

# 간세포암종 치료에 대한 한의 임상 가이드라인

홍상훈<sup>1\*</sup> · 손호영<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 동의대학교 한의과대학 내과학교실, <sup>2</sup> 바른몸 맑은 한의원

Abstract

## Clinical Practice Guidelines of Korean Medicine for Hepatocellular Carcinoma

Sang-Hoon Hong<sup>1\*</sup>, Ho-Young Son<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dongeui university

<sup>2</sup> Bareunmom-Clean Oriental Medical Clinic

Received 28 March 2015, revised 19 April 2015, accepted 20 April 2015

Hepatocellular carcinoma(HCC) is the fifth most common cancer worldwide (fifth in male, seventh in female) and the third most common cause of cancer mortality. Since 2001, the various research group in the United States, Europe and Asia have published clinical practice guidelines for HCC. In Korea, a clinical practice guideline for HCC have been published by The Korean Liver Cancer Study Group in 2003, revised in 2009 and 2014. In China, oriental medicine clinical practice guideline have been published for the first time in 2014, and in the oriental medical profession of Korea, there is growing need for the guideline. This study will introduce the methods of diagnosis and the medical therapeutics which is commonly utilized for HCC in Korea, and existing korean medicine clinical practice guideline for Disease Analysis and Treatment(辨證論治) and herbal therapy of HCC. Further clinical research about various herbal medicines are needed to develop more advanced guideline of HCC.

**Key words** : hepatocellular cancer, clinical practice guidelines, korean medicine, syndrome type

## 서론

간세포암종(hepatocellular carcinoma)은 간에서 발생하는 암의 80-90%를 차지하는 암이고, 전 세계적으로 광범위하게 퍼져 있어서 암 발병율 5위(남성 5위, 여성 7위), 암으로 인한 사망원인으로는 3위를 차지하는 암이다. 간세포암종(hepatocellular carcinoma)의 남녀 발생 비율은 4:1로 남자가 높고, 전 세계적으로 매년 백만 명이 새로 발병하고 60만 명이 사망하는 암이다<sup>1-3</sup>. 동아시아, 남동아시아 (10만 명당 남자 20명 이상, 여자 10명 이상) 및 아프리카(10만 명당 남자 15-20명, 여자 8-19명)는 간세포암종 발생율이 높은 지역이고, 미국, Australia, 서북 유럽은 낮은 지역(10만 명당 남자 10명, 여자 3명)이다. B형, C형간염바이러스 감염이 주요 발생 원인이다<sup>4</sup>.

중앙암등록본부 암등록통계에 따르면 2012년 우리나라에서는 224,177건의 암이 발생하였는데, 그 중 간암은 16,589건이 발생하여 인구 10만 명당 319.5명에 해당되고, 전체 암 발생의 7.3%로 6위였다. 그러나 1999년 인구 10만 명당 28.9명이던 발생율이 2004년 26.5명, 2009년 24.2명, 2012년 21.7명으로 점차 낮아지고 있다<sup>5</sup>. 2013년 암사망 통계를 보면 간암은 10만 명당 22.6명으로 폐암(34.0명) 다음으로 높았고, 특히 사회 활동이 왕성한 40, 50대에서는 사망 원인 1위를 차지하고 있다<sup>6</sup>.

암환자의 5년 생존율을 살펴보면, 전체 암환자는 68.1%(08-12년)이나 간암은 이 기간 30.1%로 췌장암 폐암 담도·담낭암 다음으로 예후가 불량하였다<sup>5</sup>. 2003-2005년 사이에 발생한 간세포암종 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 중앙 생존기간이 1.4년이었고, 1, 3, 5년 생존율은 56%, 35%, 27%였다<sup>7</sup>. 간세포암종이 예후가 불량한 이유로는 간세포암종의 빠른 성장속도와 초기에 혈관 침습을 일으키는 생물학적 특징, 만성간염이나 간경변을 동반하여 적극적인

암 치료가 어려운 점, 간세포암종의 특이적인 증상이 없어서 주기적인 검사를 시행하지 않으면 발견하기가 어렵고 발견 당시 상당히 진행된 경우가 많은 점이 추론되고 있다<sup>8</sup>.

한의학에서는 간세포암종, 간암 등의 병명이 기록된 적은 없으나 "癌", "瘤", "癥", "積" 등의 개념에는 오늘날 암에 해당하는 증상 표현이 많다. 오늘날 간세포암종과 유사한 한의 병증은 "肝積", "癥瘕", "積聚", "肥氣", "岩", "黃疸", "鼓脹", "脇痛", "腹痛", "膽脹", "痞滿", "痞氣" 등이다<sup>9</sup>. 간세포암종에 대한 한의치료는 재발 및 전이 방지, 말기환자의 증상 개선, 삶의 질의 개선, 생존기간의 연장하는 방면에 효과가 뛰어나서 간세포암종 치료의 중요한 수단으로 인식되고 있다<sup>10</sup>.

2001년부터 2011년 사이에 전 세계적으로 간세포암종에 대한 진료 가이드라인이 17건(아시아 7건, 미국 5건, 유럽 5건)이 발표되었다<sup>11</sup>. 우리나라에서도 대한간암연구회와 국립 암센터가 공동으로 3차례(2003년, 2009년, 2014년)에 걸쳐 진료 가이드라인을 제정, 발표하여 간세포암종의 교육, 진료 및 연구의 참고자료로 활용되고 있다<sup>12</sup>. 간세포암종에 대한 한의 진료 가이드라인은 중국에서 처음 발표 되었다. 中國中西醫結合學會 腫瘤專業委員會와 中國抗癌協會 腫瘤傳統醫學專業委員會가 중심이 되어 2014년에 발표하였다<sup>10</sup>. 중국에서는 중의사가 현대 의학적 각종 검사에 대한 처방 권한을 가지고 있고, 간세포암종 치료에 활용되는 한약과 한약제제(주사제제 포함)가 보험 급여가 인정되는 등 우리나라와는 의료 환경이 다르다. 따라서 우리나라 현실에 맞는 한의진료 가이드라인 제정이 필요한 실정이다. 이에 두 가이드라인을 근간으로 우리 현실을 반영한 간세포암종 한의 진료 가이드라인을 제안하고자 한다.

대한간암연구회의 근거수준(level of evidence)은 수정된 GRADE 체계(Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation)에 따라

A, B, C 로 구분하였다. 근거수준 A는 높은 근거 수준으로 추후 진행될 후속 연구를 통해 근거연구에 대한 평가가 바뀔 가능성이 낮은 경우이고, B는 바뀔 가능성이 있는 중간 수준이고, C는 바뀔 가능성이 가장 높은 근거수준이다<sup>12,13)</sup>.

Table 1. Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation

Quality	Criteria
High (A)	Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
Moderate(B)	Further research may be change confidence in the estimate of the clinical effect
Low (C)	Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect

中國中西醫結合學會의 근거수준은 WHO의 천연약물, 식품의 응용 가이드라인의 등급 분류 기준을 적용하였다. Class 1은 약품이 출시된 후 재평가 데이터가 있고, 엄격한 대조군 임상시험을 거쳤고, 임상에서 장기간 걸친 독성 반응을 관찰한 결과가 있는 경우이다. Class 2는 약품 상세한 등록 정보가 있고, 증례 연구 등의 임상 시험 자료가 있고, 장기간의 임상 독성 반응을 관찰한 결과가 있는 경우이다. Class 3은 기존 저술과 논술, 고전에서 광범위하게 기술되었고, 약재와 처방이 국가 약품규격집 등의 법정 문건에 수록되어 있으며, 일반적으로 안전한 약재로 구성된 경우이다. 이를 근거로 A급 추천(Grade A), B급 추천(Grade B), C급 추천(Grade C)으로 구분하였는데, Grade C는 최소한 3개 이상의 Class 3의 증거가 있는 경우이고, Grade B는 1개의 Class 2 증거 또는 1개의 Class 2 증거와 1개의 Class 3의 증거가 있는 경우이고,

Grade A는 최소 1개 이상의 Class 1 증거가 있거나 또는 최소 2개 이상의 Class 2 증거와 1개의 Class 3의 증거가 있는 경우이다<sup>10)</sup>.

## 본 론

### 1. 病因 病機

간세포암종의 병리기전은 正氣가 허손한 상태에서 사기가 침범하여 간에 蘊結하면 痰, 瘀, 毒이 서로 응체되고 肝氣鬱結, 氣機受阻, 血行不暢, 痰瘀相結, 形成痞結의 氣滯血瘀의 과정을 거쳐 간암에 이른다고 본다. 발병원인으로는 外感六淫疫毒, 飲食不節, 情志失調, 正氣虛衰 등이다. 外感六淫疫毒 중에는 濕熱, 음식 중에는 술과 膏粱厚味の 섭취, 情志 중에는 鬱火가, 正氣 중에는 肝腎陰虛가 주요 병인이다<sup>14,15)</sup>.

### 2. 진단

임상적으로 간세포암종을 진단하는 기준은 가이드라인에 따라 차이가 있으나 간세포암종을 조기에 발견하기 위한 감시(surveillance)검사, 영상검사 및 종양표지자 검사 등의 비침습적 방법, 침습적 방법인 간생검 검사를 거쳐서 병리학적으로 진단하는 과정을 거친다. 감시검사를 통해 조기 진단된 간세포암종 환자들의 생존기간이 감시검사를 받지 않은 환자들에 비해 양호하다는 연구를 기반으로 종양 배가시간과 비용 대비 효율성 측면에서 검사 기간이 결정된다<sup>16)</sup>. 우리나라에서는 B형 간염바이러스, C형 간염바이러스, 알코올 등에 의한 만성 간염 및 간경변증이 전체 환자의 대부분을 차지하고 있으므로 40세 이상의 고위험군(간경변증, B형간염바이러스 표면항원 양성 또는 C형간염 항체 양성)을 대상으로 복부초음파검사와 혈청 알파

태아단백검사(alpha-fetoprotein, 이하 AFP)를 6-12개월 간격으로 시행할 것으로 권유하고 있다. 알코올에 의한 간질환은 간암의 위험군 입에는 이견이 없으나 비용효과 측면을 고려하여 현재는 시행하고 있지 않다<sup>17)</sup>. 일본간학회에서는 이른바 'super-high-risk'군인 간경변증 환자는 매 3-4개월마다 초음파와 함께 AFP, AFP-L3, des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) 검사를, 그리고 매 6-12개월마다 역동적 조영증강 CT/MRI를 검사할 것을 권고하고 있고, 'high-risk'군인 B형 또는 C형 간염 보유자에서는 매 6개월마다 초음파, AFP, AFP-L3, DCP 검사를 할 것을 권하고 있다<sup>18)</sup>.

