

## 간세포암종 파열 환자의 임상양상 및 예후인자에 관한 연구

전남대학교 의과대학 내과학교실

김영일 · 기호석 · 김민형 · 조동근 · 조성범  
주영은 · 김현수 · 최성규 · 류종선

### Abstract

#### Analysis of the clinical characteristics and prognostic factors of ruptured hepatocellular carcinoma

Young-Il Kim, M.D., Ho-Seok Ki, M.D., Min-Hyoung Kim, M.D.,  
Dong-Keun Cho, M.D., Sung-Bum Cho, M.D., Young-Eun Joo, M.D.,  
Hyun-Soo Kim, M.D., Sung-Kyu Choi, M.D., Jong-Sun Rew, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Background/Aims:** Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare but life-threatening complication. Although the prevalence rate and mortality of HCC has been reportedly high in Korea, studies on ruptured HCC are limited. The aim of this study was to determine the clinical characteristics and prognostic factors of ruptured HCC. **Methods:** Among 886 cases with HCC that had been diagnosed at Chonnam National University Hospital from January 2002 to December 2007, 62 cases (7.0%) with ruptured HCC were studied retrospectively regarding their clinical characteristics and prognostic factors. **Results:** Transarterial embolization was performed in 56 cases (90.3%) to control bleeding, with a hemostasis success rate of 89.3%. The survival time after the rupture of HCC was  $8.0 \pm 1.7$  months (mean  $\pm$  SD), although it was longer in HCC cases that were first diagnosed in a ruptured state or ruptured with a small amount of bleeding than in those that ruptured during follow-up after diagnosis or with a large amount of bleeding, respectively. The 30-day mortality rate in patients with a ruptured HCC was 43.5%, and the early deaths were independently associated with the presence of hepatic encephalopathy (odds ratio, OR=44.7; 95% confidence interval, CI=1.9-1051.1;  $P=0.018$ ), serum bilirubin  $>3.0$  mg/dL (OR=36.7; 95% CI=1.3-1068.5;  $P=0.036$ ), and the massive or diffuse type of tumor morphology (OR=53.5; 95% CI=3.0-964.2;  $P=0.007$ ). **Conclusions:** The prognosis in patients with ruptured HCCs was poor with a 30-day mortality of 43.5%. The early deaths after the rupture of HCC were associated with elevated serum bilirubin levels, hepatic encephalopathy, and the massive or diffuse type of tumor morphology. (Korean J Hepatol 2009;15:148-158)

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Rupture; Prognosis

◇ Received January 5, 2009; revised April 10, 2009; accepted April 14, 2009

◇ Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; C.I., confidence interval; CT, computed tomography; HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transarterial chemoembolization; TAE, transarterial embolization.

◇ Corresponding author: Sung-Kyu Choi, E-mail: choisk@chonnam.ac.kr; Phone: 062) 220-6296; Fax: 062) 228-1330

주소: 광주광역시 동구 학동 8, 전남대학교병원 소화기내과 (우)501-757

## 서 론

간세포암종은 세계적으로 높은 빈도로 발생하며, 연령을 고려했을 때 연간 인구 10만 명당 5.5~14.9명 정도로 발생하고, 동부 및 동남아시아, 사하라사막 이남의 아프리카 지역에서 높은 빈도로 발생한다.<sup>1,2</sup> 우리나라에서 간세포암종은 인구 10만 명당 67명의 유병률을 보이고, 인구 10만 명당 22.4명의 사망률로 폐암에 이어 두 번째를 차지한다.<sup>3</sup>

간세포암종은 병의 진행 양상에 따라 다양한 증상을 보이거나, 간세포암종 파열은 드문 합병증으로 생명을 위협할 만큼 치명적이다. 간세포암종 파열의 빈도는 간세포암종이 흔한 지역에서는 9~26%에서 발생하며 간세포암종이 드문 서구에서는 5% 미만에서 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>4-8</sup> 간세포암종의 조기 진단 및 여러 가지 효과적인 치료법 등으로 간세포암종 파열의 빈도 및 사망률이 감소되고 있으나, 출혈 정도, 기저 간기능 상태 등에 따라 여전히 높은 사망률을 보이고 있다.<sup>4,6</sup> 간세포암종 파열 환자에서 출혈량, 기저 간기능 상태, 종양 병기, 이전 치료력 등 다양한 임상양상에 따라 치료 성적 및 예후가 다를 것으로 여겨지나 국내에서 이에 대한 연구는 많지 않다.

이에 저자들은 간세포암종 파열 환자에서 임상 특징, 경동맥색전술(transarterial embolization, TAE)의 효과 및 조기 사망에 관련된 예후인자, 파열 시기 및 출혈량 등의 임상양상에 따른 환자의 경과를 분석하여 간세포암종 환자의 치료에 도움이 되고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

2002년 1월부터 2007년 12월까지 간세포암종으로 진단받은 환자 886명의 임상자료를 후향적으로 조사하여 간세포암종 파열로 진단된 62명의 환자를 대상으로 하였다. 간세포암종 파열의 진단은 갑자기 발생한 복부통증, 복부팽만, 저혈압성 쇼크 등 파열을 시사하는 증상이 있으면서 복부전산화단층

촬영(computed tomography, CT)에서 간세포암종 파열이 의심되고, 복막천자에서 육안으로 혈성복수가 보이는 경우에 진단하였고, 복부의상, 경피적 간생검 및 시술을 시행한 병력이 있거나 간세포암종 외 다른 악성 질환이나 심각한 전신질환이 있는 환자는 배제하였다.

