



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

4 cm 이하의 단일결절  
간세포암종에서 고주파열치료와  
경동맥화학색전술의 효과 비교

아주대학교대학원

의학과/의학전공

양민재

4 cm 이하의 단일결절  
간세포암종에서 고주파열치료와  
경동맥화학색전술의 효과 비교

지도교수 조성원

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2010년 2월

아주대학교대학원

의학과/의학전공

양민재

양민재의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 조성원 인

심사위원 김재근 인

심사위원 정재연 인

아주대학교대학원

2009년 12월 21일

## 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종에서 고주파열치료와 경동맥화학색전술의 효과 비교

**목적:** 간세포암종에서 경동맥화학색전술과 고주파열치료의 효과를 비교한 연구는 드물다. 저자들은 단일결절 간세포암종을 진단 받고, 고주파열치료 혹은 경동맥화학색전술을 시행 받았던 환자들의 재발 및 생존율 차이를 비교하고, 이에 관여하는 예후 인자들을 분석하고자 하였다.

**방법:** 2002년 1월부터 2009년 2월까지 본원에서, 간외 전이와 혈관 침범이 없는, 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종을 진단 받고, 일차 치료로 고주파열치료 혹은, 경동맥화학색전술을 시행 받았던 환자군 중에서, 시술 후 전산화단층촬영상 완전 괴사 나 완전 리피오돌 흡착 반응을 보이고 1년 이상 추적 관찰이 확인 된 43명의 고주파열치료 환자와 50명의 경동맥화학색전술 환자를 선별하였다.

**결과:** 1년, 2년, 3년 누적재발률은 고주파열치료군에서 33.9%, 44.3%, 55.4% 였고, 경동맥화학색전술군에서 42%, 68.3%, 71.7%로 고주파열치료 군에서 낮았으나, 통계적인 유의성은 없었다(log-rank  $p=0.130$ ). 1년, 2년, 3년 누적생존율은 고주파열치료군에서 97.7%, 77.4%, 63.1%, 경동맥화학색전술 군에서 95.9%, 76.1%, 60.2%로 두 군 간에 유사하였고, 통계적으로도 유의한 차이가 없었다(log-rank  $p=0.495$ ). 다변량 분석상 남성과, B형간염 양성 군, 높은 알부민 수치를 보이는 군에서 통계적으로 유의한 생존율 향상을 보였다.

**결론:** 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종 환자에서 경동맥화학색전술 또는 고주파열치료를 시행한 후, 완전반응을 보인 환자들을 대상으로 3년간 추적관찰 한 결과, 두 치료군간에 재발률 및 생존율에 차이가 없었다. 향후, 장기 예후의 차이를 알기 위한 연구가 필요하다

---

핵심어 : 간세포암종, 고주파열치료, 경동맥화학색전술



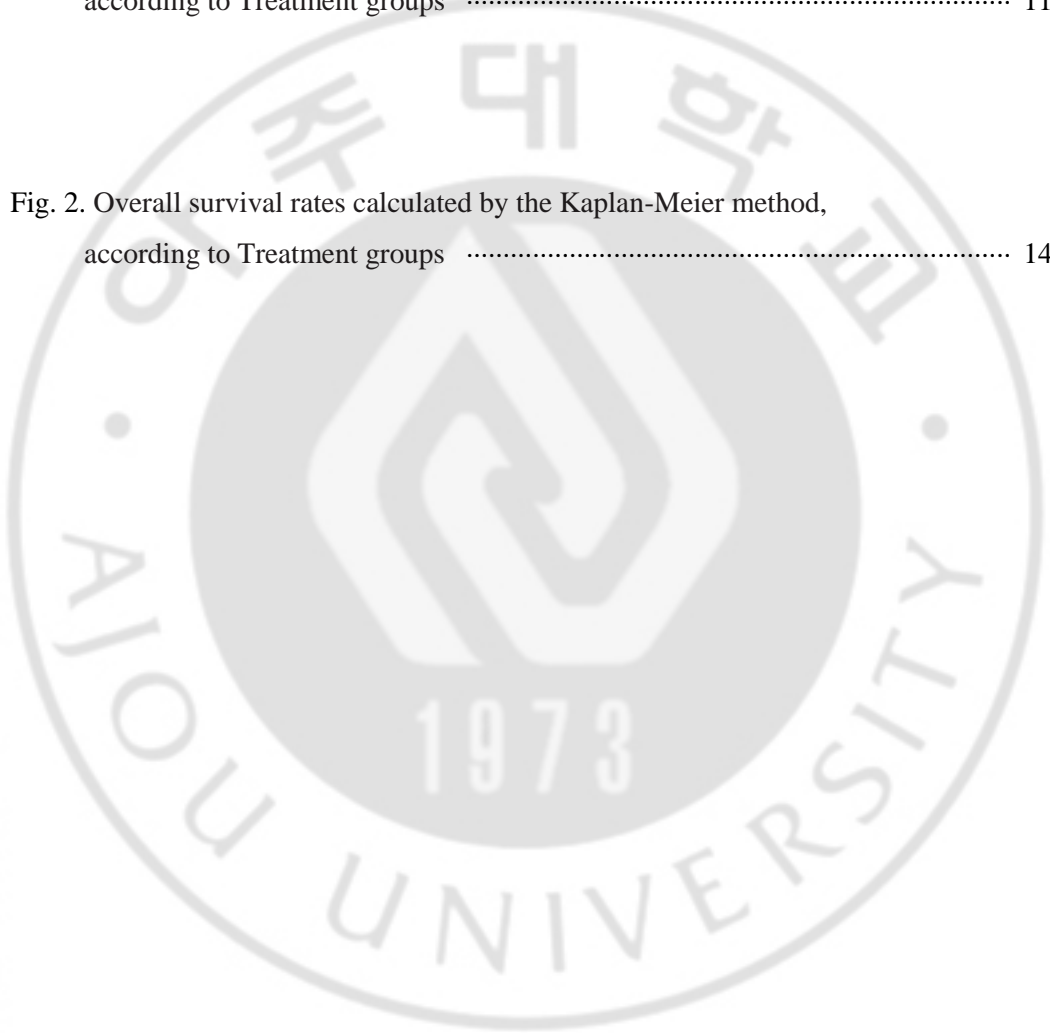
# 차 례

국문요약 .....	i
차례 .....	iii
그림 차례 .....	iv
표 차례 .....	v
I. 서론 .....	1
II. 연구 대상 및 방법 .....	3
A. 대상 .....	3
B. 방법 .....	3
C. 치료 반응 및 추적 관찰 .....	4
D. 통계 분석 .....	5
III. 결과 .....	6
A. 대상군의 임상적 특성 .....	6
B. 재발 양상과 시간에 따른 누적재발률 및 누적무병생존율 비교 .....	9
C. 누적생존율의 비교 .....	13
D. 재발 및 생존에 관여하는 예후인자 분석 .....	15
IV. 고찰 .....	18
V. 결론 .....	24
참고문헌 .....	25
ABSTRACT .....	32

