보인점은 주목할 만하다. Zavaglia 등<sup>5</sup>은 간이식 전 Milan 기준을 넘는 환자들을 대상으로 세침흡입생검으로 종양 조직을 검사하는 것을 권장했다. 그러나 세침흡입생검은 출혈과 바늘 경로로 종양세포가 파종되는 위험 말고도 표적세포를 찾는 과정에서 오차가 발생할 수 있다. 그러므로 저자들은 Milan 기준을 넘는 환자들의 이식 선택에 있어, 다른 양호한 예후 인자가 없는 경우에 선택적으로 수술 전 세침흡입생검을 시행하는 것이 타당하리라 생각한다.

Yang 등<sup>7</sup>은 Milan 기준 내의 간세포암으로 인한 간이식 대기자 중, 수술 전 PET 검사, 생물학적 종양 인자인 혈관 침습 및 알파태아단백과 종양 재발과의 연관성을 보고하였는

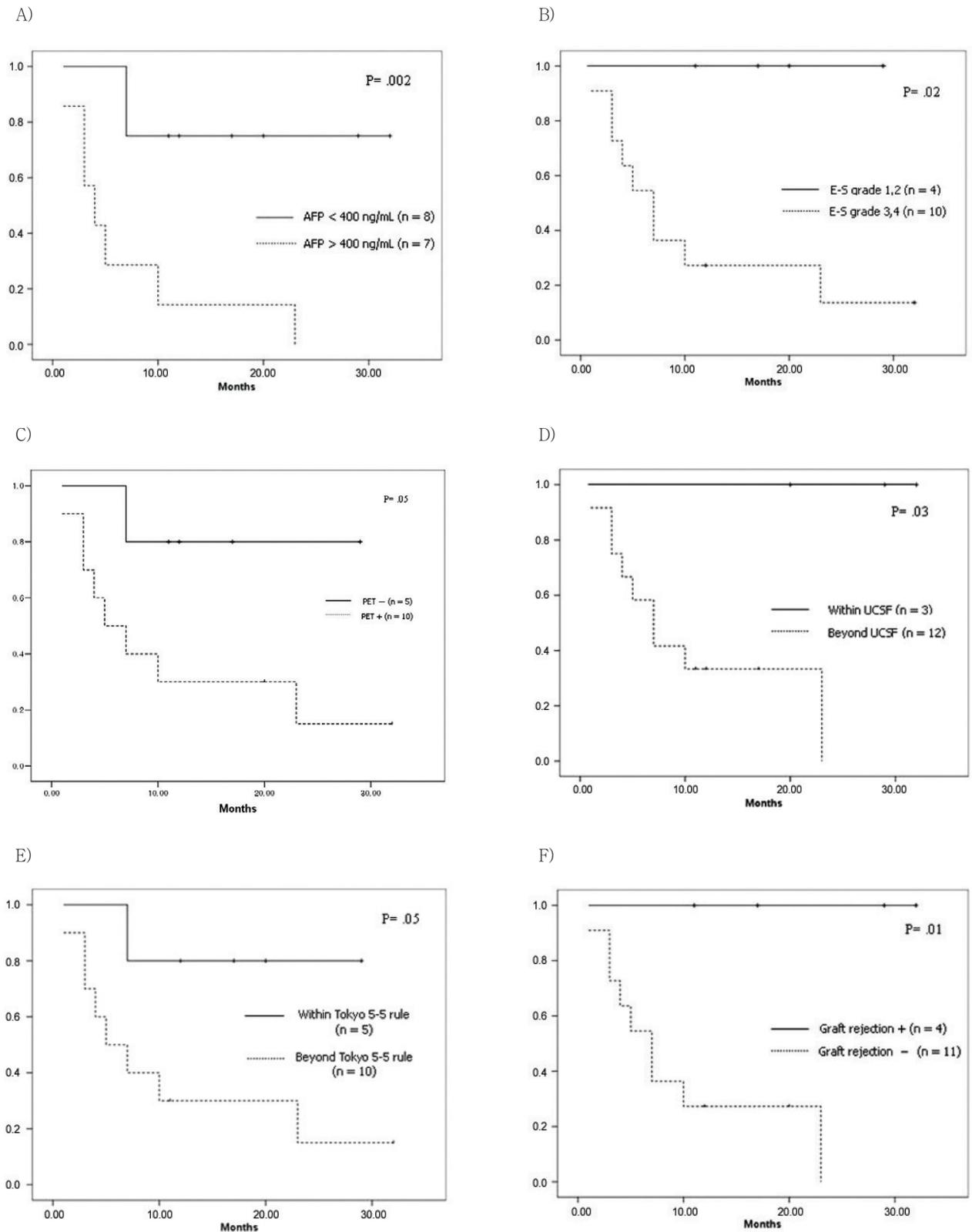
데, PET 검사에서 양성반응을 보인 Milan 기준에 부합되는 6명의 환자 중에서 4명이 재발 소견을 보여 수술 전에 PET 양성반응을 보인 환자들은 비록 Milan 기준에 부합하더라도 재발의 위험군이라고 하였다. 반면에 저자들의 연구에서는 Milan 기준을 넘는 환자들에서 수술 전 PET 검사와 예후와의 연관성을 조사하였다( $p = .05$ ). 수술 전 PET 검사가 간이식의 선별기준이 될 수 있을지에 대하여는 더 많은 수의 Milan 기준을 넘는 간세포암 환자들을 대상으로 추가적인 연구가 필요하겠다.

