간문맥 종양혈전을 동반한 간세포암종의 예후 인자

서상준 · 임형준 · 이동원 · 현종진 · 정영결 · 김지훈 · 서연석 · 연종은 · 변관수 · 엄순호

고려대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

Factors Affecting Prognosis of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: Implications for Future Therapeutic Strategies

Sang Jun Suh, Hyung Joon Yim, Dong Won Lee, Jong Jin Hyun, Young Kul Jung, Ji Hoon Kim, Yeon Seok Seo, Jong Eun Yeon, Kwan Soo Byun, Soon Ho Um

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombosis (PVTT) exhibits poor prognosis. The aim of this study is to evaluate factors associated with survival of HCC patients with PVTT to suggest better therapeutic options.

Methods: Patients with HCC which were newly diagnosed at three tertiary hospitals between January 2004 and December 2012, were reviewed retrospectively. Among them, Barcelona Clinic of Liver Cancer stage C patients with PVTT were identified. Factors affecting overall survival (OS) were analyzed and efficacies of the treatment modalities were compared.

Results: Four hundred sixty five patients with HCC and PVTT were included. Liver function, tumor burden, presence of extrahepatic tumor, alfa fetoprotein, and treatment modalities were significant factors associated with OS. Treatment outcomes were different according to the initial modalities. OS of the patients who received hepatic resection, radiofrequency ablation (RFA), transarterial chemoembolization (TACE), hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC), sorafenib, systemic cytotoxic chemotherapy, radiation therapy (without combination), and supportive care were 27.8, 7.1, 6.7, 5.3, 2.5, 3.0, 1.8, and 0.9 months, respectively ($P<0.001$). Curative-intent treatments such as hepatic resection or RFA were superior to noncurative-intent treatments ($P<0.001$). TACE or HAIC was superior to sorafenib or systemic chemotherapy ($P<0.001$). Combining radiotherapy to TACE or HAIC did not provide additional benefit on OS ($P=0.096$).

Conclusions: Treatment modalities as well as baseline factors significantly influenced on OS of HCC patients with PVTT. Whenever possible, curative intent treatments should be preferentially considered. If unable, locoregional therapy would be a better choice than systemic therapy in HCC patients with PVTT. (*J Liver Cancer* 2017;17:60-71)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Portal vein; Thrombosis; Prognosis

Received Feb. 12, 2017

Revised Feb. 21, 2017

Accepted Feb. 21, 2017

Corresponding author : Hyung Joon Yim

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea
Tel. +82-31-412-6565, Fax. +82-31-412-5582
E-mail; gudwns21@korea.ac.kr

Co-corresponding author : Soon Ho Um

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel. +82-2-920-5019, Fax. +82-2-953-1943
E-mail; umsh@korea.ac.kr

서 론

전 세계적으로 간세포암종(이하 간암)은 6번째로 흔한 악성 종양이며 세 번째로 높은 암 사망을 보이는 질환이다.^{1,2} 조기에 발견될 경우 간이식, 간절제술, 고주파 열치료술(radiofrequency ablation, RFA) 등 근치적인 치료를 고려할 수 있으나 진행된 상태에서 발견될 경우 치료 방법이 제한적이고 근치적 치료를 받을 기회는 적어진다.¹ 특히 간문맥을 침범한 간암의 예후는 매우 불량한 것으로 알려져 있는데 지지적 치료(best supportive care)만을 받을 경우 중앙 생존 기간이 2-4개월에 불과하며 적극적인 치료를 하고자 하여도 동반되는 여러 제한점들로 인해 치료 방법의 선택이 어려운 경우가 흔하다.^{3,4} 즉 간암에서 혈관 침범은 일반적으로 간이식의 금기 사항으로 받아들여지며 간절제술 또한 간문맥 종양혈전이 중심부에 가까울수록 수술이 어려워지고 재발의 위험도도 커지게 된다.^{5,6} 고주파 열치료는 시술 부위가 간내 혈관에 인접하면 효과가 떨어지고 합병증이 빈번하게 되기 때문에 좋은 결과를 기대하기 어렵다.⁷ 경동맥화학적색전술(transarterial chemoembolization, TACE) 역시 주문맥에 종양혈전이 있어 폐색이 동반될 경우 시술의 금기증으로 받아들여지고 있다.^{5,8,9} 이는 간문맥 혈전으로 인한 문맥혈류의 폐색이 있는 상태에서 간동맥의 색전 시술이 시행될 경우 간의 허혈 상태를 심화시켜 간부전의 위험을 크게 증가시킬 수 있기 때문이다. 진행된 간세포암의 표준치료제라 할 수 있는 소라페닙의 경우 생존 연장의 수준이 기대에 미치지 못하기 때문에 좀 더 추가적인 생존 개선을 도모하기 위한 노력이 필요하다.¹⁰⁻¹² 치료의 예후를 결정하는 것은 이러한 치료 방법 자체 외에도 기저 간암과 환자의 상태가 중요할 것으로 생각된다. 즉 종양의 크기와 개수, 간암이 침범한 간문맥의 범위, 간 외 전이 동반 여부 등과 환자의 간기능, 수행 능력 등이 치료 방법의 선택에 영향을 미치기 때문이다.^{1,13} 따라서 이러한 것들을 종합적으로 분석하여 간문맥 종양혈전을 동반한 간암의 예후에 영향을 미치는 인자를 찾아 이들의 생존을 개선하기 위한 근거로 사용할 필요가 있다.