## 그림 차례

Fig. 1. Time to recurrence rates calculated by the Kaplan-Meier method,  
according to Treatment groups ..... 11

Fig. 2. Overall survival rates calculated by the Kaplan-Meier method,  
according to Treatment groups ..... 14





## 표 차례

Table 1. Baseline characteristics .....	7
---	---

Table 2. Analysis of recurrence pattern and time to recurrence .....	10
--	----

Table 3. Comparison of time to recurrence rate, and overall survival rate after radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization .....	12
--	----

Table 4. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors affecting tumor recurrence rate by using Cox proportional hazards model .....	16
--	----

Table 5. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors affecting overall survival by using Cox proportional hazards model .....	17
---	----

## I. 서론

간세포암종은 전세계적으로 남성에서는 5번째, 여성에서는 8번째로 많은 발생 빈도를 보이고 (Kew, 2002), 우리 나라에서도 위암, 폐암에 이어 등록 순위 3위인 암이다 (Park, 2005). 진단 방법의 발전과 치료 기법의 다양화에도 불구하고, 간세포암종의 5년 생존율은 우리나라에서 9.6%로 낮게 보고 되고 있고 (Annual Report of the Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare Republic of Korea, 2003), 외국의 경우에도 0~20%에 불과하다 (Chevret 등, 1999; Llovet 등, 1999; Villa 등, 2000). 진단 당시, 암의 국소적 진행이나, 다발성 병변, 간 기능의 저하 및 간 공여자의 부족, 동반 질환으로 인한 전신 마취의 위험도로 인해, 완치 목적의 수술적 절제나 간 이식을 받을 수 있는 환자군은 20~30%에 불과하고 (Okuda 등, 1985; Bruix와 Llovet, 2002), 수술적 절제를 시행하더라도 5년내 70% 이상에서 재발될 만큼 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다 (Okuda 등, 1994; Poon 등, 1999). 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 종양조건이 수술에 합당하더라도 환자가 수술을 거부하거나 전신 마취의 위험성이 커서 수술을 시행하기 어려운 경우에, 종양의 특성 및 환자의 선택, 의료 환경에 따라 동일한 적응증에 대한 두가지 비수술적 치료방법이 부분적으로 상존해 왔다. 고주파 열치료가 가능하지만 환자가 거부하는 경우, 초음파상의 불분명성으로 인해 종양으로의 접근이 어려운 경우, 주요 혈관과의 인접성으로 고주파열치료의 위험도가 큰 경우, 전산화단층촬영 및 자기공명영상 촬영상 간세포암종이 불확실하여 진단목적으로 혈관촬영을 시행하면서 경동맥 화학색전술을 시행한 경우에 고주파 열치료의 적응증에 합당하더라도 경동맥 화학색전술이 일부 시행되고 있다.

따라서 다른 범주의 환자를 대상으로하는 일반적인 경우와 다르게 작은

크기의 단일결절이라는 비슷한 종양조건을 가진 환자군에서 고주파열치료와 경동맥화학색전술이 각각 시행되고 있는 임상적 상황이 있기 때문에, 근치적 치료와 고식적 치료라는 근본적인 차이에도 불구하고 예후에 대한 직접 비교분석이 필요하다. 고주파열치료의 적응증이 되는 환자에서 경동맥화학색전술을 시행하는 경우 더 불량한 예후가 기대되는 것이 일반적인 사실이나, 단일결절 혹은 소간세포암종에서 경동맥화학색전술을 시행한 경우 상대적으로 양호한 예후를 보이는 연구결과가 많이 있고, 현재까지 같은 조건에서 경동맥화학색전술과 고주파열치료의 임상 결과를 비교한 무작위 대조 연구가 없으며, 두 군간의 예후에 대한 후향적 비교 연구 (Liem 등, 2005; Chok 등, 2006)만이 국외에서 드물게 보고 되었다는 점에서 본 연구의 의의가 있다.

본 연구의 목표는, 첫번째로 4 cm 이하의 단일결절 간세포암종을 진단받고, 고주파열치료 또는 경동맥화학색전술을 시행 받았던 두 군간의 재발 및 생존율 차이를 후향적으로 비교하고자 하였고, 치료후 재발 여부를 명확히 평가하고, 불완전한 술기에 따른 재발 및 생존의 변화를 배제하기 위해 방사선학적 완전반응을 보인 군을 대상으로 하였다. 두번째로 4 cm 이하 단일결절 간세포암종에 대해, 비수술적 치료를 시행받은 환자군에서 재발과 생존에 관여하는 예후 인자들을 분석하고자 하였다.

## II. 연구 대상과 방법

### A. 대상

2002년 1월부터 2009년 2월까지 본원에서 간세포암종을 진단받고, 일차치료로 고주파열치료 혹은, 경동맥화학색전술을 시행 받았던 환자군 각 217명과 1118명 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 생존 분석에 대한 선택오류를 최소화 하기 위해 연구에 포함하였다.

간세포암종의 진단은 조직학적으로 확진되었거나, 혈중 알파태아단백 검사와 영상학적 검사들을 종합하여 대한간세포암종연구회-국립암센터 가이드라인<sup>13</sup>에 합당한 경우로 한정하였다. 간에 대한 수술적 치료를 계획한 상태에서 수술전에 고주파열치료나 경동맥화학색전술을 시행한 환자는 제외하였고, 타병원에서 비수술적 시술을 받았던 환자의 경우 시술후 완전반응 여부를 확인하기 어렵고, 동일한 기준양식 (protocol)으로 시술되지 않았기 때문에 배제하였다. 타 장기 원발성 종양의 병발이 생존율에 미치는 영향을 고려하여, 추적 관찰 중 타장기의 원발성 종양이 발견된 환자군도 배제하였다.

고주파열치료의 경우, 시술 직후 복부전산화단층촬영을 시행하여 완전 괴사가 확인된군과, 불완전 괴사의 경우 재시술을 통해 완전 괴사에 이른 환자군만을 대상으로 하였고, 경동맥화학색전술의 경우, 시술 3주 뒤 복부전산화단층촬영을 통해 완전한 리피오돌 흡착이 확인된군만을 대상으로 하였다.

