The Korean Journal of Hepatology 2008;14:371-380
DOI: 10.3350/kjhep.2008.14.3.371

간세포암종에 대한 간절제술 후 조기재발에 영향을 미치는 위험인자

계명대학교 동산의료원 외과

박의준 • 김용훈 • 강구정 • 임태진

Abstract

Risk factors for early recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma

Ui Jun Park, M.D., Yong Hoon Kim, M.D., Koo Jeong Kang, M.D., Tae Jin Lim, M.D.

Department of Surgery, Keimyung University, School of Medicine, Daegu, Korea

Background/Aims: Early recurrence (ER) after liver resection is one of the most important factors impacting the prognosis and survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC). This study aimed to identify the factors associated with ER after curative hepatic resection for HCC. **Methods:** From the July 2000 to July 2006, 144 patients underwent hepatic resection for HCC at a single institution. After excluding those with ruptured HCC, combined or mixed HCC, and who died during admission, 116 patients were analyzed. Patients with ER (defined as within 1 year) were compared with those who remained free of disease for more than 1 year. Various clinical characteristics including tumor and operative factors were evaluated to determine the factors predicting postoperative ER using univariate and multivariate analyses. **Results:** ER occurred in 51 patients (44%). In the univariate analysis, tumor size (P=0.001), microvascular invasion (P=0.003), portal vein invasion (P=0.001), TNM stage (P=0.010), serum levels of alpha-fetoprotein (AFP) (P=0.002) and aspartate aminotransferase (AST) (P=0.011), and operative time (P=0.033) were significantly associated with ER. AFP and AST were the independent predictors of ER in the multivariate analysis (P<0.05). **Conclusions:** Preoperative serum AFP and AST levels were the independent risk factors for ER after surgical resection for HCC. Close postoperative surveillance is recommended for early detection of recurrence and additional treatments in patients with these factors. **(Korean J Hepatol 2008;14:371-380)**

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Hepatectomy; Recurrence; Risk Factor

◇ Received February 21, 2008; revised August 12, 2008; accepted August 21, 2008

◇ Abbreviations: AFP, alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; aPTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; CUSA, cavitron ultrasonic aspirator; ER, early recurrence; HCC, hepatocellular carcinoma; ICG, indocyanine green; INR, international normalized ratio; PIVKA, protein induced by vitamin K absence.

◇ Corresponding author: Koo Jeong Kang, E-mail: kjkang@dsmc.or.kr; Phone: 053) 250-7655; Fax: 053) 250-7322
주소: 대구시 중구 동산동 194 계명대학교 동산의료원 외과 (우)700-712

서 론

간세포암종은 간의 원발암 중 가장 많은 암이며, 전세계적으로 연간 발병률은 500,000명 이상으로 보고되고 있다.[1] 간세포암종의 치료방법으로는 간절제술, 간이식술뿐만 아니라, 고주파열치료, 간동맥화학색전술, 에탄올주입법 및 방사선치료 등이 있으나 간절제술 및 간이식술이 간세포암종의 근치적 치료로 여겨지고 있다.[2] 최근, 간세포암종의 고위험 환자에 대한 정기검진의 활성화로 간세포암종의 조기진단율이 증가하였고, 수술술기의 발달로 수술 관련 사망률이 감소한 것은 사실이나, 간세포암종의 간절제술 후 재발률은 40~70%로 여전히 높으며, 간절제 후 5년 생존율은 25~50%로 보고되어 있다.[3,4]

간세포암종의 수술적 절제 후 재발과 생존율에 관여하는 인자에 대한 여러 연구에서는 술후 조기재발이 생존예후와 가장 깊은 관련을 보이는 인자로 보고되어 있다.[5,6] 또한, 술전 인자로는 간문맥 침윤과 간내전이가 암절제 후 예후에 가장 나쁜 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.[7,8] 한편, 간세포암종은 간염 혹은 간경변을 동반한 경우가 많아 절제하고 남은 간에서 새로이 간세포암종이 발생하는(de novo) 경우도 있기 때문에 절제 후 간세포암종의 재발이 전이에 의한 것인지 혹은 새로이 발생한 것인지를 감별할 수 있는 방법은 아직 없다.[9,10] 그렇지만 이론적으로 전이에 의한 재발은 수술 후 조기에 일어나고 새로 발생한 것은 비교적 후기에 일어난다고 추정할 수 있다. 최근에는 간세포암종의 절제수술 후 간내전이가 아닌 새로운 종양의 발생은 지속적인 간염바이러스의 활동에 의하여 일어난다고 보고되어 있다.[11,12]

이러한 배경에서 본 연구에서는 간세포암종의 근치적 절제를 시행한 환자에서 수술 후 1년 이내의 조기재발과 관련된 위험인자를 알아보고 간세포암종 환자에서 간절제 수술 후 추적조사 및 치료계획을 세우는 데 도움을 주고자 하였다.

