중간 병기의 간세포암종 환자의 예후 향상을 위한 고려점

고려대학교 의과대학 구로병원 내과

유양재 · 김지훈

The Issues for Improving Prognosis in Intermediate Stage of Hepatocellular Carcinoma

Yang Jae Yoo, Ji Hoon Kim

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

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of major malignant tumor with heterogeneity and poor prognosis. In contrast to other solid malignant tumors, the prognosis of HCC is affected by not only progression of tumor itself but also residual liver function. Therefore, diverse staging systems are developed in HCC and there was no universal consensus for best staging system. However, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system, which was endorsed by Western expert guidelines, is most commonly used staging system. BCLC system defined intermediate stage as single tumor more than 5cm, 2-3 tumor more than 3cm or ≥ 4 tumor at any size with Child-Pugh A or B and performance status 0-1 and allocated transarterial chemoembolization (TACE) as primary treatment for this stage. Intermediate stage include heterogeneous patients population and inevitably showed diverse prognosis. Among HCC patients, about 20% belonged to intermediate stage and intermediate stage means relatively little progressed stage, fair liver function and performance status. Therefore, improvement of survival of intermediate HCC patients may be a cornerstone leading improvement of survival of overall HCC patients. Hence, the strategy for optimal classification and treatment modality for intermediate HCC patients at pre and post treatment to improve prognosis in this patients will be discussed in this review. (*J Liver Cancer* 2014;14:80-88)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Prognosis; Intermediate stage

Received Aug. 24, 2014

Revised Sep. 4, 2014

Accepted Sep. 4, 2014

서론

간세포암종은 전세계적으로 가장 많은 암종 중 하나이며 2013년 중앙암등록본부의 통계에 따르면 2011년 발생한 암종 중 간세포암종은 7.6%로 전체 발생 암종 중 5위를 차지하고 있다.¹ 간세포암종의 치료 성적은 다른 암종에 비해 나

빠서 1993~1995년 발생한 국내 간세포암종환자의 5년 관찰생존율은 10.7%에 불과했다. 그러나, 최근의 간세포암종의 진단, 치료의 발전으로 1996~2000년, 2001~2005년 및 2007~2011년의 국내 간세포암종 환자의 5년 관찰생존율은 13.2%, 20.2% 및 28.6%로 계속 증가하는 양상이다.¹ 하지만, 만족할 만한 수준은 아니며 많은 간세포암종의 진단과 치료의 발전에도 괄목할 만한 생존의 향상을 보이지 못하는 것은 환자의 대부분이 만성 간염이나 간경변증을 동반함으로써 다른 암종과 달리 동반된 간질환과 간기능을 동시에 고려하고 치료해야 하는 난점이 있기 때문이다. 일반적인 고형암의 치료는 종양의 진행 정도에 따라 생존율이 결정되어

Corresponding author : Ji Hoon Kim

Department of Internal Medicine, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 97, Guro-Dong Gil, Guro-Dong, Guro-Ku, Seoul, 152-703 Korea

Tel. +82-2-2626-3011, Fax. +82-2-2626-1038

E-mail; kjhhepar@naver.com

종양의 진행 정도에 따라 병기를 결정하고 이에 따라 수술적 치료로 근치를 추구할 수 있는 경우를 확인하고 치료 방침을 정할 수 있으므로 대체적으로 균일한 치료를 시행하고 예후를 예측할 수 있다. 이에 반해 간세포암종은 기저 간기능이 중요한 예후 결정인자여서 환자의 잔존 간기능과 종양 진행을 모두 고려하여 병기를 설정하고 치료 방침을 정해야 한다.

현재까지 전세계적으로 가장 광범하게 사용되고 있는 병기 결정 방식은 바로셀로나 그룹이 제창한 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 시스템이다.² 이는 종양의 크기, 수, 혈관침범, 림프선 침범 등 간외전이의 종양의 진행 정도와 Child-Pugh (Child) 분류를 통한 잔존 간기능 그리고 활력지수(performance score)를 포함한 병기 방식이다. BCLC 시스템은 5가지 병기를 나눌 뿐 아니라 그에 따른 치료 방식에 대한 제안을 포함하고 있다. 하지만, 병기 결정 방식에 있어서 어떠한 병기가 가장 효용성이 큰지에 대해서는 논란의 여지가 있으며,^{3,4} BCLC 시스템은 이 방식을 제창한 유럽에서조차 very early stage (BCLC 0)의 44.5%, early stage (BCLC A)의 46%, intermediate stage (BCLC B)의 32%, advanced stage (BCLC C)의 35%, terminal stage (BCLC D)의 45.5%에서 BCLC 시스템을 따르지 않고 치료가 이루어지고 있다고 보고할 만큼 많은 제한점을 가진다.⁵