종양표지자 검사 중 혈청 AFP 측정은 가장 보편적으로 활용되고 있다. 만성간염, 간경변증 환자들에서 혈청 AFP 수치가 200 ng/mL 이상일 때, 간세포암종 진단의 양성예측도가 가장 높다<sup>19)</sup>. 그러나 간염의 악화 또는 간세포의 활발한 재생 시기에도 AFP 수치의 상승이 있고, 소간세포암종 중 약 35%에서 AFP 수치는 정상이어서 혈청 AFP 검사만으로 간세포암종을 진단하기는 어렵다<sup>20)</sup>. 그래서 이를 보완하기 위하여 새로운 종양표지자인 PIVKA II (protein induced by vitamin K absence-II), AFP-L3 (glycosylated AFP/total AFP 비율) 등이 활용되었으나 AFP보다 높은 진단적 가치는 확인되지 않았다. 그래서 각각의 종양표지자의 특징을 고려하여 AFP > 200 ng/mL, AFP-L3 > 15%, PIVKA-II > 40 mAU/mL 중 적어도 한 가지를 만족할 때 간세포암종을 진단하기 위한 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 검사를 시행하도록 일본 간학회에서는 권고하였다<sup>21)</sup>. 또한 만성 B형 간염환자가 혈청 AFP 수치의 지속적인 상승은 간세포암종의 발생을 고려해야 한다<sup>22)</sup>.

영상검사는 종양표지자와 더불어 간세포암종을 진단하는 중요한 비침습적 검사이다. 영상검사는 진단의 민감도와 특이도가 중요한데 초음파의 경우 민감도 44-76%, 특이도 95-98%, 역

동적 조영증강 CT는 민감도 55-80%, 특이도 89-96%, 역동적 조영증강 MRI는 민감도 70-91%, 특이도 77-93%였다<sup>23)</sup>. 감시검사를 하거나 고위험군 환자의 영상 검사에서 간결절이 발견되었을 때는 간세포암종을 확인하기 위하여 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 검사를 시행하여야 한다. 그 결과 간세포암종의 특징적인 소견(간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥기 또는 지연기 조영감소)이 있다면 간세포암종으로 진단할 수 있다. 간세포암종의 크기가 2 cm 이상이면 조직학적 분화도는 나빠지고, 종양의 혈관상도 동맥이 발달하게 되어 동맥기 과혈관상을 갖게 된다. 종양의 악성분화도가 심화되면 문맥 혈류는 거의 소실되어 간세포암종의 특징적인 형태가 된다<sup>24,25)</sup>.

간세포암종의 확진은 생검을 통해 얻은 조직을 병리학적으로 진단하여 확진된다. 조직검사 방법으로는 세침흡입세포검사(fine needle aspiration cytology), 세침흡입생검(fine needle aspiration biopsy), 침핵생검(needle core biopsy) 등이 시행되고 있다. 그러나 우리나라의 간세포암종 환자들은 B, C형 바이러스간염에서 간경변, 간암으로 이행된 경우가 대부분이므로 간기능 저하에 따른 출혈, 복수 등으로 인한 조직검사의 어려움, 암종 전파(seeding)의 위험성, 종양 표적(targeting)의 어려움 등으로 조직 검사가 시행되지 못하는 경우가 많다. 간경변증 환자에서 간세포암종 진단 민감도는 67~93%이다<sup>26,27)</sup>.

## [대한간암학회 권고사항<sup>12)</sup>]

### 1) 임상적진단

1.1 고위험군(HBV 양성, HCV 양성, 간경변증)에서 초음파 검사 등으로 확인된 크기 1cm 이상의 간결절은 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI, 간세포특이조영제를 이용한 MRI 검사 중 하나 혹은 둘 이상에서 간세포암종에

합당한 소견(간실질과 비교하여 등맥기 조영증강과 문맥기 또는 지연기 조영감소)이 있으면 간세포암종으로 진단할 수 있다(B).

1.2 고위험군에서 초음파 검사 등으로 확인된 크기 1cm 미만의 이상의 간결절은 간염 활동성이 억제되고 있는 경우 혈청 AFP가 정상범위 이상으로 지속적으로 상승하며, 상기한 영상검사들 중 둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이는 경우 간세포암종으로 진단할 수 있다(C).

## 2) 병리학적 진단

상기 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 전형적인 임상적 진단 소견을 보이지 않는 경우 생검을 시행한다(B).

## 3) 추적검사

고위험군에서 영상검사나 생검으로 확진할 수 없는 간결절은 종양표지자와 영상검사 등을 반복하여 크기 변화와 종양표지자 증가 여부를 감시한다(B).

## 3. 병기체계

병기체계(staging system)는 종양환자를 서로 다른 예후를 갖고 있는 집단으로 분류하고, 적절한 치료 방법을 찾고, 새로운 치료법의 경우 치료효과를 비교하기 용이하게 한다. 그러나 간세포암종은 우리나라에 흔한 폐암, 위암, 대장암, 유방암 등과는 달리 종양인자 외에도 잔존 간기능 및 환자의 전신수행능(performance status), 치료방법 등이 생존에 미치는 영향이 크기 때문에 하나의 병기 체계로 설명하는데 어려움이 있어 아직 까지도 전 세계적으로 통일된 병기법은 없는 실정이다<sup>28)</sup>.

대한간암학회의 진료가이드라인에서는 modified UICC 병기체계를 기본으로 하며, BCLC 병기

체계를 보완적으로 사용할 것을 권고(B)하고 있다<sup>12)</sup>.

### ■ Modified UICC : LSGJ(Liver Cancer Study Group of Japan) staging system

종양의 개수, 크기(2cm 이하), 혈관 침범 여부를 종합하여 T 병기를 정하였으며, 종양 개수가 1개, 2cm 이하, 혈관 침범이 없으면 T1, 이중 하나라도 만족 못하면 T2, 두 가지를 만족 못하면 T3, 세 가지가 모두 만족 못하면 T4로 정의하였다(Table 2). 종양의 크기 기준을 5cm으로 정한 AJCC(American Joint Committee on Cancer) 병기에 비해 종양 크기 기준을 2cm으로 낮추어 소간암세포종의 예후를 평가하는데 좋은 점은 있으나 세계적으로 널리 사용되지 못하는 단점이 있다<sup>29)</sup>.

Table 2. LSGJ TNM Staging System of HCC

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV A	T4	N0	M0
IV B	T1-3	N1	M0
	T1-4	N0-1	M1

### ■ BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) staging system

환자의 전신수행능(performance status), 종양인자, 잔존 간기능, 적용 가능한 치료 방법과 그 결과로 얻을 수 있는 생존율 등을 반영할 수 있는 유일한 병기체계이다. 그러나 전신수행능 평가라는 주관적 요소 및 Child-Pugh A-B를 분리하지 않고 하나의 병기로 분류함으로써 다양한 간기능 상태가 포함될 수 있는 제한점이 있다<sup>30)</sup>(Table 3).

Table 3. BCLC Staging System of HCC

Stage	Performance status	Tumor stage	Liver function
0	0	single, <2cm	No portal hypertension Normal bilirubin
A1	0	single < 5cm	No portal hypertension Normal bilirubin
A2	0	single < 5cm	Portal hypertension Normal bilirubin
A3	0	single < 5cm	Portal hypertension Elevated bilirubin
A4	0	1-3, < 3cm	Child-Pugh class A-B
B	0	Large multinodular	Child-Pugh class A-B
C	1-2	Vascular invasion or extra-hepatic spread	Child-Pugh class A-B
D	3-4	Any of the above	Child-Pugh class C

A : early HCC, B: intermediate HCC, C: advanced HCC, D: terminal-stage HCC

#### 4. 변증 진단

간세포암종의 증상은 다양하게 나타난다. 발병원인, 병기, 간기능의 잔존 상태에 따라 證候分型은 다양해진다. 따라서 통일된 증후분형은 제시되지 못하는 실정이다. 중국 위생부의 국가약품감독관리국에서는 임상시험 기준으로 氣滯, 血瘀, 脾虛, 濕熱, 陰虛 등 5개형을 제시하였고<sup>31)</sup>, 우리나라에서는 氣滯, 濕鬱, 熱鬱, 血瘀 등 4개 변증을 제안하였고<sup>32)</sup>, 中國中西醫結合學會 腫瘤專業委員會에서는 전문가 그룹의 의견을 반영하여 氣虛, 陰虛, 血虛, 痰濕, 血瘀, 熱毒 등 7개의 증후분형을 제시하였다. 아울러 변증 방법도 제시하였다. 2개 이상의 主症과 主舌, 主脈이 부합하면 해당 증후로 변증한다. 2개 이상의 主症, 혹은 1개의 次症과 舌과 脈이 本證에 부합하면 해당증후로 변증한다. 또한 1개 이상의 主症, 혹은 최소 2개 이상의 次症과 舌과 脈이 本證에 부합하면 해당증후로 변증한

다<sup>10)</sup>.