### B. 방법

고주파열치료는 초음파 (Simens, Munish, Germany) 유도하 경피적 시술로 진행하였고, 내부 냉각형 전극 (Cool-tip RF system; Valleylab, Boulder, CO, USA)을

사용하였으며, 한 명의 경험 있는 영상의학과 전문의에 의해 시술되었다. 경동맥화학색전술은 Seldinger technique으로 동맥에 접근하여 복강동맥, 간동맥, 상장간막동맥조영술 및 지연성 간문맥조영술을 시행하였고, Doxorubicin (ADM<sup>®</sup>, Dong-A Pharm. Co. Ltd., Seoul, Korea) 50 mg과 리피오돌 (Lipiodol Ultrafluide<sup>®</sup>, Laboratoire Andr Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France) 10 mL을 혼합한 유탁액을 중앙혈관에 주입하였고, 색전 물질로 젤라틴 스폰지 입자 (Cutanplast<sup>®</sup>, Mascia Brunelli Spa, Viale Monza, Italy)를 사용하였으며, 두 명의 경험있는 영상의학과 전문의에 의해 시술 되었다.

### C. 치료 반응 및 추적 관찰

고주파열치료 시행 직후, 역동적 복부전산화단층촬영을 시행하여, 동맥기와 문맥기 영상에서 관찰되는 저음영의 치료 부위가 기존의 중앙 외연에서 0.5-1 cm 정도의 경계를 확보하고, 치료 부위 내에 조영 증강이 없는 경우를 완전 괴사로 정의하였고, 치료 부위 주변으로 동맥기에 조영이 증강되고 문맥 및 정맥기에 조영 소실되는 병변이 있을 경우 불완전 괴사로 정의하였다. 3개월 마다 추적 전산화단층촬영을 시행하였고, 1년 동안 재발이 없는 경우 6개월 마다 전산화단층촬영을 시행하였다. 재발은 동맥기에 조영 증강 되고 문맥 및 정맥기에 조영이 소실되는 병변이 발생한 경우로 정의하였다. 경동맥화학색전술을 시행한 경우, 시술 3주 후에 역동적 복부전산화단층촬영을 시행하여 동맥기에 조영 증강 되는 병변이 없고, 영상의학적으로 치밀한 리피오돌 섭취 (Complete radiologic response)를 보였던 환자만을 연구 대상으로 등록하였고, 3개월마다 전산화단층촬영을 시행하여, 1년 동안 재발이 없는 경우 6개월 마다 시행하였다. 경동맥화학색전술 후, 치료반응은 World Health Organization 기준 및 최근에 발표된 용어 기준 (Brown 등, 2009)에 따라 방사선학적 완전반응, 부분반응, 안정상태, 진행상태로 분류하였고, 방사선학적 완전 반응을 제외한 나머지 군들을 재발로 정의하였다. 두 군에서 모두, 인접부위, 하나의 새로운 병변, 다수의 새로운 병변, 간외 병변으로 재발을 분류하였다. 누적재발률 (time

to recurrence rate)은 치료시작 시점부터, 추적 관찰 중 영상의학적으로 간내외 재발이 확인된 시점까지를 기준으로 산출하였고, 무병생존율 (disease free survival)은 치료 시작시점부터, 처음 재발된 시점까지의 시간, 혹은 재발이 없이 사망한 경우 사망한 시점까지의 시간, 재발과 사망이 없는 환자는 마지막 외래 방문 시점까지를 기준으로 산출하였다.

#### D. 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. 재발 및 생존과 관련된 예후인자의 단변량, 다변량 분석은 Cox의 Proportional hazard regression analysis를 실시하였다. 통계학적 유의성은  $P < 0.05$ 을 기준으로 하였다.

### III. 결과

#### A. 대상 군의 임상적 특성

나이, 성별, 종양의 크기 및 혈중 빌리루빈과 혈소판, 알파태아단백 수치는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 혈중 알부민 수치가 고주파열치료군에서 유의하게 높았고( $P=0.022$ ), 프로트롬빈시간은 경동맥화학색전술군에서 유의하게 길었다( $P=0.016$ ). 두 군에서 모두 Child-Pugh 등급 A군이 각각 37명(86%), 36명(72%)으로 다수를 차지 했고, 기저 간질환의 원인은 B형간염이 각각 33명(76.7%), 31명(62.0%)으로 가장 많았으며, B형 간염군중 항바이러스제 투약을 받은 군은 각각 16명(48.5%), 10명(32.1%)이었고, 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 간세포암종의 병기 (Modified UICC stage)는 2기가 두 군에서 62.8%, 72.0%로 다수를 차지했고 통계적인 차이는 없었다.(Table 1)

평균 추적관찰기간은 고주파열치료군이 23.7개월, 경동맥화학색전술군이 31.7개월 이었다. 고주파열치료군 43명중에서 39명의 환자가 관찰종료기간까지 추적관찰이 되었고, 경동맥화학색전술군에서는 50명중 42명이 관찰종료기간까지 추적관찰이 되었다. 두 군에서 모두 시술과 관련된 사망은 없었고, 입원기간의 연장을 필요로 했던 합병증은 고주파열치료군에서 대증적 치료로 회복된, 경도의 혈복강 환자 4명과 흉관삽입이 필요했던 기흉 1명이 있었고, 경동맥화학 색전술 군에서는 8명의 색전술후증후군이 있었다.

**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, No.(%)			0.182
Male	33 (76.7)	32 (64.0)	
Female	10 (23.3)	18 (36.0)	
Underlying liver disease, No.(%)			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)	
Anti viral treatment (yes/no)	16/17	10/22	0.156
Child-Pugh class, No.(%)			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)	
Tumor location (segment VIII/nonVIII)	7 / 36	18 / 32	0.032
Modified UICC stage, No.(%)			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 <sup>b</sup>
Platelet, ×10 <sup>3</sup> /uL	119 (55.6)	120 (62.1)	0.905
a -fetoprotein, mean (MIM,MAX),ng / mL	133.0 (2.1,1703.0)	240.3 (1.5,2540.0)	0.736



---

Differences between baseline characteristics of two groups were analyzed by means of the Student's t-test or Mann-Whitney's U-test for quantitative variables, and the Chi-Square test for qualitative variables.

RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; INR, international normalized ratio; MIN, minimum; MAX, maximum



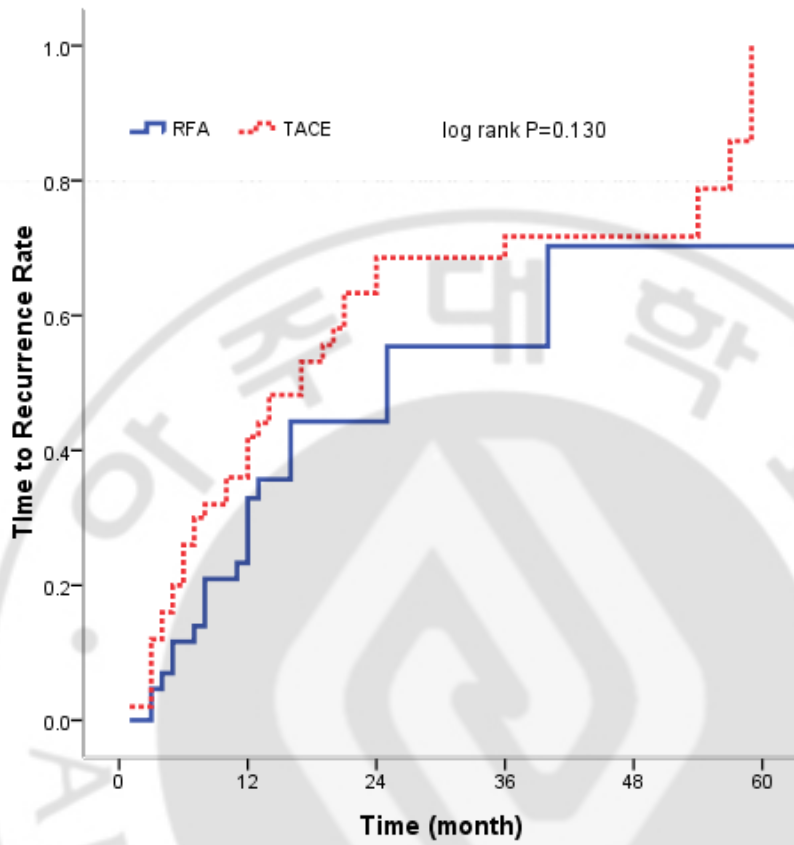
## B. 재발 양상과 시간에 따른 누적재발률 및 누적무병생존율의 비교

고주파열치료군에서는 20명(46.5%), 경동맥화학색전술군에서는 36명(72.0%)이 추적 관찰 중 재발하여, 경동맥화학색전술군에서 재발이 많았으나 평균 추적관찰기간이 고주파 열치료군이 23.7개월, 경동맥화학색전술군이 31.7개월로 차이가 있었다. 각각 70%, 58.3% 에서 1년 이내에 재발이 발생하였고, 고주파열치료를 시행 받은 환자에서는 모두 원격 전이가 없는 국소 재발이었고, 경동맥화학색전술군에서는 재발 환자 36명 중 34명(94.4%)이 국소 재발이었으며, 2명의 환자에서 국소 재발이 없는 원격 전이로 발견 되었다(Table 2). 국소 재발의 유형은 고주파열치료군에서 하나의 새로운 병변으로 재발이 총 재발환자 20명중 9명으로 45%를 차지했고, 다수의 새로운 병변으로 재발이 6명(30%), 인접부위 재발이 5명(25%)이었고, 경동맥화학색전술군에서는 인접부위 재발이 16명(44.4%)으로 가장 많았고, 하나의 새로운 병변이 10명(27.8%), 다수의 새로운 병변으로 재발이 8명(22.2%)이었다. 1년, 2년, 3년 누적재발률은 고주파 열치료군에서 32.9%, 44.3%, 55.4% 였고, 경동맥화학색전술군 에서 42%, 68.3%, 71.7%로 고주파열치료군에서 낮았으나, 통계적인 유의성은 없었다(log-rank  $P=0.130$ )(Figure 1)(Table 3). 1년, 2년, 3년 무병생존율은 고주파열치료군에서 67.4%, 48.2%, 38.6% 였고, 경동맥화학색전술군에서는 64%, 28.9%, 23.8% 였으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(log-rank  $P =0.143$ ). 고주파열치료후 재발한 20명중 9명은 고주파열치료를 다시 시행하였고, 7명은 경동맥화학색전술을 시행하였으며, 1명은 간절제술, 1명은 간이식을 시행하였고, 2명은 타병원으로 전원되었다. 경동맥화학색전술군 재발환자 36명중 29명은 경동맥화학색전술을 다시 시행하였고, 1명은 고주파열치료를 시행하였으며, 2명은 간이식을 시행하였으며, 3명은 대증적 치료를 시행했고, 1명은 재발후 추적관찰이 소실되었다.

**Table 2. Analysis of recurrence pattern and time to recurrence**

	Recurrence after RFA (n=20), No.(%)	Recurrence after TACE (n=36), No.(%)
<b>Recurrence pattern</b>		
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)
<b>Time to recurrence</b>		
Recurrence within 1 year	14 (70.0)	21 (58.3)
Recurrence between 1- 2 year	3 (15.0)	11 (30.6)
Recurrence beyond 2 year	3 (15.0)	4 (11.1)

RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization

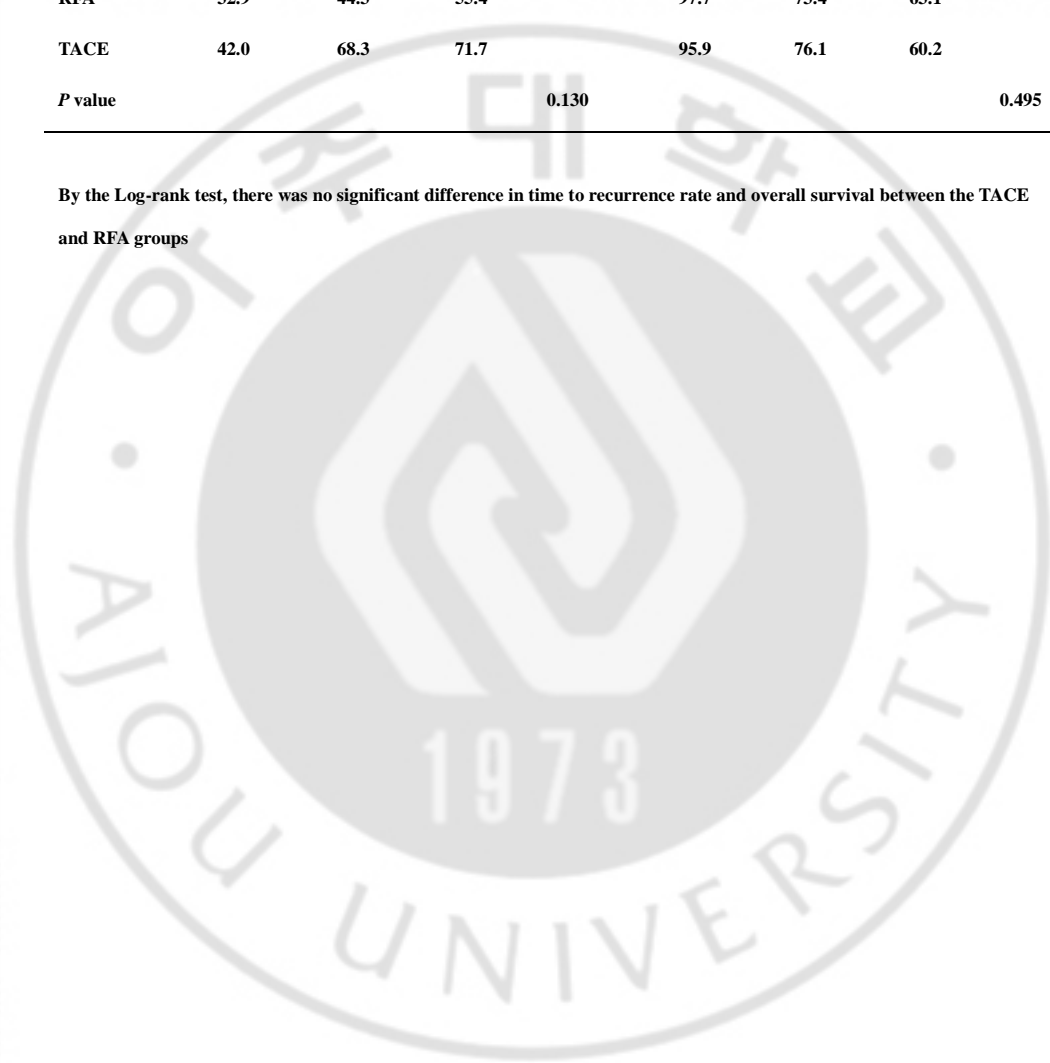


**Fig. 1.** Time to recurrence rates calculated by the Kaplan-Meier method, according to treatment groups.

**Table 3. Comparison of time to recurrence rate, and overall survival rate after radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization**

	Time to recurrence rate (%)			Overall survival rate (%)		
	1yr	2yr	3yr	1yr	2yr	3yr
RFA	32.9	44.3	55.4	97.7	73.4	63.1
TACE	42.0	68.3	71.7	95.9	76.1	60.2
<i>P</i> value	0.130			0.495		

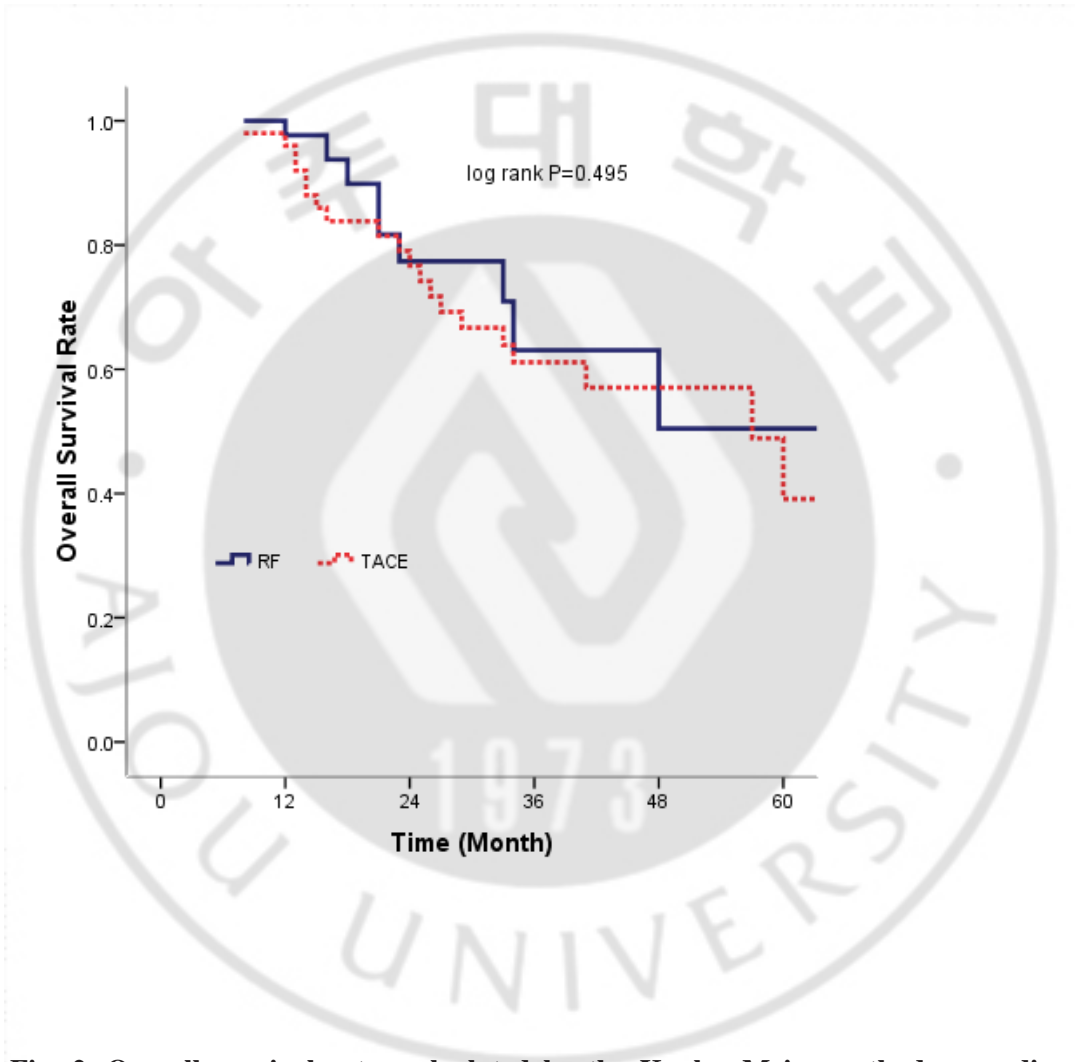
By the Log-rank test, there was no significant difference in time to recurrence rate and overall survival between the TACE and RFA groups



### C. 누적생존율의 비교

고주파열치료군은 전체 43명 중 9명(20.9%), 경동맥화학색전술군은 전체 50명 중 20명(40%)이 사망하였으나, 두 군간 평균 추적 관찰 기간이 고주파열치료군 23.7개월, 경동맥화학색전술군 31.7개월로 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(log-rank  $P=0.495$ )(Figure 2)(Table3).





**Fig. 2.** Overall survival rates calculated by the Kaplan-Meier method, according to treatment groups.

#### D. 재발 및 생존에 관여하는 예후인자 분석

Cox의 Proportional hazard regression analysis를 이용하여 재발관련 인자에 대한 단변량 분석을 시행하였을 때, 통계적으로 의미가 있는 재발관련 인자는 종양 장경이 3 cm 이상인 경우( $P = 0.001$ ), 혈중 알파 태아 단백 수치가 200 ng/mL 이상인 경우( $P = 0.042$ ), 혈중 알부민 수치가 2.8 g/dL 이하인 경우( $P = 0.032$ )였으며, 단변량 분석에서 통계적으로 유의했던 인자들로 다변량 분석을 시행했을 때, 종양 장경이 3 cm 이상인 경우(hazard ratio=3.632,  $P = 0.000$ )와 혈중 알부민 수치가 2.8 g/dL 이하인 경우(hazard ratio=2.505,  $P = 0.014$ )가 통계적으로 유의한 결과를 보였다(Table 4).