BCLC 시스템에서 intermediate stage, BCLC B인 환자들을 일반적으로 중간 병기라 칭하고 있다. 하지만 이에 대한 구분이 매우 모호하게 제시되어 있어 BCLC 시스템을 주창한 Milan의 연구자들에서도 서로 상반된 구분을 하고 있다. 실제 Torzilli 등⁶이 5 cm 이상의 단일 결절을 BCLC B로 구분한 연구에 대해 Mazzaferro 등⁷이 이는 BCLC A로 구분하여 한다고 주장한 것은 이러한 이견에 대한 좋은 예가 될 수 있다. 하지만, intermediate stage는 5 cm 이상의 단일 결절 환자를 포함하는 것이 일반적이다.⁸ Intermediate stage는 활동지수가 0 또는 1의 암 관련 증상이 없거나 경한 정도인 환자에서 Child 등급 A 또는 B를 포함하며 종양은 단수에서 5 cm 이상이거나 복수일 때는 3개 이상이거나 그 중 하나가 3 cm를 넘는 환자 모두를 포함하는 매우 광범위한 환자군을 대변한다. 특히, BCLC B의 환자는 경동맥화학색전술만을 권고되는 치료법으로 제안하고 있는데 실제 임상에서 수술, 고주파 소작술, 경동맥색전술과 고주파소작술 등의 복합 치료 등 다양한 치료가 이루어지고 있다. 그 이유는 BCLC 시스템에서 1차 치료로 제안되고 있는 경동맥화학색전술의 여러 제한점과 BCLC B 환자는 다양한 잔존 간기능과 종양 진행

정도를 포함한 매우 불균일한 환자군이 포함되어 있기 때문이다. 국내의 대규모 보고에서 보면 intermediate stage는 간세포암종 환자의 19.4~24.5%를 차지하는 것으로 보고되고 있다.^{4,9} Intermediate stage 환자는 대체로 간기능이 보존되어 있고 간세포암종의 진행면에서도 심하지 않아 적극적이고 적절한 치료는 환자의 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 기대되는 병기이고 intermediate stage에서 환자의 예후 향상은 전체적인 간세포암종의 예후 향상에도 기여할 것으로 기대된다. 하지만, intermediate stage의 환자에서의 치료 생존율을 높이기 위해서는 많은 해결해야 할 과제가 있다. 본고에서는 intermediate stage, BCLC B 환자의 생존을 높이기 위한 고려해야 하고 해결되어야 할 문제들을 살펴 보고자 한다.

본 론

1. Intermediate stage에서 경동맥화학색전술

간세포암종에서 지금과 같은 리피오돌을 이용한 경동맥화학색전술이 정착되기 시작한 것은 1979년 일본의 Nakamura가 리피오돌에 항암제를 섞어 사용하면서부터이며 1980년대에 접어들면서 경동맥화학색전술이라는 이름으로 정립되며 널리 사용되었다.¹⁰ 하지만 20년이 지나도록 경동맥화학색전술은 간세포암종 치료에서 생존을 향상시킬 수 있는 의미 있는 치료로 받아들여지지 못하였다. 2000년에 접어들면서 무작위 조절 연구에서 보존적 치료를 하는 것에 비해 생존 기간 향상을 기대할 수 있음이 확인되었고^{11,12} 메타연구에서도^{13,14} 효과적인 치료임이 보고되었다. 아직도 간세포암종 환자의 치료로서 경동맥화학색전술이 예후를 향상시킨다는 것에 이견이 있는 것은 사실이지만,¹⁵ 현재는 간세포암종 환자의 초치료로 가장 많이 시행되고 있는 치료가 경동맥화학색전술이며¹⁶ 다양한 병기와 잔존 간기능을 가진 환자에게 적용되고 있다.

하지만, 경동맥화학색전술은 몇가지 제약 사항을 갖는다. 먼저 병기면에서 그 효과를 충분히 인정 받는 경우가 제한되고 있다. 실제 무작위 조절 연구에서 경동맥화학색전술을 받은 환자의 87.5%가 BCLC B 병기의 환자였으므로 BCLC 시스템에서는 경동맥화학색전술의 적응증을 BCLC B로 한정하고 있다.² 하지만, 경동맥화학색전술의 효과를 인정받는 BCLC B는 잔존 간기능면에서 Child A와 B등급 환자를

