



간세포암 환자에서 바이러스간염 치료의 최근 발전

장 정 원* | 가톨릭대학교 의과대학 내과

Management of viral hepatitis in patients with hepatocellular carcinoma

Jeong Won Jang, MD*

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

*Corresponding author: Jeong Won Jang, E-mail: garden@catholic.ac.kr

Received October 13, 2013 · Accepted October 27, 2013

Globally, viral hepatitis due to hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis C virus (HCV) infection is the major cause of advanced liver diseases such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Chronic inflammation resulting from persistent viral hepatitis is also associated with an increased risk of HCC recurrence. Replication of HBV and/or HCV can reactivate during anti-cancer treatments of HCC and lead to hepatic dysfunction, adversely affecting patient outcomes. The most effective way to prevent chronic viral hepatitis, cirrhosis, or HCC would be the implementation of a vaccine. Unfortunately, a vaccine for HCV is currently not available. For chronically infected patients, antiviral therapy may be the only option that can prevent or retard disease progression. Emerging evidence continues to support direct or indirect benefits from antiviral therapy for preventing liver disease progression to cirrhosis, HCC development, and recurrence after curative treatments in patients with chronic HBV or HCV infection. This paper reviews the literature on the management of viral hepatitis in patients with HCC, focusing on primary and tertiary prevention of HCC.

Keywords: Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; Hepatocellular carcinoma; Management

서 론

전 세계적으로 간세포암은 암 관련 사망에 중요한 질환이며, 최근 20여 년간 간세포암 발생률이 꾸준히 증가해 왔다[1]. 간세포암발생의 원인으로 바이러스간염, 알코올, 아플라톡신, 흡연, 지방간염, hemochromatosis, alpha1-antitrypsin 결핍증, 간경변증(원인에 관계없이) 등이 있으며, 우리나라에서는 B형간염, C형간염, 알코올이 주된 원인으로 전체 간세포암 환자의 90% 이상을 차지한다. 간세포암의 유병률은 전세계적으로 지리학적 특성을 따라 높은 지역과 낮은

지역으로 구분되는데 아프리카, 동아시아 등지에서 특히 높다. 이것은 바이러스 간염 유병률의 지리학적 차이와 일치하므로 간세포암의 발생에 바이러스 간염이 중요한 역할을 차지함을 시사한다[1].

우리나라를 포함한 동아시아국가 간세포암 환자들의 원인은 만성B형간염이 약 70%, C형간염과 알코올이 각각 10-15%를 차지하고 있으므로 이 원인에 대한 적절한 예방 및 관리가 병인 및 역학관리에 중요하다[1]. 간세포암은 전형적으로 간경변증을 동반하는 경우가 많아 각 간질환의 원인에 따른 적절한 치료로 간세포암의 전구병변인 간경변증으로

진행하지 않도록 하는 것이 암예방 전략에 필수적이다. 즉, 각 B형, C형 간염의 예방 및 치료, 절제된 음주, 적절한 운동을 통해 간경변증-간세포암으로의 진행을 차단하는 것이 매우 중요하다. 1990년대 말부터 최근까지 약 10여 년간 간염 바이러스 증식을 효과적으로 억제하는 항바이러스 치료제들이 임상에도 도입되고 있는 것은 간세포암의 내과적 관리 측면에서 참으로 다행스러운 일이다.

이 장에서는 그동안 축적된 연구결과들을 중심으로 간세포암의 예방, 암치료 중 간염관리, 그리고 재발억제의 관점에서 항바이러스 치료의 효능에 대해 살펴보고, 간세포암 환자에서 바이러스 간염의 적절한 관리에 대해 개괄적으로 기술한다.

만성바이러스간염과 간세포암

전세계적으로 만성B형간염과 C형간염은 간세포암의 주요원인으로 약 75-80%의 간세포암 환자가 이에 해당한다 [1]. 그러므로 B형간염과 C형간염의 감염을 차단하고 급성 간염으로부터 간경변증, 간세포암에 이르는 일련의 염증과정 진행을 억제하는 것이 간세포암을 예방하는 방법일 것이다. 간세포암의 일부는 바이러스에 의한 숙주통합과정이나 바이러스 관련 특정 유전자에 의한 직접적인 종양형성과정을 통해 발생하게 되지만(예: B형간염바이러스), 대부분은 오랜 기간 간 내 염증의 회복 및 재생과정을 통해 형성된 섬유화(간경변증) 및 결절들의 진행을 통해 간세포암이 형성된다. 이런 관점으로 본다면 적절한 항바이러스 치료를 통해 바이러스 증식을 막고 염증을 개선할 수 있다면 간세포암을 예방할 수 있다는 추론을 할 수 있다.

실제로 항바이러스 치료가 간세포암을 예방할 수 있는가에 대한 의학적인 해답은 많은 환자들을 치료군과 비치료군으로 나누어 장기간 관찰하는 무작위 대조군 전향적 코호트 연구(randomized controlled trial, RCT)를 통해서 찾아야 한다. 그러나 사실 이것은 그리 간단하지 않은 문제이다. 많은 수의 고위험 환자들을 등록하기도 어려울 뿐 아니라, 잠재적으로 이득이 있을 항바이러스 치료제를 투여하지 않는 비치료군을 선택하는 것은 비윤리적이기 때문이다. 또한, 고위험군의 환자도 항상 간세포암이 발생하는 것은 아니며,

결과분석을 위해서 오랜 기간의 관찰이 필요하게 된다. 그러므로 RCT 자료들이 거의 없는 현실에서 관련연구들을 메타분석하거나 코호트연구들을 통해 간접적으로 의학적인 증거를 찾을 수밖에 실정이다.

