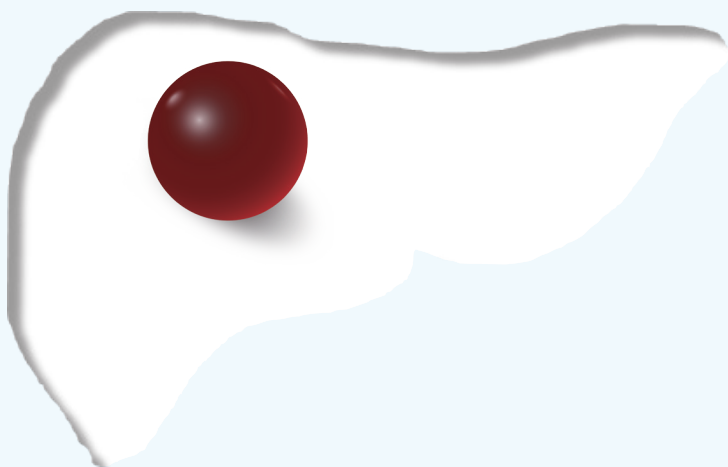


2022 간세포암종 진료 가이드라인

대한간암학회-국립암센터



2022
**간세포암종
진료 가이드라인**

대한간암학회-국립암센터



2022 간세포암종 진료 가이드라인

목차

▪ 서론	5
▪ 역학	16
▪ 예방	20
▪ 감시검사	29
▪ 진단	35
▪ 병기	51
▪ 치료 개관	55
▪ 간절제	59
▪ 간이식	67
▪ 국소치료	77
▪ 경동맥화학색전술 및 경동맥방사선색전술	85
▪ 체외 방사선치료	96
▪ 전신치료	100
▪ 보조요법	127
▪ 예방적 항바이러스치료	129
▪ 암성 통증의 약물치료	133
▪ 치료 후 반응평가 및 추적	141
▪ COVID-19 팬데믹 상황에서 간세포암종 환자의 진료 ..	147
▪ 별첨	150

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 처해진 여러 여건에 따라 차이가 있을 수 있다. 본 가이드라인은 대한간암학회와 국립암센터에서 공동으로 제작하였으며 두 기관의 허락없이 수정, 변형, 무단 전재될 수 없다.

2022

간세포암종 진료 가이드라인

대한간암학회-국립암센터*

서론

■ 개정 취지

2003년 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인이 처음 공표되고 2009년, 2014년, 2018년 세 차례의 개정을 거친 이후 현재까지 간세포암종에 관한 국내외의 많은 새로운 연구 결과와 치료법들이 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 2018년 가이드라인 발표 이후 최근까지 알려진 새로운 연구 결과들과 함께 전문가 의견을 종합한 새로운 권고안을 도출하고자 가이드라인 개정작업을 2021년 가을에 시작하였다.

■ 대상 집단

간세포암종이 의심되거나 처음으로 간세포암종 진단을 받은 환자가 본 가이드라인의 주된 대상 환자 집단이다. 본 가이드라인에서의 치료는 처음 진단된 간세포암종 환자를 대상으로 한 초치료법이 핵심이나 초치료 후 잔존암, 진행암 또는 재발암에 대해서도 2018년부터 광범위한 검토와 논의를 하여 권고사항을 마련하였다. 아울러 본 가이드라인은 예방, 감시검사, 치료 개관, 기저질환인 만성간염에 대한 예방적 항바이러스제 치료와 암성 통증에 대한 관리, 치료 후 반응 평가법 등도 함께 기술하여 실제 임상에서 좀 더 유용하게 사용될 수 있게 하였다.

* 간세포암종 진료 가이드라인 개정위원회: 위원장 박종원; 분과위원장 최문석(내과), 서경석(외과), 정진욱(영상의학과), 성진실(방사선종양학과); 위원 내과 김도영, 김보현, 김지훈, 류백렬, 신동현, 심주현, 이승원, 이정훈, 이현웅, 임호영, 장정원, 조유리; 외과 김동식, 김종만, 김지훈, 양재도, 윤영인, 이재근, 이해원, 최호중, 홍석균; 영상의학과 고영환, 이민우, 이선영, 이인준, 이정민, 주이진, 천호중, 최상현; 방사선종양학과 김태현, 박희철, 배선현, 윤상민, 임채홍, 장원일; 델파이위원회 김윤준, 김태용, 박수영, 유창훈, 임영석, 임형준, 장재영, 전홍재, 홍정용

■ 독자층

본 가이드라인은 우리나라 간세포암종 환자 진단과 치료를 일선에서 담당하고 있는 진료의들에게 유용한 임상 정보와 방향을 제공하고자 하였다. 또한, 수련 과정 중의 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자들에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 하였다.

■ 집필진 및 기금에 관한 정보

대한간암학회와 국립암센터 합의에 따라 구성된 간세포암종 진료 가이드라인 개정위원회와 델파이위원회는 간장학을 전공하는 소화기내과, 종양내과, 외과, 영상의학과 및 방사선종양학과 전문의들로 구성되었으며 소요경비는 국립암센터 국가암진료가이드라인사업단(지원번호 #2112570-2)이 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

2022 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정위원회(이하 개정위원회; 별첨 2)는 최신 근거에 입각한 가이드라인 개정을 위해 2018년 가이드라인 발표 이후 최근까지 발표된 국내외의 간세포암종 관련 문헌을 Pubmed 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, 반응평가 등 임상적으로 중요한 항목을 모두 망라하였다.

■ 체계적 문헌고찰 및 근거수준, 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌은 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거수준(levels of evidence)은 수정된 GRADE 체계(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)에 의해 분류하였다¹⁻⁴(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 근거수준(C)으로 각각 정의하였다. 예컨대, 근거수준 A는 최소한 하나 이상의 무작위 대조연구로부터 얻은 근거수준과 유사하나 반드시 일치

하지는 않는다. 가령, 향후 무작위 대조연구를 시행하는 것 자체가 불가능하다 판단되어 현재 근거수준이 바뀌게 될 가능성이 없을 경우도 근거수준 A가 될 수 있다. 반면에 무작위 대조 연구라도 대상환자 규모가 작고 추후 연구가 더 필요한 경우 혹은 초록으로만 발표된 경우 등에서는 근거수준을 낮추었다. 권고 등급(grades of recommendation)의 분류 역시 GRADE 체계를 채택하였는데, 각 근거 연구의 근거수준 자체뿐 아니라 해당 연구의 질(quality)적 측면, 연구 결과에 따른 임상에서 환자의 이득-위험, 사회경제적 측면, 실현성, 도덕성 등을 종합적으로 고려하여 강한 권고 등급(1)과 약한 권고 등급(2)로 분류하였다. 따라서, 각 권고사항은 해당 근거 연구 수준(A-C) 및 그에 따른 권고 등급(1, 2)을 조합하여 다음과 같이 표기하였다: A1, A2, B1, B2, C1, C2 (Table 1). 본 가이드라인에서는 C2 등급의 권고는 최대한 배제하고자 노력하였다. 이번 가이드라인에서는 제시할 근거는 없으나 실제 임상에서 마주치는 문제에 대해 전문가들의 의견만으로써 D 등급 권고를 처음으로 기술하였다.

■ 세부 주제 목록(List of the clinical questions)

개정위원회에서는 간세포암종 진료 가이드라인의 개정과 관련하여 4개 분과별로 세부 주제와 임상적 핵심 문제들을 선별하여(별첨 3) 각 항목에 대한 근거를 검토하였는데, 이번 개정에서 논란의 여지가 많을 수 있는 전신치료제와 관련된 핵심 질문들(별첨 내과 PICO #7-9, #11-14)은 델파이위원회가 질문의 타당성을 검토(별첨 4)한 후 수차례에 걸쳐 질문 내용을 수정하였다. 이후 각 분과위원회는 핵심 질문에 대한 답을 마련하기 위해 문헌검토를 근거로 토의를 거쳐 권고사항을 제시하고자 하였다.