모두 포함하는데 이들 모두에서 경동맥화학색전술을 적용하는 것에는 증거가 부족한 측면이 있다. 7개의 무작위 연구의 메타 분석을 통해 경동맥화학색전술의 유효성을 확인한 연구에서¹³ Child B등급이면서 경동맥화학색전술 치료를 받은 환자는 50명 정도로 10% 정도에 지나지 않아 현재까지의 연구들이 Child B등급 환자에서 경동맥화학색전술의 정당성을 부여하기는 어렵다. 그런 이유로 미국이나 유럽의 간세포암종 가이드라인에서는 경동맥화학색전술을 Child A등급이나 Child B등급 7점 이하로 한정 짓고 있다.^{2,17} 경동맥화학색전술의 치료반응에 있어서도 제한점이 따르는데 초기의 무작위 조절 연구에서는 객관적 반응률을 37.5~42% 정도로 보고하였다.^{11,12} 최근 간세포암종의 치료 반응 분석에서 기존의 RECIST나 WHO 방법에서 충분한 반응을 평가하지 못한다는 부분을 극복하기 위해 제시된 EASL¹⁸이나 modified RECIST¹⁹ 방법을 이용하면 객관적 반응률은 58~64% 정도로 평가되고^{20,21} 이러한 반응 평가가 기존의 RECIST나 WHO 방법에 비해 환자의 예후를 잘 평가한다고 보고되고 있다.²¹ 하지만 결국 40% 정도의 환자는 경동맥화학색전술을 받아도 충분한 효과를 얻을 수 없다는 것을 의미 하고 실제 경동맥화학색전술은 4~8주 정도의 간격으로 반복 시행되는 고식적 치료로 분류되고 있는 제한점도 가진다. 여기에 더하여 경동맥화학색전술은 60% 이상의 환자에서 색전술후 증후군(post embolization syndrome)을 가지며 간농양, 신기능 저하, 상부소화관 출혈, 담도손상, 혈관 손상 등의 부작용이 나타날 수 있으며 간부전도 0~48.6%까지 나타날 수 있다.²² 치료 방법에 있어서도 최근 여러 항암제를 복합하는 경우 더 생존의 향상을 기대할 수 있다는 연구가 발표되기도 했으나²³ 복합 요법이 도움이 되지 않는다는 보고도 있고,²⁴ 경동맥화학색전술에 사용되는 약제, 방법, 색전물질 그리고 시행 간격의 결정 등에서 어떤 것이 효과적인가에 대한 연구가 거의 되어 있지 않아 기관마다 경동맥화학색전술은 다양한 방식으로 시행되고 있어 실제적인 효과의 비교를 어렵게 하고 있다.²²

2. Intermediate stage 간세포암종 환자의 예후 향상

임상연구가 아닌 임상에서의 자연경과를 확인하기 위해 치료를 거부한 48명의 intermediate stage 환자를 후향적으로 분석한 연구에서 1년, 3년, 5년 생존율은 80%, 50%, 16%라고 보고되었다.²⁵ 임상연구가 아닌 실제 임상 현장에서의 경동맥화학색전술을 시행한 환자의 생존율은, 본원의 초치

료로 경동맥화학색전술을 받은 169명의 intermediate stage 환자에서 1년, 3년, 5년 생존율은 각각 58%, 30%, 14%였다.⁴ 경과에 영향을 주는 나이, 성별, 종양의 크기, 숫자, Child 등급의 분포 등의 영향을 배제할 수 없어 단순 비교는 어렵지만 이는 intermediate stage 환자의 일부는 경동맥화학색전술을 통해 더 나쁜 결과를 초래했을 개연성이 있음을 의미한다. 151명의 경동맥화학색전술을 시행받은 환자의 경과를 살펴 본 연구에서²⁶ 첫 시술 후 10.1%가 반응을 추적하지 않았으며 그 중 한 명(0.7%)이 사망하였다. 72명이 완전반응을 보였는데 이중 재발을 보여 치료가 필요한 52명 중 5명은 치료를 더 이상 할 수 없을 만큼 간기능이 악화되거나 질병이 진행하여 더 이상 치료를 진행할 수 없었다. 완전반응 이외의 반응을 보여 추가적인 치료가 필요한 64명의 환자에서도 27명이 치료를 더 이상 할 수 없을 만큼 간기능이 악화되거나 질병이 진행하여 더 이상 치료를 진행할 수 없었다. 이를 합쳐 보면 경동맥화학색전술을 1회 시행받은 후 추가 치료를 받을 수 없을 만큼 간기능이 악화(사망 포함)되거나 질병이 진행되는 환자는 21.9% (33/151)에 이른다는 것으로 이는 경동맥화학색전술이 모두에게 도움이 되는 치료법은 아닐 수 있음을 시사한다. 따라서, intermediate stage 환자에서 경동맥화학색전술 외의 치료를 함으로써 환자에게 더 긴 생존을 유도할 수 있을 가능성이 있다.

대안으로 제시 될 수 있는 치료법에는 간 이식, 수술, 국소 치료술(고주파 소작술, 알코올 주입술), 새로운 경동맥치료법(Drug-eluting bead, radioembolization), sorafenib의 사용 그리고 이들 치료의 다양한 복합 치료가 있을 수 있다(Fig. 1).

Figure 1. The strategy for improving prognosis in HCC patients with intermediate stage. BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; TACE, transarterial chemoembolization; LT, liver transplantation; RFA, radiofrequency ablation; PEI, percutaneous ethanol injection; DEB, drug-elution microbead; TARE, transarterial radioembolization.

