

4 cm 이하의 단일결절 간세포암종에서 고주파열치료와 경동맥화학색전술의 효과 비교

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실, 영상의학교실¹, 외과학교실²

양민재 · 안소연 · 문은준 · 이민석 · 황주안
정재연 · 원제환¹ · 김재근¹ · 왕희정² · 조성원

Abstract

Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for the treatment of a single hepatocellular carcinoma smaller than 4 cm

Min Jae Yang, M.D., So Yun An, M.D., Eun Joon Moon, M.D., Min Suk Lee, M.D.,
Joo An Hwang, M.D., Jae Youn Cheong, M.D., Je Hwan Won, M.D.¹,
Jai Keun Kim, M.D.¹, Hee Jung Wang, M.D.², Sung Won Cho, M.D.

Departments of Gastroenterology, ¹Radiology, and ²Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background/Aims: Radiofrequency ablation (RFA) is an established curative therapeutic modality for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), and transarterial chemoembolization (TACE) has been used as a palliative treatment for inoperable HCC. It is still unknown whether RFA and TACE are equally effective for improving the survival of patients with unresectable HCC that is amenable to either treatment. The aim of this retrospective study was to compare the clinical impacts of two treatments, and analyze the prognostic factors for recurrence and survival. **Methods:** Ninety-three patients with a single HCC smaller than 4 cm who showed complete responses (complete ablation or complete lipiodol tagging) after treatment with RFA ($n=43$) or TACE ($n=50$) between January 2002 and February 2009 were investigated. Univariate and multivariate analyses were performed for 13 potential prognostic factors using the Cox proportional-hazards model. **Results:** The time-to-recurrence rates at 1, 2, and 3 years after treatment were 32.9%, 44.3%, and 55.4%, respectively, for the RFA group, and 42%, 68.3%, 71.7% for the TACE group. The probability of survival at 1, 2, and 3 years was 97.7%, 77.4%, and 63.1%, respectively, for the RFA group, and 95.9%, 76.1%, and 60.2% for the TACE group. The time-to-recurrence and overall survival rates did not differ significantly between the two treatment groups. A multivariate Cox proportional-hazards model revealed that a tumor size larger than 3 cm and lower serum albumin levels were independent risk factors for recurrence, and that being male, being seropositive for hepatitis B surface antigen, and having a higher serum albumin level were independent favorable prognostic factors for survival. **Conclusions:** TACE and RFA exhibited similar therapeutic effects in terms of recurrence and survival for patients with a single HCC smaller than 4 cm, if they could exhibited complete responses. (Korean J Hepatol 2009;15:474-485)

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Radiofrequency ablation; Chemoembolization, Therapeutic

◇ Received August 18, 2009; revised November 19, 2009; accepted November 27, 2009

◇ Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization

◇ Corresponding author: Sung Won Cho, E-mail: sung_woncho@hotmail.com; Phone: 031) 219-5106; Fax: 031) 219-5999

주소: 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 소화기내과 (우)443-721

* 본 연구는 보건 의료 기술 연구 개발 사업의 지원에 의해 이루어진 것임(A010373).

서 론

간세포암종은 전세계적으로 남성에서는 5번째, 여성에서는 8번째로 많은 발생빈도를 보이고,¹ 우리 나라에서도 위암, 폐암에 이어 등록순위 3위인 암이다.² 진단방법의 발전과 치료기법의 다양화에도 불구하고, 간세포암종의 5년 생존율은 우리나라에서 9.6%로 낮게 보고되고 있고,³ 외국의 경우에도 0~20%에 불과하다.^{4,6} 진단 당시, 암의 국소적 진행이나, 다발성 병변, 간기능의 저하 및 간 공여자의 부족, 동반 질환으로 인한 전신마취의 위험도로 인해 완치 목적의 수술적 절제나 간이식을 받을 수 있는 환자군은 20~30%에 불과하고,^{7,8} 수술적 절제를 시행하더라도 5년 이내에 70% 이상에서 재발될 만큼 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.^{9,10} 따라서 다수의 간세포암종 환자들에게는 비수술적 접근이 유일한 치료적 대안이 되고 있는 실정이다.

고주파열치료와 경동맥화학색전술은 치료 목적이 완치와 고식적 치료라는 점에서 원칙적으로 다른 범주의 환자들을 대상으로 하게 되지만, 실제 임상에서는 종양 조건이 수술에 합당하더라도 환자가 수술을 거부하거나 전신마취의 위험성이 커서 수술을 시행하기 어려운 경우에, 종양의 특성 및 환자의 선택, 의료 환경에 따라 동일한 적응증에 대한 상기 두 가지 비수술적 치료방법이 부분적으로 상존해 왔다. 고주파열치료가 가능하지만 환자가 거부하는 경우, 초음파검사에서 종양으로의 접근이 어려운 경우, 주요 혈관과 인접해 있어 고주파열치료의 위험도가 큰 경우에 고주파열치료의 적응증에 합당하더라도 경동맥화학색전술이 일부 시행되고 있다.

따라서 다른 범주의 환자를 대상으로 하는 일반적인 경우와 다르게 작은 크기의 단일결절이라는 비슷한 종양 조건을 가진 환자군에서 고주파열치료와 경동맥화학색전술이 각각 시행되고 있는 임상적 상황이 존재하기 때문에, 근치적 치료와 고식적 치료라는 근본적인 차이에도 불구하고 예후에 대한 직접 비교분석이 필요하다. 고주파열치료의

적응증이 되는 환자에서 경동맥화학색전술을 시행하는 경우 일반적으로 더 불량한 예후가 예상되나, 단일결절 혹은 소간세포암종에서 경동맥화학색전술을 시행한 경우 상대적으로 양호한 예후를 보이는 연구결과가 많이 있고, 현재까지 같은 조건에서 경동맥화학색전술과 고주파열치료의 임상 결과를 비교한 무작위 대조연구가 없으며, 두 군 간의 예후에 대한 후향적 비교연구^{11,12}만이 국외에서 드물게 보고되었다.

