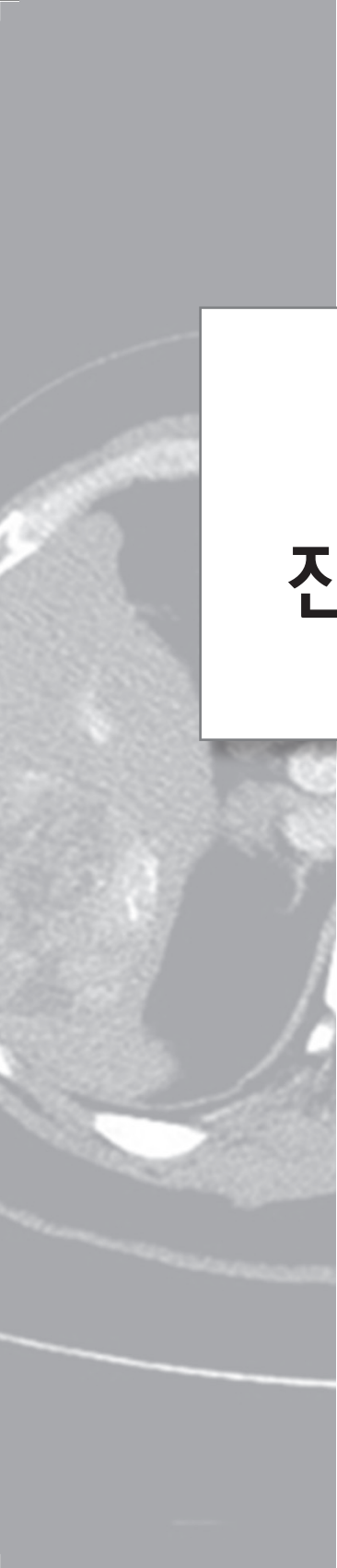




2014 간세포암종 진료 가이드라인

대한간암학회 • 국립암센터



2014 간세포암종 진료 가이드라인

목차

서론.....	1
역학.....	7
예방.....	10
진단.....	12
병기.....	17
치료 개관.....	20
간절제술.....	22
간이식.....	27
국소치료술.....	32
경동맥화학색전술.....	37
체외 방사선치료.....	40
전신 항암요법.....	43
보조요법.....	46
선제적 항바이러스치료.....	46
암성 통증의 약물치료.....	49
치료 후 반응평가 및 추적.....	51

주: 본 가이드라인은 간세포암종의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 현재까지의 의학적 증거들을 전문가들이 검토한 후 증거중심의 의견을 정리한 것이다. 이에 대해 다른 견해가 있을 수 있으며 각 환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있을 수 있다. 본 가이드라인은 대한간암학회와 국립암센터에서 공동으로 제작하였으며 두 기관의 허락없이 수정, 변형, 무단 전제될 수 없다.

2014 간세포암종 진료 가이드라인

대한간암학회-국립암센터*

서론

개정 취지

2003년 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인이 처음 공표되고 2009년 개정을 거친 이후 현재까지 간세포암종에 관한 국내외의 많은 새로운 연구결과가 발표되었다. 서양과 다른 임상상을 보이는 아시아, 특히 우리나라 현실을 반영할 수 있는 진단과 병기법, 그리고 이에 맞는 치료법에 관한 많은 연구들이 발표되고 지식이 축적됨에 따라 새로운 연구 결과에 근거한 대처방안들이 제시되고 있다. 이에 본 개정위원회는 지난 2009년 가이드라인 이후 최근까지 축적된 연구결과와 함께 전문가 의견을 종합한 새로운 권고안을 도출하고자 가이드라인 개정작업을 착수하였다.

대상 집단

간세포암종이 의심되거나 처음으로 간세포암종 진단을 받은 환자가 본 가이드라인의 주된 대상 환자 집단이다. 본 가이드라인에서의 치료는 처음 진단된 간세포암종 환자를 대상으로 한 초치료법이다. 초치료 후 잔존암, 진행암 또는 재발암에 대해서는 각 분야 치료법에서 일부 언급하고 있으나 본 가이드라인의 주된 주제는 아니다. 아울러 본 가이드라인은 기저 질환인 만성 간염에 대한 선제적 항바이러스제 치료와 암성 통증에 대한 관리, 치료 후 반응평가법 등도 함께 기술하여 실제 임상에서 좀 더 유용하게 사용될 수 있게 하였다.

독자층

본 가이드라인은 우리나라 간세포암종 환자 진단과 치료를 일선에서 담당하고 있는 진료의들에게 유용한

* 간세포암종 진료 가이드라인 개정위원회: 위원장 박중원; 분과위원장 이준혁(내과), 서경석(외과), 정진욱(영상의학과), 성진실(방사선종양학과); 위원 내과 김도영, 김보현, 김윤준, 김지훈, 김휘영, 배시현, 연종은, 이준성, 임영석, 임호영, 최문석, 탁원영; 외과 김경식, 김동식, 김성훈, 김종만, 이남준, 이해원, 조재영, 최기홍; 영상의학과 고영환, 김영근, 김현범, 신지훈, 이민우, 이승수, 이정민, 조성범, 조윤구, 최진영; 방사선종양학과 계철승, 김미숙, 김진희, 김태현, 박희철, 윤원섭, 지규규

임상 정보와 방향을 제공하고자 하였다. 또한, 수련 과정 중의 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자들에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 노력하였다.

집필진 및 기금에 관한 정보

대한간암학회 발의와 국립암센터 동의를 따라 구성된 간세포암종 진료 가이드라인 개정위원회는 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의, 종양내과 전문의, 외과 전문의, 영상의학과 전문의 및 방사선종양학과 전문의들로 구성되었으며 연구경비는 국립암센터가 지원하였다. 개정위원회의 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집 및 분석과 원고 작성을 담당하였으며 각 위원들의 이해관계상충보고는 별첨 1과 같다.

근거 수집을 위한 문헌 검색

2014 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정위원회(이하 개정위원회; 별첨 2)는 최신 근거에 입각한 가이드라인 개정을 위해 2009년 가이드라인 발표 이후 최근까지 발표된 국내외의 간세포암종 관련 문헌을 MEDLINE 검색을 통해 수집하고 분석하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 간세포암종 및 해당 세부 주제에 특정한 검색어를 포함하였다. 해당 세부 주제는 간세포암종의 역학, 예방, 진단 및 병기, 치료, 반응 평가 등 임상적으로 중요한 항목을 모두 망라하였다.

체계적 문헌고찰 및 근거 수준, 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌은 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거 수준(levels of evidence)은 수정된 GRADE 체계(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)에 의해 분류하였다.¹⁻⁴ (Table 1) 후속 연구를 통해 해당 근거 연구에 대한 평가가 바뀔 가능성에 따라 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거수준(A), 바뀔 가능성이 있는 중간수준(B), 바뀔 가능성이 높은 가장 낮은 근거 수준(C)으로 각각 정의하였다. 예컨대, 근거수준 A는 최소한 하나 이상의 무작위 대조연구로부터 얻은 근거 수준과 유사하나 반드시 일치하지는 않는다. 가령, 향후 무작위 대조연구를 시행하는 것 자체가 어려워 현재 근거 수준이 바뀌게 될 가능성이 없을 경우도 근거수준 A가 될 수 있다. 권고 등급(grades of recommendation)의 분류 역시 GRADE 체계를 채택하였는데, 각 근거 연구의 근거 수준 자체뿐 아니라 해당 연구의 질(quality)적 측면, 연구 결과의 임상적 파급효과(patient-important outcome) 및 사회경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 강한 권고 등급(1)과 약한 권고 등급(2)로 분류하였다. 따라서, 각 권고 사항은 해당 근거 연구의 수준(A-C) 및 그에 따른 권고의 등급(1,2)을 조합하여 다음과 같이 표기하였다: A1, A2, B1, B2, C1, C2 (Table 1). 본 가이드라인에서는 C2 등급은 최대한 배제하였다.

세부 주제 목록(List of the clinical questions)

개정위원회에서는 간세포암종 진료 가이드라인의 개정과 관련하여 4개 분과별로 세부 주제와 임상적 문제들을 선별하여(별첨 3) 각 항목에 대한 근거를 검토하고 각 분과 위원회 토의와 전체 개정위원회 토의를 거쳐 권고사항을 제시하고자 하였다.

원고 검토

개정위원회 각 분과별로 수 차례의 회의와 개정위원 전원이 참석한 3 차례의 회의를 통해 만들어진 권고안을 다시 네 차례의 분과위원장 회의를 거쳐 세부 검토를 하였다. 검토 과정은 원고 내용의 충실성뿐 아니라 방법론적 타당성을 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)에 의거하여 평가하는 과정을 거쳤다.⁵⁶ 이후 완성된 안을 자문위원회 및 공청회를 통해 검토한 후 개정위원회 분과장 회의에서 재차 수정하였다. 자문위원회는 대한간암학회와 대한간학회 소속의 전문가 총 8명으로 구성되었다. 이러한 과정을 통해 만들어진 가이드라인은 대한간암학회 이사회와 국립암센터 인준절차를 거쳤다. (별첨 4)

가이드라인의 공표

개정된 간세포암종 진료 가이드라인은 2014년 6월 14일 대한간학회-대한간암학회-대한간담체외과학회-대한간이식연구회 합동 춘계 학술대회에서 공표되었다. 한글판은 대한간암학회 및 국립암센터 웹사이트 (<http://www.klcs.org.kr>; <http://ncc.re.kr>)에서 확인할 수 있고, 영문판은 별도 저널에 게재될 예정이다.

재개정 계획

항후 간세포암종과 관련된 새로운 검사 방법이나 약제, 치료법 등이 개발되고 새로운 중요한 연구결과가 밝혀져 가이드라인 개정이 우리나라 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간암학회와 국립암센터는 본 가이드라인을 일부 또는 전체적으로 재개정할 계획이다. 이에 대한 일정은 필요시 다시 공지할 것이다.

Table 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Quality of evidence	Criteria
High (A)	Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
Moderate (B)	Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect
Low (C)	Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect
Strength of recommendation	Criteria
Strong (1)	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
Weak (2)	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption

NOTE. Of the quality levels of evidence, we excluded "very low quality (D)" in our guideline for convenience, which was originally included in the GRADE system and indicates that any estimate of effect being very uncertain.

Table 2. Recommendations of 2014 KLCSG-NCC, Korea Practice Guidelines for Management of Hepatocellular Carcinoma

주제	권고 사항
예방	1. 간세포암종 발생을 예방하기 위하여 모든 신생아(A1)와 고위험군(HBsAg 및 anti-HBs 음성)을 대상으로 B형간염 예방접종을 시행한다 (B1). 2. 간세포암종 발생을 예방하기 위해 개인간 B형/C형간염바이러스 전염을 예방하고 (A1), 알코올을 남용을 피하며, 비만, 당뇨와 같은 대사질환을 적절히 조절한다 (C1). 3. 만성 바이러스간염 환자에서의 간세포암종 발생을 예방하기 위한 항바이러스제 치료는 대한간학회와 만성B형간염 및 만성C형간염 진료 가이드라인을 따른다 (A1). 4. 만성 바이러스간염과 연관된 간세포암종의 근치적 치료 후 항바이러스제 치료는 간세포암종의 발생을 감소시킬 수 있으므로 적절한 대상환자를 선택하여 치료할 것을 추천한다 (B1).
진단	1. 간세포암종은 병리학적으로 진단하거나, 간세포암종의 고위험군(B형간염바이러스 양성, C형간염바이러스 양성, 간경변증)에서는 임상적으로 진단할 수 있다 (A1). 2. 간세포암종의 고위험군에서 정기적 감시검사 중에 간세포암종이 의심되는 소견이 있으면, 진단을 위해 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI, 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI 를 시행한다 (B1). 3. 고위험군에서 초음파검사 등으로 확인된 1 cm 이상의 간결절은 상기한 영상검사들 중 하나 혹은 둘 이상에서(1-2 cm 결절의 경우 최상의 영상장비로 촬영한 최적의 전문 영상검사가 아닌 경우 둘 이상) 간세포암종에 합당한 소견이 있으면 간세포암종으로 진단할 수 있다. 간세포암종에 합당한 소견이란 간 실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥 또는 지연기 조영감소를 보이는 경우를 말한다 (B1). 4. 고위험군 환자에서 초음파검사 등으로 확인된 1 cm 미만의 간결절은 간염 활동성이 억제되고 있는 경우 혈청 AFP가 정상 범위 이상 지속적으로 상승하며, 상기한 영상검사들 중 둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이는 경우, 간세포암종으로 진단할 수 있다 (C1). 5. 만약 위 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 전형적인 소견을 보이지 않는 경우에는 생검을 통한 병리학적 진단을 고려한다. 고위험군에서 영상검사나 생검으로 확인할 수 없는 간결절은 종양표지자와 영상검사 등을 반복하여 크기 변화와 종양표지자 증가 여부 등을 감시한다 (B1). 6. 간세포암종 환자에서 진단 및 치료 결정을 위한 영상검사 방사선 피폭량의 제한은 의학적으로 무의미하며, 진단 및 추적을 위한 CT 검사는 필요하다 (C1).
병기	1. 본 가이드라인은 modified UICC 병기 체계를 기본으로 하며, BCLC 병기 체계를 보완적으로 사용한다 (B1).
간절제술	1. 문맥압항진증과 고빌리루빈혈증이 모두 없는 Child-Pugh 등급 A의 환자에서 간에 국한된 단일 간세포암종은 간절제술이 일차 치료법이다 (A1). 2. 경미한 문맥압항진증 또는 경미한 고빌리루빈혈증을 동반한 Child-Pugh 등급 A 및 상위 B 등급의 간세포암종은 제한적 간절제술을 선택적으로 시행할 수 있다 (C1). 3. 간기능이 잘 보존되고 주혈관 침범이 없으며, 간에 국한된 3개 이하의 간세포암종을 가진 환자에서는 간절제술을 고려할 수도 있다 (C2).

	4. 좌외측 구역과 전하방에 위치하여 접근이 용이한 간세포암종은 복강경절제술을 고려할 수 있다 (B2).
간이식	1. 간세포암종 환자에서 절제술이 불가능하면서 영상학적 혈관침범과 원격전이가 없는 5 cm 이하의 단일종괴 또는 3 cm 이하의 3개 이하의 종양(밀란척도)인 경우 뇌사자간이식이 일차 치료법이다 (A1). 2. 간이식에 적응이 되는 간세포암종 환자 중 이식시기를 예측하기 어려운 경우 국소치료법 또는 경동맥화학색전술 등을 먼저 시행하는 것이 추천된다 (B1). 3. 간이식 적응증을 벗어나는 간세포암종 환자에서 간이식을 목적으로 한 경동맥화학색전술 등에 의한 병기 감소를 고려해 볼 수도 있다 (C2). 4. 생체간이식은 뇌사자간이식을 대체할 수 있는 효과적인 치료법이다 (B1). 5. 다른 효과적 치료법을 적용할 수 없는 경우, 분명한 혈관침범이 없고 간외전이가 없는 간세포암종에서 간이식은 밀란척도 이상의 확대 기준을 적용할 수도 있다 (C2). 6. 간절제술 이후 재발한 환자에서 구제 간이식의 적응증은 일차 간이식에서와 같다 (B1).
국소치료술	1. 고주파열치료술은 직경 3 cm 이하의 단일 간세포암종에서 간절제술과 유사한 생존율을 기대할 수 있다 (A2). 2. 고주파열치료술은 종양괴사 효과나 생존율에서 에탄올주입술보다 우수하다 (A1). 다만 직경 2 cm 이하의 간세포암종에서는 두 치료법의 결과가 유사하므로 고주파열치료술을 적용하기 어려운 경우 에탄올주입술을 시행할 수 있다 (A2). 3. 직경 3-5 cm 간세포암종에 대해 수술적 치료를 적용하기 어려운 경우 고주파열치료술 단독 치료에 비해 고주파열치료술과 경동맥화학색전술의 병행치료는 생존율을 증가시킨다 (A2).
경동맥화학색전술 및 기타 경동맥 치료법	1. 간절제술, 간이식, 고주파열치료술 및 에탄올주입술을 적용하기 어려운 간세포암종 중 수행상태가 양호하고 주혈관침범이나 간외전이가 없을 때 경동맥화학색전술(TACE)이 추천된다 (A1). 2. TACE는 항암효과를 극대화하고 간손상을 최소화하기 위해 가능한한 선택적으로 종양의 영양동맥에 시행되어야 한다 (B1). 3. 약물방출미세구를 이용한 TACE는 고식적 TACE와 비교하여 전신 부작용은 적고, 치료 효과는 유사할 수 있다. (B2). 4. 간문맥침범이 있는 간세포암종 중 잔존 간기능이 좋고 간내 종양이 국소적인 경우 TACE를 시행할 수 있다 (B2).
체외 방사선치료	1. 간세포암종 환자에서 체외 방사선치료는 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 상위 B이고, 전산화 방사선치료계획 시 30 Gy이상을 조사받는 간부피가 전체 간부피의 60% 이하인 경우 시행할 수 있다 (B1). 2. 간절제술, 간이식, 고주파열치료술, 에탄올주입술 또는 경동맥화학색전술이 어려운 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행할 수 있다 (C1). 3. 경동맥화학색전술에 불완전한 반응을 보이고 1항의 선량-체적 기준을 만족하는 간세포암종에서 체외 방사선치료의 병행을 고려할 수 있다 (B2). 4. 간문맥 종양침범을 동반하고 1항의 선량-체적 기준을 만족하는 간세포암종에 체외 방사선치료를 시행할 수 있다 (C1). 5. 간세포암종의 원발암 및 전이암으로 인한 증상 완화목적을 위해 필요시 체외 방사선치료를 시행한다 (B1).
전신 항암요법	1. Child-Pugh 등급 A의 간기능과 양호한 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 국소 림프절, 폐 등의 간외전이가 있는 경우, 또는 다른 치료법들에 반응하지 않고 암이 진행되는 경우

	소라페닙 치료를 시행한다 (A1). 2. Child-Pugh 등급 A의 간기능과 양호한 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 간혈관침범이 있는 경우 소라페닙 치료를 시행할 수 있다 (A2). 3. Child-Pugh 등급 상위 B의 간기능과 양호한 전신상태를 가진 1항 및 2항 중앙 조건의 간세포암종 환자에서 소라페닙 치료를 시행할 수 있다 (B1). 4. 소라페닙 치료에 실패한 진행성 간세포암종 환자에서 양호한 간기능과 좋은 전신상태를 갖고 있는 경우 세포독성 화학요법을 시행할 수 있다 (C1). 5. 근치적 간절제술 후 보조요법으로서 경동맥화학색전술이나 소라페닙, 세포독성 화학요법 등은 권장되지 않는다 (B1).
선제적 항바이러스제 치료	1. 세포독성 화학요법 혹은 면역억제요법 시행 전에 B형간염 표면항원에 대한 검사를 시행하여야 한다 (A1). 2. B형간염바이러스 보유자에서 간세포암종 치료에 세포독성 화학요법을 하는 경우 B형간염바이러스의 재활성화를 예방하기 위해 선제적 항바이러스제 치료를 시행한다 (A1). 한편, 경동맥화학색전술 (B1), 간동맥주입 화학요법 (C1), 간절제술 (C1), 체외 방사선치료(C1)를 하는 경우 재활성화 예방을 위해 선제적 항바이러스제 치료를 할 수 있다. 3. B형간염바이러스의 재활성화 환자에서 항바이러스제 선택은 대한간학회의 만성B형간염 진료 가이드라인을 따른다 (A1).
암성 통증의 약물치료	1. 간세포암종에서 약물을 이용한 통증 조절은 기저 간질환을 고려한 신중한 접근이 요구되며 진통제 사용시 기저 간기능에 따라 약물을 선택하고 용량과 투여 간격 조절을 고려한다 (C1). 2. 만성 간질환이 동반된 간세포암종 환자에서는 아세트아미노펜의 감량 투여를 고려하며 (C1), 비스테로이드성 항염제(NSAID)의 사용은 매우 신중해야 한다 (B1). 3. 만성 간질환이 동반된 간세포암종 환자에서는 약물 대사와 간기능을 고려하여 마약성 진통제의 선택 및 용량과 투여 간격 조절을 고려한다 (C1).
치료 후 반응평가 및 추적	1. 치료의 중앙반응 평가를 위하여 치료 후 중앙 크기 변화에 따른 RECIST 기준과 중앙 생존 부위만을 고려한 mRECIST 기준을 병용한다 (B1). 2. 치료 후 완전 반응에 이른 경우 첫 2년 내에는 2-6개월 간격으로 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI 및 혈청 종양표지자 검사 등을 통하여 재발 여부를 확인하고, 그 이후에도 개별 환자에 따라 추적 검사 간격을 조정하여 감시를 지속한다 (B1).

역학

2013년에 발표된 중앙암등록본부 암등록통계에 의하면 2011년 우리나라에서는 연 218,017건의 암이 발생되었는데, 그 중 원발 간암(primary liver cancer, 이하 간암)은 남녀를 합쳐서 16,463건이 발생하여 전체 암 발생의 7.6%로 5위를 차지하였다.⁷ 성별에 따른 발생건수는 남자가 12,189건으로 남성 암 중에서 4위를 차지하였고, 여자는 4,274건으로 여성 암 중에서 6위를 차지하였으며 남녀 성비는 2.85:1로 남자에게서 더 많이 발생하였다.⁷ 남녀를 합친 연령대별 발생 분포를 보면 50대가 28.6%로 가장 많았고, 60대가 26.0%, 70대가 22.3%의 순이었다.⁷ 해당 관찰 기간 중 대상 인구 집단에서 새롭게 발생한 환자 수인 조발생률은 인구 10만명당 32.9건 (남자 48.6, 여자 17.1) 이었다. 2010년 암등록통계 연례보고에 따르면 전체 간암 종진단코드 분류 기준으로 간세포암종(hepatocellular carcinoma)은 약 76.0%를 차지하고 있다. 2000년 주민등록 연앙인구(mid-year population)로 보정한 연령표준화발생률 기준으로, 간암 발생건수가 1999년에는 인구 10만명당 28.9명(남자 48.5명, 여자 12.6명)이었으나, 2011년에는 22.8명(남자 36.7명, 여자 10.5명)으로 연간변화율이 -1.8%로 지속적으로 감소하고 있어 간암 발생이 다소 감소하고 있음을 알 수 있다. 그러나 간암 발생자 수를 보면 1999년 전체 13,286건 (남자 10,027건, 여자 3,259건)이 발생하여 남녀 성비는 최근 자료에서도 차이를 보이지 않으나 전체 발생자 수는 최근 자료에서는 오히려 증가 추세를 보인다(Fig. 1).^{7,8} 연령표준화발생률은 감소하나 실제 발생자 수는 증가하고 있는 것은 고령사회로 접어든 우리나라의 인구구조가 주된 원인으로 추정된다.⁹

간세포암종 발생의 지역별 분포를 보면, 1999년에는 전남, 경북, 경남에서 연령표준화발생률이 각각 인구 10만명당 28.9, 26.8, 26.4명 순서로 높았고, 대전의 발생률이 14.8명으로 가장 낮았다. 경기, 서울의 연령표준화발생률은 각각 18.2, 18.7명이었다. 2010년 지역별 발생률은 인구 10만명 당 전남 23.8명, 제주 20.8명, 부산 20.7명, 경남 20.4명, 경북 20.1명, 강원 19명 순으로 발생수가 많았으며 발생수가 적은 지역은 전북 14.9명, 충남 15.1명, 충북 15.6명, 서울, 대구, 대전이 각각 15.9명이었다.^{8,9}

2011년 전국의 간암 유병자 수는 47,698명(연령표준화유병률 67.1/100,000)으로 갑상선암, 위암, 대장암, 유방암, 폐암에 이어 6위였다. 성별 유병률을 살펴보면, 남자에서는 4위(유병자 수 35,689명, 연령표준화유병률 107.2/100,000), 여자에서는 9위(유병자 수 12,009명, 연령표준화유병률 31.3/100,000)로 유병률의 남녀 비율은 약 2.97:1을 보였다. 또한, 5년 유병자 수 (이전 5년 동안 간암을 진단받은 환자 중 기준연도 다음해 1월 1일을 기준으로 생존환자 수)를 기준으로 보면, 2007년 간암의 연령표준화유병률은 43.0명이었으며, 2008년 45.1명, 2009년 46.1명, 2010년 46.6명, 2011년 47.9명으로 점차 증가하였다.^{7,8} 간암 발생률이 감소함에도 간암 유병률이 이처럼 증가하는 이유는 간암 환자의 생존율이 증가하기 때문인 것으로 생각된다.⁹

간암은 우리나라 50대 전후 남자의 주요한 사망원인인데 통계청 자료에 의하면 2012년도에 연간 인구 10만 명당 22.5명(남자 33.7명, 여자 11.3명)이 간암으로 사망하고 있다. 연령별 사망원인을 보면 40대

이후에는 악성 신생물로 인한 사망률이 가장 높은데, 악성신생물 중 40대와 50대에서는 간암이 사망원인 1위를 차지하고 있다.¹⁰ 최근 보고된 우리나라 10대 암의 5년 암 상대생존율(5-year cancer relative survival rates)에 따르면 간암의 암생존율은 발생연도 '93-'95, '96-'00, '01-'05, '06-'10와 '07-'11에 각각 10.7%, 13.2%, 20.2%, 27.3%, 28.6%로 꾸준히 개선되고 있으나(Fig. 2), '07-'11년 사이 발생한 우리나라 전체 암환자의 5년 상대생존율 66.3%에 비하면 아직도 매우 불량한 예후를 보이고 있다.^{7,8} 간세포암종의 예후는 간기능 저하와 밀접한 연관이 있으며, 약 20년전 유럽에서 근치적 치료(간절제술, 간이식, 에탄올주입술) 연구 대상에서 제외된 소수의 간세포암종 환자들을 대상으로 다른 암치료 없이 증세 완화치료만 했을 때 자연적 3년 생존율이 28%라고 보고된 바 있으나,¹¹ 선택 오류가 상당히 포함된 결과로 추정된다. 우리나라의 경우 2003~2005년 간세포암 무작위등록사업 보고에 따르면 (n=4,521), 진단 당시 mUICC (Modified Union for International Cancer Control) 병기 I, II, III, IVa, IVb의 분포가 각각 10.7%, 33.4%, 27.7%, 10.3%, 7.9%이었고, 각 병기에 따른 3년 및 5년 생존율이 62.3%/52.0%, 48.1%/36.0%, 22.3%/15.5%, 8.0%/6.5%, 8.0%/6.1%를 보였다.¹² 최근에 발표된 단일기관 코호트 연구결과에서는 2004년부터 2009년까지 간세포암종으로 처음 진단되어 치료받은 1972명의 환자를 추적 조사하였을 때 mUICC 병기 I, II, III, IVa, IVb의 분포가 각각 8.9%, 29.6%, 24.8%, 23.1%, 13.6% 였다.¹³ 그리고 각병기에 따른 5년 생존율은 병기 I, II, III, IVa, IVb에서 각각 71.1%, 59.8%, 25.0%, 4.6%, 2.1%로 나타나 과거의 2000년-2003년 코호트에 비하여 전체 생존율이 증가됨을 보여주었는데, 특히 B형간염이 있는 진행된 간세포암종에서 생존율 증가가 관찰되어 B형간염에 대한 항바이러스치료의 중요성을 시사한다.¹³ 간세포암종은 발생 위험인자가 비교적 잘 알려져 있다.^{14,15} 만성B형간염, 만성C형간염, 간경변증, 알코올 간질환, 비만 또는 당뇨와 관련된 지방간질환,^{15,16} 그 외 아프리카 등 습하고 더운 지역에서는 곰팡이 독소인 아플라톡신 등이 간세포암종을 일으킬 수 있다.¹⁷ 우리나라에서는 간세포암종 환자 기저질환이 B형간염인 경우가 72.3%, C형간염이 11.6%, 알코올 간질환이 10.4%, 비B비C 간염이 0.7%로 보고된 바 있고,¹² 또 다른 연구에서는 간세포암종 환자들의 74.6%가 B형간염바이러스 양성, 9.3%가 C형간염바이러스 양성, 7.4%가 장기간 과음 병력자, 8.7%가 기타의 원인(대사성 간질환 추정)이라고 보고된 바 있다.¹³ 해마다 1-4%의 간경변증 환자에서 간세포암종이 발생하여¹⁸ 결국 간경변증 환자의 1/3 정도에서 간세포암종이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 우리나라는 전국민 B형간염백신 접종과 수직감염예방사업 등으로 B형간염바이러스 보유자가 현저히 줄었고, 만성B형간염 및 만성C형간염에 대한 항바이러스치료의 확대 결과로 점차 바이러스성 간세포암종은 발생이 감소할 것으로 기대되나 선진국형인 대사성 질환과 관련된 간세포암종 발생은 증가할 것으로 추정된다.