간세포암의 예방은 크게 3가지로 구분할 수 있다. 첫째는 간세포암의 원인이 되는 B형간염 및 C형간염 바이러스의 감염을 차단하거나 만성적인 손상을 방지, 종양형성과정을 억제하는 일차예방(primary prevention)으로 접촉을 금지하는 생활패턴, B형간염 백신접종 등이 여기에 해당된다. 둘째, 이미 바이러스 간염에 이환된 고위험군의 경우 조기진단(완치가 가능한 병기 내에서 간세포암진단)이 가능하도록 하는 모든 조치(예: 적극적인 스크리닝 검사)는 이차예방(secondary prevention)에 해당한다. 셋째, 근치적 치료 후 재발을 막는 의학적 조치는 삼차예방(tertiary prevention)이라고 할 수 있다. 이러한 간세포암의 예방방법은 나라마다 인구대비 발병률, 경제적인 수준에 따라 달라질 수 있다. 즉, 바이러스 간염 만연지역이면서 경제적 수준이 좋지 못한 개발도상국의 경우, 의료비용이 상승되는 이차, 삼차예방보다는 일차예방이 훨씬 효과적일 수 있다. 이 논문에서는 주로 항바이러스 치료전략과 관련된 일차 및 삼차예방에 관한 주요 연구결과에 초점을 맞추어 기술하였다.

B형간염의 관리

1. 바이러스 증식성과 간세포암의 위험도

바이러스 간염이 잘 조절되지 않으면 간경변증으로 진행할 수 있다. 간경변증은 원인과 무관하게 간세포암의 발생을 일으킬 수 있는 중요한 인자이다. 따라서 적절한 항바이러스 치료를 통해 바이러스 증식을 억제하고 간경변증으로 진행을 억제한다면 간세포암의 위험도를 낮출 수 있으리라 추측할 수 있다. 또한 바이러스의 증식성 자체도 간세포암의 확률을 높이는 중요한 인자로 알려져 있다. 이는 대만에서 시행한 대규모코호트자료에서 알 수 있는데 B형간염 바이러스 증식성의 지표인 HBeAg 양성인 경우와 혈청 내 hepatitis B virus (HBV) DNA가 높을 경우 간세포암의 위험도가 증가하는 것으로 나타났다[2,3]. 특히, 3,653명의

B형간염 보유자들을 약 11년간 추적관찰한 대규모 인구집단 조사결과에 의하면 간세포암의 위험도는 바이러스 농도에 의존하여 증가하였는데, HBV DNA 300 copies/mL 미만인 군과 1,000,000 copies/mL 이상인 군의 간세포암발생률은 각각 1.3%와 14.9%으로 바이러스 농도가 높을 때 간세포암발생이 더 많았다. 결론적으로 이 연구에서 혈액 내 HBV DNA가 10,000 copies/mL 이상인 경우 간세포암발생의 가장 강력한 독립적인 인자였다. 간세포암과 바이러스의 농도-의존성 상관관계는 다른 개별적인 간세포암위험인자들 즉, HBeAg 유무, alanine aminotransferase 수치, 간경변증의 유무와 관계없이 뚜렷한 양의 상관관계를 보였다[3]. 이와 같은 사실을 종합해보면 적절한 항바이러스 치료로 바이러스 증식을 억제한다면(예: e항원 혈청소실, HBV DNA 음전 등) 향후 간세포암의 발생을 예방할 수 있다는 개연성으로 풀이될 수 있다. 이러한 잠재적 가설을 증명하기 위한 연구결과들이 보고되었는데 이를 인터페론제와 경구용 항바이러스제로 나누어 아래에 기술하였다.

2. 인터페론 치료의 간세포암발생 억제역할

인터페론 치료의 간세포암발생 억제효과 RCT는 대만과 홍콩에서 시행되었다. Lin 등[4]은 1999년 101명의 만성B형간염 환자들을 대상으로 한 연구에서 인터페론 치료가 간세포암발생을 억제함을 보고하였는데 이는 B형간염환자에서 항바이러스 치료가 간세포암을 예방할 수 있음을 보여주는 첫 보고였다. 그러나 이 연구는 치료군에서 간세포암발생이 너무나 적게 나타나 환자선택의 치우침이 있었을 가능성이 있으며, 등록환자수가 적고 steroid priming 후 인터페론 치료를 시행한 결과로 해석에 주의가 필요한 단점을 가지고 있다. 같은 연구자들은 이후 이 연구를 보다 확장하여 466명의 환자를 장기간 추적한 자료를 다시 분석하였는데 이 결과에서도 마찬가지로 인터페론이 여전히 간세포암을 억제할 수 있었다[5]. 그러나 이러한 치료이득은 인터페론에 반응한 환자, (초기)간경변증이 있는 환자에 국한되었다. 비슷한 시기에 진행된 홍콩의 전향적 연구에서는 인터페론의 간세포암억제 효과가 나타나지 않았다[6]. 한편, 유럽에서 시행된 코호트연구들에서는 모두 인터페론의 간세포암 예방효과를 보여주지 못해 인종

간 반응을 및 효과가 다를 수 있음을 시사했다. 이후 발표된 메타분석에서도 인터페론의 치료이득에 대해 다양한 결과들을 내놓았다(Table 1) [7-10]. 이는 아마도 메타분석에 포함된 연구들의 환자특성, 분석방법에 따라 다른 결과가 나타나는 것으로 해석된다. 12개의 연구, 치료군 1,292명과 관찰군 1,458명의 가장 많은 환자들을 포함한 메타분석에서 간세포암발생은 인터페론 치료군에서 적은 것으로 나타났다(상대위험도[relative risk, RRI], 0.66; 95% confidence interval [CI], 0.48-0.89) [8]. 그러나 주의할 점은 대규모자료를 포함한 메타분석 결과가 이렇다 해도, 인터페론의 암예방효과가 증명된 연구는 고작 3개뿐으로 개개의 연구결과는 치료를 지지하는 쪽과 회의적인 쪽 양자간 매우 다양하다는 점이다.

그러므로 관련연구들을 종합해볼 때 B형간염에서 인터페론치료의 암발생억제효과는 확증적이기 보다 어느 정도 유망하고 잠재적 가능성이 있다는 것으로 해석하는 것이 타당할 것이다. 그리고 그 치료이득은 유럽인보다는 아시아인들에서, 반응이 있는 간경변증 환자에서 더 뚜렷하게 나타난다. 이는 간경변증이 없는 환자에서는 효과가 없다는 것, 또 유럽인들에게 전혀 이득이 없다는 것을 제시하는 것은 아니다. 다만 인터페론의 치료효과가 경구용 항바이러스제와 다르게 일률적이지 않아 연구결과 분석에 어려움이 있음을 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 한가지 아쉬운 점은 인터페론 데이터가 모두 예전에 사용하였던 고식적 인터페론 치료의 결과라는 점으로, 근래 널리 사용되고 있는 페그인터페론의 간세포암억제자료는 없는 실정이다.