본 연구의 일차 목표는 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종을 진단받고 첫 치료로 고주파열치료 또는 경동맥화학색전술을 시행받았던 환자들을 대상으로 첫 치료법에 따른 재발 및 생존율의 차이를 후향적으로 비교하는 것이며, 치료 후 재발 여부를 명확히 평가하고, 불완전한 술기에 따른 재발 및 생존의 변화를 최소화하기 위해 방사선학적으로 완전반응을 보인 군만을 대상으로 하였다. 또한 본 연구에서는 4 cm 이하 단일결절 간세포암종에 대해 비수술적 치료 후 완전반응을 보인 환자군에서 재발과 생존에 관여하는 예후인자들을 분석하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2009년 2월까지 본원에서 간세포암종을 진단받고, 일차 치료로 고주파열치료 혹은 경동맥화학색전술을 시행받았던 환자군 각 217명과 1,118명 중에서 간외 전이와 혈관 침범이 없는 4 cm 이하의 단일결절을 가진 환자 각 63명과 107명을 선별하였고, 최종적으로 시술 후 1년 이상 추적관찰이 확인되었던 고주파열치료군 43명과 경동맥화학색전술군 50명을 대상으로 하였다. 시술 후 1년 이내에 사망한 환자는 1년 이상 추적관찰이 된 군은 아니지만 생존분석에 대한 선택오류를 최소화하기 위해 연구에 포함하였다.

간세포암종의 진단은 조직학적으로 확진되었거나 혈중 알파태아단백검사와 영상검사들을 종합하여 대한간암연구회-국립암센터 가이드라인¹³에 합

당한 경우로 한정하였다. 간에 대한 수술적 치료를 계획한 상태에서 수술 전에 고주파열치료나 경동맥화학색전술을 시행한 환자는 제외하였고, 다른 병원에서 비수술적 시술을 받았던 환자의 경우 시술 후 완전반응 여부를 확인하기 어렵고, 동일한 기준양식(protocol)으로 시술되지 않았기 때문에 배제하였다. 타장기 원발성 종양의 병발이 생존율에 미치는 영향을 고려하여, 추적관찰 중 타장기의 원발성 종양이 발견된 환자군도 배제하였다.

고주파열치료의 경우 시술 직후 복부전산화단층촬영을 시행하여 완전괴사가 확인된 군과 불완전괴사 시에는 재시술을 통해 완전괴사에 이른 환자군만을 대상으로 하였고, 경동맥화학색전술의 경우 시술 3주 뒤 복부전산화단층촬영을 통해 완전한 리피오돌 흡착이 확인된 군만을 대상으로 하였다.

2. 방법

고주파열치료는 초음파(Simens, Munich, Germany) 유도하 경피적 시술로 진행하였고, 내부 냉각형 전극(Cool-tip RF system; Valleylab, Boulder, CO, USA)을 사용하였으며, 한 명의 경험있는 영상의학과 전문의에 의해 시술되었다. 경동맥화학색전술은 Seldinger technique으로 동맥에 접근하여 복강동맥, 간동맥, 상장간막동맥조영술 및 지연성 간문맥조영술을 시행하였고, doxorubicin(ADM®, Dong-A Pharm. Co. Ltd., Seoul, Korea) 50 mg과 리피오돌(Lipiodol Ultrafluide®, Laboratoire Andr Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France) 10 mL를 혼합한 유탁액을 종양 혈관에 주입하였고, 색전 물질로 젤라틴 스폰지 입자(Cutanplast®, Mascia Brunelli Spa, Viale Monza, Italy)를 사용하였으며, 두 명의 경험있는 영상의학과 전문의에 의해 시술되었다.

3. 치료반응 및 추적관찰

고주파열치료 시행 직후 역동적 복부전산화단층촬영을 시행하여, 동맥기와 문맥기 영상에서 관찰되는 저음영의 치료 부위가 기존의 종양 외연에서 0.5~1 cm 정도의 경계를 확보하고, 치료 부위 내

에 조영증강이 없는 경우를 완전괴사로 정의하였고, 치료 부위 주변으로 동맥기에 조영이 증강되고 문맥 및 정맥기에 조영이 소실되는 병변이 있을 경우 불완전괴사로 정의하였다. 경동맥화학색전술을 시행한 경우, 시술 3주 뒤에 역동적 복부전산화단층촬영을 시행하여 치료반응을 영상 소견을 근거로 World Health Organization 기준 및 최근에 발표된 용어기준¹⁴에 따라 완전반응, 부분반응, 안정상태, 진행상태로 분류하였고, 완전반응을 보인 환자, 즉 동맥기에 조영증강되는 병변이 없고 치밀한 리피오돌 섭취(complete radiologic response)를 보였던 환자만을 연구 대상으로 포함하였다. 고주파열치료 및 경동맥화학색전술을 시행한 후에는 3개월마다 추적 전산화단층촬영을 시행하였으며, 1년 동안 재발이 없는 경우 6개월마다 전산화단층촬영을 시행하였다. 재발은 동맥기에 조영이 증강되고 문맥 및 정맥기에 조영이 소실되는 병변이 발생한 경우로 정의하였다. 재발 유형은 두 군에서 모두, 인접부위, 하나의 새로운 병변, 다수의 새로운 병변, 간의 병변으로 재발을 분류하였다.