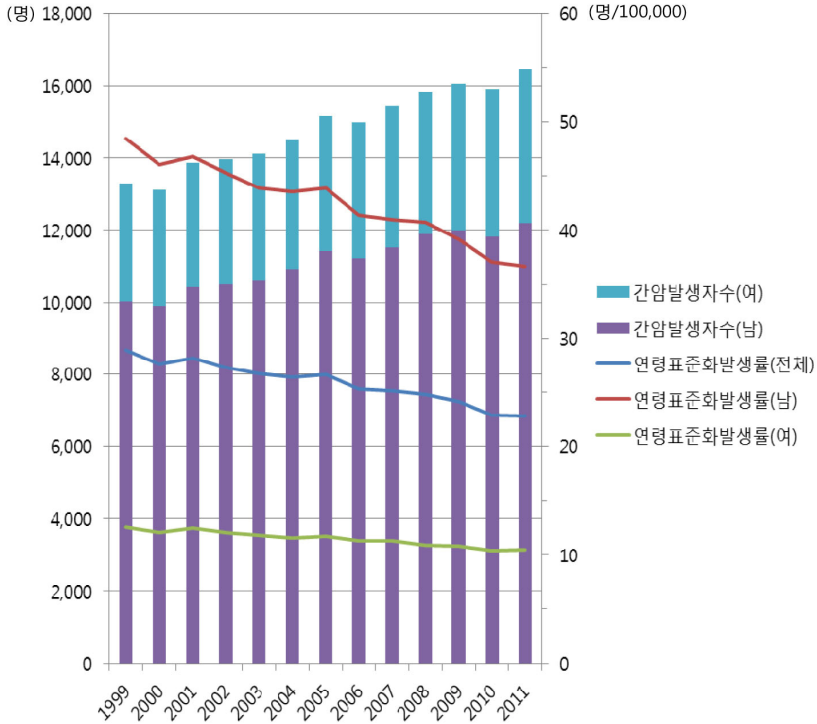


Fig. 1. 연도별 간세포암종 발생건수 및 발생률⁸

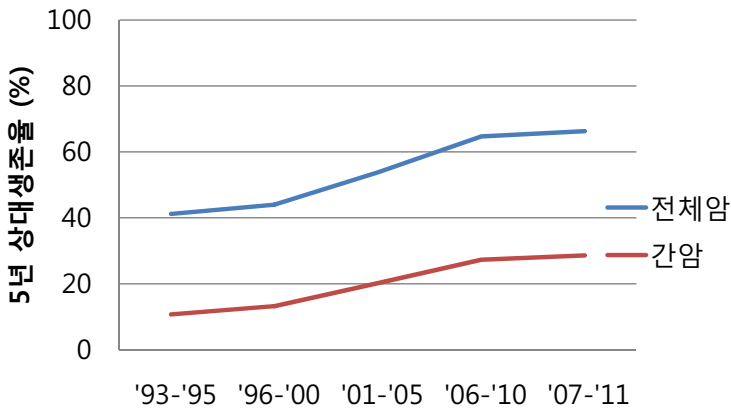


Fig. 2. 전체암과 간암의 5년 상대생존율 추이⁸

예방

간세포암종이 발생하는 것을 막기 위한 1차 예방은 간세포암종의 원인이 될 수 있는 간염바이러스에 대한 백신접종을 통하여 간염바이러스에 감염되지 않도록 하거나 건전한 생활 습관을 통하여 만성 간질환이 발생하는 것을 막는 것이며, 2차 예방은 만성 바이러스성 간염환자에서 바이러스 증식을 억제함으로써 반복되는 간의 염증 및 섬유화를 호전시켜 간세포암종이 발생하는 것을 막는 것을 말한다. 이미 간세포암종이 발생한 환자에서는 간세포암종에 대한 근치치료를 통하여 암을 완전히 제거한 후, 남아있는 간에 새로운 간세포암종이 발생하는 것을 예방하기 위한 조치를 3차 예방이라 할 수 있다.

전술한 바와 같이 간세포암종 발생의 일차 예방으로는 B형간염바이러스(이하 HBV) 감염을 예방하기 위한 보편적 예방접종을 들 수 있으며²⁰ 세계보건기구에서는 모든 신생아와 고위험군을 대상으로 B형간염에 대한 예방접종을 권유하고 있다.²¹ 전세계적으로 주산기 감염이 만성B형간염의 주원인이므로 출생 즉시 가능한 조기에 예방접종을 시행하도록 권고한다. 연령-특이 집단 중 젊은 청년층이나 HBV 감염의 고위험군(보건료 종사자, HBV 유행률이 높은 지역으로 여행하는 여행객, 주사약물 남용자, 성생활 대상자가 여러 명인 경우, B형간염 항체 형성이 되지 않은 성인 등)을 대상으로 HBV 예방접종을 권유한다. 그러나 아직까지 C형간염바이러스(이하 HCV) 감염을 예방할 수 있는 예방접종법은 없다.

만성 바이러스간염 환자의 경우 만성B형간염 환자에서는 지속적으로 HBV 증식을 억제하고, 만성C형간염 환자에서는 지속바이러스반응(sustained virological response, SVR)을 유도하는 것이 필요한데, 이것이 결과적으로 간염에서 간경변증으로 진행하는 것을 예방하고 최종적으로는 간세포암종의 발생을 예방할 수 있을 것이기 때문이다. 만성B형간염 혹은 만성C형간염에 대한 항바이러스치료는 대한간학회 진료 가이드라인을 따른다.²² 만성B형간염의 치료약제로는 여러 경구용 항바이러스제 또는 인터페론 주사 등을 선택할 수 있으며, 인터페론 치료가 만성B형간염 환자의 생존을 향상시키고,²³ 라미부딘 치료가 간세포암종 발생을 2차적으로 감소시킬 수 있다 (32개월 추적; 라미부딘 vs. 대조군, 3.9% vs. 7.4%; $p=0.047$).²⁴ 최근 메타분석에서는 이견도 있으나,²⁵ 강력한 경구용 항바이러스제인 엔테카비어 투약이 간세포암종 발생을 의미 있게 감소시키미 보고되었다(5년 추적; 엔테카비어 vs. 대조군, 3.7% vs. 13.7%; $p<0.001$).²⁶

만성C형간염에서 인터페론과 같은 항바이러스치료가 대조군에 비하여 간세포암종 발생을 감소시켰다는 보고(치료군 vs. 대조군, 4% vs. 38%; $p=0.002$)와²⁷ 차이가 없다는 보고도 있으나²⁸ 항바이러스치료와 간세포암종 발생과의 관련성에 관한 20개의 연구, 총 4700명의 환자를 분석한 메타연구에 따르면 인터페론 치료군에서 간세포암종 발생이 의미있게 감소(relative risk [RR] 0.43; 95% CI, 0.33-0.56)하였으며, 비반응군에 비해 SVR군에서 간세포암종 발생이 의미 있게 감소(RR 0.35; 95% CI, 0.26-0.46)하였다.²⁹ 일단 간경변증이 발생한 환자에서 항바이러스제 치료가 간세포암종 발생을 감소시킬 수 있는지 결론을 내리기는 어려우나, 최근 HALT-C,^{30,31} EPIC 연구³² 등의 결과에서는 간경변증 환자에서 저용량의 인터페론 치료가 간세포암종 발생을 의미있게 감소시키지 못하였는데, 이들 연구의 대상환자는 기존 인터페론에 무반응군임을 감안하여

결과를 해석해야 한다. 최근 HCV에 대한 새로운 약제들이 개발되고 있으므로 단독 혹은 병합, 혹은 인터페론과의 병합이 간세포암종 발생을 예방할 수 있는지에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

HBV와 HCV 관련 간세포암종 환자에서 근치적 치료 후 항바이러스제 치료가 간세포암종 발생을 감소시킬 수 있는지는 결론내기 어려우나, HBV 관련 간세포암종 절제 후 경구용 항바이러스치료가 간세포암종 재발을 의미있게 감소시킬 수 있다는 보고(hazard ratio [HR] 0.48; 95% CI, 0.32-0.70)가 있으나,³³ 간세포암종 절제 후 인터페론 치료군과 대조군과의 무재발 생존을 비교한 연구에서는 양군간의 차이가 없다고 보고되었다.³⁴ 근치적 치료 후(절제술, 고주파열치료술, 에탄올 주입법 등) 항바이러스제 치료군과 비치료군간의 간세포암종 재발을 메타분석한 연구를 살펴보면 간세포암종의 재발(55% vs. 58%; OR 0.59, 95% CI, 0.35-0.97; $p=0.04$), 간관련 사망(0% vs. 8%; OR 0.13; 95% CI, 0.02-0.69, $p=0.02$), 전체 사망률(38% vs. 42%; OR 0.27; 95% CI, 0.14-0.50; $p<0.001$) 등이 의미있는 차이를 보였다.³⁵ 또한 항바이러스제 치료군에서 비치료 대조군에 비해 수술 후 각각 1, 3, 5년의 재발이 각각 OR 0.59, 0.43, 0.21로 감소하였다.³⁶

HCV 관련 간세포암종에서 에탄올주입술 후 인터페론 치료가 간세포암종 재발을 감소 시키며 (2차, 3차 재발의 감소), 생존을 향상시킬 수 있다는 보고(5년; 치료군 vs. 대조군, 68% vs. 48%)가 있으며³⁷ 차이가 없다는 보고도 있으나³⁸ 근치적 치료 후 항바이러스제 치료와 비치료군간 간세포암종 발생을 메타분석한 결과에 따르면 항바이러스치료군에서 간세포암종 발생이 의미있게 감소하였다 (각각 1, 2, 3, 5년; OR 0.52, 0.23, 0.41, 0.37).³⁶

역학에서 언급되었듯이 간세포암종 발생의 위험인자로 만성B형 및 C형바이러스간질환, 알코올 간질환 및 간경변증을 유발할 수 있는 여러 간질환 이외에 최근에는 비만 및 당뇨와 관련된 지방간질환이 간세포암종 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{39,40} 따라서 간세포암종 발생을 막기위해 개인간의 HBV/HCV의 전염을 예방하고, 비만 및 알코올 남용 등이 발생하지 않도록 건전한 생활습관을 유지하며, 당뇨와 같은 대사질환을 적절히 조절하려는 노력이 필요하다. 간세포암종 발생 위험을 줄일 수 있는 의학적 근거가 있는 음식이나 음료로는 커피가 유일한데, 최근 대규모 메타분석에서 커피 음용은 소비량 및 기저 간상태와 관계없이 간세포암종 발생 위험을 의미있게 줄였다.⁴¹

[권고사항]

- 1. 간세포암종 발생을 예방하기 위하여 모든 신생아(A1)와 고위험군(HBsAg 및 anti-HBs 음성)을 대상으로 B형간염 예방접종을 시행한다 (B1).**
- 2. 간세포암종 발생을 예방하기 위해 개인간 B형/C형간염바이러스 전염을 예방하고 (A1), 알코올 남용을 피하며, 비만, 당뇨와 같은 대사질환을 적절히 조절한다 (C1).**

3. 만성 바이러스간염 환자에서의 간세포암종 발생을 예방하기 위한 항바이러스제 치료는 대
한간학회의 만성B형간염 및 만성C형간염 진료 가이드라인을 따른다 (A1).
4. 만성 바이러스간염과 연관된 간세포암종의 근치적 치료 후 항바이러스제 치료는 간세포암
종 발생을 감소시킬 수 있으므로 적절한 대상환자를 선택하여 치료할 것을 추천한다 (B1).

진단

간세포암종은 침습적 방법인 간생검을 통하여 병리학적으로 진단하거나 비침습적 방법인 영상검사 및 종양표지자검사를 통해 임상적으로 진단한다. 그러나 임상적으로 간세포암종을 진단하는 기준에 대해서는 아직 전세계적으로 일치된 기준이 확립되어 있지 않은 것이 현실이다. 대부분의 간세포암종은 뚜렷한 원인인자를 가지고 있으며 이러한 고위험군의 경우 간세포암종을 조기에 발견하기 위한 감시(surveillance) 검사가 요구된다. 우리나라에서 간세포암종의 원인은 B형간염바이러스(HBV), C형간염바이러스(HCV), 알코올, 대사성 질환 등에 의한 만성간염 및 간경변증이 전체 환자의 대부분을 차지하고 있으므로 이들 고위험군(B형간염바이러스 양성, C형간염바이러스 양성, 간경변증)에 대한 간세포암종 감시검사(복부초음파검사 및 혈청 알파태아단백검사(alpha-fetoprotein, 이하 AFP)를 정기적으로 시행해야 한다.^{42,43} 이는 종양의 배가시간과 비용-효과 대비를 고려한 것이며, 감시검사를 통해 조기 진단된 간세포암종 환자들의 생존이 감시검사를 받지 않은 환자들에 비해 우수하다는 자료를 토대로 결정되었다.⁴⁴ 이들 선별(screening) 또는 감시(surveillance) 검사에서 간세포암종이 의심되는 경우 일차적으로 역동적 조영증강 전산화단층촬영(dynamic contrast-enhanced CT), 역동적 조영증강 자기공명영상검사(MRI), 또는 간세포특이조영제(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid; Gd-EOB-DTPA)를 이용한 MRI를 시행한다.

간세포암종과 관련된 종양표지자검사들 중 가장 오래전부터 널리 사용되는 것은 혈청 AFP 측정이다. 그러나 작은 간세포암종 중 약 35%에서 AFP 수치는 정상이고, AFP 수치 상승은 간세포암종 이외에 간염의 악화 또는 간세포의 활발한 재생시기 등 비특이적인 경우에도 나타나므로 혈청 AFP 검사만으로 간세포암종을 진단하기는 어렵다. 이에 따라 새로운 종양표지자인 glycosylated AFP/total AFP 비율(AFP-L3), des-gamma-carboxy prothrombin (DCP 또는 protein induced by vitamin K absence-II, PIVKA II) 등이 간세포암종 진단에 사용되고 있으나 현재까지 그 어떠한 종양표지자도 간세포암종 진단에 확정적인 것은 없으며, AFP보다 진단적 가치가 더 높다는 확실한 증거도 없다. 그러나 최근 일본에서는 이들 종양표지자 검사를 적절히 조합하여 사용하였을 때 단독 사용보다 진단율이 더 우수할 거라는 전제로, AFP >200 ng/mL, AFP-L3 >15%, PIVKA-II >40 mAU/mL 중 적어도 한 가지를 만족할 때 간세포암종을 의심하여 영상검사를 시행하도록 권고하였다.⁴⁵ 국내에서도 이들 종양표지자 검사의 임상적 유용성에 대한 보고가 있었지만,^{46,47} 좀 더 충분한 통

제된 연구가 필요하다. 한편, 초음파검사서 결절이 확인된 간경변증 환자에서 혈청 AFP가 지속적으로 상승하는 경우에는 간세포암종을 의심해 CT/MRI 영상검사를 고려해야 한다. 특히, 항바이러스제 치료로 바이러스가 잘 억제되고 있는 B형간염 환자에서 혈청 AFP의 지속적인 상승은 간세포암종 발생을 시사한다.^{45,48,49}

간세포암종의 임상적 진단은 영상학적 근거를 중심으로 이뤄진다. 그러므로 영상검사법의 진단 민감도와 특이도가 중요인데, 과거에는 대부분 혈관조영술이나 간절제술 표본을 기준으로 보고하였으나 최근에는 간 이식으로 적출된 전체 간의 병리검사를 기준으로 함에 따라 영상검사법의 발전에도 불구하고 정확도가 과거 보다 낮게 보고되고 있다. 간세포암종의 간이식 예들에서 역동적 조영증강 CT의 간세포암종 진단 민감도는 75.0%이었고, 역동적 조영증강 MRI의 민감도는 2 cm 이상의 병변에 대해서는 100%였으나 2 cm 미만의 소 간세포암종의 경우는 52%였다.⁵⁰⁻⁵² 간세포암종의 영상학적 진단에 대한 민감도를 종합하면 초음파 61~67%, 역동적 조영증강 CT 68~91%, 역동적 조영증강 MRI 81~100%로 보고되었다.⁵³⁻⁵⁵

고위험군 환자 대상의 감시검사서서 간결절이 발견되면 간세포암종 가능성을 염두에 두고 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI, 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI를 시행하여야 한다. 상기한 영상검사들에서 간세포암종의 특징적인 소견, 즉 간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥 또는 지연기 조영감소 소견이 있다면 직경 1 cm 이상의 결절은 간세포암종으로 진단할 수 있다. 최근 간결절의 감별진단을 위해 빈번히 시행되는 간세포특이조영제를 이용한 MRI에서는 간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥 또는 지연기 저신호강도 소견이 있는 경우 뿐만 아니라, 보조적으로 간세포시기 결손(저신호강도)이 문맥-지연기 조영감소를 대체할 수 있다고 제시되고 있으며, 이외에도 T2강조영상에서 중등도 신호강도를 보이거나 확산강조영상에서 고신호강도를 보이는 병변은 간세포암종의 가능성이 높다고 알려져 있다.^{56,57} 그러나 이러한 보조적 소견들은 아직 연구 결과들이 일관적이지 않고 근거가 부족한 실정으므로 좀 더 많은 연구가 필요하다. 비침습적 영상기법의 발전으로 진단적 의미에서 혈관조영술의 역할은 과거보다 상당히 약화되었으며, 혈관조영술로 과혈관성 종괴 여부는 알 수 있지만 문맥-지연기 조영감소 여부는 알 수 없는 제한점이 있다. 최근 크기가 작은 간결절의 간세포암종 여부 판정과 고주파열치료 등을 시행할 때 결절의 위치 파악을 위해 주로 시행되고 있는 조영증강 초음파(contrast-enhanced ultrasonography)의 경우, 간세포암종의 진단과 병기 판정에 있어 역할이 제한적이며 아직 충분한 연구 결과가 없으므로 보조적 진단 방법으로만 사용된다.⁵⁸ positron emission tomography-CT (PET-CT)는 작은 간세포암종의 진단 정확도가 낮기 때문에 진단을 위해 추천되지 않는다.⁵⁹

간세포암종의 임상적 진단은 발견된 병변 크기가 중요하다. 이는 간세포암종 발생 과정이 만성 염증의 결과로 생긴 재생결절이 이형성 결절, 조기 간세포암종, 소간세포암종, 진행성 간세포암종의 단단계로 진행되고, 이에 따라 그 크기 또한 점차 증가하게 되기 때문이다.^{60,61} 일반적으로 간세포암종의 크기가 2 cm 이상으로 성장하면 조직학적 분화도는 나빠지고, 이에 따라 종양 동맥이 발달하게 되어 특징적으로 동맥기 과혈관상을 갖게 된다. 종양의 악성도가 점차 심화되어 가면 그 종양 혈관상은 동맥이 풍부하여지고, 문맥혈류는 거의 소실되어 간세포암종에 특징적인 형태를 나타내게 된다.^{55,61} 1 cm 미만의 간세포암종 중에도 과혈관성

을 보이는 경우가 있고, 영상 기법이 발달하면서 간세포암종에 특징적인 소견을 보이는 1 cm 미만의 작은 결절이 발견되고 있으며, 아시아권 가이드라인에서는 1 cm 미만 경우에도 간세포암종의 임상적 진단을 허용하고 있다.^{45,48,62}

간세포암종을 병리학적으로 진단함에 있어, 생검을 통해 조직을 큰 위험 없이 얻을 수 있는 경우도 있지만, 대개의 간세포암종이 기저 간경변증을 동반하는 경우가 많아 간기능 저하에 따른 출혈, 복수 등으로 인한 검사의 어려움, 암종 전파(seeding)의 위험성, 종양 표적(targeting)의 어려움 등으로 인해 실제로 종양 생검이 시행될 수 없는 경우가 많다. 간경변증 환자에서 간결절에 대한 병리학적 검사는 세침흡입세포검사(fine needle aspiration cytology), 세침흡입생검(fine needle aspiration biopsy), 침핵생검(core needle biopsy) 등이 시행되고 있는데, 간세포암종 진단 민감도(sensitivity)는 67~93%로 다양하며 2 cm 이하의 소간세포암종의 경우 그 민감도는 더 떨어진다.^{63,64} 또한 검사 시 종양 표적(targeting) 자체가 어려운 경우까지 포함된다면 민감도는 더욱 떨어질 수 있다. 한편 생검을 통한 암종의 전파(seeding)는 0.6-5.1% 정도로 보고되었기에 수술로써 완치 가능성이 높은 경우 생검의 당위성에 상당한 이의가 제기 되고 있다.^{65,66} 또한, 생검 자체의 위음성률이 33% 정도로 보고되고 있어,⁶⁴ 실제 임상에서는 대다수의 간세포암종 환자들이 임상적 진단기준에 따라 비침습적으로 진단된다.

결론적으로 간결절이 발견된 경우 병리학적으로 간세포암종을 진단하거나 고위험군(B형간염바이러스 양성, C형간염바이러스 양성, 간경변증) 환자에서는 다음과 같은 기준에 부합된다면 임상적으로 간세포암종을 진단할 수 있다. (Table 3) 간세포암종의 고위험군에서 크기 1 cm 이상의 간결절이 발견된 경우 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI, 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI 중 하나 혹은 둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견이 있으면 간세포암종으로 진단할 수 있다. 상기한 영상검사들에서 간세포암종에 합당한 소견이란 간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥 또는 지연기 조영감소를 보이는 경우를 말한다.^{45,62,67} 그러나 1-2 cm 크기 결절의 경우, 최상의 영상장비를 갖춘 전문 기관에서는 하나의 최적 영상 (별첨 5, 6)만으로도 진단이 가능할 수 있지만, 최적의 영상이 아닌 경우에는 적어도 상기한 영상검사들 중 둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견 여부를 확인할 것을 권고한다.⁵⁸ 간세포암종의 고위험군에서 크기 1 cm 미만의 간결절이 발견된 경우에는 간세포암종의 임상적 진단에 좀 더 엄격한 기준이 요구되는데,⁵⁷ 간염 활동성이 억제되고 있는 환자에서 혈청 AFP가 정상 범위보다 상승되고 추적 검사에서 지속적으로 상승하며, 상기한 영상검사들 중 둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이는 경우, 간세포암종으로 진단할 수 있다. 만약 위 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 전형적인 소견을 보이지 않는 경우에는 진단을 위해 간결절 생검을 고려한다. 고위험군에서 영상검사 또는 생검으로 확진할 수 없는 결절은 종양표지자와 영상검사 등을 반복하여 크기 변화와 종양표지자 증가 여부 등을 감시해야 한다.

간세포암종 환자에서 컴퓨터단층촬영에 따른 방사선 피폭량과 위험도

방사선 피폭에 따른 암발생 위험은 2차 세계대전 종전 직후 일본 원폭피해자 연구를 통해 10-50 mSv 정도의 일회성 노출이나,⁶⁸ 방사선관련증상자 연구에서 장기적인 50-100 mSv 방사선 노출 때 암 발생 위험이 증가할 것으로 추정 되었다.⁶⁹⁻⁷¹ International Commission on Radiological Protection (ICRP) 보고에 따르면 방사선 피폭에 따른 암 발생은 linear-nonthreshold dose-response에 따르는 것으로 볼 수 있다.^{72,73} 그러나 지금까지 환자에 대한 진단용 방사선 피폭과 관련된 직접적인 위험에 대한 연구는 알려진 바가 없다. 4상 역동적 조영증강 간 CT에 따른 방사선 피폭량은 20-30 mSv 내외인데, 50세 남성에서 간 CT 검사에 따른 25 mSv 의료방사선이 피폭되었을 때 전리방사선의 생물학적 영향에 관한 위원회(BEIR) VII-Phase2 보고를 근거로 그 위험을 산출하면 고형암과 백혈병의 평생 발생률(attributable incidence)과 그에 따른 사망률(mortality risk)은 각각 0.148%, 0.09%로 추정된다.^{74,75} 그러나 ICRP 2007 권고에 따르면 "환자에 대한 의료용 피폭량을 제한할 경우 진단이나 치료 효용성이 저감되어 환자에게 이로운보다 해로운을 더할 수 있으므로 피폭량 한도는 권고하지 않는다. 그러므로 방사선을 사용하는 검사와 치료 절차의 정당화와 방호 최적화를 강조한다"고 명시하였다.⁷⁶ 이러한 이유와 근거에서 간세포암종 환자의 진단과 추적 검사에서 필요한 CT 검사의 피폭량 제한은 타당하지 않다.

[권고사항]

1. 간세포암종은 병리학적으로 진단하거나, 간세포암종의 고위험군(B형간염바이러스 양성, C형 간염바이러스 양성, 간경변증)에서는 임상적으로 진단할 수 있다 (A1).
2. 간세포암종의 고위험군에서 정기적 감시검사 중에 간세포암종이 의심되는 소견이 있으면, 진단을 위해 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI, 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI 를 시행한다 (B1).
3. 고위험군에서 초음파검사 등으로 확인된 1 cm 이상의 간결절은 상기한 영상검사들 중 하나 혹은 둘 이상에서(1-2 cm 결절의 경우 최상의 영상장비로 촬영한 최적의 전문 영상검사가 아닌 경우 둘 이상) 간세포암종에 합당한 소견이 있으면 간세포암종으로 진단할 수 있다. 간세포암종에 합당한 소견이란 간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥 또는 지연기 조영감소를 보이는 경우를 말한다 (B1).
4. 고위험군 환자에서 초음파검사 등으로 확인된 1 cm 미만의 간결절은 간염 활동성이 억제되고 있는 경우 혈청 AFP가 정상 범위 이상 지속적으로 상승하며, 상기한 영상검사들 중

둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이는 경우, 간세포암종으로 진단할 수 있다 (C1).

5. 만약 위 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 전형적인 소견을 보이지 않는 경우에는 생검을 통한 병리학적 진단을 고려한다. 고위험군에서 영상검사나 생검으로 확진할 수 없는 간결절은 종양표지자와 영상검사 등을 반복하여 크기 변화와 종양표지자 증가 여부 등을 감시한다 (B1).
6. 간세포암종 환자에서 진단 및 치료 결정을 위한 영상검사 방사선 피폭량의 제한은 의학적으로 무의미하며, 진단 및 추적을 위한 CT 검사는 필요하다 (C1).

Table 3. Diagnosis of hepatocellular carcinoma

1. 임상적 진단: 간세포암종의 고위험군(HBV 양성, HCV 양성, 간경변증)에서 확인된

1) 크기 1 cm 이상의 결절은

아래의 영상검사들¹ 중 하나 혹은 둘 이상²에서 간세포암종에 합당한 소견³이 있으면

2) 크기 1 cm 미만의 결절은

간염 활동성이 억제된 환자에서 혈청 AFP가 정상 범위 이상 지속적으로 상승하며, 아래 영상검사들¹ 중 둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견³을 보이는 경우

간세포암종으로 진단할 수 있다.

2. 병리학적 진단

위 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 전형적인 임상적 진단 소견을 보이지 않는 경우 생검을 시행

¹역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI, 간세포특이조영제를 이용한 MRI

²1-2 cm 크기 결절의 경우, 최상의 영상장비를 갖춘 전문 기관에서는 하나의 최적(별첨 5, 6) 영상만으로도 진단이 가능할 수 있지만, 최적의 영상이 아닌 경우에는 적어도 상기한 영상검사들 중 둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견 여부를 확인해야 함.

³간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥기 또는 지연기 조영감소.

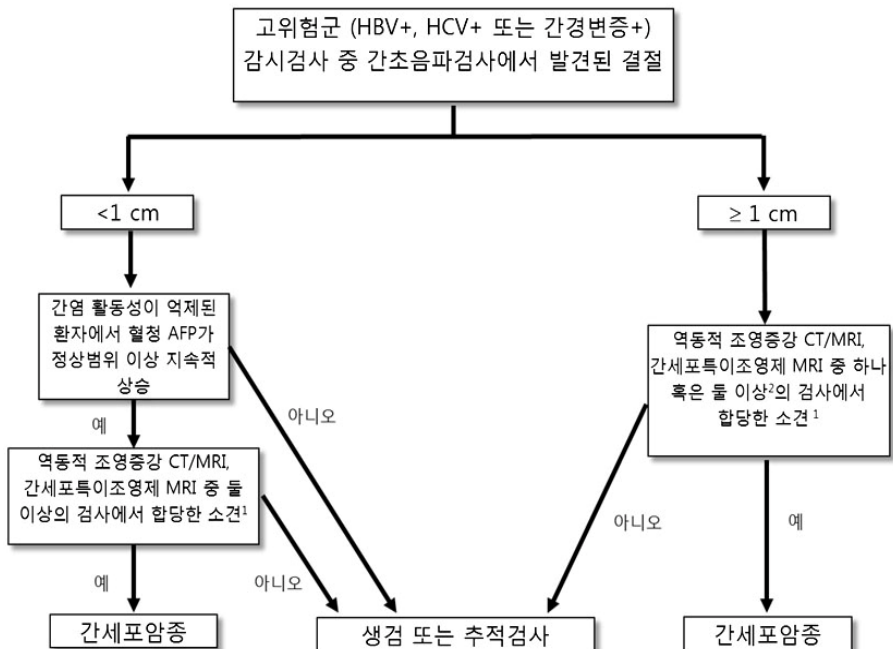


Fig. 3. Diagnostic algorithm.

¹간세포암종에 합당한 영상: 간실질과 비교하여 동맥기의 조영증강과 문맥 또는 지연기 조영감소.

²1-2 cm 크기 결절의 경우, 최상의 영상장비를 갖춘 전문 기관에서는 하나의 최적(별첨 5, 6) 영상만으로도 진단이 가능할 수 있지만, 최적 영상이 아닌 경우에는 적어도 상기한 영상 검사 중 둘 이상에서 간세포암종에 합당한 소견 여부를 판정해야 함.

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

병기

간세포암종 환자에서 병기는 임상경과를 예측하고 치료 방법을 결정하는데 이용된다. 또한 병기는 정보의 교환과 연구 디자인에도 유용하게 이용된다. 간세포암종은 대부분 간경변증 혹은 만성 간질환에서 발생하기 때문에 종양 병기뿐만 아니라 간기능도 중요한 예후지표다.^{77,78} 따라서, 이상적인 병기 체계는 종양 병기와 간기능 정보들을 모두 포함하여야 한다. 그러나, 이런 요인으로 인해 간세포암종 병기 체계는 복잡해질 수밖에 없고, 따라서, 약 10여 가지의 병기 체계들이 제안되어 있으나 어느 것이 가장 우수한지에 대해서는 전세계적으로 학자들의 의견이 일치되어 있지 않다.⁷⁹

American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ International Union Against Cancer (UICC) 병기 체계는 일반적으로 암의 병기 체계로서 세계적으로 가장 널리 이용되고 있으며(http://www.uicc.org/uicc_old/resources/tnm), 여러 장기 고형암에서 일반화된 Tumor-Node-Metastasis (TNM) 체계를 기본으로 이용한다. TNM 병기 체계는 수년단위로 개정되어 왔고 제7판이 2010년에 제안되었다. 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 가이드라인에서는 2003년부터 일본 간암연구회에서 제안하였던 제5판 UICC 병기를 수정한 modified UICC (mUICC) 병기⁸⁰를 사용해 왔기 때문에 국내 등록자료 이용의 일관성을 용이하게 한다.⁶² (Table 4) 종양 크기 기준을 5 cm로 정한 AJCC/UICC 병기에 비해 mUICC 병기는 종양 크기 기준을 2 cm으로 낮춤으로써 조기 진단된 소간세포암종의 예후를 평가하는데 더 유리한 면이 있다.⁸¹ 그러나 mUICC 병기 체계는 국제적인 유효성 검증(validation)이 부족하며, AJCC/UICC TNM 병기 체계와 상이하기 때문에 폭넓은 국제적인 정보 교류가 어렵다는 등의 제한점이 있다. 암 병기를 결정하기 위해서는 간세포암종 진단을 위한 역동적 조영강화 CT/MRI 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI 검사 이외에 선택적으로 흉부 CT, 뼈 스캔, PET-CT 등을 시행할 수 있다. 그러나 병기에 따른 간외전이 빈도와 검사의 정확성 등을 고려할 때 초기 병기에서의 선택적 검사들은 제한적일 수 있다.⁸² 간외전이 여부 검사는 환자의 병기와 증세 등을 고려하여 선택적으로 시행되어야 하며, 치료 방침 결정에 중요한 문맥암항진증 동반 유무를 확인하기 위해 위내시경검사가 필요하다.