3. 경구용 항바이러스제의 간세포암발생 억제역할

환자군의 연령, 질환 및 바이러스의 상태 등에 따라 치료 반응률이 크게 영향을 받을 수 있는 인터페론 치료에 비해 바이러스학적, 인구학적 특성에 영향을 거의 받지 않는 경구용 항바이러스 치료의 경우 바이러스 억제효과가 우수하다면 전체적인 간세포암 발생이 의미 있게 감소할 수 있을 것이라는 추론을 할 수 있다. 물론 이 가설의 검증과정도 명백한 결론을 위해서는 무작위 연구, 전향적 연구가 필요하다. 그러나 불행하게도 현재까지 경구용 항바이러스의 간세포암 억제효과에 대한 5개의 자료 중 무작위 연구는 Liaw 등

Table 1. Meta-analyses and systematic review on the effect of antiviral therapy on the prevention of, hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B virus carriers

Studies	No. of studies	No. of patients treatment vs. controls	RR/risk difference ^{a)}	P-value
Interferon therapy				
Camma et al. (2001) [7]	7	853 vs. 652 (all LC)	4.8% ^{a)} (11.1 to -1.5)	NS
Sung et al. (2008) [8]	12	1,292 vs. 1,458	0.66 (0.48 to 0.89)	0.006
Yang et al. (2009) [9]	11	1,006 vs. 1,076	0.59 (0.43 to 0.81)	0.001
Jin et al. (2011) [10]	9	1,291 vs. 1,048	0.274 (0.059 to 1.031)	NS
Oral nucleos(t)ides				
Sung et al. (2008) [8]	5	1,267 vs. 1,022	0.22 (0.10 to 0.50)	0.010
Papatheodoridis et al. (2010) [14] ^{b)}	21	3,881 vs. 534	2.8% (treatment) vs. 6.4% (no treatment) ^{c)}	0.003

Modified from Lai CL, et al. Hepatology 2013;57:399-408 [11].

RR, relative risk; CI, confidence interval; LC, liver cirrhosis; NS, not significant.

^{a)}Risk difference.

^{b)}Systematic review.

^{c)}Incidence rate.

[12]이 2004년 발표한 아시아-태평양 환자들 대상의 대규모 RCT연구가 유일하고, 나머지는 모두 후향적 연구이다.

Liaw 등[12]은 651명의 진행된 간염유화 또는 간경변증 환자를 대상으로 라미부딘 투약군과 위약 투약군으로 나누어 비교 관찰한 결과 라미부딘 치료군에서 3.9%, 위약 투약군에서 7.4%로 라미부딘 치료군에서 간세포암발생이 의미 있게 낮음을 보고하였다. 이 연구결과는 이후 그 결과의 세세한 해석 때문에 신중론자들에게 논쟁거리가 되었다. 그러나 이 연구가 라미부딘의 뚜렷한 치료이득 때문에 종기종료되어 장기 추적을 하지 못했다는 것을 감안한다면 이와 같은 중간분석 결과만으로도 항바이러스 치료로 바이러스 증식을 억제하면 간세포암도 적게 발생할 수 있으리라는 희망적인 전망을 가질 수 있다. 또한 이 결과가 내성이 많은 라미부딘 자료임을 생각하면 초치료에 내성발생이 거의 없는 테노포비어나 엔테카비어와 같은 약제를 투여했을 때 보다 더 강력한 간세포암억제효과를 기대할 수 있을 것이다. 한편, 국내의 후향적 연구에서도 라미부딘을 투여하였을 때 Child-Pugh class A 환자에서 간세포암발생이 의미 있게 적었다 [13]. 흥미로운 것은 이 두 연구 모두 바이러스 반응이 좋지 않을 때 질환의 진행억제효과, 간세포암발생 억제효과도 반감되었다는 점이다. 이는 바꾸어 말하면, 내성이 없고 효능이 우수

한 약제를 투여한다면 간세포암 위험도가 더욱 낮아질 수 있음을 시사하는 중요한 결과이다.

현재까지 경구용 항바이러스 치료에 대한 메타분석결과는 유럽과 아시아권의 두 자료가 보고되었다. Sung 등[9]은 5개 연구 2,200여 명의 환자들을 메타분석하였는데 관찰기간 중 치료군의 2.5%, 치료를 받지 않은 군의 11.7%가 간세포암이 발생하였고, 21개 연구 4,400여 명을 메타분석한 유럽의 보고에서도 46개월의 관찰기간 동안 치료군, 비치료군에서 각각 2.8%, 6.4%의 환자에서 간세포암이 발

생하여[14], 두 메타분석연구 모두에서 경구용 항바이러스 치료를 받았을 때 간세포암 발생이 줄어든다는 것을 더욱 확고히 하였다.

그러나 경구용제제의 간세포암발생억제에 대한 자료는 거의 모두 라미부딘에 국한되어 있으며, 위험도 등급이 비슷한 수준에서 시행한 연구가 거의 없고, Liaw 등[12]의 RCT 연구도 진행된 섬유화, 초기 간경변증 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 좀더 많은 전향적 자료가 요구된다. 결국 관련 자료들을 종합해보면 만성B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제는 간세포암의 위험도를 감소시킬 수 있으며, 그 효과는 바이러스 반응 정도와 일치할 것이다. 인터페론 치료도 간세포암발생을 억제시킬 수 있으나 그 억제효과는 기저 초기간경변증이 있으면서 치료반응이 있는 환자에서 나타나고, 경구용 항바이러스제보다는 암발생 억제효과가 비교적 약한 것으로 보인다.