4. 통계 분석

통계 분석은 SPSS 16.0 for Windows® (SPSS Inc, Chicago, IL)를 사용하였고, 임상적 특성에 대한 두 군 간의 비교분석은 명목형 변수에 대해 Chi-Square test, 연속형 변수에 대해서는 Student's *t*-test와 Mann-Whitney's *U*-test를 사용하였다. 누적재발률, 누적무병생존율 및 누적생존율은 Kaplan-Meier 추정법을 이용하여 산출하였고, 두 군 간의 생존율 비교는 Log-rank test를 사용하였다. 재발까지의 기간(time to recurrence)은 치료 시작 시점부터 추적관찰 중 영상 소견으로 간 내의 재발이 확인된 시점까지의 기간으로 정의하였고, 무병생존기간(disease free survival time)은 치료 시작 시점부터 처음 재발된 시점 혹은 재발이 없이 사망한 시점까지의 기간으로 정의하였다. 재발 및 생존과 관련된 예후인자의 단변량, 다변량 분석은 Cox의 proportional hazard regression analysis를 실시하였다. 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 을 기준으로

Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	RFA (n=43)	TACE (n=50)	P-value
Age, mean±SD, year	59.5±8.9	59.9±10.9	0.266*
Gender, n (%)			0.182 [†]
Male	33 (76.7)	32 (64.0)	
Female	10 (23.3)	18 (36.0)	
Underlying liver disease, n (%)			0.053 [†]
Hepatitis B virus	33 (76.7)	31 (62.0)	
Hepatitis C virus	4 (9.3)	4 (8.0)	
Alcohol	6 (13.0)	7 (14.0)	
Unknown	0 (0.0)	8 (16.0)	
Antiviral treatment (yes/no)	16/17	10/22	0.156 [†]
Child-Pugh grade, n (%)			0.105 [†]
A	37 (86.0)	36 (72.0)	
B	6 (14.0)	10 (20.0)	
C	0 (0)	4 (8.0)	
Tumor type (nodular/massive/infiltrative)	43/0/0	50/0/0	
Tumor size, mean±SD, cm	2.20±0.73	2.48±0.83	0.087*
Tumor size stratification			0.322 [†]
<2 cm	17 (39.5)	14 (28.0)	
2~3 cm	14 (32.6)	15 (30.0)	
3~4 cm	12 (27.9)	21 (42.0)	
Modified UICC stage, n (%)			0.344 [†]
I	16 (37.2)	14 (28.0)	
II	27 (62.8)	36 (72.0)	
Laboratory finding, mean±SD			
Albumin, g/dL	3.76±0.54	3.49±0.56	0.022*
Bilirubin, mg/dL	0.97±0.54	1.26±0.97	0.115 [†]
Prothrombin time, s	13.67±2.03	14.81±2.42	0.016 [†]
Platelet, ×10 ³ /mm ³	119±55.6	120±62.1	0.905 [†]
α-fetoprotein, mean (range)	133.0 (2.1~1,703.0)	240.3 (1.5~2,540.0)	0.736 [†]

P-values were obtained by the *Student's *t*-test or [†]Mann-Whitney's *U*-test for quantitative variables, and [†]Chi-Square test for qualitative variables.

RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; SD, standard deviation.

하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 임상적 특성

첫 치료로 고주파열치료 혹은 경동맥화학색전술

을 시행받은 두 군 간에 나이, 성별, 종양의 크기 및 혈중 빌리루빈, 혈소판, 알파태아단백 수치 등은 유의한 차이가 없었다. 한편 혈중 알부민 수치는 고주파열치료군에서 유의하게 높았고($P=0.022$), 프로트롬빈시간은 경동맥화학색전술군에서 유의하게 길었다($P=0.016$). 두 군에서 모두 Child-Pugh

등급 A인 환자들이 각각 37명(86%), 36명(72%)으로 다수를 차지하였고, 기저 간질환의 원인은 B형 간염이 각각 33명(76.7%), 31명(62.0%)으로 가장 많았으며, B형간염 환자 중 항바이러스제 투약을 받은 자는 각각 16명(48.5%), 10명(32.1%)으로, 두 군 간에 이들 변수의 유의한 차이는 없었다. 간세포암종의 병기(Modified UICC stage)는 제2기가 고주파열치료군에서 62.8%, 경동맥화학색전술군에서 72.0%로 두 군 모두에서 다수를 차지하였으며 통계적인 차이는 없었다(표 1).

평균 추적관찰기간은 고주파열치료군이 23.7개월, 경동맥화학색전술군이 31.7개월이었다. 고주파열치료군에서는 43명 중에서 39명, 경동맥화학색전술군에서는 50명 중 42명에서 관찰종료 시점까지 추적관찰이 이루어졌다. 두 군에서 모두 시술과 관련된 사망은 없었고, 입원기간의 연장을 필요로 했던 합병증으로는 고주파열치료군의 경우 대증적 치료로 회복된 정도의 혈복강이 4예, 흉관삽입이 필요했던 기흉이 1예 발생하였고, 경동맥화학색전술군에서는 8명의 색전술후증후군이 있었다.

2. 재발 양상과 시간에 따른 누적재발률 및 누적무병생존율의 비교

고주파열치료군에서는 20명(46.5%), 경동맥화학색전술군에서는 36명(72.0%)이 추적관찰 중 재발하여, 경동맥화학색전술군에서 재발이 많았으나 평균 추적관찰기간이 고주파 열치료군이 23.7개월, 경동맥화학색전술군이 31.7개월로 차이가 있었다. 두 군에서 재발 예의 각각 70%, 58.3%가 1년 이내에 재발하였으며, 고주파열치료를 시행받은 환자에서는 모두 원격 전이가 없는 국소 재발이었고, 경동맥화학색전술군에서는 재발 예 36명 중 34명(94.4%)이 국소 재발이었으며, 두 명에서는 국소 재발이 없는 원격 전이로 발견되었다(표 2). 국소 재발의 유형은 고주파열치료군에서는 하나의 새로운 병변이 총 재발 환자 20명 중 9명으로 45%를 차지했고, 다수의 새로운 병변이 6명(30%), 인접부위 재발이 5명(25%)이었으며, 경동맥화학색전술군에서는 인접부위 재발이 16명(44.4%)으로 가장 많

