

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

2018년 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 소개: 2014년 가이드라인과 달라진 점을 중심으로

김지훈

고려대학교 구로병원 내과

2018 Korean Liver Cancer Association and National Cancer Center for Clinical Practice Guidelines of Hepatocellular Carcinoma: What's Different from 2014?

Ji Hoon Kim

Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

The Korean clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma (HCC) was originally enacted in 2004 by the Korean Liver Cancer Association (KLCA)-National Cancer Center (NCC) Korea in order to provide medical practitioners with specific medical information regarding HCC to help them facilitate their understanding of the disease and treatment of the patients. KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of HCC have been revised entirely two times in 2009, and 2014. Although several major international liver association have established and revised clinical practice guidelines, since the medical environment in each country is somewhat different depending on race, region, institution, and economic conditions, it is necessary to revise the Korean guidelines to that reflect our medical environments and own research results. In this review, major change and its background will be summarized about 2018 updated clinical practice guidelines for the management of HCC. (*Korean J Gastroenterol* 2019;74:101-109)

Key Words: Carcinoma, hepatocellular; Guideline; Therapeutics

서론

간암은 질병에 대한 이해와 진단 및 치료 면에서 발전을 거듭하여 온 간질환의 대표적인 질병이다. 이러한 이유로 미국 간학회, 유럽간학회, 아시아-태평양간학회는 꾸준히 치료 가이드라인을 개정해왔고 대한간암학회와 국립암센터는 2003년 첫 가이드라인을 발표한 이후 2009년, 2014년에 전면 개정을 하였으며 그 후 역학, 진단, 치료에 있어서 상당한 변화가 있어 2018년에 가이드라인을 전면 개정하게 되었다.¹ 이 글에서는 2014년과 달라진 부분을 중심으로 2018년 진료 가이드라인을 소개하고자 하며 구체적인 변화와 그 근거를 모두 다 제시하는

것은 너무나 광범위한 내용이고 개정된 가이드라인에 구체적으로 상술되어 있으므로 변화의 방향과 주요한 의의를 중심으로 기술하고자 한다.

본론

1. 역학

역학의 기술에서 변화는 흔히 표기되는 연령 표준화(age-adjusted) 발생률 및 사망률보다 조(crude)발생률 및 사망률에 초점을 맞추어 기술하였다는 것이다. 미국 질병관리본부 (Center for Disease Control and Prevention)에서 권고하듯이

Received August 16, 2019. Revised August 18, 2019. Accepted August 18, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김지훈, 08308, 서울시 구로구 구로동로 148, 고려대학교 구로병원 내과

Correspondence to: Ji Hoon Kim, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea. Tel: +82-2-2626-3011, Fax: +82-2-2626-1038, E-mail: kjhhepar@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3924-0434>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

(https://www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs/technical_notes/stat_methods/rates.htm), 일반적으로 해당 질병의 국가/지역/인종 간의 차이가 있는지 비교하고자 하거나 혹은 시기별 차이가 각 인구 집단의 연령 분포에 의한 것인지를 확인하기 위해서는 연령 표준화된 자료가 중요하나, 해당 질병의 사회적 부담과 그 질병을 극복하기 위하여 소요될 자원의 규모를 측정하여 정책에 반영되게 하기 위해서는 조율이 더 중요하게 고려된다.

국내 간암의 조발생률은 증가 추세이지만 연령 표준화 발생률은 분명한 감소 추세를 나타내고 있다는 것은 2014년 가이드라인에서도 밝혔으며, 이는 우리나라 인구 집단의 연령 분포가 고령화되고 간암 발병자들의 연령은 전체 인구 집단의 연령보다 더 증가하였기 때문에 연령 표준화율이 낮아진 것처럼 보이기 때문이다. 이러한 연령의 변화가 반영된 간암 발생률 감소보다 실제 발생하는 환자가 여전히 많다는 것을 의미하는 조발생률을 고려하여 질병의 사회경제적 부담이 가장 큰 간암에 대한 보건학적인 중요성을 강조하였다.

2. 예방

B형간염의 예방 백신은 기존에 HBsAg/anti-HBs가 모두 음성인 경우 권고하였으나 국내에서는 노출력이 있으나 anti-HBs 항체가 낮아 확인이 되지 않는 환자, 즉 IgG anti-HBc 단독 양성인 환자가 많은 점을 고려하여 HBsAg/anti-HBs/IgG anti-HBc가 모두 음성인 경우 예방 백신을 투여하는 것으로 조정하였다. B형간염에서는 물론이고 C형간염 치료에서도 인터페론은 간암 발생을 예방하고 재발을 줄인다고 알려져 2014년 가이드라인에서는 HBV와 HCV를 포함한 만성 바이러스 간염에서 간암 발생과 재발 감소를 위하여 항바이러스 치료를 권고하였으나, 최근 C형간염에서 주 치료제인 직접작용항바이러스제(direct acting antivirals, DAA) 치료 후 간암 발생이나 재발이 증가 양상을 보인다는 연구가 보고되면서² C형간염에서는 간암 발생 및 재발에 대한 DAA의 효과는 좀 더 연구가 필요함을 따로 기술하여 추가하였다. 하지만 2018년 말 이후 지속된 여러 보고에서 DAA 치료 후 간암 발생은 인터페론 치료에 비하여 높지만 의미 있는 수준이 아니며 이러한 효과가 나타난 가장 큰 원인은 인터페론에 비하여 DAA가 더 진행한 간경변증 환자에서도 안전하게 사용될 수 있는 약제로서 사용될 수 있었고, 이러한 진행성 간경변증 환자들이 간암 발생 위험이 높았기 때문이다.³ 따라서 간암 발생에 있어 DAA 치료로 간암 발생률을 감소시킬 수 있는 것은 이제 이론의 여지가 없다 하겠다. 하지만 간암의 병력이 있는 환자에서 DAA 치료가 재발을 늘리거나 비정상적인 급격한 진행을 보이는 가능성에 대해서는 좀 더 대규모의 전향적인 연구가 필요하다고 여겨진다. 하지만 최근의 전향적 연구에서 간암 병력이 있어도 DAA 치료가 재발을 증가