##### 1) 氣虛證

主症 : 神疲乏力, 少氣懶言, 納呆  
主舌 : 舌淡胖  
主脈 : 脈虛  
次症 : 形體消瘦, 氣短, 自汗, 畏寒肢冷, 大便溏薄  
次舌 : 舌邊齒痕, 苔白滑, 薄白苔  
次脈 : 脈沈細, 脈細弱, 脈沈遲

##### 2) 陰虛證

主症 : 五心煩熱, 口咽乾燥, 脇肋隱痛  
主舌 : 舌紅少苔  
主脈 : 脈細數  
次症 : 盜汗, 舌嫩紅 或少苔 或裂紋 或剝苔 或無苔, 脈細且數  
次舌 : 舌乾裂, 苔薄白 或薄黃而乾, 花剝

苔, 無苔

次脈 : 脈浮數, 脈弦細數, 脈沈細數

### 3) 血虛證

主症 : 面色無華, 頭暈眼花, 爪甲色淡, 脇痛綿綿

主舌 : 舌淡

主脈 : 脈細

次症 : 心悸怔忡, 失眠健忘, 月經閉止或陰道

出血色淡量少

次舌 : 苔白, 苔薄白

次脈 : 脈沈細, 脈細弱

### 4) 痰濕證

主症 : 胸脘痞悶, 惡心納呆, 腹脹肢腫

主舌 : 舌淡苔白膩

主脈 : 脈活或濡

次症 : 身目發黃而晦暗, 口淡不渴, 胸脘痞悶, 口黏納呆, 頭身困重

次舌 : 舌胖嫩, 苔白滑, 苔滑膩, 苔厚膩, 膿腐苔

次脈 : 脈浮滑, 脈弦滑, 脈濡滑, 脈濡緩

### 5) 血瘀證

主症 : 脇肋疼痛, 刺痛固定, 肌膚甲錯

主舌 : 舌質紫黯 或有瘀斑, 瘀点

主脈 : 脈澀

次症 : 面色黧黑, 脣甲青紫, 面頸胸可見赤絲

血縷, 手掌赤痕, 陰道出血色黯瘀, 或夾血塊

次舌 : 舌胖嫩, 苔白滑, 苔滑膩, 苔厚膩, 膿腐苔

次脈 : 脈沈弦, 脈結代, 脈弦澀, 脈沈細澀, 牢脈

### 6) 熱毒證

主症 : 口苦身熱, 尿赤便結, 脇肋灼痛

主舌 : 舌紅或絳, 苔黃而乾

主脈 : 脈

活數

次症 : 口腔糜爛, 心煩不寐或煩燥盜汗, 大便乾澀, 小便短赤, 乾咳或咳血, 吞咽困難, 咽乾痛, 梗阻較重

次舌 : 舌有紅点或芒刺, 苔黃燥, 苔黃厚黏膩

次脈 : 脈洪數, 脈數, 脈弦數

### 7) 氣滯證

主症 : 脇肋脹滿, 痛無定處

主舌 : 舌淡黯

主脈 : 脈弦

次症 : 煩躁易怒, 口苦咽乾, 噯氣, 脹滿悶痛, 走竄不定, 少腹包塊, 攻撐作痛, 腹脹脇痛

次舌 : 舌邊紅, 苔薄白, 苔薄黃, 苔白膩或黃膩

次脈 : 脈弦細

간세포암종에서 각각의 증후의 발현 빈도에 대한 임상 연구에서 沈 등은 1368예의 간세포암종 환자의 단순 증후를 분석하였더니 氣滯(肝氣鬱結:43.56%), 血瘀(28.36%), 脾氣虛(24.49%), 肝陰虛(18.13%), 腎陰虛(14.93%), 肝膽濕熱(11.62%) 이었고<sup>33)</sup>, 陳 등은 氣滯(38.9%), 濕熱과 陰虛(25.0%), 血瘀와 脾虛(16.7%) 로 변증되었다<sup>34)</sup>.

간세포암종 환자의 변증별 발현 빈도를 살펴 보면, 1949년-2002년 사이에 발표된 간세포암종 관련 1005편의 문헌보고의 변증을 분석하니 氣滯血瘀證(30.88%), 肝鬱脾虛證(20.24%), 肝腎陰虛證(18.60%), 肝膽濕熱證(15.33%), 肝氣鬱結證(10.19%)이었고<sup>35)</sup>, 1979년-2010년간 200편의 문헌 보고를 분석한 결과 肝鬱脾虛證(16.42%), 肝腎陰虛證(14.76%), 氣滯血瘀證(12.36%), 肝膽濕熱證(7.38%), 脾氣虛證(5.90%) 이었다<sup>36)</sup>. 鍾 등도 氣滯血瘀證(32.78%), 濕熱蘊結證(25.40%), 肝鬱脾虛 或肝鬱氣滯證(22.91%), 濕瘀搏結證(7.72%), 肝腎陰虛證(7.46%), 脾虛兼濕證(3.61%), 脾腎陽虛

證(0.11%) 순으로 변증되었다<sup>37)</sup>.

간세포암종의 병기별 변증 분석 내용을 살펴 보면 後 등은 I, II기에서는 血瘀證>脾氣虛證>肝膽濕熱證>肝氣鬱結證였고, III기에서도 血瘀證이 가장 많았고, 그 다음은 脾氣虛證、肝膽濕熱證、濕阻證、肝氣鬱結證、肝陰虛證、腎陰虛證이 뒤를 이었다<sup>38)</sup>. 方 등은 병기별 증후는 I기는 氣滯가 가장 많고, 氣虛, 血瘀, 陰虛 등의 순서이고, II기는 氣虛가 가장 많고 氣滯, 血瘀, 陰虛, III기는 氣虛, 가장 많고 血瘀, 陰虛, 氣滯 순서로 빈도가 높았다. 변증별로는 I기는 肝鬱脾虛證이 가장 많고 氣滯 血瘀證, 氣陰兩虛證 순이고, II기는 氣滯 血瘀證이 가장 많고, 氣陰兩虛證, 肝鬱脾虛證, 氣虛 血瘀證이 III기는 濕瘀搏結證>氣滯 血瘀證,>肝鬱脾虛證이어서 병기가 악화될수록 血瘀의 증후가 많아졌다<sup>39)</sup>. 燕 등은 병기의 악화는 氣虛(氣滯), 血瘀, 濕熱毒으로 증후가 진행되고, 肝鬱 → 脾虛 → 肝腎陰虛 → 사망의 패턴을 보인다고 하였다<sup>40)</sup>. 변증별 중앙생존기간은 肝鬱脾虛證일 때가 가장 길었고, 瘀血을 동반하면서 기간이 짧아졌고, 肝腎陰虛證일 때가 가장 낮았다<sup>41)</sup>.

#### [권고사항]

- (1) 간세포암종의 증후 분석은 氣虛證, 陰虛證, 血虛證, 痰濕證, 血瘀證, 熱毒證, 氣滯證 등 7개 증후로서 판별한다(A).
- (2) 간세포암종의 변증분형은 간, 비, 신에 관련이 깊으므로, 肝鬱脾虛症, 肝熱血瘀證, 肝膽濕熱證, 肝腎陰虛證 등 4개 변증을 사용한다(B).

## 5. 치료

암 치료의 궁극적 목적은 종양을 제거하여 생존기간을 늘리는 것이다. 종양을 완전히 제거할 수 없는 경우에는 생존율을 높이고, 삶의 질

을 개선하는 것이 치료의 목표이다. 1960년대 이후 종양환자를 대상으로 한의 치료가 시행된 후에 항암화학요법에 따른 부작용을 감소시키는 효과가 확인되었다. 한의(韓醫)단독치료, 서의(西醫)단독치료, 이 둘의 결합치료에 대한 많은 연구 결과 결합치료가 가장 생존율을 높이는 것으로 판명되었다<sup>42)</sup>. 수술, 항암화학요법, 방사선요법, 국소치료, TACE(transarterial chemoembolization) 등의 정통치료와 扶正祛邪가 바탕이 된 한의 치료가 결합된 치료방법(이하 한·양방결합치료)을 치료원칙으로 삼았다. 한·양방결합치료를 치료시기 및 치료방향에 따라 防護치료, 加載치료, 鞏固치료, 維持치료로 나누었다<sup>10)</sup>. 防護치료는 수술, 방사선, 항암치료와 더불어 扶正 위주의 한의치료를 병행하여 양방치료로 인한 부작용을 줄이고 전신 기능의 회복을 도우며, 증상 및 삶의 질을 높이는 치료이다. 加載치료는 performance stage가 2이상의 노인, 합병증으로 항암화학요법을 진행하기 어렵거나 중재치료(intervention treatment)를 고려하는 환자를 대상으로 祛邪위주의 한의치료로 치료율을 높이는 치료다. 鞏固치료는 수술 후 다른 치료가 필요 없거나, 보조치료를 이미 마친 경우 부정거사의 치료로 전이재발을 막고 증상개선 및 삶의 질을 높이는 치료이다. 維持치료는 방사선, 항암화학, 중재치료로 종양의 크기가 성장하지 않는 경우 종양성장억제, 생존기간 연장을 목적으로 하는 치료다. 수술, 항암화학요법, 방사선등의 정통적인 치료가 불가능한 경우에는 扶正祛邪 위주의 한의 단독치료로 삶의 질 개선 및 생존기간 연장을 도모한다(Fig. 1).

간세포암종에 대한 한·양방결합치료는 효과적이다. 단순 양방치료보다 유효율(CR+PR)이 높았고, 1년, 2년, 3년 생존율도 높았다<sup>43)</sup>. 또한 삶의 질(KPS:karnofsky performance status)도 단순 TACE 시술 만 했을 때 보다 호전되었고, NK cell도 증가하였다<sup>44)</sup>.