최근 여러 연구자들이 Milan 기준의 종양 크기와 개수의 확장을 제안하고 있다. UCSF 기준<sup>2</sup>과 Tokyo 5-5 rule<sup>3</sup>이 그 중 하나이다. 저자들의 연구에서도 Milan 기준을 넘는 환자 중에서 UCSF 기준을 만족하는 환자(3명)와 Tokyo 5-5 rule를 만족하는 환자(5명)들에서 좋은 결과를 보였다. 여기서 UCSF 기준 보다 Tokyo 5-5 rule 기준에 포함되는 환자 수가 상대적으로 많아 환자 선별의 폭이 좀 더 넓고, Tokyo 5-5 rule이 생체부분 간이식을 대상으로 정한 것이기 때문에 생체부분 간이식이 많은 우리나라 실정에 더 부합한다고 생각한다.

아직까지 간이식 후 급성 세포성 거부반응과 종양 재발과의 관계를 밝힌 연구는 없다. 저자들의 연구에서 간이식 후 급성 세포성 거부반응을 보였던 4명의 환자에서 수술 후 추적기간 동안 재발이 없었다. 대상환자수가 적어서 종양 재발과 거부반응의 관계를 확증할 수는 없었지만, 저자들은 여기에 3가지의 가설을 생각해 볼 수 있다고 생각한다. 첫째, 거부반응이 생물학적 특성이 좋은 종양에만 우연히 발생한 경우. 둘째, 거부반응이 일어날 수 있는 시기 이전에 종양이 재발한 경우. 셋째, 거부반응의 염증반응이 항 종양 효과(anti-tumor effect)를 보인 경우 등을 생각해 볼 수 있다.

## 결론

Milan 기준을 넘는 간세포암 환자의 간이식에서 수술 전 종양의 생물학적 특성을 반영하는 알파태아단백 400 ng/ml 이하, PET검사 음성 그리고 선택적으로 수술 전 세침흡입생검을 시행하여 확인된 조직학적 낮은 분화도 등이 근치적 치료의 가능성을 기대할 수 있도록 해준다. Tokyo 5-5 rule 기준은 Milan 기준과 UCSF 기준보다 많은 수의 환자를 포함하면서 종양재발의 위험성은 증가시키지 않는다. 마지막으로 급성 세포성 거부반응과 종양재발과의 관계에 대해서 추후 연구가 더 필요하겠다.



**Fig. 2.** Comparison of disease-free survival rates according to prognostic factors for recurrence. 2-year survival rates according to A) preoperative AFP level were 75% and 0% respectively ( $p = .002$ ), B) Edmonson-Steiner grade were 100% and 13.6% respectively ( $p = .02$ ), C) preoperative PET uptake were 80% and 15% respectively ( $p = .05$ ), D) UCSF criteria were 100% and 0% respectively ( $p = .03$ ), E) Tokyo 5-5 rule were 80% and 15% respectively ( $p = .05$ ) and F) presence of graft rejection were 100% and 0% respectively ( $p = .01$ )

## 참고문헌

1. 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* 334:693, 1996
2. 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* 33:1394, 2001
3. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. *Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. Dig Dis* 25:310, 2007
4. Takada Y, Ito T, Ueda M, et al. *Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. Dig Dis* 25:299, 2007
5. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, et al. *Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol* 100:2708, 2005
6. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. Liver Transpl* 10:911, 2004
7. Yang SH, Suh KS, Lee HW, et al. *The role of (18)F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. Liver Transpl* 12:1655, 2006
8. Shimoda M, Ghobrial RM, Carmody IC, et al. *Predictors of survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma associated with Hepatitis C. Liver Transpl* 10:1478, 2004
9. Suh KS, Cho EH, Lee HW, et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients who do not meet the Milan criteria. Dig Dis* 25:329, 2007