



간암 치료의 최신 지견

Up-to-date Information for Hepatocellular Carcinoma Treatment

배 시 현 | 가톨릭의대 내과 | Si Hyun Bae, MD

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine

E-mail : baesh@catholic.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(5): 457 - 474

Abstract

Despite therapeutic advances, the overall survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) has not been significantly improved in the last two decades. In the majority of the cases, there is underlying cirrhosis, therefore the prognosis of HCC depends not only on tumor stage but also on liver function. Patients at an early stage are those who present with an asymptomatic single HCC with a maximum diameter of 5 cm or up to three nodules each less than 3 cm. They will be benefitted by curative therapies, including resection, liver transplantation (LT), and percutaneous ablation, such as destroying tumor cells via the injection of chemical substances, radiation, or heating or cooling. Patients exceeding these limits, but who are free of cancer-related symptoms and vascular invasion or extrahepatic spread may be benefitted by palliation with chemoembolization and hepatic arterial infusion chemotherapy. Recently, other treatments were developed under investigation treatments arising from technical advances in ablation and radiation. New promising image-guided therapies are continuously emerging and minimize hepatic toxicity and ultimately improve quality of life and survival of patients with HCC. The 3-dimensional conformal RT, tomotherapy, stereotatic radiosurgery, high intensity focused ultrasound, and proton beam radiotherapy will provide the opportunity for curative treatment of HCC, while avoiding critical normal tissue. New drugs, such as tyrosine kinase inhibitors and anti-angiogenic agents, are currently being tested in the setting of clinical trials. These new approaches may help to address the enormous need for expanded treatment options for patients with HCC. In the future, patients with HCC will be best treated by a multidisciplinary team approach, utilizing a combination of techniques to improve the patient survival.

Keywords : Hepatocellular carcinoma; Surgery; Liver transplantation; Chemotherapy; Radiotherapy; Targeted therapy

핵심 용어 : 간세포암종; 수술; 간이식; 항암치료; 방사선치료; 표적치료

서론

원발성 간암(primary liver cancer)은 전 세계적으로 암 사망 순위 4위이며(1), 우리나라의 경우 40, 50대

남자의 주요 사망원인으로서 연간 인구 10만명당 22.6명이 간암으로 사망한다(2). 간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)은 현재 우리나라 암 발생 순위 3위인 주요 암

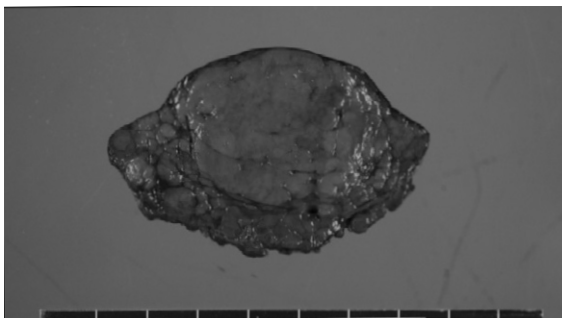


Figure 1. Surgical resection of hepatocellular carcinoma.

이며 5년 관찰 생존율 9.6%로 예후가 매우 불량한 암이다.

간세포암종의 가장 좋은 치료법은 수술적 절제술과 간이식이다. 간이식은 현재까지 생존율이 가장 좋지만 공여자를 구하기 힘들고 수술적 간절제술은 긴 생존기간을 보이지만 수술 대상이 되는 환자는 20% 이내로 제한되어 있다. 한편, 간이식이나 간절제술을 시행할 수 없는 진행성 간세포암종(간내 다발성 암종, 문맥 침습 암종, 간외 전이)에 대해서는 비수술적 국소암제거 치료법들이 적용되고 있으며 방법들로는 경동맥 화학색전술, 고주파 소작술 및 에탄올 주입법, 방사선치료(3차원 입체 조형 방사선치료, 세기 조절 방사선치료, 사이버나이프, 토모테라피, 양성자 치료) 등으로, 이들 치료법들의 급속한 발전으로 수술적 절제술의 치료 성적에 뒤지지 않는 치료 결과를 보이고 있다.

본 의학강좌에서는 최근까지 알려진 간세포암종의 치료법 및 장단점을 소개함으로써 간세포암종 환자의 진료에 있어 좋은 치료법의 선택에 도움이 되고자 한다.

본 론

소간암의 정의는 진단 영상기술의 발전으로 점차 그 크기가 작아지고 있어 5cm에서 최근에는 2cm까지로 정의하고 있다. 5cm 크기를 기준으로 그 이하의 단일 결절 간세포암종의 치료법으로 간절제술, 간이식 및 국소 치료법인 간동맥화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 경피적 에탄올 주입술(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT)과 고주파 열치료법(radiofre-

quency ablation, RFA) 등이 있으며 5cm 이상이면서 다발성 또는 문맥침습 진행성 간세포암종의 치료법에는 전신항암요법, 간동맥화학색전술, 간동맥화학주입술 및 방사선치료법 등이 있다.

또한 최근 신기술로 도입된 정위방사선치료(사이버나이프, 토모테라피), 초음파 집적열치료, 양성자 치료, 표적치료 약물에 대한 소개도 하고자 한다.

1. 소간세포암종 치료

(1) 간절제술

간절제술은 간세포암종을 제거하여 무종양 상태로 만들 수 있어서 간경변을 동반하고 있지 않는 간세포암종에서 여러가지 치료법 중 근간이 되고 있는 방법이지만 70~80%에서 간경변을 동반하고 있어서 수술 후 간기능 저하에 따라 유발되는 심각한 후유증과 높은 수술 후 사망률로 인하여 간절제술의 역할이 상당히 제한되었었다(Figure 1). 최근 진단 장비 및 잔류 간예비능을 측정할 수 있는 방법의 발전으로 정확한 간기능 평가를 통한 대상 환자의 선정 및 수술술기와 수술 후 환자관리 기술의 발전으로 간절제술에 따른 합병증이나 사망률이 크게 감소하였다.

간절제술 후 예후는 간세포암종의 크기, 갯수, 혈관 침범의 존재 여부가 주로 중요한 인자로 작용한다. 간세포암종의 크기에 따른 간절제술 후의 5년 생존율은 2cm 이내인 경우 66%, 2~5cm는 52%, 5cm 이상은 37%였다. 다발성 간세포암종에서는 재발이 증가하며, 단일 결절인 경우 간절제술 후 5년 생존율은 57%, 3개 이상의 결절은 26%였다(3).

보고된 문헌 중 간세포암종의 크기가 5cm 이하인 경우의 간절제술의 치료 성적을 보면 간세포암종의 크기에 따른 5년 생존율은 2cm 이내 54~84%, 3cm 이내 66~74%, 5cm 이내 41~65%였다. 초기 간세포암종(early HCC)의 경우 간절제술 후 5년 생존율이 93%로 매우 높게 보고되어 정기적 검진에 의한 초기 간세포암종 진단이 중요할 것이다(Table 1).

간세포암종의 간절제술 후 재발은 3년에 약 50%, 5년에 70%에 이른다. 재발은 간내 전이와 신생 종양으로 구분되

Table 1. Survival rate of patients with HCC treated by hepatic resection

Reference	Size	N	Actual survival (%)		
			1 yr	3 yr	5 yr
early HCC		15	100	-	93
overt HCC	≤ 2 cm	52	92	-	54
Fong (5)	< 5 cm	38	86	66	59
Llovet (6)		77	85	61	51
no portal HT, normal bilirubin		35	91	87	74
Ari (7)					
Stage I	< 2 cm	1,318	96	88	72
	2~5 cm	2,722	95	-	58
Stage II HCC	< 2 cm	502	92	-	55
	2~5 cm	1,548	95	-	58

Table 2. Survival rate after liver transplantation in patients with HCC who meet Milan criteria

Reference	Actual survival (%)			
	N	1 yr	3 yr	5 yr
1. Cadaveric liver transplantation				
Mazzaferro (9)	48	84		74 *
Bismuth (10)	45	82		72
Llovet (6)	79	86		75
Jonas (11)	120	90		71
Gonzalez-Uriate (12)	64	87		73
Adam (13)	195	80		61
Hayashi (14)	45	-		74
2. Living donor liver transplantation				
Gondolesi (15)	15		86	
Todo (16)	137		79	

* Four-year survival

는데 재발의 60~70%는 간절제술시 발견되지 않은 간내 전이이며 나머지가 신생 종양의 생성이다.

(2) 간이식

간세포암종에 있어 간이식은 간세포암종 및 간세포암종 전구병변인 이형성 결절을 완전히 제거할 수 있고, 간을 모두 절제하기 때문에 다른 부위의 재발이 없으며, 동시에 기존 종양의 제거함으로써 정상 간기능을 찾을 수 있어 간의 전이가 없는 간세포암종의 치료로서 활발하게 진행되고 있다.

