

간암 진료가이드라인의 현재와 전망

국립암센터 간암센터

김보현 · 박중원

Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: Current and Future Perspectives

Bo Hyun Kim, Joong-Won Park

Center for Liver Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) is rather unique. Most of HCC patients have underlying chronic liver diseases with or without cirrhosis and the prognosis of HCC depends on the liver function, as well as the tumor extent. Non-invasive diagnosis of HCC can be made with certain risk factors and specific imaging findings (e.g. hypervascularity). Patients with HCC can receive surgical resection, radiotherapy, and systemic chemotherapy as other solid malignancies. HCC has more treatment options such as liver transplantation, transarterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (RFA). A variety of practice guidelines for HCC has been published by many academic societies. Different healthcare systems and availability of resources also affect the practice guidelines; therefore, practice guidelines have similarities and dissimilarities. Herein, we review the current status of practice guidelines for HCC and future perspectives for the improvement of guidelines are also discussed.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Practice guideline

서론

원발성 간암은 우리나라에서 5번째로 호발하며, 암종별 사망률은 2번째로 높다.^{1,2} 해마다 16,000 여명의 환자가 발생하며, 이 중 70-85% 정도가 간세포암종(hepatocellular carcinoma)으로 추정된다.^{1,3} 간세포암종은 여타의 고형암에서와 마찬가지로 수술적 절제, 전신 항암 요법, 방사선 치료 등을 시행하면서도, 고주파 열치료술(radiofrequency ablation; RFA)과 같은 국소치료술, 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization; TACE), 간이식과 같은 더 많은 치료 방법을 갖고 있다는 점이 특징이 있다. 뿐만 아니라, 원인이 되는 만성 간질환과 함께 간경변증을 동반하는 경우가 많아 같은

종양 상태라 할지라도 잔존 간 기능에 따라 치료법이 달라지기도 한다. 종양 병기도 전 세계적으로 통일되어 있지 않아서, 유럽-미국, 일본-한국이 서로 다른 병기를 채택하고 있다. 이렇듯 치료 방법을 결정하는 데에 있어 관여할 수 있는 요소가 많은 만큼 같은 기관별로 지역별로 선택하는 치료 방법이 달라지기도 한다.⁴ 간세포암종 진료 가이드라인은 각 나라와 학회별로 제정되어 왔으며, 우리나라는 비교적 이른 시기인 2003년에 첫 가이드라인을 제정하였고,⁵ 이후 2차례의 개정을 거쳤다. 본 고에서는 다음의 간세포암종 진료 가이드라인들을 살펴보고(Table 1), 가이드라인들의 특징과 앞으로 가이드라인에서 다루어야 할 부분 등에 대하여 논의 하고자 한다.

본론

1. 간세포암종 가이드라인들의 현재

1) 진단

간세포암종은 임상적인(비침습적인) 진단이 가능한 암종으로 여러 가이드라인들에서 임상적인 진단 기준들을 제시

Received: June 4, 2016, Accepted: June 13, 2016
Corresponding author: Joong-Won Park, MD, PhD
Center for Liver Cancer, National Cancer Center, 323
Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi-do 10408, Korea
Tel: +82-31-920-1605, Fax: +82-31-920-1520
E-mail: jwpark@ncc.re.kr
Financial Support: This study was supported by the National Cancer Center, Korea (Grant #1510520).

Table 1. Current clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma

	Title	Year
Korea Liver Cancer Study Group (KLCSG) and National Cancer Center (NCC) ⁶	2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma	2014 (2015 in English)
American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) ⁷	Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update	2011
European Association for the Study of the Liver (EASL) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ⁸	EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma	2012
Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) ⁹	Asian Pacific Association for the Study of the Liver Consensus Recommendations on Hepatocellular Carcinoma	2010
Japan Society of Hepatology (JSH) ¹⁰	Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3 rd JSH-HCC Guidelines)	2013 (2015 in English)
JSH-Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) ¹¹	JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan	2014

하고 있다. 각 가이드라인들은 임상적 진단이 가능한 고위험군의 정의, 크기, 영상 검사 방법 등에서 차이를 보이며, 그 차이는 다음과 같다(Table 2).