본 연구의 목적은 간문맥 종양혈전을 동반한 진행성 간암 환자의 생존에 영향을 미치는 예후 인자를 알아보는 것이다. 또한 치료법에 따른 생존율을 비교하여 향후 치료 전략에 반영하고자 한다.

대상과 방법

1. 대상 환자

2004년 1월부터 2012년 12월 사이에 고려대학교의료원 산하의 3개 병원(안암, 구로, 안산 병원)에 내원하여 간암으로 진단 받은 환자 중 간문맥 종양혈전이 동반된 진행성 간암 환자를 대상으로 후향적으로 본 연구를 시행하였다. 간암의 진단은 유럽간학회 가이드라인의 기준을 따라 1-2 cm 크기의 종양은 computed tomography (CT)와 magnetic resonance imaging (MRI) 모두에서 동맥기 조영증강과 문맥기 및 지연기의 씻김 현상이 있는 경우, 2 cm 이상의 경우는 CT 혹은 MRI 중 한 가지 이상에서 상기 소견을 보이는 경우에 임상적으로 진단하였고 이외의 경우에는 조직학적인 진단을 하였다.¹⁴ 간암의 병기는 Barcelona Clinic of Liver Cancer (BCLC) 기준에 따라 종양의 개수, 크기, 혈관침범 여부, 간 외 전이 유무, 간기능과 전신 상태 등을 평가하여 분류하였다.¹⁴ 본 연구의 등록 기준은 BCLC C 병기 환자 중 간문맥혈전이 동반된 경우로 하였으며 배제 기준은 간암 이외의 치료되지 않은 악성 종양이 동반된 경우, 조직 검사상 간세포암과 담도세포암이 혼재된 경우, 간이식 후에 재발한 간암 등이었다.

2. 평가 항목 및 분류

환자의 간기능은 Child-Pugh 분류에 따라 5점에서 15점 또는 A, B, C 등급으로 나누었으며 Model for End stage Liver Disease (MELD)를 이용하여 5-40점까지로 평가하였다.¹⁵ 기저 간질환은 B형 또는 C형 바이러스 간염, 알코올 간질환으로 분류하였으며 그 외의 원인 간질환(비알코올 지방간질환, 자가면역간염, 원발담즙간경변증 등)은 기타로 분류하였다. 전신 상태에 따른 수행능력은 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)의 전신상태 평가 기준을 이용하여 0-4 단계로 분류하였다.¹⁴ 간암은 크기 및 개수와 이를 고려한 종양부하량(tumor burden), 간 외 전이 유무(타 장기 및 임파절), 간문맥 침범의 범위 등을 평가하였다. 간문맥 침범의 범위는 Eastern hepatobiliary classification (or Cheng's classification)에 따라 I형(2차 분지 또는 분엽 분지 침범), II형(우문맥 또는 좌문맥 등 1차 분지 침범), III형(주문맥 침범) 및 IV형(상장간막정맥 침범)으로 분류하였다.¹⁶ 종양부하량은 단일 종괴의 경우 최대 직경을, 다발성 종양

의 경우에는 각 종양의 최대 직경의 합으로 평가하였다.

치료 방법은 초치료 시점을 기준으로 간절제술, RFA, TACE, 간동맥주입식항암치료(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC), 분자표적치료제인 소라페닙, 세포독성 전신항암화학요법(systemic cytotoxic chemotherapy), 방사선 치료법 등으로 분류하였다. 그 외 암과 직접적으로 관련된 치료를 제외한 간질환 합병증 관리, 통증 관리 및 영양요법 등만을 받은 경우를 지지적 치료군으로 분류하였다.

3. 통계

환자의 간기능, 문맥침범의 범위, 종양부하량, 간외 전이 유무, 초치료 방법 등에 따른 생존 기간 분석 및 차이를 비교하는 것은 Kaplan Meier 생존 분석과 Log rank test를 이용하였다. 군 간 특성 비교에 있어 범주형 변수는 카이제곱 또는 Fisher의 정확검정법을, 연속형 변수는 Mann-Whitney U 검정법 또는 독립 t 검정법을 사용하였다. 간문맥 종양혈전의 침범 범위에 따른 세 군의 비교에서는 비모수 검정인 Kruskal-Wallis 분석을 하고 사후분석은 Bonferroni 교정에 따라 P-value 0.017 미만을 통계적으로 유의하다고 정하였다. 생존에 영향을 미치는 인자의 분석은 Cox 비례위험 회귀분석(Cox's proportional hazard regression analysis)을 이용하여 단변량 및 다변량 분석을 하였고 위험도(hazard ratio) 및 95% 신뢰구간으로 결과를 제시하였다. 통계 분석 프로그램은 Statistical Package for the Social Sciences statistical software (version 18; SPSS-IBM, Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 유의확률 P값은 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 정하였다.

4. 윤리위원회 승인

본 연구는 고려대학교 안산병원 임상연구윤리위원회의 승인을 득하였으며 Helsinki 선언에 준하여 시행되었다. 본 연구는 후향 연구로 피험자의 동의는 면제되었으나 개인정보보호법에 따라 개인식별이 가능한 자료는 제거 또는 코딩화하여 사용하였다.