4. 간세포암치료 중 B형간염의 관리

만성간염환자에서 간염바이러스 관리는 질환의 진행과 간세포암발생을 감소시킬 수 있는 중요한 요소이다. 그러나 이미 간세포암이 발생한 환자에서도 바이러스 간염의 조절은 매우 중요하다. 그 이유는 간세포암이 전형적으로 간경

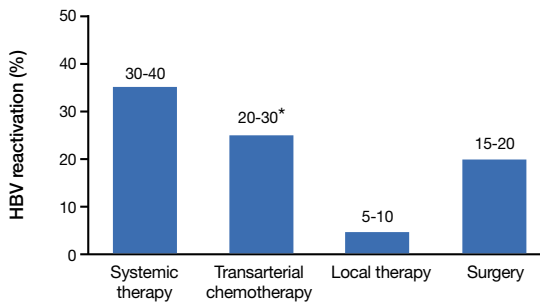


Figure 1. Reported rates of hepatitis B virus (HBV) reactivation during therapies for hepatocellular carcinoma. *The rates of viral reactivation occurring during intensive transarterial chemotherapy.

변증 또는 염증상태의 간에서 발생하고 잔존간의 상태가 직접적으로 간세포암 환자의 예후와 관련되며 치료 중 발생하는 간기능부전과 밀접하게 연관되기 때문이다. 실제로 간세포암 환자의 치료 중 많은 재활성간염 사례가 보고되었는데, 전신항암치료의 경우 약 30-40%, 간동맥색전술 20-30%, 고주파열치료 5-10%, 수술 약 15-25% 정도에서 B형간염의 재활성이 발생한다(Figure 1) [15,16]. 이는 간세포암치료의 효과와 별도로 간세포암치료를 지연 또는 조기중단시켜 잠재적으로 생존에 악영향을 끼치게 되므로 이에 대한 적절한 관리가 요구된다[15,17]. 한가지 중요한 사항은 바이러스 증식-간염수치 악화의 전형적인 패턴이 나타나지 않을 수도 있고, 재활성간염이 이미 발생한 이후에 항바이러스 치료를 할 경우 심한 간염을 예방하지 못하는 경우도 종종 있어, 지연치료(deferred therapy) 보다는 선제치료(preemptive antiviral therapy)를 시행하는 것이 적절하다.

이와 관련되어 국내와 중국에서 시행된 두 가지 RCT연구에서 선제적 경구용 항바이러스 치료는 간동맥항암주입술, 간절제술 후 발생하는 재활성 간염을 뚜렷하게 감소시켰다 [17,18]. 종양치료 중 항바이러스 치료는 이와 같이 재활성 간염을 예방할 뿐만 아니라 간기능 저하상태를 개선하는 효과를 가지고 있어, 계획된 종양치료를 유지하게 하고, 잠재적으로 생존에 유리한 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

여러 인자들 중 치료의 강도, 바이러스 증식상태는 매우 중요한 재활성간염의 관련인자로 치료전 평가가 매우 중요하다. 치료 전 바이러스 농도가 낮으면 재활성간염이 비교적 적게 나타나기도 하지만 이는 본질적으로 치료 강도의 영향을

받으므로 강력한 세포독성치료(예: 방사선치료와 항암치료 병합)를 받는 경우 여전히 재활성 가능성은 충분히 있기 때문에 선제적 치료를 하는 것이 추천된다. 재활성 간염을 예방하기 위한 첫 번째 단계는 간세포암 환자 치료전 HBsAg/Ab, anti-HBc, anti-HCV 검사를 시행하는 것이다. 만약 HBsAg이 양성이면 간세포암치료 전 선제적 경구용 항바이러스 치료를 하는 것이 타당하다. 약제종류의 우월성을 본 연구는 없지만 잔존 간경변증, 내성가능성 등을 고려하여 엔테카비어나 테노포비어 등을 치료약제로 선택하는 것이 추천된다. HBsAg음성/anti-HBc 양성인 잠재감염 또는 회복된 감염의 경우에도 강력한 치료로 재활성이 일어날 수 있지만 아직 간세포암치료에서 관련자료가 부족하여 이런 모든 환자에서 선제적 치료를 명시하기는 어렵다.

5. B형간염 항바이러스 치료와 간세포암재발

주로 간세포암의 크기가 작을 경우 간절제, 간이식, 고주파 열치료와 같은 근치적 치료를 시행할 수 있다. 그러나 이와 같은 근치적 치료 후 5년 이내 재발률은 약 50% 이상으로 높기 때문에 수술 후 적절한 치료법을 시행하여 재발률을 낮추는 전략이 필요하다. 간세포암의 재발은 약 2년을 기준으로 그 이내에 발생하는 조기재발(early recurrence)과 2년 이후 재발하는 지연재발(late recurrence)으로 구분한다. 조기재발은 영상검사에 보이지 않거나 기술적인 어려움으로 잔존 간세포암이 적절히 치료되지 않아 발생한 것으로 생각하며 종양병기, 간내전이 등과 관련되며, 지연재발은 잔존 간에서 염증과정을 거쳐 새롭게 종양이 형성되는 과정으로 유발되는 것이므로 항바이러스 치료 등을 통해 잔존간에 염증을 완화시키는 것이 재발감소에 중요할 것이다.

수술 후 인터페론 치료와 간세포암재발의 상관관계에 관한 대표적인 RCT는 Sun 등[19]의 연구, Lo 등[20]의 연구가 있는데, 두 가지 연구 모두 인터페론 치료에 의한 간세포암 재발억제의 확실적인 자료를 보여주는 데는 실패했다. 수술 후 간세포암재발과 관련하여 경구용 항바이러스 치료효과 연구들도 보고되었지만 결과들은 서로 상당히 상충되었다. 연구마다 환자수, 관찰기간, 치료시기, 분석방법 등이 서로 다르고, 자료의 질적 등급이 높지 않아 결과해석에 어

려움이 있다. 관련된 메타분석들을 종합해보면 간세포암절제술을 시행 받은 B형간염 환자에서 수술 후 인터페론치료의 뚜렷한 유의성은 없으므로[21,22], 인터페론은 B형간염 환자에서 수술 후 재발을 낮추기 위한 일차적 치료로는 추천되지 않는다. 반면에 최근 9개의 코호트연구를 포함한 메타분석에서 경구용 항바이러스 치료가 B형간염 환자에서 수술 후 재발을 41% 감소시키고(RR, 0.59; 95% CI, 0.35-0.97), 간 관련 사망률, 전체 사망률 모두를 의미 있게 증가시키는 것으로 나타나 향후 이에 대한 확실적인 추가연구가 필요하다[23].