간세포암종에 대한 비침습적 진단이 가능한 대상 집단은 간암 발생의 고위험군으로 각 가이드라인 별로 약간의 차이를 보이나, 어떠한 가이드라인이나 감시검진(surveillance) 초음파에서 발견된 결절을 대상으로 ‘동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기의 조영감소’라는 특징적 소견을 기반으로 한다는 점에서는 공통점을 보인다. 하지만, 최근 많이 시행되고 있는 간세포특이조영제 MRI (gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging, Gd-EOB-DTPA-MRI)나 조영증강 초음파 검사에 대한 진단 전 검사 인정 여부가 각 가이드라인 별로 다르다. JSH 및 JSH-LCSGJ 가이드라인과 KLCSG-NCC 가이드라인에서는 간세포특이조영제 MRI의 역할을 인정하고 있다.^{6,10,11} 또한, AASLD 및 EASL 가이드라인에서는 비침습적 진단 기준으로서 1 cm 이하의 암종을 진단하기가 어려우며,^{7,8} APASL이나 JSH, JSH-LCSGJ 가이드라인에 의하면 CT나 MRI에서 동맥기의 조영증강 소견이 보이지 않는다고 하더라도 조영증강 초음파 등의 부가적인 영상 검사에서 합당한 소견을 보이면 간세포암종으로 진단할 수 있다.⁹⁻¹²

2) 병기

병기 체계는 예후를 예측하고, 치료 방법을 결정하는데 중요한 역할을 한다. 간세포암종은 대부분 간경변증 혹은 만성 간질환을 동반하고 있어, 간세포암종의 예후에는 종양 병기

뿐만 아니라, 잔존 간 기능도 영향을 미치게 된다. 이렇듯 여러 가지 요소가 예후를 반영하기 때문에 간세포암종에는 여러 가지의 병기 체계가 있다. 일부는 병기 체계만 제시하고,¹³⁻¹⁶ 일부는 치료의 알고리즘까지 포함하여 제시한다.^{17,18} AASLD 및 EASL 가이드라인에서는 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기 체계를 채택하고 있으며,^{7,8,17} 우리나라 KLCSG-NCC 가이드라인에서는 modified International Union Against Cancer (UICC) 병기 체계를 사용하고, BCLC 병기 체계를 보완적으로 이용하고 있다.⁶ APASL 가이드라인에서는 특별히 병기 체계에 대하여 언급하지는 않고 있다. 일본 JSH 가이드라인은 일본간암연구학회(LCSGJ)에서 제시한 modified UICC 병기 체계를¹⁹ 중심으로 제정되었다.

3) 치료

유럽과 미국의 간세포암종 가이드라인은 근거 중심으로 단일 병기에 단일 치료법을 제시하고 있으나, 제시된 근거 또한 여러 허점을 내포하고 있고, 다양한 상황을 무리하게 한 병기로 묶는데 따른 문제점이 있다. 일본 JSH의 가이드라인은 근거 중심이라기 보다 다학제 전문가들의 컨센서스를 모아서 한 병기에 너무나 다양한 치료법을 제시하고 있다. 우리나라 KLCSG-NCC 2014년 가이드라인은 이러한 단점을 보완하고자 처음으로 각 병기마다 근거 중심의 ‘최선의 치료법’과 근거 및 컨센서스를 바탕으로 ‘차선의 치료법’을 제시하였다.

(1) 간절제술

AASLD, EASL 가이드라인에서는 BCLC 병기 체계/치료

Table 2. Comparison of non-invasive diagnostic criteria for HCC

	KLCSG-NCC	AASLD ⁷	EASL ⁸	APASL ⁹	JSH ¹⁰	JSH-LCSGJ ¹¹
대상집단	B형 간염바이러스 양성, C형 간염바이러스 양성, 간경변증	감시검사 대상군 (B형 간염 [†] , 간경변증)	간경변증	감시검사 대상군(B형 간염 혹은 C형 간염을 동반한 간경변증)	감시검사 대상군(만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 간경변증)	감시검사 대상군(만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 간경변증)
대상병변	초음파에서 발견된 결절	초음파에서 발견된 결절	초음파에서 발견된 결절	초음파에서 발견된 결절	초음파에서 발견된 결절	초음파에서 발견된 결절
영상검사	역동적 조영증강 CT/MRI, 간세포 특이조영제 MRI	역동적 조영증강 CT/MRI	역동적 조영증강 CT/MRI	역동적 조영증강 CT/MRI, 조영증강 초음파(선택적: SPIO-MR)	역동적 조영증강 CT/MRI, 조영증강 초음파(선택적: 간세포특이조영제 MRI, SPIO-MRI, CT angiography)	간세포특이조영제 MRI, 역동적 조영증강 CT, 조영증강 초음파(선택적: SPIO-MR)
진단적 영상 소견	동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기의 조영 감소	동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기의 조영 감소	동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기의 조영 감소	동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기의 조영 감소	동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기의 조영 감소	동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기(혹은 간세포 특이 조영제의 경우, 간세포시기)의 조영 감소
필요 영상 검사 수	>2 cm: 1개 1-2 cm: 1개 혹은 2개 <1 cm: 2개	1개	>2 cm: 1개 1-2 cm: 1개 혹은 2개	1개	1개(지연기의 조영 감소가 없는 >1 cm 결절: 2개, 동맥기의 조영증강이 없는 >1.5 cm 결절: 2개)	1개
종양표지자 (AFP)	<1 cm 결절의 경우 - 이용	-	-	-	-	-
비고	1 cm 미만 암종 진단 가능	-	-	1 cm 미만 암종 및 저혈관성 암종 진단 가능	1 cm 미만 암종 및 저혈관성 암종 진단 가능	1 cm 미만 암종 및 저혈관성 암종 진단 가능