간절제술에서 문제인 높은 재발률이 간이식에서는 낮아서 초기 단계의 간세포암종의 치료에 유용하다. 그러나 이식간 부전 등의 수술적 위험, 면역억제제를 평생 상용함에

따른 합병증 및 간세포암종이 재발할 경우 예후가 훨씬 나쁘고 뇌사자 간이식의 경우 공여자가 많지 않아서 이식할 때까지 장기간 기다려야 하며 수술 비용이 많이 드는 단점이 있다.

1980년대는 진행된 간세포암종에서 간이식을 실시하였던 결과, 32~45%의 높은 재발률로 5년 생존율이 40% 이하로 낮았다. 1990년대 초반에 이런 결과 분석 중 작은 간암이나 무증상의 종양이 간이식시 발견된 경우에는 예후가 간종양 이외의 간이식의 결과와 같다는 분석을 하게 되었으며 일부 그룹에서 간이식의 적절한 대상자를 선정하여, 즉 5cm 이하의 단일 종양, 3cm 이하의 결절이 3개 이하인 경우를 시행하여 70%대의 5년 생존율을 보고하게 되었다(3). 이를 Milan criteria라 명명하게 되었고 전 세계적으로 이 기준을 사용하여 간세포암종 치료에 대한 우수한 결과들을 보고하고 있다.

Milan criteria, 즉 5cm 이하의 단일 결절 혹은 3cm 이하의 결절이 3개 이하이면서 혈관내 전이가 없는 경우 뇌사자 간이식 후 5년 생존율은 70% 이상, 재발

률은 15% 이하였다(Table 2).

크기와 결절 수가 중요한 원인으로는 크기가 클수록 혈관 침범이 많아지고, 결절 수가 많아진다는 점은 한 종양에서 혈관 침범으로 다른 부위에 전이되었을 가능성을 시사하기 때문이다.

간세포암종의 간이식 후 재발은 종양의 혈관 침범과 분화 정도, 즉 미분화 종양이 주요한 인자로 작용한다. 치료하지 않은 간세포암종에서 1년 후에 종양의 성장은 71%, 혈관 침범 21%, 전이는 6%이었다. 따라서 간이식 대기 기간이 길어지는 경우에 다른 치료 방법, 즉 국소 치료법이 시도되고 있으나 효과에 대한 증거는 부족하여 향후 무작위 대조연구가 필요하다.

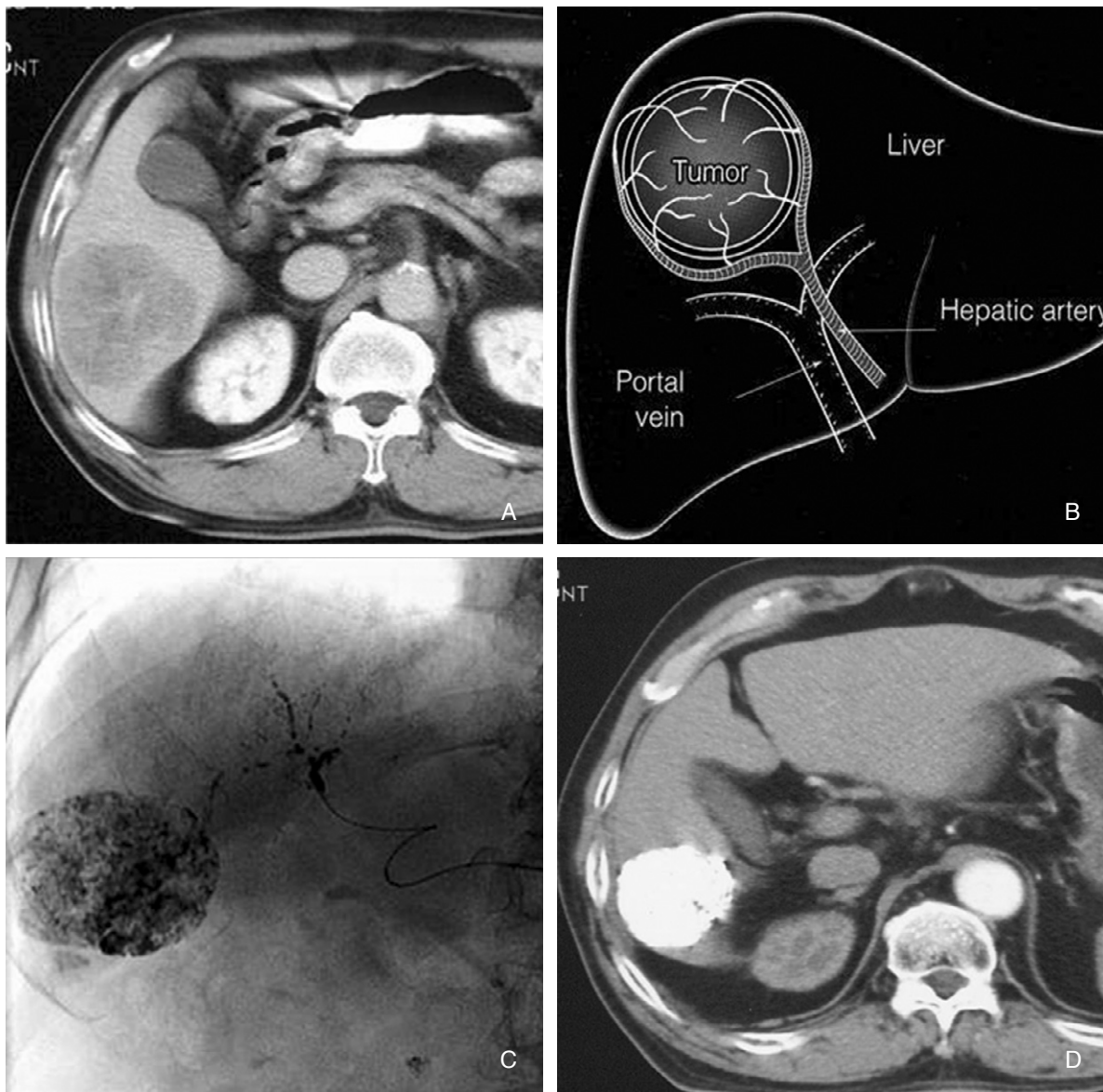


Figure 2. Transcatheter arterial chemoembolization.

(A) CT shows 5cm sized hypodense nodular mass in the angle of right hepatic lobe.

(B) Schematic figure of hepatic arterial embolization.

(C) Arteriogram shows a hypervascular mass with prominent feeding artery in the right hepatic lobe.

(D) After TACE, CT shows a complete retention of lipiodol within the mass in the right hepatic lobe.

(3) 비수술적 국소 치료법

간세포암종의 국소 치료법으로는 에탄올, 아세트산 등의 화학물질을 이용한 방법과 고주파, 마이크로웨이브, 냉동요

법 등의 열을 이용한 경우가 있다. 국소 치료법은 5cm 이하의 단일 결절, 3cm 이하의 결절이 3개 이하인 경우에 일반적으로 적용되고 있다. 비적응증은 조절되지 않는 복수가 있는

Table 3. Survival rate of patients with HCC treated by PEIT

Reference	Selection criteria	N	Actual Survival (%)		
			1 yr	3 yr	5 yr
Livraghi (25)	Child A, single ≤ 3 cm	169	99	86	48
	Child A, ≤ 5 cm	293	98	-	47
Sakamoto (26)	single, < 2 cm	88	-	-	71
Arii (7)	Stage I, < 2 cm	767	96	-	54
	2~5 cm	587	95	-	38
	Stage II, < 2 cm	426	92	-	33
	2~5 cm	483	87	-	28
Omata (27)	≤ 2 cm	144	-	85	70
	3 nodules ≤ 3 cm	250	-	80	65

Table 4. Survival rate of patients with HCC treated by RFA

Reference	Selection criteria	N	Actual Survival (%)		
			1 yr	3 yr	5 yr
Rossi (30)	single < 3 cm	39	94	58	40
Buscarini (31)	single ≤ 3.5 cm	88	89	62	33
Omata (27)	single < 5 cm or	434	95	78	68 *
	3 nodules < 3 cm				
Tateishi (32)		319	94	77	54
	≤ 2 cm	87	100	91	84
	2.1~5 cm	215	93	74	45

* Four-year survival

Table 5. Randomized controlled trials comparing PEIT and RFA as treatment for HCC (29)

Reference	Complete response rate	2 year local recurrence rate	Survival Rate (%)	
			2 yr	3 yr
Lencioni (34)				
(single < 5 cm, 3 nodules < 3 cm, Child–Pugh A/B)				
PEIT (n=50)	82%	38%	88	73
RFA (n=52)	95%	4%	96	71
Shiina (36)				
(3 nodules < 3 cm, Child–Pugh A/B)				
PEIT (n=114)	100%	11%	82	63
RFA (n=118)	100%	2%	90	80

경우, 심한 혈액응고 장애, 혈소판 수가 $40,000 \sim 50,000/\text{mm}^3$ 이하, 프로트롬빈 활성이 40~50% 이하, 심한 간기능 장애, 중앙 혈전, 간외 전이가 있는 경우, 영상유도가 불가능한 경우, 협조가 안되는 경우 등이다.