실제 BCLC 시스템이 제시되기 전의 환자군을 상당히 포함한 스페인의 연구에서 101명의 intermediate stage 환자 중 22%가 간이식술, 13%는 수술이나 국소 소작술을, 17%는 radioembolization을 받았으며 10%는 보존적 치료만을 받았다고 보고하여 임상에서는 intermediate stage 환자에서 여러 치료법을 사용한다는 것을 잘 보여 주고 있다. BCLC 시스템이 정립된 이후의 환자군에서 BCLC 시스템에 따른 치료 전략이 유지되는 정도를 확인한 이태리의 연구에서도,⁵ 50명의 intermediate stage 환자 중 1명은 보존적 치료만을 받았고 30%가 임상 연구에 참여 되었는데 그 연구들은 radioembolization, sorafenib과 고식적 항암제(capecitabine 또는 irinotecan)를 사용하는 연구들 이었다. 이는 BCLC 시스템이 정립된 이후의 유럽에서도 intermediate stage에서 여타 치료가 더 효과적일 수 있을 가능성이 있으므로 이에 대한 연구가 시도되고 있음을 보여 주고 있다 하겠다.

Intermediate stage 환자의 예후를 호전시키기 위한 전략은 크게 둘로 나누어 질 수 있다. 하나는 경동맥화학색전술이 가장 적합한 환자를 선별하고 그 외의 치료를 받아야 하는 환자와 그 시기를 선택 하는 것이다. 그리고 또 다른 하나는 경동맥화학색전술보다 더 나은 예후를 기대할 수 있는 다양한 치료적 대안을 찾아내는 것이다(Fig. 1).

Intermediate stage는 다양한 종양 진행 정도와 잔존 간기능을 지닌 환자군을 포함한다. 따라서 이들 환자군 모두에서 유사한 치료 효과나 예후를 기대하기 어려울 수 있다. 초기에 선택적 경동맥화학색전술을 한번 시행했을 때 5 cm 이하의 종양은 66%에서 완전반응을 기대할 수 있지만 5 cm을 넘는 종양에서는 25%에서만 완전반응이 나타나고 부분반응을 보인 환자에서 2차 경동맥화학색전술을 시행하여도 5

cm 이하 종양에서는 55%에서 다시 완전반응을 이룰 수 있으나 5 cm 이상의 종양은 여전히 25%에서만 추가적인 완전반응을 얻을 수 있다는 보고는 큰 종양은 경동맥화학색전술으로 만족할 만한 성적을 얻을 수 없을 수 있다는 것을 시사한다.²⁷ Child 등급도 경동맥화학색전술을 받는 환자의 예후에 중요한 인자이다. 앞서 설명 하였듯 Child-Pugh B 등급의 환자에서 경동맥화학색전술의 효과는 증거가 부족하다. Child-Pugh B 환자만을 대상으로 생존을 확인한 연구에서 intermediate stage이면서 Child-Pugh B인 환자의 중간 생존기간은 B7에서 9개월, B8과 9에서는 6개월로 유의하게 차이가 있었다. 경동맥화학색전술을 시행받은 환자에서만 확인한 경우에는 B7환자는 22개월, B8 환자는 6개월로 B8 이상의 환자에서 예후가 나쁨을 시사하였다.²⁸ 따라서 균일하지 않은 환자군을 포함하는 intermediate stage의 환자군을 적절하게 재분류하여 그 예후를 구분하고 적합한 치료를 결정하는 것이 요구 된다. 이에 대해서 Bolondi 등²⁹의 제안이 있었다(Table 1). 이 기준은 Child-Pugh 등급, 활동지수, 종양의 크기와 숫자에 따라 4개의 추가적인 그룹으로 나누고 각각의 그룹에서 유용할 수 있는 일차적 또는 보조적 치료 선택 사항을 제시 하고 있다. 그 크기와 숫자에 대해서는 Mazzaferro 등³⁰이 제시한 간이식 확대 기준을 원용 하여 최대 종양의 크기와 종양의 숫자의 합이 7을 넘는가에 따라 구분 한다. 이 기준은 전문가의 의견으로 제시된 것으로 합리적 연구의 추론으로 제시 된 것이 아니지만, 최근 Piscaglia 등은 Bolondi 등의 네가지 추가적인 그룹의 구분이 환자의 예후를 잘 반영한다고 타당성을 보고 하였다.³¹ 그러나, Ha 등³²은 Bolondi의 네 가지 추가 구분중 B3와 B4는 색전술을 시행하는 환자에서 유의한 예후를 구분할 수 없다고 보고

Table 1. The sub-classification of BCLC B HCC patients.²⁹

BCLC Sub-Stage	B1	B2	B3	B4
Child-Pugh Score	5-6-7	5-6	7	8-9
Within Ut-7 ^{30*}	IN	OUT	OUT	ANY
ECOG	0	0	0	0-1
1st Option	TACE	TACE or TARE		BSC
Alternative	LT TACE + Ablation	SOR	CT TACE SOR	LT

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; HCC, hepatocellular carcinoma; Ut-7, up to seven criteria; TACE, transarterial chemoembolization; TARE, transarterial radioembolization; LT, liver transplantation; BSC, best supportive care; SOR, sorafenib; CT, chemotherapy; ECOG, European Cooperative Oncology Group.