[†]최적의 영상장비로 촬영한 경우, 1개의 영상으로도 진단 가능, [‡]Asian male hepatitis B carriers over age 40, Asian female hepatitis B carriers over age 50, hepatitis B carrier with family history of HCC African/North American Blacks with hepatitis B
KLCSG-NCC, Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center; AASLD, American Association for the Study of the Liver Diseases; EASL, European Association for the Study of the Liver; APASL, Asian-Pacific Association for the Study of the Liver; JSH, Japan Society of Hepatology; LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan

알고리즘에 따라 간 기능이 잘 보존된(빌리루빈이 정상이면서 간정맥압 차이가 10 mmHg 이하이거나 혈소판이 100,000/mm³ 이하인 경우) 단일 결절의 경우 간절제술을 우선적으로 추천한다.^{7,8} APASL 가이드라인에서는 잔존 간 기능이 충분하다면, 단일 결절이나 다발성 종양이어도 간내에 국한되어 해부학적으로 가능한 경우 간절제술이 일차적으로 고려되어야 한다고 권고하고 있다.⁹ JSH 가이드라인에서도 간 내에 국한되어 있다면 3개 이하의 종양에서 간절제술로 시행할 것을 권고하고 있으며, 간문맥 침범이 있더라도 1차분지 이상을 침범한 것이 아니라면, 간절제술을 고려해야 한다고 언급하고 있다.¹⁰ KLCSG-NCC 가이드라인에서는 문맥압항진증과 고빌리루빈혈증이 없는 Child-Pugh 등급 A의 환자의 단일 간세포암종에서의 일차 치료법으로 간절제술을 권고하고 있고, 간에 국한된 3개 이하의 암종에서도 간 기능이 잘 보존되고 주혈관 침습이 없으면 고려할 수 있다고 언급하고 있다.⁶

(2) 간이식

AASLD, APASL, EASL 가이드라인에서는 모두 밀란 척도(5 cm 이하의 단일 종괴 혹은 3 cm 이하이며 3개 이하의 종괴)를 만족하면,²⁰ 간이식을 고려하라고 권고하고 있다.⁷⁻⁹ KLCSG-NCC 가이드라인에서도 절제술이 불가능하면서 밀란 척도 이내의 경우 간이식을 일차적으로 권고하고 있다.⁶ 간이식에 대한 기준은 밀란 척도 이상으로 확장된 기준들을 적용하기도 하는데,^{21,22} EASL 가이드라인에서는 up-to-seven criteria(가장 큰 종양 크기와 종양의 수를 합쳐서 7 이하)인 경우에 고려할 수 있다고 언급하고 있고,^{8,22} JSH 가이드라인에서는 비대상성 간경변증이면서 암종이 다른 치료 방법으로 조절이 되지 않을 때 고려할 수 있다고 언급하고 있다.¹⁰ KLCSG-NCC 가이드라인에서도 다른 효과적 치료법을 적용할 수 없는 경우, 분명한 혈관 침범 및 간외전이 없는 경우 확대 기준을 적용할 수도 있다고 언급하고 있다.⁶ 간세포암종 환자에서 간이식을 시행하는 경우 확대된 기준을 적용하는

데에 있어서 일본이나 우리나라는 상대적으로 덜 엄격하다고 할 수 있는데, 이는 기증되는 장기의 부족으로 생체 간이식이 상대적으로 활성화되어 있다는 점이 일정 부분 기여한다고 할 수 있겠다.