1) 간동맥화학색전술

(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)

정상 간은 간동맥과 문맥으로부터 이중의 혈류공급을 받지만 간세포암종은 거의 모든 혈류를 간동맥으로부터 공급 받는다. 따라서 간동맥 혈류를 효과적으로 차단하면 정상 간조직의 손상은 최소화하면서 비교적 선택적으로 간세포암종의 허혈괴사를 유발할 수 있다. TACE는 간세포암종에 대한 화학요법과 선택적 허혈의 효과를 동시에 보고자 하는 치료법으로서 비수술적 국소치료법으로 가장 많이 이용되고 있다(Figure 2). 방법은 항암제로 독소루비신, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드 또는 마이토마이신을 리피오들에 혼합하여 암공급 영양공급 동맥에 주입한 후 젤라틴 스폰지 입자로 동맥색전술을 하는 것이다.

TACE 후에는 발열, 통증, 구토를 보이는 색전술후 증후군이 발생하는데, 치료 환자의 50% 이상에서 나타나므로 반복적인 치료 때문에 정상 간조직이 손상 받지 않도록 주의해야 한다.

장기간 생존율을 조사해 본 결과 TACE는 단기간 생존을 향상시키는 것으로 보고되었다(17~20). 현재 암 억제 반응이 17~61.9%에서 보였지만 완전한 암 소실은 0~4.8%에 불과하여 TACE 후에 생존암세포가 남아있음을 시사하였다. 그러므로 좀 더 효과적인 치료를 위해서는 다른 치료법(고주파 열치료 또는

에탄올 주입술)과 병용한 경우로 단독 TACE만 반복한 경우보다 간세포암종 치료 효과가 더 좋았으며 간기능 저하도 덜 발생하였다(22).

TACE는 수술적으로 간절제술을 할 수 없는 간세포암종

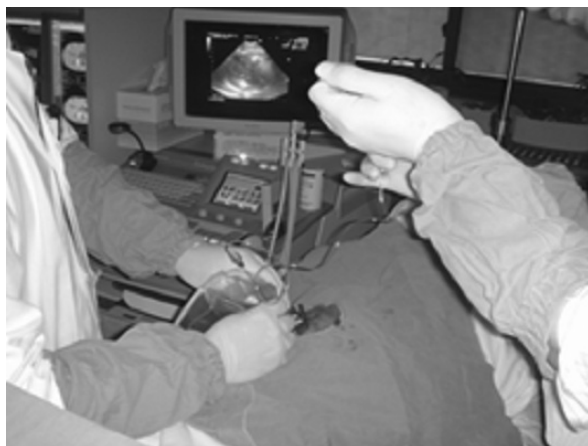
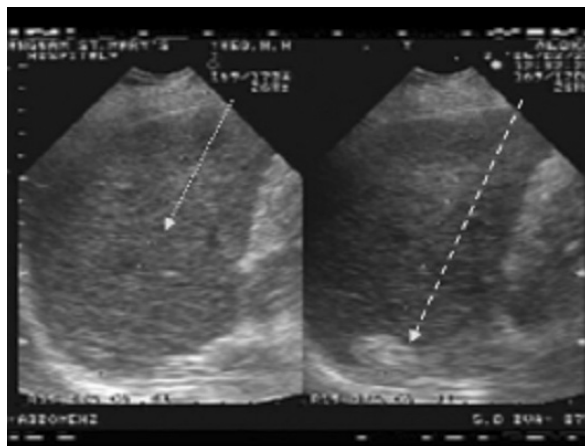


Figure 3. Photograph during the Ethanol Injection. The echogenicity of targeted mass is increased after injection of ethanol.



환자들 중 엄격하게 선택된 환자군에서 생존율을 증가시켜 주는 좋은 치료법이며 치료받은 환자가 보존적 치료를 받은 환자에 비해 뚜렷한 생존율 향상을 보였음을 입증하였다. 또한 소간세포암종에 대한 수술적 절제술 후 3년내 50%가 재발하므로 수술 대신에 TACE를 더 선호해서 치료하는 경우도 많았다(23).

2) 경피적 에탄올 주입술

(Percutaneous Ethanol Injection Therapy, PEIT)

국소치료법 중에 가장 오래된 치료법으로 복부초음파를 통해 간세포암종에 주입된 에탄올은 단백 변성과 소혈관의 혈전 형성으로 종양을 괴사시킨다(Figure 3). 초음파 유도 하에 21게이지 바늘로 95%에탄올을 2~8mL를 종양과 종양 주위에 주입하는데 시술 횟수는 평균적으로 3~4회였다. 시술 관련 사망률은 거의 없으며 합병증은 1.3~2% 정도이다. 합병증으로 간농양, 간부전, 복강내 출혈, 담도염 등이 있으며 바늘 경로를 통한 종양의 전이는 0~1%로 보고되었다. 따라서 경피적 에탄올 주입술의 장점은 저렴한 경비와 낮은 합병증이나, 단점은 종양내 격벽으로 인하여 주입된 에탄올이 종양 내에 고루 분포되지 않는다는 것, 치료 시술의 횟수가 많다는 것과 3cm 이상의 종양에서는 치료 효과가 감소한다는 것이다(24).

종양의 완전 괴사는 종양의 크기와 관련되는데, 2cm 이하는 90~100%, 3~5cm는 70%, 5cm 이상은 50%의 괴

사를 나타낸다.

경피적 에탄올 주입술의 5년 생존율은 종양의 크기가 3cm 이하이고, Child-Pugh A 환자에서 40~65%이었으며, 2cm 이하인 경우에는 79%에 이른다(Table 3). 대상성 간기능 상태(Child-Pugh A), 3cm 이하의 크기 및 단일결절이 독립적인 좋은 예후 인자이다. 경피적 에탄올 주입술 후 재발률은 1, 3, 5년에 각각 26~32%, 51~81%, 60~83%이었다.

3) 고주파 열치료법

(Radiofrequency Ablation, RFA)

열을 이용하여 종양을 소작시키는 국소 치료법으로 직경이 3~5cm 종양의 완전 괴사를 유발할 수 있고 치료 시술의 횟수를 감소시켰다(Figure 4).

종양의 괴사는 한번의 시술로 소간세포암종에서 88~98%, 3~5cm에서는 80~90%의 완전괴사를 보고하였다. 그러나 합병증은 경피적 에탄올 주입술보다 많아서 심한 합병증의 발생은 0~12%이며, 합병증으로는 복강내 출혈, 간농양, 장천공, 기흉, 담도 폐색(stenosis) 등이 있으며 바늘 경로를 통한 암의 전파는 0.5%였으며 0.1~ 0.5%의 사망률이 보고되었다.

대장의 근접부, 간의 피막하 주변부 및 간문맥부의 종양 치료시 합병증 발생이 높으며 담낭과 황색막 근처의 종양의 치료시에도 세심한 주의가 필요하다. 종양의 위치가 접근하