요약하면 간세포암재발과 관련된 B형간염 항바이러스 치료효과는 인터페론에서는 불분명하며, 경구용바이러스 치료에서는 잠재적 이득이 있음을 알 수 있다. 그렇지만 각 연구들을 세부적으로 살펴보면 방법상 다양한 치우침과 잠재적 오류들이 있다. 또 거의 모든 연구에서 라미부딘을 사용하여 현재의 임상과 다르고, 조기 및 지연재발을 나누어 분석한 자료가 거의 없어 B형간염-간세포암 환자의 근치적 치료 후 재발을 낮추기 위한 항바이러스 치료의 타당성을 확정하는 데는 아직 이르다. 다만 최근 대만의 4,569명의 대규모 국가 코호트자료에서 경구용 항바이러스 치료를 받는 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 간세포암재발이 의미 있게 감소(HR, 0.67; 95% CI, 0.55-0.81)되었다는 사실은 향후 강력한 약제를 통해 바이러스 증식을 지속적으로 억제하는 것이 재발을 예방할 수 있을 것이라는 의학적 전망을 제시하는 것으로 해석할 수 있다[24].

C형간염의 관리

1. 항바이러스 치료의 간세포암발생 억제역할

만성바이러스간염에서 간경변증은 중요한 간세포암발생 위험인자이다. 현재 만성C형간염의 치료로 널리 쓰이고 있는 인터페론 제제는 C형간염 바이러스를 근절시키고, 서서히 섬유화를 완화시킬 수 있다. 한편, 인터페론은 항바이러스 효과 이외에도 혈관신생억제효과, 항종양효과 등도 가지고 있다. 이러한 효과들은 인터페론치료가 C형간염에서 간세포암의 발생을 억제할 수 있을 것이라는 이론적 토대를 이루게 되었다.

2. 인터페론의 간세포암발생 억제효과

1995년 Nishiguchi 등[25]은 90명의 대상성 간경변증의 환자들을 대상으로 고식적 인터페론 치료의 간세포암예방효과에 대한 무작위 대조연구 결과를 발표하였다. 이 결과에 따르면 치료군은 비치료군에 비해 간세포암발생이 현저히 적었다(4% vs. 38%; RR, 0.067). 이 보고는 인터페론의 간세포암억제 역할에 관한 적지 않은 논쟁과 의학적 반향을 일으켰고, 이후 이를 검증하는 많은 관련연구들이 쏟아져 나오는 계기가 되었다. 현재까지 인터페론의 간세포암발생 억제효과에 대한 RCT는 유럽, 일본 등에서 시행된 약 8개 정도의 자료가 있는데, 간세포암예방에 대한 찬반으로 서로 상충된 결과를 보고하였다. 이렇게 다른 결과의 이유로는 환자군의 선택(간염 또는 간경변증), 치료방법(용량 및 기간), 관찰기간 등이 연구마다 다른 점을 들 수 있다. 또한 상기 연구들은 모두 고식적 인터페론 치료의 결과로 현 임상과 차이가 있고, 대부분 연구설계의 일차목적이 간세포암의 발생이 아니라 약제의 효과를 비교하는 연구이므로 해석적 오류를 범할 가능성이 있어, 각 연구결과를 나열하기보다는 추후 메타분석의 결과로 대신한다.

최근 사용되고 있는 페그인터페론 치료에 대한 결과는 미국, 유럽 등지에서 시행된 대규모 RCT 연구를 통해 보고되었다. 미국에서 시행된 Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) 연구는 인터페론치료에 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)을 보이지 않았던 진행된 섬유화(Ishak fibrosis scores ≥ 3)를 가진 환자 1,048명을 대상으로 저용량의 페그인터페론 유지요법을 시행했던 연구로 6년간의 장기추적결과 저용량 페그인터페론 유지군과 비치료군사이에 간세포암발생의 전체적인 차이는 없음을 제시하였다(7.2% vs. 9.6%). 그러나 세부분석을 보면 치료전 간조직검사에서 간경변증이 있었던 환자들에서는 저용량 페그인터페론 요법이 간세포암발생을 억제하는 것으로 나타났다(각각 7.8%, 24.2%; RR, 0.45; 95% CI, 0.24-0.83) [26]. 한편, 유럽에서 진행된 고식적 인터페론-리바미딘 요법에 반응하지 않은 626명의 간경변증 환자들을 대상으로 한 Evaluation of pegIntron in control of hepatitis C cirrhosis (EPIC3)연구에 의하면 페

Table 2. Meta-analyses on the effect of interferon therapy on the prevention of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C virus carriers

Studies	No. of studies	No. of patients treatment vs. controls	RR/risk difference ^{a)} (95% CI)	P-value
Papatheodoridis et al. (2001) [28]	11	1,223 vs. 955	0.33 (0.26 to 0.43)	<0.001
Craxi et al. (2005) [29]	20	4,659 ^{b)}	-12.2% ^{a)} (-8.4 to -6.1)	<0.00001
Singal et al. (2010) [30]	20	2,691 vs. 2,009	0.43 (0.33 to 0.56)	<0.00001
Kimer et al. (2012) [31]	8 RCT	1,156 vs. 1,174	0.53 (0.34 to 0.81)	0.004

RR, relative risk; CI, confidence interval; RCT, randomized controlled study.

^{a)}Risk difference.

^{b)}Total number of patients.

그인터페론 유지요법을 해도 비치료군에 비해 임상적 진행, 생존, 간세포암발생에 유의한 이득이 없었다[27]. 그러나 이 연구에서 문맥고혈압이 있던 환자들에서는 페그인터페론 유지요법이 임상적 진행을 억제하였다.

이러한 일련의 대규모 연구결과들은 기존 인터페론치료에 반응이 없었던 환자 전체는 아니더라도 적어도 일부(간경변증 환자의 일부)는 페그인터페론 유지요법을 통해 임상적 진행의 완화, 간세포암발생의 억제 등과 같은 잠재적인 치료이득을 얻을 수 있음을 시사한다. 다만 이러한 환자군에서 인터페론 유지요법은 다양한 부작용을 유발할 수 있기 때문에 실제임상에서는 흔히 약제를 감량하거나 중단하게 된다. 따라서 진행된 섬유화 환자에서 인터페론 유지요법을 시행할 때는 면밀한 모니터링과 최적의 약제용량 결정의 전략이 필요하겠다. 이러한 현실적인 어려움은 실제 페그인터페론이 가지고 있는 간세포암 예방효과를 포함한 여러 임상적 순기능을 반감시키는 원인이 될 수 있다.