■ 원고 검토

개정위원회 개시모임 이후 각 분과별로 수차례의 회의와 개정위원 전원이 참석한 2차례의 대면 회의를 통해 만들어진 권고안을 다시 수차례의 온라인 토의와 분과위원장 회의를 거쳐 세부 검토하였다. 검토 과정은 원고 내용의 충실성뿐 아니라 방법론적 타당성을 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)에 의거하여 평가하는 과정을 거쳤다.^{5, 6} 이후 완성된 안을 자문위원회 및 공청회를 통해 검토한 후 개정위원회 분과장 회의에서 재차 수정하였다. 이러한 과정을 통해 만들어진 가이드라인은 대한간암학회 이사회 및 국립암센터 국가암진료가이드라인사업단 인준절차를 거쳤다(별첨 5).

■ 가이드라인의 공표

개정된 간세포암종 진료 가이드라인은 2022년 6월 24일 대한간암학회 학술대회에서 공표되었다. 한글판은 대한간암학회 및 국립암센터 웹사이트(<http://www.livercancer.or.kr>; <http://ncc.re.kr>)에서 확인할 수 있고, 영문판은 별도 저널에 게재될 예정으로 PubMed 등에서 검색이 가능할 것이다.

■ 재개정 계획

향후 간세포암종과 관련된 새로운 검사방법이나 약제, 치료법 등이 개발되고 새로운 중요한 연구 결과가 밝혀져 가이드라인 개정이 우리나라 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간암학회와 국립암센터는 본 가이드라인의 일부 또는 전체를 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
Very low (D)	Any estimate of effect is uncertain
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

Evidence level was graded down if there is only an abstract, poor quality or inconsistency between studies; level was graded up if there is a large effect size.

Table 2. Recommendations at a glance of 2022 KLCA-NCC Korea Practice Guidelines for Management of Hepatocellular Carcinoma

주제	권고사항
예방	1. 간세포암종 발생을 예방하기 위하여 모든 신생아(A1)와 감염될 위험이 있는 소아 및 성인에서 혈청 HBsAg, anti-HBs, IgG anti-HBc가 모두 음성이면 B형간염 예방접종을 시행한다 (B1). 2. 간세포암종 발생을 예방하기 위해 개인간 B형/C형간염 바이러스 전염을 예방하고(A1), 알코올 남용을 피하며, 비만, 당뇨와 같은 대사질환을 적절히 조절해야 한다 (C1). 3. 만성 바이러스간염 환자에서의 간세포암종 발생을 예방하기 위한 항바이러스제 치료는 대한간학회의 만성 B형간염 및 만성 C형간염 진료 가이드라인을 따른다 (A1). 4. 만성 B형간염 환자에서 지속적으로 바이러스가 억제되면(A1), 그리고 만성 C형간염 환자에서 인터페론 치료(A2), 또는 DAA 치료(B1) 후 SVR이 획득 되면 간세포암종 발생이 줄어든다. 5. 만성 간질환 환자 중 이상지질혈증 조절 목적의 스타틴 치료를 투여받은 경우는 비치료에 비하여 간세포암종 발생 위험이 낮았다 (B1). 6. 만성 간질환 환자 중 심혈관계 합병증 예방 또는 진통소염 목적의 아스피린 투여를 받은 경우는 비치료에 비해 간세포암종 발생 위험이 낮았으나 간경변증 환자는 위장관 출혈 위험성이 증가할 수 있으므로 투여에 신중을 기해야 한다 (B2). 7. 만성 간질환 환자에서 커피 음용은 간세포암종 발생 위험을 낮출 수 있다 (B1). 8. 만성 B형간염과 연관된 간세포암종의 근치적 치료 후 항바이러스제 치료는 암 재발을 감소시킬 수 있으므로 혈청 HBV DNA 양성인 만성 B형간염 환자는 항바이러스제 치료를 한다 (B1). 9. 만성 C형간염과 연관된 간세포암종의 근치적 치료 후 DAA 치료와 간세포암종 재발 예방 관련성은 아직 분명하지 않다 (C1).
감시검사	1. 간세포암종 고위험군[만성 B형간염(A1), 만성 C형간염(B1), 간경변증(A1)] 환자에서 감시검사를 시행한다. 2. 간세포암종 감시검사로 간 초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 6개월 마다 정기적으로 시행한다 (A1). 3. 간 초음파검사를 적절히 시행할 수 없는 경우 대체 검사로서 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI 등을 시행할 수 있다 (C1).

주제	권고사항
진단	1. 간세포암종은 병리학적으로 진단하거나, 간세포암종의 고위험군[만성 B형 간염(A1), 만성 C형간염(B1), 간경변증(A1)]에서는 전형적 영상소견으로 진단할 수 있다. 2. 간세포암종의 고위험군에서 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 이상 결절은 진단을 위해 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI(세포외액조영제 혹은 간세포특이조영제)를 시행하여야 한다 (A1). 일차 영상검사서 정확한 진단을 할 수 없는 경우에는 이차 검사로 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI(세포외액조영제 혹은 간세포특이조영제) 또는 조영증강 초음파(혈관내조영제 혹은 쿠퍼세포특이조영제)를 시행하여 진단할 수 있다 (B1). 3. 간세포암종 고위험군에서 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 이상 결절이 아래와 같은 전형적 영상소견을 보이면, 간세포암종으로 진단할 수 있다. (1) 역동적 조영증강 CT 또는 세포외액조영제 조영증강 MRI 영상에서 전형적 영상소견은 동맥기 조영증강과 문맥기 혹은 지연기 씻김현상으로 정의한다 (A1). (2) 간세포특이조영제 MRI 검사에서 전형적 영상소견은 동맥기 조영증강과 문맥기, 지연기 혹은 간담도기의 씻김현상으로 정의한다. 단, 병변은 MRI의 T2 강조영상에서 매우 밝은 신호강도를 보이지 않아야 하며, 확산강조영상이나 조영증강영상에서 과녁 모양을 보이지 않아야 한다 (B1). (3) 이차 영상검사로 시행한 조영증강 초음파(혈관내조영제 혹은 쿠퍼세포특이조영제)에서 전형적 영상소견은 동맥기 조영증강과 60초 이후 지연기 경도 씻김현상 혹은 쿠퍼기 씻김현상으로 정의한다. 단, 병변은 동맥기에서 테두리 조영증강 혹은 가장자리 구형형태 조영증강을 보이지 않아야 한다 (B1). 4. 간세포암종 고위험군의 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 이상 결절 중 앞에서 언급한 전형적 영상소견을 보이지 않는 결절에 대해서는 보조적 영상소견이 합당하다면 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다 (B1); 동맥기 조영증강을 보이지 않는 결절의 경우 보조적 영상소견들 중 MRI T2 강조영상에서의 중등도 신호강도, 확산강조 영상에서의 고신호강도, 추적검사에서 크기 증가 중 하나 이상이 있으면서, 조영증강 혹은 비조영증강 피막, 모자이크 모양, 결절내 결절, 또는 종괴내 지방이나 출혈 중 하나 이상 있으면 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다. 동맥기조영증강은 있으나 씻김현상이 보이지 않은 결절의 경우 앞에서 기술한 보조적 영상소견들 중 하나 이상이 있으면 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다. 5. 간세포암종 의증 결절은 3개월 이내 추적검사 또는 생검을 한다 (C1). 영상 검사만으로 진단이 어려운 미확정결절의 경우, 6개월 이내 추적검사 또는 생검을 한다 (B1). 추적검사는 일차 영상검사법들 중 하나를 시행한다.