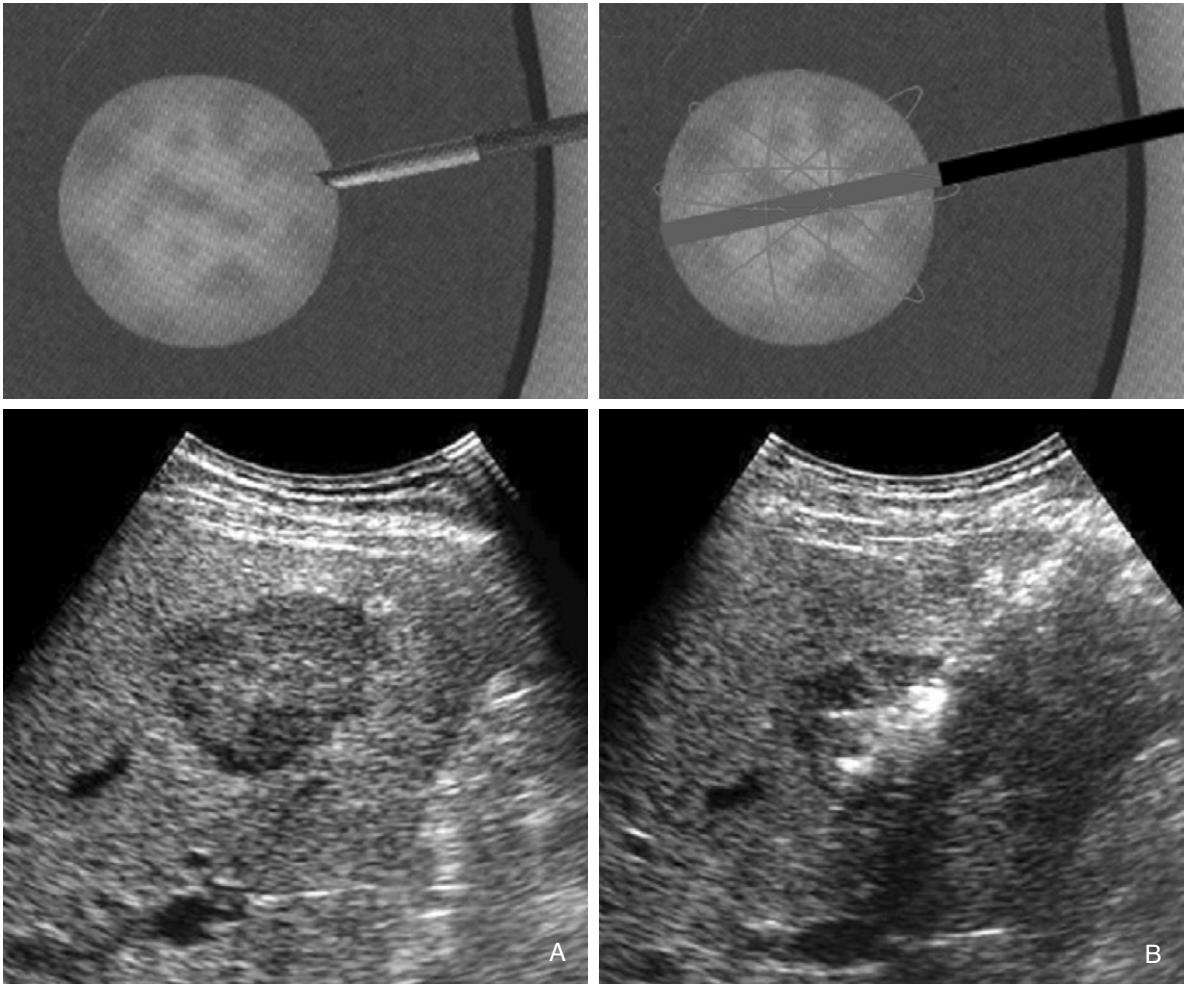


Figure 4. Radiofrequency ablation.

(A) Pre-treatment sonogram shows a hypoechoic mass in the right lobe of liver.

(B) The echogenicity of the tumor is increased by micro-bubbles immediately after ablation.

기 어려운 위치에 있어서 고주파 열치료를 시술하지 못하는 경우가 10~15%이다(24, 29).

고주파 열치료를 시술 후 5년 생존율을 보면 초기에 3cm 이하 단일 결절에서 40%를 보고하였으며(30), 최근에 5cm 이하의 간세포암종 319명 환자에서 5년 생존율은 54%, 이 중 2cm 이하의 87명에서는 84%였다는 보고(32)와 5cm 이하의 187명의 환자에서 5년 생존율은 48%, 이중 단일 결절이고 Child-Pugh A인 116명에서는 61%의 성적을 보고하였다(Table 4)(33).

고주파열 치료법과 경피적 에탄올 주입술의 5년 장기 생존율의 성적들을 비교하면 큰 차이가 없었다. 그러나 2년 재발률은 고주파 열치료법에서 4%로 경피적 에탄올 주입술의 38%보다 의미있게 적었다(34). 2004년, 2005년의 연구에서는 고주파 열치료법에서 경피적 에탄올 주입술보다 3년 생존율이 높았으며 국소 재발률은 낮았다고 하였다 (Table 5)(35, 36).

소간세포암종에서 국소 치료법과 간절제술의 치료 효과를 비교한 최근의 연구로는 2005년에 3cm 이하 2 결절 이

Table 6. Anti-tumor effect, hepatic function and viral clearance in treatment modalities for HCC

	Anti-tumor effect	Hepatic function	Removal of carcinogenic liver	Viral clearance
Surgery	≥ 100%	↓ ↓	Some	No, even aggravate
TACE	40~80%	↓	No	No
PEI or RFA	80%	↑	No	No
Transplantation	≥ 100%	↑ ↑	Yes	Yes, in HBV

Table 7. Treatment response of systemic chemotherapy for HCC

Reference	Chemotherapeutic agents	Response rate (%)
Chlebowski (38)	Doxorubicin	11
Falkson (39)	Doxorubicin + 5-FU + methy-CCNU	15
Melia (40)	VP-16	18
Falkson (41)	Cisplatin	17
Okada	Cisplatin, Mitosantone + 5-FU	33
Patt (42)	5-FU + interferon	18

하의 간세포암종 환자에서 각각 38명씩 경피적 에탄올 주입술과 간절제술간의 전향적 무작위 대조 연구를 시행하였던바, 생존율과 재발률에서 차이가 없었다고 하였지만(37), 소간세포암종에서 국소 치료법이 간절제술을 대체할 수 있을 것인가에 관해서는 두 군간의 더 많은 무작위 대조 연구가 필요하다.

2. 진행성 간세포암종

간세포암종의 크기가 5cm 이상으로 혈관 침습의 가능성이 높거나 다발성 또는 간내 주요 혈관을 침습한 진행성 간세포암종의 근치적 치료는 힘들어 부분적 반응과 생존율 향상에 치료의 목표를 두게 된다. 진행성 간세포암종의 치료법에는 전신화학요법, 간동맥화학색전술, 간동맥화학주입술, 방사선치료법들이 있어 각 치료법들의 장단점을 소개하고자 한다.

(1) 전신화학요법(Systemic Chemotherapy)

다른 고형암 치료처럼 간세포암종에서도 전신화학요법이 오래 전부터 시도되었으나 치료 반응률은 20% 이내로 낮고 생존율의 향상을 보이지 않는 것으로 보고되어 1990년도 이후에는 전신항암제에 대한 연구보고는 별로 없는 실정이다(Table 7)(38~42).

또한 보조화학요법으로 간세포암종 절제술 후 재발방지

를 위한 전신화학요법이 전체 생존율, 무병생존율을 증가시킬 수 없으며 간경변 환자에서 항암제에 의한 부작용의 위험성이 높아져 보조화학요법은 더 이상 치료에 이용되지 않고 있다(43).

최근까지도 전신화학요법에 대한 뚜렷한 효과를 제시하는 결과에 대한 보고가 없지만 간세포암종의 70% 이상 환자가

진행성 간세포암종으로 진단되고 치료중 전신전이가 발생하므로 효과적인 전신화학요법의 개발이 반드시 필요한 실정이다.

(2) 간동맥화학색전술

(Transcatheter Arterial Chemoembolization)

간동맥화학색전술의 대상은 일반적으로 수술적 간절제가 어려운 경우와 5cm 이상의 단일 종괴이거나 다발성 종괴인 경우에 시행되었다. TACE 후 전반적인 생존율에 관한 연구 결과는 많이 보고되어 있으며 치료 반응률은 12~62%이지만 완전 소실률은 0~1.3%에 불과한 것으로 보고되어 있다(47, 48). 이처럼 보고자마다 치료 반응률의 큰 차이를 보이는 이유는 환자의 간기능, 종양의 크기, 숫자 및 성장양상, 혈관침범 등의 인자에 따라 치료반응과 생존율이 다르므로 정확한 생존율 비교를 위해서는 예후 인자가 동일한 군에서 연구가 이루어져야 할 것이다.

치료 효과를 극대화하고 시술과 관련된 부작용을 최소화할 수 있는 최선의 방법은 종양의 영양공급 동맥에 대하여 초선택 화학색전술을 시행하는 것이다. 그러므로 위험한 합병증을 줄이기 위해서는 간문맥 혈전이 있는 경우, Child Pugh C군과 같이 간기능이 떨어져 있는 경우, 간외 전이가 있는 경우, 심한 혈액응고이상이나 심한 단락이 문맥이나 간정맥에 있는 경우는 화학색전술을 시행해서는 안된다(44).