결 과

1. 환자의 기본 특성

간문맥 종양 혈전을 동반한 465명의 간암 환자가 본 연

구의 선정기준에 부합하였다. 환자들의 연령의 중앙값은 54세(사분위 48-63세)로 남성이 84.3%였고 추적 관찰 기간은 평균 7.6개월(표준편차 10.5개월)이었다. 환자들의 기저 간질환은 B형 간염이 78.3%, C형 간염이 6.2%, B형 및 C형 간염 동시 감염 0.9%, 알코올간질환이 8.6%, 기타 6.0%였다. 간기능은 Child-Pugh A군이 55.7%, B군이 44.3%였다. 수행능력은 ECOG 기준으로 0 또는 1이 83%였다. 대체로 다발성 종양(64.9%)이었고, 종양 직경의 합이 10 cm 이상으로 종양부하량이 큰 경우(69%)가 많았다. 간 외 전이는 임파절 전이가 27.7%, 타장기 원격전이가 20.2%에서 확인되었다(Table 1). 종양혈전의 범위에 따라 Type I (57명), Type II (176명), Type III/IV (232명)로 나누어 비교했을 때, 주문맥 이상을 침범한 Type III/IV 경우가 추적 및 생존 기간이 짧고 간기능이 더 저하되어 있었으며, 종양부하량이 10 cm 이상인 경우가 더 많은 빈도로 관찰되었고 종양표시자(protein induced by vitamin K absence/antagonist-II, PIVKA-II) 검사치가 높았다. 이에 따라 치료 방법 간의 차이도 관찰되었는데 수술 또는 RFA 등의 근치적 치료와 TACE 등 효과적인 국소 치료술의 시행 빈도가 Type III/IV에서 낮았고 지지적 치료만을 받은 환자가 36.2%에 달하였다(Table 1).

2. 생존에 영향을 미치는 예후 인자

전체 환자의 중앙생존기간은 3.5개월(사분위 1.5-9.1개월)이었다. 생존에 영향을 미치는 인자들을 단변량 분석하였을 때 나이, 간기능(Child-Pugh class), 수행능력, 종양의 개수, 종양부하량, 간문맥 종양혈전의 침범 범위, 간 외 전이 유무, alfa-fetoprotein (AFP) 수치와 치료 방법 등이 유의하게 나타났다(Table 2). 다변량 분석 시에는 간기능($P<0.001$), 종양부하량($P<0.001$), 간 외 전이($P=0.001$), AFP ($P=0.021$)와 치료 방법($P<0.001$)이 예후에 유의한 영향을 미치는 인자들이었다(Table 3).

3. 예후인자에 따른 비교

1) 치료 전 예후인자

예후 인자에 따른 생존 기간을 비교 분석하였다. 간문맥 종양혈전의 유형에 따라 비교하였을 때 중앙생존기간은 I형은 7.7개월(사분위 1.7-18.1개월), II형은 4.4개월(사분위 2.2-10.6개월), III형 이상의 경우 2.9개월(사분위 1.1-6.2개

Table 1. Comparison of clinical factors of the patients according to extent of portal vein tumor thrombosis

Characteristics	Total (n=465)	Type I (n=57)	Type II (n=176)	Type III or IV (n=232)	P-value
Age at diagnosis (years)	54 (48-63)	56 (49-68)	55 (48-63)	54 (48-63)	0.390*
Men (n, %)	392 (84.3)	45 (78.9)	147 (83.5)	200 (86.2)	0.377
Follow-up duration (months)	3.5 (1.5-9.1)	7.7 (1.7-18.1) [†]	4.4 (2.2-10.6) [†]	2.9 (1.1-6.2) [†]	<0.001*
Etiology (n, %)					0.252
CHB	364 (78.3)	43 (75.4)	129 (73.3)	192 (82.8)	
CHC	29 (6.2)	5 (8.8)	14 (8.0)	10 (4.3)	
CHB+CHC	4 (0.9)	1 (1.8)	2 (1.1)	1 (0.4)	
Alcohol	40 (8.6)	4 (7.0)	21 (11.9)	15 (6.5)	
Others	28 (6.0)	4 (7.0)	10 (5.7)	14 (6.0)	
Liver function (n, %)					<0.001
Child-Pugh class A	259 (55.7)	40 (70.2)	114 (64.8)	105 (45.3)	
Child-Pugh class B	206 (44.3)	17 (29.8)	62 (35.2)	127 (54.7)	
MELD	9.3 (7.8-11.5)	8.7 (7.4-10.8) [†]	8.9 (7.7-11.0) [†]	9.9 (8.3-12.3) [†]	0.001*
Performance status (n, %)					0.218
ECOG 0	184 (39.6)	27 (47.4)	77 (43.8)	80 (34.5)	
ECOG 1	202 (43.4)	23 (40.4)	72 (40.9)	107 (46.1)	
ECOG 2	79 (17.0)	7 (12.3)	27 (15.3)	45 (19.4)	
Tumor number (n, %)					0.545
Single	163 (35.1)	18 (31.6)	67 (38.1)	78 (33.6)	
Multiple	302 (64.9)	39 (68.4)	109 (61.9)	154 (66.4)	
Intrahepatic Tumor burden (n, %)					0.004
<10 cm	144 (31.0)	28 (49.1)	55 (31.3)	61 (26.3)	
≥10 cm	321 (69.0)	29 (50.9)	121 (68.8)	171 (73.7)	
Lymph node metastasis (n, %)	129 (27.7)	13 (22.8)	47 (26.7)	69 (29.7)	0.535
Distant metastasis (n, %)	94 (20.2)	11 (19.3)	37 (21.0)	46 (19.8)	0.941
AFP (ng/mL)	569 (55-17,182)	191 (18-6,994)	634 (59-19,595)	691 (61-21,862)	0.249*
PIVKA-II (mAU/mL)	2,000 (261-10,000)	1,137 (80-2,000) [†]	2,000 (302-10,000) [†]	2,000 (460-10,000) [†]	0.004*
Initial treatment modality (n, %)					<0.001
Curative					
Surgical resection	11	3 (5.3)	7 (4.0)	1 (0.4)	
RFA	27	9 (15.8)	9 (5.1)	9 (3.9)	
Non-curative					
TACE	211	28 (49.1)	100 (56.8)	83 (35.8)	
HAIC	28	3 (5.3)	5 (2.8)	20 (8.6)	
Sorafenib	32	4 (7.0)	13 (7.4)	15 (6.5)	
Cytotoxic chemotherapy	24	0 (0)	7 (4.0)	17 (7.3)	
Best supportive care	125	9 (15.8)	32 (18.2)	84 (36.2)	