생존과 관련된 인자에 대한 단변량 분석 결과, Child 등급 B이상군이 A군에 비해 통계적으로 유의하게 사망위험도가 높았다( $P = 0.029$ ). B형간염군과 남성, 혈소판 수치가 10만 이상인 군이 사망위험도가 유의하게 낮았고( $P = 0.022, 0.030, 0.014$ ), 다변량 분석을 시행하였을 때, 남성(hazard ratio=0.365,  $P = 0.008$ )과 B형간염군(hazard ratio=0.422,  $P = 0.027$ )의 위험도가 통계적으로 유의하게 낮았고, 혈중 알부민 수치가 3.5 g/dL 이하인 군이 3.5 g/dL 이상인 군에 비해 사망위험도가 의미있게 높았다(hazard ratio=2.947,  $P = 0.005$ )(Table 5).



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

Valuables	number	3-year Recurrence	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			hazard ratio (95% CI)	P	harard ratio (95% CI)	P value <sup>a</sup>
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 class (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 <sup>3</sup> /uL (≤10/>10)	14/79	68.6/63.1	1.376 (0.810-2.339)	0.238		

<sup>a</sup> P value was obtained by Cox proportional hazards model. 3 year recurrence rate was analyzed by means of Kaplan-Meier method.

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

Valuables (reference)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	hazard ratio (95% CI)	<i>P</i> value*	hazard ratio (95% CI)	<i>P</i> 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		
<b>Tumor size, cm</b>				
(>2.0/≤2.0)	1.567 (0.727-3.378)	0.520		
(>3.0/≤3.0)	0.841 (0.254-2.788)	0.778		
<b>Tumor location</b>				
(VIII / non VIII)	1.682 (0.801-3.531)	0.170		
Child Pugh class (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		
<b>a -fetoprotein,ng/mL</b>				
(>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 <sup>3</sup> /uL (≤10/>10)	2.605 (1.210-5.605)	0.014	1.741 (0.747-4.057)	0.199

\* *P* value was obtained by Cox proportional hazards model

## IV. 고찰

고주파열치료는 간절제가 어려운 소간세포암종에서 완치 목적으로 시행되고 있으며, 기존에 널리 사용되어 온 알코올 주입술보다 생존율에 대한 우수성이 증명되었다 (Shiina 등, 2005; Lin 등, 2005; Cho 등, 2009; Orlando 등, 2009). 고주파열치료의 적응증에 대한 기준은 연구마다 차이가 있으나, 일반적으로 5 cm 이하의 단일결절이거나, 3 cm 이하, 3개 이하의 다발성 결절이면서, 간외 전이가 없는 경우에 주로 시행되고 있다 (Liem 등, 2005; Rhim 등, 2008). 일차치료로서 고주파열치료가 수술에 비해 장기 생존율이 낮지 않다는 결과를 보인 무작위 대조연구 결과들이 보고 되고 있으며 (Chen 등, 2006), 최근 국내의 연구도 유사한 결과를 보인 바가 있어 (Rhim 등, 2008), 3 cm 이하 간세포암종의 경우, 수술을 대체할 수 있는 치료방법으로도 고려되고 있다 (Lau와 Lai, 2009).

경동맥화학색전술은 수술이 불가능한 간세포암종에서 고식적 치료로 널리 이용되어 온 방법으로, 무치료 대조군에 비해 유의한 생존율 향상이 증명되었다 (Lo 등, 2002; Camma 등, 2002; Llovet 등, 2002; Llovet과 Bruix, 2003). 일부 국내의 연구(Matsui 등, 1993; Lee 등, 2002)에서 수술 가능한 간세포암종 환자군에서, 경동맥 색전술이 수술적 절제와 비교하여 생존율 차이가 없음을 보고한 반면에, 일본의 한 대규모 임상 연구 (Arii 등, 2000)에서는, 소간세포암종 에서의 누적생존율이 경동맥화학색전술군보다, 수술이나 국소 에탄올 치료를 시행한 군에서 높은 것으로 보고 되었고, 고주파열치료에 대한 기존의 여러 연구 (Lencioi 등, 2005; Tateishi 등 2005; Cabassa 등, 2006; Choi 등, 2007; Hasegawa 등, 2008; Livraghi 등, 2008)에서 발표된 누적생존율에 비해, 경동맥화학색전술군의 결과 (Lo 등, 2002; Llovet 등, 2002; O'suilleabhain 등, 2003; Liem 등, 2005; Takayasu 등, 2006; Miraglia 등, 2007)가 전반적으로 불량한 예후를 보이고 있다. 경동맥화학색전술군과 무치료대조군을 대상으로 생존율 분석을 시행한 무작위 연구들 (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire, 1995; Lo 등, 2002; Llovet 등, 2002)에서 경동맥화학색전술군의 1년, 2년 3년 누적생존율은 각각