인터페론의 간세포암예방효과에 대한 메타분석들도 시행되었는데(Table 2), 11개의 연구를 종합하여 2,178명의 환자들을 분석한 초기연구에서 간세포암발생은 비치료군에서 인터페론 치료군보다 유의하게 많이 발생하고(21.5% vs. 8.2%; odds ratio [OR], 3.0; 95% CI, 2.3-3.9), 치료군에서는 non-SVR 군에서 SVR군보다 간세포암이 더 많이 발생하는 것으로 나타났다(9% vs. 0.9%; OR, 3.7; 95% CI, 1.7-7.8) [28]. 2005년 추가된 자료들을 포함한 20개의 연구결과의 메타분석도 발표되었다[29]. 이 분석에서 인터페론

치료는 간세포암의 위험도를 유의하게 감소시키고(전체환자; risk difference, 12.8%), SVR환자의 경우 더욱 간세포암발생의 위험도를 낮추었다(risk difference, 19%). 이후 2010년에 보고된 20개 연구 5,700명의 메타분석에서도 인터페론 치료로 간세포암발생의 위험도가 감소되고(RR, 0.43; 95% CI, 0.33-0.56), 이 효과는 SVR군에서 보다 뚜렷이 나타나(RR, 0.35; 95% CI, 0.26-0.46) 이전의 결과들을 뒷받침 하

였다[30]. 최근에 보고된 8개의 RCT 연구만을 대상으로 시행한 메타분석에서도 간세포암예방에 대한 비슷한 결과를 보였다. 인터페론 치료로 간세포암 발생의 위험도가 유의하게 감소하였는데(RR, 0.53; 95% CI, 0.34-0.81), 이때 치료이득은 SVR 반응군에서 비반응군보다 더 현저히 나타났다(RR, 0.15 vs. 0.57) [31].

한편, 흥미로운 점은 인터페론에 지속적인 바이러스 반응을 얻지 못해도 간세포암의 위험도가 감소한다는 점인데, Papatheodoridis 등의 메타분석에서 치료를 받지 않은 군은 치료를 받았지만 바이러스 반응이 없었던 군에 비해 유의하게 간세포암발생이 많았다(OR, 2.7; 95% CI, 1.9-3.9) [28]. 최근 이와 관련된 메타분석에서도 인터페론 비반응자라도 비치료군보다는 간세포암발생이 의미 있게 적었다(RR, 0.48; 95% CI, 0.25-0.90) [32].

상기 기술하였던 바와 같이 인터페론은 항바이러스 작용 이외에도 항종양작용, 혈관신생억제작용의 기능을 가진다. 이와 같은 장점은 인터페론이 만성C형간염 환자에서 간세포암의 예방수단으로서의 잠재적 가능성을 가질 수 있음을 시사하는 것으로 위와 같은 일련의 연구결과들로부터 제시되었다. 다만 간세포암예방효과는 지속적인 바이러스 반응을 보인 환자에서 더 뚜렷하다. 그러나 비록 지속적 바이러스 반응이 없는 환자에서도 여전히 통계적으로 유의한 간세포암예방효과가 관찰되었다는 점은 C형간염 환자에서 적어도 간세포암예방의 치료선택으로 인터페론 치료를 적극 고려할 만한 근거를 제시하는 것으로 볼 수 있다.

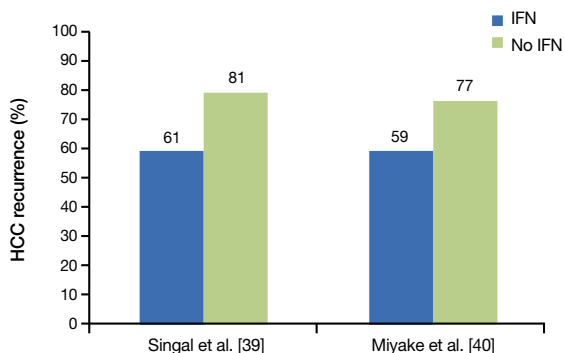


Figure 2. Pooled data from meta-analyses on the preventive effects of interferon therapy on hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related HCC. IFN, interferon.

3. 간세포암치료 중 C형간염의 관리

B형간염의 경우와는 달리 C형간염에 의한 간세포암 환자에서 치료 중 간염상태의 악화 또는 질환의 경과에 대한 자료는 거의 소개되지 않았다. 그 이유는 분명치 않으나 자연 경과 상태에서도 C형간염은 급성악화 및 전격성간염 현상이 비교적 드물고, 간염자체가 오랜 기간 점진적인 진행하는 패턴이 많다는 사실을 통해 C형간염 바이러스가 종양치료 중에도 급성악화 현상을 비교적 덜 일으킬 수 있음을 짐작해 볼 수 있다.

최근 국내의 연구에서 C형간염에 의한 간세포암으로 간동맥 항암치료를 받는 49명의 환자들을 분석한 결과 C형간염 바이러스의 재활성은 26.5%로 B형간염에 비해 그리 낮지 않음을 보여주었다[33]. 그러나 이 연구에서 재활성간염의 발생은 8.2%, 간부전은 0%로 나타나 C형간염의 재활성간염이 B형간염의 재활성간염보다 임상증상은 경한 것으로 나타났다. 아직 논문화되지 않은 산발적인 발표자료들도 이와 비슷한 결과를 보고하고 있어 C형간염이 항암치료 중 재활성될 수 있지만 그 임상경과는 비교적 완만한 형태를 보이는 것으로 생각된다. 다른 각도에서 보면 현재 C형간염의 표준치료가 페그인터페론과 리바비린 병합치료로 간경변증 환자에서 반응률도 낮고, 치료관련 부작용이 많아 재활성을 예방하는 선제적 치료로 사용하기 어렵다는 점을 고려할 때 C형간염의 재활성이 임상경과가 양호하다는 점은 다행스러운 것으로 보인다. 향후 부작용이 적은 경구용 항

바이러스제가 도입된다면 이에 대한 효능을 검토해 볼 수 있을 것이다.