## 2. 방법

### 1) 환자 분류

간세포암종 파열 환자의 파열 시기, 복강 내 출혈량 및 파열 후 사망 시기에 따라 환자를 분류하여 각각에 대해 임상양상 및 경과를 분석하였다. 파열 시기에 따라서는 간세포암종 파열로 처음 내원한 환자(진단 시 파열군) 32예와 이전에 간세포암종으로 진단받은 후 이에 대한 치료 및 주기적인 경과관찰 중에 파열이 발생한 환자(경과 중 파열군) 30예로 분류하였다. 경과 중 파열군의 이전 치료로는 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE) 20예, 간절제술 후 재발하여 TACE를 시행한 3예, 경피적 고주파열치료법(radio-frequency ablation, RFA) 또는 경피적 에탄올주입치료술(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT) 및 TACE를 시행한 2예, 보존적 치료를 시행한 5예였다. 복강 내 출혈량에 따라서는 중증도 이하의 출혈을 보인 환자(소량출혈군) 20예와 대량출혈을 보인 환자(대량출혈군) 42예로 분류하였다. 복강 내 출혈량 구분은 복부CT에서 간 주위에만 국한되어 출혈이 있거나 비장 주위, Morison 낭(Morison's pouch), 결장 주위, 골반 부위 공간의 출혈 소견이 5장 이하 연속 영상에서 보이는 경우를 소량출혈로 정의하였고, 그 이상의 복강 내 출혈이 있는 경우를 대량출혈로 정의하였다.<sup>9</sup>

### 2) 임상 분석

모든 환자는 전자의무기록을 통해 연령, 성별, 기저 간질환의 원인, 혈색소치, 간기능검사치, AFP(alpha-fetoprotein) 등을 조사하였고, AFP은 400 ng/mL 미만, 400 ng/mL 이상으로 분류하였다. 간성 혼수는 2등급 이상의 의식변화를 동반한 환자

를 대상으로 하였다.

간세포암종의 특징은 복부CT를 통해 종양의 크기, 위치, 종양에 의한 간 표면의 돌출 여부, 간문맥혈전증의 유무, 출혈량 등을 확인하였다. 종양의 크기는 가장 큰 것의 최대 직경을 5 cm 미만과 5 cm 이상으로 나누어 분석하였고, 종양의 방사선학적인 형태는 Eggel의 분류에 따라 단결절형, 다결절형, 괴상형 또는 미만형으로 분류하였다.<sup>10</sup> 종양 병기의 평가는 TNM 병기와 Okuda 병기를 이용하였다.<sup>11,12</sup> 활동성 출혈의 정의는 CT 조영증강 촬영에서 조영제의 혈관 외 유출이 보이거나 간혈관조영 시 조영제의 유출이 보이는 경우로 하였다. 간세포암종 파열 후 성공적인 지혈은 시술 후 혈액학적으로 안정되고, 2 unit 이하의 적혈구 수혈 외에 추가 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 1주일 이상 유지되는 경우로 정의하였다.<sup>4</sup>

### 3) 분석

경과 중 파열군과 진단 시 파열군 사이의 비교 및 소량출혈군과 대량출혈군의 임상자료 비교를 위하여 연속형 변수인 경우는 two sample *t*-test 를 범주형 변수인 경우는 Pearson  $\chi^2$  test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였으며, 간세포암종 파열 후 생존기간 분석을 위하여 Kaplan-Meier 생존분석법을 이용하였다. 간세포암종 파열 후 30일 내의 조기 사망에 영향을 미치는 인자를 찾기 위해 파열 후 사망 시기에 따라 30일 이내에 조기 사망한 환자 27예와 30일 이후까지 생존한 환자 35예로 분류하여 각 임상적 변수들과의 관계를 단변량 분석 후 유의한 변수들을 다변량 로지스틱 회귀분석에 포함하여 분석을 시행하였다. 모든 통계분석은 SPSS 15.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 유의수준은 0.05로 하였다.

## 결 과

### 1. 간세포암종 파열 환자의 임상양상에 따른 특징

간세포암종으로 진단받은 환자 886명 중 62예(7.0%)에서 간세포암종의 파열이 발생하였다. 간

세포암종 파열 환자의 연령의 중앙값은 60세(범위 44~85세)였으며, 남자는 57예, 여자는 5예로 남성에서 많았고, 기저 간질환의 원인은 B형간염 43예(69.4%), 알코올 13예(21.0%), C형간염 3예(4.8%), 기타 3예(4.8%)였다.

간세포암종 파열 환자의 증상은 갑작스럽게 나타난 복부팽만과 복통을 동시에 호소한 경우 18예(29.0%), 복부팽만감 14예(22.6%), 복부 전체에 걸친 통증 14예(22.6%), 우상복부 통증 12예(19.4%), 전신쇠약감 및 어지럼증 4예(6.5%)의 빈도를 보였고, 이 중 복통(71.0%)과 복부팽만(51.6%)이 가장 많았다.

간세포암종 파열 환자의 기저 간기능은 Child-Pugh 분류 B가 34예(54.8%)로 가장 많았다. 임상분류에 따라서는 경과 중 파열군과 대량출혈군에서 Child-Pugh 분류 C가 각각 20예(66.7%), 21예(50.0%)로 진단 시 파열군과 소량출혈군에 비해 간기능이 저하된 경우가 많았다. 검사실 결과에서 경과 중 파열군은 진단 시 파열군에 비해 ALT(alanine aminotransferase), 총 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈 시간에서 유의하게 악화된 경우가 많았다. 또한, 대량출혈군은 소량출혈군에 비해 혈색소, 총 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈 시간에서 유의하게 악화된 경우가 많았다(표 1).