시키지 않으며⁴ 생존율을 증가시킨다는 보고⁵가 있어 간암 병력이 있는 환자라도 적극적인 치료가 이루어져야 한다는 근거가 더 많아지고 있다.

이번 예방 파트에서 또 하나의 큰 변화는 어떠한 가이드라인보다 먼저 커피가 간암의 발생 위험을 낮출 수 있다는 것을 기재하였다는 것이다. 최근까지 여러 메타분석 및 대규모 코호트 연구 등에서 커피 음용은 소비량 및 기저 간질환 상태, 원인 등과 관계없이 간세포암종 발생 위험을 의미 있게 줄였다고 보고되어 왔다.^{6,7} 이러한 관점에서 2018년 가이드라인에서는 커피 음용이 간암 발생을 감소시킬 수 있다는 B1의 상당히 높은 근거수준으로 권고하였다. 실제 이후 개정된 유럽간학회 간암 가이드라인⁸에서도 만성 간질환 환자에서 간암을 줄이므로 커피 음용을 권장한다는 권고사항을 제시하였다.

3. 감시 검사

2018년 가이드라인에서 새로 추가된 권고사항이다. 이 부분은 2014년 가이드라인의 본문에서 설명되었으나 권고사항을 명시하지는 않았으며, B, C형 만성 간염과 간경변증은 감시 검사를 시행함을 명시하고, 대신 근거수준을 조정하여 B형 만성 간염과 간경변증은 A1으로 권고하고 C형 만성 간염은 B1으로 조정, 제시하였다.

감시 검사의 방법에 있어서도 초음파 단독 또는 알파태아단백 추가의 효용성을 비롯한 근거를 본문에서 정리하면서 6개월 간격의 초음파 및 알파태아단백 검사의 감시 검사법을 높은 수준(A1)으로 권고하였다. 알파태아단백의 근거에 대해서는 2018년 유럽간학회는 여전히 효용에 부정적이나⁸ 2018년 미국간학회 가이드라인에서는 기존의 입장을 바꾸어 알파태아단백을 사용할 수 있다는 방향을 보이고 있으며,⁹ 특히 간암 발생률이 높은 국내에서는 알파태아단백과 초음파 검사 각각은 간세포암종 진단에 불완전한 방법이나 상호보완적인 면이 있으므로 함께 측정하기를 권고한다.

4. 진단

2018년 가이드라인에서 주요한 변화를 보인 부분 중 하나이다. 우리나라 현실에서 가장 이슈가 되는 부분은 2014년까지 1 cm 이하의 종괴에서도 알파태아단백의 증가가 동반된다면 영상학적으로 간암을 진단할 수 있게 하였지만, 2018년 개정에서는 여러 유수의 가이드라인과 같이^{8,9} 1 cm 이하의 종괴는 영상만으로는 진단하는 경우를 포함시키지 않았다는 것이다. 이것은 영상학적인 진단에 대한 연구에서 1 cm 이하의 종괴를 포함하여 유용성을 확인한 연구는 거의 없다는 것에 기반한다. MRI는 일반적 조영제 이외에 간세포특이조영제(Gd-EOB-DTPA)가 특히 국내에서는 많이 사용되어 그 경험이 많이 축적되었다. 그래서 이미 2014년 가이드라인에서 간세포

Table 1. Ancillary Imaging Features

Favoring malignancy in general	Mild-to-moderate T2 hyperintensity, restricted diffusion, hepatobiliary phase hypointensity, threshold growth*
Favoring HCC in particular	Non-enhancing capsule, mosaic architecture, nodule-in-nodule appearance, fat or blood products in mass
Ancillary features favoring benignity	Size stable ≥ 2 years, * marked T2 hyperintensity, no mass effect

Modified from The Korean Liver Cancer Association and National Cancer Center.¹

HCC, hepatocellular carcinoma.

*Threshold growth is now defined as increase in size of nodule by at least 5 mm and at sufficient rate: either $\geq 50\%$ increase in size in ≤ 6 months or $\geq 100\%$ increase in size in >6 months.