대상과 방법

2000년 6월부터 2006년 6월까지 계명대학교 의과대학 외과학교실에서 간세포암종의 근치적 절제술을 시행받은 환자 144명 중 파열성 간세포암종 6예, 혼합성 간세포암종 12예, 재발성 간세포암 2예, 추적관찰에서 소실된 환자 2예 및 주술기 사망 환자 6예를 제외한 116명에 대하여 후향분석을 시행하였다. 주술기 사망 환자 6예 중 4예는 간부전, 1예는 정맥류 출혈 그리고 1예는 비폐쇄성 장허혈(non obstructive bowel ischemia)로 사망하였다. 수술 전 검사로 모든 환자에서 간효소검사 및 바이러스혈청검사를 하였고, 영상검사로는 컴퓨터단층촬영, 복부초음파검사를 시행하였다. 잔류 간기능을 평가하기 위해서 모든 환자에서 ICG R_{15} (indocyanine green의 15분 정체율)을 측정하였다. 기저 간질환의 병인 분류는 혈청 바이러스표지자검사와 음주력 및 조직검사를 바탕으로 하였고, 바이러스표지자가 음성이면서 음주력이 없는 환자들은 원인불명(cryptogenic)으로 분류하였다.

수술 후 12개월 내에 재발한 환자군을 조기재발군(early recurrence group; ER)으로 정의하였고, 수술 후 12개월까지 재발이 없었던 환자군을 대조군(DF1Y, control group)으로 분류하였다. 조기재발군과 대조군 간의 종양인자, 간기능인자 및 수술인자를 후향적으로 비교하였다. 종양인자로는 종양 크기, 개수, TNM stage를 조사하였고, 술후 조직검사에서 종양세포의 미세혈관침윤, 간문맥침윤, 림프관침윤, 종양피막형성 및 종양피막침습 여부와 병리학적 분화도, 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP) 수치를 비교하였다. 간기능인자로는 간경변 및 위식도정맥류의 존재 유무, 술전 ICG R_{15}치, 혈청 aspartate aminotransferase (AST) 농도, 혈청 alanine aminotransferase (ALT) 농도, 혈청 알부민 농도, 혈청 빌리루빈 농도, 혈소판 수치, prothrombin time을 조사하였다. 수술인자로는 해부학적 절제 유무, 간절제량, 종양변연부에서 절제면까지의 거리, 문맥허혈 시간, 출혈량, 수혈 유무 및 수술시간을 후향적으로 비교 분석하였다.

간절제수술은 술전 영상 소견 및 잔류 간기능 검사에 따라 근치적 종양절제가 가능한 환자에서 시행하였다. 절제 여부와 범위는 대체로 Makuuchi 그룹에서 제시한 기준에 준하여 시행했으며,[13] 종양의 크기 및 위치에 따라 해부학적 절제와 비해부학적 절제를 적용하였다. 전체 116명 중 105명의 환자에서 문맥혈차단술(Pringle maneuver)을 사용하였으며, 간실질은 초음파분쇄흡인기(cavitron ultrasonic aspirator, CUSA)와 전기소작기를 이용하여 절제하였다. 수술은 한 사람의 술자에 의해 시행되었으며, 모든 환자에서 저중심정맥압 기법을 이용하였다.[14] 수술 후 환자의 추적관찰을 위하여 술후 3~6개월마다 알파태아단백, PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence-II)와 복부전산화단층촬영을 시행하였다.