### 2. 간세포암종 파열 환자의 종양 특징

간세포암종의 크기는 대부분 5 cm 이상으로 큰 경우가 많았으나 5 cm 미만의 크기라도 12예(19.4%)에서 간 표면으로 돌출형 병변에서 파열이 있었다. 간 표면으로의 돌출형 병변은 39예(62.9%)였고, 대량출혈군에서 소량출혈군에 비해 유의하게 돌출형 병변을 동반한 경우가 많았다(71.4% vs. 45.0%,  $P=0.044$ )(표 2). 간문맥혈전증을 동반한 경우는 17예(27.4%), 활동성 출혈은 24예(38.7%)에서 보였다. 간세포암종의 형태는 다결절형이 26예(41.9%)로 가장 많았다.

임상양상에 따른 분류에서 대량출혈군은 소량출혈군에 비해 활동성 출혈이 많은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $P=0.126$ ). 경과 중

**Table 1.** Clinical features of the patients with ruptured hepatocellular carcinoma

Variables	Total (n=62)	Timing of rupture			Amount of bleeding		
		At diagnosis (n=32)	During follow-up (n=30)	<i>P</i>	Small (n=20)	Large (n=42)	<i>P</i>
Clinical characteristics							
Age*	60 (44-85)	63	57	0.011 <sup>†</sup>	63	58	0.055 <sup>†</sup>
Male	57 (91.9)	29 (90.6)	28 (93.3)	0.696 <sup>†</sup>	19 (95.0)	38 (90.5)	0.541 <sup>†</sup>
Etiology				0.012 <sup>†</sup>			0.372 <sup>†</sup>
HBV	43 (69.4)	17 (53.1)	26 (86.7)		13 (65.0)	30 (71.4)	
Alcohol	13 (21.0)	11 (34.4)	2 (6.7)		5 (25.0)	8 (19.0)	
HCV	3 (4.8)	2 (6.3)	1 (3.3)		2 (10.0)	1 (2.4)	
Encephalopathy	12 (19.4)	3 (9.4)	9 (30.0)	0.040 <sup>†</sup>	0 (0)	12 (28.6)	0.006 <sup>†</sup>
Child-Pugh class				<0.001 <sup>†</sup>			0.001 <sup>†</sup>
A	6 (9.7)	6 (18.8)	0 (0)		4 (20.0)	2 (4.8)	
B	34 (54.8)	24 (75.0)	10 (33.3)		15 (75.0)	19 (45.2)	
C	22 (35.5)	2 (6.3)	20 (66.7)		1 (5.0)	21 (50.0)	
Laboratory findings							
Hemoglobin (g/dL)	9.5±0.3	9.7±0.5	9.2±0.3	0.463 <sup>†</sup>	10.5±0.6	9.0±0.3	0.012 <sup>†</sup>
ALT (U/L)	59.4±9.3	40.7±4.7	79.3±18.0	0.046 <sup>†</sup>	66.0±24.2	56.3±7.7	0.628 <sup>†</sup>
Bilirubin (mg/dL)	3.2±0.5	1.3±0.1	5.2±1.0	0.001 <sup>†</sup>	1.4±0.2	4.0±0.7	0.001 <sup>†</sup>
Albumin (g/dL)	2.7±0.1	2.9±0.1	2.5±0.1	0.037 <sup>†</sup>	3.0±0.1	2.6±0.1	0.019 <sup>†</sup>
PT (INR)	1.4±0.1	1.2±0.1	1.5±0.1	<0.001 <sup>†</sup>	1.2±0.0	1.5±0.0	<0.001 <sup>†</sup>
AFP >400 (ng/mL)	28 (45.2)	13 (40.6)	15 (50.0)	0.459 <sup>†</sup>	8 (40.0)	20 (47.6)	0.598 <sup>†</sup>

All data expressed as number of cases (%) or mean ± standard error.

\*Median age with range.

<sup>†</sup>Pearson  $\chi^2$  exact test or Fisher's exact test, <sup>†</sup>Student *t*-test.

AFP, alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time.

파열군과 대량출혈군은 간문맥혈전증을 동반한 경우가 유의하게 많았으며, Okuda 병기에서 보다 진행된 병기가 많았다(표 2).

### 3. 간세포암종 파열 환자의 치료 및 예후

간세포암종 파열 시 급성기 치료로 TAE를 시행한 경우가 56예(90.3%)였으며, 보존적인 치료를 한 경우는 6예(9.7%)였다. 내원 시부터 TAE 시행까지 걸린 평균 시간은 14.3±3.0시간이었고, TAE를 시행한 56예 중 50예(89.3%)에서 성공적인 지혈을 보였다.

임상양상에 따른 분류에서 진단 시 파열군과 소량출혈군은 지혈 성공률이 각각 93.5%, 94.4%로 경과 중 파열군과 대량출혈군의 84.0%, 86.8%에 비해 높은 지혈 성공률을 보였으나 통계적으로는 유의한 차이를 보이지는 않았다. 간세포암종 파열 후 복강 내 출혈과 간기능이 회복되어 이차 치료가 가능했던 경우는 19예(30.6%)였으며, 간세포암종 파열 당시 보존적인 치료를 하였던 6예를 포함한 43예(69.4%)에서는 지속적으로 보존적인 치료를 하였다. 이차 치료로는 TACE 18예와 PEIT 1예를 시행하였고, 파열 후 생존기간은 19.0개월로 보존

