

간암에 대한 근치적 간절제술 후  
간내 재발과 간외 재발의 위험  
인자에 관한 비교

연세대학교 대학원

의 학 과

송 재 원

간암에 대한 근치적 간절제술 후  
간내 재발과 간의 재발의 위험  
인자에 관한 비교

지도교수 최 진 섭

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2007년 5 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

송 재 원

<인준서>

# 송재원의 석사 학위논문을 인준함

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2007 년 5 월 일

## 감사의 글

가장 닳고 싶은 스승이신 형우진 교수님과 큰  
기둥이 되어 주시는 노성훈 교수님께 머리 숙여 감사  
드립니다.

이 변변치 않은 논문이 나올 때까지 부족한 저에게  
많은 가르침과 격려 주신 최진섭 교수님, 감사합니다.  
인생의 다양한 스펙트럼을 보게 해주시는 이우정  
교수님, 언제나 지적이신 박영년 교수님께도 감사의  
말씀을 드립니다.

그리고 무엇보다, 천방지축인 딸을 믿음과 애정으로  
돌봐주시는 부모님께 진심으로 감사드립니다.

송재원 씀

## <차례>

국문요약.....	1
I. 서론.....	4
II. 대상 및 방법 .....	6
1. 연구 대상.....	6
2. 연구 방법.....	7
III. 결과 .....	9
IV. 고찰.....	24
V. 결론.....	28
VI. 참고문헌.....	29
영문요약.....	36

## 그림 차례

그림 1. 재발이 없는 경우와 간내 재발, 간외 재발의 생존률.....	10
그림 2. 추적관찰기간 별 재발 빈도.....	11
그림 3. 재발 부위에 따른 생존률 .....	21
그림 4. 치료방법에 따른 생존률.....	22

## 표 차례

표 1. Patient factor of IHR .....	13
표 2. Patient factor of EHR .....	14
표 3. Surgical factor of IHR .....	15
표 4. Surgical factor of EHR .....	16
표 5. Tumor factor of IHR.....	17
표 6. Tumor factor of EHR.....	18
표 7. Multivariate analysis of IHR.....	19
표 8. Multivariate analysis of EHR.....	20
표 9. Prevalence of risk factor and EHR.....	23

## 국문요약

### 간암에 대한 근치적 간절제술 후 간내 재발과 간외 재발의 위험 인자에 관한 비교

**목적;** 간세포암은 전세계적으로 5 번째로 많이 발생하는 암이며 암으로 인한 사망의 3 위를 차지하는 병으로, 그 치료를 위해서는 간절제를 많이 시행하고 있다. 그러나 수술 시 근치적 간절제를 했음에도 불구하고 재발하는 환자들에 대해 간내 재발을 한 환자와 간외 재발을 한 경우를 대상으로 위험 인자를 비교하고자 한다.

**대상 및 방법 ;** 연세대학교 의과대학 외과학 교실에서 간세포암으로 간절제술을 시행받고 1998 년 3 월부터 2005 년 1 월까지 추적 관찰한 353 명의 환자 중 추적 관찰 기간 동안 간내 재발을 한 134 명의 환자와 간외 재발을 한 38 명의 환자를 대상으로 나이, 성별, HBsAg, HBeAg, 혈청 알부민, ALT, AST, ICG R15, ALP, 간의 섬유화 정도, 간염의 등급, 수술 전 치료, 간경화 유무, 혈청 AFP, 수술 중 수혈 여부, 수술 절단면, 절제 범위, 종괴의 크기, 종괴의 개수, 간내 재발 유무, 종괴 주위



피막 형성 여부, 종양피막 침윤, 문맥 침윤 여부, 담도 침윤 여부, tumor grade, 간정맥 침윤 여부, 모세혈관 침윤 여부, pTNM, 암의 분화도를 분석하였다.

**결과** ; 간내 재발에서는 HBeAg ( $p < 0.013$ ), ALT가 50이상인 경우 ( $p < 0.025$ ), ICG R15이 10% 이상인 경우 ( $p < 0.025$ ), 수술 중 수혈을 한 경우 ( $p < 0.001$ ), 문맥의 침윤이 있는 경우 ( $p < 0.002$ ), 모세 혈관에 침범이 있는 경우 ( $p < 0.004$ ) 가 유의하였으며, 간외 재발에서는 ALP가 120 IU/L 이상인 경우 ( $p \text{ value} < 0.001$ ), 간의 섬유화 정도 ( $p < 0.027$ ), 수술 중 수혈 ( $p < 0.008$ ), 종양과 변연부의 거리 ( $p < 0.003$ ), 종양의 크기 ( $p < 0.003$ ), 간내 재발 ( $p < 0.001$ ), 문맥의 침범 ( $p < 0.002$ ), 모세혈관의 침범 여부 ( $p < 0.001$ ), pTNM ( $p < 0.001$ ) 이 유의한 것으로 나타났다.

다변량 분석에서는 간내 재발의 경우 수술 중 수혈이 있는 경우, ALT가 50 IU/L 이상인 경우, ICG R15이 10% 이상인 경우, 문맥에 침윤이 있는 경우, 모세혈관의 침윤이 있는 경우가 유의했고, 간외 재발에서는 ALP가 120 IU/L 보다 큰 경우, 간내 재발이 있는 경우, 절제연까지의 거리가 5mm이하인 경우가

유의한 것으로 나타났다.

**결론** ; 간내 재발을 예측할 수 있는 위험 인자는 수술 중 수혈이 있는 경우, ALT가 50 IU/L 이상인 경우, ICG R15이 10% 이상인 경우, 문맥에 침윤이 있는 경우, 모세혈관의 침윤이 있는 경우 였고, 간외재발을 예측할 수 있는 위험 인자는 ALP가 120 IU/L 보다 큰 경우, 간내 재발이 있는 경우, 절제연까지의 거리가 5mm이하인 경우인 것으로 나타나, 각각의 재발 위험 인자를 가지고 있는 간암 환자의 경우 수술 후 재발의 조기 확인을 위해 보다 면밀한 추적이 요구된다고 사료된다.

-----

핵심되는 말 : 간세포암, 간내 재발, 간외 재발

# 간암에 대한 근치적 간절제술 후 간내 재발과 간의 재발의 위험 인자에 관한 비교

<지도교수 최진섭>  
연세대학교 대학원 의학과

송 재 원

## I. 서론

간세포암은 전세계적으로 5번째로 많이 발생하는 암이며 암으로 인한 사망의 3위를 달리고 있을만큼 흔한 암 중 하나이다.<sup>1</sup> 그에 대한 치료 방법도 다양하게 개발되어 활발히 연구가 되고 있다. 그 중 간절제술은 간세포암을 치료할 수 있는 가장 좋은 1차 치료이지만 수술 후 재발의 문제는 여전히 간암치료의 난제로 남아 있다.