았고, 하나의 새로운 병변이 10명(27.8%), 다수의 새로운 병변으로 재발이 8명(22.2%)이었다. 1년, 2년, 3년 누적재발률은 고주파열치료군에서 각각 32.9%, 44.3%, 55.4%였고 경동맥화학색전술군에서 각각 42%, 68.3%, 71.7%로 고주파열치료군에서 낮았으나 통계적인 유의성은 없었다($P=0.130$, 그림 1, 표 3). 1년, 2년, 3년 누적무병생존율은 고주파열치료군에서 67.4%, 48.2%, 38.6%였고 경동맥화학색전술군에서는 64%, 28.9%, 23.8%였으며, 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.143$). 고주파열치료 후 재발한 20명 중 9명은 고주파열치료를 다시 시행하였고, 7명은 경동맥화학색전술을 시행하였으며, 1명은 간절제술, 1명은 간이식을 시행하였고, 2명은 다른 병원으로 전원되었다. 경동맥화학색전술군의 재발 환자 36명 중 29명은 경동맥화학색전술을 다시 시행하였고, 한 명은 고주파열치료를 시행하였으며, 두 명은 간이식, 세 명은 대증적 치료를 시행하였고, 한 명은 재발 후 추적관찰로부터 소실되었다.

3. 누적생존율의 비교

고주파열치료군은 전체 43명 중 9명(20.9%), 경동맥화학색전술군은 전체 50명 중 20명(40%)이 사

Table 2. Analysis of recurrence pattern and time to recurrence

	Recurrence after RFA n (%)	Recurrence after TACE n (%)
Recurrence pattern		
Marginal recurrence	5 (25.0)	16 (44.4)
Single new recurrence	9 (45.0)	10 (27.8)
Multiple new recurrence	6 (30.0)	8 (22.2)
Distant metastasis	0 (0.0)	2 (5.6)
Total recurrence	20 (100.0)	36 (100.0)
Time to recurrence		
<1 year	14 (70.0)	21 (58.3)
1~2 years	3 (15.0)	11 (30.6)
>2 years	3 (15.0)	4 (11.1)

RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization

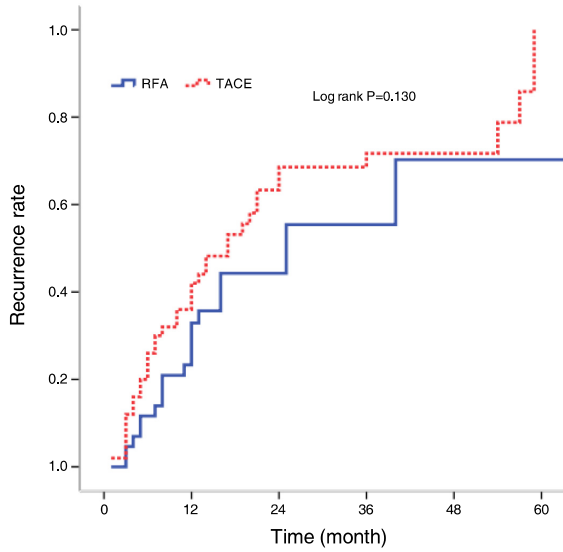


Figure 1. Time-to-recurrence rates calculated by the Kaplan-Meier method, according to treatment group.

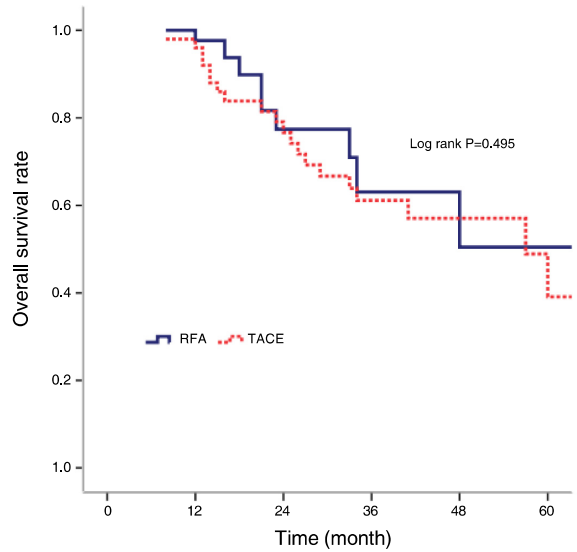


Figure 2. Overall survival rates calculated by the Kaplan-Meier method, according to treatment group.

Table 3. Comparison of recurrence rates, and overall survival rates after radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization

	Recurrence rate (%)				Overall survival rate (%)			
	1 yr	2 yr	3 yr	P-value	1 yr	2 yr	3 yr	P-value
RFA	32.9	44.3	55.4	0.130	97.7	73.4	63.1	0.495
TACE	42.0	68.3	71.7		95.9	76.1	60.2	

P-values were obtained by log-rank test.

망하였으나, 평균 추적관찰기간이 고주파 열치료군 23.7개월, 경동맥화학색전술군 31.7개월로 두 군 간에 차이가 있어 경동맥화학색전술군의 사망 비율이 상대적으로 높게 나타났다. Kaplan-Meier 추정법으로 산출한 1년, 2년, 3년 누적생존율은 고주파열치료군에서 97.7%, 77.4%, 63.1%, 경동맥화학색전술군에서 95.9%, 76.1%, 60.2%로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.495$, 그림 2, 표 3).