**Table 2.** Tumor characteristics of the patients with ruptured hepatocellular carcinoma

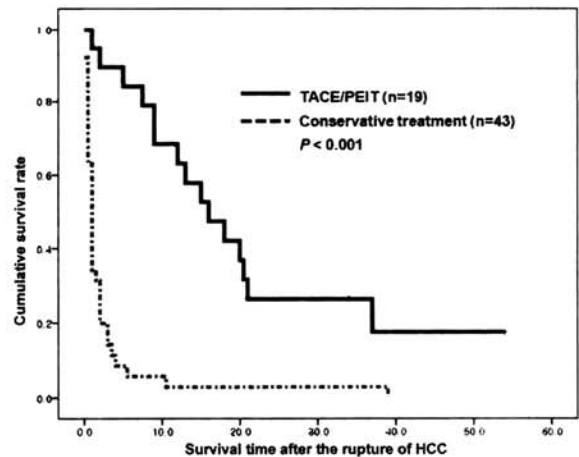
Variables, n (%)	Total (n=62)	Timing of rupture		P	Amount of bleeding		P
		At diagnosis (n=32)	During follow-up (n=30)		Small (n=20)	Large (n=42)	
Tumor size ≥ 5 cm	50 (80.6)	26 (81.3)	24 (80.0)	0.901	17 (85.0)	33 (78.6)	0.735
Exophytic lesion	39 (62.9)	20 (62.5)	19 (63.3)	0.892	9 (45.0)	30 (71.4)	0.044
PVT	17 (27.4)	2 (6.3)	15 (50.0)	<0.001	2 (10.0)	15 (35.7)	0.034
Active bleeding	24 (38.7)	13 (40.6)	11 (36.7)	0.749	5 (25.0)	19 (45.2)	0.126
Morphology of tumor				0.025			0.103
single	20 (32.3)	15 (46.9)	5 (16.7)		10 (50.0)	10 (23.8)	
multinodular	26 (41.9)	12 (37.5)	14 (46.7)		7 (35.0)	19 (45.2)	
diffuse or infiltrative	16 (25.8)	5 (15.6)	11 (36.7)		3 (15.0)	13 (31.0)	
TNM stage				0.135			0.501
I	12 (19.4)	9 (28.1)	3 (10.0)		4 (20.0)	8 (19.0)	
II	23 (37.1)	13 (40.6)	10 (33.3)		10 (50.0)	13 (31.0)	
III	22 (35.5)	9 (28.1)	13 (43.3)		5 (25.0)	17 (40.5)	
IV	5 (8.1)	1 (3.1)	4 (13.3)		1 (5.0)	4 (9.5)	
Okuda stage				<0.001			0.001
I	3 (4.8)	3 (9.4)	0 (0)		1 (5.0)	2 (4.8)	
II	30 (48.4)	23 (71.9)	7 (23.3)		16 (80.0)	14 (33.3)	
III	29 (46.8)	6 (18.8)	23 (76.7)		3 (15.0)	26 (61.9)	

P-value was obtained by Pearson  $\chi^2$  exact test or Fisher's exact test.  
PVT, portal vein thrombosis.

적인 치료를 했던 경우의 2.5개월보다 높은 생존율을 보였다(그림 1). 전체 환자에서 파열 후 평균 생존기간은  $8.0 \pm 1.7$ 개월이었고, 27예(43.5%)는 파열 후 30일 이내에 사망하였다. 임상양상에 따른 분류에서 경과 중 파열군과 대량출혈군에서 유의하게 30일 이내의 조기 사망이 많았으며, 평균 생존기간이 짧았다(표 3, 그림 2, 3). 30일 이내 조기 사망의 원인으로서는 지속적인 복강 내 출혈 12예(44.4%), 간부전 9예(33.3%), 간신증후군 3예(11.1%), 파열 재발 1예(3.7%), 정맥류 출혈 1예(3.7%), 패혈증 1예(3.7%)였다.

**4. 파열 후 30일 이내의 조기 사망과 관련된 예후 인자**

간세포암종 파열 후 30일 내의 조기 사망과 관련된 예후인자를 찾기 위해 단변량 분석을 한 결과,



**Figure 1.** Cumulative survival rates of patients with ruptured hepatocellular carcinoma (HCC) according to the treatment modality. TACE, transarterial chemoembolization; PEIT, percutaneous ethanol injection therapy.

**Table 3.** Treatment of the patients with ruptured hepatocellular carcinoma

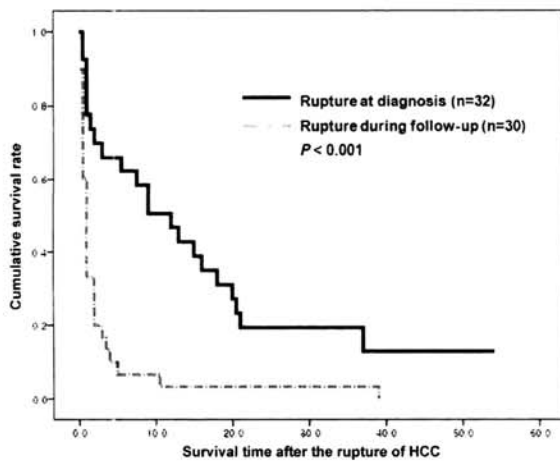
Variables, n (%)	Total (n=62)	Timing of rupture		P	Amount of bleeding		P
		At diagnosis (n=32)	During follow-up (n=30)		Small (n=20)	Large (n=42)	
Initial treatment				0.099			1.000
Conservative	6 (9.7)	1 (3.1)	5 (16.7)		2 (10.0)	4 (9.5)	
TAE	56 (90.3)	31 (96.9)	25 (83.3)		18 (90.0)	38 (90.5)	
Results of TAE (n=56)							
Elapsing time*	14.3±3.0	16.5±5.2	11.5±2.1	0.426	18.8±8.7	12.1±11.0	0.308
Success of hemostasis	50 (89.3)	29 (93.5)	21 (84.0)	0.055	17 (94.4)	33 (86.8)	0.735
Further treatment after rupture				<0.001			<0.001
TACE or PEIT	19 (30.6)	16 (50.0)	3 (10.0)		11 (55.0)	8 (19.0)	
Conservative	43 (69.4)	16 (50.0)	27 (90.0)		9 (45.0)	34 (81.0)	
Results of treatment							
Recurrent rupture	8 (13.0)	5 (15.6)	3 (10.0)	0.272	4 (20.0)	4 (9.5)	0.202
One month mortality	27 (43.5)	7 (21.9)	20 (66.7)	0.003	4 (20.0)	23 (54.8)	0.023
Survival time after rupture (months)	8.0±1.7	13.7±2.8	2.9±1.3	0.001 <sup>†</sup>	14.4±3.7	5.3±1.6	0.033 <sup>†</sup>