수술 후 간암 환자는 대부분 재발에 의해 사망하는데, 이케다 등의 보고에 의하면<sup>4</sup> 수술 후 1년 재발율, 2년 재발율, 그리고 3년 재발율이 각각 37.0%, 57.1%, 71.6%<sup>2-4</sup> 이고, 대부분의 기관에서 5년 내에 75%~100%의 재발율을 보인다.<sup>5-11</sup>

간암 재발이 가장 많은 곳이 간인데, 이러한 간내 재발은 수술적 치료나 TACE 등의 국소적인 치료가 가능하기 때문에 그 위험 인자나 치료 방법에 대해서는 많은 연구 결과가 보고되고 있다.

그에 반해, 간의 재발은 4-20%에서 보고되고 있으며 일단 발생하면 치료가 어렵기 때문에, <sup>12-19</sup> 간내 재발에 비해 연구가 덜 되어 있다. 그러나, 간의 재발의 위험 인자를 알고 있는 경우에는, 환자에 대해서는 간의 재발의 발생을 조기 확인하기 위해 수술 후 보다 적극적인 추적 검사가 요구된다.

본원에서 수술적 간 절제 후 간내 재발했을 시의 위험 인자와 간의 재발의 위험 인자에 관한 비교 연구가 되어 있지 않아 본 연구에서는 간의 재발에 대한 위험 인자와 예후 인자를 본원 환자를 대상으로 알아보고자 한다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1998년 3월부터 2005년 1월까지 신촌 세브란스 병원 외과에서 간세포암으로 근치적 간절제술을 시행받은 환자는 366명이었다. 근치적 간절제술은 절제 변연부가 미시적으로 암세포가 없으며 수술 후 1달 후에 전산화 단층 촬영과 단순 가슴 사진에서 암재발의 소견이 없는 상태로 정의하였다. 수술을 받은 366명의 환자 중 첫번째 입원 기간 동안 사망한 8명과, 추적 관찰 중 소실된 5명을 제외한 353명의 환자들의 임상 자료를 후향적으로 분석하였다.

전체 환자 중 270명은 남자였고, 83명은 여자였다. 평균 나이는 52.4세 (26세 - 76세) 였다. 수술 전 혈액 검사 소견 상 263 (74.5%) 명은 HBsAg (serum hepatitis B surface antigen) 에 양성이었으며 16명 (4.5%)은 anti HCV Ab 에 양성이었으며 4명 (1.1%)은 HBsAg와 anti-HCV Ab에 모두 양성이었다. 환자 중 10명은 알코올 중독으로 인한 간경변이었으며, 알코올 중독의 정의는 10년 이상의 기간 동안 80g/ml/day 이상의 알코올을 섭취한 것으로 하였다. 간경변은 177명 (50.1%) 에서 있었으며 다섯 명의 Child-Pugh class B 환자 외에는

모두 Child-Pugh class A였다.

## 2. 연구 방법

절제 범위 중 대량간절제 (major resection)는 Couinaud 분류에 의해 3개 이상의 분절을 절제한 경우로, 155명 (43.9%) 의 환자에게서 시행되었으며, 소량간절제 (minor resection)는 2 개 이하의 분절을 절제한 경우로 198명 (56.1%) 의 환자에서 시행되었다.

간내 재발의 임상적 정의는 2004년에 정의된 원발성 간암 규약집<sup>20</sup>의 내용을 따라 정의했다. 간내 재발은 1) 문정맥의 종양색전에서 자라난 종양 2) 주종괴 주위에서 여러 개의 위성결절로 존재하는 경우 3) 주종괴 주위에서 단독 결절로 존재하는 경우에는 주종괴와 비슷한 조직학적 소견을 보이거나 주종괴보다 분화가 나쁜 경우에만 국한되는 것을 의미한다.

간내 재발과 간의 재발의 진단은 모두 추적 관찰 기간 동안 시행한 전신 전산화 단층 촬영에서 재발이 보이는 경우로 하였다.

퇴원 후, 환자는 수술 후 1달 째 되는 날 외래를 방문했으며, 그 후부터는 매 3개월마다 한 번 씩 외래를 방문했다. 외래에 올 때마다 종양 표지자 (alpha-fetoprotein [aFP], protein induced by vitamin K absence or antagonist [PIVKA-II]) 검사와 전신 전산화 단층 촬영을 시행받았다. 검사 상 간의 재발이 진단된 경우, 수술적 치료는 12명에서 시행하였다. 폐에 재발된 7명, 뼈 1명, 원격 림프절 1명, 복강내 장기 2명, 그 외 1명에서 수술적 절제를 시행하였고, 그 외의 경우에는 전신적 항암 요법을 시행하였다.

간절제술 후 평균 추적 관찰일은 37개월 (3-100개월) 이었다. 재발 진단 후 추적 관찰은 평균 377 (10 - 1247) 일 간 하였다.

재발군과 비재발군 간의 여러 임상 병리학적 특성의 비교는 Chi-square test 및 Student t-test를 이용하였고, 생존율 및 재발 후 생존 기간은 Kaplan-Meier 법으로 생존 곡선을 구하고, 그 생존 곡선을 Log-rank test로 검정하였다. 재발에 영향을 주는 위험인자들에 대한 다변량 분석은 Logistic regression analysis를 이용하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS 12 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A)를 이용하였다. P value<0.05 의 범위를 유의하다고 판정하였다.

### III. 결과

근치적 간절제술을 받은 353명의 환자들의 1-,3-,5-년 생존률은 각각 92.9%, 74.9%, 그리고 67.3% 였다. 1-,3-,5-년 무병 생존율은 각각 68.2%, 50.9%, 그리고 43.6%였다.

추적 관찰 기간 동안 94명의 환자가 사망했다. 84명의 환자 (88.3%)는 암의 재발로 사망했고, 6명은 재발 없이 간경화의 합병증으로 (4명은 hepatic failure, 1명은 정맥류 출혈, 1명은 범발성 복막염 (spontaneous bacterial peritonitis)) 사망했으며 5명은 간암과 관계없는 질환으로 사망하였다.