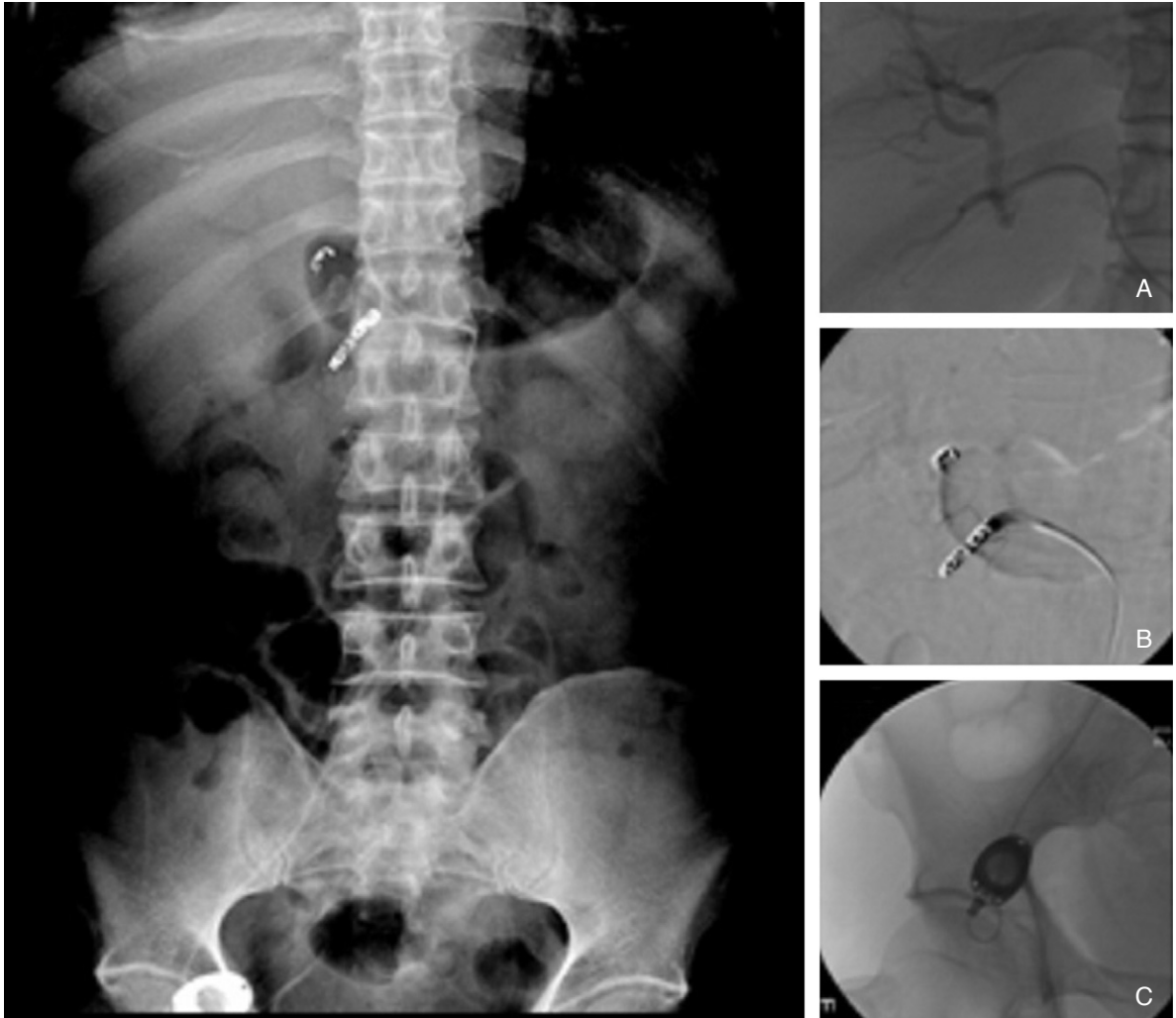


Figure 5. Implantation of arterial chemoport subcutaneously above the right inguinal area.

- (A) Hepatic arteriogram after catheterization at hepatic proper artery.
 (B) Right gastroduodenal artery was embolized with multiple microcoils.
 (C) Chemoport was inserted in the right inguinal area.

진행성 간세포암종 치료에서 TACE가 생존을 향상시킬 수 있는가에 대해서는 초기에 상당한 논쟁이 있었으나 여러 전향적인 무작위 연구들에서 뚜렷한 생존을 향상이 증명되어 그 효과를 인정을 받게 되었다(47, 50). 그러나 종양이 주문맥을 침범거나 미만성 종양침윤을 보이는 환자에서 TACE의 효과가 크지 않으므로 효과를 개선하기 위한 다른 새로운 치료법이 필요한 실정이다.

(3) 간동맥내 화학주입요법

(Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, HAIC)

간동맥내 항암주입요법의 원리는 피하 정착이 가능한 항암제 주입기기인 chemoport를 통하여 간동맥으로 항암제를 직접 주입함으로써 주변 정상 간조직에 비해 5~20배 정도의 농도를 종양에 농축시킬 수 있어 더욱 효과적이다(51). 또한 다양한 분할주입이 가능하여 1회 투여시 항암제의 양

Table 8. Treatment response and survival rate of hepatic arterial infusion chemotherapy

Reference	Treatment method	Actual survival	
		1yr	2yr
Ando (57)	HAIC: Cisplatin (10mg/hr, 5 days) + 5-FU (250mg/hr, 5 days), n=p	CR/PR 44% mean survival 14Mo 3yr survival 40%	
Ando (58)	HAIC: Cisplatin 7mg/m ² + 5-FU 170mg/m ² , n=48	45%	31%
Sumie (59)	HAIC: Cisplatin 10mg/m ² +5-FU 250mg/m ² (5 days) n=16 TACE: adriamycin 30mg + lipiodol + gelfoam, n=21, monthly	4CR/PR 56%	CR/PR 24%
		81%	56%
		76%	33%
Cheong (54)	Conservative Systemic chemotherapy: 5-FU + doxorubicin + MMC HAIC: Cisplatin 10mg/m ² + 5-FU 250mg/m ² (5 days)	0%	
		4%	
		21%	
Jang (55)	HAIC: Epi 50mg/m ² + Cisplatin 60mg/m ² +5-FU 200mg/m ² , n=30 TACL: adriamycin 50mg + lipiodol + gelfoam, n=22	CR/PR 17%	CR/PR 0%
		57%	17%
		37%	0%
Sim (61)	HAIC: Cisplatin 80mg/m ² (1 day), n=67 HAIC: Cisplatin 60mg/m ² (1 day), + 5-FU 200mg/m ² (3 days), n=36	CR/PR 20%	CR/PR 19%
Jang (60)	HAIC: Epi 50mg/m ² + Cisplatin 60mg/m ² + 5-FU 200mg/m ² , n=80 conservative, n=23	CR/PR 17%	CR/PR 0%
		30%	13.4%
		0%	

TACE; transarterial chemoembolization, HAIC; hepatic arterial chemoinfusion, portal vein tumor thrombi, TACL; transarterial chemoliodolization, CR; completer response, PR; partial response, MMC; mitomycin-C

을 줄여 전신적 독성을 최소화하고 간기능 부전의 위험을 최소화할 수도 있다(52~55).

항암제의 전달 방법은 5 French 도관 말단을 고유 간동맥에 위치시키고 효과적인 항암제 유입을 위해 위십이지장 동맥에 코일 색전을 시행한 후, 항암제를 주입하게 되는 주입장치를 우측 하복부 피하에 장치하게 된다(Figure 5).

수술이 불가능한 진행성 간세포암종 환자에서 5-FU와 cisplatin으로 사용한 간동맥내 항암주입요법의 국외 보고의 결과를 보면 반응률은 13.6~44.4%였다(56~58). 최근에 간동맥 화학색전술과 화학주입요법을 비교한 결과에서는 화학주입요법이 화학색전술보다 치료반응이 우수하고(56% vs. 24%), 부작용이 낮으며 간동맥의 협착이나 측부 동맥의 발달을 피할 수 있어 효과적이고 안전한 치료법이라고 보고하였다(59). 국내 보고에서도 역시 간동맥내 화학주입요법을 시행한 군의 반응률이 20~29%이며 생존기간이 유의하게 증가하였다고 보고하였다(Table 8)(54, 60~62).

간동맥내 화학주입요법은 병변의 크기를 감소시키고 생

존기간을 연장시킬 뿐만 아니라 부작용 면에서는 심한 정도를 보이지 않아 진행성 간세포암 환자에서도 비교적 안전하게 시도될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 간동맥내 화학주입요법의 치료반응에 대한 연구가 대부분 후향적이고 증례 수가 적으며, 진행된 병기 환자들을 대상으로 하였기 때문에 연구기관마다 큰 치료 성적의 차이를 보인다는 문제점들을 가지고 있다. 그러므로 향후 효과적이고 안전한 치료 방법임을 증명하기 위해서는 다기관, 대규모, 전향적 비교 임상연구가 필요할 것이다.

