

## 간세포암 수술 후 혈중 알파태아단백의 실제반감기의 임상적 유용성

<sup>1</sup>포천중문의과대학 외과학교실, 연세대학교 의과대학 외과학교실

정 철 운<sup>1</sup> · 최 진 섭 · 김 병 로

### Clinical Significance of the Actual Half-life of Serum Alpha-fetoprotein in Primary Hepatocellular Carcinoma

Chul-Woon Chung, M.D.<sup>1</sup>, Jin Sub Choi, M.D. and Byong Ro Kim, M.D.

**Purpose:** We observed the actual half life of the alpha-fetoprotein (AFP) had clinical meaning in that it reflected the long term prognosis more individually at a certain level of preoperative alpha-fetoprotein.

**Methods:** From preoperative and postoperative measurements of alpha-fetoprotein in 96 hepatocellular carcinomas the actual half lives were calculated with the formula:  $AHL\ T_{1/2}(\text{days}) = -0.3 \times (T/\log(C1/C0))$ , where T was the time interval between C1 and C0, in which C1 meant the level of AFP at postoperative 7 day, C0 the original AFP level. We investigated overall survival and disease free survival rate between delayed AHL group and non-delayed AHL group under various definitions of delay.

**Results:** The average actual half life of all cases was  $5.1 \pm 13.6$  days. One, three and five year overall survival rates of the group with actual half life less than 4 days were 82.1%, 66.7%, 61.1% respectively, whereas those of the group with actual half life more than 4 days showed 83.0%, 36.5%, 18.2% respectively. The significance of different survival rates was much higher, when only the patients with preoperative alpha-fetoprotein above 100 ng/ml were taken into account (n=53, P=0.0019). The disease free five year survival rates were also significantly different.

**Conclusion:** We can predict the elevated postoperative survival rate in the patients with actual half life of alpha-fetoprotein less than 4 days. And this has also relevant clinical meaning in the prognostication of disease free survival, if the preoperative alpha-fetoprotein of patients has elevated up to over 100 ng/ml. The measurement of actual half life of postoperative hepatocellular carcinoma patients

can be a clinical useful parameter for the prognosis of long term survival. (J Korean Surg Soc 2001;60:644-648)

**Key Words:** Alpha-fetoprotein, Actual half-life, Hepatocellular carcinoma, Prognosis

**중심 단어:** 알파태아단백, 실제 반감기, 간세포암, 예후 인자

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Pochon CHA University, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

알파태아단백(alpha-fetoprotein: AFP)의 혈청 수치는 간세포암의 진단과 치료 후 재발발견을 위한 추적관찰을 위한 유용한 도구로 임상에서 널리 활용되고 있다. 알파태아단백이 간세포암 수술 후의 예후인자가 될 수 있는지는 아직 논의가 있지만, 적어도 간세포암에서는 민감도와 특이성에 있어서 이보다 더 낮은 종양추적자가 아직 없다고 할 것이다. 근래에는 방사선면역분석(radioimmunoassay) 기술의 발달로 알파태아단백의 측정에서 그 민감도가 상당히 향상되었다. 그러나 간염, 간경화 혹은 염증성 장염과 같은 양성 질환에 있어서도 알파태아단백의 혈청치가 상승되어 있는 것이 발견되는 것을 보면 이 정도의 예후적 가치에 부정적인 측면을 시사하기도 한다. 이에 소아과 영역에서는 이미 알파태아단백의 실제반감기(actual half-life: AHL)라는 개념을 임상적으로 활용하여, 생식세포의 종양치료에 있어 화학요법의 반응을 초기에 판단하고 나아가 치료 후 생존율의 예후적으로 삼고 있다. 본고에서는 이러한 시도를 간세포암의 외과적치료에 대한 추적관찰의 적도에 응용하여 알파태아단백의 수술 후 혈청치의 변화가 과연 임상적으로 활용될 수 있는지 검토해 보았다.