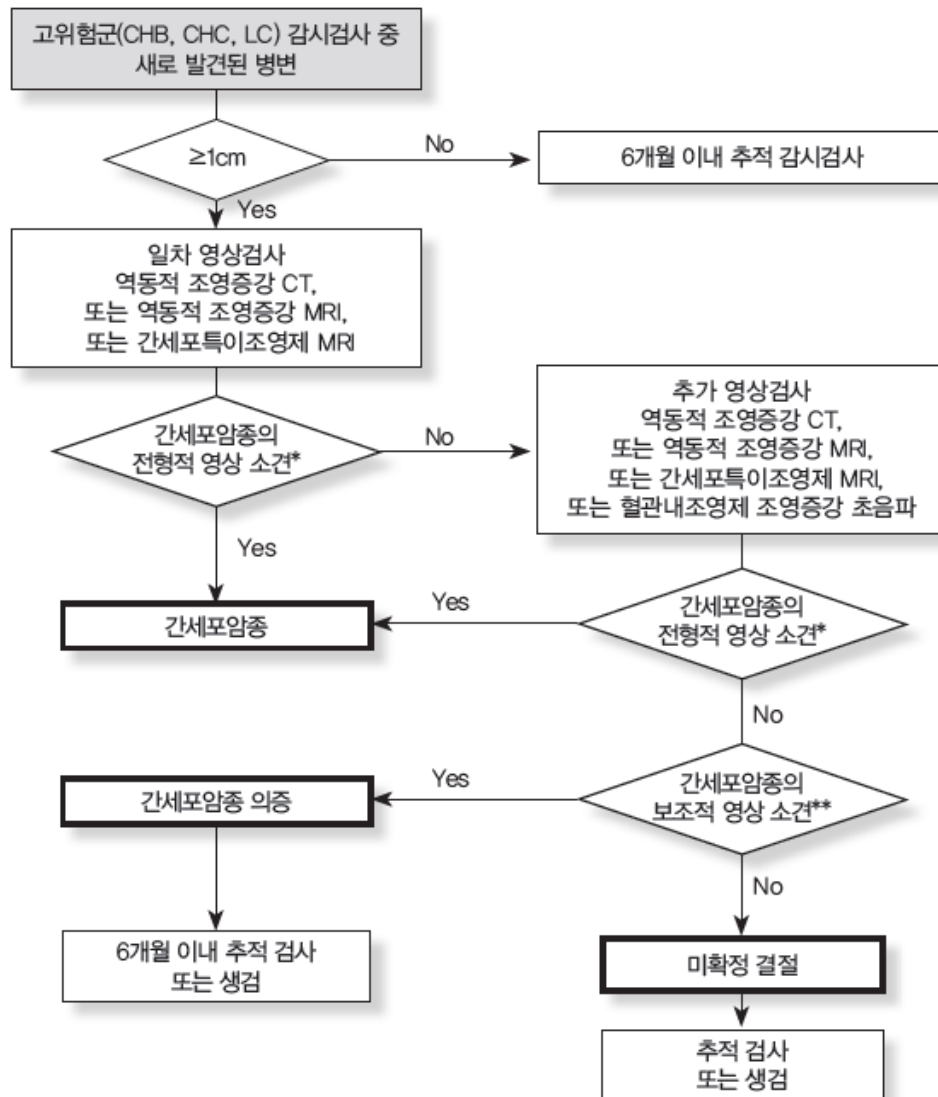






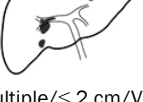





Fig. 1. Diagnostic algorithm and recall policy in patients with a high risk of hepatocellular carcinoma.¹ HCC, hepatocellular carcinoma. *Major imaging features for “definite” diagnosis of HCC are defined as arterial phase hyperenhancement with washout in portal venous, delayed or hepatobiliary phases. These criteria should be applied only to lesion which does not show either marked T2 hyperintensity or targetoid appearance on diffusion-weighted images or contrast-enhanced US as second line exams, major imaging features include arterial hyperenhancement and mild washout with late onset (≥ 60 seconds); **In nodule(s) with some but not all of aforementioned major imaging features of HCC, category of “probable” HCC can be assigned only when lesion fulfills at least one item from each of following two categories of ancillary imaging features. Two categories which make up ancillary imaging features are findings favoring malignancy in general (mild-to-moderate T2 hyperintensity, restricted diffusion, hepatobiliary phase hypointensity, interval growth) and those favoring HCC in particular (non-enhancing capsule, mosaic architecture, nodule-in-nodule appearance, fat or blood products in mass). These criteria should be applied only to lesion which shows neither marked T2 hyperintensity nor targetoid appearance on diffusion-weighted images or contrast-enhanced sequences.