4. 재발 및 생존에 관여하는 예후인자 분석

Cox의 proportional hazard regression analysis를 이용하여 재발과 관련된 인자에 대한 단변량 분석을 시행하였을 때, 종양 장경이 3 cm 이상인 경우 ($P=0.001$), 혈중 알파태아단백 수치가 200 ng/mL 이상인 경우($P=0.042$), 혈중 알부민 수치가 2.8 g/dL 이하인 경우($P=0.032$)에 통계적으로 유의하

게 재발이 많았으며, 이들 인자들을 대상으로 다변량 분석을 시행했을 때, 종양 장경이 3 cm 이상인 경우(hazard ratio=3.632, $P<0.001$)와 혈중 알부민 수치가 2.8 g/dL 이하인 경우(hazard ratio=2.505, $P=0.014$)가 재발과 유의한 독립적 연관성을 보였다(표 4).

생존과 관련된 인자에 대한 단변량 분석 결과, Child 등급 B 이상인 군이 A군에 비해 통계적으로 유의하게 사망위험도가 높았다($P=0.029$). B형간염군($P=0.022$)과 남성($P=0.030$), 혈소판 수치가 10만 이상인 군($P=0.014$)에서 사망위험도가 유의하게 낮았고, 다변량 분석을 시행하였을 때, 남성과 B형간염, 혈중 알부민 수치가 3.5 g/dL 이상인 환자 군에서 독립적으로 의미 있게 낮은 사망위험도를 보였다(표 5).

Table 4. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors associated with tumor recurrence rate by using Cox proportional hazards model

Variable	Number	3-year recurrence rate	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			Hazard ratio (95% CI)	P-value*	Hazard ratio (95% CI)	P-value*
Gender (M/F)	65/28	61.0/74.3	0.767 (0.439~1.337)	0.349		
Age, year (>65/≤65)	25/68	69.6/62.9	1.151 (0.640~2.071)	0.639		
Tumor size, cm (>3.0/≤3.0)	11/82	100/60.9	3.308 (1.638~6.679)	0.001	3.632 (1.783~7.398)	<0.001
Tumor location (VIII/nonVIII)	25/68	73.3/61.7	1.223 (0.689~2.171)	0.492		
Child-Pugh grade (non A/A)	20/73	81.7/61.0	1.602 (0.883~2.905)	0.121		
Hepatitis B virus (+/-)	65/28	62.8/68.1	0.841 (0.471~1.500)	0.557		
Hepatitis C virus (+/-)	8/85	82.3/63.3	1.377 (0.588~3.225)	0.461		
Alcohol (+/-)	17/76	52.9/68.1	0.603 (0.272~1.338)	0.214		
AFP, ng/mL (>200/≤200)	18/75	83.3/60.9	1.888 (1.024~3.480)	0.042	1.815 (0.975~3.378)	0.060
Albumin, g/dL (≤2.8/>2.8)	11/82	86.4/62.4	2.210 (1.072~4.558)	0.032	2.505 (1.203~5.220)	0.014
Prothrombin time, s (>4/≤4)	14/79	78.6/63.1	1.678 (0.830~3.393)	0.150		
Bilirubin, mg/dL (>1.0/≤1.0)	37/56	55.4/72.2	0.699 (0.403~1.214)	0.204		
Platelet, ×10 ³ /uL (≤10/>10)	14/79	68.6/63.1	1.376 (0.810~2.339)	0.238		

*P-values were obtained by Cox proportional hazards model.

3 year recurrence rate was analyzed by Kaplan-Meier method.

AFP, alpha-feto protein; CI, confidence interval.

고 찰

고주파열치료는 간절제가 어려운 소간세포암종에서 완치 목적으로 시행되고 있으며, 기존에 널리 사용되어 온 알코올주입술보다 생존율에 대한 우수성이 증명되었다.¹⁵⁻¹⁸ 고주파열치료의 적응증에 대한 기준은 연구마다 차이가 있으나, 일반적으로 5 cm 이하의 단일결절이거나, 3 cm 이하, 세 개 이

하의 다발성 결절이면서, 간외 전이가 없는 경우에 주로 시행되고 있다.^{11,19} 일차 치료로서 고주파열치료가 수술에 비해 장기생존율이 낮지 않다는 결과를 보인 무작위 대조연구 결과들이 보고되고 있으며,²⁰ 최근 국내의 연구도 유사한 결과를 보인 바가 있어,¹⁹ 3 cm 이하 간세포암종의 경우 수술을 대체할 수 있는 치료방법으로도 고려되고 있다.²¹ 경동맥화학색전술은 수술이 불가능한 간세포암종 환자

Table 5. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors affecting overall survival by using Cox proportional hazards model

Variable (reference)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value*	Hazard ratio (95% CI)	P-value*
Gender (M/F)	0.445 (0.214~0.925)	0.030	0.365 (1.783~7.398)	0.008
Age, year (>65/≤65)	0.758 (0.322~1.784)	0.526		
Tumor size, cm				
(>2.0/≤2.0)	1.567 (0.727~3.378)	0.520		
(>3.0/≤3.0)	0.841 (0.254~2.788)	0.778		
Tumor location (VIII / non VIII)	1.682 (0.801~3.531)	0.170		
Child-Pugh grade (B+C/A)	2.312 (1.090~4.900)	0.029	0.515 (0.175~1.515)	0.228
Hepatitis B virus (+/-)	0.418 (0.197~0.883)	0.022	0.422 (0.197~0.907)	0.027
Hepatitis C virus (+/-)	1.741 (0.602~5.031)	0.306		
Alcohol (+/-)	0.892 (0.309~2.573)	0.832		
AFP, ng/mL (>200/≤200)	1.888 (1.024~3.480)	0.042	1.189 (0.433~3.269)	0.737
Albumin, mg/dL (≤3.5/>3.5)	2.838 (1.362~5.917)	0.005	2.947 (1.396~6.222)	0.005
Prothrombin time, s (>4/≤4)	1.221 (0.492~3.028)	0.667		
Bilirubin, mg/dL (>1.0/≤1.0)	1.582 (0.763~3.281)	0.218		
Platelet, ×10 ³ /uL (≤10/>10)	2.605 (1.210~5.605)	0.014	1.741 (0.747~4.057)	0.199

*P-values were obtained by Cox proportional hazards model.