### 방 법

1992년 1월부터 1996년 12월까지 총 245명의 간세포암

책임저자 : 정철운, 경기도 성남시 분당구 야탑동 351번지  
☎ 463-828, 포천중문의과대학교 분당차병원 일반외과  
Tel: 031-780-5250, Fax: 031-780-5259  
Mobile: 011-542-6978, E-mail: cap@surgeons.co.kr  
접수일 : 2001년 1월 19일, 게재승인일 : 2001년 5월 6일

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	No. (%)
Sex	
Male	80 (83.3)
Female	16 (16.7)
Age (years), median and range	51 (25~82)
Follow-up (month), mean and range	23 (1~60)
Cirrhosis	57 (59.4)
HbsAg positive	72 (75)
Resection	
Curative	85 (88.5)
Non-curative	11 (11.5)

이 본 교실에서 수술되었는데, 이들 중 생존율, 재발률 및 수술 전후의 혈청 알파태아단백치가 완전히 기록되어 후향적으로 추적가능한 96예를 대상으로 하였다. 이들에게서 HBsAg의 양성률은 75% (72/96)이었으며, 간경화는 57예(59.4%)에서 발견되었다. 전체 96예에서 85예가 근치적 절제(curative resection)된 경우이며, 나머지 11예는 비근치적 절제(non-curative)로 간주하였다. Table 1에서 환자의 임상적 특징을 요약하였다.

대상환자의 최소추적기간은 1개월이며, 평균 및 중간추적기간은 각각  $23 \pm 17$ 개월과 20개월이었으며, 추적관찰에서 탈락된 예는 없었다. 수술 전의 알파태아단백 측정은 술전 4일째 시행되었고, 수술 후 측정은 술후 7일째 되는 날 측정되었다. 혈청 알파태아단백의 실제반감기는 다음과 같은 Kohn의 실제반감기 계산공식에 따라 산출하였는데, 즉  $T_{1/2} = -0.3 \times (\Delta T / \log C_1/C_0)$ 에서  $\Delta T$ 는  $C_1$ 과  $C_0$  사이의 기간을 의미하며,  $C_1$ 은 수술 후 7일째의 알파태아단백치를,  $C_0$ 은 수술 전의 혈청치를 의미한다.(1)

생존율의 통계적분석은 Kaplan-Meier의 방식에 의거하였으며 생존율간의 차이는 Log-Rank test에 따라 분석하였고 반감기의 비교는 Student's t-test를 이용하였다. 위험인자의 분석은 Cox의 비례적위험회귀모델에 따라 분석되었고, P값은 0.05 이하를 유의한 것으로 보았다.

## 결 과

96예의 평균 실제반감기는  $5.1 \pm 13.6$ 일이었다. 실제반감기가 지연된 그룹과 그렇지 않은 그룹을 구분하기 위하여 반감기를 각각 3일, 4일, 6일 그리고 10일을 기준으로 그보다 긴 그룹을 지연군(delayed group), 그렇지 않은 그룹을 비지연군(non-delayed group)으로 하여 각각 생존율을 비교하였는데, 실제반감기가 4일 이상되는 지연군과 그 미만의 비지연군이 가장 유의한 생존율의 차이를 나타내

Table 2. Determination of criteria for the delay of AHL

Delay criteria	Log rank value (P=0.01)
$\geq 3$ days	0.166
$\geq 4$ days	0.010*
$\geq 7$ days	0.546
$\geq 10$ days	0.775

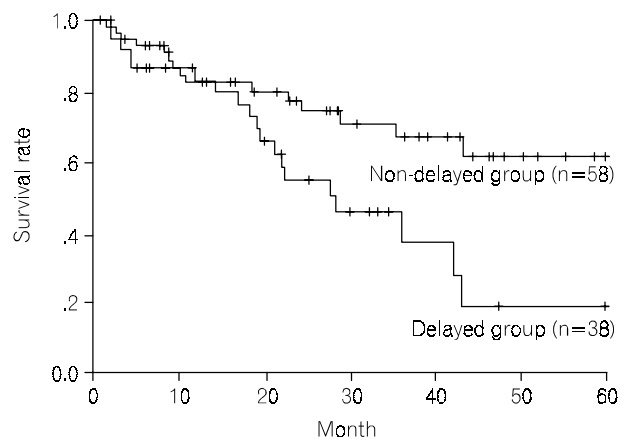


Fig. 1. Survival of the 96 patients with HCC in relation to half-life of alpha-fetoprotein (P=0.0123).