통계 분석은 SPSS for windows version 12.1 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하였다. 단변량 분석 시 연속형 변수는 Student's *t*-test, 범주형 변수는 chi-square test를 이용하여 유의성을 평가하였으며, 이들 중 유의한 변수들을 대상으로 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression)을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다. 두 군 간의 누적생존율의 비교는 Kaplan-Meier법을 이용하여 분석하였다. 모든 분석에서 *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

전체 116명의 환자 중 남자는 96명(83%), 여자는 20명(17%)이었고, 평균 연령은 55.3(±10.1)세였다. 평균 추적관찰기간은 34개월(3.2~82.3개월)이었다. 수술 후 12개월 내에 재발한 조기재발군은 51명으로 근치적 간절제를 시행했던 환자의 44%였고, 수술 후 재발까지의 평균 기간은 5.6±3.4개월이었다. 대조군에서 관찰기간 중에 재발한 환자는 65명 중 30명으로 46.1%였으며, 수술 후 재발까지의 평균 기간은 36.5±19.5개월이었다. 관찰기간 중 전체 116명의 환자들 중 81명(69.8%)에서 재발이 있었으며, 재발 형태는 간내원격부위 다발성 재발이 44예(37.9%)로 가장 많았고, 간외원격전이가 17예(14.7%), 간내원격부위 단발성 재발이 12예(10.3%) 그리고 절제변연에서 재발된 경우가 8예(6.9%)였다. 재발 환자의 치료는 재발 형태 및 위치에 따라 재수술, 간동맥화학색전술, 에탄올 국소주입법 등의 치료를 시행하였다. 조기재발군에서 1년 생존율은 66%였고, 3년 생존율은 32%였으며, 대조군에서 1년 생존율은 94%, 3년 생존율은 87%로 유의한 차이를 보였다($P<0.05$)(그림 1).

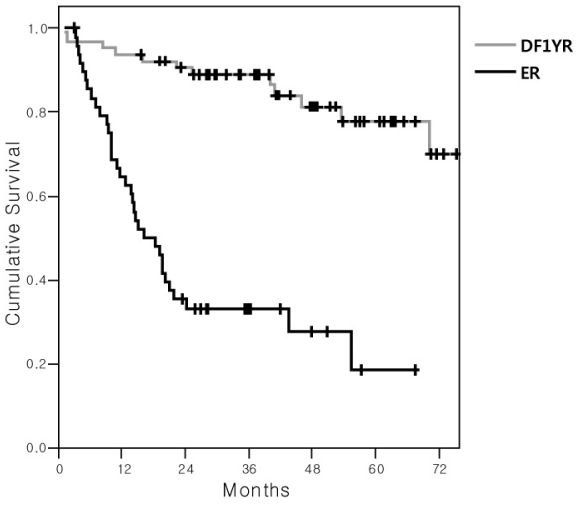

Figure 1. Cumulative survival rates after surgical resection for hepatocellular carcinoma in patients showing either early recurrence (ER) or 1-year disease-free survival (DF1Y). The survival rate differed significantly between the two groups.

조기재발군과 대조군 간에 종양인자를 비교하는 단변량 분석에서는 종양의 크기가 5 cm 이상인 환자가 조기재발군에서 68.6%, 대조군에서 33.8%로 조기재발군에서 종양의 크기가 5 cm 이상인 환자가 통계적으로 유의하게 많았고(P=0.001), TNM stage는 조기재발군에서는 stage III 환자가 59.2%, 대조군에서는 stage II 환자가 49.2%로 가장 많아 조기재발군에서 TNM stage가 높은 환자가 많았다(P=0.010). 술전 혈청 알파태아단백 농도는 정상보다 증가된 경우가 조기재발군에서 86.3%, 대조군에서 60.0%로 조기재발군의 환자에서 혈청 알파태아단백 농도가 정상 이상인 환자가 통계적으로 유의하게 많았다(P=0.002). 술후 조직검사에서 종

양세포의 미세혈관침윤은 조기재발군에서 52.9%로, 대조군 26.2%보다 유의하게 빈도가 높았으며(*P*=0.003), 종양세포의 간문맥침윤을 보인 경우가 조기재발군에서 27.5%, 대조군에서 4.6%로 조기재발군에서 통계적으로 유의하게 많았다(*P*=0.001). 종양의 피막형성 여부와 피막침습 여부는 양 군 간에 유의한 차이가 없었으며, Edmondson 분류에 따른 병리학적 분화도도 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

