

간세포암종의 재발 위험과 관련된 한 예후인자로서의 종양의 크기의 범주화

김선우¹⁾ 박철근²⁾

요약

예후인자의 범주화는 질병의 진단, 치료법 결정 및 임상시험의 참여기준 설정 등에 매우 유용하다. 예후인자의 범주화 방법으로는 생물학적 이론에 따라 경계값을 정하는 방법, 자료의 그래프를 이용하는 방법, 모든 가능한 경계값들을 적용해보는 최소 유의확률 방법 등이 있다. 또한 최소 유의확률 방법의 다중검정문제를 보완한 몇 가지 방법들이 있다. 본 연구에서는 우리 나라에서 높은 발생률을 보이는 간세포암종의 절제술을 받은 환자들에 있어서 간 절제술 후 재발 위험이 높은 군을 구별하는 한 근거로 종양의 크기를 범주화하기 위한 경계값을 결정하고자 하였다.

주요용어: 예후인자, 범주화, 최소 유의확률 방법, 유의확률보정, 간세포암종.

1. 서론

의학분야에서는 특정 질병과 연관된 예후인자(prognostic factor)를 알아내는 연구들을 흔히 볼 수 있다. 예후인자로부터 특정 질병에 걸릴 가능성을 예측하여 질병을 예방할 수 있을 뿐만 아니라, 특정 질병을 갖고 있는 환자의 향후 상태를 예측하여 적절한 치료방법을 결정할 수 있기 때문이다. 예후인자들은 연속형으로 또는 범주형으로 측정되는데, 연속형 변수인 예후인자들은 종종 범주형 변수로 변환되어야 하는 경우가 많다. 왜냐하면 이러한 범주화는 모든 임상에게 같은 기준을 제시함으로써 임상의로 하여금 적절한 치료방법을 객관적으로 결정할 수 있게 하기 때문이다. 예를 들어 신 이식 환자에 있어서 거부 반응의 중요한 예후인자는 혈청 크레아틴 수치로, 혈청 크레아틴 수치가 높으면 거부 반응 위험이 높다고 볼 수 있다. 신 이식 환자에서 안정된 이식 상태 여부는 신 이식후 6개월경과 후 혈청 크레아틴 수치 및 병리학적 진단으로 결정되며, 환자가 안정된 상태에 있다고 판단되면 스테로이드 투여가 중단된다. 그러나 실제 임상에서는 혈청 크레아틴 수치가 범주화되어 모든 임상 의들은 같은 기준을 사용하게 된다. 즉 혈청 크레아틴 수치가 2.0mg/dl 이하이고, 병리학적으로 증명된 급성거부반응이 없었다면 안정된 이식 상태라 정의하고 스테로이드 투여를 중단하게 되는 것이다(Vanretergem 1999; Hricik and Schulak 1998; Ponticelli 1998).

간세포암종에서도 예후인자는 사망과 재발 방지를 위한 치료에 유용하게 사용될 수 있다. 간세포암종은 치명적인 악성종양으로 B형간염 바이러스의 감염률이 높은 우리 나라에

1) (135-230)서울시 강남구 일원동 50, 삼성의료원 삼성생명과학연구소, 통계지원팀

E-mail: kyuwon@samsung.co.kr

2) (135-230) 서울시 강남구 일원동 50, 삼성의료원, 진단병리과

E-mail: ckpark@smc.samsung.co.kr

서 높은 발생빈도를 보인다. 간세포암종을 갖은 환자의 생존기간을 연장하는 가장 확실한 방법은 절제술이지만, 절제후에도 불량한 예후가 나타날 수 있는데 그 주요 원인은 잔존 간내의 암재발이다. 그렇다면 절제술후 환자의 재발에 영향을 미치는 한 예후인자가 종양의 크기이기 때문에 종양의 크기에 따라 간세포암종 환자의 재발 위험을 줄이기 위한 적절한 치료법을 적용할 수 있을 것이다. 본 연구에서는 간세포암종의 간 절제술 후 재발 위험이 높은 군을 구별하는 한 근거로 종양의 크기를 범주화하기 위한 경계값(cutpoint)을 결정하고자 하였다.