(3) 국소치료술

국소치료술은 고주파 열치료술이나 에탄올 주입술과 같은 국소소작술, 경동맥화학색전술을 모두 포함하여 이야기하기도 하나, 여기에서는 국소소작술에 한하여 언급하도록 하겠다. AASLD, EASL 가이드라인에서는 BCLC 병기 0 혹은 A (단일 결절이거나, 3 cm 이하이면서 3개 이하인 경우)에서 간절제술이나 간이식에 적합하지 않은 경우 고려할 것을 권고하고 있다.^{7,8} APASL 가이드라인에서도 3 cm 이하이면서 3개 이하인 Child-Pugh 등급 A 혹은 B 환자에서 일차적인 치료 방법으로 권고하면서, 특히, Child-Pugh 등급 A 이면서 3 cm 이하인 경우에는 간절제술을 대체할 수 있다고 언급하고 있다.⁹ JSH 가이드라인에서는 3 cm 이하의 단일 결절에서 고주파 열치료술을 간절제술에 이어 2차적으로 고려할 수 있으며, 3 cm 이하의 결절이 2-3개 있다면, 간절제술 혹은 고주파열치료술로 동등한 정도로 고려할 수 있다고 권고하고 있다.¹⁰ KLCGS-NCC 가이드라인에서는 3 cm 이하 단일 결절에서 권고하고 있고, 5 cm 이하의 단일 결절이나 3 cm 이하의 3개 이하 결절에서 고려할 수 있다고 언급하고 있다.⁶

(4) 경동맥화학색전술

경동맥화학색전술은 간세포암종을 진단받은 환자에서 1차적으로 가장 많이 시행되는 치료이며, 이는 아시아 지역에 비하여 상대적으로 경동맥화학색전술을 덜 한다고 알려진 북미나 유럽 지역에서도 마찬가지이다.⁴ AASLD, EASL에서는 BCLC B병기(혈관 침범이나 간외전이 없는 다발성 종양)에서 경동맥화학색전술을 권고하고 있다.^{7,8} APASL에서도 AASLD와 EASL과 같은 적응증을 제시하면서 부가적으로 종양의 위치나 동반 질환 때문에 고주파 열치료술을 시행하기 어려운 초기 암종에서도 시행할 수 있다고 언급하고 있다.⁹ JSH에서는 절제가 불가능한 고혈관성 간세포암종을 가진 Child-Pugh 등급 A 혹은 B인 환자에서 경동맥화학색전술을 권고하고 있으며, 간외전이 없이 간문맥 침범을 동반한 종양에서 효과가 있다는 보고들이 있으나, 아직 근거가 미약하다고 언급하고 있다.¹⁰ KLCGS-NCC 가이드라인에서는 간절제술, 간이식, 고주파 열치료술 및 에탄올주입술을 적용하기 어려운 간세포암종 중 주 혈관침범이나 간외전이가 없을 때 경동맥화학색전술을 권고하고 있으며, 간문맥 침범이 있어도 잔존 간

기능이 좋고 간내 종양이 국소적인 경우 시행할 수 있다고 언급하고 있어 상대적으로 적응증이 넓은 편이라고 할 수 있겠다.⁶

(5) 전신 항암요법

소라페닙은 혈소판유래 성장인자 수용체(platelet derived growth factor receptor, PDGFR), raf 키나제(raf kinase), 혈관 내피 성장인자 수용체(vascular endothelial growth receptor, VEGFR) 등에 작용하는 다중 키나제 억제제(multiple kinase inhibitor) 중 하나로,²³ 간세포암종에서는 최초로 승인된 표적치료제이다(2007년 11월 미국 FDA 승인). 소라페닙이 승인되기 이전까지 간세포암종에서 전신 항암 요법은 명확한 근거가 마련되지 못해서 권장되지 않았으나, 소라페닙이 승인된 이후로 진행성 간세포암종에서 1차적인 치료법으로서 권고되고 있다.^{7,8} EASL에서는 혈관 침범이나 간외 전이가 있는 진행성 암종(BCLC C 병기)이면서 잔존 간 기능이 좋은 경우, 혹은 여러 국소치료 이후에도 암종이 진행되는 경우,⁸ APASL에서는 혈관 침범이나 간외 전이가 있는 진행성 암종이거나, 다른 치료법으로 치료가 어려운 경우,⁹ AASLD, JSH에서는 잔존 간 기능이 좋고, 간절제술, 간이식, 국소소작술 혹은 경동맥화학색전술로 효과를 기대하기 어려운 경우에서 권고하고 있다.^{9,10} KLCGS-NCC 가이드라인에서도 Child-Pugh 등급 A이면서 간외 전이 혹은 혈관 침범이 있는 경우 소라페닙을 권고하고 있다.⁶ 대부분 소라페닙의 사용은 잔존 간 기능이 충분한 경우라고 언급하고 있으나, Child-Pugh 등급 B인 환자들에서도 Child-Pugh 등급 A인 환자들과 유사한 효과, 안정성이 보고된 바 있다.^{24,26} APASL에서는 Child-Pugh 등급 B, KLCGS-NCC 가이드라인에서는 Child-Pugh 등급 상위 B를 가진 환자에서도 상기 종양 조건에 부합하는 경우 조심스럽게 소라페닙을 사용해볼 수 있다고 언급하고 있다.^{6,9} 기존의 세포독성 항암제를 이용한 전신 항암 요법에 대하여서는 AASLD와 EASL에서는 전신 항암치료로서 권장하지 않는다고 되어 있으나,^{7,8} APASL이나 KLCGS-NCC 가이드라인에서는 간 기능이 잘 보존되어 있는 경우 조심스럽게 시행해 볼 수 있다고 언급하고 있다.^{6,9}