간기능 인자들에 대한 단변량 분석에서는 조직학적 간경변의 존재 유무, 위식도정맥류의 존재 유무, 술전 ICG R_{15}치, 혈소판 수치, 혈청 ALT 수치, 혈청 알부민 농도, 혈청 빌리루빈 농도, prothrombin time 등은 조기재발군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었고, 다만 술전 혈청 AST 수치가 조기재발군에서 63.1±42.5 U/L, 대조군에서 45.1±27.3 U/L로 조기재발군에서 더 높게 나타났다(*P*=0.011). 수술인자에 대한 단변량 분석에서는 수술시간이 조기재발군에서 306±105분, 대조군에서 268±75분으로 조기재발군에서 수술시간이 더 길었다(*P*=0.033)(표 1,2). 그 외 수술인자 중 해부학적 절제 유무, 간절제량, 종양변연부에서 절제면까지의 거리, 문맥허혈시간, 출혈량 그리고 수혈 유무는 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상을 요약해 보면 수술 전 환자의 종양인자, 간기능인자 및 수술인자에 대한 단변량 분석에서 두 군 간에 의미 있는 차이를 보인 요소로는 종양의 크기, 술전 혈청 내 알파태아단백 수치 및 AST 수치, 암의 미세혈관침윤 및 문맥침윤 그리고 수술시간 등이었다. 이들 단변량 분석에서 유의한 인자에 대해 다변량 분석을 시행하였으며, 수술 전 혈청 알파태아단백 수치(*P*=0.044)와 AST 수치(*P*=0.036)가 수술 후 조기재발과 독립적인 연관성을 나타내었다(표 3).

고 찰

간세포암종으로 간절제술을 시행한 환자에서 술후 조기재발은 생존예후와 관련된 가장 중요한 인자 중의 하나다. 간세포암종의 간절제술 후 1년 내

Table 1. Characteristics of 116 patients who underwent curative surgical resection for hepatocellular carcinoma.

Characteristics	ER, n=51 (%)	DF1Y, n=65 (%)	*P*-value
Age (years, mean±SD)	55.3±10.7	55.3±11.0	0.980
Gender			0.112
Male	39 (76.5)	57 (87.4)	
Female	12 (23.5)	8 (12.3)	
Causes of underlying liver diseases			0.638
HBV	38 (74.5)	49 (75.4)	
HCV	4 (7.8)	3 (4.6)	
HBV/HCV	1 (2.0)	0 (0)	
Alcohol	0 (0)	2 (3.1)	
Cryptogenic	8 (15.6)	11 (16.9)	
Cirrhosis			0.414
Yes	28 (56.9)	32 (49.2)	
No	22 (43.1)	33 (50.8)	
No. of Tumor			0.677
1	40 (78.4)	53 (81.5)	
>1	11 (21.8)	12 (18.5)	

(Table 계속)

(Table 1. 계속)

Tumor size			0.001
<5 cm	16 (31.4)	43 (66.2)	
≥5 cm	35 (68.6)	22 (33.8)	
Esophageal varix			0.383
Present	4 (7.8)	9 (13.8)	
Absent	47 (92.2)	56 (86.2)	
Platelet count (count/μL)	185,000	187,553	0.853
Serum albumin (g/dL)	3.97	3.96	0.859
Serum bilirubin (mg/dL)	0.66	0.71	0.588
Prothrombin time (INR)	1.04	1.05	0.731
aPTT	31.3	32.2	0.276
AFP (ng/mL, mean±SD)	8,080±17,252	4,085±18,693	0.240
AFP ≥9.6	44 (86.3)	39 (60.0)	0.002
AFP <9.6	7 (13.7)	26 (40.0)	
ICG R_{15}			0.109
<15	36 (70.6)	54 (83.1)	
≥15	15 (29.4)	11 (16.9)	
AST (IU/mL, mean±SD)	63.1±42.5	45.1±27.3	0.011
ALT (IU/mL, mean±SD)	41.9±25.3	37.2±23.9	0.306
TNM Stage			0.010
Stage I	2 (3.9)	6 (9.2)	
Stage II	12 (23.5)	32 (49.2)	
Stage III	29 (59.2)	20 (30.8)	
Stage IV	8 (15.7)	7 (10.8)	

Statistical analysis was carried out using chi-square test for categoric variables and student's *t*-test for continuous variables.

ER, early recurrence; DF1Y, disease free for one year; SD, standard deviation; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; AFP, alpha-fetoprotein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ICG, indocyanine green, INR; international normalized ratio, aPTT; activated partial thromboplastin time.