Table 2. First-line Treatment Recommendation According to mUICC Stage in Hepatocellular Carcinoma¹

mUICC stage		Best option	Alternative option
I	 Single/ ≤ 2 cm/VI-	Resection RFA	TACE Other LRT EBRT
II	 Single/ > 2 cm/VI-	Resection LT (tumor size ≤ 5 cm) RFA (tumor size ≤ 3 cm)	TACE, TARE Other LRT (tumor size ≤ 3 cm) EBRT
II	 Multiple/ ≤ 2 cm/VI-	LT (within Milan criteria) TACE RFA (tumor number ≤ 3)	Resection (tumor number ≤ 2) Other LRT (tumor number ≤ 3) EBRT (tumor number ≤ 3)
II	 Single/ ≤ 2 cm/VI+	TACE EBRT Sorafenib Lenvatinib	Resection
III	 Multiple/ > 2 cm/VI	TACE LT (within Milan criteria) RFA (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm)	Resection (tumor number ≤ 2) TARE EBRT (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm) Other LRT (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm)
III	 Single/ > 2 cm/VI+	TACE+EBRT TACE Sorafenib Lenvatinib (tumor occupation $< 50\%$, Vp 1-3)	Resection EBRT
III	 Multiple/ ≤ 2 cm/VI+	TACE+EBRT TACE Sorafenib, lenvatinib	
IVa	 Multiple/ > 2 cm/VI+	Sorafenib Lenvatinib (tumor occupation $< 50\%$, Vp 1-3) TACE+EBRT	TACE
IVa	 Node+/no metastasis	Sorafenib Lenvatinib (tumor occupation $< 50\%$, Vp 1-3)	TACE EBRT
IVb	 Metastasis+	Sorafenib Lenvatinib (tumor occupation $< 50\%$, Vp 1-3)	TACE EBRT

In HCC patients with Child-Pugh class A, no portal hypertension, and Eastern Cooperative Oncology Group 0-1. Other LRT means percutaneous ethanol injection, microwave ablation, and cryoablation.

mUICC, modified Union for International Cancer Control; VI, vascular or bile duct invasion; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; LRT, locoregional therapy; EBRT, external beam radiation therapy; LT, liver transplantation; TARE, transarterial embolization; Vp, portal vein invasion.

포특이조영제를 사용한 MRI 검사도 진단적 영상 검사로 일찍이 포함하였다. 하지만 2014년까지는 간세포특이조영제 MRI에서 간담도기 씻김 현상에 진단적 의미를 부여하지 않았으나 2018년 개정에서는 간담도기 씻김 현상도 전형적 영상 소견으로 포함하였다. 이는 동맥기 조영과 문맥기, 지연기 씻김으로 진단 시 민감도가 65-89%로 정도로 보고되지만,^{10,11} 상대적으로 작은 2 cm 이하의 조기 간암은 민감도가 낮아져 41-62%에 불과한데^{12,13} 간담도기 씻김 현상을 포함하게 되면 민감도를 향상시킬 수 있다는 것에 근거한다.^{14,15} 특히 국내는 간암 유병률이 높으므로 서구와 달리 특이도를 높이기보다 민감도를 높여 조기 진단 및 치료를 할 수 있도록 하는 것이 중요하다는 특성을 반영한 결과이다. 다만, 간담도기 씻김 현상을 포함하게 되면 특이도가 감소하는데 이를 보정하기 위하여 MRI의 T2 강조영상에서 매우 밝은 신호 강도를 보이지 않아 혈관종을 배제할 수 있어야 하며, 확산강조영상이나 조영증강영상에서 간내 담관암의 가능성을 시사하는 과녁 모양을 보이지 않아야 한다는 단서 조항을 첨부하였다. 2018년 가이드라인에서는 진단을 위한 1차 검사로 받아들이지는 않았으나 2차 검사로는 혈관 내 조영제 조영증강 초음파를 진단적 검사로 포함한 것은 여러 유수의 가이드라인과의 차이점이다.¹⁶ 고위험군에서 영상학적으로 전형적인 소견이 없음에도 간암을 강력히 시사한다고 생각되는 경우를 임상에서는 상당수 경험한다. 이러한 경우에 진단이 분명한진 않지만 보조적(ancillary) 영상 소견으로 간주하여 의증으로 진단할 수 있는 기준을 2018년에 추가하였다(Table 1). 이는 최근 진단적 검사로 미국간학회가 수용한 liver imaging reporting and data system의 LR-4 (probable hepatocellular carcinoma)에 해당하는 병변으로¹⁶ 간세포암종으로 확진하기는 어려우나 간세포암종일 가능성이 높은 병변이다. 2018년 개정된 진단에 관한 알고리즘은 Fig. 1과 같다. 2018년 가이드라인에서는 간암 치료 중 발생하는 새로운 병변에 대한 진단 정의도 추가하여 임상에서 이루어지고 있던 재발 진단을 권고사항에 처음으로 포함시켰다.