(6) 체외 방사선 치료

EASL에서는 뼈 전이에서 통증을 경감하기 위하여, JSH에서는 뼈 전이나 뇌 전이에서 체외 방사선 치료를 시행할 수 있다고 언급하고 있다.^{8,10} 또한, JSH에서는 간문맥 침범이 있거나 절제가 불가능하며, 다른 치료 방법을 쓰기 어려운 종양의 경우, 3차원 입체조형 방사선 치료(3D conformal radiation therapy)나 양성자 혹은 중입자를 이용한 입자선 치료

(particle radiation therapy)를 고려할 수 있고, 역시 다른 방법으로 치료하기 어려운 5 cm 이하의 종양에 대하여서는 정위 방사선 치료(stereotactic body radiation therapy)를 고려할 수 있다고 구체적으로 언급하고 있다.¹⁰ KLCSG-NCC 가이드라인에서는 간절제술, 간이식, 고주파 열치료술, 에탄올주입술 또는 경동맥화학색전술이 어려운 간세포암종에서 차선의 치료법으로서, 혈관을 침범한 단일 소간세포암종의 경우 소라페닙과 함께 최선의 치료법으로서 권장되고 있다. 또 원발암 및 전이암으로 인한 증상 완화 목적을 위해 방사선 치료를 시행할 수 있다고 권고하고 있다.⁶

4) 치료 후 추적 관찰

AASLD 가이드라인에서는 초치료 후 2년까지 역동적 조영증강 CT 혹은 MRI를 이용하여 3-4개월 간격으로, 2년 이후에는 간격을 더 길게 하여 추적할 수 있다고 언급하고 있다.⁷ EASL 가이드라인에서는 역동적 조영증강 CT 혹은 MRI를 이용하여 간절제술이나 국소적 혹은 전신적인 치료 이후 1개월째에 치료 반응을 평가하고, 이후 첫 1년 동안은 3개월 간격으로 2년째까지는 6개월 간격으로 추적 관찰하고, 그 이후에는 초음파를 이용하여 6개월마다 검사하기를 권고하고 있다.⁸ JSH 가이드라인에서는 간절제술이나 국소소작술을 받은 이후 추적 관찰은 간암 발생 초위험군(extremely high-risk group)에서 시행하는 감시 검진과 마찬가지로 초음파 및 종양표지자 검사는 매 3-4개월마다, 필요한 경우 역동적 조영증강 CT 혹은 MRI 검사를 시행하게끔 권고하고 있다.¹⁰ KLCSG-NCC 가이드라인에서는 치료 후 완전 반응에 이룬 경우 첫 2년 내에는 2-6개월 간격으로 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 혹은 간세포특이조영제를 이용한 MRI 및 종양표지자 검사를 통하여 재발 여부 확인을 권고하고 있다.⁶

2. 간세포암종 가이드라인들의 미래

간세포암종의 진료는 끊임없이 변하고 있다. 현재 간세포암종 가이드라인들이 현재의 진료를 다루고 있으나, 향후 변화가 필요할 것으로 생각되는 부분에 대하여 기술해 보고자 한다.