Table 2. Intra- or post-operative predictors for early recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma

Characteristics	ER, n=51 (%)	DF1Y, n=65 (%)	*P*-value
Procedure			0.395
Anatomical	29 (40.8)	42 (64.6)	
Nonanatomical	22 (43.1)	23 (35.4)	
Resection volume*			0.084
Small	24 (47.1)	41 (63.1)	
Large	27 (52.9)	24 (36.9)	

(Table 계속)

(Table 2. 계속)

Estimated blood loss (ml, mean±SD)	694±614	565±453	0.204
Blood transfusion			0.085
No	32 (69.6)	51 (83.6)	
≥1 pint	14 (31.1)	10 (16.4)	
Microvascular invasion			0.003
Yes	27 (52.9)	17 (26.2)	
No	24 (47.1)	48 (73.8)	
Portal vein invasion			0.001
Yes	14 (27.5)	3 (4.6)	
No	37 (72.5)	62 (95.4)	
Lymphatic invasion			0.437
Yes	1 (2.0)	3 (4.6)	
No	50 (98.0)	62 (95.4)	
Resection margin			0.897
<1 cm	14 (28.6)	19 (29.7)	
≥1 cm	35 (71.4)	45 (70.3)	
Edmondson's histologic grade			0.226
Grade 1	2 (4.0)	5 (8.3)	
Grade 2	21 (42.0)	32 (53.3)	
Grade 3	20 (40.0)	14 (23.3)	
Grade 4	7 (14.0)	9 (15.0)	
Capsule			0.792
Present	38 (74.5)	46 (76.7)	
Absent	13 (25.5)	14 (23.3)	
Capsule invasion			0.510
Present	27 (52.9)	28 (46.7)	
Absent	24 (47.1)	32 (53.3)	
Ischemic time			0.599
<30 minute	25 (49.0)	34 (54.0)	
≥30 minute	25 (51.0)	29 (46.0)	
Ischemic time (minute, mean±SD)	33.2±18.5	31.0±18.6	0.541
Postoperative complication			0.447
Present	15 (29.4)	14 (21.5)	
Absent	36 (70.6)	51 (78.5)	
Operative time (minute, mean±SD)	306±105	268±75	0.033

* small <3 segments, large ≥3 segments.

Statistical analysis was carried out by the chi-square test for categoric variables and student t-test for continuous variables.

ER, early recurrence; DF1Y, disease free for one year.

Table 3. Multivariate analysis for early recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma

Risk factors	Odd ratio	95% CI	*P*-value
Serum AST	4.441	0.973-0.999	0.036
Serum AFP >10 ng/mL	4.042	0.108-0.972	0.044
Portal vein invasion	2.015	0.084-1.485	0.156
Tumor size ≥5 cm	2.303	0.200-1.227	0.129
Microvascular invasion	1.003	0.250-1.567	0.317
Operative time	2.975	0.990-1.001	0.085

Statistical analysis was carried out by multiple logistic regression analysis.
AST, aspartate aminotransferase; AFP, alpha-fetoprotein; CI, confidence interval.

사망률은 22%였고 이 중 43%가 조기재발로 인해 사망하였다는 보고가 있으며,[4] 본 연구에서도 조기재발군에서 3년 생존율은 32%였던 반면 대조군 환자의 3년 생존율은 87%로 나타나 조기재발이 술후 생존과 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다.

조기재발에 영향을 미치는 위험인자는 각 연구들에 따라 결과의 차이가 있으나 종양의 크기, 종양의 개수, 혈관침습성, 혈청 알파태아단백 농도, 유사분열상(mitotic figure), 종양피막침습성, 간경변증 유무, 간효소치 그리고 종양변연부에서 절제면까지의 거리 등이 간절제 후 조기재발과 관련 있다고 알려져 있다.[2,4-6,15-22] 본 연구에서는 단변량 분석에서 종양의 크기가 5 cm 이상이거나, TNM stage가 높은 경우, 혈청 알파태아단백이 증가된 경우, 술전 혈청 AST가 증가된 경우, 수술 후 조직검사상 미세혈관침윤 소견과 간문맥침윤 소견을 보인 경우, 수술시간이 길었던 경우에 조기재발이 많은 것으로 나타났다. Lai 등은 종양의 크기가 5 cm 이상인 환자 14명 중 11명에서 종양으로부터 1 cm 이상의 거리에서 미세위성결절이 발견되었다고 보고하였으며,[21] 이와 같은 사실로 미루어 수술전 영상으로 확인되지 않는 잠재적인 암세포의 미세전이가 직경이 큰 종양의 조기재발에 관여하는 것으로 생각할 수 있다.[2,5] 또한, 간세포암종 환자에서 많은 경우 간경변증을 동반하고 있고 이로 인해 간기능이 충분하지 못하기 때문에 종양이 큰 경우에는 충분한 절제연을 확보하지 못하는 것이 높은 재발률과 관련이 있을 수 있다.[23,24] 그러나 절제연과 재발률 간의 관계에는 논란이 있다. 종양의 크기가 2 cm 이하인 환자군에서 2 cm 이상의 넓은 절제연을 확보하여 간절제술을 시행한 경우 1 cm의 좁은 절제연을 확보한 간절제술에 비해 더 높은 생존율을 보인다는 전향적 무작위 임상시험 결과가 있는 반면,[23] Poon 등의 보고처럼 절제연에 종양이 없다면 종양과 절제연과의 거리가 1 cm 이상군과 1 cm 미만군과의 사이에 유의한 재발률의 차이가 없었다는 보고도 있다.[24] 본 연구에서도 종양에서 절제연까지의 거리와 조기재발 간에 유의한 연관성을 발견할 수는 없었다.