353명의 환자 중 179명 (50.7%) 이 재발했다. 141명은 간내 재발했으며 38명은 간의 재발 (14명은 간의 재발, 24명은 간내, 간의 재발이 동시에 발견) 이 발생하였다.

그림 1에서는 재발이 없는 경우와 간내 재발, 간의 재발 한 환자를 대상으로 생존률을 1-,3-,5-년 생존률을 비교하였다. 재발이 없는 경우의 생존률은 각각 97.7%, 95%, 91.9% 였으며 간내 재발인 경우에는 각각 95%, 64.8%, 49.7% 였다. 간의 재발의 경우에는 각각 68.4%, 34.1%, 그리고 20.2% 로, 생존율에 있어 서로 유의한 결과를



보였다. (p value < 0.001)

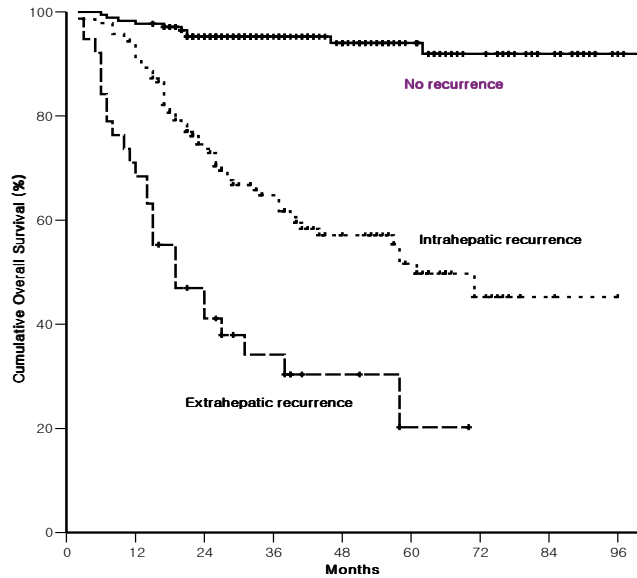


그림1. 재발이 없는 경우와 간내 재발, 간의 재발의 생존률

**Cumulative overall survival of no recurrence, intrahepatic recurrence and extrahepatic recurrence**

간의 재발의 경우에는 수술 후부터 재발하기까지의 기간은 2개월이 5명, 4개월이 9명, 6,8개월이 4명, 10개월이 1명,

12,14개월이 각각 3명, 16개월이 1명, 18개월이 3명, 22,26,28,30,46개월이 각각 1명이었다. (그림2)

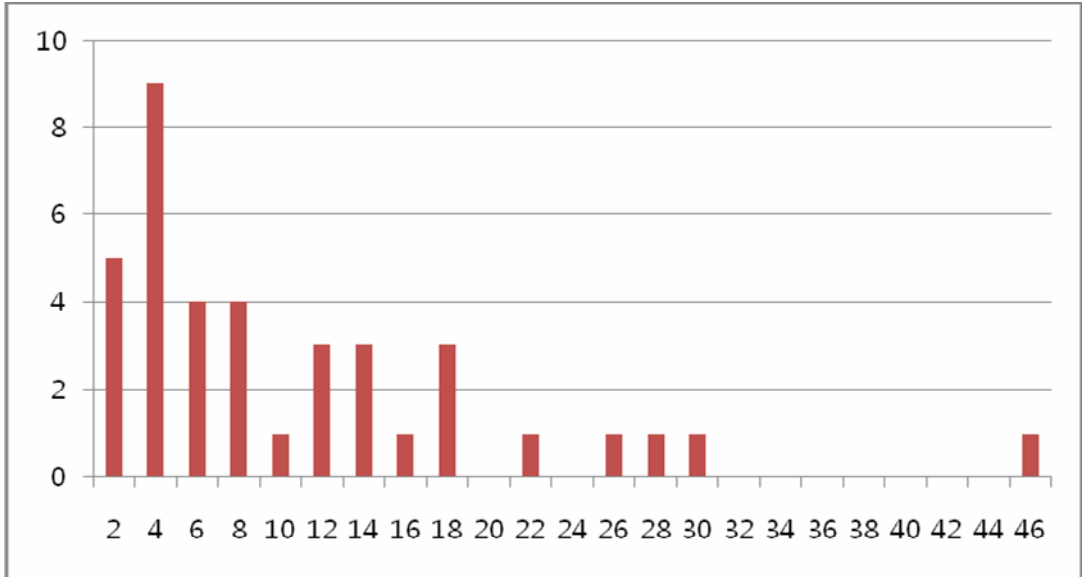


그림2. 추적 관찰 기간 별 재발 빈도

표 1과 2는 간절제 시행 시의 환자가 가지고 있던 특성별로 구분하여 분석한 표이다. 나이, 성별, 수술 전 임상 검사 상 HBsAg, HBeAg, 혈청 알부민, ALT, AST, ICG R15, ALP, 수술 전 간의 섬유화 정도, 간염의 등급, 수술 전 치료, 간경화 유무, 혈청 AFP 에 대해서 분석하였고, 표 1은 간내 재발의 경우, 표 2는 간의 재발의 경우로 나누어 재발하지 않은 군과 비교하였을 시 의의가 있는 것은 간내

재발의 경우에는 HBeAg ( $p < 0.013$ ), ALT ( $p < 0.025$ ), ICG R10 ( $p < 0.026$ )  
였고, 간외 재발의 경우에는 ALP ( $p < 0.001$ ) 와 간의 섬유화 정도 ( $p < 0.027$ ) 였다.