1) 진단

현재 간암을 진단하는 데에 있어서 각 가이드라인에서는 동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기의 조영감소라는 특징적인 소견을 공통적인 기반으로 하는데, 이 영상 소견에 대한 해석이 각 판독자별로 일부 달라질 수 있는 여지가 있다. 또한, 각 가이드라인마다 제시하는 영상 검사의 종류와

개수, 진단할 수 있는 병변의 크기, 대상 집단이나 대상 병변 등에서 차이를 보이고 있다. 이는 각 가이드라인마다 허용하는 민감도, 특이도에 차이를 보이기 때문으로 생각된다. 그리고, 각 기준에 미치지 못하는 병변들에 대해서는 불확정결절(indeterminate nodule)로 분류하여 대부분 일정한 간격을 두고 관찰 혹은 조직검사를 권고하고 있다. 최근 제시되고 있는 Liver Imaging-Reporting and Data System (LI-RADS)는 영상 검사(조영증강 CT 혹은 MRI)의 판독에 있어서 더 객관적이고 표준화된 기준을 적용하고 있다.²⁷ 간세포암종의 고위험군 환자(감시검진 프로그램의 대상이 되는)에서 보이는 영상 소견을 병변의 크기, 동맥기의 조영증강, 문맥 또는 지연기의 조영감소, 피막 모양, 크기의 증가 정도(threshold growth; 최소 5 mm 이상 커지거나 6개월 이내에 직경 50% 이상 증가, 6개월 이상인 경우 직경이 100% 이상 증가, 혹은 1 cm 이상의 새로운 병변이 발생하는 경우)에 기반을 두어 간세포암종 일 확률이 어느 정도 되는지를 판단하고, 이에 따라 5군(LR1, definitely benign; LR2, probably benign; LR3, intermediate probability for HCC; LR4, probably HCC; LR5, definitely HCC)으로 분류한다.²⁷ 기존의 가이드라인들이 모두 감시검진 프로그램에서 시행한 초음파 영상에서 발견된 결절을 대상으로 하는 것에 비하여, LI-RADS는 영상 검사에서 발견되는 모든 소견들을 대상으로 하여 최근의 의료 환경을 반영한 것이라 볼 수 있겠다. 하지만, 일반 환자가 아닌 고위험군 환자를 대상으로 한다는 점에서는 공통적이다. LI-RADS는 영상 소견을 객관화하였다는 점에서 의의가 있으나, LR2, LR3, LR4 병변에 해당하는 불확정결절인 경우, 이후의 추가 혹은 추적 검사 등에 대한 결정 등은 제시하지 않고 있다. 또한, 불확정결절이라 하더라도, 다른 임상 소견이나 종양표지자 검사 결과들을 종합하여 간세포암종으로 진단할 수 있다고 가능성을 열어놓고 있어, 이러한 점들을 보완하기 위한 근거와 합의 도출이 필요할 것으로 생각된다. 일본 JSH 가이드라인은 최근 gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (EOB) MRI를 진단의 핵심 방법으로 제시하고 있고, 우리나라에서도 대부분의 전문 병원들은 조영증강 MRI를 중심으로 간세포암종을 진단하고 있으나, 조영증강 MRI는 예민도는 높으나, 특이도에 의문이 남아 있는 실정이다. 향후 많은 연구와 합의도출이 필요한 부분이다.

2) 치료

간세포암종의 치료는 다학제적인 접근이 필수적인 분야이다. 하지만, 현재 가이드라인들은 병합된 치료법에 대한 언급

이 제한적이다. KLCSG-NCC 가이드라인에서 고주파 단독 치료에 비하여 고주파 열치료술과 경동맥화학색전술의 병행 치료 효과가 더 좋은 것으로 보고한 메타 연구들을 인용하여,^{28,29} 수술적 치료가 어려운 직경 3-5 cm 간세포암종에 대하여 고주파 열치료술과 경동맥화학색전술 병행 치료를 시행할 수 있다고 권고하고 있으나, 다른 병행 치료에 대하여서는 근거가 더 필요한 실정이다.

현재 전 세계의 모든 가이드라인은 초치료에 대해 근거 중심 또는 컨센서스 중심의 치료법을 제시하고 있으며, 부차적으로 재발암 치료에 대해서 부분적으로 기술하고 있으나, 재발 치료에 대해서는 근거가 부족하다. 간세포암종은 가장 분명한 완치법으로 간주되는 간절제술을 받은 이후에도 약 70% 정도에서 재발하는 암종이지만,³⁰ 재발한 이후의 치료법에 대한 연구는 적은 편이다. AASLD 가이드라인에서는 수술 이후에 de novo 종양으로 생각된다면 구제 간이식(salvage transplantation)이나, 재간절제술을 고려해볼 수 있다고 언급하고 있고,⁷ EASL 가이드라인에서는 다시 BCLC 병기체제로 재평가하고, BCLC 알고리즘에 맞추어 치료하기를 제안하고 있다.⁸ 또한, 소라페닙에 대하여 다른 국소치료법으로 치료하여도 암종이 진행되는 경우 사용할 수 있다고 권고하여, 사실상 2차 치료법으로 제시한 것이라 볼 수 있다.⁸ APASL에서는 간절제술 이후 재발하는 경우에 대하여 다시 절제하거나, 국소소작술 혹은 경동맥화학색전술 등의 치료로 적극적인 대처를 해야 한다고 기술하고 있다.⁹ KLCSG-NCC 가이드라인에서는 간절제술 이후 재발하는 경우 재간절제술이나 구제간이식을 고려해볼 수 있다고 기술하고 있고, 소라페닙에 대하여 다른 치료법들에 반응하지 않고 암이 진행되는 경우 치료를 권고하고 있다.⁶ 최근 소라페닙 치료에도 진행했던 간세포암종 환자들에 대하여 regorafenib과 최선의 지지요법을 비교하였을 때 regorafenib이 유의하게 생존율을 연장시켰다고 보고되고 있어,³¹ 가이드라인에 반영될 필요가 있다.