5. 병기

병기에 있어서의 변화는 진단 시 전이 등 병기의 정확한 설정을 위한 검사의 필요성을 2018년 가이드라인에서는 낮은 권고수준이긴 하지만 권고하였다는 점이다. 간암에서는 진단에서 흉부, 골반 부위 CT 또는 뼈 스캔, PET-CT에 대한 유용성에 대하여 근거가 적은 것이 사실이지만 폐, 림프절, 뼈, 부신, 복막 순으로 전이가 동반될 수 있다고 보고되고 있고¹⁷ 최근 미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에서도 흉부 CT, 골반 CT 및 뼈 스캔을 시행할 것을 권고하고 있다. PET-CT에 관한 국내 연구에서

BCLC A 병기 환자의 5% (6/119)와 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B 병기 환자의 1.4% (1/71)에서 간의 전이가 발견되어 BCLC C로 병기 이동이 있을 수 있다는 보고를 토대로 PET-CT의 유용성도 일부 권고하였다.¹⁸

6. 치료 개관

Table 2는 2014년 가이드라인부터 추가된 병기에 따라 국내에 권고되는 1차 그리고 2차 치료법을 정리한 표이다. 2018년 가이드라인에서도 개정된 근거수준을 반영하여 업데이트된 치료에 대한 권고는 이 표를 통하여 한눈에 확인할 수 있다(Table 2).

7. 수술, 간 이식

수술의 권고사항에는 변화가 없으며 간 이식에서는 2014년에 일차적 간 이식은 뇌사자 간 이식을 권고하고 생체 간 이식은 뇌사자 간 이식을 대체할 수 있다라는 부가적인 권고사항을 제시하였던 것을 생체와 뇌사자를 구분하지 않는 간 이식으로 권고사항을 변경하였다. 국내 현실에서는 생체 간 이식이 대부분을 차지하고 있고 생체 간 이식을 받는 환자는 대기 시간이 짧고 대기 중 탈락 가능성이 거의 없지만, 뇌사자 간 이식의 경우 5-30%의 대기 중 탈락률이 있을 수 밖에 없다. 이러한 한계들을 고려하여 생체와 뇌사자 간 이식을 받고 생존하는 것을 비교한 연구에서 두 군 간에 생존율 및 무병 생존율에서 차이가 없었다는 보고가 있어^{19,20} 간 이식으로 통일하여 권고하였다.

8. 국소 치료, 경동맥화학색전술 및 기타 경동맥 치료법, 체외 방사선 치료

국소 치료에서는 최근 전향적 연구가 보고되고 있는 초단파소작술²¹과 냉동소작술²²을 권고등급 B2로 추가하였다. 이들 연구에서 고주파열치료술에 비하여 유사한 생존율, 재발률, 합병증 발생률을 보였다.

경동맥화학색전술 및 기타 경동맥 치료법에서는 최근 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술 및 경동맥방사선색전술이 시행됨에 따라 기존의 경동맥화학색전술을 통상적(conventional) 경동맥화학색전술로 명명하였다. 경동맥방사선색전술은 경동맥화학색전술 대상 환자 중 간기능이 좋고 색전술 증후군 경감이 필요한 경우 경동맥방사선색전술이 대체 치료법이 될 수 있음을 권고하였다. 2014년에는 간문맥 침범이 있는 간세포암종 중 잔존 간기능이 좋고 종양이 간내 국소적인 경우 경동맥화학색전술 단독 치료가 가능할 수 있음만을 B2의 근거수준으로 권고하였는데, 최근의 후향적 연구²³와 전향적 연구²⁴에서 경동맥화학색전술과 방사선 치료의 병합이 이들 환자에서 소라페닙 단독 치료에 비하여 효과적이라는 결

과가 발표됨에 따라 여러 가지 치료법이 연구되고 있는 이들 문맥 침범 환자에서 경동맥화학색전술과 체외 방사선 치료의 병행 치료가 가능함을 B1의 근거수준으로 추가로 권고하였다. 체외 방사선 치료 부분에서도 경동맥화학색전술과 방사선 치료의 병합이 문맥 침범 환자에서 소라페닙 단독 치료에 비하여 효과적이라는 국내 연구들을 토대로^{23,24} 문맥 침범 환자에서 경동맥화학색전술과 체외 방사선 치료의 병행 치료 근거수준을 2014년 C1에서 B1으로 권고수준을 높여 권고하였다.