All data expressed as number of cases (%) or mean ± standard error.

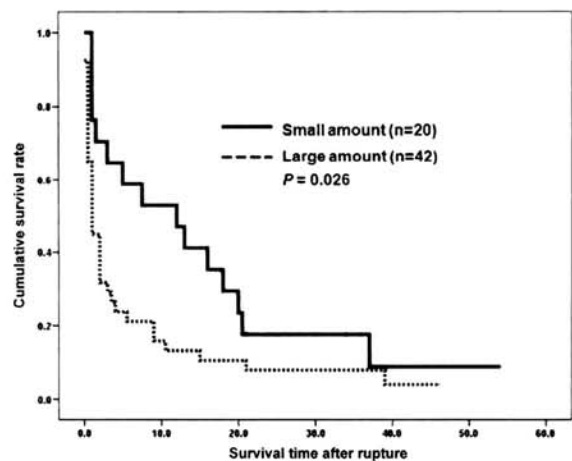
\*Elapsing time between visit and TAE (hours).

P-value was obtained by Pearson  $\chi^2$  exact test or Fisher's exact test. <sup>†</sup>Student t-test.

PEIT, percutaneous ethanol injection therapy; TAE, transarterial embolization; TACE, transarterial chemo-embolization.



**Figure 2.** Cumulative survival rates of patients with ruptured hepatocellular carcinoma according to the time of rupture.



**Figure 3.** Cumulative survival rates of the patients with ruptured hepatocellular carcinoma according to the amount of bleeding.

**Table 4.** Prognostic factors of 30-day mortality for the patients with ruptured hepatocellular carcinoma by univariate analysis

Variables	30-day survival		P
	No (n=27)	Yes (n=35)	
Clinical characteristics, n (%)			
Median Age	59	60	0.348 <sup>†</sup>
Timing of rupture			<0.001*
At diagnosis	7 (25.9)	25 (71.4)	
During follow-up	20 (74.1)	10 (28.6)	
Encephalopathy	10 (37.0)	2 (5.7)	0.002*
Child-Pugh class			<0.001*
A	0 (0)	6 (17.1)	
B	10 (37.0)	24 (68.6)	
C	17 (63.0)	5 (14.3)	
Laboratory findings			
Hemoglobin (g/dL)	8.6±0.3	10.1±0.4	0.013 <sup>†</sup>
Bilirubin (mg/dL)	4.6±0.9	2.1±0.6	0.016 <sup>†</sup>
Albumin (g/dL)	2.5±0.1	2.9±0.1	0.007 <sup>†</sup>
PT (INR)	1.5±0.1	1.3±0.1	0.007 <sup>†</sup>
Tumor characteristics, n (%)			
Tumor size ≥5 cm	21 (77.8)	29 (82.9)	0.616*
Exophytic lesion	17 (63.0)	22 (62.9)	0.676*
PVT	14 (51.9)	3 (8.6)	<0.001*
Large amount of bleeding	23 (85.2)	19 (54.3)	0.010*
Morphology of tumor			0.001*
Single	3 (11.1)	17 (48.6)	
Multinodular	12 (44.4)	14 (40.0)	
diffuse or infiltrative	12 (44.4)	4 (11.4)	
TNM stage			0.008*
I	2 (7.4)	10 (28.6)	
II	7 (25.9)	16 (45.7)	
III	14 (51.9)	8 (22.9)	
IV	4 (14.8)	1 (2.9)	
Okuda stage			0.002*
I	0 (0)	3 (8.6)	
II	8 (29.6)	22 (62.9)	
III	19 (70.4)	10 (28.6)	

All data expressed as number of cases (%) or mean ± standard error.

\*Pearson  $\chi^2$  exact test or Fisher's exact test. <sup>†</sup>Student *t*-test.

AFP, alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time; PVT, portal vein thrombosis.

**Table 5.** Prognostic factors of the 30-day mortality after the rupture of hepatocellular carcinoma

Variables	30-day mortality		P*
	Odds ratio	95% confidence interval	
Rupture during follow-up	2.213	0.150-32.582	0.563
Encephalopathy	44.660	1.898-1051.076	0.018
Child-Pugh grade C	0.721	0.021-24.877	0.856
Hemoglobin <9.0 g/dL	5.559	0.645-47.914	0.119
Bilirubin >3.0 mg/dL	36.706	1.261-1068.505	0.036
Albumin <2.5 g/dL	5.156	0.583-45.568	0.140
Portal vein thrombosis	7.950	0.455-138.865	0.155
Large amount of bleeding	1.945	0.169-22.335	0.593
Diffuse or infiltrative type of tumor	53.537	2.973-964.159	0.007
TNM stage IV	21.138	0.386-1157.614	0.135
Okuda stage III	0.123	0.003-4.366	0.123

\*Multivariate logistic regression analysis.