또한, 절제술 이후 재발을 줄이는 방법에 대하여서도 지금까지 많은 연구가 이루어져 왔지만, 보조요법(adjunct therapy)의 역할은 논란이 있는 부분이다. AASLD, EASL, APASL, JSH, KLCSG-NCC 가이드라인에서도 보조요법에 대하여 권고하지 않는다고 기술하고 있다.⁶⁻¹⁰ 하지만, 최근 간절제술, 고주파 열치료술 혹은 에탄올주입술로 치료를 받고 완전반응을 보인 1병기 환자들을 대상으로 면역세포치료제(싸이토카인 유도 살해세포)를 투여하였더니 재발률과 사망률을 감소시켰다고 보고된 바 있어,³² 이에 대한 언급이 필요할 것으

로 생각된다.

또 한 가지는 간세포암종 치료 방법 중 경동맥화학색전술에 관한 것인데, 실제로 경동맥화학색전술의 적응증은 다른 여타 치료에 비하여 가장 넓은 편이다. 경동맥화학색전술은 일종의 국소치료법으로 다발성 암종에서 일차적으로 시행하게 되는데, 언제까지 경동맥화학색전술을 반복하여 시행할 것이냐 하는 문제이다. 종양학적인 관점에서는 질병이 진행한다면, 그것은 곧 치료 실패를 의미하지만, 간세포암종에서는 수술적 혹은 국소 치료가 가능한 범위 내에서 재발한다면, 또 다시 치료를 하여 좋은 반응을 이끌어낼 수도 있다.³³ 이러한 맥락에서 경동맥화학색전술이 반복 시행될 수 있는데, 어느 시점에 치료를 중단해야 하는지, 어느 시점에 다음 단계의 치료를 해야 하는지에 대한 합의 도출이 필요하다.³⁴ Forner 등은 ‘치료 불가능한 진행(untreatable progression)’이 되면 치료를 중단해야 한다고 주장하였는데, 광범위한 병변, 혈관 침범, 간외 전이뿐 아니라, 간 기능이나 수행 상태 저하를 야기하는 간내 진행도 여기에 포함된다고 하였다. 뿐만 아니라, 2회의 경동맥화학색전술 이후에도 상당한 괴사가 이루어지지 않았거나, 초치료 이후 진행한 병변에 대하여 시행한 후속 치료로도 병변의 괴사가 이루어지지 않았거나, 초치료에 반응을 보였다 하더라도 광범위한 병변, 혈관 침범, 간외 전이가 발생하는 경우, 또 간 기능이 저하되어 재시술이 안전하지 않다고 생각되는 경우에는 경동맥화학색전술을 중단해야 한다고 주장하였다.³⁵ JSH-LCSGJ 가이드라인에서는 2회 이상의 경동맥화학색전술을 시행하고, 1-3개월 후에 시행한 CT 혹은 MRI검사에서 반응이 효과적이지 않다고 판단되는 경우 혹은 시술 후 이전 경동맥화학색전술 시점보다 더 많은 병변이 발생한 경우, 경동맥화학색전술을 시행한 이후에도 종양 표지자가 지속적으로 상승하는 경우, 혈관 침범이나 간외전이가 발생하는 경우를 경동맥화학색전술 실패/불응(transarterial chemoembolization failure/refractoriness)로 보았다.¹¹ 김 등은 경동맥화학색전술 시행 후에 6개월 이내에 질병이 진행하거나, 6개월 이내에 경동맥화학색전술의 3회 이상 반복이 필요할 때를 경동맥화학색전술 불응(transarterial chemoembolization refractoriness)으로 보고, 이러한 경우 치료 방침에 변화가 필요할 수 있다고 보고한 바 있다.³⁶