2. 범주화 방법

연속형으로 측정되는 예후인자를 범주화하는 가장 이상적인 방법은 생물학적 이론 또는 생물학적 정보에 의해 경계값을 결정하는 것이 될 것이다. 그러나 많은 경우 이러한 정보가 없거나 부족하기 때문에, 예후인자와 이에 대한 결과변수에 관한 자료로부터 경험적으로 위험군과 저위험군을 구별하는 경계값을 결정해 볼 수 있다.

먼저 연속형 변수인 예후인자와 결과변수간의 관계를 탐색해보고 예후인자와 결과변수간의 관계가 단조함수로 나타내어지면 한 개의 경계값을 정할 수 있을 것이다. 경계값의 결정은 그래프를 통한 탐색적 방법과 카이제곱검정법과 같은 통계적 방법을 통하여 결정될 수 있다.

2.1. 탐색적 방법

결과변수와 예후인자간의 산점도 및 평활 그림(smoothed plot)으로부터 경계값의 결정 가능성과 가능한 경계값에 대한 정보를 얻을 수 있다. 그러나 결과변수가 생존시간과 같은 중도 절단된 변수일 때 예후인자에 대한 생존시간의 산점도와 같은 간단한 그래프는 예후인자의 경계값을 결정하는데 별 도움을 주지 못한다. 이 경우 예후인자의 값이 주어졌을 때 Cox의 비례위험모형을 이용하여 생존시간의 중앙값을 추정한 후 예후인자와 생존시간의 중앙값들간의 평활 그림을 이용할 수 있다(Heller and Simonoff 1992).

예후인자 x 가 주어졌을 때 생존함수는 Cox의 비례위험모형에 의해 다음과 같이 추정된다.

$$\hat{S}(t, x) = \hat{S}_0(t) \exp(x'\hat{\beta}) \quad (2.1)$$

여기서 $\hat{\beta}$ 는 Cox의 비례위험모형의 회귀계수이며, $\hat{S}_0(t)$ 는 기저생존함수의 평활된 추정치이며, $\hat{S}_0(t)$ 는 다음과 같이 구해질 수 있다(Link 1984).

$$\hat{S}_0(t) = \exp\left[-\left(\sum_{i=1}^l \left[\sum_{j \in R(i)} \exp(x_j'\hat{\beta}) \right]^{-1} + (t - t_i) / [(t_{l+1} - t_i)n_{R(l+1)}]\right)\right] \quad (2.2)$$

여기서 $R(i)$ 는 i 번째 사건이 일어난 시점에서 위험에 처해 있는 환자들의 집합을 나타내며, l 은 $t_l < t$ 와 $t_{l+1} \geq t$ 를 만족하는 수치고, $n_{R(l+1)}$ 은 $(l+1)$ 번째 사건이 일어난 시점에서 위험에 처해 있는 환자들의 수이다. 이때 예후인자 x 가 주어졌을 때 생존시간의 중앙값은

다음의 식을 만족하는 값 t 가 된다 (Heller and Simonoff 1992).

$$\hat{S}_0(t) = 0.5^{\exp(-x'\hat{\beta})} \quad (2.3)$$

2.2. 통계적 방법

2.2.1. 최소 유의확률 방법 (Minimum p-value approach)

이 방법은 모든 가능한 경계값을 검토하여 가장 작은 유의확률을 산출하는 경계값을 찾는 방법이다. 즉 각 경계값마다 경계값을 기준으로 환자들을 고위험군과 저위험군으로 나누어 카이제곱 통계량, 유의확률 및 상대위험도를 산출한 후, 가장 큰 카이제곱 통계량(또는 가장 작은 유의확률) 또는 가장 큰 상대위험도(relative risk)를 산출하는 경계값을 찾는 방법이다. 따라서 이 방법은 다중검정 문제를 야기시켜서 제1종오류율을 크게 만들게 될 것이다.

2.2.2. 유의확률을 보정시키는 방법들

최소 유의확률 방법에서 제1종오류율이 커지는 것을 보정하기 위한 방법들로는 Bonferroni 보정방법, Miller and Siegmund에 의한 방법(Miller and Siegmund 1982) 및 Lausen과 Schumacher(Lausen and Schumacher 1996) 등에 의한 방법이 있다.

Bonferroni 보정방법은 각 경계값으로부터 산출된 유의확률에 수행된 검정 횟수만큼을 곱해주는 보정방법으로 보수적인 방법이다.