Table 1. Patient factor of IHR

	No recur	IHR	P value
<b>Age</b>			
<b>≤60</b>	124 (71.3%)	103 (75.2%)	
<b>&gt;60</b>	50 (28.7%)	34 (24.8%)	0.520
<b>Gender</b>			
<b>Male</b>	125 (71.8%)	108 (78.8%)	
<b>Female</b>	49 (28.2%)	29 (21.2%)	0.188
<b>HBsAg</b>			
<b>Positive</b>	124 (78.0%)	111 (84.1%)	
<b>Negative</b>	35 (22.0%)	21 (15.9%)	0.122
<b>HBeAg</b>			
<b>Positive</b>	14 (14.0%)	27 (29.0%)	
<b>Negative</b>	86 (86.0%)	66 (71.0%)	0.013
<b>Serum albumin</b>			
<b>≤3.5 g/dL</b>	146 (83.9%)	113 (82.5%)	
<b>&gt;3.5 g/dL</b>	28 (16.1%)	24 (17.5%)	0.761
<b>ALT</b>			
<b>≤50 IU/L</b>	35 (20.1%)	43 (31.4%)	
<b>&gt;50 IU/L</b>	139 (79.9%)	94 (68.6%)	0.025
<b>AST</b>			
<b>≤50 IU/L</b>	146 (83.9%)	104 (75.9%)	
<b>&gt;50 IU/L</b>	28 (16.1%)	33 (24.1%)	0.086
<b>ICG R15</b>			
<b>≤10 %</b>	140 (88.1%)	100 (78.1%)	
<b>&gt;10 %</b>	19 (11.9%)	28 (21.9%)	0.026
<b>ALP</b>			
<b>≤120 IU/L</b>	136 (81%)	108 (80.6%)	
<b>&gt;120 IU/L</b>	32 (19.0%)	26 (19.4%)	1.000
<b>Hepatic fibrosis</b>			
<b>0,1,2</b>	147 (90.7%)	111 (83.5%)	
<b>3,4</b>	15 (9.3%)	22 (16.5%)	0.077
<b>Preoperative Treatment</b>			
<b>Yes</b>	95 (54.6%)	78 (56.9%)	
<b>No</b>	79 (45.4%)	59 (43.1%)	0.731
<b>Liver cirrhosis</b>			
<b>Yes</b>	85 (48.9%)	73 (53.5%)	
<b>No</b>	89 (51.1%)	64 (46.7%)	0.493
<b>Serum AFP</b>			
<b>≤400 IU/mL</b>	40 (23.5%)	35 (25.7%)	
<b>&gt;400 IU/mL</b>	130 (76.5%)	101 (75.5%)	0.689

IHR : Intrahepatic recurrence

Table 2. Patient factor of EHR

	No recur	EHR	P value
<b>Age</b>			
≤60	124 (71.3%)	26 (68.4%)	0.727
>60	50 (28.7%)	12 (31.6%)	
<b>Gender</b>			
Male	125 (79.1%)	33 (90.7%)	0.054
Female	49 (20.9%)	5 (9.3%)	
<b>HBsAg</b>			
Positive	124 (78.0%)	27 (77.1%)	0.913
Negative	35 (22.0%)	8 (22.9%)	
<b>HBeAg</b>			
Positive	14 (14.0%)	6 (30.0%)	0.80
Negative	86 (86.0%)	14 (70.0%)	
<b>Serum albumin</b>			
≤3.5 g/dL	146 (83.9%)	31 (81.6%)	0.726
>3.5 g/dL	28 (16.1%)	7 (18.4%)	
<b>ALT</b>			
≤50 IU/L	139 (79.9%)	28 (73.7%)	0.397
>50 IU/L	35 (20.1%)	10 (26.3%)	
<b>AST</b>			
≤50 IU/L	28 (16.1%)	10 (26.3%)	0.137
>50 IU/L	146 (83.9%)	28 (73.7%)	
<b>ICG R15</b>			
≤10 %	140 (88.1%)	35 (97.2%)	0.101
>10 %	19 (11.9%)	1 (2.8%)	
<b>ALP</b>			
≤120 IU/L	32 (19.0%)	19 (51.4%)	0.000
>120 IU/L	136 (81.0%)	18 (48.6%)	
<b>Hepatic fibrosis</b>			
0,1,2	35 (20.7%)	14 (37.8%)	0.027
3,4	134 (79.3%)	23 (62.2%)	
<b>Hepatitis activity</b>			
0-II	147 (90.7%)	31 (86.1%)	0.404
III-IV	15 (9.3%)	5 (13.9%)	
<b>Preoperative Treatment</b>			
Yes	95 (54.6%)	24 (63.2%)	0.335
No	79 (45.4%)	14 (36.8%)	
<b>Liver cirrhosis</b>			
Yes	85 (48.9%)	16 (42.1%)	0.569
No	89 (51.1%)	22 (57.9%)	
<b>Serum AFP</b>			
≤400 IU/mL	130 (76.5%)	27 (71.1%)	0.483
>400 IU/mL	40 (23.5%)	11 (28.9%)	

EHR : Extrahepatic recurrence

표 3, 4는 수술 시행 시의 변수를 정리한 것으로 간내 재발의 경우에는 수술 중 수혈 여부(p<0.001) 만 유의한 것으로 나왔고,

간의 재발의 경우에는 수혈 여부 ( $p < 0.008$ ), 수술 절단면 ( $p < 0.003$ )  
이 유의한 것으로 나타났다.

Table 3. Surgical factor of IHR

	No recur	IHR	P value
<b>Perioperative transfusion</b>			
Yes	67 (38.5%)	79 (59.8%)	0.001
No	107 (61.5%)	53 (40.2%)	
<b>Surgical margin</b>			
≤0.5cm	134 (81.2%)	101 (77.1%)	0.390
>0.5cm	31 (18.8%)	30 (22.9%)	
<b>Extent of resection</b>			
Minor	93 (53.4%)	84 (61.3%)	0.169
Major	81 (46.6%)	53 (38.7%)	

IHR : Intraheptic recurrence

Table 4. Surgical factor of EHR

	No recur	EHR	P value
<b>Perioperative transfusion</b>			
Yes	67 (38.5%)	23 (60.2%)	0.008
No	107 (61.5%)	14 (39.8%)	
<b>Surgical margin</b>			
≤0.5 cm	31 (18.8%)	15 (41.7%)	0.003
>0.5 cm	134 (81.2%)	21 (58.3%)	
<b>Extent of resection</b>			
Minor	93 (53.4%)	19 (50.0%)	0.700
Major	81 (46.6%)	19 (50.0%)	

EHR : Extrahepatic recurrence

표 5,6은 종양 자체의 인자를 변수로 정리했다. 종양의 크기 ( $p<0.003$ ), 간내 재발 ( $p<0.001$ ), 문맥 침윤 ( $p<0.002$ ), 모세혈관 침윤 ( $p<0.001$ ), pTNM ( $p<0.001$ ) 이 통계적으로 의의가 있는 것으로 나타났다.