4. 인터페론의 간세포암재발 억제효과

근치적 치료 후 간세포암재발에 인터페론의 미치는 영향에 대한 연구도 진행되었다. 2000년에 일본에서 발표된 소규모(20명) 무작위 대조연구에 따르면 인터페론 치료군이 비치료군보다 간세포암 재발이 의미 있게 낮았다(2년 재발률 0% vs. 100) [34]. 또한 30명의 간절제술을 받은 환자들의 분석에서도 3년 재발률이 33.3% vs. 80.0%로 인터페론 치료군에서 유의하게 재발이 낮았다[35]. 그렇지만 이 연구들 모두 환자수가 적고, 추적관찰기간도 비교적 짧은 단점을 가진다. 이후 Shiratori 등[36]은 소간세포암의 에탄올주입술 후 완전괴사가 되었던 74명의 간세포암 환자들을 인터페론과 대조군으로 나누어 7년간 관찰한 코호트연구에서 완전 반응 후 일차재발의 양군의 차이는 없었지만, 이차 및 삼차 재발은 인터페론 군에서 적음을 보고하였다. 이와 같은 결과는 불충분한 치료로 발생하는 국소재발보다 초치료 영역이 아닌 원격재발에 인터페론이 효과적으로 작용함을 보여주는 결과로 C형간염 간세포암 환자에서 근치적 치료 후 보조적(adjutant) 수단으로써 항바이러스 치료 즉, 인터페론 치료의 잠재적 가능성을 제시해주는 것이다.

한편, 간절제술을 시행받은 150명의 유럽환자들을 인터페론치료와 관찰군으로 나누어 무작위배정 분석한 Mazzaferro 등[37]의 연구에서는 전체 재발률에는 양군의 차이가 없었으나, 지연재발(후시성 종양재발, 잔존 암부위가 아닌 원격재발)은 인터페론 치료군에서 유의하게 낮았다(HR, 0.3; 95% CI, 0.09-0.9). 간동맥화학색전술 및 국소요법으로 완전괴사된 간세포암 환자 30명을 무작위 배정하여 분석한 대만의 연구에서도 간세포암재발률이 인터페론 치료군, 비치료군에서 각각 1년째 25% vs. 40%, 4년째 47% vs. 90%로 인터페론군에서 유의하게 낮았다[38]. 그러나 이 연구는 C형간염 환자 이외에 B형간염 환자도 함께 전체적으로 분석한 결과로 C형간염에 대한 인터페론의 재발억제효과를 정확히 기술하지는 않았다. 이 개별적인 RCT연구 결과들은 완전히 일치되지는 않고, 전향적 연구이기는 하지만

분석대상 환자수가 너무 적어 신뢰도를 얻기 위해서는 보다 대규모의 자료분석 과정이 필요할 것으로 생각된다.

최근 이와 관련된 메타분석의 결과들도 보고되었는데 (Figure 2), 10개의 연구 645명의 자료를 분석한 Singal 등 [39]의 연구에서 인터페론은 비치료군에 비해 유의한 수준으로 간세포암재발을 억제하였고(RR, 0.26; 95% CI, 0.15-0.45), 치료이득은 지속적 바이러스 반응을 보인 환자에서 더 뚜렷하였다(RR, 0.19; 95% CI, 0.06-0.60) [39]. 또 355명의 환자들을 분석한 Miyake 등[40]의 메타분석 연구에서도 인터페론은 근치적 치료 후 간세포암재발을 의미 있게 감소시켰다(RR, 0.33; 95% CI, 0.19-0.58). 최근 페그인테페론 효과에 대한 결과도 보고되었는데 대만에서 시행된 대규모 인구집단 조사자료를 통해 얻은 213명의 페그인테페론-리바비린 병합요법 치료군과 852명의 대조군의 비교 연구에서 치료군이 치료를 받지않은 대조군에 비하여 상대 위험도가 0.64 (95% CI, 0.50-0.83)로 낮아 페그인테페론-리바비린 치료가 간세포암재발을 낮출 수 있음을 보여 주었다[41].

상기 연구결과들을 종합해 볼 때 인터페론 치료는 C형간염 환자에서 간세포암의 근치적 치료 후 재발을 억제할 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 그러나 관련 자료들을 세부적으로 분석해 보면(자료제시는 하지 않음) 간세포암재발 효과보다는 근치적 치료 후 생존율 향상이 더 우수함을 볼 수 있다. 또 치료군 중에서는 반응이 없는 환자보다 바이러스 반응을 보인 환자들에서 치료이득이 더 있었다. 이 경우 인터페론은 바이러스 증식을 억제하여 잔존 간에서 간경변증으로 진행을 늦추는 작용을 통해 종양형성, 재발의 과정을 지연 또는 억제할 것이 기대된다. 요약하면 인터페론의 치료의 재발억제의 효과는 유의하지만 간세포암의 발생에 관한 일차예방 효과보다는(대부분의 연구에서 일치하는 간세포암발생 예방효과를 보임) 비교적 약한 것으로 보인다. 이것은 인터페론을 치료받은 환자에서, 특히 지속적인 바이러스 반응에 도달한 환자에서도 여전히 간세포암발생의 위험도가 있는 임상적 증거들과 같은 맥락에서 이해될 수 있다. 그러나 반면, 이 이외에 근치적 수술 후 효과가 있는 것으로 검증된 다른 특별한 보조적 치료법이 없는 현실에서 인터페

론 치료는 근치적 수술 후 재발감소와 생존증가를 함께 기대해 볼 수 있는 여전히 중요한 치료방법이다.