*Hepatocellular carcinoma with seven as the sum of the size of the largest tumour [in cm] and the number tumours.

Table 2. The parameters of ART score.³⁹

Variables		Overall survival		ART-score points	P-value (Cox regression)
		HR	95% CI		
Child-Pugh score increase	Absent	1			
	+1 point	2.0	1.2-3.5	0.71	
	+≥2 points	4.4	2.0-9.6	1.49	<0.001
AST increase > 25%	Absent	1			
	Present	8.4	4.5-15.5	2.13	<0.001
Radiologic tumor response	Present	1			
	Absent	1.7	1.1-2.6	0.51	0.026

ART, Art of Retreatment Strategy; AST, Aspartate Transaminase.

Figure 2. The re-treatment strategy of TACE according to ART score.³⁹ EHS, Extrahepatic Spread; PVT, Portal Vein Thrombosis; TACE, Transarterial Chemoembolization; ART, Art of Retreatment Strategy; AST, Aspartate Transaminase.

하면서 B3와 B4를 합쳐 세개의 추가 그룹으로 나누는 것이 합리적이라고 보고하였고 국내 다기관연구에서도 intermediate stage 환자 전체나 경동맥화학색전술을 받는 환자 모두에서 역시 B3와 B4는 유의한 예후 차이를 보이지 않아 B3와 B4를 합하여 세 그룹으로 하는 것이 효과적이라는 보고를 하고 있다.³³ Yamakado 등은 325명의 후향적 연구를 통해 종양의 개수가 4개 이상이고 7 cm을 넘느냐와 Child 등급 A 또는 B 이냐에 따라 4개의 그룹으로 intermediate stage를 나눌 수

있다는 것을 새롭게 제시하기도 하였다.³⁴ 앞으로 이들에 대한 타당성에 대한 연구가 후속으로 쌓여가면 그 적절성과 제안된 치료 선택의 합리성을 검증할 수 있을 것이다.

Intermediate stage 환자에서 적절한 경동맥화학색전술을 기본으로 하는 치료의 대상을 구분하여 치료를 한다 하더라도 치료 이후에 지속적인 치료를 유지할 것인가, 아니면 언제 치료를 중단할 것인가 하는 문제는 여전히 남는다. 현재까지 경동맥화학색전술을 받는 환자에서 언제까지 치료를 유지할 것인지, 언제 치료 실패로 간주하고 치료를 전환할 것인지에 대한 중론은 형성되어 있지 않다. 여러 전문가 집단이 다양한 치료 실패의 가이드라인을 제시하였으나,³⁵⁻³⁷ 타당한 연구를 통한 치료 실패의 정의를 규정하고 이를 검증하는 것이 필요하다. 김 등은 264명의 intermediate stage로 경동맥화학색전술을 받은 환자를 대상으로 치료 후 6개월 이내에 질병이 진행되는 경우나 6개월 이내에 3번 이상의 경동맥화학색전술을 시행하게 되는 환자에서 예후가 나쁘므로 이를 치료 실패의 기준으로 제시하였다.³⁸ 최근에는 BCLC A 또는 B 환자 중 3개월 내에 두 번 경동맥화학색전술을 시행받은 환자를 대상으로 첫 번째 치료후의 Child 등급의 악화 유무, AST의 25% 상승 유무, 객관적 반응 유무에 따라 전체 점수가 2.5점을 상회하는 경우에는 두 번째 치료 후 예후가 나쁘므로 첫 번째 치료 후 점수가 2.5점 이상으로 평가되는 환자는 치료 실패로 간주 하자는 연구(ART score)가 있었으며(Table 2, Fig. 2)³⁹ 이는 Hucce 등⁴⁰에 의해 타당성이 검증 되었다. 그러나, Kudo 등은 ART score가 유용하지 않다고 보고 하였으며 본원의 연구에서도 ART score는 2차 경동맥색전술을 받는 환자의 예후를 구분하지 못하였다. 따라서, 이에 대한 추가적인 연구가 있어야만 치료 실패의 정의에 대한 중론이 형성될 수 있을 것이다. Sieghart 등³⁹은 치료

실패로 정의되는 환자는 sorafenib을 사용할 것을 권하기는 하였으나 치료 실패를 정의한다 해도 그 후 어떻게 하는 것이 환자의 예후를 개선시킬 수 있을까 하는 것은 거의 연구된 바가 없어 향후에는 치료 실패 후의 적절한 치료 방향에 대한 비교 연구가 절실하다.