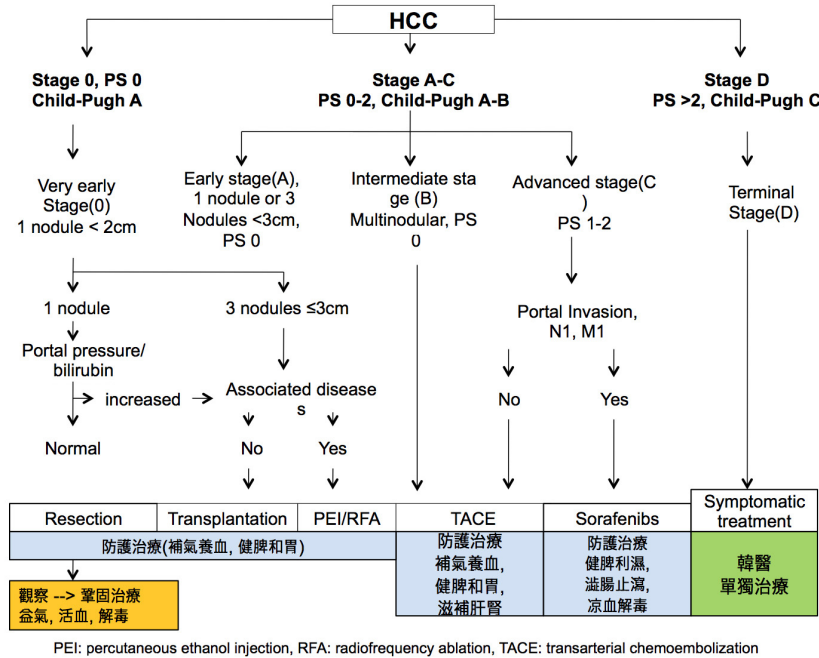


Fig. 1. Treatment plan for hepatocellular carcinoma

1) 간절제술(Resection)

간절제술은 간세포암종 환자에게서 가장 먼저 고려해야 할 치료법이다. 일반적으로 간경변증이 없거나 간경변증이 있는 경우에도 잔존 간기능이 충분하다면 시행할 수 있다<sup>45,46</sup>. 간절제술의 사망률은 국내보고에 의하면 1-3% 이하이며, 1, 3, 5년 생존율은 79-95%, 55-80%, 46-61%이고, 1, 3, 5년 무병생존율은 53-77%, 36-41%, 21-32% 정도이다<sup>47-49</sup>. 간절제 후 간세포암종의 5년 재발률은 58~81% 정도이며 이들 중 80~95%가 간 내에서 재발 된다<sup>50</sup>. 간절제술은 BCLC 병기가 0기인 2cm 이하의 환자에서 권장되고 있고, Child-Pugh 등급 A(Table 4)이며 ECOG 수행능력 0~2(Table 5)인 환자에서 시행되고 있다. 간절제술의 안전성을 평가하기 위한 수술 전 검사로 1970년대부터 Child-Pugh

분류법이 사용되어 왔으나<sup>51,52</sup> Child-Pugh 분류법만으로는 안전성 평가가 충분하지 않아서 이를 보충하기 위하여 우리나라와 일본에서는 Indocyanine Green 15분 정체율(ICG-R15)을 수술 전 검사로서 시행하고 있고, 미국과 유럽에서는 간정맥과 문맥의 압력차(10mmHg 이상은 문맥압항진증)와 혈청 빌리루빈치를 근거로 수술 여부를 결정하고 있다<sup>53</sup>. Child-Pugh A이며 정상문맥압과 정상 빌리루빈 환자는 수술 후 5년 생존율이 70%이나 빌리루빈치가 상승되면 50%, 문맥압고혈압이 동반된 경우는 25%로 감소된다<sup>54</sup>.

수술 후 재발여부를 확인하기 위해서는 혈청 AFP, PIVKA-II 등의 종양표지자 검사와 CT, MRI 등의 영상의학적 검사가 활용된다. 종양표지자 중에는 PIVKA-II가 혈청 AFP 보다 민감도가 높았다. 재발여부를 추적하는 종양표지자

Table 4. Child-Pugh Classification

	1	2	3
Albumin(g/dl)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Bilirubin(g/dl)	< 2.0	2.0-3.0	> 3.0
Prothrombin time prolonged(s)	0-4	4-6	> 6
Ascites	None	Slight	Moderate
Encephalopathy(grade)	None	1-2	3-4

Table 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance stage

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

로 혈청 AFP와 PIVKA-II를 같이 사용하면 민감도 83.3%, 특이도 77.2%이다<sup>55)</sup>.

대한간암학회는 1차적 치료법으로 간절제술의 대상을 문맥압항진증과 고빌리루빈혈증이 없는 Child-Pugh 등급 A의 환자에서 간에 국한된 단일 간세포암종으로 제시하였고(A), 그 외에도 경미한 문맥압항진증 또는 경미한 고빌리루빈혈증을 동반한 Child-Pugh 등급 A 및 상위 B 등급의 간세포암종은 제한적 간절제술을 선택적으로 시행할 수 있다고 하였고(C), 간기능이 잘 보존되고 주혈관 침습이 없으며, 간에 국한된 3개 이하의 간세포암종을 가진 환자에서는 간절제술을 고려할 수 있다고 권고하였다

(C)<sup>12)</sup>.

간절제술은 시행 전후의 변증의 변화를 보면 수술 전에는 肝血瘀阻證 > 濕熱內蘊證 > 脾氣虛弱證이 많았으나 수술 후에는 脾氣虛弱證 > 肝氣鬱結證 > 濕熱內蘊證이 많았다. 수술은 肝血瘀阻證은 감소하고, 脾氣虛弱證을 증가 시킨다<sup>56)</sup>. 이는 수술 후에는 氣陰不足과 肝鬱脾虛가 많아진다는 보고와도 일치 한다<sup>57)</sup>. 간절제술 후에도 지속적으로 한·양방결합치료를 한 경우는 단순히 양방치료만 받은 경우보다 1, 2, 3년 생존율이 높았다<sup>58)</sup>.

## • 간절제술 전후 시기의 변증치료<sup>10)</sup>

### 1) 氣血虧虛

臨床表現: 神疲乏力, 氣短懶言, 面色淡白或萎黃, 頭暈目眩, 脣甲色淡, 心悸失眠, 便不成形 或有肛脫下墜, 舌淡脈弱

治療原則 및 基準處方: 補氣養血, 八珍湯加減<sup>59)</sup> (C급 추천)

辨證加減: 兼痰濕內阻者, 加半夏, 陳皮, 薏苡仁; 若畏寒肢冷, 食穀不和者, 加 補骨脂, 肉蓯蓉, 鷄內金. 若動則汗出, 怕風等表虛不固之證, 加 防風, 浮小麥

### 2) 脾胃虛弱

臨床表現: 納呆食少, 神疲乏力, 大便稀溏, 食後腹脹, 面色萎黃, 形體瘦弱, 舌質淡, 苔薄白

治療原則 및 基準處方: 健脾益胃, 補中益氣湯加減<sup>60)</sup>(C급 추천)

辨證加減: 若胃陰虧虛, 加 沙參, 石斛, 玉竹; 若兼痰濕證者, 加茯苓, 半夏, 薏苡仁, 瓜蒌

## ■ 간절제술 전후 시기의 한약제제<sup>10)</sup>

간절제술 후 1-2개월 또는 항암화학요법을 시행하기 전까지는 貞芪扶正膠囊/顆粒, 健脾益腎顆粒/沖劑, 生血丸, 參芪片, 八珍顆粒 (C급 추천), 當歸補血丸<sup>61)</sup> (C급 추천), 十全大補丸 (C급 추천), 補中益氣丸 (C급 추천), 金匱腎氣丸 (C급 추천)이 활용된다. 간절제술 후 2개월 이후에 항암화학치료가 필요 없는 경우에는 華蟾素片, 槐耳顆粒, 復方斑膠囊, 金龍膠囊, 鴉膽子油軟膠囊/口服液, 慈丹膠囊, 平消膠囊/片, 加味西黃丸, 大黃蟪蟲丸<sup>62)</sup>(C급 추천), 鱉甲煎丸<sup>63)</sup>(C급 추천)이 활용된다.

### [권고사항]

(1) 간세포암종의 수술 전 후에는 氣血虧虛

證, 脾胃虛弱證을 위주로 변증한다(A).

(2) 팔물탕, 보중익기탕을 근간으로 증후에 따라 가감한다(B)

## 2) 경동맥화학색전술

간내에 다발성 종양을 갖고 있거나, 문맥 내에 침습이 있거나, 간기능이 저하되어 있어 간절제술이 시행이 어려운 경우 우선 고려되는 치료법이다<sup>64)</sup>. 경동맥화학색전술(Transarterial Chemoembolization, TACE)에는 리피오돌을 이용하는 고식적 경동맥화학색전술과 약물방출미세구(drug eluting based TACE)를 이용하는 방법으로 나눌 수 있다. 고식적 TACE는 화학요법제인 독소루비신, 시스플라틴 또는 마이토마이신 C를 리피오돌에 혼합하여 암 영양동맥에 주입하고 바로 색전물질(젤라틴 스폰지 입자나 폴리비닐 알코올 입자 등)로 동맥색전술을 시행하여 간세포암종의 동맥, 문맥을 통한 혈류공급을 차단시켜 종양세포를 괴사시키는 시술법이다<sup>65)</sup>. 일본간암연구회에서 발표한 전향적 코호트연구 결과에 따르면, 고식적 TACE 시술은 1, 3, 5, 7년 생존율이 각각 82%, 47%, 26%, 16%이었다.. 또한 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우의 1, 3, 5년 생존율은 각각 63%, 30%, 16%이었다. 생존율은 간손상 정도, 혈청 AFP 수치, 종양 크기(최대직경), 문맥침범 여부에 따라 생존율이 차이가 났다<sup>66)</sup>. 그러나 TACE 시술 후 60-80%의 환자에서 발열, 복통, 오심, 구토, AST, ALT, gamma glutamyl transferase 상승 등의 증상을 동반하는 색전술후 증후군(postembolization syndrome)이 나타 난다<sup>67)</sup>.

약물방출미세구를 이용한 TACE는 직경이 100-300, 300-500, 500-700, 700-900 μm의 미세구에 고용량 항암제(doxorubicin, epirubicin, irrinotecan)담아서 종양의 영양동맥에 주입하면 종양혈관의 색전 유발 및 혈류공급을 차단하여 항암제가 서서히 방출하는 치료 방법이다<sup>68)</sup>. 전

향적인 무작위 phase II PRECISION V 임상연구에 따르면, Child-Pugh 등급(A/B), performance status(ECOG 0/1)군에서는 고식적 간동맥화학색전술과의 치료반응 비교에서는 차이가 없었다. 그러나 Child-Pugh 등급 B, ECOG 1, bilobar disease 그리고 재발성 환자군에서 유의한 객관적인 치료반응(objective response)이 고식적 간동맥화학색전술에 비해 효과적이었고 간독성 및 독소루비신에 의한 부작용(doxorubicin-related side effects)도 적었다<sup>69,70</sup>. 그러나 약물방출미세구를 이용한 TACE와 고식적 TACE의 치료 효과 차이가 없다는 보고도 있어 지속적인 연구가 필요할 것이다<sup>71</sup>.