결론

간세포암종 가이드라인들은 이렇듯 비슷하면서도 조금씩 다른 면모를 가지고 있다. 대부분 근거 중심으로 가이드라인

이 도출되었고, 무작위대조군 연구나 메타분석 등의 근거들을 공통적으로 채택하고 있으나, 각 가이드라인 별로 실제 행하고 있는 진료나 치료 현실에 따라 근거 수준이 낮은 연구 결과를 채택하는 데에는 약간의 차이를 보이기 때문인 것으로 생각된다. 많은 연구들을 바탕으로 가이드라인들이 도출되었지만, 아직까지 실제 진료에서 마주하게 되는 여러 경우들에 대하여 모두 명확한 해답을 제시하기에는 부족함이 있다. 다양한 종양생물학적 특성을 보이는 간세포암종에 대한 유전학적, 분자생물학적, 병리적, 영상학적 분류와 여러 예후 분석법 등이 개발되고 있어 향후 기존 병기에 이러한 특성이 반영될 것으로 기대하며, 이에 따라 가이드라인에서 제시되는 치료법도 좀 더 정확해질 것으로 보인다.

요 약

간세포암종은 만성 간질환과 간경변증을 동반하는 경우가 많고, 예후에 종양 인자 이외에도 잔존 간 기능이 주요한 영향을 미친다. 또한, 간세포암종에 대한 고위험인자를 가진 경우 특정한 영상 소견(예: 고혈관성)을 보이면, 조직검사 없이도 비침습적인 진단이 가능하다. 다른 고형암에서와 마찬가지로 수술적 절제, 방사선치료, 항암치료 등의 치료가 시행되기도 하지만, 간세포암종에서만 이루어진다고도 할 수 있는 간이식, 경동맥화학색전술, 고주파열치료술과 같은 치료 방법들이 시행되기도 한다. 종양의 다양성, 치료 방법의 다양성, 사회적 여건(의료 보전 체계, 의료 자원의 가용성 등) 등을 반영하며 여러 간세포암종 가이드라인들이 발표되어 왔으며, 각 가이드라인들은 여러 측면에서 유사하면서도 서로 상이하기도 하다. 본고에서는 다음의 간세포암종 진료 가이드라인들을 살펴보고, 가이드라인들의 특징과 앞으로 가이드라인에서 다루어야 할 부분 등에 대하여 논하고자 한다.

색인단어: 간세포암종, 진료 가이드라인

REFERENCES

1. 보건복지부 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서 (2013년 암등록통계). 2015.
2. 통계청. 2014년 사망 및 사망 원인 통계 온라인 간행물. 2015.
3. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5:87-107, vi.
4. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015;35:2155-2166.
5. Park J. Practice guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of the Korean Liver Cancer Study Group* 2003;3:95-106.
6. Korean Liver Cancer Study Group, National Cancer Center Korea. 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2015; 9:267-317.
7. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
8. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
9. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010;4:439-474.
10. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015;45.
11. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014;3:458-468.
12. Yoon JH, Park JW, Lee JM. Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Elaboration on Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea Practice Guidelines Compared with Other Guidelines and Remaining Issues. *Korean J Radiol* 2016;17:7-24.
13. Kudo M, Chung H, Haji S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 2004;40: 1396-1405.
14. Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769.
15. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;32:679-680.
16. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005;54:419-425.
17. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329-338.
18. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014;146:1691-1700 e1693.
19. Kudo M, Kitano M, Sakurai T, Nishida N. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer,

- Nationwide Follow-Up Survey and Clinical Practice Guidelines: The Outstanding Achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Dig Dis* 2015;33:765-770.
20. Mazzaferro V. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
 21. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
 22. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
 23. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129-3140.
 24. Kim HY, Park JW, Joo J, et al. Worse outcome of sorafenib therapy associated with ascites and Child-Pugh score in advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1756-1761.
 25. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285-1290.
 26. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68:609-617.
 27. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology* 2015;61:1056-1065.
 28. Lu Z, Wen F, Guo Q, Liang H, Mao X, Sun H. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:187-194.
 29. Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:3872-3882.
 30. Sherman M. Recurrence of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:2045-2047.
 31. Broderick JM. Regorafenib Improves Survival in Liver Cancer. Volume 2016, 2016.
 32. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-1391 e1386.
 33. Kim YI, Park JW, Kwak HW, et al. Long-term outcomes of second treatment after initial transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014;34:1278-1286.
 34. Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, et al. Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC). *Liver Int* 2013;33:327-337.
 35. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:525-535.
 36. Kim HY, Park JW, Joo J, et al. Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1051-1056.