주제	권고사항
진단	- 간세포암종 고위험군에서 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 미만 결절은 6개월 이내 감시검사를 시행한다 (C1). - 간세포암종으로 진단받은 환자의 치료 후 추적검사에서 발견된 새로운 간 종괴가 크기에 상관없이 간세포암종의 전형적 영상소견을 보이거나, 크기가 증가하면서 간세포암종의 보조적 영상소견을 보이는 경우 재발암으로 진단할 수 있다 (C1). - 간세포암종 환자의 진단과 추적을 위해 필요한 CT 검사의 피폭량 제한은 권장되지 않으나 불필요한 CT 검사는 반드시 회피해야 하며, 영상의 질이 떨어지지 않는 저선량 기법 적용 또는 대체 영상검사를 최대한 고려한다 (C1).
병기	- 본 가이드라인에서 간세포암종 병기는 modified UICC 병기를 기본으로 하며, BCLC 병기와 AJCC/UICC 병기를 보완적으로 사용한다 (B1). - 간절제 또는 간이식 등 간세포암종의 근치적 수술을 계획하는 경우 병기평가를 위해 FDG PET/CT를 시행할 수 있다 (C1). - 간세포암종의 간외전이가 의심되는 경우, 정확한 병기평가를 위해 흉부 CT, 골반 CT, 뼈스캔 등을 시행할 수 있다 (C1).
간절제	- 문맥압항진증과 고빌리루빈혈증이 모두 없는 Child-Pugh 등급 A의 환자에서 간에 국한된 단일 간세포암종은 간절제가 일차 치료법이다 (A1). - 경미한 문맥압항진증 또는 경미한 고빌리루빈혈증을 동반한 Child-Pugh 등급 A 및 B7의 단일 간세포암종은 제한적 간절제를 선택적으로 시행할 수 있다 (C1). - 간기능이 잘 보존된 환자에서 간문맥, 간정맥 또는 담관 침습이 있는 경우에도 총 간문맥(main portal trunk) 침습이 없다면 수술적 절제를 고려할 수도 있다 (C2). - 간기능이 잘 보존된 환자에서 3개 이하의 다발성 간세포암종의 경우 수술적 절제를 고려할 수도 있다 (C2). - 좌외측 구역과 전하방에 위치하여 접근이 용이한 간세포암종은 복강경절제술을 고려할 수도 있다 (B2). - 후상방 구역 및 미상엽 부위의 종양은 위치와 크기를 고려하여 접근이 용이한 간세포암종에 대해서 복강경절제술을 선택적으로 시행할 수도 있다 (C2). - 간절제로 완치된 후 재발한 간세포암종은 재발 시기와 환자의 잔여 간기능과 전신상태, 재발암의 크기, 위치, 개수 등을 고려하여 재치료 방법을 선택할 수 있다 (C1).

주제	권고사항
간이식	1. 간세포암종 환자에서 간절제가 불가능하면서 영상학적 혈관침범과 원격전이가 없는 5 cm 이하의 단일 종괴 또는 3 cm 이하이며 3개 이하의 종양(밀란척도)인 경우 간이식이 일차 치료법이다 (A1). 2. 간이식에 적응이 되는 간세포암종 환자 중 이식 시기를 예측하기 어려운 경우 고주파열치료술과 경동맥화학색전술을 포함한 국소적 치료를 먼저 시행하는 것이 추천된다 (B1). 3. 간이식 적응증을 벗어나는 밀란척도 이상의 간세포암종 환자에서도 경동맥화학색전술, 고주파열치료술을 포함한 국소적 치료에 의해 밀란척도 이내로 병기감소를 보이면 간이식은 다른 치료법들에 비해 우수한 치료성적을 보인다 (B1). 4. 다른 효과적 치료법을 적용할 수 없는 경우, 분명한 혈관침범이 없고 간의 전이가 없는 간세포암종에서 간이식은 밀란척도 이상의 확대 기준을 적용할 수도 있다 (C2). 5. 간절제 이후 재발한 환자에서 구제간이식의 적응증은 일차 간이식에서와 같다 (B1). 6. 간이식으로 완치된 후 재발한 간세포암종은 재발 시기와 환자의 잔여 간기능과 전신상태, 재발암의 크기, 위치, 개수 등을 고려하여 재치료 방법을 선택할 수 있다 (C1).
국소치료	1. 고주파열치료술(RFA)은 직경 3 cm 이하의 단일 간세포암종 치료로서 간절제와 비교하였을 때 생존율은 동등하고, 국소재발률은 높으며, 합병증 발생률은 낮다 (A1). 2. 수술적 치료를 적용하기 어려운 직경 3-5 cm 간세포암종에 대해 고주파열치료술이나 극초단파열치료술 단독치료에 비해 고주파열치료술과 경동맥화학색전술 또는 극초단파열치료술과 경동맥화학색전술의 병행치료는 생존율을 증가시킨다 (A2). 3. 간세포암종 치료에서 극초단파열치료술과 냉동치료술은 고주파열치료술과 비교하여 유사한 생존율, 재발률, 합병증 발생률 등을 기대할 수도 있다 (B2). 4. 초음파 유도 국소치료에서 조영증강 초음파와 융합 영상은 2 cm 이하 간세포암종의 발견율을 높이고 완전반응 성공률을 증가시킨다 (B1).
경동맥화학색전술 및 경동맥방사선색전술	1. 간절제, 간이식, 국소치료를 적용하기 어려운 간세포암종 환자들 중 전신수행 상태가 양호하고 영상학적 혈관침범이나 간의 전이가 없을 때 통상적 경동맥화학색전술(cTACE)이 추천된다 (A1). 2. cTACE는 항암효과를 극대화하고 간손상을 최소화하기 위해 가능한 한 선택적으로 종양의 영양동맥에 시행되어야 한다 (B1).

주제	권고사항
경동맥화학색전술 및 경동맥방사선색전술	- 간문맥침범이 있는 간세포암종 환자들 중 간기능이 좋고 종양이 간내 국소적인 경우 cTACE 단독(B2) 또는 cTACE와 체외 방사선치료의 병행치료(B1)를 시행할 수 있다. - cTACE의 대상 환자들 중에서 종양의 크기가 3 cm 이상인 경우 약물방출 미세구를 이용한 경동맥화학색전술(DEB-TACE)은 cTACE와 유사한 임상 결과를 보여 cTACE의 대체치료로 시행할 수도 있다 (A2). - 경동맥방사선색전술(TARE)은 cTACE에 비해 색전후증후군이 적고 치료 후 삶의 질이 높으므로 시술 후 잔존 간기능이 충분할 것으로 예상되는 경우 cTACE의 대체치료로 시행할 수도 있다 (B2). - 절제 불가능한 간세포암종에서 6개월 이내 2회 이상의 대응형(on-demand) cTACE를 시행하였으나 객관적 치료반응(완전반응 또는 부분반응)의 부재, 새로운 혈관침범, 또는 간외전이 중 하나 이상이 발생한 경우는 경동맥화학색전술 불응성으로 판단하고 치료방법의 변경을 고려해야 한다 (C1).
체외 방사선치료	- 간절제, 간이식, 국소치료 또는 경동맥화학색전술이 어려운 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행할 수 있다 (C1). - 체외 방사선치료는 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 B7이고, 전산화 방사선 치료계획 시 30 Gy 이하를 조사받는 체적이 전체 간부피의 40% 이상인 경우 시행한다 (B1). - 경동맥화학색전술에 불완전한 반응이 예상되는 간세포암종에서 체외 방사선 치료의 병행을 시행할 수도 있다 (B2). - 간문맥침범을 동반하는 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행할 수도 있다 (B2). - 간세포암종 환자에서 체외 방사선치료와 전신치료는 병행하여 시행할 수도 있다 (C2). - 간세포암종의 증상 완화 목적으로 체외 방사선치료를 시행할 수 있다 (B1). 3 cm 이하의 재발 및 잔존 간세포암종 치료에서 고주파열치료술과 비교하여, 양성자치료의 국소제어율은 열등하지 않고 생존율과 이상반응률은 차이가 없으며(A2), 정위방사선치료의 국소제어율은 열등하지 않다 (C2).
전신치료	[1차 전신치료] 이전에 전신치료 경험이 없고, Child-Pugh 등급 A의 간기능과 ECOG 0-1의 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 수술 또는 국소치료의 적응증이 되지 않는 경우 아테졸리주맵과 베바시주맵 병용요법 또는 더발루맵과 트레멜리주맵 병용요법을 한다 (A1). 이 두가지 병용요법들을 선택하기 어려운 경우, 소라페닙 또는 렌바티닙 치료를 한다 (A1).