따라서 대한간암학회에서는 간절제술, 간이식, 고주파열치료술 및 에탄올주입술이 적용하기 어려운 간세포암종 중 수행상태가 양호하고 주혈관 침범이나 간외 전이가 없을 때 TACE를 시행할 것(A)을 권고하고 있고, 약물방출미세구를 이용한 TACE는 고식적 TACE 보다 전신부작용이 적으나 치료 효과는 유사(B)하다고 한다<sup>12</sup>.

TACE와 한약의 결합치료는 간세포암종 유효율(CR+PR), 환자의 1년 생존율, 삶의 질(KPS), TACE 시술 후 발생하는 오심, 구토, 발열, 간부위의 통증, 골수억제를 호전(중성구감소증의 개선)시켰고, NK cell 등의 면역 지표를 상승시켰고, 종양의 크기도 축소시켰다<sup>72-74</sup>. 또한 임상 증상도 개선되었다. 특히 복부의 통증의 감소, 피로 및 무기력 개선, 식욕이 증가되었다<sup>75</sup>. TACE 시술 후 祛邪法과 扶正祛邪法에 따른 KPS 개선정도를 비교하였는데, 두군 모두 대조군에 비해 의미 있게 개선되었고, 부정거사법(RR=1.82)이 거사법(RR1.67)에 비해 개선정도가 좋은 경향을 보였다<sup>76</sup>.

### [권고사항]

- (1) 경동맥화학색전술과 한의치료의 병행은 환자의 생존율을 높이고 색전술후증후군을

호전시키므로 우선 고려해야 한다(A).

- (2) 한의 치료는 부정거사를 근간으로 시행되어야 한다(B).

### 3) 전신 항암요법

간세포암종은 다약제 내성 유전자 발현 빈도가 높고, 환자 대부분이 만성간염, 간경변 등과 동반 되어 간기능이 감소된 환자가 많아 항암화학요법 치료기간 중에 간기능이 악화되거나 합병증이 발생하여 충분한 항암제의 투여가 불가능한 경우가 많아 항암치료의 사각지대였다<sup>77</sup>. 항암화학요법은 세포 DNA에 작용하는 세포독성 화학요법제(cytotoxic chemotherapy agent)와 세포신호전달체계에 작용하는 표적치료제(molecularly targeted agent)로 구분된다. 간세포암종의 경우 세포독성 화학요법제는 광범위한 연구가 되어 왔음에도 불구하고 반응율도 낮으며, 치료반응기간이 짧아서 전체 생존기간을 증가시킨다는 보고는 없는 실정이다<sup>78</sup>.

표적치료제로는 Sorafenib, VEGF targeting (Sunitinib, Bevacizumab, Bribanib, Linifanib), EGFR inhibitors, m TOR inhibitors 등이 임상에서 활용되었으나 sorafenib 만이 치료 효과가 인정되고 있다. 유럽환자를 대상으로 한 연구에서 sorafenib은 치료군과 대조군의 중앙생존기간이 10.7개월, 7.9개월 이었다<sup>79</sup>. 우리나라를 포함한 동양 환자들을 대상으로 한 연구에서 치료군과 대조군의 중앙 생존기간이 각각 6.5개월과 4.2개월이었고, 중앙 TTP(time to progression : 질 환진행까지의 시간)은 각각 2.8개월, 1.4개월로 연장 시키는 효과가 있었다. 부작용으로는 수족 피부 부작용(hand foot skin reaction; HFSR:10.7%), 설사(6.0%), 피로감(3.4%)등이 있었다. HFSR, 설사, 고혈압, 피부 발적 또는 벗겨짐 증상은 대조군 보다 심하였다<sup>80,81</sup>.

따라서 대한간암학회에서는 Child-Pugh 등급 A의 간기능과 양호한 전신 상태를 가진 간세포

암종 환자가 국소림프절, 폐 등의 간의 전이가 있는 경우, 또는 다른 치료법들에 반응하지 않고 암이 진행되는 경우, 간혈관 침범이 있는 경우에는 sorafenib 치료를 권고하고 있다(A)<sup>12)</sup>.

항암화학요법과 병행된 한의 치료로 생존율이 향상되었다. 1, 2, 3년 생존율 모두 항암화학요법 단독치료군보다 한의 치료를 병행한 경우가 생존율이 높았다<sup>82)</sup>. Sorafenib 치료와 한의 단독치료(간울혈어형, 간울비허형, 간담습열, 간신음허형에 따른 탕약치료)와의 비교연구에서 solafenib이 삶의 질이나 1년 생존율에서 보다 효과적이었고, 한약제제(華蟾素片)를 병행한 경우는 sorafenib 단독 치료보다 효과적이었으나 설사가 발생율이 대조군과 높았다. 따라서 sorafenib과 병행시에는 설사를 발생하지 않도록 처방 구성해야 할 것이다<sup>83,84)</sup>.

## ■ 항암화학요법 시기의 변증치료<sup>10)</sup>

### 1)脾胃不和

臨床表現 : 胃脘飽脹, 食欲減退, 惡心, 嘔吐, 腹脹惑腹瀉, 舌體多胖大, 舌苔薄白, 白膩或黃膩

治療原則 및 基本處方 : 健脾和胃, 降逆止嘔, 旋覆花代赭湯加減<sup>85)</sup>, 或橘皮竹茹湯加減<sup>86)</sup> (C급 추천)

辨證加減 : 若脾胃虛寒者, 加吳茱萸, 黨蔘, 焦白朮; 若肝氣犯胃者, 加炒柴胡, 佛手, 白芍

### 2)氣血虧虛

臨床表現 : 乏力, 精神不振, 頭暈, 氣短, 納少, 虛汗, 面色淡白或萎黃, 脫發, 或肢體肌肉麻木, 女性月經量少, 舌體瘦薄, 或者舌面有烈文, 苔少, 脈虛細而無力

治療原則 및 基本處方 : 補氣養血, 八珍湯加減<sup>87)</sup>, 或當歸補血湯加減<sup>88)</sup>, 或十全大補湯加減<sup>89)</sup> (C급 추천)

辨證加減 : 兼痰濕內阻者, 加半夏, 陳皮, 薏苡仁 ; 若畏寒肢冷, 食谷不和者, 加 補骨脂, 肉蓯蓉, 鷄內金

### 3)肝腎陰虛

臨床表現 : 腰膝酸軟, 耳鳴, 五心煩熱, 颧紅盜汗, 口乾咽燥, 失眠多夢, 舌紅苔少, 脈細數

治療原則 및 基本處方 : 滋補肝腎, 六味地黃丸加減<sup>90)</sup> (C급 추천)

辨證加減 : 若陰虛內熱重者, 加墨旱蓮, 女貞子, 生地; 若陰陽兩虛者, 加 菟絲子, 杜沖, 補骨脂. 兼脫發者 加制首烏, 黑芝麻

## ■ 표적치료 시기의 변증치료<sup>10)</sup>

### 1)血熱毒盛證

臨床表現 : 全身皮膚瘙癢, 疹出色紅, 分布多以上半身爲主, 鼻脣口旁爲甚, 可伴有發熱, 頭痛, 咳嗽. 舌質紅, 苔薄, 脈浮數

治療原則 및 基準處方 : 涼血解毒, 清溫敗毒飲加減<sup>91)</sup> (C급 추천)

辨證加減 : 若頭痛甚, 兩目昏花者, 加菊花, 夏枯草

### 2)脾虛濕盛

臨床表現 : 腹脹, 大便稀溏, 脘痞食少, 肢體倦怠, 舌苔薄白膩

治療原則 및 基準處方 : 健脾利濕, 滯腸止瀉, 參苓白朮散合四神丸加減<sup>92)</sup> (C급 추천)

辨證加減 : 若濕熱內蘊者, 加馬齒莧, 敗醬草; 若腹痛里急後重明濕者, 加木香, 檳榔.

## ■ 항암화학요법(TACE 포함) 시기의 한약제제<sup>10)</sup>

주사제제로는 華蟾素注射液(A급 추천), 康萊特注射液(A급 추천)가 사용되고, 그 외에도 槐

耳顆粒, 健脾益腎顆粒/沖劑, 貞芪扶正膠囊/顆粒, 參芪片, 生血丸, 生血寶顆粒, 益血生膠囊, 八珍顆粒(C급 추천), 當歸補血丸(C급 추천), 十全大補丸(C급 추천), 補中益氣丸(C급 추천) 등이 활용되고, 국내에서 연구된 한약제제로는 항암단<sup>93,94</sup>, 청간플러스<sup>95</sup> 등이 있다.

#### [권고사항]

- (1) 생존율을 높이고, 항암화학치료로 인한 부작용을 감소시키기 위해 한의 치료를 병행해야 한다(B).
- (2) 표적치료제와 한의 치료를 병행할 때는 血熱毒盛證, 脾虛濕盛證을 근거로 변증하여야 한다(C).

#### 4) 방사선 치료

수술 절제가 불가능하거나 국소 치료술, 경동맥화학색전술 등으로 근치적 치료가 되지 않는 환자, 암성통증 등의 증상 완화, 비수술적 치료 후 재발한 환자의 구제치료 등을 목표로 방사선치료(Radiation therapy)가 시행되고 있다. 주로 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 상위 B인 경우 시행되고 있으며 40~90%의 반응률(response rate)과 10~25개월의 중앙생존기간을 보인다. 또한 portal vein thrombus가 있는 경우에는 중앙생존기간이 5.3-9.7개월이다<sup>96</sup>. 종양의 체적이 전체 간부피의 1/3 이하가 되어야 방사선 치료에 따르는 부작용의 위험이 현저하게 낮아 안전하게 치료할 수 있다. 3차원 치료계획을 기본으로 한 선량-체적 분석에서 30 Gy가 조사되는 체적이 전체 간부피의 60% 이하로 제한 한다<sup>97</sup>. TACE 와 방사선치료를 병행하면 TACE 단독치료 보다 생존기간과 tumor response가 향상되었고, 부작용으로는 total bilirubin 상승 이외는 없다<sup>98</sup>.