9. 전신 치료

2014년에 전신 항암요법이라는 제하의 내용이다. 2007년 소라페닙이 전신 치료의 일차 치료제로 대두된 이후 2017년까지 많은 일차 치료제에 대한 연구가 진행되었으나 좋은 대안이 확인되지 못하였다. 최근 렌바티닙은 소라페닙과의 전향적 3상 비열등성 비교 연구에서 비열등성을 확보하여 일차 치료제로 국내외에서 승인이 되었다.²⁵ 렌바티닙은 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1/2/3, fibroblast growth factor receptor-1/2/3/4, platelet-derived growth factor receptor- α , rearranged during transfection (RET), c-kit 등 여러 수용체를 표적으로 하는 경구용 tyrosine kinase inhibitor로, 간암 환자의 일차 치료에서 두 번째로 생존율 향상이 검증된 표적 치료제이다. 최근 발표된 소라페닙과의 비열등성 3상 무작위 대조 연구에서 소라페닙에 열등하지 않은 생존 기간을 보였다(hazard ratio [HR] 0.92). 이 연구에서 렌바티닙의 생존 기간은 13.6개월이었고 소라페닙은 12.3개월로 유사하였지만 무질병 진행 생존율(progression-free survival)은 렌바티닙과 소라페닙에서 각각 7.4개월과 3.7개월로 유의한 차이가 있었으며(HR 0.66, $p < 0.001$), 객관적 반응률도 각각 18.8%와 6.5%로 렌바티닙에서 유의하게 높게 나타났다(OR 3.34, $p < 0.001$). 부작용에서는 수족 반응이 렌바티닙이 27%로 소라페닙의 54%에 비하여 적었으나 고혈압은 렌바티닙에서 42%로 소라페닙의 30%에 비하여 많았으며, 중대한 유해 사례(serious adverse event)는 렌바티닙이 43%로 소라페닙의 30%에 비하여 유의하게 많았다(OR 2.34, $p < 0.001$). 렌바티닙도 Child-Pugh A군만을 대상으로 연구가 진행되어 치료 대상은 여전히 Child-Pugh A에 국한된다. 렌바티닙 연구의 대상 환자는 종양이 전체 간의 50% 미만을 차지하고 담도 침범이 없으며, 주간 문맥을 침범하지 않은 진행성 간암 환자를 대상으로 하였기 때문에 전체 간의 50% 이상을 차지하거나 주문맥 침범을 동반한 환자에서의 효과는 평가되지 못한 제약점이 있다. 따라서 이 점을 반영하여 이들 대상군을 제외한 환자에게 일차 치료로 권고하였고 최근 소라페닙은 치료 실패 후 진행 시 이차 치료제가 속속 확인되고 있는 반면, 이차 치료제에 대한 연구가 없는 렌바티닙의 한계를 고려하여 대규모 3상

결과에도 불구하고 A2의 근거수준으로 권고하였다. 개정 가이드라인에서 일차 치료제로서 면역화학요법제인 니볼루맵을 본문에 기술하였으나 기대를 모았던 니볼루맵과 소라페닙의 비교 3상 연구는 최근 실패하였다고 보고되어, 앞으로 진행되는 면역 치료제 복합 또는 면역 치료제와 표적 치료제 복합의 연구 결과가 나오기까지 소라페닙과 렌바티닙이 주된 일차 치료제가 될 전망이다.

10. 보조 요법

이번 개정에서 새로이 추가된 내용이다. 보조 요법(adjunct therapy)은 일반적으로 근치적 치료 후 재발을 막기 위하여 추가적으로 시행하는 치료를 말하는데, 간세포암종의 경우 근치적 간 절제 후 재발률이 5년에 약 50-70%로 높기에 재발을 막기 위한 보조 요법은 시급한 과제이다. 하지만 많은 보조 요법 연구에서 성공적인 결과를 지속적으로 보여주지 못하여 2014년까지는 권고하지 않았다. 하지만 최근 국내에서 American Joint Committee on Cancer stage I, II 간세포암종 환자들에서 간 절제 또는 국소 치료(고주파열 치료, 에탄올 주입술)로 완치된 후 시행된 무작위 대조군 3상 연구에서 사이토카인 유도 살해 세포(cytokine induced killer cell) 면역 치료 보조 요법은 무재발 생존 기간을 유의하게 증가시켰으며(HR 0.63, 95% CI 0.43-0.94) 전체적 생존 기간도 유의하게 증가시켰다(HR 0.21, 95% CI 0.06-0.75).²⁶ 이를 포함한 여러 전향적 연구를 분석한 메타분석에서도 재발을 감소와 생존율 향상이 확인되어²⁷ 이번 개정에서는 보조 요법을 권고하였다. 하지만 아직 cytokine induced killer cell 면역 치료가 표준화되지 못하여 다양한 방법으로 이루어진 연구를 바탕으로 하고 있다는 점에서 전향적 3상 연구가 있으나 근거수준은 B2 정도로 제한적으로 권고하였다. 다만 이러한 연구가 더 큰 규모로 이루어지기가 쉽지 않을 것으로 보인다는 것은 안타까운 점이라 하겠다.

11. 1차 치료 실패 후의 치료

이번 개정에서 새로이 추가된 부분으로 개정 취지를 본문대로 인용하면 “간 절제, 간 이식, 고주파열치료술로 완치 후 간내 재발한 간세포암종 환자에서의 생존율을 향상시키는 2차 치료는 매우 중요하나, 이에 대한 가이드라인이나 각각의 치료 효과를 비교한 전향적인 대조군 연구는 전 세계적으로 이차 전신 치료제 이외에는 없는 실정이다. 그러나 실제 임상에서 간세포암종의 1차 치료 실패 후 2차 치료는 간세포암종의 특성상 매우 혼잡기에 본 가이드라인에서 처음으로 1차 치료 실패 후의 2차 치료에 대하여 지금까지의 증거들을 조사하여 기술한다”로 자료나 근거수준은 작지만 향후 근거 축적의 토대가 되기 위하여 광범위한 리뷰를 거쳐 기술된 부분이다. 기

술 순서를 보면 간 절제술 후 간내 재발 치료, 고주파열치료술 후 간내 재발 치료, 간 이식 후 간내 재발 치료를 기술하고 경동맥화학색전술 불응성이 기술되었으며 최근 많은 연구가 진행된 소라페닙 치료 실패 후 2차 치료가 기술되었다. 이들 내용은 광범위하고 한, 두 문장으로 요약할 수 없는 기술들이므로 본문을 참조하기 바란다. 다만 이차 항암 치료제에 대한 간략한 설명만 기술하고자 한다.