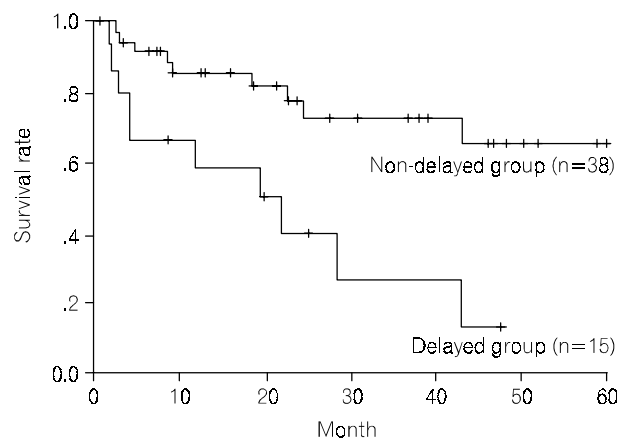


Fig. 2. Overall survival rates of 53 patients with preoperative alpha-fetoprotein &gt; 100 ng/ml (P=0.0019).

었다(Table 2). 실제반감기 4일을 기준으로 한 비지연군의 1년, 3년 및 5년 생존율은 각각 82.1%, 66.7%, 61.1%이었으며, 지연군의 생존율은 이보다 유의하게 낮아 각각 83.0%, 36.5%, 18.2%를 보였다(Fig. 1, P=0.0123). 96예 중 수술 전 알파태아단백이 100 ng/ml 이상인 경우는 53예(55.2%)이었으며, 두 군간의 생존율의 비교는 수술 전 알파태아단백이 100 ng/ml 이상인 경우만을 대상으로 했을

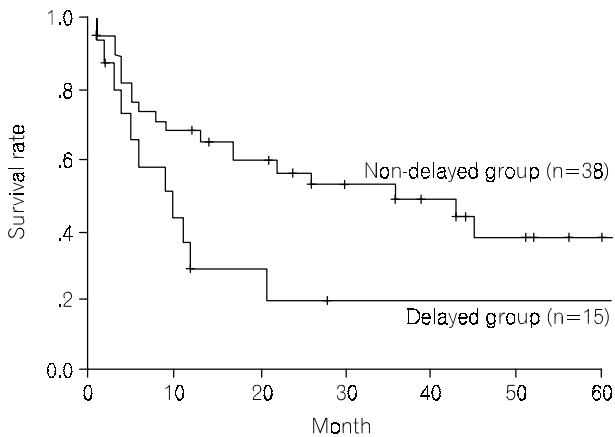


Fig. 3. Disease free survival rates of 53 patients with HCC according to the half-life of alpha-fetoprotein (P=0.0346).

때 더욱 유의도가 커짐을 알 수 있었다(Fig. 2, P=0.0019). 같은 기준의 두 군간의 무병생존율 또한 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 3, P=0.0346).

수술 전 혈청 알파태아단백치가 100 ng/ml 이상이 되는 53예 중에서 근치적 절제된 45예의 평균 실제반감기는 2.4일이었고, 비근치적 절제된 8예의 평균 실제반감기는 5.7일이었다. 치료의 근치성에 따른 실제반감기의 비교는 통계적으로는 의미가 없는 것으로 나타났지만(P=0.067) 완전한 절제가 혈청 알파태아단백치의 하락을 가속화하는 것을 시사하였다. 간세포암의 병리적 특성 중 간경화의 존재여부, 종양의 크기, 수술 전의 혈청 알파태아단백 등과 실제반감기를 비교해 보았을 때, 예후인자로서의 유의성이 알파태아단백의 실제반감기가 월등히 높으며 또한 종양의 문맥침윤의 위험도와 거의 같은 것으로 나타났다(Table 3).