해부학적 절제군과 비해부학적 절제군 간의 비교에서도 해부학적 절제수술을 받은 환자에서 재발 및 무병생존율에 모두 유의하게 좋았다는 보고가 있는 반면,[25] 차이가 없다는 보고도 있다.[26] 본 연구에서는 한 사람의 시술자에 의하여 종양의 위치나 혈관 구조에 따라 가능하면 해부학적 절제수술을 시행해 왔다. 일측성 표준간엽절제수술은 해부학적 간절제수술로 분류하였으며, 간경변증이 동반되어 있거나 종양의 위치상 표준간엽절제수술이 곤란하다고 판단되면 Makuuchi 기법 즉, 초음파 유도하에 종양에 문맥혈을 공급하는 문맥지를 찾아 염색액을 주입한 후 같은 문맥지에 의해 공급되는 문맥역을 간표면에 표시하여 분절절제수술을 시행하였다. 간표면에 해당 문맥역이 뚜렷이 표시되지 않을 경우 해부학적 절제수술을 할 수 없었기 때문에 1 cm 이상의 거리를 두고 비해부학적으로 간을 절제하였다. 본 연구에서는 해부학적 절제술

시행 여부에 따라 조기재발에 유의한 차이를 보이지는 않았는데, 이와 같은 결과는 일측성 간엽절제술을 해부학적 절제군에 포함시킴으로써 해부학적 절제군에 종양병기가 더 높은 환자들이 많이 포함되었기 때문일 가능성이 높다.

절제범위를 포함한 수술인자의 분석에서 조기재발 환자군에서 수술시간이 대조군에 비해 유의하게 길었다. 이는 조기재발 환자군에서 종양의 크기가 더 크고, 병기가 높은 것과 연관이 있을 수 있다. 본 연구에서 수술시간 외에 다른 수술인자들은 간세포암종의 조기재발과 유의한 연관성을 보이지 않았다.[27]

다변량 분석에서 혈청 알파태아단백치가 정상수준 이상이고 혈청 AST치가 상승되어 있는 경우 조기재발률이 대조군에 비하여 높게 나타났다. 알파태아단백은 태아난황낭과 태아의 간에서 풍부하게 표현되는 단백으로 정상의 성인 조직에서는 발견되지 않는다. 여러 연구들에서 증가된 혈청 알파태아단백은 간세포암종의 크기, 미분화 정도, 조기재발 그리고 예후와 관련이 있다고 알려져 있으며,[28] 본 연구에서도 조기재발군에서 술전 혈청 알파태아단백이 정상수준 이상으로 증가된 경우가 더 많았으므로, 술전 혈청 알파태아단백의 증가는 술후 조기재발 및 예후를 예측하는 데 유용한 지표로 사용될 수 있을 것이다. 일반적으로 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 이상으로 증가되어 있는 경우 간세포암종의 진단적 가치가 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 재발의 예측과 관련하여서는 각 연구마다 혈청 알파태아단백의 증가 정도의 구분은 일정한 기준이 없어 정상 이상, 200 ng/mL 이상, 400 ng/mL 이상 또는 1,000 ng/mL 이상 등으로 다양하였다.[5,7,28-30] 본 연구에서는 본원에서 혈청 알파태아단백 농도의 정상상한으로 설정하고 있는 9.6 ng/mL를 기준으로 정상과 비정상을 구분하였다.