Miller and Siegmund는 이항결과변수에서 최대 카이제곱통계량에 대한 근사적 분포에 근거하여 유의확률을 보정하는 공식을 제안하였다. 보정된 유의확률은 다음과 같이 계산된다.

$$p_{ms} = \phi(z)\left(z - \frac{1}{z}\right) \log\left(\frac{\epsilon_{high}(1 - \epsilon_{low})}{(1 - \epsilon_{high})\epsilon_{low}}\right) + 4 \frac{\phi(z)}{z} \quad (2.4)$$

여기서 z 는 표준정규분포의 $(1 - \frac{p_{min}}{2})$ th 퍼센타일이며, $\phi(z)$ 는 z 에서의 표준정규분포의 확률밀도함수 값이고, p_{min} 은 최소유의확률 방법 분석 결과의 가장 작은 유의확률이다. ϵ_{low} 와 ϵ_{high} 는 각각 가장 작을 수 있는 경계값 미만의 값들의 비율과 가장 클 수 있는 경계값 이하의 값들의 비율이다. ϵ_{low} 와 ϵ_{high} 의 선택은 자료의 5 퍼센트 또는 10 퍼센트가 되는 값들이나 또는 자료의 임상적 특성에 따라 결정된다.

Lausen과 Schumacher는 서로 근접한 경계값들에 대한 검정통계량간의 상관성을 고려한 유의확률 산출방법을 다음과 같이 제안하였다.

$$p_{modbon} = p_{min} + \sum_{i=1}^{k-1} D(\epsilon_i, \epsilon_{i+1}) \quad (2.5)$$

여기서 ϵ_i 는 i 번째 경계값 이하인 관측치들의 비율이며, k 는 경계값 개수이다. $D(\epsilon_i, \epsilon_{i+1}) = \frac{\exp(-z^2/2)}{\pi} [a(\epsilon_i, \epsilon_{i+1}) - (\frac{z^2}{4} - 1)(\frac{a(\epsilon_i, \epsilon_{i+1})^3}{6})]$ 이며 $a(\epsilon_i, \epsilon_{i+1}) = \sqrt{[1 - \frac{\epsilon_i(1 - \epsilon_{i+1})}{(1 - \epsilon_i)\epsilon_{i+1}}]}$ 이다.

Lausen과 Schumacher는 경계값 결정에 대한 유의확률로써 p_{ms} 와 p_{modbon} 중 작은 값을 사용하는 것을 권하고 있다(Lausen and Schumacher 1996).

3. 간세포암종 자료 분석

3.1. 자료

1994년 11월부터 1998년 3월까지 서울 S병원에 입원하여 근치적 간 절제술을 시행 받고 병리조직학적 진단으로 원발성 간세포암종의 확진된 112예를 대상으로 2001년 3월 31일까지 재발 여부를 추적 관찰하였다. 재발 여부는 전산화 단층 촬영검사, 초음파검사, 혈청 α -FT 등의 이학적 소견으로 판정하였다. 추적관찰기간은 2개월에서 71개월로 평균 추적기간은 31.6개월이었다. 1년미만, 1년이상 2년미만, 2년이상 3년미만, 3년이상 4년미만, 4년이상 5년미만, 5년이상 추적 관찰한 예는 각각 22.3%, 14.3%, 14.3%, 26.8%, 14.3%, 8%이었다. 이들중 재발한 예는 44예로 39.3%를 차지하였다.

종양의 크기는 육안소견상 종양의 최대직경으로 정하였으며 1.1cm부터 17.0cm까지이었고, 2.0cm 미만인 15.2%, 2.0cm이상 3.0cm 미만인 16.9%, 3.0cm이상 5.0cm 미만인 32.2%, 5.0cm 이상 10.0cm 미만인 23.2%, 10.0cm 이상이 22.5%이었다.

3.2. 분석

3.2.1. 탐색적 방법 적용

간세포암종의 크기의 분포는 표 3.1과 같다.