Table 5. Tumor factor of IHR

	No recur	IHR	P value
<b>Tumor size (cm)</b>			
≤5.0	60 (34.5%)	47 (34.3%)	
>5.0	114 (65.5%)	90 (65.7%)	1.000
<b>Number of tumor</b>			
Single	167 (96.0%)	125 (91.2%)	
Multiple	7 (4.0%)	12 (8.8%)	0.098
<b>Capsule infiltration</b>			
Yes	72 (45.3%)	56 (47.5%)	
No	87 (54.7%)	62 (52.5%)	0.808
<b>Portal vein invasion</b>			
Yes	17 (9.8%)	32 (23.4%)	
No	157 (90.2%)	105 (76.6%)	0.002
<b>Tumor grade</b>			
I, II	95 (68.3%)	78 (65.5%)	
III, IV	44 (31.7%)	41 (34.5%)	0.691
<b>Microvessel invasion</b>			
Yes	65 (37.4%)	74 (54.0%)	
No	109 (62.6%)	63 (46.0%)	0.004
<b>Differentiation</b>			
0	39 (24.5%)	33 (28.0%)	
I-II	120 (75.5%)	85 (72.0%)	0.580

IHR : Intrahepatic recurrence



Table 6. Tumor factor of EHR

	No recur	EHR	P value
<b>Tumor size (cm)</b>			
≤5.0	114 (65.5%)	15 (39.5%)	0.003
>5.0	60 (34.5%)	23 (60.5%)	
<b>Number of tumor</b>			
Single	166 (95.4%)	32 (84.2%)	0.012
Multiple	8 (4.6%)	6 (15.8%)	
<b>Intrahepatic metastasis</b>			
Yes	9 (5.2%)	15 (39.5%)	0.001
No	165 (94.8%)	23 (60.5%)	
<b>Capsule formation</b>			
Yes	120 (75.5%)	23 (71.9%)	0.669
No	39 (24.5%)	9 (28.1%)	
<b>Capsule infiltration</b>			
Yes	72 (45.3%)	20 (62.5%)	0.075
No	87 (54.7%)	12 (37.5%)	
<b>Portal vein invasion</b>			
Yes	17 (9.8%)	11 (28.9%)	0.002
No	157 (90.2%)	27 (71.1%)	
<b>Bile duct invasion</b>			
Yes	4 (2.3%)	4 (10.5%)	0.016
No	170 (97.7%)	34 (89.5%)	
<b>Tumor grade</b>			
I, II	95 (68.3%)	14 (45.2%)	0.015
III, IV	44 (31.7%)	17 (54.8%)	
<b>Hepatic vein invasion</b>			
Yes	2 (1.1%)	1 (2.6%)	0.483
No	172 (98.9%)	37 (97.4%)	
<b>Microvessel invasion</b>			
Yes	65 (37.4%)	27 (71.1%)	0.001
No	109 (62.6%)	11 (28.9%)	
<b>pTNM</b>			
I, II	106 (60.9%)	7 (18.4%)	0.001
III, IVa	68 (39.1%)	31 (81.6%)	
<b>Differentiation</b>			
0	95 (54.6%)	14 (36.8%)	0.048
I~II	44 (25.3%)	17 (44.7%)	

EHR : Extrahepatic recurrence, Differentiation : 0 - well differentiated, I - moderate differentiated, II - poorly differentiated

단변량 분석에서 의의가 있는 것으로 나타난 변수를 다시 다변량 분석을 하였을 때 간내 재발의 경우에는 수술 중 수혈한 경우 ( $p$  value $<0.001$ ), ALT가 50 IU/L보다 큰 경우 ( $p<0.037$ ), ICG R15이 10%보다 큰 경우 ( $p<0.002$ ), 문맥 침윤이 있는 경우로 나타났으며, 간외 재발의 경우에는 ALP가 120 IU/L 이상인 경우 ( $p< 0.001$ ), 간내 재발이 있는 경우 ( $p< 0.036$ ), 수술 절제면이 5mm 이하인 경우 ( $p< 0.065$ ) 가 의의가 있는 것으로 나타났다. (표7,8)

Table 7. Multivariate analysis of IHR

	<b>Coefficient</b>	<b>Standard error</b>	<b>P value</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>95% CI</b>	
<b>Periop. transfusion</b>						
Yes vs no	0.951	0.267	0.001	2.589	1.534 - 4.371	-
<b>ALT (IU/L)</b>						
≤50 vs >50	0.638	0.306	0.037	1.892	1.038 - 3.449	-
<b>ICG R15 (%)</b>						
≤10 vs >10	0.863	0.280	0.002	2.369	1.369 - 4.100	-
<b>Portal vein invasion</b>						
Yes vs No	0.860	0.423	0.042	2.364	1.033 - 5.413	-
<b>Microvessel invasion</b>						
Yes vs No	0.042	0.021	0.886	1.042	0.590 - 1.842	-

Table 8. Multivariate analysis of EHR

	Coefficient	Standard error	P value	Hazard ratio	95% CI	
<b>ALP (IU/L)</b>						
<b>≤120 vs &gt;120</b>	1.980	0.525	0.001	7.246	2.591	20.26
<b>Intrahepatic metastasis</b>						
<b>Yes vs No</b>	1.377	0.655	0.036	3.964	1.098	14.31
<b>Resection margin(mm)</b>						
<b>≤5 vs &gt;5</b>	1.004	0.544	0.065	2.728	0.940	7.916

근치적 수술 후부터 간의 재발이 진단될 때까지의 기간은 평균 20.4 개월이었다. 재발 부위는 폐 15명, 뼈 4명, 림프절 4명, 복강내 9명, 그 외 6명이었다. 재발 부위에 따른 생존율은 그림 3과 같다.