주제	권고사항
전신치료	2. 1항 조건의 간세포암종 환자가 Child-Pugh 등급 B7 (B1) 또는 B8-9 (B2)의 간기능을 가진 경우 소라페닙 치료를 시행할 수도 있다. [2차 이상 전신치료] 1. 최소 3주 이상 하루 400 mg 이상의 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면, 레고라페닙을 투여한다 (A1). 2. 소라페닙 1차 치료 또는 2차 전신치료제에도 불구하고 간세포암종이 진행한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 카보잔티닙을 투여한다 (A1). 3. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한, 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이며 혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상인 환자에서 라무시루맵을 투여한다 (A1). 4. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 펌브롤리주맵을 투여한다 (B1). 5. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 니볼루맵과 이필리루맵 병용요법(B1) 또는 니볼루맵 단독요법(C1)을 할 수 있다. 6. 렌바티닙 치료에 실패한 경우 소라페닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵 (혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상일 때) 등과 아테졸리주맵과 베바시주맵, 더발루맵과 트레멜리루맵, 펌브롤리주맵 단독요법, 니볼루맵과 이필리루맵 병용요법, 니볼루맵 등을 시도해 볼 수 있다 (D1). 7. 아테졸리주맵과 베바시주맵 병용요법에 실패한 경우 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙 등과, 더발루맵과 트레멜리루맵, 니볼루맵과 이필리루맵 병용요법 등을 시도해 볼 수 있다 (D1). 8. 더발루맵과 트레멜리루맵 병용요법에 실패한 경우 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵(혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상일 때) 등과, 아테졸리주맵과 베바시주맵 병용요법 등을 시도해 볼 수 있다 (D1). [간동맥주입화학요법] 1. 아테졸리주맵과 베바시주맵, 더발루맵과 트레멜리루맵, 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵, 니볼루맵과 이필리루맵, 펌브롤리주맵 등과 같은 1차 및 2차 전신치료에 실패하거나 사용할 수 없는 진행성 간세포암종 환자에서 종양이 간내에 국한되고 간문맥침범을 동반하며 잔존 간기능이 좋은 경우에는 간동맥주입화학요법(HAIC)을 고려할 수도 있다 (C2).

주제	권고사항
보조요법	- 림프절 및 원격전이가 없는 2 cm 이하의 간세포암종 환자에서 간절제, 고주파 열치료술 또는 에탄올주입술로써 근치적 치료 후 사이토카인 유도 살해세포 (CIK)를 이용한 면역치료 보조요법을 시행할 수도 있다 (A2). - 간세포암종의 근치적 치료 후 보조요법으로서 경동맥화학색전술이나 전신 치료제 등은 권장되지 않는다 (B1).
예방적 항바이러스제치료	- 간세포암종에 대한 치료 전에 B형간염 표면항원에 대한 검사를 시행하여야 한다 (A1). - B형간염 관련 간세포암종 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출될 경우 항바이러스제를 투여한다 (A1). - B형간염 표면항원 양성인 환자에서 혈청 HBV DNA가 불검출이더라도 간세포암종 치료로 세포독성화학요법(A1), 경동맥화학색전술(A2), 간동맥주입화학요법(A2), 간절제(A2), 체외 방사선치료(B1), 고주파열치료술(C1), 표적치료제 또는 면역관문억제제 전신치료(C1) 시 예방적 항바이러스제 투여를 한다. - 예방적 항바이러스치료 시 약제 선택은 대한간학회의 만성 B형간염 진료 가이드라인을 따른다 (A1). - HCV RNA가 검출되는 환자에서 간세포암종 치료 시 DAA를 사용한 예방적 항바이러스치료는 아직 권고할 근거가 없다 (C1).
암성 통증의 약물치료	- 간세포암종에서 약물을 이용한 통증 조절은 기저 간질환을 고려한 신중한 접근이 요구되며 진통제 사용 시 기저 간기능에 따라 약물을 선택하고 용량과 투여 간격 조절을 고려한다 (C1). - 만성 간질환이 동반된 간세포암종 환자에서는 아세트아미노펜의 감량 투여를 고려하며(C1), 비스테로이드성 항염제(NSAID)의 사용은 매우 신중해야 한다 (B1). - 만성 간질환이 동반된 간세포암종 환자에서는 약물의 대사와 간기능을 고려하여 마약성 진통제의 선택 및 용량과 투여 간격 조절을 고려한다 (C1).
치료 후 반응평가 및 추적	치료의 종양 반응평가는 치료 후 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 소견의 종양 크기 변화에 따른 RECIST v1.1 기준과 종양 생존 부위만을 고려한 mRECIST 기준을 병용한다 (B1).
COVID-19 팬데믹 상황에서 간세포암종 환자의 진료	- COVID-19 팬데믹 상황에서도 만성 간질환의 진료, 간세포암종 고위험 환자의 감시검사, 간세포암종 환자의 치료는 지속되어야 한다 (D1). - 간세포암종 환자에서 COVID-19 백신 접종에 의한 이익이 위험을 상회하므로 백신 기본 접종을 권고한다 (C1). 한편 백신 접종 후 부작용 발생 여부에 대해 주의 깊은 관찰이 필요하다. - COVID-19 백신을 접종하더라도 만성 간질환 환자 및 간세포암종 환자는 항체 생성이 낮을 수 있어 COVID-19 감염 예방 수칙을 지속적으로 철저히 준수하는 것이 필요하다 (D1).

역학

■ 역학 지표의 이해(사망률 대 발생률, 조율 대 연령표준화율)

암 질병부담(disease burden)은 흔히 암 발생률(incidence) 및 암으로 인한 원인-특이적 사망률(cause-specific mortality)로 표현된다. 이 두 가지 지표 중 원인-특이적 사망률이 질병 부담 평가에 있어서 가장 중요하고 기본적인 척도로 이용된다. 특정 질병으로 인한 사망률은 사회의 보건의로 정책과 연구의 우선순위를 결정하는 데 가장 중요한 자료로 이용된다. 특정 질병 사망률의 추세(trend)에 대한 최신 자료들은 보건의로 정책과 연구의 시행이 질병부담을 경감시키는 데 적절히 작용하고 있는지를 확인하고, 새로운 조치가 필요한지를 가늠하는 지표가 된다.^{7, 8}

사망률과 발생률은 조율(crude rate)과 연령표준화율(age-standardized rate)의 두 가지로 보고된다. 우리나라의 암 사망률은 통계청이 조율과 연령표준화율(2005년 주민등록 연앙인구[年央人口, mid-year population]로 보정)로 모두 보고하고 있고, 암 발생률은 중앙암등록 본부가 조율과 연령표준화율(2000년 주민등록 연앙인구로 보정)로 보고하고 있다. 연령표준화율에서 보정 기준으로 하는 인구집단이 무엇인지에 따른 분석 결과와 차이는 별로 없는 것으로 알려져 있다. 그러나 조율과 연령표준화율이 차이를 보이는 경우가 있어서 해석에 주의가 필요하다(Fig. 1). 이는 특히 우리나라처럼 전체 인구집단이 빠르게 고령화되는 경우에는 더욱 해석의 주의가 필요하다. 미국 질병관리본부(Center for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 평가 척도를 사용할 목적이 무엇인지에 따라 조율과 연령표준화율 중 어느 것을 사용할 것인지 결정하도록 권고하고 있다(<https://www.cdc.gov/cancer/npcr>). 즉, 해당 질병의 사회적 부담과 그 질병을 극복하기 위해 소요될 자원의 규모를 측정하기 위해서는 조율을, 그리고 해당 질병의 국가/지역 간 혹은 시기별 차이가 각 인구집단의 연령분포에 의한 것인지를 확인하기 위해서는 연령표준화율을 사용하기를 권장한다.

이상의 배경으로, 본 가이드라인에서는 우리나라 간암 질병부담을 나타내는 지표로서 간암 조사망률(crude death rate by liver cancer)을 가장 중요하게 간주하며, 조발생률(crude incidence rate), 연령표준화사망률(age-standardized death rate) 및 연령표준화발생률

(age-standardized incidence rate)을 보조적인 지표로 고려한다. 대부분 역학에서의 간암은 간세포암종, 간내 담관세포암종(intrahepatic cholangiocarcinoma) 및 기타 원발성 간암 모두를 포함한 것이다.