고 찰

알파태아단백은 초기의 배형성(embryogenesis) 과정에서 난황낭(yolk sac)에서 생성되는 것이기 때문에 신생아에서는 일반적으로 그 혈청농도가 높게 나타나 40,000~50,000 ng/ml까지 상승하기도 하나 생후 6개월 안에 대개는 어른의 수치 정도까지 정상화된다. 알파태아단백의 평균적인 반감기는 4일 정도로 알려져 있다.(2) 소아과의 영역에서는 이미 악성생식세포종양(malignant germ cell tumor)의 치료성과를 판정함에 있어 알파태아단백의 변화가 임상적인 의미가 있는 것으로 논의되고 있다. Kohn(3)은 고환기형종(testicular teratoma)에서 알파태아단백의 혈청내 청소율(clearance)이 예후적 의미를 지닌다고 보았는데, 이후 원발성 혹은 전이성 생식세포암에 대해 항암요법을 시행함에 있어서 몇몇의 연구자들은 일련의 알파태아단백을 측정해본 결과 그 수치의 실제반감기가 길어지는 경우는

Table 3. Comparison of relative risk factors influencing survival of patients with HCC

Variables	No.	Risk ratio	Significance (p=0.05)
Sex		0.990	0.9859
Male	70		
Female	15		
Cirrhosis		1.034	0.9485
Present	30		
Absent	55		
Preoperative AFP		1.524	0.3719
< 1000 ng/ml	61		
> 1000 ng/ml	24		
Tumor size		0.683	0.1370
< 2 cm	12		
2~5 cm	44		
> 5 cm	28		
Portal vein invasion		2.832	0.0053*
Present	17		
Absent	67		
Actual half life		2.582	0.0274*
< 4 days	51		
> 4 days	34		

예후가 더 불량해지는 것을 발견하게 되었다.(4-6) 물론 이러한 관찰결과에 반대되는 의견도 있지만,(7,8) 종양추적자를 생산하는 종양 자체가 파괴되거나 절제되면, 그에 상응하는 만큼 혹은 적어도 그 이하라도 종양추적자의 혈청농도는 떨어질 것이라고 생각된다.

알파태아단백은 특히 간세포암의 중요한 종양추적자로서 근래에 들어 면역분석의 발달과 간편한 검사장비의 보급으로 간세포암의 스크리닝검사법으로 자리잡게 되었다. 미국의 통계에 의하면 직경 5 cm 이상의 간세포암 환자들에서 약 3/4에서 혈청 알파태아단백이 100 ng/ml 이상으로 상승되어 있다.(9) 간세포암의 수술 후 추적관찰에 있어서도 알파태아단백의 예후적 가치는 여러 관점에서 검증되었다. Ikeda등(10)은 수술 전의 알파태아단백이 1,000 ng/ml 이상 상승되어 있을 때는 유의한 조기재발을 보인다고 하였으며, Shirabe등(11)은 수술 후 추적관찰에 있어서 혈청 알파태아단백의 측정을 재발발견을 위한 중요한 도구로 규정하고 있다. 그러나 알파태아단백은 간의 실질에서 생성되기도 하지만 내배엽에서 기원한 위장관의 조직에서도 생성될 수 있기 때문에 급만성 간염, 염증성대장질환, 유전성 티로신혈증(hereditary tyrosinemia) 등의 질환에서도 상승되어 있을 수도 있다. 따라서 간세포암 수술 후의 예후인자로서의 알파태아단백은 혈중농도의 비정상적

인 과다보다는 동적인 증감에 그 의미가 있으며, 이러한 변화의 속도를 계량화한 반감기의 개념을 도입할 필요가 있다는 것이다.

본고의 결과에 의하면 실제반감기의 비지연군이 지연군에 비해 통계적으로 유의한 생존율 향상을 보이고 있고, 이러한 차이는 수술 전 알파태아단백의 혈중농도가 100 ng/ml 이상인 예에서 더욱 현저하게 나타나고 있다. 이는 수술 전 알파태아단백이 높을수록 절제를 통한 세포 감소효과(cytoreductive effect)가 실제반감기에 더 잘 반영되기 때문이며, 예후인자로서 실제반감기의 유용성이 더 강하게 나타난다고 할 수 있다. 반감기가 빠르다는 것은 수술 전과 비교하여 상대적으로 근치도가 높다는 것을 간접적으로 시사한다고 볼 수 있는데, 본 조사에서도 근치적 절제군과 비근치적 절제군의 평균 실제반감기가 각각 2.4일과 5.7일로 현저한 차이가 있으나 모집단의 수가 작아 통계적유의성을 내지는 못했다.