(4) 방사선치료(Radiotherapy)

간세포암종의 방사선 치료는 아직 무작위 대조 임상 연구가 이루어지지 않아 효능 평가가 어렵지만 간 전체의 50% 이상을 차지하는 거대암에서 간동맥화학색전술 또는 간동맥내 항암제 주입요법 후 방사선 병용요법을 시행하여 치료 반응과 생존율이 향상되었음이 보고되었다(63~65). 또한 진행성 간세포암종에 대한 기존의 치료에 실패한 경우나 문맥침습 간세포암종, 뇌, 척수, 골 및 복부 림프절 전이 경우



Figure 6. 3-dimensional conformal radiation therapy.

에도 방사선 치료로 도움을 받을 수 있다. 다음에서는 최근 소개되고 있는 최신 방사선 치료법에 대해 소개하고자 한다.

1) 3차원 입체조형 방사선 치료(3-dimensional Conformal Radiation Therapy, 3DCRT)

3DCRT는 CT 영상을 3차원적으로 재구성하여 암의 모양에 맞추어 여러 각도로 방사선량을 투여하여 효과를 극대화하면서 정상 조직과 주변 장기의 부작용을 최소화 할 수 있다(Figure 6). 간세포암종 환자에서 기존 간경변 조직에 대한 방사선 피폭을 최소화하면서 종양에 대한 선택적 치료를 할 경우, 절제가 불가능한 간세포암종에서 치료 효과를 얻을 수 있게 되었으며 동시 항암 화학-방사선요법(concurrent chemo-radiation therapy)을 사용하여 유의한 결과를 보고한 연구들이 있다(66, 67). 그러나 간경변증을 가진 진행성 간세포암종을 치료할 경우, 주변 조직 손상으로 간 부전이 발생할 수 있어 주의가 필요하다.

2) 세기조절 방사선 치료

(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)

방사선치료의 최대 관심사는 종양조직에만 균일하게 고선량을 조사하는 반면, 정상조직은 최소한의 방사선에 노출되게 하는 것이다. 이 중 가장 발달된 방법이 세기조절 방사선 치료(IMRT)이다. 컴퓨터를 이용한 치료 기술로 3차원적으로 조절되어 동일한 방사선 조사면에서 다양한 세기의 방

사선이 조사되는 것이 가능하다. 이는 현재의 방사선 치료 기술 중 가장 정밀한 선량 계획을 구현한다고 볼 수 있다. 그러나 단점으로는 장비 가격이 고가이며 치료 계획을 수립하는 데 전통 방사선 치료법의 10배 이상의 시간이 소요되며 호흡 상태에서 치료할 경우 치료 부위에 오차가 발생한다는 점이다.

3) 영상 유도성 방사선 치료

(Image Guided Adaptive Radiotherapy, IGRT)

영상 유도성 방사선 치료(IGRT)는 IMRT의 약점을 더욱 보완한 치료법으로 CT 촬영장치가 방사선 치료기에 부착되어 종양의 크기, 형태, 위치 등에 관하여 영상으로 검증하여 오차가 발생하였을 경우에 이를 실시간 오차 교정을 수행함으로써 치료에 즉시 반영하는 치료법이다. 대표적 치료기술로서 회전식 단층치료법(helical tomotherapy)은 실시간 관찰되는 CT 영상을 토대로 치료하므로 IMRT, IGRT, 방사선 수술 기법을 모두 실현한 최신 맞춤형 방사선 치료법이라 할 수 있다.

새롭게 시도되는 간암 치료법

1. 정위적 방사선 수술

(Stereotactic Radiosurgery, Cyberknife)

고용량의 방사선을 정교하게 투여하여 수술과 같은 효과를 내는 방사선 치료 방식으로 이를 방사선 수술이라고 한다. 사이버나이프 치료는 방사선 수술 치료장치로서 간세포암종 세포에 고선량의 방사선을 조사할 수 있고 주변 간경변 조직에 방사선 조사를 최소화할 수 있다(Figure 7). 구조는 방사선을 방출하는 선형 가속기와 여섯 부위의 관절로 연결된 로봇 축으로 구성되어 5cm 이내의 공모양에 효과적이며 특히 3cm 크기가 최적 치료 대상이 된다. 3일에 걸쳐 5,000cGy 정도가 집중적으로 조사되므로 간세포암종 부위에 치료 효과가 뚜렷하다. 또한 CT 영상을 통해 치료부위를 설정하므로 반복적 간동맥 화학색전술로 치료가 안되는 부위 및 고주파 소작술 접근이 어려운 병소에 대한 국소치료 효과와 문맥침습 간세포암종, 림프절 전이 및 부신전이 등 기존 치료법으로 치료가 어려운 경우에도 효과적이다(68).

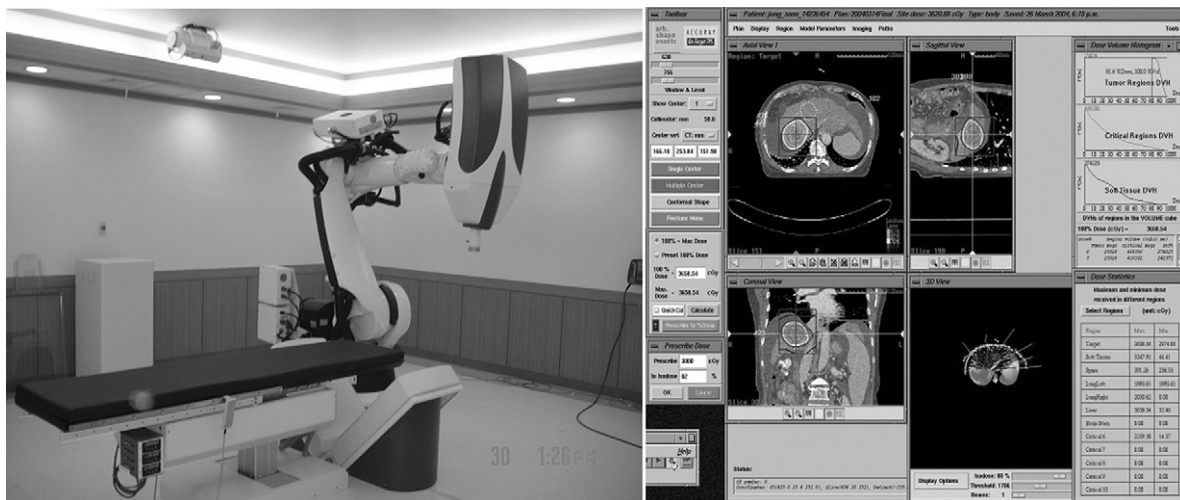


Figure 7. Stereotactic radiosurgery (CyberKnife) and therapeutic planning.



Figure 8. Radiotherapy planning in Helical tomotherapy.

예비 연구결과에서 22명의 수술이 불가능한 단일 간암과 간문맥 침범이 있는 10명 환자에서 사이버나이프를 시행한 결과 단일 간암에서는 72%, 간문맥 혈전 환자에서는 44%의 치료 반응을 볼 수 있었고 치료부위에서 국소재발 예는 없었다. 그러나 생존 향상에 대한 언급이 없고 grade 3의 부작용

이 2명의 환자에서 나타났으므로 효능 평가를 위해서는 좀 더 검토가 필요할 것으로 보인다. 단점은 삼차원적으로 치료부위 추적을 위한 간내 3~4개의 금침 삽입이 필요하며 한번 치료에 한 개의 결절만 치료할 수 있다는 문제점이 있다. 또한 간세포암종이 식도, 십이지장, 위 등에 연접해있는 경우



Figure 9. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU).

방사선 유발 장염, 궤양 또는 천공을 일으킬 수 있으며 간경변증이 심한 경우 간기능 저하가 유발되기도 한다(Figure 4).

2. 토모테라피(Helical Tomotherapy)

토모테라피란 방사선치료기에 CT와 같은 영상장치기능을 추가시킴으로써 CT 영상 결과로 종양 부위에 방사선을 집중 조사하고, 종양 이외의 부위에는 방사선 조사량을 최소화하는 최첨단 기술을 지닌 방사선 암 치료기기이다(Figure 8). 토모테라피의 가장 큰 특징은 첫째, 방사선치료기에 붙어있는 CT의 기능을 이용하여 매번 방사선치료 전에 환자의 자세와 위치 그리고 종양의 위치와 형태의 변화 등은 없는지 바로 확인할 수 있다. 둘째로는 종양 부위에는 고선량의 방사선이 조사되고 주변의 정상조직에는 방사선 조사량이 최소화 되도록 하는 방사선의 세기를 조절하고, 셋째로는 나선형으로 방사선 치료를 하기 때문에 여러 부위에서 여러개의 종양을 한꺼번에 방사선으로 치료가 가능하기에 효율적인 치료를 시행할 수 있다. 넷째로는 치료 전후에 매번 촬영하게 되는 CT 영상으로 치료 과정에서 방사선 종양 크기와 형태의 변화를 알 수가 있다. 다섯째로는 현대의 토모테라피 장비로 방사선 치료효과는 물론 방사선 수술(정위적 방사선)의 효과까지도 동시에 낼 수 있다는 것이다. 아직은 간세포암종 치료의 효과에 대해서는 예비 결과만 있고 다른

기존의 치료법과 비교하여 생존율을 향상시킬 수 있는지에 대해서는 향후 지속적인 임상 연구가 필요한 실정이다.