57-82%, 31-63%, 26-29% 였고, 특히 B형간염 환자가 85%를 차지한 무작위 대조연구 (Lo 등, 2002)에서는 57%, 31%, 26%의 누적생존율을 보인 반면, 여러 코호트 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. 단일 결절 (1-12 cm) 간세포암종에서 종양 크기에 따른 경동맥화학색전술의 예후를 분석한 연구 결과 (Miraglia 등, 2007)에 따르면, 전체 1년, 2년, 3년 생존율은 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. 또한 5 cm 이하이면서 고주파열치료 적응증에 합당한 간세포암종 환자군에서 경동맥화학색전술을 시행하였을 때의 예후를 분석한 홍콩의 후향적 연구 (Liem 등, 2005)에 따르면 1년, 3년, 5년 누적생존율이 80%, 43%, 23%였고, 경동맥화학색전술에 대한 일본의 대규모 임상 연구 (Takayasu 등, 2006)에서도 종양 개수에 상관없이 가장 큰 종양의 크기가 2 cm 미만인 경우, 1년, 3년, 5년 생존율이 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 환자들에 대한 직접 비교 연구는 드물다. 홍콩의 후향적 연구 (Chok 등, 2006) 에서는 5 cm 이하, 4개 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 두치료의 예후에 대한 후향적 직접 비교분석을 시행 하였다. 1년 2년 3년 누적생존율이 고주파열치료에서는 97.7%, 73.4%, 63.1%로 국내외 보고 (Lencioi 등, 2005; Tateishi 등 2005; Cabassa 등, 2006; Choi 등, 2007; Hasegawa 등, 2008; Livraghi 등, 2008)들과 유사한 결과를 보였고, 경동맥화학색전술에서는 95.9%, 76.1%, 60.2%로 일반적인 국 내외 보고들 (Lo 등, 2002; Llovet 등, 2002; O'suilleabhain 등, 2003; Liem 등, 2005; Takayasu 등, 2006; Chok 등, 2006; Miraglia 등, 2007)에 비해 우수한 결과를 보였으며, 일본의 대규모 임상 연구 (Takayasu 등, 2006)의 세부 그룹 분석 및, 경동맥화학색전술 후 완전 반응을 보였던 환자들을 대상으로 생존율을 분석한 국내 연구 (Lee 등, 2002)와는 유사한 결과를 보였다. 통계학적인 분석상, 경동맥화학색전술과 고주파열치료 간의 누적생존율에 대한 유의한 차이는 없었다. 고주파열치료군에서 1년, 2년, 3년 누적재발률은 32.9%, 44.3%, 55.4%로 1년 누적재발률이 타 연구 (Lencioni 등, 2005; Tateishi 등, 2005; Hasegawa 등, 2008)에 비해 다소 높았으나, 2년, 3년 누적재발률은 유사한 결과를 보였다. 고주파열치료를 대해 무병생존율로 분석을 시행한 연구들 (Cabassa 등, 2006; Choi 등, 2007; Livraghi 등 2008)과 비교하였을 때도, 본 연구에서의 1년, 2년, 3년 무병생존율이 67.4%, 48.2%, 38.6%로 타 연구와 유사한 결과를 보였다. 경동맥화학색전술군에서 누적재발률은 42%, 68.3%, 71.7%로, 국내 연구(Lee 등, 2002) 및 일본에서 보고한 23-25%, 55-57%, 67-71% 보다 다소 높은 재발률을 보였다. 통계학적 분석상 고주파열치료와 경동맥화학색전술 간의 누적재발률에 대한 유의한 차이는 없었다.

본 연구에서는 통계학적 의미는 없었지만 1년 이내의 조기 재발의 빈도가 고주파열치료군에서 경동맥화학색전술군 보다 오히려 높았다(Table 2). 간세포암종에서 수술 후 재발에 대한 연구 (Poon 등, 2000)에 따르면, 1년 내 조기 재발은 주로 간내 전이에 의한 경우가 많고, 1년 이후에 발생하는 후기 재발은 기저 간질환에 의한 다발성 출현(multicentric occurrence)에 의한 것으로 보고 한

바가 있다. 고주파열치료시, 경계를 충분히 확보하더라도, 시술에 의한 세포내 수분의 증기화와 피사 부위 내의 미세 물방울의 형성으로 병변내 압력이 상승하여, 주변의 문맥을 통해 종양이 파종 되고, 동일 분절의 조기 재발이 일어날 수 있다는 가설 (Ng 등, 2008)이 보고된 바가 있어, 본 연구에서 고주파열치료 후 재발률이 경동맥화학색전술과 통계적 차이가 없었던 점은, 단일 기관의 적은 환자군을 대상으로 했다는 통계적인 한계 및 대상환자 선택 대한 선택오류의 가능성과 더불어, 고주파 시술에 따른 주변부로의 미세 종양 파종에 일부 기인한 바가 있을 것으로 추정되며 최근 기존 치료에 비해 좋은 예후가 보고되는 선택적 경동맥화학색전술을 시행했다는 점도 두 군간 예후의 차이를 줄이는 데 기여했을 것으로 판단된다 (Park 등, 2007; Ji 등, 2008; Sacco 등, 2009).

고주파열치료 후 생존에 영향을 미치는 예후 인자는 주로 Child-Pugh 등급으로 대표되는 간기능 (Lencioni 등, 2005; Tateishi 등, 2005; Raut 등, 2005; Ng 등, 2008), 종양 크기 (Cabassa 등, 2006; Tateishi 등, 2005; Raut 등, 2005; Ng 등, 2008), 알파 태아 단백 수치 (Tateishi 등 2005; Ng 등, 2008), 종양 병기 (Machi 등, 2005), 재발 여부 (Ng 등, 2008)등이 널리 알려져 있고, 경동맥화학색전술에서도 고주파열치료에 관여하는 예후 인자들과 크게 다르지 않은 것으로 보고되고 있다 (Lo 등, 2002; Llovet 등, 2002; Lau 등, 2008). 본 연구에서는 두 군간 예후에 통계적인 차이가 없음을 고려하여, 비수술적 치료를 받은 군 전체에서 재발과, 생존에 미치는 인자들을 분석하였다. 다변량 분석상 남성과, B형간염 양성 군, 높은 알부민 수치를 보이는 군에서 통계적으로 유의한 생존율 향상을 보였다.

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, 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

특정 치료로 제한하지 않은 일본의 연구 (Tanabe 등, 1999)에서는, B형간염군이 C형 간염군에 비해 낮은 평균 연령과 양호한 간기능을 보였고,

수술로 치료받은 병기 I/II 군에서는 B형간염군이 C형 간염군보다 통계적으로 유의한 좋은 생존율을 보였으나, 경동맥화학색전술로 치료 받았던 병기 III/IV 군은 B형간염군이 불량한 생존율을 보였다. 본 연구의 대상 환자들은 평균 2.27 cm 크기의 단일결절이면서, 혈관 침범이 없고, Okuda stage I 혹은 II의 조기 간세포암종이었고, B형간염군이 타 원인에 비해 평균 연령이 낮고(56.6세 vs 63.8세), child A의 비율이 높아(84.6% vs 64.2%), 위 일본의 연구<sup>57</sup>와 비슷한 환자 구성 및 결과를 보였다. 그러나 B형간염군이 병기에 따라 상이한 예후를 보이는 기전은 현재까지 명확하지 않다.