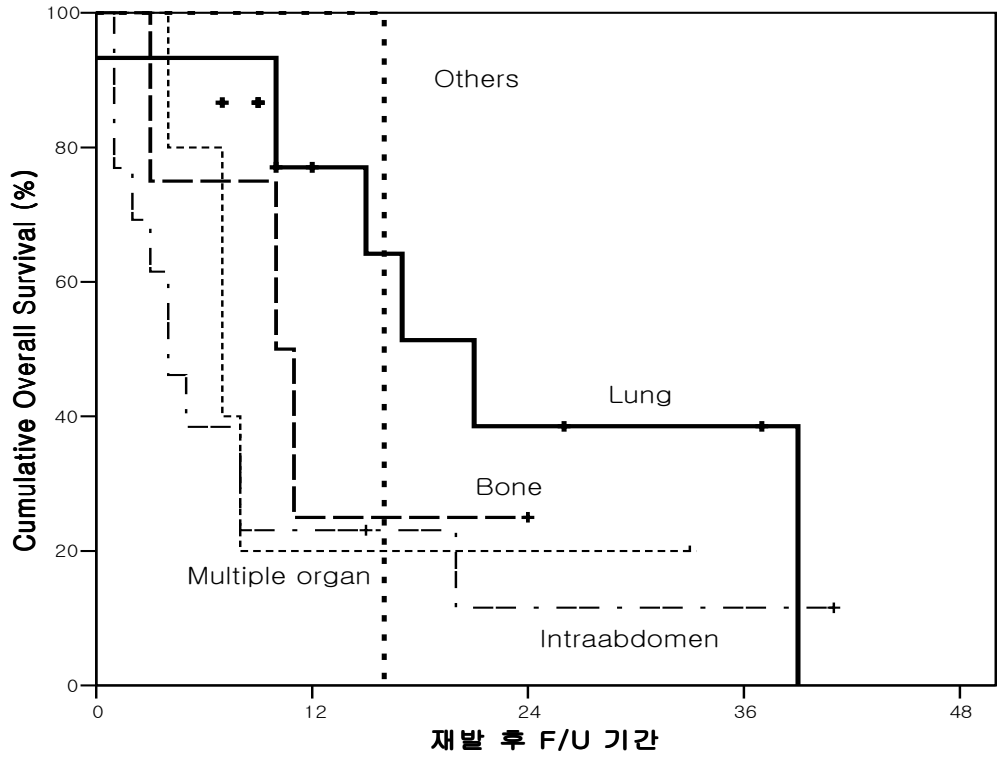


그림.3 재발 부위에 따른 생존률

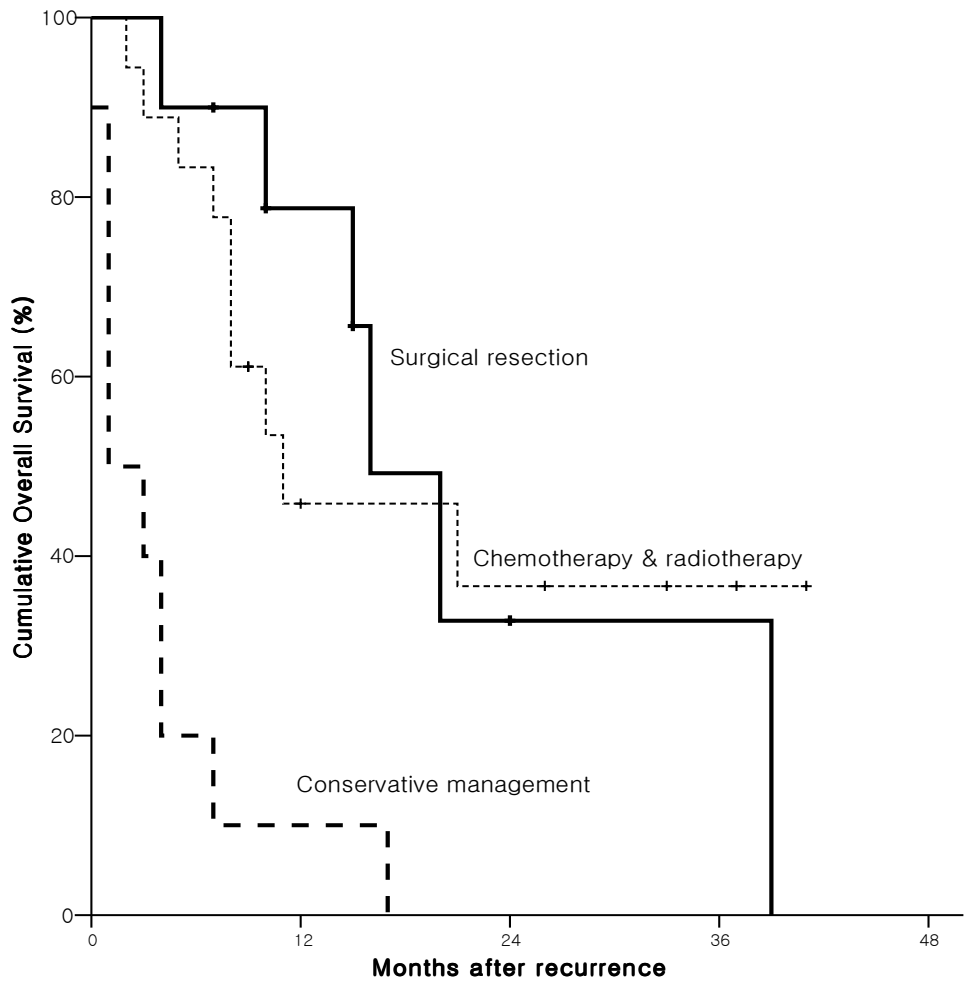


그림 4. 치료방법에 따른 생존률

Table 9. Prevalence of risk factor and EHR

	n	Number of EHR	PPV(%)	NPV(%)
<b>All three risk factors present</b>	12	5	41.7	90.2
<b>Only two risk factors present</b>				
ALP>120+IHM	14	3	21.4	89.6
ALP>120+Resection margin<5mm	40	5	12.5	89.4
Resectionmargin<5mm+IHM	24	3	12.5	89.3
<b>Only one risk factor present</b>				
ALP>120	14	3	21.4	89.6
Intrahepatic metastasis	8	3	37.5	89.8
Resection margin<5mm	167	8	4.8	80.1
<b>No risk factors present</b>	47	6	12.8	90.0
<b>Number of total patients</b>	353	38		

EHR : Extrahepatic recurrence, PPV : Positive predictive value

간외 재발의 위험 인자에 따른 양성 예측도는 간내 전이가 있었던 경우가 단일 인자로는 가장 높았고, 수술 절제연이 5mm 이하인 경우가 가장 낮았다. 세 위험 인자가 같이 있는 경우에는 41.7%의 양성 예측도를 보였다. 음성 예측도는 세 위험 인자가 모두 있는 경우가 90.2%, 세 개 모두 없는 경우가 90.0%로 높았다.

#### IV. 고찰

간내 재발은 두 가지의 원인으로 인해 생길 수 있는데, 첫번째는 원발암의 간내 재발로 인해 생기는 경우, 두 번째는 다발성 암에 의해 발생한다. 원발암의 간내 재발로 인한 재발은 수술 후 3개월 이내에 재발하는 조기 재발암에 관여하고, 다발성 암에 의한 재발은 후기 재발암에 관여하며 예후가 더 좋다고 알려져 있다.<sup>22</sup> 본원의 자료에 의한 간내 재발의 위험 인자는 간내 수술 중 수혈이 있는 경우, ALT가 50 IU/L 이상인 경우, ICG R15이 10% 이상인 경우, 문맥에 침윤이 있는 경우, 모세혈관의 침윤이 있는 경우였고, 간외 재발에서는 ALP가 120 IU/L 보다 큰 경우, 간내 재발이 있는 경우, 절제연까지의 거리가 5mm 이하인 경우였다. 최근에는 암의 증식과 혈관 형성에 관련된 암의 생화학적 특성도 중요한 위험 인자로 알려져 있다.<sup>22</sup>

간내 재발의 위험 인자는 간암 자체의 악성도와 관련이 높은 간외 재발과 달리, 간 자체의 기능과도 밀접한 관련이 있다. ICG R15이 10% 이상일 경우, ALT가 50 IU/L 이상인 경우가 위험 인자에 속해있는 것으로 보아 간내 재발은 간 자체의 기능이 떨어진 경우에 더 호발한다고 볼 수 있겠다.