30일 이내의 조기 사망한 환자들은 간성 혼수 동반, 낮은 혈청 알부민치, 높은 혈청 총 빌리루빈치 및 프로트롬빈 시간을 보여 진행된 Child-Pugh 등급을 보였으며, 종양의 병기도 더 진행된 상태였다(표 4). 유의성을 보인 인자들을 이용하여 다변량 분석을 시행한 결과 파열 후 30일 이내의 조기 사망과 관련된 독립적인 예후인자는 3 mg/dL 이상의 혈청 총 빌리루빈치[OR=36.7; 95% 신뢰구간(CI), 1.3~1068.5;  $P=0.036$ ], 간성 혼수의 존재(OR=44.7; 95% CI, 1.9~1051.1;  $P=0.018$ ), 영상 소견에서 괴상형 또는 미만형의 종양 형태(OR=53.6; 95% CI, 3.0~964.2;  $P=0.007$ )였다(표 5).

## 고 찰

간세포암종의 파열은 환자의 예후를 급격히 악화시킬 수 있는 심각한 합병증으로 간세포암종이 흔한 지역에서는 9~26%에서 발생하며, 30일 사망률이 35~39%에 이른다.<sup>4,6,8,13</sup> 간세포암종의 호발 지역인 국내의 경우에도 간세포암종 파열로 인한 환자 상태의 악화 및 조기 사망이 높을 것으로 생각되나, 이에 대한 연구는 많지 않다. 이번 연구는 간세포암종 파열 환자의 다양한 임상양상 중 출혈량과 파열 시기에 따라 환자를 구분하여 파열 후

임상경과 및 치료 등을 분석하고 30일 이내 조기 사망과 관련된 예후인자를 분석하였다.

정확한 기전은 잘 알려지지 않았지만, 간세포암종 파열은 피막하 위치, 종양 괴사, 간문맥고혈압 및 종양의 간내혈관 침범에 의한 정맥 혈류의 장애로 국소적인 정맥압의 증가와 관련이 있을 것으로 추정되고 있다.<sup>14</sup> 간세포암종 파열과 관련된 종양 인자는 종양의 크기가 크면서 간 주변부에 위치하거나 복강 내로 돌출된 경우이며, 크기가 작은 종양이라도 돌출형 병변에서는 쉽게 파열할 수 있다.<sup>15</sup> 이번 연구에서도 파열된 종양은 크기가 5 cm 이상인 경우가 80.6%, 간 표면으로 돌출된 형태는 62.9%, 간문맥혈전증이 동반된 경우가 27.4%였다. 그리고 대량출혈군에서 돌출형 병변이 소량출혈군에 비해 유의하게 많아( $P=0.044$ ), 돌출형 형태를 보인 간세포암종 환자에게는 파열 및 파열 시 대량출혈의 가능성에 대한 설명과 함께 세심한 주의가 필요하다.

간세포암종 파열 시기에 따른 분류에서 국내의 한 연구에서는 진단 시 파열군과 경과 중 파열군 사이의 임상 차이는 보이지 않았다.<sup>8</sup> 이와는 달리 이번 연구에서는 진단 시 파열군에 비해 경과 중 파열군에서 Child-Pugh 등급 및 Okuda 병기에서 진행된 경우가 많았고, 예후 또한 좋지 않았다. 이



는 경과 중 파열균이 이전의 TACE 등의 치료로 인해 진단 시 파열균에 비해 더 진행된 병기 및 간 기능이 저하된 상태에서 파열된 결과라고 생각되었다. 하지만 이번 결과는 단일기관 후향연구이고 증거가 적어 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

간세포암종 파열 환자에서 복강 내 출혈량은 예후를 결정짓는 중요한 인자로 생각되나, 출혈량에 따른 TAE의 효과나 환자의 경과에 대한 연구는 적다. 이번 연구에서는 90% 이상 대부분 환자에서 초기 지혈치료로 TAE를 시행하였다. 내원 시부터 TAE까지 걸린 시간은 평균  $14.3 \pm 3.0$ 시간으로 대부분 24시간 이내에 시행하였다. 통계적으로 유의하지는 않았지만, 경과 중 파열균은 TAE 후 지혈 성공률이 84.0%로 진단 시 파열균의 93.5%에 비하여 낮은 성공률을 보였다. 이는 경과 중 파열균에서 간문맥혈전증을 더 많이 동반하고, 프로트롬빈 시간이 상승되어 출혈성 경향이 있었으며, 간 기능이 저하된 상태였기 때문으로 생각된다. 대량출혈군과 소량출혈군 사이에 TAE 결과의 유의한 차이는 없었다. 하지만 대량출혈군은 활동성 출혈이 더 많은 경향을 보였고, 초기 지혈에 실패한 경우가 많았다. 소량출혈이 있는 경우는 20예 중 5예에서만 활동성 출혈을 보여, 소량출혈이 있는 경우에 TAE가 반드시 필요한가에 대해서는 환자 상태에 따라 결정해야 할 것으로 생각한다.