Numerical data were expressed in median (interquartile range).

CHB, chronic hepatitis B; CHC, chronic hepatitis C; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AFP, alpha fetoprotein; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence/antagonist-II; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy.

*Kruskal-Wallis test; [†]P<0.017 by post-hoc analysis.

월)로 세 군 간에 유의한 차이가 관찰되었다($P<0.001$, Fig. 1A). 간기능에 따른 분석 시 Child-Pugh A군 환자의 경우 중앙생존기간이 10.1개월(사분위 2.4-13.4개월), B군 환자는 4.4개월(사분위 0.9-4.5개월)로 양군 간에 유의한 차이가 있었다($P<0.001$, Fig. 1B). 종양의 부하량을 10 cm 기준으로 나누어 비교하였을 때, 10 cm 이상의 경우 중앙생존기간이 2.8개월(사분위 1.1-5.7개월)로 10 cm 미만의 경우 9.3개월(사분위 3.4-20.9개월)에 비하여 유의하게 짧았다($P<0.001$, Fig. 1C). 간 외 전이 여부에 따라 비교하였을 때

간 외 전이가 있는 경우 중앙생존기간은 2.7개월(사분위 1.1-5.5개월)로 전이가 없는 경우의 4.6개월(사분위 2.0-12.0개월)에 비하여 유의하게 짧았다($P<0.001$, Fig. 1D).

2) 치료 방법

초치료 방법에 따른 생존 분석을 하였을 때 간절제술(27.8개월, 사분위 18.8-45.0개월), RFA(7.1개월, 사분위 2.9-13.4개월), TACE(6.7개월, 사분위 3.0-13.6개월), HAIC(5.3개월, 사분위 2.9-9.4개월), 분자표적치료제인 소라페닙(2.5개월, 사분위 1.3-4.7개월), 세포독성전신항암화학요법(3.0개월, 사분위 2.0-4.1개월), 단독 방사선 치료법(1.8개월, 사분위 1.6-4.0개월), 지지적 치료(0.9개월, 사분위 0.4-2.4개월)를 받은 환자 간의 중앙 생존기간에 있어 전반적으로 유의한 차이가 있었다($P<0.001$, Fig. 2A). 치료 방법을 근치적 목적의 치료(간절제술 및 RFA)와 비근치적 목적의 치료로 나누었을 때 근치적 목적의 치료(11.8개월, 사분위 3.9-21.4개월)가 비근치적 목적의 치료(5.1개월, 사분위 2.6-11.3개월)보다 생존 향상의 정도가 뚜렷하였다. 다시 세분하여 각 치료 방법 간 생존기간을 각각 비교하면 Table 4와 같다. 즉 근치적 치료인 수술적 치료는 모든 치료법 중 가장 긴 생존기간을 보였고 그 다음으로 RFA였다. 비근치적 치료법 간에 비교하였을 때는 TACE와 HAIC 간에는 차이가 없었으며 TACE 또는 HAIC로 치료 받은 경우가 소라페닙($P=0.001$)이나 전신항암치료($P<0.001$)를 받은 경우보다 나은 생존율을 보여 주었다. 추가로, TACE 혹은 HAIC로 치료 받은 환자에 있어서 방사

Table 2. Univariate analysis of clinical factors for survival

Variables	Unadjusted HR (95% CI)	P-value
Age at diagnosis (years)	0.987 (0.977-0.998)	0.025
Sex (men)	1.022 (0.748-1.395)	0.891
Etiology (viral)	0.889 (0.643-1.229)	0.477
Liver function (Child-Pugh class B)	1.981 (1.574-2.493)	0.001
Performance status (ECOG 2)	1.511 (1.106-2.065)	0.009
Tumor number (multiple)	1.346 (1.064-1.704)	0.013
Intrahepatic tumor burden (≥ 10 cm)	2.538 (1.961-3.286)	<0.001
Extent of portal vein invasion (Type II-IV)	1.722 (1.199-2.475)	0.003
Lymph node and/or distant metastasis	2.115 (1.671-2.677)	<0.001
Log AFP (ng/mL)	1.188 (1.102-1.280)	<0.001
Treatment modality (curative, resection or RFA)	0.200 (0.109-0.367)	<0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AFP, alpha fetoprotein; RFA, radiofrequency ablation.