Intermediate stage의 환자에서 초치료로 기존의 경동맥화학색전술보다 더 효과적인 치료에 대한 연구나 치료 실패 후에 전환할 수 있는 치료에 대한 연구는 거의 전무하다. 따라서 BCLC B 환자를 잘 구분한다 하더라도 어떤 치료를 하는 것이 더 적절한 지는 여전히 의문으로 남아 있고 기존의 경동맥화학색전술을 하면서 불충분한 치료 효과를 보인 환자를 최근의 기준으로 치료 실패로 정의한다 하더라도 역시 그들에서 향후 어떤 치료를 어떻게 진행해 나가야 하는 것이 좋은지에 대한 궁금증은 남아 있다.

현재로서 생각 할 수 있는 치료는 매우 다양하며(Fig. 1) 이들에 대한 연구가 일부 이루어지고 있으며 향후 더 많은 정보가 축적될 것으로 보인다. 대안으로서 간이식의 가능성을 살펴보면, 1,112명의 Milan 기준을 넘으면서 영상학적 혈관 침범이나 간외 전이가 없는 간이식 환자의 예후를 통해 Metroticket 모델을 제시한 Mazzaferro 등³⁰의 연구에서 2.5 cm 이상의 종양이 6개인 환자나 4 cm의 종양이 4개인 환자, 7 cm의 종양이 하나인 환자 등의 intermediate stage 모두가 5년 생존율이 45%를 상회하는 것으로 예측되었다. 또한, 영상학적 혈관 침범이나 간외 전이가 없는 환자로 간이식을 받은 1,328명을 대상으로 BCLC 병기에 따른 이식의 5년 생존율의 이점을 확인한 연구에서도 BCLC B, C 환자에서 간이식을 받는 경우 17.36개월의 5년 생존율의 이점이 있다고 보고하고 있어 현재 간이식의 주적응인 BCLC A 환자의 13.49개월보다 낮게 나타났다.⁴¹ 이는 조직학적으로는 microvascular invasion이 있을 것으로 보이는 intermediate 간세포암종 환자에서도 상당수는 이식을 통해 충분히 호전된 예후를 기대할 수 있을 것이라는 것을 예측하게 한다. 2,046명의 수술을 시행한 환자의 예후를 병기별로 분석한 연구에서 intermediate 환자의 5년 생존율은 57% 였다.⁶ 본원에서 경동맥화학색전술을 받은 intermediate stage의 Child 등급 A 환자 120명의 5년 생존율은 23%였으므로⁴ 수술도 intermediate stage에서 효과적인 대안일 것이다. 실제 intermediate stage 환자에서 수술과 경동맥화학색전술을 비교한 연구가 있는데 propensity score model을 통해 두 군을 동질화시켜 비교한 연구에서 수술의 5년 생존율은 68%로 경동맥화학색전술의 29%에 비해 유의하게 좋았다.⁴² 최근 수술과 경동맥화

학색전술을 비교한 무작위조절 연구가 보고 되었는데, 이들은 모두 Milan 기준을 넘지만 혈관 침범이나 간외전이는 없어 intermediate stage에 속하는 환자였다. 다만, Child-Pugh B인 환자가 6명 밖에 포함되지 않았다는 맹점이 있으나 5년 생존율이 수술 환자에서 51%, 경동맥화학색전술 환자에서 18%로 유의한 차이를 보여 수술이 가능한 intermediate stage 환자는 수술이 좋은 대안임을 보여 주고 있다.⁴³ 경동맥화학색전술과 비교한 drug-eluting beads (DEB)를 이용한 경동맥화학색전술은 2상 연구라는 약점은 있으나 Child 등급 B 환자와 활동지수가 1로 나쁜 환자, 양쪽 간엽에 종양이 분포한 환자나 질병이 재발하여 치료에 들어간 환자의 하위 그룹 분석에서 6개월 반응이 유의하게 좋게 나타나 이러한 환자들에서는 대안으로 제시될 수 있을 것이며 향후 연구가 주목된다.⁴⁴ 방사선색전술은 전향적 경동맥색전술과의 비교 연구가 없지만 후향적 비교들을 종합해 보면 치료의 대안으로 제시될 수 있는 가능성을 보인다.⁴⁵ 다만 방사선색전술의 유일한 2상 연구에서 보여 주었던 약 16%의 환자는 여러 침습적 검사가 이루어진 후에도 방사선색전술이 불가능한 환자여서 기존의 치료로 전환할 수밖에 없는 문제가 있으며⁴⁶ 현재로서는 그 가격적인 문제도 상당한 부담이다. 간세포암종의 유일한 검증된 화학요법 약제인 sorafenib은 3상 연구들의 하위 그룹 분석에서 intermediate stage의 환자에서 유의한 정도는 아니나 위약에 비해 생존의 위험도를 28% 정도 낮출 수 있다고 보고되었으므로 일부의 intermediate stage 환자에서 치료의 대안으로 가능성이 있다 하겠다.⁴⁷ 복합 치료에서 가장 기대를 모으는 것은 sorafenib과 경동맥화학색전술의 병합 치료일 것이다. 그러나, 최근 발표된 sorafenib과 DEB 경동맥화학색전술의 병합 치료와 DEB 경동맥화학색전술의 비교 연구는 다소 실망스러운 결과였다. 각각 154명의 환자를 포함한 연구에서 질병 진행시간만이 병합 치료에서 약간 나은 경향만을 보였을 뿐 전체 생존기간은 두 군에서 별다른 차이가 없었다.⁴⁸ Intermediate stage 환자에서 경동맥화학색전술과 고주파소작술을 병합하는 경우에는 보존적 치료를 받은 환자보다 생존율 향상을 기대할 수 있었다는 연구가 있으며⁴⁹ Child B 환자가 26% 포함된 Milan 기준에 부합하는 환자에서 수술과 경동맥화학색전술과 고주파소작술의 병합 치료를 비교한 연구에서⁵⁰ 두 치료에서 유의한 예후의 차이가 없었으며 이는 Child A와 B에 의해서도 영향을 받지 않았다고 보고하여 intermediate stage의 일부에서 경동맥화학색전술과 고주파소작술의 병합 치료가 좀 더 효과적일 가능성을 시사한다. 이외에도 여러 병합 요법