AFP, alpha-feto protein; CI, confidence interval.

에서 고식적 치료로 널리 이용되어 온 방법으로, 무치료 대조군에 비해 유의한 생존율 향상이 증명되었다.²²⁻²⁵ 일부 국내외 연구에서는 수술 가능한 간세포암종 환자군에서 경동맥색전술이 수술적 절제와 비교하여 생존율 차이가 없음을 보고하였다.^{26,27} 하지만 일본의 한 대규모 임상연구에서는 소간세포암종 환자의 누적생존율이 경동맥화학색전술군에 비해 수술이나 국소에탄울치료를 시행한 군에서 높은 것으로 보고하였고,²⁸ 고주파열치료에 대한 기존의 여러 연구에서²⁹⁻³⁴ 발표된 누적생존율도 경동맥화학색전술군의 결과에^{11,23,25,35-37} 비하면 전반적으로 양호한 예후를 보이고 있다. 경동맥화학색전술군과 무치료 대조군을 대상으로 생존율 분석을 시행한 무작위 연구들에서 경동맥화학색전술군의 1년, 2년 3년 누적생존율은 각각 57~82%, 31~63%, 26~29%였고,^{23,25,38} 특히 B형간염 환자가 85%를 차지한 무작위 대조연구에서는 57%, 31%, 26%의 누적생존율을 보인 반면,²³ 여러 코호

트 연구들에서 고주파열치료군의 1년, 2년, 3년 누적생존율은 각각 94.4~98.3%, 73.4~94.5%, 63.1~77.7%를 보여 경동맥화학색전술에 비하여 고주파열치료군에서 양호한 생존율을 보였다.

그러나 고주파열치료 경우 종양의 크기가 작고, 상대적으로 간기능이 양호한 환자들이 연구 대상에 많이 포함되어 있으므로, 고주파열치료가 경동맥화학색전술보다 재발 및 생존에 우월한 치료효과를 지닌다고 단정하기는 어렵다. 단일결절(1~12 cm) 간세포암종에서 종양 크기에 따른 경동맥화학색전술의 예후를 분석한 연구 결과에 따르면, 전체 1년, 2년, 3년 생존율은 각각 81%, 61%, 48%였고, 소그룹 분석을 시행하였을 때, 2 cm 미만의 소간세포암종의 경우 87%, 87%, 79%, 2~3 cm은 85%, 67%, 54%, 3~4 cm에서는 72%, 58%, 50%로 비교적 좋은 예후를 보였다.³⁵ 또한 5 cm 이하이면서 고주파열치료 적응증에 합당한 간세포암종 환자군에서 경동맥화학색전술을 시행하였을 때의 예후를

분석한 홍콩의 후향적 연구에 따르면 1년, 3년, 5년 누적생존율이 각각 80%, 43%, 23%였고,¹¹ 경동맥화학색전술에 대한 일본의 대규모 임상연구³⁷에서도 종양 개수에 상관없이 가장 큰 종양의 크기가 2 cm 미만인 경우 1년, 3년, 5년 생존율이 각각 93%, 63%, 39%, 2~3 cm의 경우 90%, 52%, 28%, 3~5 cm의 경우 83%, 43%, 23%를 보였으며, 단일결절의 경우 1년, 3년 5년 생존율이 87%, 57%, 33%에 이르러, 경동맥화학색전술에 대한 통상적인 보고들에 비해 좋은 예후를 보였다.

수술이 불가능한 간세포암종에 대하여 고주파열치료 혹은 경동맥화학색전술을 시행받은 환자들에서 두 치료법을 직접 비교한 연구는 드물다. 홍콩의 후향적 연구¹²에서는 5 cm 이하, 네 개 미만의 주요 혈관 침범이 없고, Child A 또는 B인 환자만을 대상으로 고주파열치료군(51명)과 경동맥화학색전술군(40명)을 분류하였다. 1년, 2년 누적생존율은 고주파열치료군에서 82%, 72%, 경동맥화학색전술군에서 80%, 58%로, 두 군 간에 차이가 없었고($P=0.21$), 질병진행까지 시간의 중앙값(median time to disease progression)도 9.5개월, 10.4개월로 차이가 없었다($P=0.95$). 본 연구에서는 고주파열치료나 경동맥화학색전술을 시행받았던 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종 환자를 대상으로 두 치료법 시행 후의 예후를 후향적으로 직접 비교분석하였다. 그 결과, 경동맥화학색전술군과 고주파열치료군 간에 치료 후 누적생존율의 유의한 차이는 없었는데, 1년 2년 3년 누적생존율이 고주파열치료군에서는 각각 97.7%, 73.4%, 63.1%로 국내외 보고들과 유사한 결과를 보였고,²⁹⁻³⁴ 경동맥화학색전술군에서는 각각 95.9%, 76.1%, 60.2%로 일반적인 국내외 보고들에 비해 우수한 결과를 보였으며,^{11,12,23,25,35-37} 일본의 대규모 임상연구의 세부 그룹 분석 및 경동맥화학색전술 후 완전반응을 보였던 환자들을 대상으로 생존율을 분석한 국내 연구와는 유사한 결과를 보였다.^{37,39} 그리고 본 연구에서는 누적재발률도 고주파열치료군과 경동맥화학색전술군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 고주파열치료군의 경우 본 연구에서의 1년, 2년, 3

년 누적재발률은 32.9%, 44.3%, 55.4%로 1년 누적재발률이 다른 연구에 비해 다소 높았지만 2년, 3년 누적재발률은 유사한 결과를 보였으며,^{31,32,34} 1년, 2년, 3년 무병생존율이 67.4%, 48.2%, 38.6%로 역시 다른 연구와 유사한 결과를 보였다. 경동맥화학색전술군의 경우 본 연구에서의 누적재발률은 42%, 68.3%, 71.7%로 국내 연구³⁹ 및 일본에서 보고한 23~25%, 55~57%, 67~71%보다 다소 높은 재발률을 보였다.