Table 3. Multivariate analysis of clinical factors for survival

Variables	Model I*		Model II†	
	Adjusted HR (95% CI)	P-value	Adjusted HR (95% CI)	P-value
Age at diagnosis (years)	0.991 (0.979-1.003)	0.131	0.991 (0.979-1.003)	0.126
Liver function (Child-Pugh class B)	1.784 (1.401-2.272)	<0.001	1.614 (1.264-2.061)	<0.001
Performance status (ECOG 2)	1.101 (0.798-1.518)	0.558	1.210 (0.872-1.678)	0.253
Tumor number (multiple)	1.002 (0.767-1.309)	0.989	0.961 (0.737-1.254)	0.770
Intrahepatic tumor burden (≥ 10 cm)	1.839 (1.369-2.470)	<0.001	1.819 (1.355-2.443)	<0.001
Extent of portal vein invasion (Type II-IV)	1.442 (0.991-2.098)	0.056	1.259 (0.860-1.843)	0.236
Lymph node and/or distant metastasis	1.628 (1.264-2.096)	<0.001	1.533 (1.190-1.975)	0.001
Log AFP (ng/mL)	1.091 (1.006-1.184)	0.036	1.100 (1.014-1.193)	0.021
Treatment modality (non-curative)			3.968 (2.137-7.353)	<0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AFP, alpha fetoprotein.

*Model I includes only baseline factors; †Model II is adjusted for treatment modality.

선 치료를 추가한 경우와 그렇지 않은 경우를 비교하였는데 초기 생존은 병합치료가 우수한 경향이 있었으나 장기 생존에 미치는 영향은 유의하지 않았다($P=0.096$, Fig. 2B).

4. 하위그룹(subgroup) 분석

다변량 분석에서 나온 치료 전 인자 중 생존에 유의한 영향을 미쳤던 인자 등을 중심으로 치료 방법이 미치는 영향에 대하여 하위그룹 분석을 시행하였다. 간기능이 양호한 경우, 즉 Child-Pugh A인 환자의 경우에 치료 방법이 생존

에 미치는 영향을 분석하였을 때, 근치적 치료를 받은 환자가 비근치적 치료를 받은 환자에 비해 더 긴 생존을 보였다($P<0.001$, Fig. 3A). 그러나 Child-Pugh B인 환자에서는 통계적인 유의성이 관찰되지 않았다($P=0.083$, Fig. 3B). 종양 부하량이 10 cm 미만인 경우 근치적 치료를 받은 환자가 비근치적 치료를 받은 환자에 비해 더 긴 생존을 보였다($P<0.001$, Fig. 3C). 종양부하량이 10 cm 이상인 경우에도 같은 결과를 보였다($P<0.001$, Fig. 3D). 간 외 전이가 없는 경우 근치적 치료를 받은 환자의 경우 그렇지 않은 환자에 비하여 긴 생존을 보였다($P<0.001$, Fig. 3E). 그러나 간 외

Figure 1. Survival of the patients according to baseline factors are represented. (A) Extent of portal vein tumor thrombosis by type I (n=57), type II (n=176), and type III/IV (n=232). (B) Underlying liver function by Child-Pugh class A (n=259) and Child-Pugh class B (n=206). (C) Tumor burden by the sum of tumor diameter <10 cm (n=144) and ≥10 cm (n=321). (D) Metastasis by none (n=288) and lymph node and/or distant metastasis (n=177).

Figure 2. Survival of the overall patients according to the treatment modalities is represented. (A) Survival after each treatment is represented by resection (n=11), RFA (n=27), HAIC (n=28), TACE (n=211), sorafenib (n=32), chemotherapy (n=24), and best supportive care (n=125). Refer to Table 4 for comparison between the treatment modalities. (B) Effect of radiotherapy added on transarterial therapy is represented by radiation therapy (n=197) and no radiation therapy (n=27). RFA, radiofrequency ablation; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy; TACE, transarterial chemoembolization; BSC, best supportive care; RTx, radiotherapy.

Table 4. Comparison of overall survival between the treatment modalities

	Resection	RFA	TACE	HAIC	Sorafenib	Chemo-therapy	BSC
Patients number	11	27	211	28	32	24	125
Overall survival (months) [†]	27.8 (18.8-45.0)	7.1 (2.9-13.4)	6.7 (3.0-13.6)	5.3 (2.9-9.4)	2.5 (1.3-4.8)	3.0 (2.0-4.2)	0.9 (0.4-2.4)
Resection		0.015*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
RFA			0.011*	0.271*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
TACE				0.208*	0.001*	<0.001*	<0.001*
HAIC					0.001*	<0.001*	<0.001*
Sorafenib						0.550*	0.061*
Chemo-therapy							0.207*

Refer to Figure 2A for cumulative survivals.

Disclaimer: These comparisons did not consider baseline factors such as liver function, tumor burden, or extrahepatic metastasis.

RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy; BSC, best supportive care.

*P-value by Log-rank test; [†]Median (interquartile range).

전이가 있는 환자들의 경우 치료 방법 간에 유의한 차이를 보이지는 못하였다($P=0.126$, Fig. 3F).

고 찰

간암에 동반되는 간문맥 종양혈전은 예후를 불량하게 만드는 주요 요인 중 하나이다. 간문맥 종양혈전은 간암 진단 시 환자의 약 10-40%에서 발견되며 간암으로 사망하는 시

점에서는 약 35-44%의 환자에서 발견된다.^{13,17} 간문맥 종양혈전이 동반되는 경우, 간내 혈류 공급의 저하로 간기능이 악화되기 쉽고 간문맥압이 상승하여 문맥압항진증에 의한 합병증이 빈발하며 혈행을 따라 암세포 전이가 활발하게 되어 간 외 전이도 동반되기 쉽다.³ 이러한 상황은 간암 치료의 선택의 범위를 크게 제한하는 직접적인 요인이 된다.