■ 간암 사망률 및 경제적 부담

우리나라 국민들의 가장 중요한 사망원인은 악성신생물(암)이다. 통계청 발표 사망원인 통계에 의하면 2020년 암 사망률은 인구 10만 명당 160.1명으로 1위를 차지했으며, 2위인 심장질환 사망률 63.0명에 비해 2.5배 더 높았다. 2020년 간암 사망률은 20.6명으로 폐암 사망률 36.4명 다음으로 암 사망률 2위를 기록했다. 그러나 가장 왕성한 생산활동 연령층인 40-59세 사이에서는 간암으로 인한 사망률이 1위였다. 전체 연령층 중 간암 사망률은 남성에서 2위(30.5명), 여성에서는 4위(10.7명)였다(2020년 사망원인통계 결과, 통계청, https://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=403046).

우리나라에서 간암으로 인한 연간 경제적 부담은 2015년 총 2,266,100,000 US\$(약 2조 7천억 원)로 모든 암 중 1위를 차지하였고, 2000년 2,065,000,000 US\$(약 2조 3천억 원) 이후 지속적으로 증가하였다.^{9, 10} 즉, 간암은 우리나라에서 모든 암 중 질병부담이 가장 높다.

■ 간암 사망률 및 발생률의 추세

간암 연간 조사망률은 지속적으로 증가하다가 최근 5년 동안 정체되는 추세를 보였다. 즉, 10만 명당 간암 연간 조사망률은 1984년 16.2명에서, 1999년 20.5명, 2010년 22.5명으로 가파르게 증가하다가, 2015년 이후 2019년과 2020년 20.6명으로 정체 상태를 유지하고 있다(Fig. 1). 연간 실제 간암 사망자 수 또한 지난 20여 년간 증가하여, 1999년 9,682명에서 2014년 11,566명으로 19.4% 증가하였다가, 2020년 10,565명으로 8.6% 감소하였다(Fig. 2). 간암 연간 조발생률 역시 지난 20여 년 동안 증가해 왔다. 전체 인구 10만 명당 간암 연간 조발생률은 1999년 28.1명에서 지속적으로 증가하여 2010년 32.8명으로 정점을 찍은 후 2015년까지 31-32명, 2019년 30.4명으로 정체 상태를 유지하고 있다.

지난 20여 년간 간암 연간 조사망률 및 조발생률이 모두 증가하다가 최근 유지 추세를 보이는 반면에, 간암 연간 연령표준화사망률 및 연령표준화발생률은 모두 감소 추세를 보였다. 즉,

간암 연간 연령표준화사망률은 1999년 24.7명에서 2014년 16.4명, 2020년 11.5명으로, 연령표준화발생률은 1999년 28.9명에서 2014년 19.7명, 2019년 16.1명으로 크게 감소하였다(중앙암등록본부, 국가암등록사업 연례 보고서(2019년 암등록통계), 보건복지부, 2021).¹¹ 이처럼 간암 연간 사망률과 발생률에 대한 조율과 연령표준화율이 서로 상반된 추세를 보이는 이유는 우리나라 인구집단과 간암 발병자들의 연령분포가 모두 빠르게 고령화되고 있는 데 기인한 것으로 추정된다. 즉, 2000년에 65세 이상 고령인구는 3,394,896명(총인구 대비 7.2%)에 비해서 2021년에는 8,571,347명(총인구 대비 16.5%)으로 전체 인구집단의 평균 연령과 고령자 분포가 큰 폭으로 증가하였고(2021 고령자 통계, 통계청), 간암 발병자들의 연령은 전체 인구집단의 연령보다도 더 증가했기 때문에 연령표준화율이 크게 낮아진 것처럼 보이게 되는 것이다.

■ 요약

이상의 자료를 요약하면, 우리나라 간암은 조사망률에서 전체 연령대 2위지만 생산활동 연령대 1위이며, 경제적 부담 면에서 1위인 암이다. 간암의 연령표준화사망률과 발생률은 감소하고 있는 것으로 나타나지만, 이는 간암 질병부담이 줄어서가 아니라 전체 인구집단의 연령분포가 고령화되었기 때문이다. 여전히 간암 조사망률과 조발생률은 눈에 띄게 감소하지 못하고 정체되어 있는 양상을 보이고 있다. 이상의 자료들은 우리나라에서 간암이 가장 시급하게 극복해야 할 중요한 암임을 시사한다.

Fig. 1. Crude death rate and age-standardized death rate in Korea in calendar years 2010 to 2020.

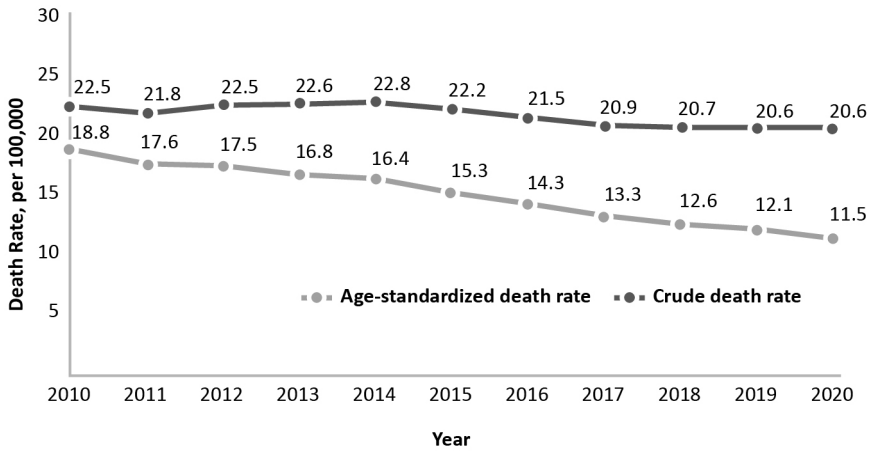
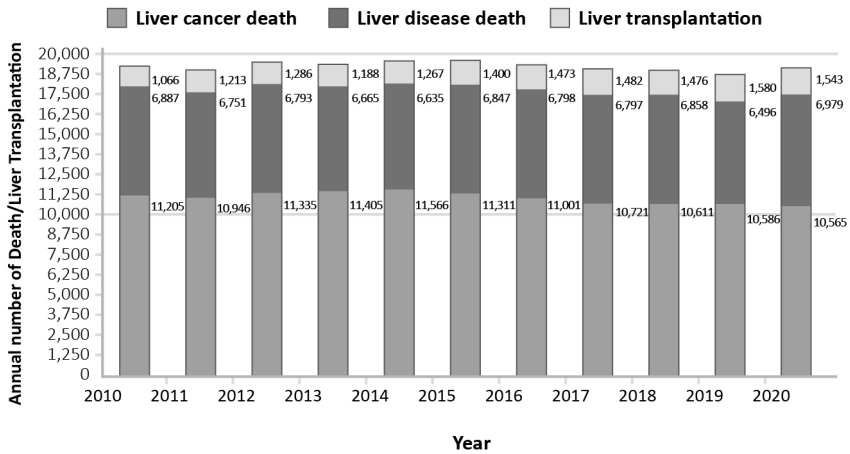


Fig. 2. Annual number of liver cancer deaths, liver disease deaths and liver transplantations in Korea during calendar years 2010 to 2020.