간세포암종 파열 시 치료 방법은 크게 보존적 치료, 수술, TAE 등으로 나눌 수 있다. 보존적인 치료의 경우 혈액응고장애 교정, 집중감시 등의 내과적 치료를 말하며, 수술이 불가능하거나 거의 사망 단계의 환자에서 가장 흔하게 적용되기 때문에 예후가 좋지 않다.<sup>15-17</sup> 환자의 상태가 허용된다면 외과 의사들은 응급 간절제술을 근본적인 치료로 추천하나, 이 경우는 출혈로 인하여 환자의 간기능 상태가 파열 전보다 더욱 악화되고, 수술 전 기저 질환의 평가가 힘들고, 종양의 정확한 범위와 잠재 병소 여부가 명확하지 않은 점 등으로 인해 수술 후 사망률이 높다.<sup>4,15,17-20</sup> TAE는 간기능이 저하된 환자에서도 시도할 수 있고, 높은 지혈 성공률을 보이는 것으로 알려져 있어 간세포암종 파열 환자

들의 초기 치료로 아주 효과적이지만, 간세포암종 파열에 따른 저혈량성 쇼크 및 간경화 상태에 대한 허혈성 손상으로 간기능부전을 일으킨다.<sup>4,15,21,22</sup> 따라서 초기 치료로 TAE로 복강 내 출혈에 대한 지혈 이후, 간기능 및 종양의 상태에 따라 수술 등의 다음 치료를 결정하는 2단계 치료를 권장하고 있다.<sup>4,17-20</sup> 간세포암종 파열의 일차 치료로 TAE의 성공은 시술의 경험과 환자의 간기능, 종양 특징 등이 중요하며, 이번 연구에서는 간세포암종 파열 환자 62예 중 56예(90.3%)에서 일차 치료로 TAE를 시행하여 50예(89.3%)의 환자에서 파열 후 지혈 성공을 보였다. 또한, 간세포암종 파열 환자 19예(30.6%)는 파열 이후 성공적인 지혈과 간기능 호전으로 이차 치료로 TACE 또는 PEIT를 시행하였다. 응급 TAE를 시행한 후 보존적인 치료를 시행한 군과 이후 이차 치료를 시행하였던 군의 파열 후 평균 생존기간은 각각 2.5개월, 19.0개월로 적극적인 치료를 한 군에서 유의하게 길었다. 하지만 본 연구가 갖는 후향적 연구라는 제한점으로 인하여 2차 치료와 보존적 치료의 대상 환자 간에는 생존에 영향을 주는 변수들에 있어 차이가 존재할 가능성이 크기 때문에, 즉 2차 치료는 보존적 치료에 비해 일차 치료 후 성공적인 지혈과 간기능이 호전된 환자들을 대상으로 시행되었을 가능성이 높기 때문에, 이차 치료가 생존 기간에 미치는 영향을 객관적으로 평가하기 위해서는 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

간세포암종 파열 환자의 예후는 이전은 많으나 파열 이후 간기능의 저하 없이 성공적인 복강 내 지혈이 이루어진다면 파열이 없었던 같은 병기, 유사한 간기능을 갖는 환자와 비교해 총 생존기간의 유의한 차이가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>23,24</sup> 그러나 실제로는 간세포암종 파열 환자의 30일 사망률은 35~39%로 높게 보고되고 있고,<sup>4,13</sup> 이번 연구에서도 파열 후 평균 생존기간은  $8.0 \pm 1.7$ 개월, 30일 사망률은 43.5%로 높았으며, 특히 경과 중 파열군과 대량출혈군에서 사망률이 높았다. 이는 간세포암종 파열이 진행된 병기에서 발생하는 경우가 많거나 또는 출혈로 인해 간기능부전을 동반할 가능

성이 많기 때문에 그 예후가 나쁠 가능성을 시사한다. 단변량 분석에서 30일 이내에 사망한 군은 30일 이후까지 생존한 군에 비하여 낮은 혈청 알부민치와 높은 혈청 총 빌리루빈치를 보이고, 프로트롬빈 시간이 연장되어 있었으며, 간성 혼수를 많이 동반하는 등 간기능이 저하된 상태였고, 혈색소 수치도 유의하게 낮았다. 또한 다변량 분석에서 내원 시 혈청 총 빌리루빈이 3.0 mg/dL 이상인 경우, 간성 혼수가 있는 경우가 30일 사망률에 영향을 미치는 독립적 예후인자로 나타났다. 따라서 간세포암종 파열 환자의 생존은 파열 시 간기능 상태와 중요한 연관성을 갖는 것으로 보이며, 이는 이전의 다른 보고들과 일치하는 소견이었다.<sup>4,25,26</sup> 또한 Eggel의 분류상 괴상형 또는 미만형의 간세포암종은 본 연구에서 파열 시 조기 사망과 연관성을 보였으며, 결절형에 비하여 예후가 좋지 않은 것으로 나타났다. 결절형의 경우 기존 연구에서도 낮은 재발과 장기 생존이 보고된 바 있다.<sup>27,28</sup> 하지만 간세포암종 파열의 예후와 종양 형태의 연관성에 대한 연구 보고는 드문 실정므로, 직접적인 연관성을 확인하기 위해서는 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

결론으로, 간세포암종이 크기가 크면서 돌출형 병변인 경우, 기저 간기능이 저하된 경우에 자연 파열의 위험이 높아 세심한 주의 및 적극적인 치료가 필요하며, 간세포암종 파열 환자에서 일차 지혈치료로 TAE는 효과적인 치료법이었다. 간세포암종 파열 후 30일 이내 조기 사망률은 43.5%로 높았으며, 내원 시 총 빌리루빈, 간성 혼수, 괴상형 또는 미만형의 종양 형태는 조기 사망의 독립적인 예후인자였다.