레고라페닙은 VEGFR 1-3과 platelet-derived growth factor receptor, Raf-1, c-kit, B-RAF, RET의 여러 수용체를 표적으로 하는 경구용 tyrosine kinase inhibitor로, 소라페닙과 유사한 분자 구조를 가져 효과와 부작용 면에서 유사한 양상을 보인다. 하지만 소라페닙과 다른 표적에 대한 감수성을 가지면서 분자 표적도 약간은 달라 TIE2, CSF1R, fibroblast growth factor receptor 등도 저해하는 차이로 소라페닙에 질병이 진행한 환자에서 효과를 보인다. 2017년에 발표된 위약 대조 3상 연구에서 소라페닙 치료에도 질병이 진행한 Child-Pugh A 환자에서 레고라페닙은 10.6개월의 생존 기간을, 위약은 7.8개월의 생존 기간을 보여(HR 0.63, $p < 0.001$) 레고라페닙은 소라페닙 치료에도 불구하고 진행한 간암 환자에서 처음으로 승인을 받았다.²⁸ 니볼루맵은 진행성 간암의 전신 치료 경험이 없는 환자와 소라페닙 치료에도 질병이 진행하거나 투약 중 부작용 등으로 치료를 중단한 환자를 대상으로 단일군 1/2상 임상시험 (checkmate 040)이 이루어졌다.²⁹ 이전 소라페닙 치료에 실패하거나 부작용으로 치료를 중단한 환자 145명에서 객관적 반응률은 20% (95% CI 15-26)였고, 중앙 반응 지속 기간 9.9개월,

12개월 생존율은 60%로 고무적인 성적을 보여 조건부 승인을 받았고, 일차 치료제로서 소라페닙과 비교한 3상 다기관 연구 (checkmate 459) 결과에 따라 최종 승인 여부가 결정될 것으로 기대되었는데 이 연구가 실패하여 앞으로 약제의 사용은 계속 이차 치료제로의 제한적 사용으로 국한될 것으로 보인다. 카보잔티닙은 MET, VEGFR-2, RET 등의 여러 수용체를 표적으로 하는 경구용 tyrosine kinase inhibitor이다. 최근 간암으로 소라페닙 포함 두 가지 이하의 전신 치료를 받았으나 질환의 진행을 보인 환자를 대상으로 시행된 3상 위약 대조 연구에서 효과가 입증되었다. 카보잔티닙군의 생존 기간은 10.2개월로 위약 대조군의 8.0개월보다 유의하게 길었고(HR 0.76, $p = 0.0049$) 객관적 반응률은 4%였다.³⁰ 라미시루맵은 VEGFR-2를 표적으로 하는 정맥 주사용 단클론항체이다. 라미시루맵은 진행성 간암의 소라페닙 치료 실패 이후 이차 치료제로서 시행한 다기관 3상 위약 대조 연구에서 생존율 증가를 입증하지 못하였지만 하위 분석에서 AFP가 400 ng/mL 이상인 환자에서는 생존율 증가가 확인되어 AFP 400 ng/mL 이상인 환자만을 대상으로 3상 위약 대조 연구를 다시 시행하였고 최근에 생존율 향상이 있음을 보고하였다. 라미시루맵은 소라페닙 치료에도 진행하였거나 부작용으로 치료를 중단한 간암 환자 중 AFP 400 ng/mL 이상인 환자를 대상으로 시행된 이 연구에서 생존 기간이 8.5개월로 위약의 7.3개월에 비하여 유의한 생존 기간 연장을 보였다(HR 0.71, $p < 0.0199$).³¹ 기대를 모았던 펌블리주맵의 소라페닙 실패 후 2차 치료 3상 연구도 최근 실패로 확인되어 승인은 될 것으로 보이나 제한적으로 사용될 가능성