대한간암학회에서는 방사선치료를 간세포암

종의 원발암 및 전이암으로 인한 증상 완화 목적으로 필요한 경우, 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 상위 B이고, 전산화 방사선 치료 계획 시 30Gy 이상을 조사 받는 간 부피가 전체 간 부피의 60% 이하인 경우, TACE에 불완전한 반응을 보이고 30Gy 이상을 조사 받는 간 부피가 전체 간부피의 60% 이하인 경우 시행할 것을 권고하고 있다(B)<sup>12</sup>.

임상에서 방사선치료 단독으로만 시행하는 경우는 많지 않아서 방사선치료와 한의치료에 대한 연구 보고가 적다. 방사선치료로 나타나는 증상변화를 "熱毒"으로 인식하고 있다. 열독이 지나치면 氣와 陰을 손상 받게 된다<sup>99</sup>. 이를 근거로 변증치료 한 결과 방사선 단독치료군에 비해 생존율이 높았다<sup>100</sup>.

#### ■방사선요법 시기의 변증치료<sup>10)</sup>

##### 1) 氣陰兩虛

臨床表現 : 脇肋隱痛, 腹脹不適, 神疲乏力, 少氣懶言, 耳鳴目眩, 口乾, 納呆, 面色淡白或暗滯, 舌紅或淡紅, 苔少或無苔, 或有裂紋, 脈細或細數

治療原則 및 基準處方 : 益氣養陰, 玉女煎加減 (C급 추천)

辨證加減 : 若脇痛 加 芍藥, 玄胡索; 若食少腹脹, 食後尤甚, 可加黃芪, 薏苡仁, 白扁豆; 若畏寒神疲, 面色青灰, 脈弱無力者, 酌加仙靈脾, 巴戟天, 仙茅; 若腹筋暴露者, 稍加赤芍, 澤蘭, 三稜, 莪朮 等

##### 2) 熱毒瘀結

臨床表現 : 脇下痞塊, 兩肋脹痛刺痛, 身目發黃, 心煩易怒, 口乾口苦, 脛痞, 納差, 溲赤便乾, 舌紫暗, 苔黃膩, 脈弦滑或滑數

治療原則 및 基準處方 : 清熱利濕, 活血解毒, 茵陳蒿湯合桃紅四物湯加減<sup>101,102</sup> (C급

추천)

辨證加減 : 若腹脹甚, 加木香, 大腹皮; 若痛勢較劇, 或持續性疼痛陳發性加劇, 往來寒熱者, 加黃連, 金銀花, 蒲公英; 若心煩失眠, 加栝子仁, 夜交藤, 棗仁; 若急躁易怒, 加青皮, 珍珠母; 若大便乾結, 加芒硝, 枳實; 若小便黃赤, 加滑石, 車前子, 白通草; 若白膩而濕重者, 加茯苓, 白薏仁, 砂仁

#### [권고사항]

- (1) 방사선은 열독으로 인식하고, 熱毒瘀結證, 氣陰兩虛證의 변증 범위에서 치료해야 한다(B).
- (2) 健脾, 補氣血, 活血化瘀, 清熱解毒의 처방을 활용한 한의치료는 방사치료로 인한 부작용을 감소시킨다(C).

#### 5) 암성 통증

암환자의 통증은 피로와 불안, 정서적 고통, 기분장애, 우울 등 삶의 질에 많은 영향을 주고 performance status와 연관성이 깊다. 우리나라의 암환자의 유병율은 45%-80%까지이고 연령이 증가할수록 통증 발생 빈도도 높아지는 경향이 있다<sup>103,104</sup>. 암성통증은 종양세포의 침윤과 같이 암과 관련된 통증이 대부분이나 그 외에도 중앙의 치료와 진단과정에서도 발생한다. 암성통증의 치료는 통증의 강도, 특성과 통증에 영향을 미치는 요인을 잘 파악 한 후에 WHO 3단계 진통제 사다리에 따라 진통제를 선택 또는 추가 하여야 한다. 1단계로 경한 통증(숫자통증등급 1-3)에는 비마약성 진통제를 우선 처방하고, 통증이 계속되어 2단계의 중등도의 통증(숫자통증등급4-6)이면 약한 마약성 진통제를 추가하고, 심한 통증(숫자통증등급7-10)인 경우에는 3단계인 강한 마약성 진통제를 투여한다. 하지만 대부분의 암성 통증은 2 또는 3단계 진통제

를 필요로 하므로 1단계를 건너 뛰어 중등도 통증에는 처음부터 약한 마약성 진통제를 처방하고, 통증이 계속될 때에는 강한 마약성 진통제를 추가하며, 심한 통증에는 처음부터 강한 마약성 진통제를 투여할 수 있다<sup>105</sup>. 1단계에 주로 사용되는 비마약성 진통제는 acetaminophen과 NSAID(non-steroidal anti-inflammatory drugs)이고, 2단계에 사용되는 약한 마약성진통제에는 codeine, hydrocodeine, tramadol이고, 3단계에 사용되는 강한 마약성 진통제는 morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl 등이다<sup>106</sup>.

간세포암종 암성통증의 한약치료에는 玄胡索, 莪朮, 乳香, 丹蔘 등의活血化瘀 약물이 가장 많이 활용되고, 그 다음은 甘草, 白芍藥, 當歸, 黃耆 등의 補虛 약물이 많이 활용되고 있다. 특히 한약을 오래 달여서 膏처럼 만들어서 통증 부위에 붙이는 외용 방법을 많이 사용하였다<sup>107-109</sup>. 침치료는 진통작용이 있으면서도 부작용이 적어 암성 통증에 호전시키고, 위장운동에 영향을 주어 오심 구역을 멈추게 한다. 뜸(灸)치료는 면역력을 증가시키고, 골수억제를 예방 및 치료 한다<sup>110</sup>. 암성통증에 대한 침구 및 혈위주사 시술은 통증 개선 효과를 보였고, 曲泉, 肝俞, 心俞, 大椎, 中都, 足三里, 陽陵泉, 內關, 曲池 등의 경혈이 많이 활용되었다<sup>111</sup>. 3단계약물치료와 침치료를 연합하면 단순 약물치료보다 진통효과도 우수했고 호흡곤란, 변비, 오심구토 등의 부작용 발생도 억제되었다<sup>112</sup>. 혈위주사에 사용되는 약물 중에는 봉독이 많이 사용된다. 봉독과 3단계 약물치료를 연합하면 3단계 약물치료만 시행한 것보다 진통효과도 뛰어났고, 빠른 시간 안에 진통되었고, 진통지속 시간도 길고, 오심, 구토, 현훈, 변비 등의 부작용 발생도 적었다<sup>113,114</sup>. 암성통증환자에게 耳針의 효과를 meta 분석한 결과 이침 시술은 진통효과를 높이고, 변비 발생율은 감소시켰으나 오심구토에는 효과가 없었다<sup>115</sup>.

**[권고사항]**

- (1) 간세포암종의 암성 통증은 WHO 3단계 진통제 사다리에 따른 약물 투여와 침, 구, 이침, 봉침 등의 한의치료를 병행해야 한다(A).
- (2) 한약치료는 내치법보다는 외치법을 우선 고려해야 한다(C).

**6. 치료 후 반응 평가**

종양치료 후의 종양반응 평가는 1979년 WHO에서 정의한 완전 관해(Complete response, CR), 부분 관해(Partial response, PR), 불변(Stable disease, SD), 진행(Progressive disease, PD) 등을 이용해 왔다. 완전관해는 관찰되었던 모든 종양이 완전히 소실되고 적어도 4주 간격으로 2번

의 관찰을 통하여 새로운 종양이 관찰되지 않은 경우이고, 부분관해는 적어도 4주 간격으로 2번의 관찰을 통하여 측정되어지는 모든 종양의 50% 감소를 보이는 경우이고, 진행은 하나 또는 그 이상의 종양 크기가 25% 이상 증가한 경우 또는 새로운 종양이 관찰되는 경우이며, 불변은 완전 관해, 부분 관해 또는 진행에 해당되지 않는 경우이다<sup>16)</sup>. 그러나 연구자간의 종양의 크기 변화의 차이에 대한 해석의 다양성과 CT, MRI 등의 발전으로 가능해진 3차원적인 영상에 의한 종양 크기 변화를 적절하게 반영하지 못하는 단점이 있었다.

1990년대 중반 구성된 International Working Party에서는 2000년에 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid tumors, Version 1.0)가 제시하였고, WHO criteria보다 측정이 쉽고, 더 객관적이어서 점차 WHO criteria를 대체하기 시작하

Table 6. Assessment of Target Lesion Response in RECIST and Modified RECIST

	RECIST	Modified RECIST
CR	Disappearance of all target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR	At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of diameters of target lesions	At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD	Any cases that do not quality for either PR or PD	Any case that do not quality for either PR or PD
PD	An increase of at least a 20% in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of diameters of target lesions recorded since treatment started	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable target lesions recorded since treatment started



Table 7. Assessment of Non-Target Lesion Response in RECIST 1.1 and Modified RECIST

	RECIST	Modified RECIST
CR	Disappearance of all non-target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in non-target lesions
Non-CR / Non-PD	Persistence of one or more non-target lesions	Persistence of intratumoral arterial enhancement in one or more non-target lesions
PD	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions

Table 8. Overall Response Assessment in mRECIST

Target lesions	Non-target lesions	News lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	IR/SD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

었다<sup>117)</sup>. 그러나 표적 병변을 10개까지 측정하는 문제, 림프절 전이에 대한 평가, FDG-PET, MRI 등 새로운 영상의 사용에 따라 2009년에 개정판 RECIST 1.1이 발표되었다<sup>118)</sup>. RECIST1.1 처럼 종양의 크기 변화만을 이용한 평가로는 TACE, 고주파 열치료, 표적치료제에 의한 효과를 평가하는데 한계를 보였다. 간세포암에서 표적치료제(sorafenib), TACE 등의 치료는 종양의 크기에는 변화가 없고 조영증강 정도가 감소하여 괴사가 일어나는 경우가 대부분이기 때문이다. 이런 개념을 보강하여 2010년에 미국간학회와 전문가 집단은 modified RECIST(mRECIST)라는 기준을 제시하였다<sup>119)</sup>. mRECIST는 Dynamic CT, MRI 영상에서 동맥

기의 조영 증강되는 부위만을 생존 종양(viable tumor)로 평가하여 표적 병변으로 삼았고, 비전형적 조영증강을 보이거나 침윤성 간세포암, 문맥종양혈전 등은 모두 비표적 병변으로 평가한다<sup>120,121)</sup>.