표 3.1: 간세포암종의 크기 분포

직경 (cm)	<2.0	2.0	2.1	2.2	2.5	2.7	2.8	3.0	3.1
환자수	17	7	1	3	3	4	1	9	1
퍼센트(%)	15.2	6.3	0.9	2.7	2.7	3.6	0.9	8.0	0.9
직경 (cm)	3.2	3.3	3.5	3.6	4.0	4.2	4.5	5.0	>5.0
환자수	1	1	7	1	10	2	4	4	36
퍼센트(%)	0.9	0.9	6.3	0.9	8.9	1.8	3.6	3.6	32.1

그림 3.1의 산점도는 종양의 크기와 재발까지의 시간을 나타낸다. 종양의 크기가 클수록 재발까지의 시간이 짧은 것을 볼 수 있다. 재발까지의 시간에 대한 종양의 크기의 영향을 Cox 비례위험모형을 적용하여 분석한 결과 종양의 크기가 클수록 재발 위험이 높음을 알 수 있었다($p=0.004$). 그림 3.1의 평활 곡선은 종양의 크기가 주어졌을 때 재발까지의 시간의 중앙값의 추정치를 나타내며 식 (2.3)에 의해 추정되었다. 이 그림으로부터도 종양의 크기가 클수록 재발까지의 시간이 짧으며 재발의 위험이 높다는 것을 알 수 있다. 그러나 재발의 위험이 높은 군과 낮은 군을 나눌 수 있는 경계값을 이 그림으로부터 찾는 것은 쉽지 않다. 따라서 최소 유의확률 방법 등의 방법에 의해 경계값을 결정하였다.

그림 3.1: Cox predictive plot for hepatocellular carcinoma

3.2.2. 최소 유의확률 방법 적용

재발에 대한 고위험군과 저위험군을 나누는 가능한 경계값의 범위는 2.0cm에서 5.0cm의 구간으로 하였다. 왜냐하면 임상에서는 일반적으로 2.0cm 미만인 경우 재발의 위험이 매우 낮고, 5.0cm 이상인 경우는 재발의 위험의 매우 높은 것으로 이미 받아들여지고 있기 때문에 2.0cm에서 5.0cm 사이에서 종양의 크기의 경계값을 결정해야 할 것이다. 2.0cm에서 5.0cm 사이의 모든 관측치를 가능한 경계값으로 하여 각 경계값을 기준으로 고위험군과 저위험군으로 환자들을 나누어 두 구간 무재발 생존곡선의 차이를 log-rank 검정법

그림 3.2: Log-rank chi-squared values and P-values(x10)

그림 3.3: The relative risks

으로 분석하였고 Cox 비례위험모형을 적용하여 상대위험율을 계산하였다. 그림 3.2는 각 경계값에서의 log-rank 검정결과 카이제곱 통계량 값과 유의확률을 나타내며 그림 3.3은 각 경계값에서의 상대위험율을 나타낸다. 일반적으로 임상에서는 2.0cm 또는 5.0cm를 경계값으로하여 종양의 크기를 범주화하기도 하는데 이들 경계값에서의 유의확률은 커서 적절하지 못함을 알 수 있다 (그림 3.2). 종양의 크기의 경계값을 2.8cm로 선택할 때 유의확률(0.0107)이 가장 작아서 2.8cm가 최소유의확률 방법에 의한 최적의 경계값이 된다. 그리고 이때 종양의 크기가 2.8cm이하에 비해 2.8cm가 넘으면 재발의 위험이 2.6배 높음을 알 수 있다.

3.2.3. 유의확률 보정 방법

최소 유의확률 방법의 다중 검정으로 인한 제1종오류율이 커지는 것을 보정하기 위해 Bonferroni 보정방법, Miller and Siegmund에 의한 방법 및 Lausen과 Schumacher의 방법을 적용하였다. Bonferroni 보정방법에서는 최소 유의확률 방법의 유의확률에 log-rank 검정 실시 횟수인 16을 곱하여 유의확률이 산출되었다. Miller and Siegmund 방법에서 ϵ_{low} 는 종양의 크기가 2.0cm 미만인 비율로 15.2%가, ϵ_{high} 는 종양의 크기가 5.0cm 이하인 비율로 67.9%가 이용되었다. 2.8cm를 경계값으로 할 때 최소 유의확률 방법과 세 가지 보정방법을 적용한 결과 유의확률은 다음과 같다.

P_{min}	P_{ms}	P_{bon}	P_{modbon}
0.0107	0.1069	0.1712	0.0703

최소 유의확률 방법의 유의확률을 보정한 세 가지 방법에 의한 유의확률중 가장 작은 유의확률인 $p_{modbon} = 0.0703$ 을 경계값 2.8cm에 대한 유의확률로 선택할 수 있으며, 따라서 종양의 크기를 2.8cm를 기준으로 재발의 위험이 높은 군과 낮은 군으로 환자들을 어느 정도 나눌 수 있음을 보였다.