예방

■ 간세포암종 원인 및 예방의 단계적 정의

간세포암종은 거의 전적으로 위험요인, 즉 만성 B형간염, 만성 C형간염이나 간경변증 등을 가지고 있는 환자들에서 발생한다. 우리나라 간세포암종의 가장 중요한 원인은 만성 B형간염 바이러스(이하 HBV) 감염이다. 대한간암학회의 간세포암종 무작위 추출 조사사업 결과에 따르면 2012-2014년 사이에 간세포암종으로 진단된 환자들 중 59.1%가 HBV에, 10.7%가 C형간염 바이러스(이하 HCV)에 감염되어 있었고, 알코올 및 원인 미상이 나머지 30.3%를 차지하였다.¹² 이 중 원인 미상은 지방간염이 주 기저질환일 것으로 추정된다. 한 단일 기관 2010-2015년 코호트 에서는 간세포암종 첫 진단 환자들 중 HBV 양성은 74.0%이었다.¹³ 간세포암종 환자들 중 약 90%가 진단 시점에서 간경변증 혹은 만성 B형간염을 가지고 있어서 근치적 치료가 어려운 경우가 많고, 치료 후 5년이나 10년 이상 경과되어도 재발위험이 지속되기 때문에, 환자들의 예후가 불량하다. 중앙암등록본부가 2017년에 발표한 국가암등록통계에 의하면 간세포암종 환자들의 5년 생존율은 33.6%, 10년 생존율은 20%로 낮다.¹⁴ 따라서, 간세포암종이 발생하지 않도록 예방조치를 하는 것이 매우 중요하다.

간세포암종이 발생하는 것을 막기 위한 1차 예방은 간세포암종의 원인을 원천적으로 차단하는 것인데, HBV에 대한 백신접종을 통하여 감염되지 않도록 하거나 음주 제한으로 알코올성 간경변증이 발생하는 것을 막는 것 등이 포함된다. 2차 예방은 이미 간세포암종 원인을 가지고 있는 환자들에서 간세포암종 발생 위험을 감소시키는 것이며, 만성 바이러스성 간염환자에서 바이러스 증식을 억제함으로써 간의 만성 염증 및 섬유화 진행을 막는 것이 대표적 사례이다. 3차 예방은 이미 간세포암종이 발생한 환자에서 근치적 치료로서 암을 완전히 제거한 후, 남아 있는 간에 새로운 간세포암종이 발생하는 것을 예방하기 위한 조치를 말한다.¹⁵

■ 간세포암종의 1차 예방

우리나라에서 간세포암종 발생의 일차 예방으로는 HBV 감염을 예방하기 위한 보편적 예방접종이 가장 중요하다.¹⁶ 전 세계적으로 HBV 전염의 대부분은 신생아 시기에 모자간 감염에

의해 이루어지므로, 가능한 한 출생 즉시, 늦어도 24시간 이내에 예방접종을 실시하여야 한다. 세계보건기구에서는 산모의 HBV 보유 상태와 관계없이 모든 신생아들을 대상으로 HBV에 대한 예방접종을 권유하고 있다.¹⁷ 우리나라는 만성 B형간염 유병률이 약 4%에 이르는 유병지역으로 성인도 전염될 위험이 높다. 따라서, HBV 표면항원에 대한 항체를 보유하고 있지 않고, 바이러스에 노출된 적이 없는(HBsAg, anti-HBs, IgG anti-HBc 모두 음성) 성인은 HBV 예방접종을 하도록 권유한다.^{18, 19} 특히, HBV 감염의 고위험군(만성 B형간염 환자의 가족, 보건의로 종사자, HBV 유병률이 높은 지역으로 여행하는 여행자, 주사약물 남용자, 성생활 대상자가 여러 명인 경우, HBV 표면항체 형성이 되지 않은 성인 등)들은 더욱 그러하다.

HCV 감염을 예방할 수 있는 백신은 아직까지 개발되어 있지 않다. HCV는 거의 전적으로 오염된 혈액을 통해서 전염되기 때문에, 비위생적인 침습적 시술들(소독 안 된 침시술, 부항, 문신, 또는 주사바늘 공유 등)을 피함으로써 감염을 예방해야 한다.

장기간에 걸친 과도한 알코올 섭취는 간경변증 및 간세포암종 발생의 독립적인 원인이며, 기존에 만성 간질환이 있는 환자들에서의 간경변증 진행과 간세포암종 발생 위험을 더욱 증가시킨다. 우리나라에서는 알코올성 간경변증은 B형 및 C형 만성간염과 함께 중요한 간세포암종 발생 원인이다. 따라서 과도한 알코올 섭취 제한을 통하여 간세포암종 발생 위험을 낮추려는 노력이 필요하다. 하루 1-2잔의 소량 음주도 지속할 경우 간세포암종 발생 위험을 높인다는 메타분석연구도 있다.²⁰

비만 및 당뇨병과 관련된 대사증후군 및 지방간질환도 간세포암종 발생을 증가시킨다.²¹⁻²³ 최근 우리나라 간세포암종 원인으로 비바이러스성 비알코올성 간질환이 증가하는 추세이며 따라서 간세포암종 발생을 막기 위해서는 비만과 대사증후군 해소 노력이 더욱 필요하다.

간세포암종 발생 위험과 연관된 약제들 중 고지질혈증 치료제인 스타틴(statins) 제제에 대한 연구가 가장 많이 되어 있다. 초기 연구들을 포함한 메타분석에서 스타틴 사용은 37%의 간세포암종 발생 감소와 연관이 있는 것으로 보고되었으나,²⁴ 포함된 무작위 대조군 연구에서는 스타틴 제제의 간세포암종 발생 감소효과를 보여주지 못하였다. 그러나 이 무작위 대조군 연구 결과는 스타틴의 심혈관계 사망률 예방효과 분석자료의 추가적인 사후분석 결과로서 간세포암종 감시 검사를 받고 있는 고위험군 환자들이 대상이 아니므로 그 해석에 주의가 필요하다. 유럽 인구

집단의 전향적 코호트를 분석한 연구에서 스타틴은 간세포암종 발생을 의미 있게 낮추었고,^{25, 26} 우리나라 공공 데이터베이스 자료와 국내 만성 B형간염 환자를 대상으로 분석한 코호트연구 결과에서도 스타틴 복용은 간세포암종 발생을 억제하는 효과를 보여주었다.^{27, 28} 대규모 코호트연구들의 최근 메타분석 결과에서도 스타틴은 간세포암종 발생 위험도를 유의하게 낮추었다(RR [relative risk] 0.54, HR [hazard ratio] 0.57).^{29, 30} 이 보고들에 따르면 스타틴 제제에 의한 간독성, 근육병증 등 부작용은 우려할 만한 수준은 아닌 것으로 나타났으나(3% 이하), 간세포암종 발병 고위험군인 간경변증 환자들에서 스타틴 제제의 장기 안전성이 아직 확실히 입증되어 있지 않기 때문에 주의가 필요하다.³¹ 또한 2형 당뇨병 환자에서 메포민(metformin) 복용이 간세포암종 발생을 낮춘다는 보고³²도 있으나 좀 더 많은 연구가 필요하다.

항염증작용을 가지고 있는 아스피린과 혹은 항혈소판제제 역시 간세포암종 발생 위험을 낮추는 것으로 대규모 전향적 인구기반 관찰연구에서 보고되었다.^{33, 34} 스웨덴 국가 공공자료 50,275명의 만성 B형 또는 C형간염 환자들을 7.9년간 관찰한 후향적 연구에서 1차 또는 2차 심혈관계 위험 예방을 위해 저용량의 아스피린(<160 mg/일)을 복용한 경우는 간세포암종 발생 위험도를 의미 있게 낮추었다(aHR [adjusted hazard ratio] 0.69, 95% CI [confidence interval] 0.62-0.76).³⁵ 아스피린 치료기간이 길수록 간세포암종 예방효과는 증가하는 것으로 나타났다. 국내에서 수행된 항바이러스치료를 받고 있는 만성 B형간염 환자의 후향적 관찰연구에서도 비슷한 결과를 보고하였다.³⁶ 인구집단 및 고위험 간질환 환자들에서 아스피린 및 항혈소판제제의 간세포암종 예방효과를 조사한 연구들의 최근 메타분석 결과에서 아스피린은 간세포암종 발생 위험을 유의하게 감소시켰다(HR 0.51-0.59, RR 0.73).³⁷⁻³⁹ 하지만 간질환 환자에서 아스피린 사용 시 위장관 출혈의 위험도는 소폭 증가하는 것으로 보고되므로(RR 1.15-1.32),^{37, 38} 간질환 환자에서 아스피린을 사용할 때는 위장관 출혈에 대해 주의하여야 하며, 특히 최근 우리나라 공공 데이터베이스 자료를 분석한 인구기반 연구에서 간경변증이 동반된 만성 B형간염 환자에서는 아스피린의 간세포암종 예방효과가 없는 것으로 보고되었다(aHR 1.00; 95% CI 0.85-1.18).⁴⁰ 이러한 근거에서 간경변증 환자에서 간세포암종 예방 목적만을 위해 아스피린 및 항혈소판제제의 사용을 권하지 않는다. 한편, 간세포암종 예방효과를 보이는 아스피린의 적정 용량 및 사용 기간은 아직 결정되지 않았으며 아스피린을 제외한 비스테로이드성 소염제의 간세포암종 예방효과는 확실하지 않다.