대한간암학회는 치료의 종양반응 평가를 위하여 치료 후 종양 크기 변화에 따른 RECIST 기준과 종양 생존 부위만을 고려한 mRECIST 기준을 병용하라고 권고하였다(B).

## 결론

간세포암종의 효율적인 치료와 연구를 위해

서 전 세계적으로 많은 가이드라인이 발표되고 있다. 서구의 간질환 및 간세포암종은 알코올이 주요 원인으로 작용하지만 동아시아권은 B형, C형 간염 바이러스에 의한 경우가 많아서 진단 및 치료에 있어서 차이점이 존재한다. 한국, 일본, 중국은 각국의 현실을 반영한 진료가이드라인을 발표하고 개정하고 있다. 중국 한의계에서도 2014년 간세포암종에 대한 진료 가이드라인을 발표하였다. 국내 한의계는 중국과 달리 침구, 약침, 탕약 위주로 치료가 이루어지므로 중국의 가이드라인을 적용하는데, 어려운 점이 있다. 이에 우리나라 현실에 맞는 한의 진료 가이드라인 필요성이 대두되고 있다. 대한간암학회의 진료 가이드라인과 중국중서의결합학회의 진료가이드라인을 간략하게 소개하고, 증후 및 변증론치, 한·양방 결합치료 위주의 가이드라인을 제안하였다. 향후 잘 설계된 RCT가 많아지고, 가이드라인 제정을 위한 다양한 노력이 이루어져서 한의 치료를 통한 간세포암종 환자의 생존을 향상에 기여하기를 기대한다.

### 참고문헌

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 132:2557 - 76, 2007
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127:2893-2917, 2010
3. Center MM, Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:2362-2368, 2011
4. Bosetti C, Turati F, Vecchia CL. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 28(5): 753-770, 2014
5. 보건복지부 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서(2012년 암등록통계). 2014
6. 통계청. 2013년 사망 및 사망원인 통계 온라인 간행물, 2014
7. Lim YS, Shin DH, Kim SH, Korea Central Cancer Registry, Hwang JS. Characteristics and Survival of Korean Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Random Sample Study. *Korean J Liver cancer* 14(2):97-107, 2014
8. 박중원. 국가간암조기검진사업. *대한간학회지* 8(suppl 3):s16-s19, 2002
9. 閔建國, 姚樹坤. 中醫對原發性肝癌的辨證研究及治療. *中西醫結合肝病雜誌* 20(3): 189-191, 2010
10. 林洪生. 惡性腫瘤中醫診療指南. pp371-399, 北京, 人民衛生出版社, 2014
11. Song P, Tobe RG, Inagaki Y, Kokudo N, Hasegawa K, Sugawara Y, Tang W. The management of hepatocellular carcinoma around the world: a comparison of guideline 2001 to 2011. *Liver International* 32(7):1053-1063, 2012
12. 대한간암학회, 국립암센터. 2014 간세포암종 진료 가이드라인(온라인 간행물). p. 1-94, 서울, 2014
13. Guyatt Gh, Oxman AD, Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924-6, 2008
14. 馮利. 簡明中西醫結合腫瘤病學. p199-213, 北京, 科學技術文獻出版社, 2008
15. Zhou B. Research on disease, syndrome

- and symptom of liver cancer in ancient TCM literature. *chinese archives of traditional chinese medicine* 29(12):2714-15, 2011
16. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:417-422, 2004
  17. Kim JW. National cancer screening program for Hepatocellular carcinoma. *Korean J Med* 84(5):670-671, 2013
  18. Kudo M, Izumi N, Kukudo N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 Updated version. *Dig Dis* 29:339-364, 2011
  19. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, De Notariis S, Roda E, Bernardi M. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 34:570-575, 2001
  20. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, Lee CS, Wei TC. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 86:1404-1409, 1984
  21. Kudo M, Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 72 Suppl 1:2-15, 2007
  22. Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AO, Wong VW. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology* 59 (3): 986-95, 2014
  23. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of Ultrasonography, Spiral CT, Magnetic Resonance, and Alpha-Fetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *American Journal of Gastroenterology* 101:513-523, 2006
  24. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:S136-140, 2005
  25. Piscaglia F, Bolondi L. Recent advances in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 37 Suppl 2:S178-192, 2007
  26. Jain D. Diagnosis of hepatocellular carcinoma: fine needle aspiration cytology or needle core biopsy. *J Clin Gastroenterol* 35:S101-108, 2002
  27. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Seminars Liver Dis* 30(1):17-25, 2010
  28. Choi JI. Staging of Hepatocellular Carcinoma. *korean J of liver cancer study group*. 11(1):26-32, 2011
  29. Ueno S, Tanabe G, Nuruki K, Hamanoue M, Komorizono Y, Oketani M, Hokotate H, Inoue H, Baba Y, Imamura Y, Aikou T. Prognostic performance of the new classification of primary liver cancer of Japan (4th edition) for patients with hepatocellular carcinoma: a validation analysis. *Hepatol Res* 24(4):395-403, 2002

30. Forner A, Reig M, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 30:61-74, 2010
31. 鄭筱萸. 中藥新藥臨床研究指導原則(試行). p.208-216, 北京, 中國醫藥科技出版社, 2002
32. 전국한의과대학간계내과학교수. 간계내과학. p.357-373, 서울, 도서출판 나도, 2013
33. 沈旭波, 侯鳳剛, 劉慶, 嶽小強, 顧偉, 鄧哲偉, 王喜. 原發性肝癌1368例中醫單證出現狀況文獻分析, *中醫藥學刊* 22(1):69-70, 2004
34. 陳喆, 侯鳳剛, 孫克興. 肝癌中醫證型的文獻分析. *安徽中醫學院學報*, 21(2):25-26, 2002
35. 侯鳳剛, 凌昌全, 沈旭波, 劉慶, 嶽小強, 顧偉, 鄧哲偉, 王喜, 賀佳. 原發性肝癌中醫證型分布文獻簡析. *中醫雜誌* 45(11):876-77, 2004
36. 司富春, 嶽靜宇, 劉紫陽. 近30年臨床原發性肝癌中醫證型和用藥規律分析. *世界中西醫結合雜誌* 6(1):8-10, 2011
37. 鍾毅, 徐凱, 周紅. 肝癌證候初步研究. *中醫研究* 13(5):7-9, 2000
38. 侯鳳剛, 凌昌全, 趙鋼, 賀憲民. 原發性肝癌中醫基本證候臨床分布狀況調查分析. *上海中醫藥雜誌* 39(2):22-23, 2005
39. 方肇勤, 李永健, 唐辰龍, 馬駿, 管冬元, 陳德溯. 2060例原發性肝癌患者證候特點分析. *中醫雜誌* 5(1):53-54, 2004
40. 燕忠生, 魏千程, 張慧淵, 孟慶常, 丁輝, 閔向勇. 原發性肝癌中醫證型臨床特點與預後關係研究. *實用中醫內科雜誌*, 20(4):411-12, 2006
41. 楊小兵, 龍順欽, 吳萬垠, 鄧宏, 潘宗奇, 河文峰, 周宇姝, 廖桂雅, 歐陽育樹, 李秋萍, 黃鸞, 胡學軍, 肖舒靜, 蔡姣芝. 原發性肝癌中醫證型分布及生存期差異研究. *中國中西醫結合雜誌* 33(7):911-914, 2013
42. 鬱仁存, 王笑民. 21世紀中西醫結合腫瘤研究前瞻. *中醫雜誌* 42(1):50-52, 2001
43. Wu P, Dugoua JJ, Eyawo O, Mills EJ. Traditional Chinese medicines in the treatment of hepatocellular cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 28:112-124, 2009
44. 郭麗詩, 楊莠, 田雪飛. 中西醫結合原發性肝癌臨床隨機對照研究的系統評價與Meta分析. *湖南中醫雜誌*, 30(7):155-157, 2014
45. Capussotti L, Muratore A, Massucco P, Ferrero A, Polastri R, Bouzari H. Major liver resections for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: early and long-term outcomes. *Liver Transpl* 10:S64-68, 2004
46. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam CM, Wong J. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 234:63-70, 2001
47. 김재홍, 최동욱, 김상범. 대상성 간경변증을 동반한 간세포암에서 대량 간 절제술의 안전성과 장기 성적. *대한외과학회지*, 70:444-450, 2006
48. Huang J, Zhang Y, Peng Z, Gao H, Xu L, Jiao LR, Chen M. A modified TNM-7 staging system to better predict the survival in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 139:1709 - 1719, 2013
49. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, Vauthey JN, Choti MA, De Santibanes E, Donadon M, Morengi E, Makuuchi M. A

- snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 257 (5):929-37, 2013
50. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 238:703-710, 2003
  51. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60:646-649, 1973
  52. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5(6):649-55, 1982
  53. Lee KW. Gobar Discrepancy of Practical Guidelines for Management of Hepatocellular Carcinoma-Resection and Transplantation. *Korean J liver study group* 11(1):18-22, 2011
  54. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30:1434-1440, 1999
  55. Kim DY, Paik YH, Ahn SH, Youn YJ, Choi JW, Kim JK, Lee KS, Chon CY, Han KH. PIVKA-II Is a Useful Tumor Marker for Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Oncology* 72 Suppl 1:52-57, 2007
  56. 張院輝, 覃曉, 徐靜, 孫振, 郎慶波, 嶽小強, 翟笑楓. 58例肝癌患者手術前後中醫複合證候特點初步研究. *中西醫結合肝病雜誌* 22(2):75-80, 2012
  57. 傅鳳霞, 張正芳, 王琦. 原發性肝癌手術後辨證治療60例. *南京中醫藥大學學報* 13(5):314-315, 1997
  58. 陳子瑤, 梁健, 鄧鑫. 中西醫結合預防原發性肝癌術後複發作用的系統評價. *中國中西醫結合雜誌* 34(6):671-675, 2014
  59. 沈先東, 胡順金, 任克軍, 吳俊. 八珍湯治療腫瘤相關性貧血療效觀察. *中醫藥臨床雜誌* 22(5):401-403, 2010
  60. 李濱, 齊鳳琴, 李燕敏, 劉石磊. 補中益氣湯抗腫瘤作用的實驗研究. *中醫藥學報* 34(1): 22-23, 2006
  61. 曹娟, 黃宇玫. 當歸補血湯治療癌性貧血的實驗研究. *江西中醫學院學報* 5(6):69-71, 2013
  62. 周利. 大黃蟪蟲丸聯合吉西他濱及奧沙利鉑方案治療原發性肝癌臨床觀察. *新中醫* 46(2): 161-163, 2014
  63. 王丹, 艾華. 鱉甲煎丸化裁對肝癌22荷瘤小鼠抗腫瘤作用的實驗研究. *中華中醫藥學刊* 25(3):582-584, 2007
  64. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 221:291-298, 1995
  65. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takashima T, Demachi H. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 Suppl:S84-88, 1994
  66. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y.

- Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461-469, 2006
67. Yoo SH, Bae SH. Complications Associated with Transcatheter Arterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Korean J of liver cancer study group*, 11(2):144-148, 2011
  68. Song MJ. Transarterial Chemoembolization with Drug-Eluting Beads for Hepatocellular Carcinoma. *Korean J liver study group* 12(2):88-92, 2012
  69. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *CardioVascular & Interventional Radiology* 33(1):41-52, 2010
  70. Yun HJ, Cho SB, Chung HH. Radioembolization of unresectable hepatocellular carcinoma. *Korean J of Liver cancer study group* 10(1): 29-34, 2010
  71. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petrucci P, Tumino E, Ginanni B, Federici G, Cioni R, Metrangolo S, Bertoni M, Bresci G, Parisi G, Altomare E, Capria A, Bartolozzi C. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 22(11):1545-52, 2011
  72. 李霄茜, 凌昌全. 中藥緩解原發性肝癌患者經動脈栓塞化療術後副作用的系統綜述和meta分析. *中西醫結合學報* 10(12):1341-1362, 2012
  73. 蔣樹龍, 劉瑞, 花寶金. 中醫藥聯合TACE治療原發性肝癌的系統評價. *遼寧中醫雜誌* 40(12):2406-2409, 2013
  74. 李禹廷, 劉楊, 高文豔, 林一帆. 中藥聯合肝動脈栓塞化療治療原發性肝癌有效率Meta分析. *創傷與急危重病醫學* 2(6): 341-343, 2014
  75. 孟茂斌, 崔堯麗, 官詠松, 余斌. 中藥配合肝動脈栓塞化療治療原發性肝癌隨機對照試驗的Meta分析. *中國循證醫學雜誌* 8(1):21-31, 2008
  76. 郭尹玲, 鍾森, 扈曉宇, 塗翔. 扶正祛邪法聯合TACE 對中晚期肝癌患者生存質量影響的系統評價. *中西醫結合研究* 2(3): 116-121, 2010
  77. Thomas MB. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Journal* 14(2):123-7, 2008
  78. Johnson PJ. Is there a role for systemic therapy in hepatocellular carcinoma, and if so, can we assess response?. *Educational book, American Society of Clinical Oncology* 2002
  79. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 359(4):378-90, 2008
  80. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncology* 10(1):

- 25-34, 2009
81. Wang Z, Wu XL, Zeng WZ, Xu GS, Xu H, Weng M, Hou JN, Jiang MD, Meta-analysis of the efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(2):691-694, 2013
  82. Shu X, McCulloch M, Xiao H, Broffman M, Gao J. Chinese herbal medicine and chemotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Integrative Cancer Therapies* 4(3):219-29, 2005
  83. 王雄文, 陳日輝, 索拉非尼配合辨證中藥湯劑治療晚期原發性肝癌18例臨床觀察. *藥物與臨床* 35(5):48-49, 2008
  84. 索拉非尼聯合華蟾素片治療中晚期原發性肝癌的臨床療效觀察. *中國癌症雜誌* 22(11):856- 859, 2012
  85. 賈瑞明, 宋俊生. 旋覆代赭湯及其加減方預防腫瘤化療後惡心嘔吐臨床隨機對照試驗的Meta分析, *吉林中醫藥* 30(3):218-259, 2010
  86. 賈淑麗. 橘皮竹茹湯治療腫瘤化療的消化反應58例療效觀察. *Clinical Journal of Chinese Medicine* 3(13):46-47, 2011
  87. 張弦. 八珍湯治療惡性腫瘤放、化療後骨髓抑制30例臨床觀察. *湖南中醫藥* 29(4):51-53, 2013
  88. 李寶鴻, 廉南. 加味當歸補血湯對腫瘤患者放化療增效減毒作用的臨床觀察附:392例病例報告. *成都中醫藥大學學報* 28(2):7-9, 2005
  89. 王一安. 十全大補湯加減防治化療毒副反應70例臨床觀察. *浙江中醫雜誌* 46(8):576, 2011
  90. 夏清山. 六味地黃丸在化療中增效減毒作用的臨床觀察. *湖北中醫雜誌* 27(11):14-15, 2005
  91. 王慶倫, 鮑廷鋒, 許軍. 清瘟敗毒飲的藥理作用與臨床應用概況. *江西中醫學院學報* 7(4): 183-4, 1995
  92. 宋金凱. 參苓白術散合四神丸加減治療慢性腹瀉80例. *內蒙古中醫藥* 25(6):7, 2006
  93. Jeong TY, Park BK, Cho JH, Son CG. Clinical Analysis of 312 Patients with Hepatobiliary Cancer in Oriental Hospital. *Korean J Orient Med* 30(5):163-173, 2009
  94. Cho JH, Yoo HS, Lee YW, Son CK, Cho CK. Clinical study in 320 cases for cancer patients on the effect Hanganman. Thesis Collection of Daejeon University, Institute of Korean Medicine. 12(2):157-75, 2004
  95. Wang JH, Son JY, Shin JW, Son CK. Hepatoprotective effect of CGX via antioxidative properties in acute mice model. *Korean J Orient Int Med*. 25:74-81, 2008
  96. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 106:1653-1663, 2006
  97. Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim SH, Choi JI, Kim HB, Lee WJ, Park SJ, Hong EK, Kim CM, Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(1):225-31, 2007
  98. Meng MB, Cui YL, Lu Y, She B, Chen Y, Guan YS, Zhang RM. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 92(2):184-194, 2009
  99. 史玉樹. 腫瘤放療反應的中醫中藥治療.

- 中國衛生產業 27:175, 2012
100. 陳乃傑, 金源, 劉燕珠, 陳雲鶯. 中醫辨證配合放射治療原發性肝癌的臨床觀察. 浙江中西醫結合雜誌 7(3):145-46, 1997
101. 康慶偉, 閻姝. 茵陳蒿湯的藥理作用及臨床應用進展. 中國中西醫結合外科雜誌 19(4): 474-75, 2013
102. 張正升, 彭代銀. 桃紅四物湯臨床應用研究進展. 安徽醫藥 15(5):529-531, 2011
103. Hong SH, Roh SY, Kim SY, Shin SW, Kim CS, Choi JH, Kim SY, Yim CY, Sohn CH, Song HS, Hong YS. Change in cancer pain management in Korea between 2001 and 2006: results of two nationwide surveys. *J Pain Symptom Manage* 41(1): 93-103, 2011
104. Kim JY, Jang WY, Hur MH, Lee KK, Do YR, Park KU, Hong YS, Song HS. Prevalence and management of pain by different age groups of Korean cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 30(4):393-398, 2013
105. 보건복지부. 암성통증관리지침 권고안 (제5판). 서울, 보건복지부, 2012
106. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology. adult cancer pain. Vol. 1. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2013
107. 杜業勤, 王慶全, 哈木拉提, 吾甫爾. 中藥內服方治療癌性疼痛用藥規律分析. 遼寧中醫雜誌 39(7):1330-1332, 2012
108. 張雲燕, 唐穎慧, 彭彩鈺, 鍾森. 肝癌疼痛的中醫外治概況. 四川中醫 32(2):189-191, 2014
109. 王科, 張穎. 肝癌疼痛的中醫外治概況及思考. 中醫中藥 10(15):138-143, 2013
110. 賈文睿, 侯中偉, 睢明河. 針灸療法防治原發性肝癌的研究進展. 針灸臨床雜誌 30(2):71-74, 2014
111. 孫其喆, 袁梅. 針灸聯合穴位注射治療肝癌癌痛的系統評價. 大家健康 7(6):184-186, 2013
112. 吳毅軍. 針灸聯合三階藥物療法對原發性肝癌疼痛鎮痛作用的療效觀察. 湖北中醫藥大學學報 17(1):87-89, 2015
113. 彭輝, 張志芳. 蜂針聯合三階梯止痛療法治療癌痛的臨床觀察. 湖南中醫藥大學學報 30(9):222-225, 2010
114. 葛來安, 彭莉莉, 楊保東. 蜂針聯合中藥治療晚期肝癌的臨床體會. 江西中醫藥 40(11): 36-37, 2009
115. 周傑, 梁宜, 陳勤, 方劍喬. 耳針治療癌痛隨機對照研究的Meta分析. 中華中醫藥學刊 32(10):2326-2330, 2014
116. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207-214, 1981
117. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92(3):205-216, 2000
118. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J*



- Cancer 45(2):228-247, 2009
119. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30(1):52-60, 2010
120. Kim SY. Response Evaluation Assessment in HCC: Modified RECIST. *Korean J liver cancer study group*. 11(2):111-115, 2011
121. Choi JI. Treatment Response Evaluation of Hepatocellular Carcinoma. *Korean J liver cancer study group*. 12(1):16-22, 2012