AJCC/UICC 또는 mUICC 병기와 달리 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기 체계는 암 병기와 간기능 정도, 그리고 전신수행능(performance status)의 세가지 요소를 포함하고 있다. 이 병기 체계는 치료 방법과 연계되어 있고, 미국간학회 및 유럽간학회에서 채택되어 사용되고 있기 때문에 국제적인 정보교환이 용이하며 많은 연구들에서 검증되었다는 장점이 있다.^{58,83} 그러나, 전신수행능 평가라는 상대적으로 주관적 요인이 포함되어 있고 Child-Pugh A-B등급을 한 병기로 분류함에 따라 다양한 간기능 상태가 포함될 수 있고, 병기에 따라 제안되는 치료 방법이 매우 단순화되어 있어서 그대로 따르지 못하는 경우에는 병기의 의미가 상실된다는 제한점이 있다.

[권고사항]

1. 본 가이드라인은 **modified UICC 병기 체계**를 기본으로 하며, **BCLC 병기 체계**를 보완적으로 사용한다 (B1).

Table 4. Modified UICC stage*

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV A	T4	N0	M0
	T1, T2, T3, T4	N1	M0
IV B	T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

*Adopted from Liver Cancer Study Group of Japan^{80,81}

Criteria	T1	T2	T3	T4
(1) Number of tumors: solitary	All three criteria are fulfilled	Two of the three criteria are fulfilled	One of the three criteria is fulfilled	None of the three criteria are fulfilled
(2) Diameter of the largest tumor: no more than 2 cm				
(3) No vascular or bile duct invasion: Vp0, Vv0, B0				
				

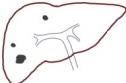
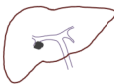
치료 개관

간세포암종 치료의 최종목표는 환자 생존율을 향상시키는 데에 있으며, 이를 위해 소화기내과, 종양내과, 외과, 영상의학과, 인터벤션영상의학과, 방사선종양학과, 병리과 및 기타 다른 여러 전문과들로 구성된 다학제적 치료 계획수립이 필요하다. 치료 방법의 선택은 근거중심이어야 하며 최고이자 최선의 근거는 생존율을 구하기 위한 무작위 전향적 대조연구(randomized controlled trial; 이하 RCT) 혹은 전향적 대조연구, 전향적 대규모 코호트 연구 등을 대상으로 한 메타분석이다. 그러나 불행히도 간세포암종 치료에 관한 RCT 결과는 드문 실정이므로, 치료연구 결과에 대한 해석과 적용에 많은 이해와 주의가 필요하다. 실제 임상에서 균형잡힌 다학제적 치료 계획수립이 어려운 이유는 환자 치료를 직접적으로 수행하는 각 과에서 주장하는 치료 적응증과 결과에 객관성이 부족한 경우가 있기 때문이며, 이에 따라 본 가이드라인 개정위원회와 같은 전문가 그룹의 집단토의를 통한 좀 더 객관적 평가가 필요하다.

본 가이드라인에서 제시되는 최상의 치료법은 근거중심의학의 결과이며 이를 위해서는 대상 환자에게 모든 가능한 치료 방법이 동원될 수 있는 실질적 시설과 훈련된 인력이 갖춰진 상태를 전제해야 하며 경제적인 여건도 뒷받침되어야 한다. 그러나 우리나라 모든 의료기관이 모든 가능한 최상의 치료 시설과 인원을 갖추고 있지 않기에 본 가이드라인에서는 mUICC 병기에 따른 최선의 치료법과 차선의 치료법을 처음으로 제시하였다(Fig. 4). 그러나 간세포암종 치료법 선택 기준은 병기 뿐만이 아니라 간기능 상태, 간경변증 합병증 유무, 수행능력 등에 따라 달라질 수 있기에, 모든 경우의 수술 일일이 열거하여 요약할 수는 없었다. 간세포암종 상태의 여러가지 경우에 대한 치료법 선택은 의학적 증거와 전문가 의견을 고려하여 권고사항으로 마련하였으며 각각의 치료법 편에서 자세히 기술하였다.

본 개관에서는 mUICC 병기별로 간기능이 우수하고 (Child-Pugh A 등급), 문맥압항진증 합병증이 없고 수행능력이 좋은 (Eastern Cooperative Oncology Group performance 0-1) 간세포암종 환자들을 대상으로 치료법을 간략히 도식화하여 치료 전반에 대한 이해를 돕고자 하였다. 또한 본 가이드라인은 원칙적으로 처음 진단된 간세포암종의 첫 치료를 다루고 있으며, 첫 치료 후 남은 암, 진행된 암, 재발된 암에 대한 두번째 치료(혹은 2차 치료)는 자세히 다루지 않았으며 각 치료법에서 일부 2차 치료법을 기술하였다.

Fig. 4 First-line treatment of 2014 KLCSG-NCC, Korea Practice Guidelines for Patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A, no portal hypertension, and ECOG 0-1

mUICC stage		Best option	Alternative option
I	 Single/≤ 2 cm/VI-	Resection RFA	TACE PEI EBRT
II	 Single/> 2 cm/VI-	Resection RFA (tumor size ≤ 3cm)	TACE LT EBRT
II	 Multiple/≤ 2 cm/VI-	DDLT (within Milan criteria) TACE RFA (tumor number ≤ 3)	Resection LDLT PEI (tumor number ≤ 3)
II	 Single/≤ 2 cm/VI+	TACE EBRT Sorafenib	Resection
III	 Multiple/> 2 cm/VI-	TACE LT (within Milan criteria) RFA (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm)	Resection
III	 Single/> 2 cm/VI+	TACE EBRT Sorafenib	Resection

III	 Multiple/ ≤ 2 cm/VI+	TACE Sorafenib	
IVa	 Multiple/ > 2 cm/VI+	Sorafenib	TACE
IVa	 Node+/no metastasis	Sorafenib	EBRT TACE
IVb	 Metastasis+	Sorafenib	TACE EBRT

RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; PEI, percutaneous ethanol injection; EBRT, external beam radiation therapy; LT, liver transplantation; DDLT, deceased donor LT; LDLT, living donor LT; VI, vascular or bile duct invasion; ECOG, eastern cooperative oncology group

간절제술

간절제술은 간경변증이 없는 간에 국한된 단일 간세포암종 환자에서 1차 치료법이며⁸⁴ 간경변증이 있는 경우에도 잔존 간기능이 충분하다고 예상되는 경우 우선적으로 고려할 수 있다.^{85,86} 최근 수술 전 검사 및 수술 술기의 발전, 수술 후 환자 관리의 경험 축적으로 간절제술의 성적도 크게 향상되었다.⁸⁷ 최근의 보고들에 따르면, 간세포암종 절제술 후 사망률은 1~3% 이하이며, 5년 생존율은 46~56%, 5년 무병 생존율은 23~32% 정도이다.⁸⁸⁻⁹⁰

절제술의 안정성을 평가하기 위한 수술 전 검사로 오래 전부터 Child-Pugh 등급이 사용되어 왔다(Table

5).⁹¹ 현재 대부분의 간절제술은 ECOG 수행능력 0~2(Table 6)이며 Child-Pugh 등급 A인 환자에서 시행되고 있지만 간경변증이 상당히 진행된 경우에도 A 등급일 수 있으므로 Child-Pugh 등급이 간절제술의 안전성을 평가하는 충분한 검사법은 아니다.^{92,93} 그러므로 국내 여러 기관에서는 잔존간기능을 예측하는 방법으로 일본에서 제시하였던 Indocyanine Green 15분 정체율(ICG-R15)을 수술 전 검사로서 시행하고 있다.⁹⁴ 우간절제술 이상의 대량 간절제술은 ICG-R15이 10% 이내의 환자에서만 권고되었지만 이후 연구에서는 14%까지의 환자에서도 우간절제술이 안전하게 시행될 수 있다고 보고되었다.⁹⁵ 반면 미국 및 유럽에서는 절제 가능성을 평가하는 주요한 척도로 문맥압항진증과 혈청 빌리루빈치를 제시하였는데, 문맥압항진증은 간정맥 압력차 10 mmHg 이상의 경우로 정의된다.⁹⁶ 임상적으로는 식도정맥류, 혹은 비장비대를 동반한 혈소판 감소증($100,000/\text{mm}^3$ 이하) 중 어느 하나가 있는 경우 문맥압항진증으로 정의할 수 있고, 혈소판 감소증이 가장 중요한 임상적 인자로 여겨지고 있다.⁵⁸ 문맥압항진증이 있는 경우에 간절제술 후 합병증 발생률이 높고 장기적 예후가 불량하다고 보고되었지만,⁹⁶⁻⁹⁸ 최근 연구에서는 문맥압항진증이 동반된 환자에서도 문맥압항진증이 없는 환자와 동일한 장기 성적을 보고하고 있다.⁹⁹⁻¹⁰¹ 따라서 경도의 문맥압항진증이 있는 환자에서 간이식이 용이하지 않을 경우 간절제술을 선택적으로 고려할 수 있다. 그렇지만 간경변증이 동반된 환자에서 간절제의 범위는 수술 후 간기능 부전의 중요한 예측인자이기 때문에 경도의 문맥압항진증이 있는 환자에서는 대량간절제술 미만의 제한적 간절제를 시행해야 한다.

Table 5. Child-Pugh Classification

	1	2	3
Albumin(g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirubin(mg/dl)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Prothrombin time prolonged(s)	0-4	4-6	>6
Ascites	none	slight	moderate
Encephalopathy (grade)	none	1-2	3-4

Class A ≤ 6 points

Class B = 7-9 points

Class C ≥ 10 points.

Table 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance stage*

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* Oken, M.M., et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

간세포암종의 경우 대부분의 환자에서 만성 간질환을 동반한다. 수술 후 간기능 부전을 예방하기 위해서는 간 예비기능 검사뿐만 아니라 수술 후 남은 간용적 (Future liver volume; FLV)을 고려해야 한다. 정상간의 경우 전체간의 70-80%까지 절제할 수 있지만 만성간질환을 갖고 있거나 간경변증이 동반된 환자의 경우 더 많은 간을 남겨야 한다. 간경변증이 동반된 환자에서 안정적 간절제를 위한 간용적에 대한 연구는 많이 부족하지만 일반적으로 전체간의 40% 이상의 간을 남기는 것을 권장한다.¹⁰² 최근 간의 섬유화 정도를 비침습적으로 측정할 수 있는 새로운 기구가 개발되고 있다. 이중 간섬유화스캔은 간절제술 후 간 부전을 예측할 수는 중요한 인자로 보고되고 있어,¹⁰³⁻¹⁰⁵ 추후 통제된 전향적 연구 결과가 필요하다.

절제 가능성을 알아보기 위해 시행되는 수술 전 영상검사로는 역동적 조영증강 CT검사가 가장 기본적으로 다. 간세포특이조영제를 이용한 MRI의 경우 CT 검사에서 발견되지 않는 간세포암종 병변, 특히 1cm 이하의 병변을 더 잘 발견하는 경향을 보였지만,^{106,107} 수술 전 절제 가능성 및 절제 범위를 결정하기 위한 기본 검사의 역할에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요하다. 간세포암종 환자에서 수술을 해야되는 경우에는 간 외전이 병소 유무를 알아보기 위해 추가 검사를 선택적으로 시행할 수 있다. ¹⁸F-FDG 양전자방출단층촬영 (PET-CT)의 경우 간세포암종의 진단에는 민감도가 떨어지지만, 간외전이를 진단하는데 유용성이 증명되고 있어^{59,108} 수술 전 간외전이를 발견하기 위한 검사로 시행할 수 있다. 이외에 흉부 CT와 뼈 스캔 등도 선택적으로 시행할 수 있다.¹⁰⁹

수술 후 예후를 향상시킬 목적으로 간절제술 전 경동맥화학색전술(TACE)을 시행하는 것은 추천되지 않는다.^{110,111} 대량 간절제술 전에 문맥색전술을 시행하는 것이 잔존 간의 대상성 비대를 유도하여, 특히 간경변증이 동반된 경우 수술 위험률을 줄일 수 있다는 보고가 있으나 아직 이견이 많다.^{112,113}

최근 간절제술이 보다 안전해진 것은 수술 중 출혈량이 줄어 수혈이 최소화 된 것에 크게 기인한다. 수혈은 항암 면역기전을 저하시켜 수술 후 암의 재발을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 간세포암종의 경우 최근 메타 분석에서 수술 중 수혈이 간절제술 후 합병증을 증가시키고 무병생존율과 전체 생존율을 감소시킨다고 보고하였다.¹¹⁴ 선택적 간혈류차단술, 낮은 중심정맥압 유지 및 정교한 간실질 박리 등에 의해 최근 간절제술의 수혈률은 10% 이하이다.¹¹⁵ 해부학적 절제가 중앙병리학적 관점에서는 절제연을 확보하고 미세전이를 제거하여 비해부학적 절제보다 성적이 우수하다는 보고가 있으나,¹¹⁶ 상반되는 결과의 보고도 있어 추가적인 연구가 필요하다.¹¹⁷ 절제연에 암세포 침범이 남아 있지 않게 수술하는 것은 장기 예후에 절대적으로 중요하며, 2 cm 이상의 충분한 절제연을 확보하는 것이 효과적이라는 전향적 무작위 연구가 있지만,¹¹⁸ 절제연에 암세포가 남아있지만 많다면, 절제연의 폭은 중요하지 않다는 보고도 있다.¹¹⁹ 따라서, 가급적 충분한 절제연의 확보와 해부학적 절제가 추천되지만, 간경변증이 동반된 환자에서는 수술 범위가 수술 후 합병증과 밀접하게 연관되기 때문에 환자의 안전을 우선적으로 고려하여 적합한 수술 범위를 결정하는 것이 무엇보다 중요하다.^{116,120,121}

복강경 간절제술은 기술적으로 빠르게 발전하고 그 적응증이 확대되고 있다. 좌엽 외측 구역과 전하방(좌외분절) 절제술이나 우간 표면에 위치하고 있는 작은 간세포암종의 복강경 간절제술은 전통적인 간절제술과

비교하여 효과 및 안전성에서 차이가 없다는 보고가 많다.¹²² 복강경을 이용한 대량 간절제술도 점차 늘고 있으나, 아직은 경험 많은 의사들에게만 국한되어 시행되고 있으며, 그 성격에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것이다.¹²³ 최근 들어 로봇을 이용한 간절제술도 시도되고 있으나, 아직 매우 제한적인 상태이며, 향후 전통적인 개복 수술 및 복강경 수술과의 비교 연구가 필요하다.¹²⁴

간절제술은 일반적으로 크기가 작은 1~2개 종양에서 시행될 때 최상의 예후를 보이며, 종양의 크기가 클수록 종양의 혈관 침윤 빈도가 증가하고 불량한 예후를 보이는 것으로 보고 되었지만, 최근 연구에 의하면 종양의 크기가 10 cm 이상인 환자에서도 약 1/3에서는 종혈관 침윤이 관찰되지 않았고, 이런 환자들에서는 수술 후 양호한 성적이 보고되었다.¹²⁵⁻¹²⁷ 따라서 수술 전 종양의 크기만으로 절제 가능성을 판단하지 말아야 한다. 최근 수술기술의 발달과 환자관리 능력의 향상으로 고령 환자에서도 간절제술 후 다른 연령과 비슷한 단기 및 장기 성적을 보이지만 나이가 들수록 간 재생능력이 감소하기 때문에 대량간절제는 신중히 고려되어야 한다.¹²⁸⁻¹³⁰

파열 간세포암종에서 간기능이 좋은 환자인 경우는 일차적으로 간절제술을 시행하는 것이 효과적인 치료 방법이라는 보고도 있으나,¹³¹ 혈액학적으로 불안정한 경우에는 경동맥화학색전술로 일차 지혈을 시키고 잔존 간기능을 정확히 평가한 후 정규 수술을 시행하는 것이 보다 효과적이다.^{132,133} 하지만 장기 성적은 파열되지 않은 간세포암종에 비해 떨어진다.¹³⁴ 종양이 주간정맥(major hepatic vein)이나 주간문맥(major portal vein)을 침범한 경우 일반적으로 간절제술은 금기증으로 생각되나 간섬유화가 적거나 종양 분화도 Edmondson-Steiner 등급이 낮은 환자에서는 간절제술 후 5년 생존율 20% 이상이라는 보고도 있으며,¹³⁵ 절제 후 사망률 7.3%, 중앙생존기간 13.1 개월, 5년 생존율 14%라는 보고도 있다.¹³⁶ 또한 국내 다기관 연구에 따르면, 담관 침식이 동반된 간세포암종의 간절제 후 5년 생존율도 32%로 우수한 편이었다.¹³⁷ 따라서, 주혈관이나 담관을 침습한 간세포암종이라도 환자의 상태가 양호하고 다른 치료 방법이 없다면 제한적으로 수술적 절제를 고려할 수 있다.

최근 간절제술 방법으로 현수요법(hanging maneuver)이 종종 사용된다. 현수요법을 적용한 수술이 간세포암종의 치료성적에 영향을 미친다는 보고는 아직 없으나, 수술 시간을 줄이고, 출혈을 감소시킨다는 보고가 있다.¹³⁸ 큰 간세포암종의 수술 시에는 전방접근법(anterior approach)이 사용되기도 하는데, 전방접근법을 사용하면 대량 출혈 및 수혈의 빈도가 적어지고, 생존율이 높아진다는 전향적 연구 결과가 보고된 바 있으나,¹³⁹ 종양병리학적 이점에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

간절제술 후 간세포암종의 5년 재발률은 58~81% 정도이며 이들 중 80~95%가 간 내에서 재발된다.¹⁴⁰ 간내 재발은 간내전이(intrahepatic metastasis)와 다발성 암성변화(multicentric carcinogenesis)에 의한 새로운 간세포암종(de novo HCC)으로 구분할 수 있다. 둘은 genomic hybridization, DNA fingerprinting, DNA microarray, integration pattern of hepatitis B virus 등을 이용하여 감별할 수 있다.¹⁴¹ 그러나 실제 임상에서 두 경우를 감별할 수 있는 기준은 정의되어 있지 않고, 일반적으로 2년을 경계로 2년 이후에 나타나는 후기 재발을 새로운 간세포암종(de novo HCC)으로 보는 경우가 많다.¹⁴² 수술 후 재발에 관련된 위험인자는 종양

관련 위험인자와 기저 간질환 관련 위험인자로 나눌 수 있다. 종양관련 위험인자로는 크기와 개수 이외에도, 미세혈관 침습, 좋지 않은 암분화도, 높은 혈청 알파태아단백(AFP) 또는 PIVKA-II 값, ¹⁸F-FDG PET 양성 등이 있으며, 기저 간질환 위험인자로는 간경변증, 높은 혈청 HBV DNA 값, 활동성 간염 상태 등이 있다.^{59,142-148} 종양관련 위험인자는 주로 조기 재발과 연관되고, 기저 간질환 위험인자는 후기 재발과 관련성이 높지만, 조기 재발과 후기 재발의 구분이 암종의 발생 기전 자체보다는 재발 시기 만을 기준으로 하기 때문에, 각 위험인자와 재발 시기의 상관관계가 뚜렷하지 않은 경우도 많다.

수술 후 추적관찰에서는 주로 CT, MRI 등의 영상학적 검사와 종양표지자 검사가 추천된다. 혈청 AFP는 전통적인 간세포암종의 대표적 종양표지자로서, 수술 전 상승되어 있었던 경우에는 수술 후 추적에서도 재발 여부를 판단할 수 있는 유용한 지표로 활용된다. PIVKA-II도 최근 진단 및 추적, 예후에 대해 그 효용성이 점차 높아지고 있는 종양표지자로서 AFP와 함께 임상에서 점차 활용 빈도가 높아지고 있다.^{147,149}

간절제술 후 간 내에 재발한 경우 재간절제술을 시행할 수 있었던 일부 환자에서는 5년 생존율이 37~70% 까지 보고되고 있다.^{140,150-152} 특히 첫 수술 후 재발까지의 시간이 길었던 경우에 유의하게 재절제술의 성적이 좋기 때문에, 절제 후 1-2년 이후에 재발한 병변으로서 혈관 침습이 없고, 간기능이 좋은 경우 재간절제술이 고려될 수 있다. 또한, 간 내 재발로 간이식 조건에 적합한 경우 구제간이식을 시행하면, 60% 이상의 무병생존율을 보일 수 있다.^{153,154} 간절제술 후 15~37%에서 간 외 재발이 발생하며 폐, 복강, 뼈 등에 흔하다.¹⁵⁵ 간기능이 유지되고 간 내 암이 완치되었거나 조절 가능한 경우 전이부절제술(metastasectomy)을 고려할 수 있다.^{156,157}

[권고사항]

1. 문맥압항진증과 고빌리루빈혈증이 모두 없는 Child-Pugh 등급 A의 환자에서 간에 국한된 단일 간세포암종은 간절제술이 일차 치료법이다 (A1).
2. 경미한 문맥압항진증 또는 경미한 고빌리루빈혈증을 동반한 Child-Pugh 등급 A 및 상위 B 등급의 간세포암종은 제한적 간절제술을 선택적으로 시행할 수 있다 (C1).
3. 간기능이 잘 보존되고 주혈관 침습이 없으며, 간에 국한된 3개 이하의 간세포암종을 가진 환자에서는 간절제술을 고려할 수도 있다 (C2).
4. 좌외측 구역과 전하방에 위치하여 접근이 용이한 간세포암종은 복강경절제술을 고려할 수 있다 (B2).

간이식

단일 결절로 5 cm 이하이거나, 다발성인 경우 결절이 3개 이하 각 결절이 3 cm 이하이면서 심한 간기능 장애를 동반한 경우 간이식은 일차 치료로 고려되어야 한다. 간이식은 간세포암종을 포함하여 기저 간경변증까지 완전히 제거하고 새로운 간을 이식하기 때문에 이론적으로 가장 이상적인 치료법이다. 그러나 간이식 역사 초기에는 넓은 적응증으로 간세포암종 환자들에 대해 시행된 결과 5년 생존율 40% 미만의 매우 불량한 성적으로 인해 한 때 간세포암종은 간이식의 상대적 금기증으로 까지 여겨졌었다.^{158,159} 그 후 제한된 간이식 적응증으로 선별된 환자에서 5년 무병생존율은 74%라는 우수한 결과가 보고 되었다.^{160,161} 이태리 밀란(Milan) 그룹은 영상검사에서 간외전이와 혈관침범이 없고, 단일 결절인 경우 5cm 이하, 다발성인 경우 결절이 3개 이하이면서 각 결절이 3 cm 이하인 간세포암종 환자에서 간이식 후 4년 생존율 75%, 무병 생존율 83%라는 우수한 성적을 발표하여 간세포암종 환자에서의 간이식 기준을 제시하였다.¹⁶² 밀란적도 발표 이후 15년간 발표된 90편의 논문으로부터 17,780명의 환자를 이용한 체계적 고찰과 메타분석에서 밀란적도가 간이식 결과에 영향을 미치는 독립적 예후 인자로 확인되었으며, 간세포암종이 아닌 적응증으로 간이식을 받은 환자와 비슷한 5년생존율 (65 ~ 78%)을 보였다.¹⁶³⁻¹⁶⁵

최근 영상기술의 빠른 발전으로 간세포암종의 비침습적 진단의 정확도가 높아지면서 밀란적도가 만들어진 시점의 영상기술로는 확인되지 않던 작은 병변들이 관찰될 경우 밀란적도 내에 속하는지에 대한 판단에 혼란을 주는 경우가 있다. 22,392명의 환자를 이용한 메타분석에서는 가장 큰 간세포암종 결절의 직경이나 각 결절의 크기의 합이 예후에 가장 중요한 영향을 미쳤고, 결절의 개수가 예후에 미치는 영향은 명확하지 않았으며,¹⁶⁶ 다른 연구에서는 CT/MRI에서 발견하지 못했으나 수술 후 병리학적 검사에서 확인된 병변은 간이식 예후에 별 영향을 미치지 않았다.¹⁶⁷

이식 전 간세포암종 환자에서는 간이식을 위한 일반적인 전신검사 외에 간세포암종의 병기를 확인할 수 있는 검사를 시행한다. 간 자체에 대한 영상검사는 역동적 조영증강 CT 혹은 MRI를 시행하며 간외전이 여부를 확인하기 위해 흉부 CT와 복부 및 골반 CT 혹은 MRI를 반드시 시행하고, 뇌 영상 및 골주사 검사를 시행할 수 있다.¹⁶⁸ ¹⁸F-FDG PET-CT에서 간세포암종이 양성인 경우 세포분화도가 더 나쁘거나 미세혈관 침윤이 높아 음성인 경우보다 무병생존율이 떨어지는 경향을 보이므로 종양생물학적 특성을 판단하는데 도움을 줄 수 있다.^{169,170} 이식 대기 중 간세포암종의 진행 여부에 대한 최적의 평가 방법이나 간격에 대한 구체적인 연구나 합의는 없지만 3개월 간격으로 역동적 조영증강 CT 혹은 MRI 와 AFP 측정을 하는 것이 가장 흔하다.¹⁷¹

뇌사자간이식

뇌사자간이식에서는 항상 공여 장기가 모자라기 때문에 많은 환자가 이식을 대기하고 있는데, 특히 간세포암종 환자에서는 대기 등록 후 간이식까지의 기간이 문제가 된다. 미국의 UNOS(United Network for Organ Sharing)에서는 간이식 대기 우선순위를 결정하기 위해 MELD 점수를 도입하여, 간세포암종 환자에서는 단일 결절로 2~5 cm 이하이거나 다발성인 경우 결절이 3개 이하 각 결절이 3 cm 이하인 경우 MELD 점수 22점을 주고, 이식 대기 후 3개월마다 10%의 가산점을 주어, 간세포암종 환자와 비간세포암종 환자의 대기 중 탈락 위험을 비슷하게 하려는 노력을 하고 있다.^{172,173} 그러나 우리나라는 국립장기이식관리센터에서 KONOS (Korean Network for Organ Sharing) 등급제를 운영 하고 있고,¹⁷⁴ 뇌사기증자 수가 적기에 간세포암종 환자에 대한 가산점이 없다. KONOS 등급에서 간세포암종 환자에 관한 규정은, Child-Turcott-Pugh 점수가 7점 이상이면서 동시에 밀란척도 이내인 경우 KONOS 등급 2B로 정하고 있다. KONOS 등급 2B는 우선순위에서 뒤쳐지기 때문에 일반적으로 단기간에 간이식을 받지 못한다.¹⁷⁵ 최근 국내 다기관 연구에 의하면, 간세포암종을 동반한 대기자 (n=1,101, 평균 추적기간 349일)의 23.5%가 대기 중 중도탈락하였다.¹⁷⁶ 중도탈락의 원인으로는 간기능 저하가 가장 높은 비율(46.7%)을 차지하였으며, 간세포암종의 진행으로 탈락한 경우도 36.3%를 차지하였다. 간이식 대기기간 중 간세포암종을 동반한 환자의 44.8%(241예/538예)에서 간세포암종의 진행이 발생하였다. 간세포암종의 진행시기는 등록 후 1년 이내가 14.2%인 반면에 등록후 2년 이내에 48.1%로 증가하여, 간세포암종의 진행이 등록 후 1년과 2년 사이에 많이 발생함을 알 수 있다. 간세포암종이 동반된 환자의 대기자 생존율은 간세포암종이 동반되지 않는 경우보다 유의하게 낮았다. 그러나 MELD 점수에 따라서 간세포암종의 영향력에는 차이를 보였다. MELD 점수가 20점 미만인 군에서는 간세포암종이 동반된 군의 대기자 생존율이 낮은 반면에, MELD점수가 20점 이상인 경우에는 간세포암종의 동반여부는 대기자 생존율에 영향을 미치지 못하였다.^{176,177}

간세포암종으로 간이식 후 5년 생존율 50% 이상을 근치적 치료의 적정선으로 생각한다면 간이식 적응 기준을 밀란척도 이상으로 확대할 수 있다고 생각했으나^{178,179} 일부에서는 공여자의 부족과 간세포암종 없이 간이식시 5년 생존율이 70%라는 점에서 간세포암종 환자의 간이식 후 5년 생존율이 적어도 70% 이상이 되어 한다고 주장하고 있다.¹⁸⁰⁻¹⁸² UCSF (University of California, San Francisco) 그룹은 단일 종양인 경우 6.5 cm 이하, 다발성인 경우 3개 이하에서 최장 직경이 4.5 cm 미만이면서 각 직경의 합이 8 cm 미만인 환자군에서 5년 생존율이 75%에 이른다고 보고하였으며¹⁸³ 최근에는 뇌사자간이식에 있어서 밀란척도를 넘어가는 경우 가장 큰 종양 크기와 종양의 수를 합쳐서 7이하 (up-to-seven criteria)가 제시되고 있으며 5년 생존율이 71.2%로 보고 하였다.¹⁸⁴ 간이식 전에 혈관침범을 확인하거나 종양의 부피, AFP 수치도 간이식의 확장된 기준에 적용하고 있다.^{185,186}

가교 치료 (Bridging therapy)

간이식 대기 중 종양이 진행하여 간이식을 못하게 되는 이탈률(drop out rate)은 1년에 15~30%로 보고되며¹⁸³ 국소치료를 통해 이탈률을 0~25%로 감소시킨다고 보고되었다.^{173,187} 종양의 진행을 막아서 이탈률을 감소시키기 위해 경동맥화학색전술, 고주파열치료술 등의 국소요법을 시행할 수 있으며,¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ 간이식 대기중에 6개월이 넘어갈 경우 국소치료가 도움이 된다.¹⁸⁸ 간이식 대기중에 AFP >15 ug/L/month 증가한 경우 이식 후 재발 가능성이 높아서 낮은 생존율이 예상된다.¹⁸⁵

간이식 후 이식 전 치료 효과를 평가하는 것은 매우 어렵다. 지금까지 많은 연구들은 이식 전 치료 여부에 따른 이식 후 생존율에 차이가 없다고 보고하고 있으나¹⁹¹⁻¹⁹⁴ 이러한 연구들은 이식대기 기간이 6개월 이내로 매우 짧아서 평가하기에 제한이 있다.^{191,192} 간이식 전에 시행한 가교 치료에 반응한 경우는 간이식 후 재발 및 생존율에 영향을 미치고 이러한 결과는 간세포암종 환자의 간이식 선택 가능성을 높이며¹⁹⁵ 치료 효과가 좋았던 환자들은 간이식 후 향상된 생존율을 기대 할 수 있다.¹⁹⁶ 미국의 Organ Procurement and Transplantation Network/ The Scientific Registry of Transplant Recipients의 보고서를 보면 간이식 전 경동맥화학색전술, 고주파열치료술을 받은 환자들이 이러한 치료를 받지 못한 환자들에 비해 이식 후 3년 생존율이 더 높았다.¹⁹⁷ 일부 진행성 간세포암종 환자에서 가교 치료로서 방사선 치료가 이용 가능하며 방사선 치료에 반응이 있던 일부 환자의 경우에는 간이식 후 우수한 결과를 보여주고 있다.¹⁹⁸⁻²⁰⁰

병기감소

병기감소(downstaging) 효과에 대한 대규모 전향적 연구가 없으나 일부 전향적 연구에서 밀란 또는 UCSF척도에서 벗어나는 경우 이식 전 국소치료를 통해 밀란 또는 UCSF척도 내로 병기감소(downstaging)가 된 경우 5년 생존율은 밀란척도 이내 또는 UCSF척도 이내의 환자들과 비슷한 생존율을 보인다.^{190,201} 경동맥화학색전술로 치료한 경우 간세포암종의 병기감소는 24~63%에서 가능하며,^{178,196,202,203} 병기감소는 종양의 크기가 7 cm보다 작거나 종양 개수가 3개 이하인 경우 더 효과적으로 알려져 있으나²⁰³ 어떤 제한이 있는 것은 아니다.²⁰⁴ 고주파 절제술 또는 간절제술을 이용한 병기감소를 할 수 있으나 효과는 아직 결론지을 수 없다.¹⁸⁷ Yttrium90을 이용한 방사선선택술이 기존 경동맥화학색전술보다 UNOS T3에서 T2로 병기감소를 더 빈번히 성공하였으며 병기감소가 이루어진 경우 더 나은 생존율을 보이는 것 같으나 통계적 의미는 없었다.²⁰⁵

생체간이식

장기기증에 대한 사회 인식 변화와 장기기증 활성화를 위한 여러 차례에 걸친 '장기 등 이식에 관한

법률' 개정에 힘입어 최근 국내에서도 뇌사자 장기기증 건수와 간이식 건수가 점차 증가하고 있다.²⁰⁶ 그러나 뇌사자 장기기증이 절대적으로 부족한 우리나라에서는 생체간이식이 주로 시행되고 있다. 2012년 한 해 동안 1,244건의 간이식이 시행되었는데, 그 중 881건(71%)이 생체간이식이었고, 나머지 363건(29%)이 뇌사자간이식이었다.¹⁷⁴ 최근 장기구득체계 개선에도 불구하고 간이식을 받아야하는 환자 수는 더욱 증가하여 오히려 대기자 대비 간이식을 받는 환자 비율은 감소하는 추세이며, 대기 중 간이식을 받지 못하고 사망하는 비율은 계속 증가하고 있다.¹⁷⁴ 국내 뇌사 기증자로부터 기증된 간의 50%는 응급환자(KONOS 등급 1, 2A)에 배정되며,²⁰⁷ 앞에서 기술한 바와 같이 외국의 MELD 점수 체계와 같은 간세포암종 환자에서의 장기 배정 가산점이 없기 때문에 간세포암종 환자가 적절한 시기에 뇌사자간이식을 받을 가능성이 상대적으로 낮다.