현재 일본과 홍콩 간암 병기 체계 외에 동서양에서 나온 대부분의 가이드라인은 간문맥 종양혈전이 동반된 간암에

Figure 3. Survival of the subgroup of patients according to the treatment modalities (curative vs. non-curative) is represented. (A) Child-Pugh A (n=259). (B) Child-Pugh B (n=206). (C) Sum of tumor diameter < 10 cm (n=144). (D) Sum of tumor diameter ≥ 10 cm (n=321). (E) Absence of lymph node or distant metastasis (n=288). (F) Presence of lymph node and/or distant metastasis (n=177).

대하여 소라페닙 치료를 권고하고 있다.^{5,14,18-20} 그러나 기존의 3상 임상 결과보다 실제 임상 현장에서는 그 효과는 더 저조한 것으로 판단되고 있기 때문에 치료 선택에 있어 어떤 치료를 우선적으로 선택해야 할 것인지에 대해서는 아직 논란이 있다.¹¹

본 연구에서는 간문맥 종양 혈전이 동반된 간암 환자의 생존에 영향을 미치는 인자를 조사하고, 실제 임상에서 행하여지고 있는 다양한 치료법들의 치료 결과를 파악하고 여러 인자들과의 상관 관계 등을 세부 분석을 통해 평가하였다. 간문맥 종양 혈전의 침범 범위에 따라 간기능, 종양부하량뿐만 아니라 환자의 생존 기간에 유의하게 차이가 있었다. 단변량 분석에서도 종양 혈전의 범위는 생존에 유의한 인자였으나 치료 전의 여러 인자들을 포함하여 다변량 분석하였을 때 유의성이 일부 소실되었고, 특히 치료법을 다변량 분석에 포함시킨 경우에는 확연하게 유의하지 않았다. 이는 다변량 분석에서도 간문맥 종양 혈전의 범위가 생존에 유의하게 영향을 미친다고 제시한 최근 Sinn 등²¹의 보고와는 차이가 있으나, 본 연구에서의 결과만을 해석할 때는 종양혈전의 범위는 동반된 다른 예후 인자, 즉 간기능, 종양부하량, 간 외 전이 등이 어떠한가에 따라 영향이 약화되고 치료 방법에 따라 크게 상쇄되므로 적극적인 치료로 극복할 수 있는 사항으로 판단된다.

다변량 분석에서 간암 환자의 기초 특성 중 간기능, 종양부하량, 간 외 전이 등은 치료법을 고려하지 않은 경우나 또는 치료법을 포함한 분석 모두에서 생존에 영향을 미치는 유의한 인자들이었다. 생존 기간은 이러한 인자에 따라 확연하게 차이를 보였고 치료법에 따른 생존 기간의 차이도 매우 유의하였다.

본 연구에서는 초치료로 사용된 모든 치료법들의 효과를 알아보고자 환자들의 생존기간 각각을 모두 비교하였다. 기존에 알고 있는 바와 같이 근치적 치료로 분류되는 간절제술은 어떠한 치료보다 좋은 결과를 보였으며 고주파 치료법을 초치료로 받은 경우도 비근치적 치료법들 각각과 비교하였을 때 모두 유의하게 긴 생존을 보여주었다. 단, 이러한 근치적 치료를 받을 수 있었던 환자의 수가 제한적이었으므로 해석에 주의가 필요하겠다. 그 다음으로 TACE와 HAIC가 효과적이었는데 두 치료 간의 생존 기간의 차이는 유의하지 않았다. 특이한 사항은 현재 서구 가이드라인에서 준용하는 BCLC C병기의 권고 치료법인 소라페닙은 그 효과가 매우 저조하였다는 점이다.^{5,14} 이 치료를 받은 환자의 중앙생존기간은 2.5개월에 불과하였고 TACE나 HAIC

치료를 받은 환자들에 비해 유의하게 짧은 생존 기간을 보였다. 본 연구는 2004년 이후 환자를 등록하였으므로 소라페닙이 등장하기 전 시기의 환자가 반수 이상 포함되었는데, 소라페닙이 사용 가능하게 된 이후에도 상당 기간 건강보험급여가 적용되지 않아 전체적으로 소라페닙을 투여 받은 환자의 수가 적었다. 소라페닙 치료를 받은 환자의 경우도 경제적 사유, 보험급여 제한 등 현실적인 제약으로 실제 소라페닙을 충분기간 유지하지 못했을 가능성도 있을 것으로 생각된다. 이러한 점을 고려하더라도 기존의 3상 연구에서 보고된 효과에 비해서 소라페닙 치료 결과가 상당히 불량한 것으로 판단된다.^{10,12} 따라서 문맥 침범이 있는 간암 환자에서 TACE나 HAIC 치료가 가능하다면 소라페닙에 우선하여 선택하는 것도 비록 서구의 가이드라인이나 최근 국내의 가이드라인과는 상이하다 하더라도 현실적으로 충분히 고려를 해 볼 수 있는 선택이 될 것으로 보인다.^{5,14,20} 실제 기존의 여러 보고에서 TACE가 간문맥 혈전이 동반된 간암에서 안전하게 시행될 수 있고, 생존 향상에 도움이 된다고 제시되었다.^{22,23} 또한 BCLC C 환자를 대상으로 소라페닙과 비교한 한 연구에서 34명의 TACE 치료군과 63명의 소라페닙 치료군의 중앙 생존 기간이 각각 9.2개월과 7.4개월로 통계적 차이는 없었으나 TACE 치료군이 생존율에 있어서 더 나은 경향을 보였다.²⁴ TACE와 방사선 치료를 병합하였을 때는 소라페닙 단독으로 치료할 때보다 생존기간이 유의하게 더 길었다는 국내 보고가 있는데(각각 6.7개월 및 3.1개월, $P<0.001$), 본 연구에서 TACE와 방사선 치료가 상당수에서 병합된 점을 고려할 때 일맥상통하는 결과라 판단된다.²⁵