본 연구에서는 통계적 의미는 없었지만 1년 이내의 조기 재발의 빈도가 고주파열치료군에서 경동맥화학색전술군보다 오히려 높았다(표 2). 간세포암종의 수술 후 재발에 대한 연구에 의하면, 1년 내 조기 재발은 주로 간내 전이에 의한 경우가 많고, 1년 이후에 발생하는 후기 재발은 기저 간질환의 다발성 출현(multicentric occurrence)에 의한 것으로 보고한 바가 있다.⁴⁰ 고주파열치료 시 경계를 충분히 확보하더라도 시술에 의한 세포 내 수분의 증기화와 피사 부위 내의 미세 물방울의 형성으로 병변 내 압력이 상승하여 주변의 문맥을 통해 종양이 파종되고, 동일 분절의 조기 재발이 일어날 수 있다는 가설이 보고된 바가 있어⁴¹, 본 연구에서 고주파열치료 후 재발률이 경동맥화학색전술과 통계적 차이가 없었던 것은 단일 기관의 적은 환자군을 대상으로 했다는 통계적인 한계, 대상 환자 선택에 있어 왜곡의 가능성과 더불어 고주파 시술에 따른 주변부로의 미세 종양 파종에 일부 기인한 바가 있을 것으로 추정된다. 또한, 기존 치료에 비해 좋은 예후가 보고되고 있는 선택적 경동맥화학색전술을 시행했다는 점도 두 군 간 예후의 차이를 줄이는 데 기여했을 것으로 판단된다.⁴²⁻⁴⁴

고주파열치료 후 생존에 영향을 미치는 예후인자는 주로 Child-Pugh 등급으로 대표되는 간기능,^{32,34,41,45} 종양 크기,^{29,34,41,45} 알파태아단백 수치,^{34,41} 종양 병기,⁴⁶ 재발 여부⁴¹ 등이 널리 알려져 있고, 경동맥화학색전술에서도 고주파열치료를 관여하는 예후인자들과 크게 다르지 않은 것으로 보고되고 있다.^{23,25,47} 본 연구에서는 예후에 있어 두 군 간에 통계적인 차이가 없음을 고려하여, 비수술적 치

료를 받은 군 전체에서 재발과 생존에 미치는 인자들을 분석하였으며, 다변량 분석 결과 남성, B형간염, 높은 알부민 수치를 보이는 환자들에서 통계적으로 유의하게 생존율이 높았다.

일부 연구에서 여성이 남성에 비해 사망위험도가 높다는 보고가 있었으나 다변량 분석에서 통계적으로 유의한 결과를 보인 연구는 없었다. 연구 대상의 다수가 남성으로 구성되어 있고 전체 환자 수가 적으므로, 성별이 생존에 대한 예후인자로 작용한다는 결론을 내리기는 어려우며, 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다.

특정 치료로 제한하지 않은 일본의 연구에서는, B형간염군이 C형간염군에 비해 낮은 평균 연령과 양호한 간기능을 보였고, 수술로 치료받은 병기 I/II군에서는 B형간염군이 C형간염군보다 통계적으로 유의한 좋은 생존율을 보였으나, 경동맥화학색전술로 치료받았던 병기 III/IV군은 B형간염군이 불량한 생존율을 보였다.⁴⁸ 본 연구의 대상 환자들은 평균 2.27 cm 크기의 단일결절이면서, 혈관 침범이 없는 비교적 초기의 간세포암종을 갖고 있었고, B형간염군이 다른 원인군에 비해 평균 연령이 낮고(56.6세 vs. 63.8세), Child A에 속하는 환자의 비율이 높아(84.6% vs. 64.2%), 위 일본의 연구⁵⁷와 비슷한 환자 구성과 결과를 보였다. 그러나 B형간염군이 병기에 따라 상이한 예후를 보이는 기전은 현재까지 명확하지 않다.

본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 본 연구는 후향적 비교연구라는 기본적인 한계로 인해 환자 선정 시 선택오류가 클 수 있으며, 따라서 본 연구의 결과로부터 고주파열치료 및 경동맥화학색전술의 일반적인 예후를 유추하기는 어렵다. 둘째로 재발에 대한 세부적인 평가를 위해 초치료 후 방사선학적 완전반응을 보인 환자군만을 대상으로 하였기 때문에 본 연구의 결과는 불완전반응을 보이는 환자들에게는 적용될 수 없다. 셋째로 본 연구의 경우 재발 후의 치료법이 초치료 시의 치료법과는 동일하지 않은 경우가 많음을 유념하여야 한다. 넷째로 두 치료군 간에 평균 추적관찰기간이 동일하지 않아 재발 및 생존분석에 통제되지 않은

변수로 작용할 수 있다. 마지막으로 경동맥화학색전술은 비근치적 치료이기 때문에 재발(recurrence)이 아닌 진행(progression)의 개념으로 분석이 시행되어야 하나 본 연구에서는 두 치료군의 직접 비교를 위해 재발의 개념으로 분석을 시행하였다. 따라서 두 군 간 누적생존율의 비교는 의미가 있으나 누적재발률에 대한 비교는 통상적인 임상적 의미를 부여하기 어려운 단점이 있다.