간외 재발의 위험 인자는 간내 조기 재발과 유사한 위험 인자를 보인다. 이것으로 간외 재발의 기재발 다발성 암에 의해서라기 보다는 원발암의 재발로 인하는 것에 가깝다는 추측이 가능하다. 간외 재발에 대한 위험 인자에 관한 연구에서도 간외 재발에 가장 중요한 위험 인자는 문맥 침윤과 간정맥 침윤이라고 되어 있어<sup>22</sup> 원발암의 혈관을 통한 재발이 간외 재발의 주요한 기재발이라고 생각된다. 간내 재발이 있는 환자가 간외 재발도 높다는 결과가 통계적으로 유의하게 나온 것은 이런 의미가 있기 때문이라고 생각된다.

ALP는 1번부터 6번 까지의 동질효소가 존재하며, 그 중 ALP 1이 간암의 재발과 관련이 있다고 알려져 있다. 간암의 재발이 없는 환자와 비교해 보았을 시 통계적으로 유의하게 재발이 있는 환자에게서 높게 나타나는 것으로 나타나, <sup>25-28</sup> ALP 1이 간암의 재발에 위험 인자로 사용될 수 있음이 알려져 있다. 본 연구에서도 ALP 가 간외 재발의 위험 인자 중 하나임이 밝혀 졌고, 향후 간외 재발에 대한 위험 표지자로 사용할 수 있는지의 여부에 관해서 연구가 필요하다고 사료된다.

간암에서의 간외 재발의 발생 시 환자의 예후는 극히 불량하고, 그 중 복강 내에서 재발한 경우가 유의 수준 0.03 이하로 가장 예후가



나뻐다. 간의 재발이 발생하였을 시의 치료 방법으로는 재발이 된 부분의 부분절제나 그것이 어려울 시 항암 치료나 방사선 치료 등이 시행 가능하고, 그것도 도움이 안 될 시 보존적 치료를 하는데, 보존적 치료를 하는 경우가 유의 수준 0.0041로 생존률과 관계가 있었다.

이는 폐, 뼈 등에 발병했을 시는 부분적 혹은 항암 치료로 추가 치료가 가능한데 비해, 복강 내에 발병했을 시에는 적절한 치료가 어려워 이것이 생존율에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

간의 재발이 발생하였을 시의 위험 인자에 대한 양성 예측도와 음성 예측도에서 수술 절제연이 5mm이하는 질병의 예측도와 관련성이 떨어지는 것으로 나타났다. 이것은 간의 재발이 간 자체보다는 종양의 악성도 자체와 더 관련이 있다는 점에서 기인한다.

간내 재발과 간의 재발은 간암의 악성도와 두 개가 모두 관련이 있지만, 그 외에 다른 점들은 간내 재발은 간 자체의 기능과 조금 더 관련이 있다는 것이고, 간의 재발은 간암 자체의 악성도와 관련이 있다는 점이겠다. 간내 재발의 치료에 대해서는 많은 연구가 되어왔고, 수술적 치료가 용이해 많은 기관에서 치료를 시도하고 있다. 그러나 간의 재발은 간내 재발과 달리, 그 예후가 극히 불량하며, 치료 방법이 없다고 생각되어, 간의 재발이 생기면 치료에서 손을 놓는 경우가 많았다.<sup>29,30</sup> 그러나 현재는 본원의 경우와 같이, 일단

수술적 절제가 가능하면 절제를 해주는 것이 생존률에 도움이 된다는 의견이 많다.<sup>13,29,31,32</sup> 그렇기 때문에 간의 재발에 대한 위험 인자를 파악하여 환자의 추적 관찰 시에 활용하여 재발 가능성이 있는 환자에 대해 생존률의 향상을 도모해야 할 것이다.

## V. 결론

간내 재발과 간외 재발은 간암의 악성도에 따른 위험 인자를 공유하고 있으나 간내 재발은 간 자체의 기능에 관한 위험 인자가 있었고, 간외 재발은 간 자체의 기능보다는 간암 자체의 악성도와 더 관계가 있다고 할 수 있겠다.

## VI. 참고문헌

1. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Barcelona-Clinic Liver Cancer Group: The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S115-20.
2. 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 Apr;237(4):536-43.
3. Zhao WH, Ma ZM, Zhou XR, Feng YZ, Fang BS. Prediction of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score. *World J Gastroenterol* 2002 Apr;8(2):237-42.
4. Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Arase Y, Chayama K, Kumada H, et al. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993 Jan 1;71(1):19-25.
5. Belghiti J, Panis Y, Farges O. Intrahepatic recurrence after

resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214:114-7.

6. Arii S, Tanaka J, Yamazoe Y, Minematsu S, Morino T, Fujita K, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Cancer* 1992; 69:913-9.

7. Nagasue N, Uchida M, Makino Y, Takemoto Y, Yamanoi A, Hayashi T, et al. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105:488-94.

8. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, Wang CS, Jan YY, Chen SC. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Two hundred five consecutive patients who underwent hepatic resection in 15 years. *Arch Surg* 1994; 129:738 -42.

9. Hashimoto T, Nakayama S, Fukkuhara T, Okuno T, Takamine Y, Konishi Y, et al. The state of recurrence and the role of hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1994; 41:144 -9.

10. Balsells J, Charco R, Lazaro JL, Murio E, Vargas V, Allende E, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients with

cirrhosis. Br J Surg 1996; 83:758 -761.

11. Momoi H, Shimahara Y, Terajima H, Iimuro Y, Yamamoto N, Yamamoto Y, et al. Management of adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma. Surg Today 2002;32:1035-41.

12. Aramaki M, Kawano K, Kai T, Yokoyama H, Morii Y, Sasaki A, et al. Treatment for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following successful hepatic resection. Hepatogastroenterology 1999;46:2931-4.