### 요 약

**목적:** 간세포암종의 파열은 드물지만 생명을 위협하는 중요한 합병증이다. 우리나라는 간세포암종의 유병률 및 사망률이 높은 지역이나, 간세포암종의 파열에 관한 연구는 많지 않다. 이에 간세포암종 파열 환자의 임상 특징 및 예후인자를 파악하

고자 하였다. **대상과 방법:** 2002년 1월부터 2007년 12월까지 전남대학교 병원에서 간세포암종으로 진단된 886명 중 간세포암종 파열 환자 62명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하여 임상양상, 종양의 특징 및 치료 등을 파악하고, 30일 내 조기 사망에 미치는 예후인자를 조사하였다. **결과:** 간세포암종 파열의 빈도는 7.0%, 30일 사망률은 43.5%, 파열 후 평균 생존기간은 8.0±1.7개월이었다. 일차 지혈치료로 90.3%에서 TAE를 시행하였고, 성공률은 89.3%였다. 경과 중 파열군과 대량출혈군은 간기능 저하가 많았고, 병기가 더 진행되어 있어, 30일 내 조기 사망이 많았다. 간세포암종 파열 후 30일 이내의 조기 사망에 영향을 미치는 인자로는 간성 혼수(OR=44.7; 95% CI, 1.9~1051.1; P=0.018), 혈청 총 빌리루빈치 >3 mg/dL(OR=36.7; 95% CI, 1.3~1068.5; P=0.036), 괴상형 또는 미만형의 종양 형태(OR=53.5; 95% CI, 3.0~964.2; P=0.007)였다. **결론:** 간세포암종 파열 환자에서 일차 지혈치료로 TAE는 효과적인 치료법이었다. 간세포암종 파열 후 30일 이내 조기 사망률은 43.5%로 높았으며, 내원 시 간성 혼수, 총 빌리루빈치, 괴상형 또는 미만형의 종양 형태는 조기 사망의 독립적인 예후인자였다.

**색인단어:** 간세포암종, 파열, 예후

### 참고문헌

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:191-211.
3. Annual report on the cause of death statistics. Korea National Statistical Office, 2007.
4. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Poon RT, Lam CM, et al. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single-center experience. *J Clin Oncol* 2001;19:3725-3732.
5. Castells L, Moreiras M, Quiroga S, Alvarez-Castells A, Segarra A, Esteban R, et al. Hemoperitoneum as a first manifestation of hepatocellular carcinoma in western patients with liver cirrhosis: effectiveness of emergency treatment with transcatheter arterial embolization. *Dig Dis*

- Sci 2001;46:555-562.
6. Chen CY, Lin XZ, Shin JS, Lin CY, Leow TC, Chen CY, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. A review of 141 Taiwanese cases and comparison with nonrupture cases. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:238-242.
  7. Clarkston W, Inciardi M, Kirkpatrick S, McEwen G, Ediger S, Schubert T. Acute hemoperitoneum from rupture of a hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:221-225.
  8. Min HJ, Lee OJ, Kang DY, Lee EJ, Lee JH, Kim HJ, et al. The clinical study on spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:160-167.
  9. Levine CD, Patel UJ, Silverman PM, Wachsberg RH. Low attenuation of acute traumatic hemoperitoneum on CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:1089-1093.
  10. Eggel H. Ueber das primare Carcinoma der Leber. *Beitr z Pathol Anat u z allgem Pathol* 1901;30:506-604.
  11. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. eds. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer, 2002:131-138.
  12. 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.
  13. Zhu LX, Wang GS, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:602-607.
  14. Akriviadis EA. Hemoperitoneum in patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 1997;92:567-575.
  15. Miyamoto M, Sudo T, Kuyama T. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. *Am J Gastroenterol* 1991;86:67-71.
  16. Tanaka A, Takeda R, Mukaiharu S, Hayakawa K, Shibata T, Itoh K, et al. Treatment of ruptured hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2001;6:291-295.
  17. Wang B, Lu Y, Zhang XF, Yu L, Pan CE, Wu Z. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg* 2008;78:501-503.
  18. Chiappa A, Zbar A, Audisio RA, Paties C, Bertani E, Staudacher C. Emergency liver resection for ruptured hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Hepato-gastroenterology* 1999;46:1145-1150.
  19. Shimada R, Imamura H, Makuuchi M, Soeda J, Kobayashi A, Noike T, et al. Staged hepatectomy after emergency transcatheter arterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1998;124:526-535.
  20. Buczkowski AK, Kim PT, Ho SG, Schaeffer DF, Lee SI, Owen DA, et al. Multidisciplinary management of ruptured hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10:379-386.
  21. Hirai K, Kawazoe Y, Yamashita K, Kumagai M, Nagata K, Kawaguchi S, et al. Transcatheter arterial embolization for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1986;81:275-279.
  22. Ngan H, Tso WK, Lai CL, Fan ST. The role of hepatic arterial embolization in the treatment of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 1998;53:338-341.
  23. Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, Chen MF, Yu MC. Spontaneous tumor rupture and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2002;89:1125-1129.
  24. Mizuno S, Yamagiwa K, Ogawa T, Tabata M, Yokoi H, Isaji S, et al. Are the results of surgical treatment of hepatocellular carcinoma poor if the tumor has spontaneously ruptured? *Scand J Gastroenterol* 2004;39:567-570.
  25. Chen WK, Chang YT, Chung YT, Yang HR. Outcomes of emergency treatment in ruptured hepatocellular carcinoma in the ED. *Am J Emerg Med* 2005;23:730-736.
  26. Tan FL, Tan YM, Chung AY, Cheow PC, Chow PK, Ooi LL. Factors affecting early mortality in spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg* 2006;76:448-452.
  27. Franco D, Capussotti L, Smadja C, Bouzari H, Meakins J, Kemeny F, et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990;98:733-738.
  28. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, Aksu G, Camlica H, Aykan NF. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis. *Am J Clin Oncol* 2004;27:489-493.