치료에 대한 기대감이 있으나 아직은 이렇다 할 연구가 없으므로 추가적인 연구를 기대한다.

기존의 경동맥화학색전술을 받은 환자에서 치료에 실패한 환자에서도 여러 가지 치료법을 도입하여 예후를 향상시킬 수 있을 것이다. 경동맥화학색전술을 한 차례 시행받고 추적한 1,516명의 intermediate stage 환자에서 지속적인 경동맥화학색전술을 시행받은 환자의 5년 생존율은 12%이지만 그 이후 고주파소작술이나 수술을 시행받은 환자의 5년 생존율은 각각 29%와 52%로 유의하게 좋다는 보고는,⁵¹ 선택편의가 분명 존재하는 연구이지만 경동맥화학색전술에 실패한 환자에서도 적절한 여타 치료가 환자의 예후를 호전시킬 수 있을 가능성을 시사한다. Sorafenib도 3상 연구들의 하위 그룹 분석에서 이전에 경동맥화학색전술을 받은 환자가 질병이 진행하여 임상연구를 시행한 경우에서 유의한 정도는 아니나 위약에 비해 생존의 위험도를 25% 정도 낮출 수 있다고 보고 되었으므로 경동맥화학색전술에 실패한 환자에서 치료의 대안으로 가능성이 있다 하겠다⁴⁷ 하지만, intermediate stage 환자에서 경동맥화학색전술에 실패한 경우의 적절한 치료에 대한 임상 연구는 거의 전무한 상황으로 이에 대한 연구가 필요하다.

결론

국내의 간세포암종 환자 중 intermediate stage, BCLC B의 간세포암종 환자는 20~25%를 차지하며 이들은 심한 암종의 진행을 보이지 않으면서 대체로 간기능이 보존된 환자이다. 따라서 이들에 대한 적극적이고 적절한 치료는 intermediate stage 환자의 예후를 향상시킬 뿐 아니라 간세포암종 환자 전체의 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

Intermediate stage의 간세포암종 환자는 매우 다양하고 불균일한 환자군을 포함한다. 그럼에도 불구하고 현재의 여러 가이드라인은^{2, 17} 경동맥화학색전술만을 치료로 제시하고 있다. 더욱이 이들 가이드라인은 경동맥화학색전술을 BCLC B의 Child 등급 A와 B7 환자에만 적용하도록 권고하고 있어 Child 등급 B8과 B9 환자는 제안되는 치료 자체가 없는 난점을 보인다. 따라서, 불균일한 이들 환자군을 일정한 예후가 예측되는 환자군으로 잘 구분하여 그 각각의 그룹에 적절한 치료를 할당하는 것은 환자의 예후를 향상시키는 중요한 근간이 될 것이다. 환자의 균일한 구분에 대한 몇몇 제안이 이루어졌고 향후 더 많은 제안과 검증이 이루어

질 것으로 기대한다. 또한, intermediate stage 환자에서 경동맥화학색전술보다 환자의 예후를 향상시킬 수 있는 치료법과 이러한 치료법의 도움을 받을 수 있는 환자군을 구분할 수 있는 연구가 축적되어야 할 것이다.

Intermediate stage 환자가 기존의 경동맥화학색전술을 시행받는다 하더라도 치료에 불충분한 반응을 보이는 환자는 40%에 이른다. 따라서 이들에게서 어느 시점에 어떻게 치료의 실패로 간주하고 어떤 치료로 전환, 복합할 지에 대한 연구도 환자들의 예후를 향상시키는데 필수적인 요구사항이다. 치료 실패에 대한 정의에 대한 연구와 제안도 있어왔고 향후 광범위한 검증이 이루어지고 이들에게서 치료적 대안으로서 어떤 방향이 적합한 지에 대한 연구가 이루어져 많은 환자들에게 적용할 수 있기를 기대한다.