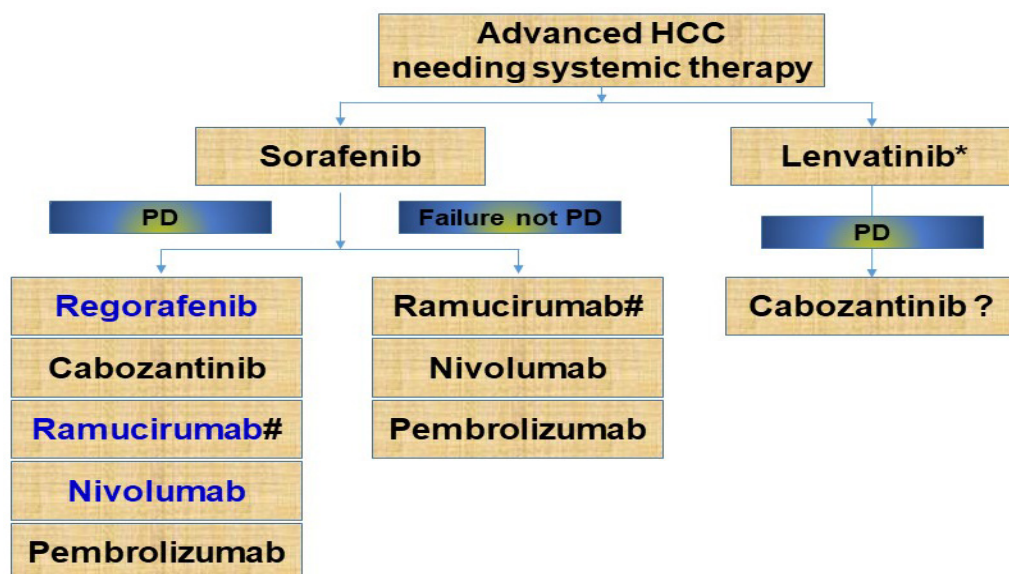


Fig. 2. Therapeutic strategy in advanced hepatocellular carcinoma based on present evidence. HCC, hepatocellular carcinoma; PD, progressed disease; PVT, portal vein thrombosis; AFP, alpha-fetoprotein. *In patients without main PVT and <50% tumor load; #In patients with AFP >400 ng/mL; ?Cabozantinib trial included one patient of lenvatinib failure but the one had been assigned to placebo.

이 높아 당분간 이차 치료제는 이미 국내 승인된 레고라페닙이 주로 사용되면서 제한적 승인 상태인 니볼루맙이 사용될 것으로 보인다. 하지만 곧 카보잔티닙, 라미시루맙이 승인될 것으로 보이고 펙블리주맙의 승인은 좀 더 지켜보아야 할 것으로 보인다. 현재 연구들을 토대로 한 전신 1차 및 2차 치료의 알고리즘을 Fig. 2에 정리하였다.

결 론

2018년 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 가이드라인은 2014년 이후 이루어진 여러 연구들을 바탕으로 변화한 진료 환경을 반영하고 국내 현실을 투영한 진료 가이드라인을 구성하기 위하여 업데이트되었다. 광범위한 내용을 짧은 소개 글에서 다 설명하지는 못하였으나 각 파트마다 주요한 변화에 대한 근거와 그 권고 방향의 의미를 기술하여 가이드라인을 다 볼 수 없는 독자에게는 짧지만 가이드라인의 변화 방향을 개괄적으로 인지할 수 있고 본문을 읽는 독자에게는 그 변화 방향의 의의를 좀 더 이해할 수 있도록 하는데 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

간암은 국내에서 가장 주요한 암종이고 여전히 증가하고 있으며 사회경제적으로도 부담이 큰 암종이다. 최근 많은 진단과 치료의 발전으로 예후가 향상되고 있으나 여전히 모든 암종 중 예후가 불량한 암종의 하나이므로 최신의 진단, 치료에 대한 이해를 바탕으로 지속적인 연구를 통하여 효과적인 대치가 가능해지길 기대한다.

REFERENCES

- 2018 Korean practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. [Internet]. Seoul: The Korean Liver Cancer Association and National Cancer Center; 2018 Jun [cited 2019 Aug 1]. Available from: http://livercancer.or.kr/file/2018_guidelines_20190315_v4.pdf
- Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-726.
- Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018;155:411-421.e4.
- Singal AG, Rich NE, Mehta N, et al. Direct-acting antiviral therapy not associated with recurrence of hepatocellular carcinoma in a multicenter North American cohort study. *Gastroenterology* 2019;156:1683-1692.e1.
- Singal AG, Rich NE, Mehta N, et al. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with increased survival in patients with a history of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2019 Jul 30. [Epub ahead of print]
- Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1413-1421.e1.
- Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S, JPHC Study Group. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:293-300.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-750.
- Khalili K, Kim TK, Jang HJ, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54: 723-728.
- Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59:638-644.
- Yoon SH, Lee JM, So YH, et al. Multiphasic MDCT enhancement pattern of hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm in diameter: tumor size and cellular differentiation. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:W482-W489.
- Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42: 27-34.
- Choi SH, Byun JH, Lim YS, et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Hepatol* 2016; 64:1099-1107.
- Joo I, Lee JM, Lee DH, Jeon JH, Han JK, Choi BI. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout? *Eur Radiol* 2015;25:2859-2868.
- Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109.
- Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011;117:4475-4483.
- Cho Y, Lee DH, Lee YB, et al. Does 18F-FDG positron emission tomography-computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? *PLoS One* 2014;9:e105679.
- Azoulay D, Audureau E, Bhargui P, et al. Living or brain-dead donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter, Western, intent-to-treat cohort study. *Ann Surg* 2017;266:1035-1044.
- Bhargui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology* 2011;53: 1570-1579.
- Wang C, Wang H, Yang W, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency

- ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;61:1579-1590.
22. Yu J, Yu XL, Han ZY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut* 2017;66:1172-1173.
 23. Kim GA, Shim JH, Yoon SM, et al. Comparison of chemoembolization with and without radiation therapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity score analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:320-329.e6.
 24. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:661-669.
 25. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
 26. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-1391.e6.
 27. Wang H, Liu A, Bo W, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma patients after curative resection, a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016;48:1275-1282.
 28. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
 29. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (checkmate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
 30. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
 31. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296.