예상치 못한 결과지만 본 연구의 경우 수술 전 AST의 상승이 간세포암종의 재발과 유의한 연관성을 보였으며, 유사한 결과가 최근 여러 발표에서도 보고된 바 있다.[2,18,31,32] 간경변증 혹은 만성 활동성 B형간염인 경우나 C형간염바이러스 양성인 경우 수술 후 5년 이내의 재발 빈도가 단변량 및 다변량 분석에서 유의하게 높다고 알려져 있어, 수술 후 재발에는 장기적인 측면에서 원발종양에서 전이되는 경우 이외에도 수술 후 남은 간에서 종양이 새롭게 발생할 수 있는 환경이 중요한 것으로 생각된다. 이와 같은 관점에서 본 연구에서 재발 위험인자로 나타난 AST의 상승을 계속적인 바이러스 활동에 따라 만성적인 염증이 지속되는 환경 혹은 간섬유화가 진행된 환경을 대변하는 인자로 추정해볼 수 있겠다. 하지만 본 연구의 경우 후향적 연구인 제약으로 수술 전 HBV DNA를 측정한 환자의 수가 적어, 간 염증을 지속시키거나 혹은 직접적으로 암 발생에 관여할 가능성이 있는 바이러스 증식과 암 재발과의 연관성을 분석할 수 없었다. 또한 비종양 부분에 대한 간 조직검사의 확인이 이루어지지 않아 섬유화 정도와 혈청 AST와의 연관성도 확인할 수는 없었다. 한편, 본 연구에서 조기재발군에서 대조군에 비해 수술 전 혈청 AST 수치가 높았던 반면, ALT 수치는 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았던 것은 만성적인 간세포파괴가 지속되는 상황에서 미토콘드리아 효소이기도 한 AST가 ALT에 비해 상대적으로 보다 민감하게 간세포의 파괴를 대변하기 때문으로 생각된다.[33,34]

결론으로, 본 연구의 결과 간세포암종 환자에서 수술 전 혈청 알파태아단백의 증가와 혈청 AST 수치의 상승은 술후 조기재발의 독립적인 예측인자였다. 따라서 이들 위험인자를 가진 환자에서는 수술 후 더 면밀한 추적관찰이 필요하겠으며, 수술 후 보조적 전신항암요법 및 면역치료, 혈관형성 억제제 치료 등을 적극 고려하여야 할 것이다.

요 약

목적: 간세포암종으로 간절제술을 시행받은 환자에서 조기재발은 수술 후 생존율과 가장 밀접한 연관을 보이는 인자로 알려져 있다. 이에 본 연구에서는 간세포암종의 근치적 절제 후 암의 조기재발과 관련을 보이는 위험인자를 알아보고자 하였

다. **대상과 방법**: 2000년 6월부터 2006년 6월까지 계명대학교 의과대학 외과학교실에서 간세포암종으로 근치적 간절제를 시행한 환자 144명 중 파열성 간세포암종, 혼합성 내지는 복합성 간세포암종, 혹은 재발성 간세포암종에 해당하는 환자들과 주술기에 사망하였거나 추적관찰에서 소실된 환자들을 제외한 총 116명을 대상으로 수술 후 12개월 내에 암이 재발한 조기재발군과 같은 기간 동안 재발이 없었던 환자군 간에 종양인자, 간기능인자 및 수술인자의 차이가 있는가를 후향적으로 분석하였다. **결과**: 조기재발군에서 간절제술 시행 전의 혈청 알파태아단백과 혈청 AST 수치가 더 높았으며, 종양의 크기가 5 cm 이상이거나 TNM 병기가 높은 환자 혹은 조직학적으로 종양의 미세혈관침윤과 간문맥침윤이 있는 환자들의 빈도가 더 높았고, 수술시간이 더 길었다. 다변량 분석에서 이들 인자 중 술전 혈청 알파태아단백과 혈청 AST 수치의 상승이 간세포암종의 수술 후 조기재발과 독립적인 연관성을 보였다. **결론**: 간세포암종 환자에서 수술 전 혈청 알파태아단백과 AST 수치의 상승은 술후 조기재발의 독립적인 예측인자이다. 이들 위험인자를 가진 환자에서는 수술 후 더 면밀한 추적관찰이 필요하겠으며, 술후 보조적 전신항암요법 및 면역치료, 혈관형성 억제제 치료 등을 적극 고려할 필요가 있다.