3. 고강도 초점 초음파

(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)

HIFU는 방사선이 아닌 초음파를 응용하여 치료하는 방법으로, 신체내 깊숙이 위치한 고형 암 체외에서 초음파 probe를 통해 초강력 초음파집적으로 순간적 열(85℃ 이상)을 발생시켜 열치료하는 비침습적 국소치료법이다(Figure 9). 장점은 초음파에서 종괴가 구별될 경우, 정상 조직의 손상이 없이 종양 조직만 선택적으로 태우기 때문에 치료 후 사인을 보면 마치 칼로 도려낸 것 같이 확연히 드러나 HIFU (High Intensity Focused Ultrasound · 고강도 초점 초음파) 나이프라고 불린다. 비침습적으로 회복할 필요가 없으며 시술자가 HIFU 기계의 모니터를 통해 실시간 치료할 목표를 관찰하면서 실시간으로 치료의 결과를 확인할 수 있다는 점이다. 대상은 단일 결절의 소간암에서 간내 다발성 진행성 간세포암종 환자에게 적용할 수 있다. 그 밖에 췌장암, 간 전이암, 신장암, 악성 뼈 종양, 자궁근종 등에도 활용되지만 공기가 많이 있는 부위나 뼈를 싸고 있는 조직은 효과가 떨어져 위암, 폐암, 뇌종양 등에 적용이 안된다. 단점으로는 전신마취를 해야 하며 피부 화상과 거대 간세포암종의

경우 치료시야를 확보하기 위한 노력을 절제해야 한다는 점이다. 최근에 국내에 도입되어 아직 치료반응과 생존율의 결과에 대해서는 더 많은 임상 연구가 필요할 것이다(73).

4. 고선량 양성자 치료(Proton Beam Therapy)

양성자 가속기는 양성자(proton)를 광속의 3분의 2 정도의 속도로 가속한 뒤, 다량의 전하를 가진 부전자 입자(massive charged subatomic particle)로서 암 부위의 일정한 깊이까지 최대 방사선을 방출하고나서 급격하게 방출량이 줄어들어 간세포암종 주변 간조직의 손상을 최소화하여 부작용을 획기적으로 줄일 수 암치료 장비이다. 그러나 대당 1억 달러(약 930억원)가 넘는 엄청난 가격, 설치를 위해 축구 경기장만한 공간이 필요할 정도로 엄청난 크기 그리고 탱크 4대와 맞먹는 무게(222톤)에 대한 시설 투자에 따른 엄청난 진료비 부담을 필할 수는 없다는 단점이 있다. 제2상 임상연구 결과에서 34명을 환자 대상으로 간기능은 Child-Pugh 10점 이내, T1-T3 간세포암종 병기, 평균 직경 5.7cm였다. 치료 후 최소 6개월, 평균 20개월 관찰한 결과 간세포암종 치료의 국소 반응은 약 75%였고 전체 생존율은 2년에 55%였다(74). 다른 새로운 치료법처럼 무작위 대조 연구가 없는 실정에서 양성자 치료법이 생존율을 향상시킬 수 있는지에 대해서는 향후 임상 연구가 필요하다.

5. 표적 항암제(Targeted Therapy)

간세포암종은 주위의 정상 조직들에 비해 증식에 관련된 단백질효소(MAP kinase)의 활동이 증가되어 있어 이를(RAF/MEK/ERK) 억제하는 sorafenib이 간세포암종의 치료에 효능이 있을 것으로 추정되어 진다. Sorafenib은 신장암의 치료제로 허가되어 사용되고 있으며 현재 악성 흑색종(malignant melanoma)과 간세포암종의 치료제로서 임상 시험중이다(75). 보고에 따르면 137명의 진행된 간세포암종 환자들을 대상으로 2상 임상실험 결과(400mg sorafenib, 1일 2회 경구)에서 병의 진행 평균 시간은 4.2개월, 평균 생존 기간은 9.2개월이었다. 부작용은 드물게 피로감, 설사, 손발 피부 병변(hand-foot skin reaction) 등이 나타났다. 34%의 환자들에서 16주 동안 안정 병변(stable

disease)을 보였으며 8%에서 부분 반응(partial response)을 보였다(76). Sorafenib 단독에 의한 간세포암종에 치료 효과를 보여 향후 다른 항암제 및 치료법과 병합적으로 사용시 더 좋은 치료 효과를 기대할 것으로 생각된다.

결 론

간세포암종 환자에서 효과적인 치료법 선택에 대한 가이드라인을 정하기 어려운 이유는, 첫째 간세포암종 환자들의 대부분에서 간경변증을 가지고 있고, 둘째로 간기능 저하로 인한 사망이 상당수를 차지하고 있어 새로운 치료법의 효과를 증명하기 어렵기 때문이다. 현재까지 간세포암종의 치료 방법 중에서 생존율을 향상시키는 것으로 밝혀져 있는 치료법은 간절제술, 간동맥화학색전술, 국소치료법, 간이식이다. 최근 새롭게 시도되는 치료법인 사이버나이프, 토모테라피, 고강도 초점 초음파, 고선량 양성자 치료, 표적 항암제 등이 생존율을 증가시킨다는 무작위 대조 연구결과가 없기 때문에 아직은 실험적인 치료법으로만 받아들여지고 있다. 그러나 간세포암의 상당수 환자들이 진단 당시 진행성 간세포암으로 발견되어 효과가 증명된 치료법을 받을 수 없는 경우가 많기 때문에 위에 열거한 실험적 치료를 병용 시도해 볼 수 있다. 향후 간세포암종의 완치를 위해 기존에 효과가 증명된 치료법에 새로 개발된 실험적 치료를 다각적으로 동원하여 병용치료를 함으로써 치료반응과 생존율 향상을 위해 노력하여야 할 것이다.

참고문헌

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (S): S5-S16.
2. Annual report cause of death 2004. National Stastical Office, 2005.
3. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181-200.
4. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K, Yamasaki S. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28: 1241-1246.

5. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229: 790-799.
6. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
7. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R. 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* 2000; 32: 1224-1229.
8. Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL, Wu ZQ, Fan J, Qin LX, Zheng BH. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1479-1486.
9. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
10. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 311-322.
11. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080-1086.
12. González-Urriarte J, Valdivieso A, Gastaca M, Errasti G, Campo M, Hernandez MJ, Montejó M, Bustamante J, Suarez MJ, Testillano M, Fernandez JR, Ortiz de Urbina J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Transplant Proc* 2003; 35: 1827-1829.
13. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, Bismuth H. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238: 508-518.
14. Hayashi PH, Trotter JF, Forman L, Kugelman M, Steinberg T, Russ P, Wachs M, Bak T, Kam I, Everson GT. Impact of pre-transplant diagnosis of hepatocellular carcinoma on cadaveric liver allocation in the era of MELD. *Liver Transpl* 2004; 10: 42-48.
15. Gondolesi GE, Roayaie S, Muñoz L, Kim-Schlager L, Schiano T, Fishbein TM, Emre S, Miller CM, Schwartz ME. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004; 239: 142-149.
16. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451-461.
17. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.
18. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Lubinski M, Hagège H, Dao T, Van Steenberghe W, Buffet C, Rougier P, Adler M, Pignon JP, Roche A. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998; 29: 129-134.
19. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montaña X, Brú, Ayuso MC, Vilana R, Rodés J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-1583.
20. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R. 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* 2000; 32: 1224-1229.
21. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 453-456.
22. Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, Vignali C, Cioni R, Mazzeo S, Carrai M, Maltinti G, Capria A, Conte PF. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995; 197: 812-818.
23. Cheon JH, Park JW, Park KW, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, Park HS, Park SJ, Hong EK, Kim CM. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience. *Korean J Hepatol* 2004; 10: 288-297.
24. Beaugrand M, N'Kontchou G, Seror O, Ganne N, Trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 201-211.
25. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108.
26. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 604-608.
27. Omata M, Tateishi T, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004; 127: S159-S166.

28. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, Kondo F, Saisho H. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005; 43: 458-464.
29. Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: alive or dead? *J Hepatol* 2005; 43: 377-380.
30. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 759-768.
31. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 2001; 11: 914-921.
32. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201-1209.
33. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, Bartolozzi C. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234: 961-967.
34. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-240.
35. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-1723.
36. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-130.
37. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, Chen PJ, Kao JH, Sheu JC, Lee CZ, Chen DS. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. A prospective study. *Ann Surg* 2005; 242: 36-42.
38. Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, Block JB, Tong M, Chan KK. Doxorubicin (75mg/m²) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 487-491.
39. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG, Johnson LA, Scherman RC. Primary liver cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Cancer* 1984; 54: 970-977.
40. Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 1983; 51: 206-210.
41. Falkson G, Ryan LM, Johnson LA, Simson IW, Coetzer BJ, Carbone PP, Creech RH, Schutt AJ. A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. An ECOG study. *Cancer* 1987; 60: 2141-2145.
42. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Brown TD, Vauthey JN, Curley SA, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 421-427.
43. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
44. Colleoni M, Audisio RA, De Braud F, Fazio N, Martinelli G, Goldhirsch A. Practical considerations in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Drugs* 1998; 55: 367-382.
45. Baur M, Walter R, Gebauer A, Tscholakoff D, Lochs H, Mühlbacher F, Turetschek K, Binder R, Hudec M, Gangl A, Ferenci P, Dittrich C. Chemoembolization with cisplatin, lipiodol and Gelfoam and subsequent systemic chemotherapy with cisplatin and interferon in patients with hepatocellular carcinoma: a non-randomized prospective study. *Int J Oncol* 2003; 23: 811-819.
46. Suzuki M, Suzuki H, Yamamoto T, Mamada Y, Mizuno H, Tominaga T, Suga M, Suemori S, Kato Y, Sato A, Yamanouchi E, Sakuyama K, Maeyama S, Shinagawa T, Okabe K. Indication of chemoembolization therapy without gelatin sponge for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 1997; 24S: S110-S115.
47. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.
48. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, Vilana R, Rodés J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-1583.
49. Park JH, Chung JW, Lee SK. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: long-term survival and prognostic factors. *J Korean Radiol Society* 1996; 35: 315-323.
50. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171.
51. Haskell CM. Cancer treatment. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001; 2038-2039.

52. Iwamiya T, Sawada S, Ohta Y. Repeated arterial infusion chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma using an implantable drug delivery system. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(S): S134-138.
53. Seno H, Ito K, Kojima K, Nakajima N, Chiba T. Efficacy of an implanted drug delivery system for advanced hepatocellular carcinoma using 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 811-816.
54. Cheong JY, Lee KM, Cho SW, Won JH, Kim JK, Wang HJ, Hahm KB, Kim JH. Survival benefits of intra-arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Hepatol Res* 2005; 32: 127-133.
55. Jang JW, Park YM, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chang UI, Nam SW, Kim BS. Therapeutic efficacy of multimodal combination therapy using transcatheter arterial infusion of epirubicin and cisplatin, systemic infusion of 5-fluorouracil, and additional percutaneous ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 415-420.
56. Toyoda H, Nakano S, Kumada T, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriyaama S, Suga T, Takahashi M. The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1995; 52: 295-299.
57. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, Sumie S, Yano Y, Okuda K, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002; 95: 588-595.
58. Ando E, Yamashita F, Tanaka M, Tanikawa K. A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 1997; 79: 1890-1896.
59. Sumie S, Yamashita F, Ando E, Tanaka M, Yano Y, Fukumori K, Sata M. Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1327-1334.
60. Jang JW, Bae SH, Choi JY, Oh HJ, Kim MS, Lee SY, Kim CW, Chang UI, Nam SW, Cha SB, Lee YJ, Hoi BG, Byun JY, Yoon SK. Therapeutic value of combination therapy with transarterial chemo-lipiodolization and systemic chemo-infusion for large extensive hepatocellular carcinoma invading portal vein in comparison with conservative management. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 9-15.
61. Sim MK, Kim DY, Park JY, Kim JK, Kim SA, Ahn SH, Chon CY, Moon YM, Won JY, Lee DY, Han KH. Efficacy of repeated hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Korean J Hepatol* 2005; 11: 268-274.
62. Hwang JY, Jang BK, Kwon KM, Chung WJ, Park KS, Cho KB, Hwang JS, Ahn SH, Kim GC, Kim YH, Choi JS, Kwon JH. Efficacy of hepatic arterial infusion therapy for advanced hepatocellular carcinoma using 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C. *Korean J Gastroenterol* 2005; 45: 118-124.
63. Kim JS, Han KH, Lee DY, Seong JS, Youn YH, Cheong JY, Ahn SH, Chon CY, Moon YM. Concurrent chemo-radiation therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002; 8: 71-79.
64. Ishikura S, Ogino T, Furuse J, Satake M, Baba S, Kawashima M, Nihei K, Ito Y, Maru Y, Ikeda H. Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 189-193.
65. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, Matsumoto S, Soejima T, Sugimura K. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 113-119.
66. Seong J, Keum KC, Han KH, Lee DY, Lee JT, Chon CY, Moon YM, Suh CO, Kim GE. Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 393-397.
67. Shim SJ, Seong J, Han KH, Chon CY, Suh CO, Lee JT. Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25: 1189-1196.
68. Choi IB, Choi BO, Kang YN, Han JY, Jung Kew, Bae SH, Choi JY, Yoon SK. Robotic Radiosurgery: CyberKnife Management of Primary HCC. *Cyberknife Society* 2005; 279-286.
69. Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, Tai DI, Sheen IS, Lin DY, Liaw YF. Prospective randomized controlled study of interferon- α in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer* 2004; 100: 376-382.
70. Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, Lee YS, Sung KB, Suh DJ. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon- α for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000; 88: 1986-1991.
71. Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, Tateishi R, Teratani T, Shiina S, Omata M. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon- α for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006; 106: 1990-1997.
72. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Sakamoto M, Hirohashi S, Ohashi Y, Kakizoe T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 802-807.

73. Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 321-327.
74. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology*. 2004; 127(S): S189-193.
75. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, Wilhelm S, Lynch M, Carter C. Sorafenib blocks the RAF/ MEK/ ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006; 66: 11851-11858.
76. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300.



Peer Reviewers Commentary

간세포암종 발생의 고위험군인 B형 및 C형 바이러스 간염의 치료를 위해 다양한 경구용 항바이러스제와 펙고인터페론이 개발되고 영상검사와 종양표지자를 이용한 감시체계가 권고되면서 비교적 간기능이 보존된 상태에서 초기에 간세포암종을 진단하게 되었다. 그러나 간경변증이 동반된 경우가 70% 이상이며 간외전이가 없더라도 다발성 또는 혈관침범을 동반한 진행 간세포암종이 많고 다른 고형암과는 달리 장기 기능(간 기능)이 유지되고 있어야 치료를 할 수 있으며, 치료 자체가 오히려 간기능을 악화시킬 수 있다는 점과 공여 장기의 부족으로 인해 간이식이 제한된다는 점 등으로 인해 치료방법의 선택이 어려우며 전반적인 치료 성적도 아직 만족스럽지 않다. 그럼에도 최근 간세포암종의 치료 방법은 비약적 발전을 이루어 수술 혹은 국소 치료법으로 근치적 치료가 가능한 소간세포암종 외에도 과거에는 특별한 치료법이 없었던 진행된 간세포암종 환자들에게도 적용할 수 있는 여러 가지 치료법이 개발되었다. 선택할 수 있는 치료방법이 많아졌다는 것은 다른 한편으로 적절한 치료방법의 선택이 그만큼 어려워졌음을 의미한다. 본 논문에서 근치적 치료가 가능한 경우와 그렇지 않은 진행된 간세포암종 환자들에게 적용될 수 있는 여러 치료법에 대해서 자세하게 서술하고 있다. 또한 필자가 밝힌 대로 각 치료법의 장기적인 성적, 적응증 그리고 한계점 등에 대해 체계적으로 기술하여 실제 임상에서 적절한 치료법의 선택에 큰 도움이 될 것으로 생각한다. 하지만 새롭게 시도되는 치료법은 연구자에 따라 매우 좋은 성적을 보여주나 아직 소규모로 이루어져 치료 효과를 속단하기에는 빠르고 시술비용이 매우 고가이므로 대규모 연구 결과가 나오기 전까지는 1차 치료법으로 선택하기 보다는 제한된 적응증에 국한하거나 2차 치료법으로 이용해야 한다. 이들 실험적 치료법으로 임상적인 효과를 볼 수 있는 대상 환자들이 누구이며, 각각의 치료법들을 어떻게 조합해 효과적으로 실제 임상에서 적용할 지에 대해선 앞으로 대단위 연구를 통해 우리가 풀어가야 할 숙제라고 생각한다. Sorafenib으로 대표되는 표적항암제가 향후 가장 주목되는 치료법으로 다른 치료법과의 병용치료 효과에 대한 연구 결과가 매우 기대된다.

[정리: 편집위원회]