간세포암의 치료에 있어 생존율에 영향을 주는 인자로는 일반적으로 간문맥침윤여부, 종양의 크기, 간내전이, 간경화의 합병여부, 알파태아단백의 이상상승 등이 논의되고 있으나 연구자에 따라 서로 다른 분석결과들이 보고되고 있는 실정이다. 알파태아단백의 혈청농도가 독립적인 예후인자로 작용한다는 보고도 있으나,<sup>(12)</sup> 대개는 단변량분석이나 다변량분석에서 통계적 의미가 없다고 보고되는 경우가 많다.<sup>(13,14)</sup> 본 연구에서도 수술 전의 알파태아단백은 예후인자로서의 유의성이 없었으나, 이에 반해 알파태아단백의 실제반감기는 유의하게 나타났다. 이것은 수술적 치료의 근치성이 알파태아단백의 동적인 변화에 반영되고 있는 것으로 해석되며, 이를 증명하기 위해서는 보다 많은 모집단을 대상으로 추적 관찰할 필요가 있겠다.

## 결 론

알파태아단백의 측정은 오늘날 간세포암의 스크리닝과 수술 후 조기재발발견을 위한 도구로 널리 보급되어 있다. 우리는 간세포암 수술을 전후한 알파태아단백의 변화가 생존율에 영향을 주는지 관찰한 결과 실제반감기가 짧은 군이 그렇지 않은 군보다 예후가 좋은 것으로 확인되었다. 이것은 특히 수술 전 알파태아단백치가 높은 군에서 더욱 현저히 드러나는데, 이러한 예에서는 수술의 상대적 근치성이 실제반감기를 통해서 어느 정도 계측화되고 있는 것으로 생각된다. 따라서 간세포암 수술 후 알파태아단백의 실제반감기는 수술 후의 예후판정을 위한 유용한 도구라고 생각되어지며, 앞으로 더 많은 임상자료의 관찰이 요망된다.

## REFERENCES

- 1) Kohn J. The value of apparent half-life assay of alpha-1 fetoprotein in the management of testicular teratoma. In: Lehmann FG, editor. Carcinoembryonic Proteins. Amsterdam: The Netherlands Elsevier; 1979. p.383-6.
- 2) Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alfa fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* 1981;15:50-2.
- 3) Kohn J. The dynamics of serum alfa-fetoprotein in the course of testicular teratoma. *Scand J Immunol* 1978;8:103-7.
- 4) Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Nisselbaum J, Bajorin D, et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994;73:2520-26.
- 5) Gerl A, Lamerz R, Mann K, Clemm C, Wilmanns W. Is serum tumor marker half-life a guide to prognosis in metastatic nonseminomatous germ tumors? *Anticancer Res* 1997;17:3047-49.
- 6) Han SJ, Yoo SY, Choi SH, Hwang EH. Actual half -life of alpha-fetoprotein as a prognostic tool in pediatric malignant tumors. *Pediatr Surg Int* 1997;599-602.
- 7) de Wit R, Sylvester R, Tsitsa C, de Mulder PHM, Sleyfer DT, ten Bokkel Huinink WW, et al. Tumor marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half-life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Brit J Cancer* 1997;75:432-35.
- 8) Stevens MJ, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A. Prognostic significance of early serum tumor marker half-life in metastatic testicular teratoma. *J Clinical Oncol* 1995;13:87-92.
- 9) Wu AH, Sell S. Markers for hepatocellular carcinoma. *Immunol Ser* 1990;53:403-22.
- 10) Ikeda Y, Kajiyama K, Adachi E, Yamagata M, Shimada M, Tanaga K. Early recurrence after surgery of hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 1995;42:469-72.
- 11) Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Shimada M, Fujiwara Y, Sugimachi K. Significance of alpha-fetoprotein levels for detection of early recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Surg Oncol* 1997;64:143-46.
- 12) Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, Saito R, Nanakawa S, Hatanaka Y, et al. Prognostic factors in the treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization and arterial infusion. *Cancer* 1991;67:385-91.
- 13) Barbara L, Benzi G, Galani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular

carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-37.

14) Arii A, 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.

---