간세포암종 환자에서 기증형태에 따른 간이식 성적에 관해서는 아직 논란이 있다. 최근 633명의 생체간이식환자와 2,232명의 뇌사자간이식환자에서 간세포암종의 간이식 후 성적에 관한 메타분석에 의하면 기증형태에 따른 간이식 후 환자생존의 차이는 없었다.²⁰⁸ 그러나 생체간이식의 무병생존율은 뇌사자간이식 성적보다 나빴다. 간세포암종 환자에서 간이식 후 무병생존율의 차이는 기증형태보다는 종양의 병태생리, 이식 전 관리와 대기기간의 차이에 의할 수 있다.²⁰⁹⁻²¹¹ 간세포암종 환자에서 간이식 후 재발에 영향을 미치는 인자를 올바르게 밝히기 위해서는 이러한 연구 비돌림현상이나 종양병태생리를 감안한 보다 잘 계획된 연구가 필요하다.

생체간이식 후 생존율은 밀란적도의 준용 여부에 따라 뇌사자간이식과 비슷한 생존율을 보이기 때문에, 초기 생체간이식 프로그램에서는 뇌사자간이식 자료에 근거한 간이식 선정기준을 적용하여 왔다. 그러나, 뇌사자간이식 프로그램에서는 사회적 자원인 기증 장기의 이용·효율을 최대화하고자 선정기준을 정해왔기 때문에, 대부분 가족 내에서 이뤄지는 생체간이식에서도 이와 동일한 선정 기준을 적용하는 것이 옳은 것인가하는 비판이 있어 왔다. 실제로 뇌사장기이식이 상대적으로 드문 아시아권에서는 각 센터별로 적절한 생체간이식 선정기준을 정하여 이식을 수행하여왔는데, 한 전문병원에서는 종양의 크기가 5 cm 미만이고 혈중 AFP 수치가 400 ng/ml 미만이면 종양의 개수에 관계없이 5년 환자생존율은 79.9%임을 보고하였고²¹², 다른 전문병원에서는 영상검사상 혈관침윤이 없고, 혈중 AFP 수치가 400 ng/ml 미만일 때, 3년 생존율이 86.2%임을 보고하였다.²¹³ 또 다른 전문병원에서는 혈중 AFP 수치가 100 ng/mL 미만이고, 종양의 크기가 5 cm 미만일 때 5년 무병생존율은 80.9%, 생존율은 76.4%임을 보고하였고²¹⁴, 또 전문병원에서는 단일결절로 5 cm 미만, 6개 이하의 종양과 육안적으로 혈관침윤이 없는 경우 5년 생존율이 81.6%임을 보고하였다.²¹⁵ 일본의 한 병원에서는 종양의 크기가 5 cm 이하이면서 개수가 5개 이하일 때 3년 무병생존율이 94%였고,²¹⁶ 다른 병원에서는 종양의 개수가 10개 이하이고, 혈중 PIVKA-II 수치가 400 mAU/ml 이하일 때, 5년 생존율이 86.7%임을 보고하였다.²¹⁷ 일본의 또 다른 병원에서는 종양의 크기가 5 cm 이하이면서 혈중 PIVKA-II 수치가 300 mAU/ml 이하일 때 5년 생존율이 86.7%임을 보고하였다.²¹⁸ 일본 49개 센터 653명의 간세포암종 간이식환자 연구에서 밀란적도를 넘지만 혈중 AFP 수치가 200 ng/mL 이하이고 혈중 PIVKA-II 수치가 100 mAU/ml 이하인 경우에는 5년 무병생존율이

84.3%임을 보고하였다.²¹⁹ 이러한 아시아권의 성적을 종합하여 볼 때, 뇌사자간이식의 척도인 밀란척도를 넘는 경우에도 생체간이식은 수혜자와 기증자간의 특수한 상황을 고려하여야 한다. 따라서 다른 효과적인 치료법을 적용할 수 없는 경우라면, 분명한 혈관침윤이 없고 간외전이가 없는 경우, 종양의 크기와 수에 국한하지 않고 종양의 병태생리를 고려하여 적절한 수준의 재발위험을 감수한 간이식을 고려할 수도 있다.

생체간이식에서는 간 기증자의 안전성이 무엇보다 중요한데, 국내 생체간이식 기증자 2,872명에 관한 다양한 보고에 의하면 생체간이식 기증자 수술은 안전한 수술임을 알 수 있다.²²⁰⁻²²⁵ 그러나 세계적으로는 생체간이식 기증자 수술과 연관된 약 0.3% 사망률이 보고되었으며, 중증합병증이 2% 내외에서 발생할 수 있다.²²⁶⁻²²⁹ 따라서 생체간이식 기증자의 안전성을 동시에 고려할 때 숙련된 기관에서 엄격한 기증자 선정기준을 적용하는 것이 필수적이다

구제간이식

간세포암종에 대해 1차 치료로서 간절제술이 선행된 환자에서 종양의 재발이나 간기능 저하로 인해 2차 치료로 간이식을 시행할 수 있는데 이를 구제간이식(salvage liver transplantation)이라 한다.²³⁰ 절제가능한 간세포암종 환자에서 1차 치료로서 간이식을 시행한 경우 간절제술에 비하여 성적이 좋다는 결과들이 발표되고 있으나,²³¹⁻²³³ 기증 장기가 절대 부족한 현실에서 간절제술 후 구제간이식이 도입되었다. 이는 간절제술 후 간세포암종이 재발하지 않는 환자에서는 이식이 필요 없게 되며, 다른 간절제술 전처치와 같이 간이식 대기 중 암종의 진행을 막을 수 있기 때문이다.²³⁴

간절제술 이후 재발한 환자에서 구제간이식의 적응증은 1차 치료로서 간이식과 같다.^{153,154,232,235-239} 이는 구제간이식 후 생존율과 위험인자가 1차 치료 때 간이식과 같기 때문이다.^{236,240} 구제간이식 후 간세포암종의 재발 위험인자로는 암종의 미세혈관침윤, 미분화성 암종, 위성결절, 이식 전 높은 혈청 AFP 수치로 알려져 있다. 1차 치료 간이식에서와 마찬가지로 구제간이식에서 적응증의 확대, 간절제 후 재발 위험인자를 보유한 환자에서 선제적(혹은 예방적) 간이식에 관해서는 향후 연구결과를 기다리고 있다. 구제간이식 성적에 관해서는 간세포암종 재발에 관한 것 외에도 간절제술로 인해 간이식과 연관된 수술 합병증과 사망률 증가에 관한 우려가 있다. 그러나 최근 메타분석과 계통적인 분석에 의하면, 1차 치료로서의 간이식과 비교한 구제간이식 후 환자생존율과 무병생존율에 차이가 없었다.^{154,234,241}

1차 치료로서의 간이식과 마찬가지로 적절한 시기에 뇌사자간이식을 받을 가능성이 매우 낮은 아시아권 상황에서 생체기증자로부터의 구제간이식에 대한 논의가 대두되었다. 1차 치료로 시행된 생체간이식과의 비교연구에 의하면 구제생체간이식 후 환자생존율과 무병생존율에 차이가 없었기 때문에^{153,236-239} 1차 치료 생체간이식과 같은 적응증으로 구제생체간이식을 시행할 수 있다.

간이식 후 면역억제요법

간세포암종 환자의 이식 후 면역억제를 위해 calcineurin inhibitor (cyclosporin, tacrolimus, sirolimus)를 기본으로 하는 면역억제제가 사용된다.²⁴² 최근 sirolimus가 항증식 효과에 의해 간세포암종 재발을 억제해서^{243,244} 환자의 생존율을 증가시킨다고 보고되었으나 더 많은 연구가 필요하다.²⁴⁵

[권고사항]

1. 간세포암종 환자에서 절제술이 불가능하면서 영상학적 혈관침범과 원격전이가 없는 5 cm 이하의 단일종괴 또는 3 cm 이하이며 3개 이하의 종양(밀란척도)인 경우 뇌사자간이식이 일차 치료법이다 (A1).
2. 간이식에 적응이 되는 간세포암종 환자 중 이식시기를 예측하기 어려운 경우 국소치료법 또는 경동맥화학색전술 등을 먼저 시행하는 것이 추천된다 (B1).
3. 간이식 적응증을 벗어나는 간세포암종 환자에서 간이식을 목적으로 한 경동맥화학색전술 등에 의한 병기감소를 고려해 볼 수도 있다 (C2).
4. 생체간이식은 뇌사자간이식을 대체할 수 있는 효과적인 치료법이다 (B1).
5. 다른 효과적 치료법을 적용할 수 없는 경우, 분명한 혈관침범이 없고 간외전이가 없는 간세포암종에서 간이식은 밀란척도 이상의 확대 기준을 적용할 수도 있다 (C2).
6. 간절제술 이후 재발한 환자에서 구제간이식의 적응증은 일차 간이식에서와 같다 (B1).

국소치료술

국소치료술(loco-regional therapy)은 시술이 간편하고 주변 간조직 손상을 덜 주면서 종양을 괴사시킬 수 있다는 장점으로 인해 간세포암종의 비수술적 치료법으로 널리 이용되고 있다. 큰 의미의 국소치료술에는 경동맥화학색전술도 포함되나 여기서는 협의의 국소치료술에 국한하며, 현재 고주파열치료술과 에탄올주입술이 표준적 국소치료술이며, 초단파소작술, 레이저소작술, 냉동소작술, 아세트산주입술, 고강도 집속 초음파치료술(high-intensity focused ultrasound; HIFU) 등은 임상적 시도(clinical trial)로 분류된다.

국소치료술의 적응증은 연구자나 시술법에 따라 차이가 있으나, 단발성 종양은 장경 5 cm 이하, 다발성 종양은 3개 이하이고 장경이 3 cm 이하일 때 국소치료술을 고려할 수 있다. 간세포암종의 크기가 작을수록 치료 성공률이 높아, 직경 3 cm 이하의 종양에서는 80% 이상의 높은 완전괴사율을 나타낸다.²⁴⁶ 국소치료술 후에 생존과 관련된 독립인자는 초기 완전괴사, Child-Pugh 점수, 결절의 수와 크기, 시술 전 혈청 AFP 수치 등이다. 국소치료술이 가장 효과적인 간세포암종은 Child-Pugh 등급 A이면서, 직경 2 cm 이하인 단일 결절이다. 현재 이러한 경우에 우선 적용되는 치료법은 간절제술이다.⁸³ 그러나 국소치료술도 간절제술과 비슷한 결과를 나타내어 국소치료술을 일차 치료법으로 고려해야 한다는 주장도 있다.²⁴⁷ 현재 국소치료술을 보다 큰 종양에 적용하기 위해 노력을 하고 있으나, 치료 성공률은 아직까지 종양 크기와 밀접한 관계가 있다. 교정 후 혈소판이 $5\text{만}/\text{mm}^3$ 이하이거나 프로트롬빈 시간이 50% 이하일 때는 시술에 따른 출혈 위험성이 높으므로 시술을 피해야 한다.

고주파열치료술

고주파열치료술(Radiofrequency ablation, RFA)은 현재 가장 널리 이용되고 있는 간세포암종 종양 소작술이다. 고주파열치료술은 종양 내에 삽입한 전극 주위로 매우 빠른 고주파 교류(460 to 500 kHz)를 흘려서 분자들 간의 마찰을 유도함으로써 종양과 그 주위 조직을 가열하여 괴사를 유도한다. 종양 조직은 그 온도가 $45 \sim 50^\circ\text{C}$ 의 열에 3분 이상 노출 시 그리고 60°C 이상의 고열에 대해서는 거의 즉시 단백질의 변성과 세포막의 파괴로 인하여 응고성 괴사가 일어난다.

고주파열치료술의 장점은 적은 횟수의 시술로 종양의 완전괴사를 유도한다는 점이며, 간세포암종의 크기가 2 cm 이상인 경우 에탄올주입술에 비하여 높은 종양 괴사율을 보인다.²⁴⁸⁻²⁵¹ 경피적 시술법이 일반적인 방법이며, 경우에 따라서는 복강경 시술 또는 개복술을 통해 시행할 수 있다. 시술에 따른 초기 종양 괴사율은 96% 이상이며 추가적인 고주파열치료술을 시행하여 이를 100%까지 높일 수 있다고 보고되었다.²⁵⁰ 국소재발률은 연구자마다 그 기준이 상이한 경우가 많아서 통일된 기준을 마련하기 힘들으나 3년 국소 재발률은 0.9~21.4%로 보고되었다.^{247,252,253}

고주파열치료술의 단점으로 간문(hilum) 주위나 대장과 같은 주요 장기가 간세포암종에 인접한 경우 시술 합병증의 위험성이 높아지고, 비교적 큰 혈관 주위에 종양이 인접한 경우 열 씻김 현상(heat sink effect)으로 인하여 열 전달이 충분하지 않아 치료 효과가 떨어질 수 있으며, 일반적으로 에탄올주입술에 비해 부작용이 상대적으로 많다.^{251,254,255} 그러나, 인공 복수를 이용하면 주변 장기의 열 손상 위험이 있는 경우에도 비교적 안전하고 효과적인 고주파열치료술이 가능하다.²⁵⁶ 고주파열치료술의 또 다른 한계는 2 cm 미만의 작은 간세포암종이 통상적 초음파검사에서 잘 보이지 않을 수 있다는 점인데, 최근 조영증강 초음파나 융합 영상을 이용하여 통상적인 초음파검사에서 보이지 않는 경우에도 시술이 가능해짐으로써 시술 적용 범위가 넓어지고 있다.^{257,258}

고주파열치료술의 합병증으로 인한 사망률은 0.1-0.5%이며, 주요 합병증은 5% 이내에서 발생한다고 알려졌다.^{247,254,255} 주요 합병증은 중앙전파, 혈액복막이나 혈흉, 간농양, 간실질 대량경색, 장 천공, 기흉 등이다.²⁵³ 고주파열치료술 후 기대되는 간세포암종 환자의 장기 생존율은 종양 크기에 따라 차이가 있는데, Child-Pugh 등급 A이면서 장경 2 cm 이하의 종양은 3년 생존율이 90% 내외, 5년 생존율이 65-70%이고,^{247,252,253} 장경 2-5 cm의 종양은 3년 생존율이 65~75%이고 5년 생존율이 50% 내외로 보고되었다.^{252,253} 또한 Child-Pugh 등급 A이면서 장경 3 cm 이하의 단일 종괴에 대한 10년 생존율은 약 41.3%이었다.²⁵³

간세포암종 환자에서 고주파열치료술과 에탄올주입술을 비교한 여러 무작위 대조연구에서는^{249-251,259,260} 고주파열치료술이 유의하게 낮은 국소재발률을 보였고, 생존율에서도 고주파열치료술이 유의하게 높거나 비슷한 결과를 나타내었다. 특히 최근 4편의 무작위 대조연구를 메타분석한 연구에서 고주파열치료술의 3년 생존율이 에탄올주입술에 비하여 유의하게 높은 것으로 보고되었다.²⁶¹ 그러나 직경 2 cm 이하의 간세포암종에서는 분명한 생존율의 차이가 없어 완전한 결론을 내리기에는 아직 부족하며, 더 많은 전향적 대조연구가 필요하다.

고주파열치료술과 간절제술을 비교한 연구는 대부분 무작위 대조연구가 아니어서 결론을 내리기에는 아직 자료가 부족한 실정이다. 최근에 세 편의 무작위 대조연구가 발표되었으며, 그 중 5 cm 이하의 단일 종괴 환자를 대상으로 한 연구와 4 cm 이하이면서 하나 또는 두 개의 종괴가 있는 환자들을 대상으로 한 연구 모두에서 두 치료법간에 뚜렷한 생존율 차이가 없다고 보고되었다.^{262,263} 특히 3 cm 이하의 소간세포암종에 대해서도 마찬가지로의 결과를 보였다.²⁶² 반면 밀란척도를 만족하는 간세포암종 환자를 대상으로 한 또 다른 무작위 배정 비교연구에서는 수술적 절제술과 고주파열치료술 시행 후 3년 및 5년 생존율이 수술적 절제술 군에서 유의하게 높았다 ($p < 0.001$).²⁶⁴ 그러나 고주파열치료술이 3 cm 이하의 소간세포암종에 대해 가장 효과적이라는 점을 고려할 때 결과 해석에 주의가 필요하다. 또한 이 세 편의 무작위 대조연구를 대상으로 한 메타분석 역시 포함된 대상 환자 군이 연구마다 서로 상이하여 3 cm 이하 종양에서 간절제술이 고주파열치료술에 비해 생존율이나 무병생존율이 더 낮다고 분명한 결론을 내기 어렵다.²⁶⁵ 생존율 이외에 두 치료법 간의 차이를 살펴보면, 간절제술은 고주파열치료술에 비해 합병증의 빈도가 좀 더 흔하고 ($p=0.002$), 재원 기간도 평균 8-9일 이상 더 긴 경향이 있다 ($p < 0.001$).²⁶⁵ 반면, 고주파열치료술은 종양의 위치에 따라 치료가 곤란할 수 있으며 이러한 경우 간절제술이 더 유용할 수 있다.²⁶³ 고주파열치료술의 최소 침습성과 수술의 근거적인 장점을 혼합한 방법으로, 소간세포암종에 대해 일차 치료로서 먼저 고주파열치료술을 시행하고 이것이 실패한 경우에 간절제술을 시행하는 방법을 고려할 수도 있다. 최근의 한 시뮬레이션 연구에 의하면, 이러한 단계적 치료를 2cm 이하의 단일 간세포암종 환자를 대상으로 시행한 경우, 일차 치료로 간절제술을 선택한 경우와 비교하여 장기 생존율의 차이는 거의 없는 것으로 분석되었다.²⁶⁶

한편, 간세포암종이 직경 3 cm를 초과하게 되면 고주파열치료술의 국소재발률이 높아 30-50%까지 보고되고 있다.²⁵² 이 때 국소재발률을 낮추고 생존율을 향상시키기 위해 경동맥화학색전술(TACE)과의

병행치료가 시도되고 있다. 고주파열치료술 단독치료와 경동맥화학색전술과의 병행치료를 비교한 7편의 무작위 대조연구가 있으나, 그 중 3년 생존율을 비교한 논문들 중 3 cm 이하의 종양을 대상으로 비교하였을 때에는 모두 그 차이가 10%를 넘지 않았다.^{267,268} 반면, 종양의 크기가 3-5 cm인 경우에는 국소재발률과 생존율 모두 병행치료가 좀 더 우수한 것으로 보고되었다.²⁶⁸ 이러한 무작위 대조연구에 대해 4편의 메타분석이 발표되었는데 생존율 개선은 모두 종양의 크기가 3-5 cm인 경우에 국한되었다.^{269,270}

간세포암종에 대한 간절제술 시행 후 간 내 재발에 대한 2차 치료로서 재수술과 고주파열치료술을 비교한 무작위 대조연구는 아직 보고된 바 없다. 최근의 한 후향적 연구에 의하면 각기 54명과 50명의 간세포암종 환자에 대해 재수술과 고주파열치료술을 시행한 후 2년 생존율은 90%와 96%, 그리고 5년 생존율은 72%와 83%로 두 군간에 뚜렷한 통계적 차이가 없었다.²⁷¹ 다른 후향적 논문에서도 두 치료법 간의 유의한 생존율 차이는 없었다.²⁷² 일반적으로 고주파열치료술 군이 재수술 군에 비해 기저 간기능 상태가 좀 더 좋지 않았을 가능성이 높은 점을 고려하면 고주파열치료술은 생존율 면에서 수술에 뒤지지 않는 결과를 기대할 수 있으나²⁷³ 좀 더 많은 연구가 필요하다.

에탄올주입술

에탄올주입술(Percutaneous ethanol injection, PEI)은 간편히 시술할 수 있고 부작용이 적다는 장점으로 간세포암종 치료술로서 널리 사용되었으나 최근에는 고주파열치료술로 상당 부분 대체되었는데, 이는 에탄올주입술의 경우 여러 번에 걸쳐 시술해야 하고 직경 3 cm을 초과하는 종양은 완전 괴사가 어렵다는 단점에 기인한다. 따라서, 장경 3 cm 이하이며 3개 이하인 간세포암종일 때 주로 시술된다.

혈관 주위에 종양이 위치해 있는 경우, 고주파열치료술의 열 켓김 현상(heat sink effect)을 극복하기 위하여 에탄올주입술을 사용할 수 있으나, 간세포암종이 간 문맥 혈관에 연해 있는 경우 고주파열치료술과 마찬가지로 인접한 담도에 협착이 발생할 위험이 있는 것으로 알려져 있다.²⁷⁴ 에탄올주입술의 종양 괴사율은 연구자에 따라 66-100%로 다양하게 보고되고 있다.^{249-251,259} 치료 효과는 종양 크기가 중요하여 장경 2 cm 이하 종양에서는 90% 이상의 종양 괴사율을 보이나 크기가 커질수록 괴사율이 떨어져서 3-5 cm에서는 약 50% 정도의 종양 괴사율을 보인다. 국소재발률은 연구자마다 그 기준이 상이하여 통일된 기준을 마련하기 힘들다, 약 24-34% 정도이다.²⁷⁵⁻²⁷⁷ 에탄올주입술 후 기대되는 장기 생존율은 Child-Pugh 등급 A이면서 장경 2 cm 이하의 단일 종양은 3년 생존율이 70~80% 이상, 5년 생존율이 50% 이상, 장경 2-3 cm의 종양은 3년 생존율이 47-64%로 보고되었다.^{249,259}

에탄올주입술과 간절제술을 비교한 연구들에서 간기능이 Child-Pugh 등급 A나 B인 장경 3 cm 이하의 단일 종양의 경우는 에탄올주입술과 간절제술 간에 생존율에 뚜렷한 차이가 나지 않았다.^{278,279} 장경 3 cm 이하의 1~2개의 결절을 가진 총 76명의 간세포암종 환자를 대상으로 한 무작위 대조연구에서 두 군 간에 생존율과 재발률의 차이가 없음을 보고하였다.²⁷⁹ 그러나 무작위 대조연구는 단 한 편에 불과하고, 이 연구도

생존율이 아닌 종양 재발률을 기준으로 표본 크기를 계산하였고, 두 그룹 간의 생존율에 통계적 차이가 없었다고 하지만 5년 생존율은 각각 46%와 81.8%로 큰 차이가 있었다. 따라서, 아직 결론을 내리기에는 부족하며 추가적인 전향적 대조연구가 필요하다.

기타 임상적 시도 중인 국소치료법

고주파열치료술과 에탄올주입술 외에도 최근 초단파소작술, 냉동소작술, 고강도집속초음파치료(HIFU), 레이저치료술, 홀mium주입술 등 여러 치료가 임상적 시도(clinical trial) 되었거나 시도 중에 있다. 특히 초단파소작술은 고주파열치료술에 비해 간세포암종 주변의 혈관에 의한 열 싱크 현상(heat-sink effect)이 약하고, 전기 전도율이 낮은 조직에서도 효과적인 종양 소작이 가능하며, 여러 개의 안테나에 동시에 에너지를 가할 수 있어 크기가 크거나 여러 개의 종양인 경우에도 짧은 시간 내에 치료가 가능하다. 따라서 고주파열치료술과 비교하여 이론적으로 여러 장점을 갖고 있다.^{280,281} 그러나 그 임상적 유용성에 대하여 고주파열치료술과 비교한 잘 계획된 무작위 대조연구 결과가 아직 없어 향후 기술적 발전과 임상 연구 결과를 더 지켜보아야 할 것으로 생각된다.

그 외 다른 여러 치료법 역시 아직까지 표준적 치료법들과의 대조연구가 거의 없으며, 지금까지 어느 임상적 시도도 고주파열치료술보다 우수한 임상 결과를 보이지 않아서 현 단계에서 그 임상적 적응증을 제시하기 어렵다.

[권고사항]

1. 고주파열치료술은 직경 3 cm 이하의 단일 간세포암종에서 간절제술과 유사한 생존율을 기대할 수 있다 (A2).
2. 고주파열치료술은 종양괴사 효과나 생존율에서 에탄올주입술보다 우수하다 (A1). 다만 직경 2 cm 이하의 간세포암종에서는 두 치료법의 결과가 유사하므로 고주파열치료술을 적용하기 어려운 경우 에탄올주입술을 시행할 수 있다 (A2).
3. 직경 3-5 cm 간세포암종에 대해 수술적 치료를 적용하기 어려운 경우 고주파열치료술 단독 치료에 비해 고주파열치료술과 경동맥화학색전술의 병행치료는 생존율을 증가시킨다 (A2).

경동맥화학색전술 및 기타 경동맥 치료법들

간세포암종으로 진단받은 환자들 중 대다수는 문맥압항진증, 간기능 저하, 다발성 종양, 문맥침습, 종양 주변으로 충분한 절제구역 확보 불가능, 고령, 동반 질환 등의 이유로 비수술적 치료법을 선택하게 된다.²⁸² 이러한 환자들에서 가장 흔히 시행되는 치료법이 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE; 이하 TACE)로서 간세포암종에 대한 화학요법과 선택적 허혈에 의한 종양괴사 효과를 동시에 보고자 하는 치료법이다.^{13,282,283} TACE는 실제 수행되는 임상을 근거로 아시아와 북미 지역에서 가장 많이 선택되는 간세포암종의 일차 치료법이다.²⁸⁴ TACE는 리피오돌을 이용하는 고식적 경동맥화학색전술(conventional TACE, cTACE)과 약물방출미세구를 이용하는 방법(drug eluting bead TACE, debTACE)으로 크게 나눌 수 있다.^{285,286} 그러나 TACE는 항암제를 투여하지 않고 단순한 색전물질만 주입하는 동맥색전술(transarterial embolization, TAE)과 항암제만 동맥 내로 투여하고 동맥색전을 시행하지 않는 간동맥주입 화학요법(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC) 등과 반드시 구분하여야 한다.^{287,288}

고식적 경동맥화학색전술

시술 방법은 화학요법제인 독소루비신, 시스플라틴 또는 마이토마이신 C를 리피오돌에 혼합하여 에멀전의 형태로 종양의 영양동맥에 주입하고 이어서 색전물질(젤라틴 스폰지 입자, 폴리비닐 알코올 입자, 미세구 등)로 동맥색전술을 시행하여 종양의 허혈을 유발한다. 항암효과를 극대화하고 간손상을 최소화하는 가장 좋은 방법은 종양의 영양동맥(feeding artery)에 대하여 가능한 한 선택적인 화학색전술을 시행하는 것이다.²⁸⁹ 종양의 반응과 무관하게 1-2개월의 일정한 간격으로 정해진 용량의 화학색전 물질을 사용하여 치료를 반복하는 것은 간손상을 초래할 가능성이 높으므로, 재발이나 잔류 종양이 확인된 후 추가 치료를 계획하는(on-demand) 방법이 좀 더 바람직하다.