HAIC 치료도 소라페닙과 비교할 때 더 좋은 효과가 있다고 제시되었다. 즉, 국내 Song 등²⁶은 HAIC 치료를 받은 환자들과 소라페닙 치료를 받은 환자들의 중앙 생존기간을 각각 7.1개월과 5.5개월($P=0.011$)로, 일본의 Kawaoka 등²⁷은 각각 14개월과 7개월($P=0.005$)로 보고하여 간문맥 종양 혈전을 동반한 간암 치료에 HAIC의 효과가 더 우월하다고 주장하였다. 이 역시 본 연구의 결과와 일치하는 사항이라 하겠다.

본 연구에서 방사선 치료는 초치료로 단독으로 사용되는 경우는 드물었고 주로 TACE 혹은 HAIC 치료 시 추가적으로 사용되었다. TACE 혹은 HAIC 치료 시 방사선 치료를 추가로 받은 경우 그렇지 않은 경우보다 초기 생존이 더 나은 경향을 보였으나 추적 기간이 길어질수록 상쇄되어 유의한 차이를 보여주지 못하였다. 이는 좀 더 많은 수의 환

자를 대상으로 추가 분석 및 세부 분석이 필요한 사항인 것으로 판단된다. 특히 최근의 여러 보고에서 간기능이 양호한 Child-Pugh A의 간암 환자의 경우 방사선 치료를 추가하는 것이 간문맥 종양 혈전 동반 시에도 생존 이득이 더 뚜렷하다고 하였고, 종양 반응이 있을 경우 더 생존 연장이 관찰된다고 보고되어서 이와 관련한 추가 분석도 필요할 것으로 생각된다.^{23,28}

본 연구에서는 치료를 제외한 기본 특성 중 생존에 영향을 미치는 인자를 다변량 분석으로 확인하여 이러한 인자에 따라 분류하여 하위그룹 분석을 하였다. 하위그룹 분석은 근치적 치료법이 각 하위그룹에서 생존에 유의한 향상을 가져올지 평가하였는데, 간기능이 저하된 Child-Pugh class B 환자군의 경우 간절제술 또는 고주파 치료술과 같은 근치적 치료법 적용 여부에 따른 생존 향상이 유의하지 않았고, 간 외 전이가 동반된 환자군의 경우에도 앞서의 치료 방법에 따른 생존 향상이 유의성을 소실하였다. 물론 이러한 결과들은 하위 그룹 분석 시 각 그룹의 대상자 수가 적어져 유의성을 상실한 점도 고려하여야 하겠으나, 간기능 저하가 동반된 환자군이나 간 외 전이가 동반된 환자군에 있어서 치료법 선택 시 근치적 목적의 치료가 큰 의미를 가지기 어려우므로 간기능 보존, 간외 전이 병소 치료 등과 같은 사항을 폭넓게 고려하여 치료의 득과 실을 따져 방법을 정하여야 함을 시사한다고 판단된다.

본 연구는 간문맥 혈전을 동반한 간암의 예후를 평가한 지금까지의 국내 연구 중 가장 큰 규모의 자료를 분석하였고 각 치료법 간의 결과도 상세히 분석하고 비교하였다는 장점이 있다. 다만 몇 가지 제한점이 있는데 이는 다음과 같다. 첫째, 치료 방법에 있어 본 연구의 분석은 초치료법을 위주로 분석하였다는 점이다. 상당수의 환자에서 초치료에 실패하거나 재발하여 추가적인 치료를 받았으나 후속 치료에 대한 자료 분석이 포함되지 않았다. 이는 초치료별로 후속치료가 어떻게 이루어졌는지 상세 분석하기에는 수적인 제한이 있었기 때문이다. 둘째, 현재 시행되고 있는 치료 중 자료를 취합한 기간 동안 당시 널리 사용되지 않아 포함되지 않은 치료법들이 있다는 점이다. 예를 들면 Yttrium⁹⁰을 이용한 방사선 색전술이나 양전자 치료 등이다.^{29,30} 또한 간이식을 받은 예가 포함되지 않았는데 이는 혈관 침범이 있는 간암의 경우 간이식의 적응증에 해당되지 않기 때문이라고 판단했기 때문이다.^{5,14,20} 그러나 현재 다양한 새로운 치료법들이 간문맥 종양 혈전을 동반한 간암의 치료에 적용되고 있고, 일부 기관에서는 이러한 환자에서 국소 치료