결론

만성B형간염과 만성C형간염은 전세계적으로 간세포암을 포함한 많은 간질환의 중요한 원인이다. 이 질환에 이환되어 간경변증, 간세포암으로 진행을 막는 비용-효과 대비 가장 중요한 방법은 백신접종을 통한 일차예방이다. 이것에 의한 간세포암예방 효과는 이미 대만 등에서 약 30년 전 시행된 주산기 백신사업의 장기추적 연구결과에서 입증되었다. 불행하게도 현재 C형간염의 백신은 개발되지 않았다. 따라서 C형간염의 이환을 막기 위해서는 올바른 개인 위생관리를 통해 바이러스 접촉 및 전파를 막는 예방적 생활패턴이 중요하다. 만성간염 바이러스의 증식상태는 간세포암을 일으키고, 치료 중 간기능 악화를 유도하며, 재발에 관여하는 중요한 원인인자이다. 따라서 지속적으로 바이러스의 증식을 억제하는 것이 바이러스 간염의 치료의 현실적인 목표라 할 수 있다. 다행스럽게도 현재 임상에서 B형간염, C형간염의 표준적인 치료법들이 있으므로 이를 임상에 적극 활용하고, 가능한 다른 보조적인 수단의 도움을 받아 간세포암의 일차, 이차, 삼차예방을 위한 치료적 개입을 도모할 수 있다. 항바이러스 관리 및 치료는 바이러스 간염이 간세포암 환자의 절대 다수를 이루고 있는 우리의 현실에서 만성간염, 섬유화진행, 간세포암발생, 재발에 이르는 전주기적인 종양형성과정을 완화시키고, 궁극적으로 간세포암 환자의 생존을 증가시킬 수 있는 핵심적 수단이며, 모든 간세포암의 기초-임상적 연구의 기본이다. 이러한 관점으로 보면, 보다 강력한 항바이러스 치료법들이 연구, 개발, 임상에 응용되고 있는 현실은 간세포암의 예방 및 치료에서 바이러스 간염관리의 임상적 전망을 밝게 한다.

핵심용어: B형간염바이러스; C형간염바이러스; 간세포암; 관리

REFERENCES

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer:

- worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
2. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
4. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-975.
5. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45-52.
6. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: the effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001;34:139-145.
7. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-602.
8. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067-1077.
9. Yang YF, Zhao W, Zhong YD, Xia HM, Shen L, Zhang N. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2009;16:265-271.
10. Jin H, Pan N, Mou Y, Wang B, Liu P. Long-term effect of interferon treatment on the progression of chronic hepatitis B: Bayesian meta-analysis and meta-regression. *Hepatol Res* 2011;41:512-523.
11. Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy. *Hepatology* 2013; 57:399-408.
12. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
13. Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol* 2010;53: 118-125.
14. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348-356.
15. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
16. Jang JW. Management of patients with hepatitis B virus infection who receive immunosuppressive treatment or chemotherapy. *Korean J Med* 2012;82:149-158.
17. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, Cho SH, Han JY, Lee YS. A randomized controlled study of pre-emptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-240.
18. Huang L, Li J, Yan J, Sun J, Zhang X, Wu M, Yan Y. Antiviral therapy decreases viral reactivation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2013;20:336-342.
19. Sun HC, Tang ZY, Wang L, Qin LX, Ma ZC, Ye QH, Zhang BH, Qian YB, Wu ZQ, Fan J, Zhou XD, Zhou J, Qiu SJ, Shen YF. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:458-465.
20. Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lam CM, Poon RT, Ng IO, Fan ST, Wong J. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2007;245:831-842.
21. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Yuan SS, Shih JN, Chen PJ. A systematic review and meta-analysis of adjuvant interferon therapy after curative treatment for patients with viral hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2013;20: 729-743.
22. Sun P, Yang X, He RQ, Hu QG, Song ZF, Xiong J, Zheng QC. Antiviral therapy after curative treatment of hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized trials. *Hepatol Res* 2013 Apr 2 [Epub]. DOI: 10.1111/hepr.12115.
23. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, Wong VW, Cheung SY, Chong CN, Wong J, Lee KF, Lai PB, Chan HL. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1104-1112.
24. Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, Hsu YC, Kuo KN, Wu MS, Lin JT. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA* 2012;308:1906-1914.
25. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
26. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Ghany MG, Morishima C, Morgan TR; HALTC Trial Group. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840-849.

27. Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, Berg T, Poo JL, Mello CB, Guenther R, Niederau C, Terg R, Bedossa P, Boparai N, Griffel LH, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK; EPIC3 Study Group. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1990-1999.
28. Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:689-698.
29. Craxi A, Camma C. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:329-346.
30. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, Sood GK. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:192-199.
31. Kimer N, Dahl EK, Gluud LL, Krag A. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2012;2[Epub]. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001313.
32. Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer* 2010;127:989-996.
33. Sung PS, Bae SH, Jang JW, Song do S, Kim HY, Yoo SH, Park CH, Kwon JH, Song MJ, You CR, Choi JY, Yoon SK. Differences in the patterns and outcomes of enhanced viral replication between hepatitis C virus and hepatitis B virus in patients with hepatocellular carcinoma during transarterial chemolipiodolization. *Korean J Hepatol* 2011;17:299-306.
34. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 2000;32:228-232.
35. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, Shiomi S, Tamori A, Oka H, Igawa S, Kuroki T, Kinoshita H. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:963-967.
36. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H, Omata M. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003;138:299-306.
37. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, Capussotti L, Calise F, Pellicci R, Belli G, Tagger A, Colombo M, Bonino F, Majno P, Llovet JM; HCC Italian Task Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-1554.
38. Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, Tai DI, Sheen IS, Lin DY, Liaw YF. Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer* 2004;100:376-382.
39. Singal AK, Freeman DH Jr, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32: 851-858.
40. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17:287-292.
41. Hsu YC, Ho HJ, Wu MS, Lin JT, Wu CY. Postoperative peg-interferon plus ribavirin is associated with reduced recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;58:150-157.



Peer Reviewers' Commentary

간세포암은 바이러스 감염이 대표적인 위험인자로 다양한 항바이러스 치료 개발 및 예방접종 등으로 치료 성적이 비약적으로 향상되었다. 다만, C형간염의 백신은 개발되지 않은 상황에서 이의 관리를 위해서는 바이러스 접촉 및 전파를 막는 예방적 방법이 중요하다. 본 논문은 만성바이러스 간질환에서 항바이러스 치료를 중심으로 현재까지의 암발생 억제효과를 깊이 있게 분석하여 그 중요성을 강조하고 있다. 바이러스 감염의 치료와 관리가 간암의 발생과 치료 및 예후에 매우 중요하고 이와 관련된 연구의 방향을 제시한 점이 의미있다고 할 수 있다.

[정리: 편집위원회]