절제 불가능 간세포암종 환자들에서 TACE의 종양반응, 진행까지 기간 및 생존연장 효과는 무작위 대조연구 및 이들의 메타분석을 통하여 확인되었다.^{78,290,291} 일본간암연구회의 전향적 코호트연구 결과보고에 따르면 TACE 시행 환자들 8,510명의 전체 1, 3, 5, 7년 생존율은 각각 82%, 47%, 26%, 16%이었고, 종양의 크기가 5 cm 이상일 때 1, 3, 5년 생존율은 각각 63%, 30%, 16%이었다.²⁹² 최근 일본과 한국의 27개 기관이 참여한 전향적 다기관 등록연구 결과가 발표되었는데, mRECIST 방법으로 종양반응을 평가하였을 때 완전관해와 부분관해가 73%이었고 2년 생존율이 75%로 기존의 연구보다 높은 경향을 보였다.²⁹³ 이 연구에서 TACE 시행 환자들의 심각한 3-4등급 부작용 발생은 혈청간효소(alanine aminotransferase) 상승 36%, 혈소판감소 12%, 복통 4%이었고, 1-2등급의 발열이 57%에서 일어났다. 다른 후향적 연구에서 TACE 후 발열은 20.6%에서 발생하였으며 종양이 클수록 발열이 일어날 가능성이 높았고 발열을 보인 경우 예후가 나빴다.²⁹⁴ TACE는 일반적으로 안전한 치료법이나 비가역적 간부전증과 같은 심각한 부작용도 약 3%에서 발생하며 60-80% 환자가 일시적으로 발열, 복통 등을 호소할 수 있다.²⁹⁵ TACE는 간기능과 수행능력이

유지되어 있고 혈관침범이 없는 결절성 간세포암종에서 최상의 효과와 안전성을 기대할 수 있다. 무작위 대조연구의 대상에서 제외된 수행능력 저하, 주문맥 혈관침범, Child-Pugh 등급 C, 간외전이 등 나쁜 예후 인자를 가진 환자군에서 TACE의 생존을 향상 효과와 적응증에 관해서는 추가적인 무작위 대조연구가 필요하다.

TACE의 국소적 종양치료 효과는 간세포암종의 크기, 수, 그리고 피막형성이나 혈관침범을 비롯한 종양성장 양상에 크게 좌우된다. 종양이 크고 다발성인 경우에는 반복적 치료에도 불구하고 암이 완전히 소실되는 빈도가 낮지만, 종양이 작은 경우에는 미세도관으로 영양혈관을 초선택하여 완전한 TACE를 시행함으로써 50% 이상에서 종양의 완전 괴사를 유도할 수 있다.²⁹⁶ 절제 가능한 간세포암종에 시행되는 TACE의 치료 성적으로서, 4 cm 이하의 간세포암종 환자에서 subsegmental TACE를 시행하였을 때 5년 생존율은 50% 이상으로 보고되었다.^{289,292} 그리고 절제 가능한 환자에서 1차 TACE 시행 후 절제술과 TACE를 비교한 국내의 전향적 코호트연구 결과에 따르면 UICC T3 병기에서는 두 군 간에 비슷한 생존율을 보였고, T1 및 T2 병기에서는 TACE가 성공적으로 시행되어 리피오돌이 종양에 잘 침착되었을 때 수술군과 비슷한 생존율을 보였다.²⁹⁷ 최근, 근치적 치료를 적용할 수 없었던 초기 BCLC 병기의 간세포암종에 대하여 TACE를 시행한 전향적 코호트 연구에서 mRECIST로 평가한 1개월 종양 완전괴해율이 67%, 3년 생존율이 80%에 달하였다.²⁹⁸ 한편, 최근 3cm 이하의 단일 간세포암종에서 간절제술, 고주파열치료술 또는 TACE의 5년 생존율을 비교한 후향적 연구에서 세 군 중에서 TACE가 5년 생존율 74.2%로 가장 낮았으나, 치료군 간의 간기능, 혈소판 수치, 정맥류 빈도 등의 차이를 통계적으로 보정한 후에는 생존율 차이가 소실되었다.²⁹⁹ 그러므로 앞 연구들의 선택 오류를 감안하더라도 환자가 수술을 거부하거나 수술 위험성이 높은 경우, 고주파열치료술이 적용되기 어려운 경우에 TACE를 근치적 목적의 대체 치료로 고려해 볼 수 있을 것이다.

간세포암종의 간문맥침범은 우리나라 환자의 약 30%를 차지할 정도로 흔하다.¹³ 문맥침범을 수반한 간세포암종에 대한 1차 치료법은 전신 항암요법인 소라페닙 투여가 권장되나⁵⁸ 그 효과가 충분치 않아서 실제 임상에서는 일반적으로 따르지 않고 있으며,²⁸⁴ 대체치료가 필요한 실정이다. 문맥침범을 동반한 간세포암종 환자에서 간기능이 좋은 경우 TACE 시행 후 간기능 저하의 위험성은 낮고,³⁰⁰⁻³⁰² 반복적인 TACE를 시행하였을 때 1년 생존율이 25~35%, 3년 생존율이 9~10%임이 보고되었다.^{292,303,304} 주문맥이나 1차분지에 혈관침범이 있는 간세포암종을 대상으로 한 전향적연구에서는 TACE 치료군(5.0~5.1개월)이 비치료군(2.6~3.0개월)보다 2~2.5개월 중앙생존기간이 길었으나, 환자 수가 적어 통계적 유의성을 입증하지는 못하였다.^{291,302} 그러나 국내 연구에서는 주문맥이나 1차분지 혈관침범이 있는 간세포암종 중에 종양의 성장 형태가 결절성이거나 그 범위가 국한되어 있을 때에는 TACE 치료군의 중앙생존기간이 22~30개월로 좋은 성적을 보이므로 이러한 환자군에 대한 TACE 치료를 시행할 수 있다.^{302,303} 최근 문맥침범이 있는 절제 불가능 간세포암종 환자에서 보존적 치료 대조군과 비교하여 TACE군의 생존율 향상을 보고한 전향적 연구가 있으나 무작위 배정이 이루어지지 않아서 높은 수준의 증거로 채택되긴 어렵다.³⁰⁴ 문맥침범을 동반한 간세포암종에서 TACE의 생존율 향상 진위와 다른 치료법들(체외 방사선치료, 소라페닙, 간동맥주입 화학요법 등)의 단독요법 또는 TACE와의 병행치료 효과를 검증하기 위해서는 간기능, 종양의 범위와 문맥침범 정도 등을 고려한 전향적 무작위 연구가 필요하다.

약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술

종양 혈관의 색전을 유발하는 미세구(microsphere)에 고용량 항암제(doxorubicin)를 안정적으로 담은 약물방출미세구(drug eluting bead)가 개발되었다. 약물방출미세구를 종양의 영양동맥으로 투여하면 종양 혈관의 색전이 유발되어 혈류 공급이 차단되고, 종양 혈관에 걸린 미세구에서 고농도의 항암제가 서서히 방출되어 종양 내 항암제 농도는 높아지고 전신 혈장에서의 항암제 농도는 오르지 않는 장점이 있다. 실제 임상연구에서도 간손상과 doxorubicin과 관계된 전신 부작용은 약물방출미세구 경동맥화학색전술(debTACE)이 고식적 화학색전술(cTACE)보다 적은 것으로 보고되었다.^{305,306} 212명을 대상으로 6개월 종양반응을 1차 비교 목표로 설정한 2상 전향적 무작위 대조연구에서 debTACE는 cTACE보다 더 좋은 통계적 유의성을 입증하지는 못하였다.³⁰⁵ 그러나, Child-Pugh B, ECOG 1, 양엽에 종양이 있을 때와 재발 간세포암종 환자에서는 debTACE가 의미 있게 우수하였다.³⁰⁵ 반면 다른 전향적 무작위 대조연구에서는 debTACE가 cTACE에 비해 종양반응, 재발 시간, 및 생존기간에 있어서 의미 있는 차이를 보이지 않았다.³⁰⁷ debTACE의 5년 생존율은 38.3% 및 22.5%로 보고되었다.^{308,309}

debTACE는 숙달된 시술자에 의해 수행되면 항암제의 전신 부작용이 적고 진행된 병기에서도 비교적 안전하게 시술이 가능한 장점이 있지만,^{306,310} cTACE에 비해 장기 생존율이 우수하다는 증거가 부족하여 이에 대한 3상 전향적 무작위 대조연구가 요망된다.

Yttrium-90 (⁹⁰Y) 미세구를 이용한 경동맥방사선색전술

경동맥방사선색전술(transarterial radioembolization; TARE)은 방사성동위원소를 포함하고 있는 미세구(microsphere)를 간동맥으로 주입하여 체내 방사선 조사를 통해 종양을 치료하는 방사선요법의 일종이다. 방사성동위원소로는 Yttrium-90(⁹⁰Y)가 가장 흔히 사용되는데, ⁹⁰Y는 순수한 고에너지의 베타선(β ray)을 방출하고 반감기는 2.67일이며 투과력은 평균 2.5mm(최대 11mm)이다. ⁹⁰Y를 운반하는 미세구는 직경 35 μ m 정도 크기의 resin 또는 glass 미세구를 사용한다. 주입된 미세구는 동맥의 색전 효과는 최소화하면서 과혈관성 간세포암종에 높은 농도로 분포되어 방사선 조사에 의한 종양 치료 효과를 나타낸다. 치료 부위와 투여할 방사선량을 결정하고, 간 이외의 다른 장기로의 유출 위험과 정도를 측정하기 위해 ^{99m}Tc-MAA를 이용한 사전 핵의학 영상검사가 필요하다.

52명의 중등도 또는 진행성 간세포암종 환자에서 ⁹⁰Y 미세구를 이용한 TARE의 전향적 무대조 2상 연구에서 객관적 종양반응률은 40.4%, 중앙생존기간은 15개월이었다.³¹¹ 후향적 대규모 코호트 연구에서 Child-Pugh A인 경우가 Child-Pugh B인 경우보다 (각각 17.2개월, 7.7개월), 문맥침범이 없는 경우가 있는 경우보다 (각각 15.3개월, 10개월) 생존기간이 의미 있게 길었다.^{312,313} 국내의 다기관 전향적연구에서는 BCLC 병기 B와 C 간세포암종 환자 40명의 3개월 객관적 종양반응률이 57.5%이었고, 3년 생존율은 75%이었다.³¹⁴

^{90}Y TARE 후 가장 흔히 나타나는 부작용은 일시적인 피로감인데, TACE에 비해 색전효과가 작아 색전술후증후군도 적은 편이며 문맥침범 경우에도 비교적 안전하게 사용할 수 있는 것으로 보고되었다. 약 20%에서 빌리루빈의 상승이 있었고 1개월 사망률은 0-3%이었다.³¹¹⁻³¹³ 그러나, 간 이외의 장기로 주입되었을 때 방사성 폐렴이나 위장관 궤양 등 기존의 TACE보다 심한 합병증이 발생할 수 있으므로 이에 대한 각별한 주의와 경험을 요한다.

결론적으로 ^{90}Y TARE는 장기 생존율과 부작용 등에 관하여 다른 표준 치료법과의 전향적 무작위 대조연구가 없어 간세포암종 환자의 치료에 있어 적절한 적응증을 제시하기 어려우나, 색전술후증후군과 전신 부작용을 최소화하면서 TACE와 유사한 치료 효과가 기대되므로 앞으로 수행될 3상 무작위 대조연구 결과에 따라 비용-효과 측면을 고려한 역할을 찾을 수 있을 것으로 판단된다.

[권고사항]

1. 간절제술, 간이식, 고주파열치료술 및 에탄올주입술을 적용하기 어려운 간세포암종 중 수행 상태가 양호하고 주혈관침범이나 간외전이가 없을 때 경동맥화학색전술(TACE)이 추천된다 (A1).
2. TACE는 항암효과를 극대화하고 간손상을 최소화하기 위해 가능한 한 선택적으로 종양의 영양동맥에 시행되어야 한다 (B1).
3. 약물방출미세구를 이용한 TACE는 고식적 TACE와 비교하여 전신 부작용은 적고, 치료 효과는 유사할 수 있다 (B2).
4. 간문맥침범이 있는 간세포암종 중 잔존 간기능이 좋고 간내 종양이 국소적인 경우 TACE를 시행할 수 있다 (B2).

체외 방사선치료

간세포암종에 대한 체외 방사선치료(external-beam radiation therapy; EBRT)는 수술적 절제가 불가능하거나 국소치료술 등으로 근치적 치료가 되지 않는 환자에서 시행하고 있다. 주로 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 상위 B인 경우 시행하고 있으며 40-90%의 종양반응률과 10-25개월의 중앙생존기간을 보고하고

있다.³¹⁵ 체외 방사선치료는 전산화단층촬영(Computed tomography)을 이용한 전산화 방사선치료계획이 필요하며 3차원 치료계획을 기본으로 한 선량-체적 분석에서 30 Gy가 조사되는 체적이 전체 간부피의 60% 이하로 제한되어야 한다.³¹⁶ 또한 분할 조사 횟수가 10회 이하의 저분할 체외 방사선치료는 15 Gy 미만을 조사받는 정상 간부피가 최소 700 ml 이상으로 하여야 하고,³¹⁷ 종양을 제외 한 정상 간에 조사되는 평균 선량을 28 Gy (1회 당 2 Gy를 조사한 것으로 환산한 생물학적 동등선량) 이하로 제한하여야 한다.³¹⁸

간절제술, 간이식, 고주파열치료술, 에탄올주입술 및 경동맥화학색전술(TACE)이 어려운 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행할 수 있다. 정위절제방사선치료를 포함한 저분할 방사선치료는 주로 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 상위 B이고 정상 간 용적이 충분한 경우에 시행되고 있으며 2년 국소제어율은 70~100%, 2년 생존율은 50~75%이다.³¹⁹⁻³²⁵ 특히 크기 합이 6 cm 이하이고 개수가 3개 이하인 간세포암종에서는 90% 이상의 국소제어율을 보고하고 있다.^{319,323-325} 또한, 양성자치료의 2년 국소제어율은 75~96%, 5년 생존율은 23~44%로 보고되었다.^{199,326-329}

체외 방사선치료는 간문맥 중앙침범 유무에 제한을 받지 않고 안전하게 시행할 수 있는 장점이 있다.³³⁰⁻³⁴⁴ 종양으로 인한 동맥맥 단락이 심하여 TACE가 어려웠던 경우 방사선치료 후 약 20% 환자에서 혈관폐색이 유도되어 TACE가 가능하였다.³⁴⁵ 메타분석에서 TACE와 체외 방사선치료의 병행치료가 TACE 단독군에 비해 3년 생존율을 10~28% 정도 향상시킨다고 보고하였다.³⁴⁶ 향후 병행치료의 통제된 비교연구가 기대된다. TACE 후 불완전한 치료반응을 보인 간세포암종에 체외 방사선치료를 추가하여 20.9%의 완전반응률을 보고하기도 하였다.³⁴⁷ 우리나라 다기관 후향적 코호트 분석에서도 체외 방사선치료를 시행받은 환자의 78.4%는 이전에 TACE를 받았던 경우이었다.³⁴⁸ 간문맥 중앙침범을 동반한 간세포암종에서 경동맥화학색전술과 체외 방사선치료의 병행치료군은 중앙 생존기간이 12.6개월로 수술군의 10.0개월에 비해 우수하였고³⁴⁹ 하대정맥 중앙침범을 동반한 간세포암종에서도 체외 방사선치료의 병행치료는 중앙생존기간이 11.7개월로 과거의 코호트에 비해 유의하게 향상되었다.³⁵⁰ TACE 2주 정도 경과 후 체외 방사선치료의 순차적 병용은 간기능 부전을 일으킬 수 있으나 Common Terminology Criteria of Adverse Event (CTCAE) 3등급 이상의 간기능 부전은 2.5%로 적었다.³⁵¹

국소 진행된 간세포암종에서 간동맥주입 화학요법과 체외 방사선치료의 병행치료는 24.1%의 3년 생존율 및 13.1개월의 중앙생존기간을 보고하였고,³⁵² 같은 기관 보고에서 간 내 전이와 간문맥 중앙침범을 동반한 간세포암종에서 TACE 후 간동맥주입 화학요법과 체외 방사선치료의 병행치료는 무병생존율 4.5개월 및 중앙생존기간 9.8개월을 보고하였다.³⁵³ 간문맥 중앙침범을 동반한 40명의 미만성 간세포암종에서 간동맥주입 화학요법과 피하 interferon 병행치료에 체외 방사선치료를 병행하거나 안한 경우 무진행기간 (time-to progression; 4.0 vs. 6.9 개월)과 중앙생존기간 (9.1 vs. 12.0 개월)로 체외 방사선치료를 병행한 경우 더 나은 결과를 보였다.³⁵⁴ 국소 진행된 간세포암종에서 절제를 향상을 위한 수술 전 국소치료로서 체외 방사선치료를 고려할 수 있는데, 체외 방사선치료의 반응군에서 수술적 치료가 안전하고, 효과적이었다고 보고되었다.³⁵⁵ 또한, 간이식 대기 중 환자의 가교 치료로 체외 방사선치료를 고려할 수 있다.^{199,200,319} 향후

신보조요법으로서 체외 방사선치료에 대한 통제된 전향적 비교 연구가 필요하다. 체외 방사선치료는 TACE 등 여러 비수술적 치료 후 재발한 간세포암종에 대하여 2차 치료로 시행할 수 있다.^{348,356,357}

체외 방사선치료는 암성 통증 등 종양에 의한 증상 완화에도 효과적이다.^{315,358} 간세포암종의 담도 폐색으로 인해 황달이 발생한 경우 체외 방사선치료는 종양을 줄여 폐색과 황달을 완화시키며 생존기간의 연장을 기대할 수 있었다.^{359,360} 복부 림프절전이의 경우 체외 방사선치료는 80% 전후의 반응률을 보였으며³⁶¹⁻³⁶⁴ 생존기간의 연장도 보고하였다.³⁶⁵ 통증을 동반한 뼈전이에 대한 체외 방사선치료는 75~99%에서 통증을 완화하였다.³⁶⁶⁻³⁷⁰ 뇌전이에 대한 전뇌방사선치료는 증상 완화를 위해 시행할 수 있다.³⁷¹ 척추신경압박을 동반한 척추 전이에 대해 30~50.7 Gy의 방사선치료는 3개월, 6개월 보행 가능성이 83%, 63%로 보고하였다.³⁷² 폐전이에 대한 방사선치료는 60~70%의 반응률을 보였으며, 증상이 있던 환자의 90%에서 증상의 호전을 보였다.^{361,373}

[권고사항]

1. 간세포암종 환자에서 체외 방사선치료는 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 상위 B이고, 전산화 방사선 치료계획시 30 Gy 이상을 조사받는 간부피가 전체 간부피의 60% 이하인 경우 시행할 수 있다 (B1).
2. 간절제술, 간이식, 고주파열치료술, 에탄올주입술 또는 경동맥화학색전술이 어려운 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행할 수 있다 (C1).
3. 경동맥화학색전술에 불완전한 반응을 보이고 1항의 선량-체적 기준을 만족하는 간세포암종에서 체외 방사선치료의 병행을 고려할 수 있다 (B2).
4. 간문맥침범을 동반하고 1항의 선량-체적 기준을 만족하는 간세포암종에 체외 방사선치료를 시행할 수 있다 (C1).
5. 간세포암종의 원발암 및 전이암으로 인한 증상 완화목적을 위해 필요시 체외 방사선치료를 시행한다 (B1).

전신 항암요법

소라페닙

소라페닙(Sorafenib)은 vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2)와 platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), 그밖에도 Raf-1, c-kit 수용체를 표적으로 하는 multi-tyrosine kinase inhibitor로서 간세포암종에서 가장 처음 검증된 분자표적치료제 (molecularly targeted agent, MTA)이다. 서양의 다기관 3상 무작위 대조연구를 통해, 간문맥침범이 있거나 간외전이아가 있는 진행성 간세포암종에서 소라페닙으로 치료받은 환자들의 중앙생존기간은 10.7개월로 보존적 치료만 받은 대조군 환자들의 7.9개월보다 유의하게 높았다 (HR 0.69; 95% CI, 0.55-0.87, $p=0.00058$).³⁷⁴ 소라페닙은 질환진행까지의 시간 (time to progression, TTP)도 연장시켜서 소라페닙과 대조군의 TTP는 각각 5.5개월과 2.8개월이었다.³⁷⁴ 우리나라 환자를 포함한 아시아태평양 지역의 진행성 간세포암종 환자들을 대상으로 한 3상 무작위 대조연구에서도 소라페닙 치료를 받은 환자들의 중앙생존기간은 6.5개월로 보존적 치료군의 4.2개월보다 유의하게 길었다 (HR 0.68, 95% CI, 0.50-0.93, $p=0.014$).³⁷⁵ 그 이후 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 전세계에서 시행된 다른 세종류의 분자표적치료제 3상 무작위 대조연구에서 소라페닙 치료군은 공통적으로 중앙생존기간 10개월 전후를 보고하고 있다.³⁷⁶⁻³⁷⁸ 현재까지 무작위 대조연구를 통해 진행된 간세포암종 환자에서 생존율 증가가 확인된 분자표적치료제는 소라페닙이 유일하다.

두개의 3상 연구 모두 Child-Pugh 등급 A의 양호한 간기능과 ECOG 수행능력 2 이하의 양호한 전신상태를 가진 환자들을 대상으로 하였었다. 다른 실제 임상기반 연구에서는 Child-Pugh 등급 B의 간기능을 가진 환자들에서도 Child-Pugh 등급 A인 환자들과 유사한 효과와 안전성이 보고되었으나³⁷⁹⁻³⁸² 복수 유무나 Child-Pugh 점수에 따라 예후가 달랐다.³⁸³ 따라서, 간기능이 저하된 환자들에게서도 소라페닙을 조심스럽게 고려할 수 있겠으나, 향후 통제된 연구결과가 더 필요하다. 소라페닙의 가장 흔한 부작용은 설사와 수족증후군 (hand foot skin reaction, HFSR)이며 이밖에도 피로감, 피부 발진, 식용감퇴, 체중감소, 고혈압, 탈모 등의 부작용이 생길 수 있다. 수족증후군은 소라페닙 복용 3개월이 지나면 더 이상 악화되지 않는 경향이 있기에 치료 초기에 환자 교육과 관리를 통해 투약이 중단되지 않도록 하는 것이 중요하다. Urea가 함유된 크림을 사용하여 손발이 건조해지지 않도록 하고, 두터운 각질 (calluses)을 제거하며 쿠션이 좋은 편한 신발을 신도록 한다. 뜨거운 물을 사용하는 것을 피하는 것이 좋고 필요시 진통제를 복용하는 것도 도움이 된다.³⁸⁴ 소라페닙은 간문맥, 간정맥, 하대정맥 등의 간혈관침범이 있거나 간외전이가 있는 진행성 간세포암종에서 일차적으로 사용할 수 있고 국소치료들에 실패하거나 국소 치료술 적용이 불가능한 환자에게도 사용할 수 있다. 경동맥화학색전술(TACE) 시행 후 잔존암이나 재발에 대해 반복적(6개월 내 3회)으로 TACE를 시행하였으나 암이 진행하여 병기 이동 (stage migration)이 일어난 경우 TACE 실패 또는 무반응으로 간주되며 이 경우 소라페닙 치료를 고려 한다.³⁸⁵⁻³⁸⁷ 그러나 TACE 실패 또는 무반응에 대한 정의는 아직 분명한 것이 없는 실정이다. 중간병기(BCLC intermediate stage)의 간세포암종에서 TACE와 소라페닙 병행치료가 과거 동일 기관의 TACE 단독보다 생존율이나 질환진행까지의 시간(TTP)을

연장시켰다는 2상 연구³⁸⁸와 연장 증명에 실패한 2상 다기관 무작위 비교 연구³⁸⁹가 있다. 앞의 연구는 대조연구가 아니라는 문제가 있으며 뒤의 SPACE 연구는 'on demand' TACE가 아니며 비교적 양호한 중간병기 환자들에서 생존율 등의 효과를 목표로 했다는 문제가 있다. 두 연구 모두에서 병행치료 안전성은 확인되어 진행성 간세포암종에서의 병행치료 3상연구가 진행 중이다.

[권고사항]

1. Child-Pugh 등급 A의 간기능과 양호한 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 국소 림프절, 폐 등의 간외전이기가 있는 경우, 또는 다른 치료법들에 반응하지 않고 암이 진행하는 경우 소라페닙 치료를 시행한다 (A1).
2. Child-Pugh 등급 A의 간기능과 양호한 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 간혈관침범이 있는 경우 소라페닙 치료를 시행할 수 있다 (A2).
3. Child-Pugh 등급 상위 B의 간기능과 양호한 전신상태를 가진 1항 및 2항 종양 조건외 간세포암종 환자에서 소라페닙 치료를 시행할 수 있다 (B1).

세포독성 화학요법

소라페닙이 전신 항암요법제로서 권장되고 있으나, 소라페닙 치료 실패나 내성 발생 이후의 2차 치료제로서 여러 임상시험이 진행되었으나, 효과가 입증된 약제는 아직까지 없다. 이러한 상황에서 소라페닙으로 치료를 하였지만 질병이 진행하거나 소라페닙에 대한 부작용으로 치료를 지속하기 어려운 경우 등에 세포독성 화학요법(cytotoxic chemotherapy)을 고려할 수 있다.³⁹⁰⁻³⁹² 세포독성 항암제들은 대부분 치료반응이 충분하지 않고, 아직까지 무작위 대조군 연구를 통해 생존연장효과가 증명된 적은 없다. 그러나 비교적 좋은 종양반응이 보고된 약제들도 있으나 천문학적 비용이 드는 다기관 전향적 무작위 대조시험을 시행하기 어려워 세포독성 항암제의 효과를 소라페닙과 비교하는 3상연구는 현실적으로 어려운 실정이다.

기존에 가장 널리 사용되어 온 약제는 doxorubicin이나, 반응률은 대개 20% 미만이며,³⁹³⁻³⁹⁵ 5-fluorouracil,³⁹⁶ gemcitabine,^{397,398} oxaliplatin,³⁹⁹ capecitabine,⁴⁰⁰ irinotecan⁴⁰¹ 등도 만족스러운 결과를 보여주지는 못하였고, octreotide,^{402,403} interferon,⁴⁰⁴ tamoxifen⁴⁰⁵ 등의 전신 요법도 생존율 향상을 증명하는 데에는 실패하였다.

단일 약제로서 효과가 미미하기 때문에 복합화학요법이 시도되기도 하는데, PIAF (cisplatin/interferon α -2b/doxorubicin/fluorouracil) 요법이 doxorubicin 단독 요법에 비하여 중앙생존기간도 길고 (8.67개월 vs. 6.83개월; 상대위험도 0.97; $p=0.830$), 반응률도 20.9%로 doxorubicin 단독 요법의 10.5%에 비하여 높았으나,

통계적으로 유의한 차이는 아니었다($p=0.058$). 혈액학적 부작용은 PIAF 치료군에서 유의하게 많이 발생하였다.⁴⁰⁶ 또 다른 복합화학요법 중 하나인 FOLFOX (oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin) 요법도 doxorubicin 단독 요법에 비하여 무진행생존기간이나 질병유지율이 좋은 결과를 보였지만 (2.93개월 vs. 1.77개월, $p<0.01$; 52.17% vs. 31.55%, $p<0.001$), 생존기간을 유의하게 연장시키지는 못하였다 (6.4개월 vs. 4.97개월; $p=0.07$).⁴⁰⁷ 이외에 복합요법으로 cisplatin과의 병합 요법으로서 doxorubicin,⁴⁰⁸ capecitabine,^{409,410} 5-fluorouracil⁴¹¹ 등이, oxaliplatin과의 병합 요법으로서 gemcitabine,⁴¹² capecitabine⁴¹³ 등의 효과가 보고된 바 있으나, 단독 요법에 비하여 더 나은 결과를 보인다는 근거는 아직까지 부족하다.

간세포암종 환자의 대부분이 만성간질환이나 간경변증을 동반하고 있고, 이는 항암제의 흡수와 대사 등에 영향을 미쳐 충분한 용량의 항암제를 투여하는 것이 불가능한 경우가 많고, 항암제에 의한 독성 발생 가능성이 높다.⁴¹⁴ 따라서 간세포암종에서 세포독성 화학요법은 전신 상태와 간기능이 양호한 환자들에게 제한적으로 사용되어야 할 것이며, 무의미하게 환자의 삶의 질을 저하시키지 않도록 경우에 따라 독성이 적은 약제를 사용하거나 독성이 강한 약제는 용량 감량을 고려하는 등의 주의가 필요하다.

간동맥주입 화학요법

간동맥주입 화학요법(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)은 세포독성 항암제를 간동맥에 직접 주입하여 간세포암종에 고농도의 항암제를 전달하면서도 전신적인 부작용이 적게 발생할 수 있는 이론적인 장점이 있다. 간동맥주입 화학요법은 주로 간문맥침범을 동반한 간세포암종에서 시행되고 있으며, 경동맥화학색전술에 반응이 없는 경우에도 고려해볼 수 있다. 소라페닙 치료 후 진행하였거나, 소라페닙 치료를 하기 어려운 환자에서 간동맥주입 화학요법을 시행해볼 수 있다는 일부 보고가 있으나, 아직 좀 더 연구가 필요하다.^{415,416} 가장 많이 사용되는 약제는 5-fluorouracil 로, 단독 혹은 cisplatin 등과 병합으로 쓰이며, 진행성 간세포암종에서 3.8~38.5%의 반응을 및 5~19.5개월의 생존기간을 보였고,⁴¹⁷⁻⁴²⁰ 전신적 interferon 주사와 병행치료 하기도 한다.^{421,422} 항암제 주입장치 삽입에 따른 문제(감염, 폐쇄 등)도 일부에서 발생할 수 있다. 간동맥주입 화학요법은 아직까지 보고에 따라 효능의 차이를 보이며, 전신항암요법이나 보존적 치료에 비하여 생존율을 향상시킨다는 근거가 부족한 실정으로 이에 대한 추가적인 연구 결과가 필요하다.

[권고 사항]

1. 소라페닙 치료에 실패한 진행성 간세포암종 환자에서 양호한 간기능과 좋은 전신상태를 갖고 있는 경우 세포독성 화학요법을 시행할 수 있다 (C1).