간세포암종 발생 위험을 줄일 수 있는 의학적 근거가 있는 음식으로는 커피가 유일하다. 최근 여러 메타분석 및 대규모 코호트연구 등에서 커피 음용은 소비량 및 기저 간질환 상태, 원인 등과 관계없이 간세포암종 발생 위험을 의미 있게 줄였다.⁴¹⁻⁴⁴ 대부분 연구에서 하루 커피 음용량은 2-3잔 이상 혹은 명확하지 않았다.

예방

■ 간세포암종의 2차 예방

만성 B형간염 혹은 C형간염 환자에서 지속적으로 높은 바이러스 혈증은 간세포암종 발생의 독립적인 위험요인이다. 따라서 항바이러스제 치료로 HBV 혹은 HCV의 증식을 억제하면 간세포암종의 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 만성 B형간염 혹은 만성 C형간염에 대한 항바이러스치료는 대한간학회 진료 가이드라인을 따른다.^{45, 46}

만성 B형간염의 치료약제로는 경구 항바이러스제인 테노포비어(tenofovir) 제제나 엔테카비어(entecavir)가 우선적으로 추천된다. 인터페론 치료가 만성 B형간염 환자에서 간세포암종의 발생을 감소시키는지에 대한 무작위 대조군 연구 결과는 없다. 만성 B형간염 환자들에서 최초의 경구 항바이러스제인 라미부딘(lamivudine)은 무작위 대조군 임상시험에서 간세포암종 발생을 감소시킬 수 있음이 입증되었다(32개월 추적; 라미부딘 vs. 대조군, 3.9% vs. 7.4%; $P=0.047$).⁴⁷ 대규모 관찰연구들에서 HBV 증식 억제능이 강한 항바이러스제인 엔테카비어와 테노포비어 제제의 장기 투약이 무치료 대조군에 비해 간세포암종 발생을 유의하게 감소시킴이 보고되었다.⁴⁸⁻⁵⁰

최근 우리나라 환자들을 포함하여 아시아 및 서양 환자들을 대상으로 항바이러스제 약제들 간의 간세포암종 발생 감소 효과 차이에 대한 활발한 연구가 있었다. 이에 대한 최초의 보고로 우리나라 건강보험자료 총 24,000여 명의 자료와 2,701명의 원내 코호트자료 분석 결과 테노포비어가 엔테카비어에 비하여 유의하게 간세포암종 발생 위험도를 32% 감소시켰다.⁵¹ 하지만 다른 국내 다기관 코호트 2,897명을 분석한 연구⁵²와 또 다른 국내 환자 코호트 3,022명의 분석⁵³에서는 테노포비어와 엔테카비어 그룹 간 간세포암종 발생 위험도 차이가 없었다. 가장 많은 국내 환자를 분석한 연구로 건강보험 자료 총 55,473명 환자의 자료를 이용하여 분석한 결과 전체적으로 두 약제 간 간세포암종 발생 위험도는 차이가 없었으나, 2012년과 2014년 사이에 약제를 투여했던 세부 코호트 분석에서는 엔테카비어 투여군에서 테노포비어 투여군보다 간세포암종 발생이 더 많았다.⁵⁴ 홍콩을 비롯한 아시아 국가들의 보고 및 유럽, 그리고 미국의

보고들을 보면 두 약제 간 간세포암종 발생 위험도에서 두 약제 간 차이가 없거나 테노포비어가 엔테카비어에 비하여 간세포암 발생 위험도를 더 낮춘다는 서로 다른 분석 결과들을 발표하였다. 이에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석의 결과도 서로 상충되는 결과를 보여주었다. 이와 관련되어 14개 연구의 메타분석 결과 전체적으로 간세포암종 발생 위험도에 대하여 두 약제 간 차이는 없었고(IRR [incidence rate ratio] 1.28, 95% CI 0.99-1.66), 변수를 보정한 7개 연구 결과는 테노포비어가 엔테카비어보다 더 우세하였다(95% CI 1.01-1.60, $P=0.04$).⁵⁵ 또 다른 메타분석으로 31개 연구 총 119,053명의 환자들을 분석한 결과 성향점수 보정 분석(5년 발생률 엔테카비어 3.44% vs. 테노포비어 3.39%)과 변수보정 분석(adjusted HR 0.88; 95% CI 0.73-1.07)에서 모두 두 약제 간 간세포암종 억제 효과에 차이는 없었다.⁵⁶ 한편, 기존 테노포비어 TDF (tenofovir disoproxil fumarate)의 부작용을 개선한 테노포비어 TAF (tenofovir alafenamide)의 간세포암종 발생 감소 효과도 비교 연구되었는데, TAF와 TDF 두 군 간 비교와 TAF와 엔테카비어 두 군 간 비교에서 모두 약제 간 차이는 없었다.^{57, 58}

이상의 연구 결과를 자세히 보면 관찰 기간이 짧은 약제들이 간세포암종 억제에 더 유리한 것으로 나타나 추적관찰 기간이 결과에 중요한 변수로 보이고,⁵⁹ 대체적으로 원내 코호트연구는 약제 간 차이가 없는 것으로 보고하고 있고, 공공자료들을 이용한 연구에서는 테노포비어가 약간 우세한 것으로 보고하는 경향이 있다.⁵⁶ 이들 공공자료 분석연구는 대규모 환자의 분석이라는 장점을 가지는 대신 두 약제의 사용 시기의 차이로 인하여 각 약제군 간 위험 변수의 불균형이 존재하고 대체적으로 질환 경과상 양호한 환자들보다 많이 테노포비어군에 포함되었을 가능성이 있다.⁶⁰ 그러므로 각 연구마다 환자의 특성, 중증도의 차이, 관찰 기간, 약제 사용 시기, 약제 간 환자 수의 불균형, 분석 방법 등에서 매우 이질적이므로 전체적인 연구의 신뢰도는 낮은 것으로 판단된다.⁵⁵ 이상에서 논의된 B형간염 경구용 항바이러스 약제의 간세포암종 발생 억제 효과 연구들은 대개 관찰 기간이 5년 이내로 짧다. 그러나 간세포암종의 발생 과정은 종양 배가시간 등을 감안하면 한 개의 악성 형질전환 세포로부터 임상적으로 발견되는 크기(~1 cm)로 성장하기까지 이론적으로 평균 9-10년이 소요되는 것으로 알려져 있다.⁶¹ 그러므로 두 약제 간 간세포암종 발생 위험도 예방효과의 실질적인 차이를 판단하기 위해서는 장기간에 걸쳐 진행 된 잘 디자인된 대규모의 전향적 무작위 연구가 필요하다. 항바이러스 약제 간 예방효과의 차이에 앞서 무엇보다 중요한 것은 장기간의 항바이러스제 투약에도 불구하고 간세포암종 발생

위험이 완전히 사라지지는 않는다는 점이다.^{62, 63} 이는 간세포암종의 발생에 바이러스간염에 의한 염증 이외에도 기저 간질환 상태, 연령, 성별과 같은 인구학적 특성, 알코올, 대사질환 등 다양한 요인이 작용하기 때문이다. 결론적으로, 만성 B형간염에서 항바이러스제 투여를 통한 간세포암종 2차 예방은 완전하지 않다.⁶⁴