본 연구의 한계는 다음과 같다. 첫째로 본 연구는 후향적 비교연구라는 기본적인 한계가 있으나, 간기능이 양호한 단일결절 간세포암종 환자를 근치적 치료인 경동맥화학색전술로 치료하는 것은 윤리적 문제가 발생할 수 있기 때문에 고주파열치료와 경동맥화학색전술에 대한 전향적 무작위대조연구는 시행에 어려움이 있다. 본 연구에서는 서론에서 제시한 바와 같이 종양 조건이 4cm 미만 단일결절로 근치적 치료에 부합하지만 근치적 치료를 거부하거나, 영상의학적으로 근치적 치료의 접근이 어려운 환자군에 한해 경동맥화학색전술을 시행하였고, 이를 동일한 조건에서 시행된 고주파열치료와 비교하였기 때문에 윤리적 기준에는 어긋나지 않으나, 선택오류가 클 수 있어 본 결과가 일반적인 고주파열치료 및 경동맥화학색전술의 상대적 예후를 대표하기 어려운 단점이 있다. 둘째로 재발에 대한 세부적인 평가를 위해 초치료후 방사선학적 완전반응을 보인 환자군만을 대상으로 하였기 때문에, 완전반응의 비율이 고주파열치료군에 비해 상대적으로 낮은 경동맥화학색전술군의 환자가 일부 배제되었고, 이것이 경동맥화학색전술의 예후에 긍정적으로 작용하였을 개연성이 있다. 셋째로 재발후 치료에 있어, 경동맥화학색전술군은 재발환자의 80.5%가 동일하게 경동맥화학색전술을 시행하였으나 고주파열치료군에서는 45%만이 고주파열치료를 시행하였고 나머지중 35%가 경동맥화학색전술을 시행하여 재발후 동일한 치료가 이루어지지 못해 생존기간 분석에 영향을 미쳤을 것으로 판단된다. 넷째로 두 치료군간의 평균 추적관찰 기간이 동일하지 않아 재발 및

생존분석에 통제되지 않은 변수로 작용할 수 있다. 마지막으로 경동맥화학색전술은 비근치적 치료이기 때문에 재발(recurrence) 아닌 진행(progression)의 개념으로 분석이 시행되어야 하나 본 연구에서는 두 치료군의 직접비교를 위해 모두 누적재발률(time to recurrence rate)로 분석을 시행하였다. 따라서 두 군간 누적생존율의 비교는 의미가 있으나 누적재발률에 대한 비교는 통상적인 임상적 의미를 부여하기 어려운 단점이 있다.





## V. 결론

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



## 참고 문헌

1. Annual Report of the Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare Republic of Korea, 2003
2. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M: 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* 32:1224-1229, 2000
3. Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF: Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 20:S425-434, 2009
4. Bruix J, Llovet JM: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:519-524, 2002
5. Cabassa P, Donato F, Simeone F, Grazioli L, Romanini L: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term experience with expandable needle electrodes. *Am J Roentgenol* 186:S316-321, 2006
6. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224:47-54, 2002
7. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 243:321-328, 2006
8. 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* 31:133-141, 1999

9. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK: Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 49:453-459, 2009
10. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW: 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* 17:684-692, 2007
11. Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lam CM, Yuen J, Tso WK: Comparable survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization. *Arch Surg* 141:1231-1236, 2006
12. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332:1256-1261, 1995
13. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arai S, Okazaki M: Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 49:589-594, 2008
14. Ji SK, Cho YK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, Kim JK: Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol* 9:534-540, 2008
15. Kew MC: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 181:35-38, 2002
16. Lau WY, Lai EC: The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg* 249:20-25, 2009

17. Lau WY, Lai EC: Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 7:237-257, 2008
18. Lee HS, Kim KM, Yoon JH, Lee TR, Suh KS, Lee KU: 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* 20:4459-4465, 2002
19. Lee JK, Chung YH, Song BC, Shin JW, Choi WB, Yang SH: Recurrences of hepatocellular carcinoma following initial remission by transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol* 17:52-58, 2002
20. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J: Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 234:961-967, 2005
21. 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* 11:4465-4471, 2005
22. 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* 54:1151-1156, 2005
23. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C: Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 47:82-89, 2008
24. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M: Natural

- history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29:62-67, 1999
25. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37:429-442, 2003
  26. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1734-1739, 2002
  27. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164-1171, 2002
  28. Machi J, Bueno RS, Wong LL: Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 29:1364-1373, 2005
  29. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H: Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 188:79-83, 1993
  30. Miraglia R, Pietrosi G, Maruzzelli L, Petridis I, Caruso S, Marrone G: Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 13:2952-2955, 2007
  31. 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* 12:183-191, 2008

32. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S: Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 106:1618-1624, 1994
33. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 848 patients. *Cancer* 56:918-928, 1985
34. 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* 104:514-524, 2009
35. 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* 90:325-331, 2003
36. Park J: Practical guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 10:88-98, 2004
37. 2. Park J. Hepatocellular carcinoma in Korea: Introduction and Overview. *Korean J Gastroenterol* 45:217-226, 2005
38. 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* 8:111-119, 2007
39. 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* 229:216-222, 1999

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* 89:500-507, 2000
41. Raut CP, Izzo F, Marra P, Ellis LM, Vauthey JN, Cremona F: Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 12:616-628, 2005
42. Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D, Lee WJ: Radiofrequency ablation of hepatic tumors: lessons learned from 3000 procedures. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1492-1500, 2008
43. Sacco R, Bertini M, Petruzzi P, Bertoni M, Bargellini I, Bresci G: Clinical impact of selective transarterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: a cohort study. *World J Gastroenterol* 15:1843-1848, 2009
44. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129:122-130, 2005
45. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T: Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461-469, 2006
46. Tanabe G, Nuruki K, Baba Y, Imamura Y, Miyazono N, Ueno K: A comparison of hepatocellular carcinoma associated with HBV or HCV infection. *Hepatogastroenterology* 46:2442-2446, 1999
47. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y: Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 103:1201-1209, 2005

48. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M: Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 32:233-238, 2000





## Comparison of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Treatment of Single Hepatocellular Carcinoma Smaller Than 4 cm

Min-Jae Yang

Department of Medical Science  
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Sung-Won Jo)

**Background/Aims:** Radiofrequency ablation(RFA) is accepted as 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 to improve survival of patients with unresectable HCC which is amenable to either treatment. This retrospective study aimed to compare the clinical impacts of 2 treatments, and analyze the prognostic factors for recurrence and survival.

**Methods:** From January 2002 to February 2009, 93 patients with single HCC smaller than 4 cm who received treatment with RFA(n=43) or TACE(n=50) were enrolled. Univariate and multivariate analyses were performed for 13 potential prognostic factors by using the Cox proportional hazard model.

**Results:** Time to recurrence rate at 1, 2, and 3 years in the RFA group and TACE group were 32.9%/44.3%/55.4%, and 42%/68.3%/71.7%, respectively( $p=0.129$ ). The probability of survival at 1, 2, and 3 years were 97.7%/77.4%/63.1% in the RFA group; 95.9%/76.1%/60.2% in the TACE group, respectively( $p=0.495$ ). There was no significant difference in time to-recurrence rate and overall survival rate between the two groups. A multivariate Cox proportional hazards model revealed that tumor size larger than 3 cm and

low serum albumin level were independent risk factors for recurrence, and male, positivity of hepatitis B surface antigen, and high serum albumin level were independent favorable prognostic factors for survival.

**Conclusions:** TACE was similar to RFA in reducing recurrence rate and improving survival rate for patients with single HCC smaller than 4 cm.

---

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, Radiofrequency ablation, Transarterial chemoembolization