보조요법

보조요법(adjuvant therapy)은 일반적으로 1차 또는 근치적 치료 후 재발을 막기 위해 추가적으로 시행하는 치료를 말하는데, 간세포암종의 경우 근치적 간절제술 후 재발률이 5년에 70% 전후로 높기에^{142,423,424} (간절제술편 참조) 재발을 막기 위한 보조요법은 시급한 과제이다. 그러나 아직까지 입증된 방법이 없으며⁵⁸, 소라페닙이나 세포독성 전신화학요법은 보조요법으로 권장되지 않는다. 또한 근치적 간절제술 후 경동맥화학색전술이 간세포암종 재발을 감소시킨다는 근거도 없다.⁴²⁵

근치적 치료 후 간동맥으로 방사선 동위원소인 Iodine-131을 주입하는 보조요법이 간세포암종의 재발을 줄인다는 보고가 있었으나 이후 검증되지 않아 권장되지 않는다.^{426,427} 환자에서 유래한 면역 세포의 활성화를 이용한 면역요법이 근치적 간세포암종 치료 후 3년 재발률을 대조군보다 15% 감소시켰다는 보고가 있으나⁴²⁸ 이후 신뢰할만한 추가 연구가 없다.

절제 불가능한 간세포암종에서 경동맥화학색전술(TACE) 등으로 병기감소(downstaging)를 유도한 후 근치적 간절제술을 시행할 수 있고, 절제 가능한 병기에서도 절제 전 신보조요법(neoadjuvant therapy)로서 TACE를 시행할 수 있으나 절제술 단독 치료와 비교하여 TACE를 먼저 시행하고 절제하는 것이 생존율이나 무질병 생존 (disease free survival)을 연장시킨다는 근거가 없다.⁴²⁹

[권고사항]

1. 근치적 간절제술 후 보조요법으로서 경동맥화학색전술이나 소라페닙, 세포독성 화학요법 등은 권장되지 않는다 (B1).

선제적 항바이러스제 치료

B형간염바이러스 보유자

간세포암종에서 세포독성 화학요법 후 B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) 재활성화율은 30~60%로 다양하며,^{430,431} 이로 인한 사망률도 HBV가 재활성화된 환자의 30% 정도로 보고되었다. 간세포암종 이외의 혈액암, 유방암 및 고형암이 발생한 HBV 보유자에서 면역억제제 혹은 세포독성 항암제 투약에 따른 혈청 HBV DNA 증가 혹은 생화학적 간기능검사의 이상을 동반하는 HBV의 재활성화는 20~50%에서 관찰된다.^{430,432-435} 따라서 B형간염 표면항원에 대한 검사는 HBV 감염의 위험도가 높은 군에서는 세포독성 항암요법 혹은

면역억제요법 시행 전에 반드시 시행되어야 한다.⁴³⁶ HBV 보유자에 있어서 항바이러스제의 선제적 (preemptive) 사용은 세포독성 화학요법 시작 시 혹은 면역억제제 투여기간 동안 투약되어야 하며 그 후 최소한 6개월 이상 투약하여야 한다. 적절한 혈청 HBV DNA치에 대한 연구가 필요하나 항암제 투여 전 높은 HBV DNA치를 보인 환자에서는 항바이러스제 투여 중단 후 재발이 빈번하므로 세포독성 화학요법제 투약 전 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상인 군에서는 만성B형간염 치료 목표에 준하여 이에 도달할 때까지 치료를 지속하는 것을 고려한다.⁴³⁶ 대부분의 선제적 치료 연구가 라미부딘(lamivudine)에 국한되어 있으나, 최근 개발된 다른 항바이러스제를 대체하여 사용할 수 있으며 선제요법 중 라미부딘에 내성이 발생할 경우에는 내성 치료 가이드라인에 따라 치료한다.^{437,438} 특히, 치료 기간이 12개월 이상일 것으로 예측되는 군에서는 내성 발생을 고려하여 내성 발생이 적은 항바이러스제를 선택한다.^{439,440} 인터페론은 골수억제 부작용과 일시적 간염 악화에 대한 위험 때문에 선제적 치료제로 사용하지 않는다. B형간염 표면항원이 음성이며 anti-HBc와 anti-HBs 양성인 군에서도 B형간염의 재활성화가 발생할 수 있으나 이는 매우 드물며 연구가 적은 실정으로 이에 대해 일괄적인 선제적 투약을 권유할 만한 증거는 없다.⁴³⁶

간세포암종 치료 중 HBV 재활성화에 대해 비교적 잘 알려진 연구는 경동맥화학색전술(TACE)의 경우로서 대상 예의 4-40%에서 HBV 재활성화가 관찰된다.^{430,441-445} 경구용 항바이러스제인 라미부딘 선제요법을 시행한 군과 무투약 대조군으로 나누어 TACE 후 HBV의 재활성화를 관찰한 연구에 따르면,⁴⁴⁴ HBV의 재활성화율은 각각 2.8%, 40.5%였으며, HBV 재활성화로 인한 간염은 각각 2.8%, 29.7%, HBV 감염으로 인한 간부전은 각각 0%, 8.1%로 의미 있는 차이가 보고되었다. 따라서 HBV 양성 간세포암종 환자의 TACE에는 항바이러스제의 선제적 투약을 고려할 수 있다. 그러나 TACE를 시행하는 경우에도 연구에 따라 항암제의 종류, 투여 간격, 치료 횟수 등이 동일하지 않으므로 이에 따른 B형간염의 재활성화도 차이가 있을 수 있어,⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶ 항바이러스제 사용 시작의 기준이 되는 혈청 HBV DNA치 및 생화학적 간기능검사 수치 등에 대한 추가 연구가 필요하다.

간세포암종의 간동맥주입 화학요법(HAIC) 치료 후 HBV 재활성화는 24~67%로 TACE보다 높게 보고되었는데, 이는 HAIC의 치료 주기가 매주로서 치료 간격이 짧아 항암제 용량이 많기 때문일 수 있다.^{431,447,448} 그러나, TACE와 비교연구가 없고 대상 환자 수가 적어 TACE보다 재활성화율이 더 높다는 근거를 뒷받침하기 위해서는 충분한 연구가 필요하다.

간세포암종의 수술적 절제술 후 HBV 보유자에서의 혈청 HBV DNA 증가 혹은 생화학적 간기능검사의 이상을 동반하는 HBV 재활성화는 14~32%에서 관찰된다.⁴⁴⁹ 경구용 항바이러스제인 텔비부딘을 수술한 당일부터 선제요법을 시행한 군과 무투약 대조군으로 나누어 HBV의 재활성화를 관찰한 전향적 연구에서 HBV의 재활성화율은 각각 2.5%, 31.8%였으며, 무투약 대조군의 57.1%가 절제술 후 1주 내 HBV 재활성화가 발생한 반면, 치료군은 수술 후 4주째 2.5%가 발생하여, 수술적 절제술 환자에 선제적 항바이러스제 투약이 필요하다고 보고하였다.⁴³⁹ 그러나 중국에서 수행된 이 연구는 대상 환자 수가 적고 단일 기관연구이기에 이 연구만으로 보편적인 선제적 항바이러스제 투약을 권고하기 어려우며 다기관 대규모 연구가 필요하다.

간세포암종의 방사선치료 후 HBV의 재활성화는 대조군과 라미부딘 선제적 투약군에서 각각 21.8%와 0% 이고, 이로 인한 ALT상승률은 12.5%와 2.3%로 대조군에서 의미 있게 높았음을 보고한 연구가 있다.⁴⁵⁰ 최근 연구에서 TACE와 체외 방사선치료를 병행할 경우 단독 TACE 치료에 비해 HBV 재활성화가 2배 이상 높아질 수 있다고 보고하였다.⁴⁴⁶ 그러나, 체외 방사선치료와 관련된 HBV의 재활성화에 관한 연구가 적고, 전향적으로 통제된 연구가 없어 선제적 항바이러스제 투약을 일반적으로 권고하기는 어렵다.

에탄올주입술과 고주파열치료술에 의한 B형간염 재활성화에 대한 연구 보고는 적지만 고주파열치료술 후 HBV 재활성화는 5.6%~9.1%로 보고하고, 에탄올주입술 후 재활성화는 없었다.^{451,452} 간세포암종 치료에 대한 표적치료제 소라페닙에 대한 후향연구에서 HBV 재활성화는 없었으나³⁸⁰ 향후 충분한 관찰과 연구가 필요하다.

C형간염바이러스 보유자

C형간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 의한 간세포암종의 경우 치료 후 HCV 재활성화나 이로 인한 간염 악화에 대한 보고는 거의 없다. 최근, 우리나라 HCV 또는 HBV 관련 간세포암종 환자의 TACE 후 간염바이러스 재활성화, 간염 및 간부전 발생에 대한 후향적 비교연구에서 재활성화는 26.5%, 32.5%, 간염 10.2%, 34.8%, 간부전은 0%, 10.9% 이었다.⁴⁵³ 두 군에서 TACE 후 재활성화의 차이는 없었지만, 간염과 간부전 발생은 HCV 관련 간세포암종에서 의미있게 낮게 발생하였다. HCV관련 간세포암종 치료 후 활동성 만성 C형 간염이 있으면서 간세포암종이 근치되었다면 일반적인 C형간염 치료를 고려할 수 있다. 인터페론 및 리바비린 투여는 골수억제와 일시적 간염 악화를 일으킬 수 있어 간세포암종 환자의 세포독성 화학요법이나 면역억제요법 전에 선제적 치료로서 권장되지 않는다.

[권고 사항]

1. 세포독성 화학요법 혹은 면역억제요법 시행 전에 B형간염 표면항원에 대한 검사를 시행하여야 한다 (A1).
2. B형간염바이러스 보유자에서 간세포암종 치료에 세포독성 화학요법을 하는 경우 B형간염 바이러스의 재활성화를 예방하기 위해 선제적 항바이러스제 치료를 시행 한다 (A1). 한편, 경동맥화학색전술(B1), 간동맥주입 화학요법(C1), 간절제술(C1), 또는 체외 방사선치료(C1)를 하는 경우 재활성화 예방을 위해 선제적 항바이러스제 치료를 할 수 있다.

3. B형간염바이러스의 재활성화 환자에서 항바이러스제 선택은 대한간학회의 만성B형간염 진료 가이드라인을 따른다 (A1).

암성 통증의 약물치료

암환자의 통증 유병률은 45%-53%정도로 알려져 있고⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶ 폐암환자의 경우 통증 조절을 포함한 초기부터의 적극적 완화 치료는 생존기간을 향상시킬 수 있었다.⁴⁵⁷ 간세포암종에 있어서 통증에 관한 연구는 드물지만 간세포암종 환자의 통증 유병률은 22%-66.8%로 보고 되고 있어,^{455,458,459} 간세포암종에서도 통증 치료를 중요한 완화 치료로 고려하여야 한다. 간세포암종은 대부분 만성 간질환 및 간경변증을 동반하므로 간기능장애 정도에 따라 약물 대사에 변화가 일어나게 되며⁴⁶⁰ 진통제에 의한 부작용을 더 자주 더 심하게 겪을 수 있다. 하지만, 간질환뿐 아니라⁴⁶¹ 간세포암종 환자에서 통증 치료에 대한 연구는 극히 부족하므로 간세포암종의 통증 치료는 일반암 치료 원칙에⁴⁶²⁻⁴⁶⁴ 준하나 환자의 간기능 상태에 따라 약제의 선택 및 용량, 투여간격의 조절이 고려 될 필요가 있다.

암성 통증의 치료는 통증 강도와 조절 유무에 따라 비마약성 진통제로 시작해서 약한 마약성 진통제, 강한 마약성 진통제를 순차적으로 이용하는 전략이 보편적으로 이루어지고 있다.⁴⁶²⁻⁴⁶⁴ 주로 사용되는 비마약성 진통제는 아세트아미노펜(acetaminophen)과 비스테로이드성 항염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)이며 경도의 통증 (숫자통증등급 1-3)에 사용된다. 중등도 통증(숫자통증 등급 4-6)에는 약한 마약성 진통제인 코데인(codein), 하이드로코데인(hydrocodein), 트라마돌(tramadol)이 주로 사용되고 중등도 또는 심한 통증 (숫자통증 등급 7-10)에서는 강한 마약성 진통제로 모르핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone), 하이드로몰폰(hydromorphone), 펜타닐(fentanyl)과 그 유사체가 이용된다.

아세트아미노펜은 전격성 간부전을 일으킬 수 있는 약물이지만^{465,466} 하루 4 g 이하의 용량에서는 임상적으로 유의한 간독성은 매우 드물다.⁴⁶⁷ 만성 음주자에서는 4 g 이하 용량에서도 간부전 발생이 보고된 적이 있으나⁴⁶⁸ 만성 음주자에서 하루 4 g을 사용한 연구에서 뚜렷한 간독성의 증가는 없었으나,^{469,470} 한 연구에서 작지만 유의한 ALT 상승이 보고 되었다.⁴⁷¹ 간경변증 환자에서 하루 2-3 g의 아세트아미노펜은 비대칭성 변화와의 관련을 보이지 않았다.⁴⁷² 간경변증 환자에서는 아세트아미노펜의 반감기가 건강인에 비해 배로 증가하지만⁴⁷³ 간경변증 및 간질환 환자에서 4 g 이하의 아세트아미노펜은 의미있는 부작용을 일으키지 않았다.^{473,474} 하지만, 간질환 환자에서는 대사 장애의 개연성과 반감기의 증가가 예상 되므로 아세트아미노펜의 일일 용량을 2-3 g으로 감량할 것을 권고한다.^{475,476}

비스테로이드성 항염제는 간질환 환자에서는 유리 형태의 약제가 증가되어 부작용과 독성을 일으킬

가능성이 높아지며,⁴⁷⁷ 전체 약인성 간염 원인의 10%를 차지한다고 알려져 있고⁴⁷⁸ 간독성이 보고되는 약제이다.^{465,479} 또한, 간경변증 환자에서 신독성,⁴⁸⁰ 위궤양이나 출혈,^{481,482} 간경변증의 비대상성 악화⁴⁷² 등의 부작용을 초래 할 수 있다.

간은 마약성 진통제의 주요한 대사 기관이므로 간기능 저하가 동반된 간세포암종 환자에서 대사와 분비 장애로 부작용 증가 가능성이 있으며 마약성 진통제는 간경변증 환자에서 간성 혼수의 주요한 원인인자이다.⁴⁷⁴ 따라서 마약성 진통제 각각의 간 대사 특성을 고려하여 약제를 선택하고 용량이나 간격을 조절하는 것이 필요하다.^{476,483} 모르핀은 자체로 진통 효과를 나타내며 간의 포합 작용으로 대사된 후 90% 이상이 신장으로 배설 되지만 간경변증 환자에서는 정상인보다 2배 정도 반감기가 길어지며^{484,485} 생체 이용률이 간세포암종(68%)에서 정상인(17%)보다 4배 증가한다.⁴⁸⁶ 코데인은 모르핀으로 대사된 후 진통 작용을 나타내므로 간질환 환자에서 혈중 농도를 예상하기 어렵고 천장 효과가 있어 충분한 진통 효과를 얻기 전에 부작용을 초래 할 수 있다. 하이드로코돈도 하이드로몰론으로 대사된 후 효과를 나타내므로 약제의 혈중 농도의 예측이 어려울 수 있다. 트라마돌은 코데인에 비해 10배정도 수용기 친화력이 낮고 말초 통증 경로를 통해 효과를 나타내므로 대체로 간질환 환자에서 부작용이 적을 것으로 생각되나 전이암을 포함한 간세포암종 환자에서 반감기가 3배 길어진다는 보고가 있다.⁴⁸⁷ 옥시코돈은 진통 작용을 하는 옥시몰론을 비롯한 여러 산물로 대사 되므로 대사체의 혈중 농도가 다양할 수 있어 진통 효과가 예측 하기 어려울 수 있고 간이식 환자 연구에서 이식 후에 비해 이식 전에 반감기가 길고 제거율은 낮고 호흡억제 작용이 강하게 나타난다고 보고 되었다.⁴⁸⁸ 하이드로몰론은 자체로 진통 효과를 나타내며 포합 반응에 의해 대사·분비되어 간기능 장애에 의한 영향이 상대적으로 크지 않아 간기능 저하 환자에서도 반감기의 변화가 없다고 보고 되었다.⁴⁸⁹ 펜타닐은 사이토크롬에 의해 대사되나 독성 대사체를 발생 시키지 않고 간경변증 환자에서 혈중 농도의 변화가 없으며⁴⁹⁰ 신기능 장애에 대해서도 영향이 크지 않다.^{476,483}

[권고사항]

1. 간세포암종에서 약물을 이용한 통증 조절은 기저 간질환을 고려한 신중한 접근이 요구되며 진통제 사용시 기저 간기능에 따라 약물을 선택하고 용량과 투여 간격 조절을 고려한다 (C1).
2. 만성 간질환이 동반된 간세포암종 환자에서는 아세트아미노펜의 감량 투여를 고려하며 (C1), 비스테로이드성 항염제(NSAID)의 사용은 매우 신중해야 한다 (B1).
3. 만성 간질환이 동반된 간세포암종 환자에서는 약물의 대사와 간기능을 고려하여 마약성 진통제의 선택 및 용량과 투여 간격 조절을 고려한다 (C1).

치료 후 반응평가 및 추적

종양반응

간세포암종 치료연구의 주된 일차목적은 전체생존기간(overall survival, OS) 우월성 검증이다. 그러나 종양반응(tumor response)과 진행까지의 시간(time to progression, TTP)도 치료 효과를 보는 대리 지표로 사용되어 왔다. 종양학에서 종양 치료 후 종양반응 평가는 전통적으로 1979 년 세계보건기구(WHO)에서 정한 정의를 이용해 왔는데 다음과 같다. 완전 관해(complete response, CR): 관찰되었던 모든 종양이 완전히 소실되고 적어도 4 주 간격으로 2 번의 관찰을 통하여 새로운 종양이 관찰되지 않은 경우; 부분 관해(partial response, PR): 적어도 4 주 간격으로 2 번의 관찰을 통하여 측정되어지는 종양의 장경과 그에 직각으로 측정된 직경의 곱이 50%를 넘는 감소를 보이는 경우; 불변(stable disease, SD): 완전 관해(CR)/부분 관해(PR) 또는 진행(PD)에 해당되지 않는 경우; 진행(progressive disease, PD): 하나 또는 그 이상의 종양 크기가 25%를 넘어 증가한 경우 또는 새로운 종양이 관찰되는 경우이다.⁴⁹¹ 그러나 WHO 정의를 사용하면서 몇 가지 문제점이 제기되었는데, 즉, 연구자간에 종양 크기 변화, 특히 종양의 단경과 숫자 변화를 측정하는 방법에 차이가 있었으며, 진행(PD)의 정의에 한 개의 종양 크기 변화로 정의하는 연구자가 있는 반면 모든 종양 크기 변화의 합계로 정의하는 연구자도 있어 통일되지 못한 결과가 나타났다. 또한 최근 CT, MRI 등의 발전으로 가능해진 3 차원적인 영상에 의한 종양 크기 변화를 적절하게 반영하지 못하는 단점도 있었다. 이를 극복하기 위해 2000 년 Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 정의와 2009 년 RECIST v. 1.1 이 발표되어 표적 및 비표적 병변들 모두에서 치료 반응을 평가한 뒤 이를 바탕으로 전체적인 치료 반응 평가(overall response)를 권고하고 있다.^{492,493} 먼저 표적 병변(target or index lesion)들에 대한 치료 반응 평가로, 완전 관해(CR): 관찰되었던 모든 표적 병변의 소실 및 병리학적 림프절의 단경이 10 mm 이하로 감소; 부분 관해(PR): 모든 표적 병변의 장경 합이 30% 이상 감소; 불변(SD): 완전 관해(CR)/부분 관해(PR) 또는 진행(PD)에 해당되지 않는 경우; 진행(PD): 모든 표적 병변의 장경 합이 20%를 넘어 증가하고, 그 절대값의 합이 최소 5 mm 이상 증가하거나 또는 새로운 종양이 관찰되는 경우로 정의하였다. 비표적 병변의 치료 반응 평가는, 완전 관해(CR): 모든 비표적 병변의 소실 및 종양표지자 수치의 정상화 그리고 모든 림프절 크기가 10 mm 이하; 비관해/비진행(Non-CR/Non-PD): 한 개 이상의 비표적 병변이 계속 존재하거나/존재하며 상승된 종양표지자 수치가 계속 유지되는 경우; 진행 (PD): 기존의 비표적 병변이 명료하게 진행하거나 또는 새로운 병변이 생기는 경우로 정의하였다.^{492,494} 그러나 이러한 기준들은 일차적으로 세포독성 화학요법에 대한 평가에 사용되도록 고안된 것이다. 따라서 종양의 크기 변화를 가져오지 않는 치료 반응은 평가할 수 없거나 최고의 치료성적이 불변(SD)이라는 문제가 제기되었다. 특히 분자표적치료제나 경동맥화학색전술 등의 국소치료법으로 치료한 경우 종양 크기 변화가 별로 없으므로 RECIST 평가가 부적절하다.⁴⁹² 또한 몇몇 임상연구에서는 RECIST 기준이 중재시술 및 새로운 분자표적치료제로 인한 종양괴사를 잘 반영하지 못한다는 점이 알려졌다.^{374,495} 이론적으로 살아있는 종양부위는 CT 나 MRI 를 통하여 평가되어야 하며 살아있는 종양 부위는 역동적 영상검사의 동맥기에 조영제가 조영되는 것으로

정의되어야 한다. 국소치료 후 발생하는 광범위한 종양 괴사가 병변의 직경 감소와 항상 일치하지는 않는 간세포암종 특성 때문에 유럽간학회(the European Association for the Study of the Liver, EASL)에서 종양의 괴사 정도를 포함하는 새로운 간세포암종 치료반응 정의를 발표하였고,⁴⁹⁶ 이어서 modified RECIST (mRECIST)도 제안되었다.^{497,498} 이러한 제안은 살아있는 종양이 있는 표적 병변의 직경 측정을 반응평가로 사용되어야 한다는 사실에 근거한 것이다. 추가적으로 혈관침범, 림프절 평가, 복수 및 흉수의 평가와 새로운 병변 등에 대한 기준 등이 mRECIST 에서 수정되었고 이 차이들을 정리하였다. (Table 7) 그러나 mRECIST 기준은 살아있는 종양부위 판정을 위한 CT/MRI 영상검사 결과 판독의사 주관에 영향을 받는다는 약점이 있다. 현재로서는 어느 치료반응 판정방법이 더 우월한지 명확하지 않으므로 향후 추가적인 연구를 통해 병리학적 검사나 생존 및 치료 결과 예측에 더 잘 부합하는지 정확하게 밝혀져야 할 것이다.

[권고사항]

1. 치료의 종양반응 평가를 위하여 치료 후 종양 크기 변화에 따른 RECIST 기준과 종양 생존 부위만을 고려한 mRECIST 기준을 병용한다 (B1).

Table 7. Assessment of tumor response*

Target lesions Response	RECIST	mRECIST
CR	Disappearance of all target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR	At least a 30% decrease in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	At least a 30% decrease in the sum of the diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD	Any cases that do not qualify for either PR or PD	Any cases that do not qualify for either PR or PD

PD	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started	
Non-target lesions			
Response			
CR	Disappearance of all non-target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all non-target lesions	
IR/SD	Persistence of one or more non-target lesions	Persistence of intratumoral arterial enhancement in one or more non-target lesions	
PD	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions	
mRECIST recommendations			
Pleural effusion and ascites	Cytopathologic confirmation of the neoplastic nature of any effusion that appears or worsens during treatment is required to declare PD.		
Porta hepatis lymph node	Lymph nodes detected at the porta hepatis can be considered malignant if the lymph node short axis is at least 2 cm.		
Portal vein invasion	Malignant portal vein invasion should be considered as a non-measurable lesion and thus included in the non-target lesion group.		
New Lesion	A new lesion can be classified as HCC if its longest diameter is at least 1 cm and the enhancement pattern is typical for HCC. A lesion with atypical radiological pattern can be diagnosed as HCC by evidence of at least 1 cm interval growth.		
Overall Response Assessment in mRECIST			
Target Lesions	Nontarget Lesions	New Lesions	Overall Response
CR	CR	No	CR
CR	IR/SD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes or no	PD
Any	PD	Yes or no	PD
Any	Any	Yes	PD

RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; CR, complete response; PR, partial response; IR, incomplete response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

*Adapted from J Hepatol 2012;56:908-943⁵⁸ and Semin Liver Dis 2010;30:52-60⁴⁹⁸.

완전 반응 후 추적

간세포암종에서 치료 후 완전 반응 이후의 추적(follow-up after complete response)에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다. 실제 진료에서는 근치적 목적으로 시행하는 간절제술, 간이식술, 경피적 국소치료 후 완전 반응에 이른 경우 추적에 관하여는 각 치료 방법에 따른 재발 위험도, 치료 전 재발 위험인자의 유무 등을 감안하여 추적 간격을 결정한다.

간절제술 후 간내 전이로 인한 국소 재발 또는 새 종양의 발생(de novo carcinogenesis)으로 인한 재발 빈도는 수술 후 5 년에 70%에 달함이 알려져 있다.^{96,423,499,500} 통상적으로 수술 후 2 년 이내의 재발을 조기 재발(early recurrence), 2 년 이후의 재발을 후기 재발(late recurrence)로 분류한다.^{142,497} 재발의 위험인자로는 종양관련 위험인자와 기저 간질환관련 위험인자로 대별할 수 있다. 종양관련 위험인자는 종양의 크기, 개수, 분화도, 혈관침범, 혈청 AFP (수술 전 상승된 경우), 충분한 절제연의 미확보, 비해부학적 절제술(non-anatomical resection) 등이 해당되고, 주로 조기 재발과 연관된다.^{142,146,499-502} 기저 간질환관련 위험인자는 만성 B 형간염의 경우 수술 전후 높은 HBV DNA 의 농도,^{148,503-505} 만성 C 형간염의 경우 활동성의 염증상태 지속 및 간섬유화의 정도 등이 알려져 있고,^{506,507} 후기 재발과 관련성이 높다.

간세포암종으로 간이식을 시행한 경우 밀란척도에 해당하는 경우 70%를 상회하는 5 년 생존율과 15% 미만의 재발률을 보인다.¹⁶³ 이식 후 재발의 위험인자는 종양의 크기와 혈관침범 유무가 대표적이고, 그 외 개수, 분화도, 혈관침범, 혈청 AFP, 양측 간엽에 종양의 존재 등이 알려져 있다.⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰ 이러한 위험인자를 가진 경우 이식 후 2 년 내에 90% 이상 재발하고, 그 중 35%에서 간 내 재발이 발생한다. 최근 국내의 다기관 연구에 따르면 간세포암종 환자에서 사체 간이식에 비해 생체간이식을 시행한 경우 무재발 생존기간이 유의하게 짧음을 보고한 바 있어 생체간이식이 주를 이루는 우리나라에서 이식 후 추적에 특히 주의를 기울여야 할 것이다.⁵¹¹

수술적 치료 대상이 되지 않아 고주파열치료술(radiofrequency ablation, RFA) 또는 경피적 에탄올 주입술(percutaneous ethanol injection, PEI) 등의 국소치료를 시행한 경우 대체로 국소재발률이 수술에 비해 높게 보고되었다. 치료 후 2 년까지의 국소재발률은 RFA 는 2-18%, PEI 는 이보다 높은 11-45% 이다.^{249-251,259,260} 최근 연구에 따르면 장경 3 cm 이하의 단일 종양에 대해 RFA 후 4 년 누적 재발률은 57%이었고, 장경 3 cm 이하이면서 3 개 이하의 종양에 대해 RFA 또는 PEI 후 3 년/5 년 누적 재발률은 각각 57%/72% 및 64%/77%로 보고되어 있다.^{512,513} PEI 는 병소 내에 주입한 에탄올의 확산이 종양 내 섬유성 격벽 또는 종양 피막 등에 의해 차단되어 치료 효과가 감소될 수 있고, 특히 장경 3 cm 이상의 큰 병변에서 국소재발률이 43%에 달하여 주의를 요한다.⁵¹⁴ RFA 는 간기능이 잘 보존된 작은 단일 종양, 특히 장경 2cm 이하에서 가장 결과가 좋아서 70%에 달하는 5 년 생존율을 보인다.²⁴⁷ RFA 이후에 간내 병변이 재발한 경우 RFA 를 재시행하여 완전 반응에 이른 경우 생존율의 향상을 보일 수 있어 국소 재발의 조기 발견이 중요하다.⁵¹⁵

근치적 치료 후 재발의 대부분은 2 년 이내에 발생하므로 이를 감안하여 추적검사의 간격을 설정한다. 재발을 빨리 발견할수록 근치적 치료법을 다시 적용할 수 있는 가능성이 늘어나므로 추적검사를 자주 시행하는 것이 중요하다. 그러나 최적의 추적 간격과 검사법 선택에 관한 근거를 제시할 만한 연구는 부족하므로 현 시점에서 보편 타당한 권고안을 제시하는 것은 현실적으로 어렵다. 대체로 첫 2 년간은 2-6 개월 간격으로 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI 와 혈청 종양표지자를 이용하여 추적하는 것이 권고되고, 2 년까지 재발이 없는 경우 그 이후에는 간격을 늘려 추적하는 것이 선호된다. 아울러, 종양 자체의 위험인자 및 기저 간질환에 따른 위험인자에 따라 개개인의 위험도를 산정하여^{516,517} 추적 간격을 신중히 결정해야 할 것이다..

[권고사항]

1. 치료 후 완전 반응에 이른 경우 첫 2년 내에는 2-6개월 간격으로 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI 및 혈청 종양표지자 검사 등을 통하여 재발 여부를 확인하고, 그 이후에도 개별 환자에 따라 추적 검사 간격을 조정하여 감시를 지속한다 (B1).

별첨 1. 개정위원회 위원들의 이해관계상충 정보(conflict of interest disclosure)

최근 2년의 이해관계상충 정보는 아래와 같음

계철승: 밝힐 내용 없음.

고영환: 밝힐 내용 없음.

김경식: 한국 카비프레지니우스 자문위원 및 후원 강의; 삼양 바이오팜 연구 자문

김도영: 밝힐 내용 없음.

김동식: 한국아스텔라스, 한국팜비오, 한미약품, SK케미칼, 동아에스티의 후원 연구

김미숙: 밝힐 내용 없음.

김보현: 밝힐 내용 없음.

김성훈: 밝힐 내용 없음.