결론적으로, 본 연구에서는 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종 환자에서 경동맥화학색전술 또는 고주파열치료를 시행한 후 완전반응을 보인 환자들을 대상으로 3년간 추적관찰한 결과, 두 치료군 간에 재발률 및 생존율에 차이가 없었다. 향후, 장기 예후의 차이를 알아보기 위한 연구가 필요하다.

요 약

목적: 간세포암종에서 경동맥화학색전술과 고주파열치료의 효과를 비교한 연구는 드물다. 저자들은 단일결절 간세포암종을 진단받고, 고주파열치료 혹은 경동맥화학색전술 시행 후 완전반응을 보인 환자들에서 치료법에 따른 재발 및 생존율의 차이를 비교하고, 이에 관여하는 예후인자들을 분석하고자 하였다. **대상과 방법:** 2002년 1월부터 2009년 2월까지 간의 전이와 혈관 침범이 없는, 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종을 진단받고 일차 치료로서 고주파열치료 혹은 경동맥화학색전술을 시행받았던 환자군 중에서, 시술 후 전산화단층촬영상 완전괴사나 완전 리피오돌 흡착 반응을 보이고 1년 이상 추적관찰이 확인된 43명의 고주파열치료 환자와 50명의 경동맥화학색전술 환자를 선별하였다. **결과:** 1년, 2년, 3년 누적재발률은 고주파열치료군에서 각각 33.9%, 44.3%, 55.4%였고, 경동맥화학색전술군에서 각각 42%, 68.3%, 71.7%로 고주파열치료군에서 낮았으나, 통계적인 유의성은 없었다($P=0.130$, log-rank test). 1년, 2년, 3년 누적생존율은 고주파열치료군에서 각각 97.7%, 77.4%, 63.1%, 경동맥화학색전술군에서 각각 95.9%, 76.1%, 60.2%로 두 군이 유사하였다($P=0.495$). 다변량 분

석 결과 남성, B형간염, 높은 알부민 수치를 보이는 환자들에서 통계적으로 유의하게 생존율이 높았다. **결론:** 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종 환자에서 경동맥화학색전술 또는 고주파열치료를 시행한 후, 완전반응을 보인 환자들을 대상으로 3년간 추적관찰한 결과, 두 치료군 간에 재발률 및 생존율의 차이가 없었다. 향후, 장기 예후의 차이를 알아보기 위한 연구가 필요하다.

색인단어: 간세포암종, 고주파열치료, 경동맥화학색전술

참고문헌

- Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002;181-182:35-38.
- Park JW. Hepatocellular carcinoma in Korea: introduction and overview. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:217-226.
- Annual Report of the Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare Republic of Korea, 2003.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol* 1999;31:133-141.
- 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.
- Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 2000;32:233-238.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
- Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524.
- Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-1624.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229:216-222.
- Liem MS, Poon RT, Lo CM, Tso WK, Fan ST. Outcome of transarterial chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation. *World J Gastroenterol* 2005;11:4465-4471.
- Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lam CM, Yuen J, Tso WK, et al. Comparable survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization. *Arch Surg* 2006;141:1231-1236.
- Park JW. Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center. Practical guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2004;10:88-98.
- Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(Suppl 7):S425-S434.
- Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.
- Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:514-524.
- Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.
- Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D, Lee WJ. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: lessons learned from 3000 procedures. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1492-1500.
- Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
- Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg* 2009;249:20-25.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
- 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.
- Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for

- unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
25. Llovet JM, Real MI, Montana 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.
 26. Lee HS, Kim KM, Yoon JH, Lee TR, Suh KS, Lee KU, et al. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization as compared with hepatic resection in hepatocellular carcinoma patients with compensated liver function in a hepatitis B virus-endemic area: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20:4459-4465.
 27. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993;188:79-83.
 28. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-1229.
 29. Cabassa P, Donato F, Simeone F, Grazioli L, Romanini L. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term experience with expandable needle electrodes. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(Suppl 5):S316-S321.
 30. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-692.
 31. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arii S, Okazaki M, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2008;49:589-594.
 32. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967.
 33. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89.
 34. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103:1201-1209.
 35. Miraglia R, Pietrosi G, Maruzzelli L, Petridis I, Caruso S, Marrone G, et al. Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:2952-2955.
 36. O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:325-331.
 37. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-469.
 38. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *N Engl J Med* 1995;332:1256-1261.
 39. Lee JK, Chung YH, Song BC, Shin JW, Choi WB, Yang SH, et al. Recurrences of hepatocellular carcinoma following initial remission by transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:52-58.
 40. 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.
 41. Ng KK, Poon RT, Lo CM, Yuen J, Tso WK, Fan ST. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:183-191.
 42. Ji SK, Cho YK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, Kim JK, et al. Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol* 2008;9:534-540.
 43. Park SH, Cho YK, Ahn YS, Park YO, Kim JK, Chung JW. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after segmental transarterial chemoembolization: risk estimates based on multiple prognostic factors. *Korean J Radiol* 2007;8:111-119.
 44. Sacco R, Bertini M, Petrucci P, Bertoni M, Bargellini I, Bresci G, et al. Clinical impact of selective transarterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: a cohort study. *World J Gastroenterol* 2009;15:1843-1848.
 45. Raut CP, Izzo F, Marra P, Ellis LM, Vauthey JN, Cremona F, et al. Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2005;12:616-628.
 46. Machi J, Bueno RS, Wong LL. Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2005;29:1364-1373.
 47. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:237-257.
 48. Tanabe G, Nuruki K, Baba Y, Imamura Y, Miyazono N, Ueno K, et al. A comparison of hepatocellular carcinoma associated with HBV or HCV infection. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2442-2446.