중심 단어: 간세포암종; 예후; 중간 병기

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. 보건복지부, 중앙암등록본부. 2011년 국가암등록통계. 2013.
2. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908-943.
3. Camma C, Di Marco V, Cabibbo G, Latteri F, Sandonato L, Parisi P, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:62-75.
4. Je JH, Kim JH. Survival Analysis in Patients with Hepatocellular Carcinoma According to Liver Function, Staging Systems and Modality of Treatment: A Single Center Cohort Study. Clin Mol Hepatol 2014;Abstract 69.
5. Leoni S, Piscaglia F, Serio I, Terzi E, Pettinari I, Croci L, et al. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical practice: Experience of the Bologna Liver Oncology Group. Dig Liver Dis 2014.
6. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. Ann Surg 2013;257:929-937.

7. Mazzaferro V, Roayaie S, Poon R, Majno PE. Dissecting EASL/AASLD Recommendations With a More Careful Knife: A Comment on "Surgical Misinterpretation" of the BCLC Staging System. *Ann Surg* 2013.
8. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-1127.
9. Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Park MS, et al. Applicability of BCLC stage for prognostic stratification in comparison with other staging systems: single centre experience from long-term clinical outcomes of 1717 treatment-naïve patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012;32:1120-1127.
10. Guan YS, He Q, Wang MQ. Transcatheter arterial chemoembolization: history for more than 30 years. *ISRN Gastroenterol* 2012;2012:480650.
11. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
12. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
13. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
14. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
15. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004787.
16. Park KW, Park JW, Kim TH, Choi JJ, Kim SH, Park HS, et al. [Five-year survival analysis of a cohort of hepatocellular carcinoma patients who treated at the National Cancer Center, Korea]. *Korean J Hepatol* 2007;13:530-542.
17. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftS-oLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
18. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
19. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
20. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011;55:1309-1316.
21. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 2013;58:1181-1187.
22. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25.
23. Shi M, Lu LG, Fang WQ, Guo RP, Chen MS, Li Y, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: single-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:59-68.
24. Sahara S, Kawai N, Sato M, Tanaka T, Ikoma A, Nakata K, et al. Prospective evaluation of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with multiple anti-cancer drugs (epirubicin, cisplatin, mitomycin c, 5-fluorouracil) compared with TACE with epirubicin for treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1363-1371.
25. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
26. Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand". *J Hepatol* 2012;57:1258-1267.
27. Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, Forlani L, Giampalma E, Piscaglia F, et al. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:509-517.
28. Piscaglia F, Terzi E, Cucchetti A, Trimarchi C, Granito A, Leoni S, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:852-858.
29. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348-359.
30. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
31. Piscaglia F, Pecorelli A, Venerandi L, Farinati F, Del Poggio P, Rapaccini G, et al. Clinical validation of a sub-staging proposal of patients with intermediate HCC (BCLC-B). *J Hepatol* 2013;30:A109.
32. Ha Y, Shim JH, Kim SO, Kim KM, Lim YS, Lee HC. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B

- subclassification by survival analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:787-793.
33. Jung HJ, Seo YS, Kim SG, Lee JS, Lee SH, Jeong SW, et al. Clinical Validation of a Revised Sub-staging in Korean Patient with Intermediate Hepatocellular Carcinoma (BCLC-B). *Clin Mol Hepatol* 2014;A 106.
 34. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, et al. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolization. *Jpn J Radiol* 2014.
 35. Yamanaka K, Hatano E, Kitamura K, Iida T, Ishii T, Machimoto T, et al. Early evaluation of transcatheter arterial chemoembolization-refractory hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012;47:343-346.
 36. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011;29:339-364.
 37. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212-220.
 38. Kim HY, Park JW, Joo J, Jung SJ, An S, Woo SM, et al. Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1051-1056.
 39. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Muller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:2261-2273.
 40. Huckle F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Muller C, et al. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatol* 2014;60:118-126.
 41. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:654-662.
 42. Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Pai JT, et al. Comparison of surgical resection and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a propensity score analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:842-849.
 43. Yin L, Li H, Li AJ, Lau WY, Pan ZY, Lai EC, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol* 2014;61:82-88.
 44. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
 45. Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JL. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:464-473.
 46. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837.
 47. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012;57:821-829.
 48. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Leberre MA, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): hase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncology* 2012;A154.
 49. Tanaka M, Ando E, Simose S, Hori M, Kuraoka K, Ohno M, et al. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2014;44:194-200.
 50. Takuma Y, Takabatake H, Morimoto Y, Toshikuni N, Kayahara T, Makino Y, et al. Comparison of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation with surgical resection by using propensity score matching in patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *Radiology* 2013;269:927-937.
 51. Heng-jun G, Yao-jun Z, Min-shan C, Mei-xian C, Jun-ting H, Li X, et al. Rationality and effectiveness of transarterial chemoembolization as an initial treatment for BCLC B stage HBV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014;34:612-620.