후 재발이 일정 기간 관찰되지 않는 경우 간이식을 하는 예가 있어 향후 진행된 간암에 적용 가능한 치료법으로 고려될 수 있을 S 지에 대한 후속 평가가 필요할 것으로 생각된다.^{31,32} 또한 면역 치료제 등 새로운 개념의 치료제도 고려되어야 하겠다.³³ 마지막으로 지지적 치료를 받았던 환자의 수가 비교적 많이 포함되었다는 점이다. 특히 주문맥 이상이 종양 혈전의 침범이 있는 Type III 또는 IV의 경우 36%의 환자가 지지적인 치료만을 받았다. 본 연구에는 BCLC C 환자 중 간문맥 종양혈전이 동반된 환자를 대상으로 하였으므로 Child-Pugh C 등급 환자나 수행능력이 ECOG 2를 초과하는 환자는 제외하였음을 고려할 때 적지 않은 수가 적극적인 치료를 받지 않았다고 생각된다. 이는 전술한 바와 같이 본 연구에 소라페닙이 사용 가능하기 전 또는 보험제도에서 급여에 포함되기 전 환자들이 상당히 많이 포함되었기 때문이기도 하고, 간문맥 종양 혈전이 있는 환자에서는 TACE를 적극 권하기 곤란하다던가 HAIC는 표준 치료법이 아니라는 선입견이 일부 영향을 미쳤을 수 있다고 생각된다. 그러나 최근 BCLC C 환자를 대상으로 다양한 치료를 적용하고 있는 추세를 고려할 때, 본 연구에서 지지적 치료를 받은 환자의 예후가 중앙 생존기간 1개월 미만으로 극히 불량하였다는 점은 적극적 치료가 매우 중요함을 다시 한 번 확인할 수 있는 근거가 되겠다.

정리하면, 위와 같은 제한점에도 불구하고, 본 연구의 결과는 간문맥 종양혈전을 동반한 간암의 경우에 간기능이 양호하고 종양부하량이 적은 경우에 제한적이지만 간절제술이 가능할 수 있고 또한 국소 치료법 등이 중앙 생존기간을 늘이는 데 도움될 수 있다는 것을 보여 준다. 단, 향후 전향적 연구가 추가로 필요할 것으로 생각된다.

결론으로 본 연구를 통해 간문맥 종양혈전을 동반한 간암 환자의 생존에 영향을 미치는 기저인자들을 확인하였으며 이와 관련하여서 어떠한 치료법을 선택하게 되느냐가 최종적인 결과에 결정적으로 작용함을 알 수 있었다. 이러한 환자들의 예후 개선을 위해 여러 분야 전문가들의 협력을 통한 다각도의 노력이 필요하다.

ACKNOWLEDGMENT

통계 분석에 많은 도움을 주신 고려대학교 의학통계학 교실 차재형 교수님께 감사의 말씀을 드립니다.

본 연구는 2012년 대한간암학회 학술연구기금을 지원받아 수행되었다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-1273.e1.
- Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2006;12:7561-7567.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
- Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
- Shi J, Lai EC, Li N, Guo WX, Xue J, Lau WY, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2073-2080.
- Rhim H, Lim HK. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: pros and cons. *Gut Liver* 2010;4 Suppl 1:S113-S118.
- Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- Jeong SW, Jang JY, Shim KY, Lee SH, Kim SG, Cha SW, et al. Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis. *Gut Liver* 2013;7:696-703.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
- Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3462-3471.
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
- Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
- Shi J, Lai EC, Li N, Guo WX, Xue J, Lau WY, et al. A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:74-80.
- Pirisi M, Avellini C, Fabris C, Scott C, Bardus P, Soardo G, et al. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:397-400.
- Kitai S, Kudo M, Izumi N, Kaneko S, Ku Y, Kokudo N, et al. Validation of three staging systems for hepatocellular carcinoma (JIS score, biomarker-combined JIS score and BCLC system) in 4,649 cases from a Japanese nationwide survey. *Dig Dis* 2014;32:717-724.
- Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014;3:458-468.
- Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2015;9:267-317.
- Sinn DH, Cho JY, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. Different survival of Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma patients by the extent of portal vein invasion and the type of extrahepatic spread. *PLoS One* 2015;10:e0124434.
- Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011;258:627-634.
- Kim KM, Kim JH, Park IS, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, et al. Reappraisal of repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:806-814.
- Pinter M, Huckle F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology* 2012;263:590-599.
- Cho JY, Paik YH, Park HC, Yu JI, Sohn W, Gwak GY, et al. The feasibility of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014;34:795-801.
- Song DS, Song MJ, Bae SH, Chung WJ, Jang JY, Kim YS, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol* 2015;50:445-454.
- Kawaoka T, Aikata H, Hyogo H, Morio R, Morio K, Hatooka M, et

- al. Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib monotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2015;16:505-512.
28. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, Kim JH, Kim KM, Lee HC, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2004-2011.
29. Cho YY, Lee M, Kim HC, Chung JW, Kim YH, Gwak GY, et al. Radioembolization is a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a propensity score analysis. *PLoS One* 2016;11:e0154986.
30. Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2014;190:806-814.
31. Lee KW, Suh SW, Choi Y, Jeong J, Yi NJ, Kim H, et al. Macrovascular invasion is not an absolute contraindication for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:19-27.
32. Aravinthan AD, Bruni SG, Doyle AC, Thein HH, Goldaracena N, Issachar A, et al. Liver transplantation is a preferable alternative to palliative therapy for selected patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017 Feb 3. doi: 10.1245/s10434-017-5789-3. [Epub ahead of print]
33. Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials. *Oncology* 2017;92 Suppl 1:50-62 .