4. 결론

예후인자들은 질병의 예방, 진단, 치료 등에 있어서 매우 유용하기 때문에 만성질환이나 폐암, 유방암과 같은 유병률이 높은 질병과 관련된 예후인자에 관한 연구가 많이 수행되어 왔다. 특히 질병의 진단 및 치료의 객관적인 기준을 마련하기 위해 연속형으로 측정되는 예후인자의 범주화가 필요한 경우가 많다. 또한 이렇게 범주화된 예후인자는 임상시험에서 시험참여자의 참여기준 및 제외기준 설정에도 사용되고 있다.

그러나 실제로 연속형 예후인자를 범주화하는 경계값은 체계적인 통계적 방법에 근거하기보다는 모든 가능한 경계값을 검정해봄으로써 결정되는 경우가 많다. 통계적인 관점에서 볼 때 이 접근방법은 제1종오류의 크기를 크게 하기 때문에 보다 적절한 통계적 기법이 요구된다. 뿐만 아니라 질병의 치료과정에서 가장 중요한 사망이나 재발과 같이 중단절단자료에 관련된 예후인자의 범주화에서는 Cox 비례위험모형 등의 생존분석방법으로 결과변수를 예측하여 예후인자를 범주화하는 경계값을 결정하는 절차가 필요하다. 본 연구

에서는 간세포암종의 크기에 근거하여 재발 위험이 높은 군을 구별하기 위한 종양의 크기의 경계값을 제시하였다. 적절한 통계적 기법을 적용한 결과 종양의 크기가 2.8cm보다 큰 환자에 대해서는 재발의 위험 가능성이 높을 것으로 분석되었으며 따라서 이러한 환자들에 대해서는 다른 예후인자의 평가와 함께 이에 적절한 치료절차의 적용이 요구된다 하겠다.

참고문헌

- [1] Vanreterghem, Y. (1999). Strategies to reduce or replace steroid dosing, *Transplant Proc*, Vol. **31**(Suppl 8A)
- [2] Hricik, D.S. and Schulak, J.A. (1998). Steroid withdrawal from cyclosporine-based regimen, *Transplant Proc*, Vol. **30**, 1785.
- [3] Ponticelli, C. (1998). Withdrawal of steroids from a cyclosporine-based regimen, *Transplant Proc*, Vol. **30**, 1782.
- [4] Heller, G. and Simonoff J.S. (1992). Prediction in censored survival data: A comparison of the proportional hazards and linear regression models, *Biometrics*, Vol. **48**, 101-115.
- [5] Link, C.L. (1984). Confidence intervals for the survival function using Cox's proportional-hazard model with covariates, *Biometrics*, Vol. **40**, 601-610.
- [6] Miller, R. and Siegmund, D. (1982). Maximally select chi square statistics, *Biometrics*, Vol. **38**, 1011-1016.
- [7] Lausen, B. and Schumacher, M. (1996). Evaluating the effect of optimized cutoff values in the assessment of prognostic factors, *Computational Statistics and Data Analysis*, Vol. **21**, 307-326.

[2001년 9월 접수, 2001년 11월 채택]

Categorizing tumor size as a prognostic factor for risk of relapse of hepatocellular carcinoma

Seonwoo Kim ¹⁾ Cheol Keun Park²⁾

ABSTRACT

Categorizing prognostic factors is very useful for a disease diagnosis, determination of treatment and study eligibility criteria. Methods often used to categorize factors are to select a cutpoint by biological theory, by graphical examination, by the minimum p-value approach. The last method involves multiple testing, and several methods for adjusting p-values have been developed. This study determines the cutpoint of tumor size to separate patients of high risk of relapse after hepatic resection of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Categorizing; Prognostic factors; Minimum p-value approach; Adjusting p-value; Hepatocellular carcinoma.

1) Biostatistics unit, Samsung Biomedical Research Institute, Samsung Medical Center.

E-mail: kyuwon@samsung.co.kr

2) Department of Diagnostic Pathology, Samsung Medical Center.

E-mail: ckpark@smc.samsung.co.kr