색인단어: 간세포암종, 간절제술, 재발, 위험인자

참고문헌

1. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005;9:191-211.
2. Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, Pinson CW. Management of hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 2006;10:761-780.
3. Poon RT, Fan ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. Liver Transpl 2004;10(Suppl 2):39-45.
4. Regimbeau JM, Abdalla EK, Vauthey JN, Lauwers GY, Durand F, Nagorney DM, et al. Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter study. J Surg Oncol 2004;85:36-41
5. Shah SA, Greig PD, Gallinger S, Cattral MS, Dixon E, Kim RD, et al. Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes. J Am Coll Surg 2006;202:275-283.
6. Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2000; 232:10-24.
7. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. J Hepatol 2003;38: 200-207.
8. Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, Ishida K, Shimada R, Miyagawa S, et al. Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. Br J Surg 1999; 86:1032-1038.
9. Tsuda H, Oda T, Sakamoto M, Hirohashi S. Different pattern of chromosomal allele loss in multiple hepatocellular carcinomas as evidence of their multifocal origin. Cancer Res 1992;52:1504-1509.
10. Hsu HC, Chiou TJ, Chen JY, Lee CS, Lee PH, Peng SY. Clonality and clonal evolution of hepatocellular carcinoma with multiple nodules. Hepatology 1991;13:923-928.
11. Ou DP, Yang LY, Huang GW, Tao YM, Ding X, Chang ZG, et al. Clinical analysis of the risk factors for recurrence of HCC and its relationship with HBV. World J Gastroenterol 2005;11:2061-2066.
12. Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lam CM, Poon RT, Ng IO, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2007;245:831-842.
13. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. Am J Surg 1995;169: 589-594.
14. Lee SY, Kang KJ, Kim YH, Lim TJ, Hwang JS, Kwon JH, et al. Outcomes of hepatic resection using intermittent hepatic vascular inflow occlusion with low central venous pressure. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004;8:98-104.
15. Ikeda Y, Kajiyama K, Adachi E, Yamagata M, Shimada M, Yanaga K. Early recurrence after surgery of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1995;42:469-472.
16. Ozawa K, Takayasu T, Kumada K, Yamaoka Y, Tanaka K, Kobayashi N, et al. Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4-year period. Am J Surg 1991;161:677-682.
17. Nagorney DM, van Heerden JA, Ilstrup DM, Adson MA. Primary hepatic malignancy: surgical management and determinants of survival. Surgery 1989;106:740-748.
18. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. Ann Surg 2003;237:536-543.
19. Choi JH, Roh H, Koh YT, Suh KS, Lee KU. Risk factors

of early recurrence after curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. J Korean Cancer Assoc 1999;31:165-172.
20. Kim BW, Kim IG, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Risk factors for immediate postoperative fatal recurrence of hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005;9:36-43.
21. Lai EC, You KT, Ng IO, Shek TW. The pathological basis of resection margin for hepatocellular carcinoma. World J Surg 1993;17:786-790.
22. Park JH, Koh KC, Choi MS, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, et al. Analysis of risk factors associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Am J Surg 2006;192:29-33.
23. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. Ann Surg 2007;245:36-43.
24. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. Ann Surg 2000;231:544-551.
25. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2005;242:252-259.
26. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GA, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. Ann Surg 2006;243:229-235.
27. Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 2005;100:1995-2004.
28. Peng SY, Chen WJ, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC, Lai PL. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. Int J Cancer 2004;112:44-50.
29. Kim JC, Lee SH, Roh BJ, Kim SW, Park SS, Lee DH. Clinical features of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels in Korean patients. Korean J Hepatol 1999;5:322-331.
30. Pang RW, Joh JW, Johnson PJ, Monden M, Pawlik TM, Poon RT. Biology of hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2008;15:962-971.
31. Fuke H, Sugimoto K, Shiraki K, Tanaka J, Beppu T, Yoneda K, et al. Predictive factors for distant recurrence of HCV-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation combined with chemoembolization. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1253-1260.
32. Changchien CS, Chen CL, Yen YH, Wang JH, Hu TH, Lee CM, et al. Analysis of 6381 hepatocellular carcinoma patients in southern Taiwan: prognostic features, treatment outcome, and survival. J Gastroenterol 2008;43:159-170.
33. Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. Lancet 2000;355:591-592.
34. Boyde TR. Detection and assay of mitochondrial aspartate aminotransferase in serum. Z Klin Chem Klin Biochem 1968;6:431-435.