13. Hong SS, Kim TK, Sung KB, Kim PN, Ha HK, Kim AY, et al. Extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma: a pictorial review. Eur Radiol 2003;13:874-82.

14. Okazaki M, Yamasaki S, Ono H, Higashihara H, Koganemaru F, Kimura S, et al. Chemoembolotherapy for recurrent hepatocellular carcinoma in the residual liver after hepatectomy. Hepatogastroenterology 1993;40:320-3.

15. Takayasu K, Wakao F, Moriyama N, Muramatsu Y, Yamazaki S, Kosuge T, et al. Postresection recurrence of hepatocellular carcinoma treated by arterial embolization: analysis of prognostic factors. Hepatology 1992;16:906-11.

16. Kimura H, Yabushita K, Konishi K, Maeda K, Kuroda Y, Tsuji M, et al. Prognostic factors in resected hepatocellular carcinomas and therapeutic value of transcatheter arterial embolization for recurrences. *Int Surg* 1998;83:146-9.
17. Kinoshita Y, Tokuda A, Akagi S, Watanabe M, Hamamoto S, Tanaka S, et al. Multiple small lesions of hepatocellular carcinoma controlled by percutaneous and laparoscopic ethanol injection: a case report. *Hepatogastroenterology* 2000;47:383-5.
18. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 2001;234:63-70.
19. Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1198-200.
20. Korean liver cancer study group. 원발성 간암 규약집. 2<sup>nd</sup> ed.: 대한간암연구회;2004.
21. 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(3):500-7.

22. Poon RT, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000 Jul;232(1):10-24.

23. Yubo Y, Hiroaki N, Hideo O, Osakuni M, Masato N, Hiroshi W et al. Patterns of clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery* 2007; 141: 196-202.

24. Iino S. Clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme analysis. *Nippon Rinsho* 1995 May;53(5):1157-61

25. Viot M, Joulin C, Cambon P, Krebs BP, Schneider M, Lalanne CM. The value of serum alkaline phosphatase alpha 1 isoenzyme in the diagnosis of liver metastasis. Preliminary results. *Biomedicine* 1979 Jun;31(3):74-7.

26. Viot M, Thyss A, Schneider M, Viot G, Ramaioli A, Cambon P, et al. Alpha 1 isoenzyme of alkaline phosphatase. Clinical importance and value for the detection of liver metastasis. *Cancer* 1983 Jul



1;52(1):140-5.

27. Viot M, Thyss A, Viot G, Ramaioli A, Cambon P, Schneider M, et al. Comparative study of gamma glutamyl transferase, alkaline phosphatase and its alpha 1 isoenzyme as biological indicators of liver metastases. *Clin Chim Acta* 1981 Sep;115(3):349-58.

28. Xu KC. Clinical significance of serum "hepatoma-specific" gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1985 Jul;7(4):247-9.

29. Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1198-200.

30. Shimada M, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Kajiyama K, Maeda T, et al. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: a 10-year surgical experience in Japan. *Gastroenterology* 1996;111:720-6.

31. Inagaki Y, Unoura M, Urabe T, Ogino H, Terasaki S, Matsushita E. Distant metastasis of hepatocellular carcinoma after successful treatment of the primary lesion. *Hepatogastroenterology* 1993;40:316-9.

32. Poon RT, Fan ST, O' Suilleabhain CB, Wong J. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg* 2002;195:311-8.

## **Abstract**

### **Comparison of risk factor of intrahepatic recurrence and extrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma**

Jyewon Song

*Department of Medicine or Medical Science  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Jin Sub Choi)

## **Introduction**

Hepatocellular carcinoma is one of the most common cancer worldwide, ranking as 5<sup>th</sup> most common cancer, and 3<sup>rd</sup> as most vital cancer leading to patient' s death. Radical resection for cure is performed commonly, but even after radical resection was performed, recur is frequent. Thereby, the risk factor and prognostic factor should be sought, and it is what is written in this journal.

## **Methods**

From March 1998 to January 2005, 353 consecutive patients underwent resection of HCC at the Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea. 134 patients who developed intrahepatic and 38 patients with extrahepatic recurrence during follow up were enrolled and their age, sex, serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) status, pre-operative serum albumin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, indocyanine green retention at 15 minutes, grade of liver fibrosis, grade of hepatitis activity (0-II/III-IV), pre-operative treatment, presence of liver cirrhosis, perioperative transfusion, surgical free margin, the extent of resection, number of tumors, tumor size of the resected specimen, serum aFP level, macroscopic portal vein invasion, microscopically assessed presence of capsule and/or invasion of a tumor capsule, intrahepatic metastasis, microscopic portal vein invasion, microvessel invasion,

Edmondson-Steiner grade I-II/III-IV and pTNM staging (stage I-II/III-IV) were analyzed.

## **Results**

The meaningful datas of intrahepatic recurrence were HBeAg ( $p < 0.013$ ), ALT  $> 50$  IU/L ( $p < 0.025$ ), ICG R15 of more than 10% ( $p < 0.025$ ), perioperative transfusion ( $p < 0.001$ ), portal invasion ( $p < 0.002$ ) and microvessel invasion ( $p < 0.004$ ). Meaningful datas of extrahepatic recurrence were ALP (p value  $< 0.001$ ), grade of liver cirrhosis ( $p < 0.027$ ), preoperative transfusion ( $p < 0.008$ ), surgical margin ( $p < 0.003$ ), tumor size ( $p < 0.003$ ), intrahepatic metastasis ( $p < 0.001$ ), portal vein invasion ( $p < 0.002$ ), microvessel invasion ( $p < 0.001$ ) and pTNM ( $p < 0.001$ ). In multivariate analysis, for intrahepatic recurrence, perioperative transfusion, ALT of more than 50 IU/L, ICG R15 of more than 10%, portal invasion and microvessel invasion were related. In extrahepatic recurrence, ALP, intrahepatic metastasis and surgical margin of less than 5mm

were related.

## **Discussion**

Risk factors of intrahepatic recurrence were perioperative transfusion, ALT of more than 50 IU/L, ICG R 15 of more than 10%, portal invasion and microvessel invasion. Risk factor for extrahepatic recurrence were ALP greater than 120IU/L, when there was intrahepatic recurrence and resection margin were less than 5mm. Patients with this risk factors should be observed with more care during follow up.

---

Keyword : Hepatocellular carcinoma, Intrahepatic recurrence,  
Extrahepatic recurrence