김영근: Bayer Healthcare 자문위원; Bayer Healthcare 후원 강의

김윤준: JW Creagen, LG, 한국화이자제약, 한미약품, 한국 Roche, 한국 Roche 진단, Bayer Healthcare, PharmaKing, Gilead, 한국 MSD, 한국 BMS 제약, Gambro, 삼일제약, 유한양행, 제일제당, 부광약품, 한독약품의 후원 연구 또는 후원 강의

김종만: 아스텔라스, SK 케미칼, 녹십자 랩셀, 노바티스, 종근당, 로슈 후원 연구; 아스텔라스, 사노피, 현대약품, 종근당, Gilead 후원 강의

김지훈: 밝힐 내용 없음.

김진희: 밝힐 내용 없음.

김태현: 밝힐 내용 없음.

김현범: 밝힐 내용 없음.

김휘영: 밝힐 내용 없음.

박중원: Taiho pharm. 임상연구 자문위원; Bayer Healthcare 후원 강의; Pfizer, Bayer Healthcare, BMS, Eisai, Taiho, Roche, Exelixis, Kowa 제약회사 임상연구 참여

박희철: 밝힐 내용 없음.

배시현: Bayer Healthcare, 한국 BMS 제약, Gilead Sciences, 글락소 스미스클라인 후원 강의

서경석: 아스텔라스, SK 케미칼, 녹십자, 노바티스, 종근당, 로슈 후원 연구

성진실: 밝힐 내용 없음.

신지훈: 밝힐 내용 없음.

연종은: 유한양행, 제일약품 후원 연구

윤원섭: 밝힐 내용 없음.

이남준: 아스텔라스, SK 케미칼, 녹십자, 노바티스, 종근당, 로슈 후원 연구

이민우: GE Healthcare, Bayer HealthCare 후원 강의

이승수: 밝힐 내용 없음.

이정민: Bayer primovist 자문위원; Bayer Healthcare, Guerbet 후원 강의; Bayer Healthcare, GE Healthcare, Guerbe 임상시험 참여

이준성: 밝힐 내용 없음.

이준혁: BMS, 크레아젠, 녹십자셀, MSD, 동아 ST, Bayer Healthcare, 노바티스, 부광 임상시험 참여; Gilead, BMS, MSD의 자문; BMS, Gilead, Bayer Healthcare, 부광 후원 강의

이해원: 종근당 후원 강의

임영석: Bayer Healthcare, 한국 BMS 제약, Gilead Sciences 후원 연구

임호영: 밝힐 내용 없음.

정진욱: Biocompatibles 후원 연구, Guerbet 후원 강의

조성범: 밝힐 내용 없음.

조윤구: 밝힐 내용 없음.

조재영: Coviden, Ethicon 후원 강의

지의규: Infinit Healthcare 자문; Merk Sereno 후원 강의

최기홍: 밝힐 내용 없음.

최문석: Bayer Healthcare 연구운영 자문위원

최진영: Bayer Healthcare 후원 강의

탁원영: 밝힐 내용 없음.

별첨 2. 2014 간세포암종 진료 가이드라인 개정위원회 위원 구성

	성 함	소 속	전문과목
개정 위원장	박중원	국립암센터 간암센터	소화기내과

내 과

	성 함	소 속	전문과목
위원장	이준혁	성균관대의대	소화기내과
위원	임오영	성균관대의대	종양내과
	이준성	인제의대	소화기내과
	탁원영	경북의대	소화기내과
	최문석	성균관대의대	소화기내과
	연종은	고려의대	소화기내과
	배시현	가톨릭의대	소화기내과
부위원장	김윤준	서울의대	소화기내과
	임영석	울산의대	소화기내과
	김도영	연세의대	소화기내과
	김지훈	고려의대	소화기내과
간사	김휘영	서울의대	소화기내과
위원	김보현	국립암센터	소화기내과

외 과

	성 함	소 속	전문과목
위원장	서경석	서울의대	외과
부위원장	김경식	연세의대	외과
	김성훈	국립암센터	외과
	최기홍	연세의대	외과
	김동식	고려의대	외과
	김종만	성균관대의대	외과
	조재영	서울의대	외과
	이해원	서울의대	외과
간사	이남준	서울의대	외과

영상의학과

	성 함	소 속	전문과목
위원장	정진욱	서울의대	영상의학과
간사	이정민	서울의대	영상의학과
위원	고영환	국립암센터	영상의학과

	김현범	국립암센터	영상의학과
	김영근	성균관의대	영상의학과
	이민우	성균관의대	영상의학과
	최진영	연세의대	영상의학과
	이승수	울산의대	영상의학과
	신지훈	울산의대	영상의학과
	조성범	고려의대	영상의학과
	조윤구	보훈병원	영상의학과

방사선종양학과

	성 함	소 속	전문과목
위원장	성진실	연세의대	방사선종양학과
간사	김태현	국립암센터	방사선종양학과
위원	김미숙	원자력의학원	방사선종양학과
	김진희	계명의대	방사선종양학과
	박희철	성균관의대	방사선종양학과
	계철승	가톨릭의대	방사선종양학과
	지의규	서울의대	방사선종양학과
	윤원섭	고려의대	방사선종양학과

별첨 3. List of clinical questions

내과

1. 1 차, 2 차, 3 차 예방으로 간세포암종 발생을 감소시킬 수 있는가?
2. 간세포암종의 임상적 진단을 위한 고위험군의 정의, 영상검사 방법은 무엇이며, 진단 소견은 어떻게 정의하고, 종양 표지자의 역할은 무엇인가?
3. 간세포암종 환자에서 진단과 치료 계획 수립을 위한 영상검사의 피폭량 제한이 필요한가?
4. 우리나라에 적합한 간세포암종의 병기법은 무엇인가?
5. 소라페닙 치료는 어떤 환자에서 생존율을 증가시킬 수 있는가? 간기능장애가 있는 경우 소라페닙 치료의 안전과 효과는 어떠한가?
6. 진행성 간세포암종에서 세포독성 화학요법 치료는 의미가 있는가? 어떤 환자에게 유용한가?
7. 근치적 치료술 후 항암 보조요법은 의미가 있는가?
8. 간세포암종 치료 시 B 형간염바이러스 선제적 항바이러스치료는 어떤 경우에 유용한가?
9. 간세포암종 치료 시 C 형간염바이러스 선제적 항바이러스치료를 할 수 있는가?
10. 통증의 약물치료 때 간세포암종 환자에서 특별히 주의할 점은 무엇인가?
11. 통증의 약물치료 때 용량과 투여 간격 조절이 필요한 약제는 무엇이며, 간세포암종 환자의 간기능 기준은 무엇인가?
12. 간세포암종 치료 후 반응 평가는 어떤 기준을 사용할 것인가?
13. 국소치료술, 간절제술, 간식식 등 근치적 치료 후 얼마 간격으로, 어떤 방법으로 재발 여부를 추적해야 하는가?

외과

1. 간절제의 적응증에서 종양 크기 와 환자의 나이는 중요 고려 사항인가?
2. 간절제술 결정을 위해 ICG R15, Fibroscan, MRI, PET 검사 등의 임상적 효용성이 있는가?
3. Mild portal hypertension 이 있는 환자들의 간절제 성적은 어떠한가?
4. 간경변증 환자에서 간절제 후 안전 잔여 간부피는 얼마인가?
5. Anatomical resection 은 non-anatomical resection 보다 우월한가?
6. HCC 간절제에서 preconditioning 은 효과적인인가?
7. Bile duct invasion 이 동반된 HCC 에서 간절제는 효과적 치료법인가?
8. 혈관 침습이 있는 HCC 에서 간절제는 효과적인 치료법인가?
9. Ruptured HCC 의 수술적 치료는 gain 이 있는가?
10. 간세포암 간절제술의 성적(5 년 생존율, 사망률, 재발률)은 어떠한가?
11. 복강경 간절제는 개복 수술만큼 효과적인가? 장점은 무엇이며, 적응증은 무엇인가?

12. 간이식은 어떤 환자에서 1 차 치료법으로 권고될 수 있는가?
13. 1 cm 미만의 간결절이 간이식 적응증에 영향을 미치는가?
14. 간이식 전 간외전이를 확인하는 검사로 어떤 검사를 시행하는 것이 적절한가?
15. 간이식 대기 중 간세포암종 환자 관리는 어떻게 해야하며, neo-adjuvant 치료는 의미가 있는가?
Neo-adjuvant 치료가 이식 대기 탈락률을 줄일 수 있는가?
16. 생체간이식은 뇌사자간이식을 대체할 수 있는가?
17. 생체간이식, 또는 구제 간이식의 적응증으로서 밀란 기준은 의미가 있는가?
18. 생체간이식 때 간 공여자는 안전한가?
19. 구제 간이식은 간세포암종 재발 시 근치적 치료가 될 수 있는가?
20. 간절제술 후 재발 때 구제 간이식은 안전할 수 있는가?
21. 간이식 대기 중 가교치료는 어떻게 있으며, 의미가 있는가?
22. 간이식 전 병기 감소 (down-staging)이 누구에게 필요하며, 더 좋은 결과를 가져올 수 있는가?
이를 통해 적응증을 넓힐 수 있는가?
23. 간이식 후 면역억제요법과 항바이러스제 치료는 어떻게 하는가?
24. 간이식 후 의미있는 adjuvant 치료가 있는가? 필요한가?

영상의학과

1. 간세포암종 비침습적 진단은 4-phase MDCT 또는 역동적 조영증강 MRI 소견을 바탕으로만 적용 가능한가? 대상은 간경변증 환자만 가능한가?
2. 비침습적 영상진단시 병변의 크기 기준이 얼마인가?
3. 1cm 이하의 전형적 조영증강을 보이는 병변에서 간세포암종 영상진단 정확도는?
4. Gd-EOB-DTPA 조영증강 MRI 가 surveillance 방법으로 사용될 수 있는가? 초음파 검사에서 발견된 경우 첫 영상검사로 인정될 수 있는가?
5. Gd-EOB-DTPA 조영증강 MRI 에서 간담도기의 저신호강도 소견을 비침습적 진단 기준으로 인정할 수 있는가?
6. 비침습적 영상진단의 기준에 T2 강조영상이나 확산강조영상 소견이 포함되어야 하는가?
7. 조영증강 초음파는 비침습적 진단 검사법으로 인정될 수 있는가?
8. 간세포암종 으로 진단받은 경우 얼마의 간격으로 CT 추적 검사를 하는 것이 적절한가?
9. HCC 에 대해 고주파 열치료는 간절제술과 비교 시 생존율 면에서 유사한 결과를 예상할 수 있나?
10. 고주파열치료와 TACE 와의 병행치료는 고주파열치료 단독 치료에 비해 더 우월한 적응증이 있나?
11. 수술적 치료술에 비해 RFA 시행 후 미세 잔류암 (R1) 비율이 정말 높은가?
12. 국소치료술 후 국소 재발률이 장기 생존율에 영향을 주나?
13. 종양의 위치나 visibility 에 따른 고주파 열치료술의 기술적 한계는 그 동안 얼마나 극복되었나?

14. Central bile duct 와 인접한 부위의 간세포암에 대해 RFA 에 비해 PEI 가 더 안전한가?
15. 간절제술 후 재발한 간세포암종에 대한 RFA 의 유용성은?
16. Cryoablation, microwave ablation, 등 새로운 국소치료법이 실제로 의미있는가?
17. 간세포암종의 초기치료로서 TACE 의 역할과 적절한 언급 수준은?
18. 근치가능한 간세포암종에서 다른 근치적 치료를 시행하기 어려운 경우 시행한 TACE 의 근치 효과에 대한 근거 자료와 적절한 언급 수준은?
19. Advanced stage(특히, vascular invasion, metastasis)에서 TACE 를 시행하는 것에 대한 근거 자료와 적절한 언급 수준은?
20. EASL guideline 에서는 chemo-lipiodolization 을 따로 분리하여 권하지 않는 것으로 기술되어 있는데 이에 대한 자료 수집과 검토
21. TACE 를 기반으로 하는 combination treatment(+RFA, +PEIT, +RT, +Sorafenib)에 대한 근거 자료 수집과 의견 조율
22. DEB-TACE 는 어떤 경우에 적용 가능한가?, 고식적 TACE 와 비교하여 어떤 이점이 있으며, 표준치료로서 권고될 수 있는가?
23. TARE 는 안전한가? 어떤 경우에 적용할 수 있는가? 기존 TACE 와 비교하여 장점이 있는가? 생존율 증가가 실제로 있는가? 간이식전 병기 감소에 도움이 되는가? 표준치료로서 권고될 수 있는가?

방사선종양학과

1. 체외 방사선치료는 어떤 경우에 안전하게 시행할 수 있는가? 적응증은 무엇인가?
2. 경동맥화학색전술로 불완전한 효과가 예상되는 간세포암종에서 국소 병소인 경우 방사선치료의 병용이 효과적인가?
3. 간문맥 종양침범을 동반한 간세포암종에 방사선치료를 시행할 수 있는가?
4. 간절제술 또는 국소치료술이 불가능한 5cm 이하 간세포암종에 대하여 방사선치료 (양성자치료, 저분할 방사선치료, 정위절제방사선치료를 포함한 방사선치료)를 시행할 수 있는가?
5. 간세포암종의 원발부위 통증 및 전이암으로 인한 증상을 완화하기 위해 방사선치료를 시행할 수 있는가?
6. 진행성 간세포암종에서 방사선치료는 간절제술을 위한 가교치료로서의 역할을 할 수 있는가?
7. 진행성 간세포암종에서 전신 화학요법과 체외 방사선치료 병행치료가 가능한가?

별첨 4. 2014 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정 경과

2003년 7월 5일 2003 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 제정

2009년 6월 27일 2009 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정

2013년 6월 대한간암학회(회장 백승운)의 가이드라인 개정 제의에 대해 국립암센터 동의

2013년 9월 가이드라인 개정을 위한 연구비 마련(국립암센터 기관고유사업비 #1311250-1)

2013년 10월 1일 대한간암학회로부터 개정위원회위원장(국립암센터 박종원) 위촉 후 개정위원회 구성(별첨 2)

2013년 10월 22일 가이드라인 개정위원회(간암가위) 개시모임 개최(서울대병원암센터 영상의학과 강의실)

2013년 10월 - 2014년 5월 각 분과별로 수 차례 회의

2013년 11월 26일 1차 분과장회의

2014년 1월 23일 2차 분과장회의

2014년 2월 22일 간암가위 1차 총회 (서울대병원 삼성암연구동 1층 강의실)

2014년 3월 18일 3차 분과장회의

2014년 3월 22일 간암가위 2차 총회 (서울대병원 삼성암연구동 1층 강의실)

2014년 4월 1일 4차 분과장회의

2014년 4월 22일 개정안 자문위원회

자문위원: 최병인(서울대 영상의학과), 유병철(성균관대 내과), 박철근(성균관대 병리과), 한광협(연세대 내과), 왕희정(아주대 외과), 김윤환(고려대 영상의학과), 이관식(연세대 내과), 백승운(성균관대 내과)

2014년 5월 5차 분과장회의

2014년 5월 19일 공청회 (서울대병원 임상의학연구소 1층 강당)

2014년 6월 대한간암학회 임원회 및 국립암센터에 의해 최종안 승인

2014년 6월14일 2014 간세포암종 진료 가이드라인 한글판 공표 (제주도 대한간암학회 춘계학술대회)

별첨 5. 간세포암증 평가를 위한 간 역동적 조영증강 자기공명영상검사의 기술적 조건

특징	조건(specification)	비고(comment)
MR기기	1.5 T 이상	
조영제	가도리늄 조영제 및 간담도특이 조영제 (Gd-EOB-DTPA)	제조사의 허가 용량을 급속 주입(1~3ml/sec)하는 것이 필요하다
최소 영상 기법	1. T2강조영상 2. In/Oppose phase T1 강조영상 3. 확산 강조영상 (DWI) 4. 조영제 주입 전 후 지방억제 삼차원 T1강조영상	역동적 자기공명영상을 얻기 위해서는 20여초 이내의 호흡 중지 기법을 쓰는 것이 필요하다
조영증강 자기공명영상에 필요한 필수 역동적 시기(phases)와 타이밍 (timing)	1. 동맥기 (late arterial) 2. 문맥기 (portal venous): 3. 지연기(delayed) 또는 이행기(transitional)*	1. 대동맥의 조영증강이 최대로 보인 후 약 5초 후 2. 조영제 주입 후 약 1분 (동맥기 시작 후 35~55초 후) 3. 조영제 주입 후 2~3분 정도가 지연기에 해당하나 3분을 가장 최적의 지연기로 평가한다. * 간담도특이 조영제는 이 시기에 간세포의 조영제 섭취에 의한 조영증강이 일어나는 시기이므로 이행기로 부른다 **** 간담도특이 조영제는 조영제 주입 약 10~40분 후에 간담도특이기 (hepatobiliary phase)가 있으며, 이 시기에 간세포의 조영제의 섭취(uptake)를 통한 강한 조영증강이 있어 작은 간세포암의 발견에 도움이 된다.
영상 절편 두께 및 해상도	두께 <5mm ~8mm/ 해상도 < 3mm	

별첨 6. 간세포암종 평가를 위한 간 역동적 조영증강 전산화단층촬영의 기술적 조건

특징	조건(specification)	비고(comment)
전산화단층촬영술 기기	최소 4줄의 검출기(detector)를 가진 다중절편검출 전산화단층촬영기(MDCT)	
조영제	300mgI/ml이상 농도의 조영제	520mgI~600mgI/kg의 용량으로 급속 주입(2-5mL/second)하는 것이 필요
다중시기 조영증강전산화 단층촬영을 위한 필수 역동적 시기(phases)와 타이밍 (timing)	1. 동맥기 (late arterial) 2. 문맥기 (portal venous) 3. 지연기(delayed)	1. 대동맥의 조영증강이 최대로 보인 후 약 15초~20초 후 2. 조영제 주입 후 약 60초~80초 3. 조영제 주입 후 2~3분 정도가 지연기에 해당하나 3분을 가장 최적의 지연기로 평가한다.
영상 절편 두께 /영상 구성 간격	두께 5mm 이하/ 간격은 두께의 50~100%	

Reference

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-998.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-1051.
4. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010;182:1045-1052.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010;182:E472-478.
7. 보건복지부 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서 (2011년 암등록통계). 2013.
8. 보건복지부 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서 (2010년 암등록통계). 2012.
9. 대한간학회. 한국인 간질환 백서, 2014.
10. 통계청. 2012년 사망 및 사망원인 통계 온라인 간행물, 2013.
11. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
12. 대한간암연구회, 보건복지부 중앙암등록본부. 간세포암 무작위 등록사업 보고. 2010.
13. Kwak HW, Park JW, Nam BH, et al. Clinical outcomes of a cohort series of patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:820-829.
14. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
15. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-1127.
16. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011;54:463-471.
17. Hainaut P, Boyle P. Curbing the liver cancer epidemic in Africa. *Lancet* 2008;371:367-368.
18. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938-945, 945 e931-934.
19. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
20. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355.
21. Publication WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper--recommendations. *Vaccine* 2010;28:589-590.
22. Korean Association for the Study of the L. KASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:109-162.
23. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with

- interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.
24. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
 25. Thiele M, Gluud LL, Dahl EK, Krag A. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3.
 26. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58:98-107.
 27. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
 28. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870-1875.
 29. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-288, 288 e281.
 30. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840-849; quiz e812.
 31. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429-2441.
 32. Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1990-1999.
 33. Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol* 2013;31:3647-3655.
 34. Chen LT, Chen MF, Li LA, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg* 2012;255:8-17.
 35. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. 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.
 36. Miao RY, Zhao HT, Yang HY, et al. Postoperative adjuvant antiviral therapy for hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:2931-2942.
 37. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003;138:299-306.
 38. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-1554.
 39. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-224.
 40. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-468.

41. 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 e1411.
42. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37-47.
43. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1418-1424.
44. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
45. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, 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.
46. Kim MJ, Bae KW, Seo PJ, et al. [Optimal cut-off value of PIVKA-II for diagnosis of hepatocellular carcinoma--using ROC curve]. *Korean J Hepatol* 2006;12:404-411.
47. Yoon YJ, Han KH, Kim C, et al. [Clinical efficacy of serum PIVKA-II in the diagnosis and follow up after treatment of hepatocellular carcinoma]. *Korean J Hepatol* 2002;8:465-471.
48. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010;4:439-474.
49. Wong GL, Chan HL, Tse YK, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology* 2014;59:986-995.
50. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, et al. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging. *Liver Transpl* 2002;8:1156-1164.
51. Zacherl J, Pokieser P, Wrba F, et al. Accuracy of multiphasic helical computed tomography and intraoperative sonography in patients undergoing orthotopic liver transplantation for hepatoma: what is the truth? *Ann Surg* 2002;235:528-532.
52. Kim SH, Choi BI, Lee JY, et al. Diagnostic accuracy of multi-/single-detector row CT and contrast-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas meeting the milan criteria before liver transplantation. *Intervirology* 2008;51 Suppl 1:52-60.
53. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37-51.
54. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-523.
55. Piscaglia F, Bolondi L. Recent advances in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007;37 Suppl 2:S178-192.
56. Lee MH, Kim SH, Park MJ, Park CK, Rhim H. Gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-b-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W868-875.
57. Kim JE, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoteric acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W758-765.
58. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research and

- Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
59. Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008;49:1912-1921.
 60. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005;25:133-142.
 61. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S136-140.
 62. Korean Liver Cancer Study G, National Cancer Center K. [Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009]. *Korean J Hepatol* 2009;15:391-423.
 63. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17-25.
 64. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
 65. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33:437-447.
 66. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592-1596.
 67. Bae SY, Choi MS, Gwak GY, et al. Comparison of usefulness of clinical diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:185-194.
 68. Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000;154:178-186.
 69. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003;160:381-407.
 70. Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 2001;153:309-318.
 71. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005;331:77.
 72. Gilbert ES. Invited commentary: studies of workers exposed to low doses of radiation. *Am J Epidemiol* 2001;153:319-322; discussion 323-314.
 73. Upton AC, National Council on Radiation P, Measurements Scientific C. The state of the art in the 1990's: NCRP Report No. 136 on the scientific bases for linearity in the dose-response relationship for ionizing radiation. *Health Phys* 2003;85:15-22.
 74. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology* 2008;248:995-1003.
 75. National Research Council, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of ionizing Radiation. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. Washington, DC: National Academy Press, 2006.

76. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007;37:1-332.
77. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
78. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
79. Meier V, Ramadori G. Clinical staging of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2009;27:131-141.
80. Ueno S, Tanabe G, Nuru K, et al. Prognostic performance of the new classification of primary liver cancer of Japan (4th edition) for patients with hepatocellular carcinoma: a validation analysis. *Hepatol Res* 2002;24:395-403.
81. Liver Cancer Study Group of Japan. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer. English 3rd ed. Tokyo: Kanehara, 2010.
82. Koh DW, Park JW, Oh SE, et al. Characteristics of the patients with extrahepatic metastases developed in modified UICC T1-T2 stage hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver Annual Meeting* 2007. p. abstract P-0573.
83. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
84. Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92:198-202.
85. Capussotti L, Muratore A, Massucco P, Ferrero A, Polastri R, Bouzari H. Major liver resections for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: early and long-term outcomes. *Liver Transpl* 2004;10:564-68.
86. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 2001;234:63-70.
87. Andreou A, Vauthey JN, Cherqui D, et al. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2013;17:66-77; discussion p 77.
88. 김재홍, 최동욱, 김상범. 대장성 간경변증을 동반한 간세포암에서 대량 간 절제술의 안전성과 장기 성적. *대한외과학회지* 2006;70:444-450.
89. Huang J, Zhang Y, Peng Z, et al. A modified TNM-7 staging system to better predict the survival in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1709-1719.
90. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, 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.
91. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
92. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg* 1999;229:210-215.
93. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
94. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:546-52.

95. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995;130:198-203.
96. 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.
97. An M, Park JW, Shin JA, et al. [The adverse effect of indirectly diagnosed portal hypertension on the complications and prognosis after hepatic resection of hepatocellular carcinoma]. *Korean J Hepatol* 2006;12:553-561.
98. Choi GH, Park JY, Hwang HK, et al. Predictive factors for long-term survival in patients with clinically significant portal hypertension following resection of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2011;31:485-493.
99. Capusotti L, Ferrero A, Vigano L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg* 2006;30:992-999.
100. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-1916.
101. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009;250:922-928.
102. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012;29:6-17.
103. Kim SU, Ahn SH, Park JY, et al. Prediction of postoperative hepatic insufficiency by liver stiffness measurement (FibroScan((R))) before curative resection of hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Hepatol Int* 2008;2:471-477.
104. Wong JS, Wong GL, Chan AW, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Ann Surg* 2013;257:922-928.
105. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012;256:706-712; discussion 712-703.
106. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-467.
107. Kim SH, Kim SH, Lee J, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1675-1681.
108. Lin CY, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Jeng LB, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2417-2422.
109. Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, et al. A multicenter evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hepatoma. *Ann Surg* 2005;241:622-628.
110. Kim IS, Lim YS, Yoon HK, et al. The effect of preoperative transarterial chemoembolization on the patient's outcome in resectable hepatocellular carcinoma. *Korean J Med* 2005;69:614-621.
111. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'Eng F K. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg* 1995;82:122-126.
112. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy:

- prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208-217.
113. Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, Shuto T, Higaki I, Kinoshita H. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg* 2000;87:879-882.
 114. Liu L, Wang Z, Jiang S, et al. Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64261.
 115. Tsujita E, Taketomi A, Kitagawa D, et al. Selective hepatic vascular exclusion for the hepatic resection of HCC. *Hepatogastroenterology* 2007;54:527-530.
 116. Eguchi S, Kanematsu T, Aarii S, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 2008;143:469-475.
 117. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, et al. Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2008;143:607-615.
 118. Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245:36-43.
 119. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* 2000;231:544-551.
 120. Suh KS. Systematic hepatectomy for small hepatocellular carcinoma in Korea. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:365-370.
 121. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, et al. Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1356-1365.
 122. Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1203-1215.
 123. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Ann Surg* 2009;250:831-841.
 124. Lai EC, Yang GP, Tang CN. Robot-assisted laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: short-term outcome. *Am J Surg* 2013;205:697-702.
 125. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536.
 126. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005;140:450-457; discussion 457-458.
 127. Lee SG, Hwang S, Jung JP, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS. Outcome of patients with huge hepatocellular carcinoma after primary resection and treatment of recurrent lesions. *Br J Surg* 2007;94:320-326.
 128. Nishikawa H, Kimura T, Kita R, Osaki Y. Treatment for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients: A Literature Review. *J Cancer* 2013;4:635-643.
 129. Iakova P, Awad SS, Timchenko NA. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest. *Cell* 2003;113:495-506.
 130. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:854-862; discussion 862-854.
 131. Hai L, Yong-Hong P, Yong F, Ren-Feng L. One-stage liver resection for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2005;29:1316-1318.

132. 배재형, 홍성우, 허태길, 이혁상. 간절제술로 치료한 파열 간세포암의 특징과 예후. 한국간담체외과학회지 2006;10:37-41.
133. Buczkowski AK, Kim PT, Ho SG, et al. Multidisciplinary management of ruptured hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10:379-386.
134. Zhu Q, Li J, Yan JJ, Huang L, Wu MC, Yan YQ. Predictors and clinical outcomes for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18:7302-7307.
135. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 2005;137:403-410.
136. Roayaie S, Jibara G, Taouli B, Schwartz M. Resection of hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3754-3760.
137. Moon DB, Hwang S, Wang HJ, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study. *World J Surg* 2013;37:443-451.
138. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001;193:109-111.
139. Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2006;244:194-203.
140. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-710.
141. Finkelstein SD, Marsh W, Demetris AJ, et al. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:871-879.
142. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-207.
143. Zhou L, Rui JA, Wang SB, Chen SG, Qu Q. Prognostic factors of solitary large hepatocellular carcinoma: the importance of differentiation grade. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:521-525.
144. Li SH, Guo ZX, Xiao CZ, et al. Risk factors for early and late intrahepatic recurrence in patients with single hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion after curative resection. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4759-4763.
145. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:799-805.
146. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg* 2006;243:229-235.
147. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;102:462-468.
148. Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;51:890-897.
149. Kim do Y, Paik YH, Ahn SH, et al. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Oncology* 2007;72 Suppl 1:52-57.
150. Choi GH, Kim DH, Kang CM, et al. Prognostic factors and optimal treatment strategy for intrahepatic nodular recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:618-629.
151. Nagano Y, Shimada H, Ueda M, et al. Efficacy of repeat hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinomas. *ANZ J Surg* 2009;79:729-733.

152. Huang ZY, Liang BY, Xiong M, et al. Long-term outcomes of repeat hepatic resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma and analysis of recurrent types and their prognosis: a single-center experience in China. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2515-2525.
153. Chan AC, Chan SC, Chok KS, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation? *Liver Transpl* 2013;19:411-419.
154. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review of efficacy and outcomes of salvage liver transplantation after primary hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:31-41.
155. Katyal S, Oliver JH, 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703.
156. Kuo SW, Chang YL, Huang PM, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:992-997.
157. Nakagawa T, Kamiyama T, Nakanishi K, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma: factors influencing prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1248-1254.
158. Koneru B, Cassavilla A, Bowman J, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation for malignant tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:177-193.
159. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-228; discussion 228-229.
160. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-151.
161. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-322.
162. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
163. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44-57.
164. ELTR - European Liver Transplant Registry 2014 [cited 2014 Feb]. Available from: www.eltr.org.
165. OPTN - Organ Procurement and Transplantation Network 2014 [cited 2014 Feb]. Available from: www.ustransplant.org.
166. Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S58-66.
167. Sugimachi K, Shirabe K, Taketomi A, et al. Prognostic significance of preoperative imaging in recipients of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2011;91:570-574.
168. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S34-43.
169. Yang SH, Suh KS, Lee HW, et al. The role of (18)F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl* 2006;12:1655-1660.
170. Kornberg A, Freesmeyer M, Barthel E, et al. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2009;9:592-600.
171. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for

- hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-22.
172. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8:851-858.
 173. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262-278.
 174. Korean Network for Organ Sharing 2014 [cited 2014 May]. Available from: <http://www.konos.go.kr/>.
 175. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl* 2005;11:1265-1272.
 176. Kim MS. Comparison between Status with CTP score and MELD score in allocation of deceased donor liver; Korean National-based survey. Congress of Asian Society of Transplantation 2013; Kyoto International Convention Center, Kyoto, Japan 2013.
 177. Kim MS. Research for modification of emergency status in deceased donor liver allocation: development of revised MELD score system. Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2014 20130320970.
 178. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002;235:533-539.
 179. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S20-37.
 180. Samuel D, Colombo M, El-Serag H, Sobesky R, Heaton N. Toward optimizing the indications for orthotopic liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S6-13.
 181. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL, Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008;134:1342-1351.
 182. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant* 2008;8:839-846.
 183. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
 184. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
 185. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:129-137.
 186. Toso C, Trotter J, Wei A, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:1107-1115.
 187. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900-909.
 188. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-128.
 189. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873-883.

190. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-827.
191. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11:767-775.
192. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006;12:665-673.
193. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant* 2006;6:2644-2650.
194. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transpl* 2009;15:859-868.
195. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl* 2011;17:1344-1354.
196. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1158-1168.
197. Freeman RB, Jr., Steffick DE, Guidinger MK, Farmer DG, Berg CL, Merion RM. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8:958-976.
198. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, Dempster J, Klintmalm GB, Goldstein RM. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:949-954.
199. Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer* 2011;117:3053-3059.
200. Katz AW, Chawla S, Qu Z, Kashyap R, Milano MT, Hezel AF. Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:895-900.
201. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547-2557.
202. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248:617-625.
203. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1505-1514.
204. Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int* 2010;23:712-722.
205. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-1928.
206. Korean Organ Donation Agency 2014 [cited 2014 May]. Available from: <http://www.koda1458.kr/>.
207. Hwang S, Lee SG, Jung DH, Kim KH, Ha TY, Song GW. Simulation of deceased-donor liver graft allocation as UNOS status I or IIa on current Korean setting for patients with hepatitis B virus-

- induced fulminant hepatic failure. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;13:31-36.
208. Grant RC, Sandhu L, Dixon PR, Greig PD, Grant DR, McGilvray ID. Living vs. deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2013;27:140-147.
209. Kulik LM, Fisher RA, Rodrigo DR, et al. Outcomes of living and deceased donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: results of the A2ALL cohort. *Am J Transplant* 2012;12:2997-3007.
210. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S277-282.
211. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073-1079.
212. Kwon CH, Kim DJ, Han YS, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? *Dig Dis* 2007;25:313-319.
213. Suh KS, Cho EH, Lee HW, Shin WY, Yi NJ, Lee KU. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients who do not meet the Milan criteria. *Dig Dis* 2007;25:329-333.
214. Choi HJ, Kim DG, Na GH, Han JH, Hong TH, You YK. Clinical outcome in patients with hepatocellular carcinoma after living-donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:4737-4744.
215. Lee SG, Hwang S, Moon DB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008;14:935-945.
216. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007;25:310-312.
217. Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1637-1644.
218. Taketomi A, Sanefuji K, Soejima Y, et al. Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;87:531-537.
219. Todo S, Furukawa H, Tada M, Japanese Liver Transplantation Study G. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:S48-54.
220. Kim SH, Kim YK. Improving outcomes of living-donor right hepatectomy. *Br J Surg* 2013;100:528-534.
221. Kim SJ, Na GH, Choi HJ, Yoo YK, Kim DG. Surgical outcome of right liver donors in living donor liver transplantation: single-center experience with 500 cases. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1160-1170.
222. Shin M, Song S, Kim JM, et al. Donor morbidity including biliary complications in living-donor liver transplantation: single-center analysis of 827 cases. *Transplantation* 2012;93:942-948.
223. Kim KH, Jung DH, Park KM, et al. Comparison of open and laparoscopic live donor left lateral sectionectomy. *Br J Surg* 2011;98:1302-1308.
224. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006;12:920-927.
225. Yi NJ, Suh KS, Cho JY, et al. Three-quarters of right liver donors experienced postoperative complications. *Liver Transpl* 2007;13:797-806.
226. Chan SC, Chan AC, Sharr WW, et al. Perpetuating proficiency in donor right hepatectomy for living donor liver transplantation. *Asian J Surg* 2013.
227. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al. Donor morbidity after living donation for liver

- transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:468-476.
228. Siegler M, Simmerling MC, Siegler JH, Cronin DC, 2nd. Recipient deaths during donor surgery: a new ethical problem in living donor liver transplantation (LDLT). *Liver Transpl* 2006;12:358-360.
 229. Brown RS, Jr. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1802-1813.
 230. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382.
 231. Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, et al. Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1194-1202.
 232. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012;55:132-140.
 233. Cucchetti A, Vitale A, Del Gaudio M, et al. Harm and benefits of primary liver resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2010;10:619-627.
 234. Hu Z, Wang W, Li Z, Ye S, Zheng SS. Recipient outcomes of salvage liver transplantation versus primary liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:1316-1323.
 235. Liu F, Wei Y, Wang W, et al. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma within UCSF criteria after liver resection. *PLoS One* 2012;7:e48932.
 236. Moon JI, Kwon CH, Joh JW, et al. Primary versus salvage living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: impact of microvascular invasion on survival. *Transplant Proc* 2012;44:487-493.
 237. Hwang S, Lee SG, Moon DB, et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:741-746.
 238. Kim BW, Park YK, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection: feasibility of the Milan criteria and operative risk. *Transplant Proc* 2008;40:3558-3561.
 239. Kaido T, Mori A, Ogura Y, et al. Living donor liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection. *Surgery* 2012;151:55-60.
 240. Wu L, Hu A, Tam N, et al. Salvage liver transplantation for patients with recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection. *PLoS One* 2012;7:e41820.
 241. Li HY, Wei YG, Yan LN, Li B. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18:2415-2422.
 242. Schwartz M, Roayaie S, Llovet J. How should patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation be treated? *J Hepatol* 2005;43:584-589.
 243. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:633-638.
 244. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation* 2007;83:1162-1168.
 245. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62-69.
 246. Sala M, Llovet JM, Vilana R, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in

- patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360.
247. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89.
 248. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967.
 249. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-1723.
 250. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130.
 251. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
 252. Kim YS, Lim HK, Rhim H, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013;58:89-97.
 253. Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569-577; quiz 578.
 254. de Baere T, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:695-700.
 255. Rhim H, Yoon KH, Lee JM, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003;23:123-134; discussion 134-126.
 256. Song I, Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm and gastrointestinal tracts with the use of artificial ascites: safety and technical efficacy in 143 patients. *Eur Radiol* 2009;19:2630-2640.
 257. Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kim YJ, Lim HK. Planning US for percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinomas (1-3 cm): value of fusion imaging with conventional US and CT/MR images. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:958-965.
 258. Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010;78 Suppl 1:40-45.
 259. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.
 260. Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727-735.
 261. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.
 262. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.

263. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
264. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-912.
265. Qi X, Tang Y, An D, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:450-457.
266. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 2010;51:1284-1290.
267. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009;252:905-913.
268. Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010;116:5452-5460.
269. Lu Z, Wen F, Guo Q, Liang H, Mao X, Sun H. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:187-194.
270. Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:3872-3882.
271. Ho CM, Lee PH, Shau WY, Ho MC, Wu YM, Hu RH. Survival in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after primary hepatectomy: comparative effectiveness of treatment modalities. *Surgery* 2012;151:700-709.
272. Liang HH, Chen MS, Peng ZW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3484-3493.
273. Chan AC, Poon RT, Cheung TT, et al. Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012;36:151-156.
274. Cha DI, Lee MW, Rhim H, Choi D, Kim YS, Lim HK. Therapeutic efficacy and safety of percutaneous ethanol injection with or without combined radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas in high risk locations. *Korean J Radiol* 2013;14:240-247.
275. Ishii H, Okada S, Nose H, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996;77:1792-1796.
276. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-357.
277. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69:925-929.
278. Daniele B, De Sio I, Izzo F, et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:63-67.

279. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42.
280. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT, Jr. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology* 2005;236:132-139.
281. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT, Jr. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:S192-203.
282. Sotiropoulos GC, Lang H, Frilling A, et al. Resectability of hepatocellular carcinoma: evaluation of 333 consecutive cases at a single hepatobiliary specialty center and systematic review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2006;53:322-329.
283. Bargellini I, Florio F, Golfieri R, Grosso M, Lauretti DL, Cioni R. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the italian society of interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:438-444.
284. Park JW, Sherman M, Colombo M, et al. Observations of hepatocellular carcinoma management patterns from the global HCC BRIDGE study: first characterization of the full study population. *Journal of Clinical Oncology* 2012. p. abstract 4033.
285. Gaba RC. Chemoembolization practice patterns and technical methods among interventional radiologists: results of an online survey. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:692-699.
286. Satake M, Uchida H, Arai Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with lipiodol to treat hepatocellular carcinoma: survey results from the TACE study group of Japan. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:756-761.
287. Brown DB, Gould JE, Gervais DA, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:S425-434.
288. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179-188.
289. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993;188:79-83.
290. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
291. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
292. Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-469.
293. Ikeda M, Arai Y, Park SJ, et al. Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an Asian cooperative study between Japan and Korea. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:490-500.
294. Shim JH, Park JW, Choi JI, Kim HB, Lee WJ, Kim CM. Does postembolization fever after chemoembolization have prognostic significance for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma? *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:209-216.
295. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:1747-1752.
296. Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, et al. Ultraslective transcatheter arterial chemoembolization

- with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:365-376.
297. Lee HS, Kim KM, Yoon JH, et al. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization as compared with hepatic resection in hepatocellular carcinoma patients with compensated liver function in a hepatitis B virus-endemic area: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20:4459-4465.
 298. Bargellini I, Sacco R, Bozzi E, et al. Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: a prospective cohort study. *Eur J Radiol* 2012;81:1173-1178.
 299. Yang HJ, Lee JH, Lee DH, et al. Small Single-Nodule Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Transarterial Chemoembolization, Radiofrequency Ablation, and Hepatic Resection by Using Inverse Probability Weighting. *Radiology* 2014;131760.
 300. Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011;258:627-634.
 301. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1653-1659.
 302. Lee HS, Kim JS, Choi JJ, Chung JW, Park JH, Kim CY. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. *Cancer* 1997;79:2087-2094.
 303. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC. Hepatocellular carcinoma and portal vein invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:315-321.
 304. Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:413-420.
 305. Lammer J, Malagari K, Vogl T, 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.
 306. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-481.
 307. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1545-1552.
 308. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012;56:1330-1335.
 309. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1119-1128.
 310. Prajapati HJ, Dhanasekaran R, El-Rayes BF, et al. Safety and efficacy of doxorubicin drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:307-315.

311. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837.
312. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
313. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868-878.
314. Kim DY, Park BJ, Kim YH, et al. Radioembolization With Yttrium-90 Resin Microspheres in Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Prospective Study. *Am J Clin Oncol* 2013.
315. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006;106:1653-1663.
316. Kim TH, Kim DY, Park JW, et al. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:225-231.
317. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1371-1378.
318. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S94-100.
319. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-453.
320. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1631-1639.
321. Honda Y, Kimura T, Aikata H, et al. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:530-536.
322. Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:355-361.
323. Kang JK, Kim MS, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012;118:5424-5431.
324. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2013.
325. Yoon SM, Lim YS, Park MJ, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8:e79854.
326. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:831-836.
327. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1839-1846.
328. Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117:4890-4904.
329. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the

University of Tsukuba experience. *Cancer* 2009;115:5499-5506.

330. Bae SH, Kim MS, Cho CK, et al. Feasibility and efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for Barcelona Clinic Liver Cancer-C stage hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 2013;28:213-219.
331. Cho JY, Paik YH, Park HC, et al. The Feasibility Of Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization And Radiotherapy For Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Int* 2013.
332. Eun HS, Kim MJ, Kim HJ, et al. The retrospective cohort study for survival rate in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving radiotherapy or palliative care. *Korean J Hepatol* 2011;17:189-198.
333. Katamura Y, Aikata H, Takaki S, et al. Intra-arterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma with or without three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol* 2009;44:492-502.
334. Kim DY, Park W, Lim DH, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:2419-2426.
335. Lo CH, Huang WY, Lee MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed or were unsuitable for transarterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:345-352.
336. McIntosh A, Hagspiel KD, Al-Osaimi AM, et al. Accelerated treatment using intensity-modulated radiation therapy plus concurrent capecitabine for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009;115:5117-5125.
337. Shirai S, Sato M, Suwa K, et al. Feasibility and efficacy of single photon emission computed tomography-based three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma 8 cm or more with portal vein tumor thrombus in combination with transcatheter arterial chemoembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1037-1044.
338. Skinner HD, Sharp HJ, Kaseb AO, et al. Radiation treatment outcomes for unresectable hepatocellular carcinoma. *Acta Oncol* 2011;50:1191-1198.
339. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2009;185:782-788.
340. Tanaka Y, Nakazawa T, Komori S, et al. Radiotherapy for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels: efficacy and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:352-357.
341. Xi M, Zhang L, Zhao L, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One* 2013;8:e63864.
342. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. 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.
343. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2004-2011.
344. Yu JJ, Park HC, Lim do H, et al. Prognostic index for portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma treated with radiation therapy. *J Korean Med Sci* 2011;26:1014-1022.
345. Hsu HC, Chen TY, Chiu KW, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of arteriovenous shunting in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2007;80:38-42.
346. Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with

- radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92:184-194.
347. Oh D, Lim do H, Park HC, et al. Early three-dimensional conformal radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after incomplete transcatheter arterial chemoembolization: a prospective evaluation of efficacy and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2010;33:370-375.
 348. Seong J, Lee JJ, Shim SJ, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29:147-152.
 349. Tang QH, Li AJ, Yang GM, et al. Surgical resection versus conformal radiotherapy combined with TACE for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a comparative study. *World J Surg* 2013;37:1362-1370.
 350. Koo JE, Kim JH, Lim YS, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:180-187.
 351. Yu JJ, Park HC, Lim do H, et al. Scheduled interval trans-catheter arterial chemoembolization followed by radiation therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 2012;27:736-743.
 352. Han KH, Seong J, Kim JK, Ahn SH, Lee do Y, Chon CY. Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer* 2008;113:995-1003.
 353. Park MS, Kim SU, Park JY, et al. Combination treatment of localized concurrent chemoradiation therapy and transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:165-173.
 354. Chuma M, Taguchi H, Yamamoto Y, et al. Efficacy of therapy for advanced hepatocellular carcinoma: intra-arterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon with image-guided radiation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1123-1132.
 355. Choi SB, Kim KS, Park YN, et al. The efficacy of hepatic resection after neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) and radiation therapy in hepatocellular carcinoma greater than 5 cm in size. *J Korean Med Sci* 2009;24:242-247.
 356. Kim TH, Kim DY, Park JW, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 2006;29:568-575.
 357. Park W, Lim DH, Paik SW, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1143-1150.
 358. Dawson LA, McGinn CJ, Lawrence TS. Conformal chemoradiation for primary and metastatic liver malignancies. *Semin Surg Oncol* 2003;21:249-255.
 359. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1025-1033.
 360. Huang JF, Wang LY, Lin ZY, et al. Incidence and clinical outcome of icteric type hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:190-195.
 361. Jang JW, Kay CS, You CR, et al. Simultaneous multitarget irradiation using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:412-418.
 362. Park YJ, Lim do H, Paik SW, et al. Radiation therapy for abdominal lymph node metastasis from

- hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006;41:1099-1106.
363. Yamashita H, Nakagawa K, Shiraishi K, et al. Radiotherapy for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma: retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:523-527.
 364. Yoon SM, Kim JH, Choi EK, et al. Radioresponse of hepatocellular carcinoma-treatment of lymph node metastasis. *Cancer Res Treat* 2004;36:79-84.
 365. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Consideration of role of radiotherapy for lymph node metastases in patients with HCC: retrospective analysis for prognostic factors from 125 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1067-1076.
 366. He J, Zeng ZC, Tang ZY, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external beam radiotherapy. *Cancer* 2009;115:2710-2720.
 367. Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, et al. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2167-2171.
 368. Murakami R, Baba Y, Furusawa M, et al. Short communication: the value of embolization therapy in painful osseous metastases from hepatocellular carcinomas; comparative study with radiation therapy. *Br J Radiol* 1996;69:1042-1044.
 369. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:261-265.
 370. Taki Y, Yamaoka Y, Takayasu T, et al. Bone metastases of hepatocellular carcinoma after liver resection. *J Surg Oncol* 1992;50:12-18.
 371. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009;91:307-313.
 372. Nakamura N, Igaki H, Yamashita H, et al. A retrospective study of radiotherapy for spinal bone metastases from hepatocellular carcinoma (HCC). *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:38-43.
 373. Jiang W, Zeng ZC, Zhang JY, Fan J, Zeng MS, Zhou J. Palliative radiation therapy for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;29:197-205.
 374. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
 375. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
 376. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4067-4075.
 377. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31:3517-3524.
 378. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Phase III trial of linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2013. p. suppl 4; abstr 249.
 379. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159-165.
 380. Shim JH, Park JW, Choi JI, Park BJ, Kim CM. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:617-625.

381. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285-1290.
382. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68:609-617.
383. Kim HY, Park JW, Joo J, et al. Worse outcome of sorafenib therapy associated with ascites and Child-Pugh score in advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1756-1761.
384. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of Sorafenib-Related Adverse Events: A Clinician's Perspective. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 2:S1-S16.
385. Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, et al. Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC). *Liver Int* 2013;33:327-337.
386. Cheng AL, Amarapurkar D, Chao Y, et al. Re-evaluating transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Consensus recommendations and review by an International Expert Panel. *Liver Int* 2014;34:174-183.
387. Kim HY, Park JW, Joo J, et al. Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1051-1056.
388. Park JW, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:1336-1342.
389. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* 2012. p. suppl 4; abstr LBA154.
390. Brandi G, de Rosa F, Agostini V, et al. Metronomic capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Oncologist* 2013;18:1256-1257.
391. Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, et al. Gemcitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma pre-treated with sorafenib. *Med Oncol* 2012;29:2793-2799.
392. Lee JE, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, You YK, Lee MA. Epirubicin, Cisplatin, 5-FU combination chemotherapy in sorafenib-refractory metastatic hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:235-241.
393. Chlebowski RT, Brzeczwa-Adjukiewicz A, Cowden A, Block JB, Tong M, Chan KK. Doxorubicin (75 mg/m²) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat Rep* 1984;68:487-491.
394. Choi TK, Lee NW, Wong J. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer* 1984;53:401-405.
395. Sciarino E, Simonetti RG, Le Moli S, Pagliaro L. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma. Experience with 109 patients. *Cancer* 1985;56:2751-2755.
396. Tetef M, Doroshow J, Akman S, et al. 5-Fluorouracil and high-dose calcium leucovorin for hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer Invest* 1995;13:460-463.
397. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89:750-756.
398. Guan Z, Wang Y, Maaleekoonpaioj S, et al. Prospective randomised phase II study of gemcitabine at standard or fixed dose rate schedule in unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89:1865-1869.

399. Yen Y, Lim DW, Chung V, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with unresectable, metastatic, or recurrent hepatocellular cancer: a California Cancer Consortium Trial. *Am J Clin Oncol* 2008;31:317-322.
400. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004;101:578-586.
401. Boige V, Taieb J, Hebbar M, et al. Irinotecan as first-line chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study with dose adjustment according to baseline serum bilirubin level. *Eur J Cancer* 2006;42:456-459.
402. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:687-691.
403. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2009;45:1788-1797.
404. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:54-58.
405. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4338-4346.
406. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532-1538.
407. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus Doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013;31:3501-3508.
408. Lee J, Park JO, Kim WS, et al. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54:385-390.
409. Shim JH, Park JW, Nam BH, Lee WJ, Kim CM. Efficacy of combination chemotherapy with capecitabine plus cisplatin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:459-467.
410. Lee JO, Lee KW, Oh DY, et al. Combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin for patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:1402-1407.
411. Keam B, Oh DY, Lee SH, et al. A Phase II study of 5-fluorouracil and cisplatin systemic chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma with alpha fetoprotein as a predictive and prognostic marker. *Mol Med Rep* 2008;1:415-422.
412. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer* 2007;109:1384-1390.
413. Boige V, Raoul JL, Pignon JP, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer* 2007;97:862-867.
414. Thomas MB. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2008;14:123-127.
415. Terashima T, Yamashita T, Arai K, et al. Feasibility and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib. *Hepatol Res* 2013.
416. Jeong SW, Jang JY, Lee JE, et al. The efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy as an alternative to sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8:164-171.
417. Lim TY, Cheong JY, Cho SW, et al. [Effect of low dose 5-fluorouracil and cisplatin intra-arterial

- infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma with decompensated cirrhosis]. *Korean J Hepatol* 2006;12:65-73.
418. Woo HY, Bae SH, Park JY, et al. A randomized comparative study of high-dose and low-dose hepatic arterial infusion chemotherapy for intractable, advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:373-382.
 419. Hamada A, Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Akeboshi M, Takeda K. Hepatic arterial infusion chemotherapy with use of an implanted port system in patients with advanced hepatocellular carcinoma: prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:835-841.
 420. Ueshima K, Kudo M, Takita M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010;78 Suppl 1:148-153.
 421. Takaki-Hamabe S, Yamasaki T, Saeki I, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: Is the addition of subcutaneous interferon-alpha-2b beneficial? *Hepatol Res* 2009;39:223-230.
 422. Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, et al. Randomized, phase II study comparing interferon combined with hepatic arterial infusion of fluorouracil plus cisplatin and fluorouracil alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011;81:281-290.
 423. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850-855.
 424. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-117.
 425. Chen X, Zhang B, Yin X, Ren Z, Qiu S, Zhou J. Lipiodolized transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:773-781.
 426. Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
 427. Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;38:1237-1241.
 428. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-807.
 429. Shi HY, Wang SN, Wang SC, Chuang SC, Chen CM, Lee KT. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: A nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors. *J Surg Oncol* 2013.
 430. Yeo W, Lam KC, Zee B, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1661-1666.
 431. Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S, et al. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2369-2375.
 432. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.
 433. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076-1081.
 434. Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36:702-709.

435. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
436. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
437. Wu XY, Li X, Chen ZH, et al. An optimized antiviral modification strategy for prevention of hepatitis B reactivation in patients undergoing prophylactic lamivudine and chemotherapy: a pilot study. *Tumour Biol* 2013;34:909-918.
438. Cortelezzi A, Vigano M, Zilioli VR, et al. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H. *J Clin Virol* 2006;35:467-469.
439. Huang L, Li J, Yan J, et al. 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.
440. Huang G, Lai EC, Lau WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels. *Ann Surg* 2013;257:490-505.
441. Lao XM, Luo G, Ye LT, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33:595-604.
442. Lao XM, Wang D, Shi M, et al. Changes in hepatitis B virus DNA levels and liver function after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011;41:553-563.
443. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2008;22:117-126.
444. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-240.
445. Park JW, Park KW, Cho SH, et al. Risk of hepatitis B exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2194-2200.
446. Jang JW, Kwon JH, You CR, et al. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antivir Ther* 2011;16:969-977.
447. Tamori A, Nishiguchi S, Tanaka M, et al. Lamivudine therapy for hepatitis B virus reactivation in a patient receiving intra-arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2003;26:77-80.
448. Nagamatsu H, Kumashiro R, Itano S, Matsugaki S, Sata M. Investigation of associating factors in exacerbation of liver damage after chemotherapy in patients with HBV-related HCC. *Hepatol Res* 2003;26:293-301.
449. Kubo S, Nishiguchi S, Hamba H, et al. Reactivation of viral replication after liver resection in patients infected with hepatitis B virus. *Ann Surg* 2001;233:139-145.
450. Kim JH, Park JW, Kim TH, Koh DW, Lee WJ, Kim CM. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:813-819.
451. Dan JQ, Zhang YJ, Huang JT, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiofrequency ablation or hepatic resection for HBV-related small hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Eur J Surg*

- Oncol 2013;39:865-872.
452. Yoshida H, Yoshida H, Goto E, et al. Safety and efficacy of lamivudine after radiofrequency ablation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2008;2:89-94.
 453. Sung PS, Bae SH, Jang JW, et al. 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.
 454. Hong SH, Roh SY, Kim SY, et al. Change in Cancer Pain Management in Korea Between 2001 and 2006: Results of Two Nationwide Surveys. *J Pain Symptom Manage* 2010.
 455. Kim JY, Jang WY, Hur MH, et al. Prevalence and management of pain by different age groups of Korean cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:393-398.
 456. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449.
 457. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.
 458. Carr BI, Pujol L. Pain at presentation and survival in hepatocellular carcinoma. *J Pain* 2010;11:988-993.
 459. Ryu E, Kim K, Cho MS, Kwon IG, Kim HS, Fu MR. Symptom clusters and quality of life in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Nurs* 2010;33:3-10.
 460. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147-1161.
 461. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewe RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008951.
 462. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd ed. Geneva: World Health Organization. , 1996.
 463. Ministry of Health & Welfare. Cancer pain management guideline. 5th ed. Seoul: Ministry of Health & Welfare, 2012.
 464. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology: adult cancer pain. Vol. 1. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2013.
 465. Rossi S, Assis DN, Awsare M, et al. Use of over-the-counter analgesics in patients with chronic liver disease: physicians' recommendations. *Drug Saf* 2008;31:261-270.
 466. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-1372.
 467. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration (FDA). Drugs: acetaminophen information. 2013 [cited 2013 Jan]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm165107.htm>.
 468. Mofredj A, Cadranel JF, Darchy B, et al. [Hepatotoxicity caused by therapeutic doses of paracetamol in alcoholics. Report of 2 cases of fatal hepatitis in cirrhosis]. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:507-511.
 469. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27:1219-1230.
 470. Kuffner EK, Green JL, Bogdan GM, et al. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients--a multicenter randomized study. *BMC Med*

2007;5:13.

471. Heard K, Green JL, Bailey JE, Bogdan GM, Dart RC. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:283-290.
472. Khalid SK, Lane J, Navarro V, Garcia-Tsao G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:994-999; quiz 913-994.
473. Villeneuve JP, Raymond G, Bruneau J, Colpron L, Pomier-Layrargues G. [Pharmacokinetics and metabolism of acetaminophen in normal, alcoholic and cirrhotic subjects]. *Gastroenterol Clin Biol* 1983;7:898-902.
474. Hirschfield GM, Kumagi T, Heathcote EJ. Preventative hepatology: minimising symptoms and optimising care. *Liver Int* 2008;28:922-934.
475. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005;12:133-141.
476. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451-458.
477. Williams RL, Upton RA, Cello JP, et al. Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:291-296.
478. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010;16:5651-5661.
479. Riley TR, 3rd, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1563-1565.
480. Ackerman Z, Cominelli F, Reynolds TB. Effect of misoprostol on ibuprofen-induced renal dysfunction in patients with decompensated cirrhosis: results of a double-blind placebo-controlled parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2033-2039.
481. Castro-Fernandez M, Sanchez-Munoz D, Galan-Jurado MV, et al. [Influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs in gastrointestinal bleeding due to gastroduodenal ulcers or erosions in patients with liver cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:11-14.
482. Lee YC, Chang CH, Lin JW, Chen HC, Lin MS, Lai MS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. *Liver Int* 2012;32:859-866.
483. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-624.
484. Hasselstrom J, Eriksson S, Persson A, Rane A, Svensson JO, Sawe J. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:289-297.
485. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:17-40.
486. Kotb HI, El-Kady SA, Emara SE, Fouad EA, El-Kabsh MY. Pharmacokinetics of controlled release morphine (MST) in patients with liver carcinoma. *Br J Anaesth* 2005;94:95-99.
487. Kotb HI, Fouad IA, Fares KM, Mostafa MG, Abd El-Rahman AM. Pharmacokinetics of oral tramadol in patients with liver cancer. *J Opioid Manag* 2008;4:99-104.
488. Tallgren M, Olkkola KT, Seppala T, Hockerstedt K, Lindgren L. Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:655-661.
489. Durnin C, Hind ID, Ghani SP, Yates DB, Molz KH. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid IR) in subjects with moderate hepatic impairment. *Proc West Pharmacol*

- Soc 2001;44:83-84.
490. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54:1267-1270.
 491. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
 492. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.
 493. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248-260.
 494. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
 495. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009;115:616-623.
 496. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, 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.
 497. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
 498. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
 499. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-1624.
 500. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, Adachi E, Akazawa K, Sugimachi K. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology* 1991;14:802-805.
 501. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229:216-222.
 502. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, et al. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;108:768-775.
 503. Kim BK, Park JY, Kim do Y, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int* 2008;28:393-401.
 504. Ohkubo K, Kato Y, Ichikawa T, et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:2663-2668.
 505. Hung IF, Poon RT, Lai CL, Fung J, Fan ST, Yuen MF. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1663-1673.
 506. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:419-426.
 507. Kubo S, Yamamoto T, Ikebe T, et al. Relationship between multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma and histology of noncancerous hepatic tissue in patients with chronic hepatitis C. *Jpn J*

Cancer Res 1999;90:1076-1080.

- 508. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004;240:451-459; discussion 459-461.
- 509. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004;10:911-918.
- 510. Lohe F, Angele MK, Gerbes AL, Lohrs U, Jauch KW, Schauer RJ. Tumour size is an important predictor for the outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:994-999.
- 511. Park MS, Lee KW, Suh SW, et al. Living-donor liver transplantation associated with higher incidence of hepatocellular carcinoma recurrence than deceased-donor liver transplantation. *Transplantation* 2014;97:71-77.
- 512. Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol* 2013;59:89-97.
- 513. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013;58:724-729.
- 514. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32:269-278.
- 515. Rossi S, Ravetta V, Rosa L, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology* 2011;53:136-147.
- 516. Yang JD, Kim WR, Park KW, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012;56:614-621.
- 517. Kim BH, Park JW, Nam BH, Kwak HW, Kim WR. Validation of a model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma: a single-centre cohort study. *Liver Int* 2014.

간세포암종 진료 가이드라인

발행인 : 백 승 윤, 박 중 원

편집인 : 박 중 원

발행처 : 대한간암학회 · 국립암센터

인쇄처 : 도서출판 진 기 획

100-013

서울특별시 중구 수표로 6길 26 동성빌딩

전화 : (02)2266-7078(대), Fax : (02)2273-8320

Website : <http://www.jindnp.com/>

E-mail : jink@chol.com

인쇄일 : 2014년 6월 12일

발행일 : 2014년 6월 14일