만성 C형간염 치료의 목표는 치료 종료 시점으로부터 12주 혹은 24주에 혈중 바이러스 미검출 상태가 유지되는 지속바이러스반응(sustained virological response, 이하 SVR)을 달성하는 것이다. SVR 달성 후 HCV 재출현율은 장기적으로 1% 내외에 불과하기 때문에, 바이러스 완치로 간주된다. SVR의 달성으로 간경변증으로의 진행 및 간세포암종의 발생을 예방할 수 있다. 하지만 치료 전에 이미 진행된 간섬유화증을 가진 환자들에서는 지속바이러스반응 달성 이후에도 간세포암종이 발생할 위험이 지속되기 때문에 정기적인 감시검사가 필요하다.⁵⁰

메타분석연구들은 만성 C형간염에서 인터페론 치료가 무치료 대조군에 비하여 간세포암종 발생을 감소시킨다고 일관되게 보고하고 있다. 한 메타분석연구에서는 20개의 연구, 총 4,700명의 환자를 분석하였는데, 인터페론 치료군에서 간세포암종 발생이 의미 있게 감소(RR 0.43, 95% CI 0.33-0.56)하였으며, SVR군에서 비반응군에 비해 간세포암종 발생이 더 크게 감소(RR 0.35, 95% CI 0.26-0.46)하였다.⁶⁵ 다른 메타분석에서도 30개의 연구, 총 약 25,000명의 환자들을 분석한 결과 SVR을 달성한 군에서는 그렇지 않은 환자들에 비해서 간세포암종의 발생률이 76% 감소하였다고 보고하였다.⁶⁶ 이런 결과는 간섬유화의 정도 혹은 간경변증의 존재 여부와 관계없이 일관되게 나타났다. 최근 HCV에 대한 경구용 직접 작용 항바이러스제들(direct acting antivirals, 이하 DAA)이 속속 도입되고 있으며, SVR 달성률이 98-100%에 이르고 있다. 프랑스에서 시행된 9,895명의 DAA 치료 전향적 코호트 분석 결과 DAA 치료는 간세포암종 발생 위험도를 유의하게 낮추었다(HR 0.66, 95% CI 0.46-0.93).⁶⁷ 또 다른 전향적 연구로 이탈리아의 2,249명의 간경변증 환자 및 라틴아메리카 1,760명의 C형간염 환자 코호트연구에서 DAA 치료로써 SVR 획득한 경우 간세포암종 발생 위험도가 의미 있게 낮았다(각각 HR 3.40, 95% CI 1.89-6.12; HR 0.2, 95% CI 0.1-0.8).^{68, 69} DAA 치료와 인터페론 간의 간세포암종 발생 위험에 대한 비교를 시행한 메타분석에서는⁷⁰ 추적기간과 연령을 보정한 후, 간세포암종의 발생과 재발률은 인터페론과 DAA 사이에 차이가 없었다. 요약하면, 인터페론 치료든 DAA 치료든 SVR을 획득하면 간세포암종 발생 위험도가 70-75% 감소된다.^{70, 71} 그러

므로 C형간염의 치료 중 SVR 획득은 간세포암종 발생 위험을 감소시키기 위한 중요한 단기적 치료 목표이다.

■ 간세포암종의 3차 예방

간세포암종은 간절제로써 근치적 치료를 하더라도 5년 재발률이 약 50-70%에 이를 정도로 높기 때문에 3차 예방은 매우 중요하다. 간세포암종 근치적 치료 후 2년 이내의 재발은 기존 일차 종양의 전이일 가능성이 높으며, 과거 세포독성화학요법으로 예방을 시도하였으나 효과가 입증된 바 없다.⁵⁰

만성 B형간염 혹은 C형간염 환자에서 간세포암종에 대한 근치적 치료 후 항바이러스제 치료가 간세포암종 발생을 감소시킬 수 있는지에 대한 무작위 대조군 연구 결과는 없다. 하지만 많은 관찰연구들은 HBV 관련 간세포암종에 대한 근치적 치료 후 경구용 항바이러스치료가 간세포암종 재발을 50%까지 유의하게 감소시킬 수 있다고 보고하고 있다(HR 0.48, 95% CI 0.32-0.70).⁷² 근치적 치료 후(절제술, 고주파열치료술, 에탄올 주입법 등) 항바이러스제 치료군과 비치료군 간의 간세포암종 재발을 메타분석한 연구를 살펴보면 간세포암종의 재발(OR [odds ratio] 0.59, 95% CI 0.35-0.97), 간 관련 사망(OR 0.13, 95% CI 0.02-0.69), 전체 사망률(OR 0.27, 95% CI 0.14-0.50) 등이 유의하게 감소하였다.^{73, 74} 수술적 절제 후 재발을 조사한 연구들에 대한 메타분석 결과 항바이러스치료는 고바이러스혈증(HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL) 환자에서 전체 사망(HR 0.69, 95% CI 0.52-0.92)과 재발(HR 0.58, 95% CI 0.49-0.70) 위험도를 유의하게 낮추었으나 저바이러스혈증(HBV DNA $< 20,000$ IU/mL)을 보인 환자에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다.⁷⁵ 간세포암종 수술적 절제술 후 재발에 대한 항바이러스 억제 간 차이에 대한 관찰연구들도 보고되었으나 연구마다 상이한 결과를 보여 어느 약제가 다른 약제들에 비하여 더 효과적이라는 결론을 내리긴 어렵다.⁷⁶⁻⁷⁸ 하지만 간세포암종 재발에 대한 항바이러스제 종류의 효과를 비교하기 이전에 간과하지 말아야 할 것은 간염 바이러스 이외에도 다른 요인들 즉, 종양 요인(크기, 개수, 혈관침범, 분화도), 수술적 요인, 기저 간경변증 상태 등이 재발에 매우 중요하게 작용한다는 점이다.

HCV 관련 간세포암종에서 인터페론 치료 후 근치적 치료 후 간세포암종 재발을 감소시킬 수 있는지에 대한 한 메타분석연구에서 간절제나 국소치료를 받은 665명의 환자들이 포함되어

2-7년간 관찰되었는데, SVR을 달성한 환자들의 간세포암종 재발률이 74% 감소하였고 사망률은 60% 감소하였다.⁷⁹ 다른 메타분석에서도 수술적 절제술 후 인터페론 치료군에서 비치료군에 비해 간세포암종 재발이 유의하게 감소하였음을 보고하였다(각각 1, 2, 3, 5년; OR 0.52, 0.23, 0.41, 0.37).⁷⁴ 현재 널리 사용되고 있는 DAA 치료 후 간세포암종 재발이 더 일찍, 더 흔하게 발생한다는 초기 보고들이 있었는데,^{80, 81} 이는 DAA로 바이러스를 더 빠르게 감소시킴으로써 나타나는 간내 미세 종양 클론에 대한 면역 감시능의 감소가 그 원인으로 추정되었다.^{82, 83} 그러나 최근에 보고된 연구들은 다른 결과를 보여주었다. 프랑스의 대규모 전향적 ANRS 코호트연구에서는⁸⁴ 간세포암종의 근치적 치료 후, DAA 치료군과 비치료군의 간세포암종의 재발률은 차이를 보이지 않았고, 대상성 간경변증 코호트에서는 비치료군에서 재발률이 높았다. 또한, 간이식 수혜자에서도 DAA 치료군과 비치료군 사이에 간세포암종의 발생률은 차이가 없었다. 이탈리아에서 진행된 전향적 코호트연구에서 DAA는 근치적 치료 후 간세포암종 재발과 연관성이 없었고 특히 SVR 획득은 재발을 의미 있게 감소시켰다(HR 0.25, 95% CI 0.11-0.57).⁸⁵ DAA 치료와 간세포암종의 재발의 관련성을 연구한 논문들의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 결과에서도 DAA 치료가 간세포암종 재발을 증가시키지 않고 오히려 SVR을 획득하면 재발률이 감소되는 경향성을 보여주었다.^{70, 83, 86} 그러나 그동안 보고된 관련 연구들 간 환자 특성, DAA 치료 시작 시기, 관찰 기간, 감시검사 주기 및 방법 등에 상당한 이질성을 보여 현시점에서 DAA가 간세포암종 근치적 치료 후 재발을 증가 또는 감소시키는지 결론을 내리기는 어렵고, 향후 잘 디자인된 대규모 연구가 필요하다.

아스피린을 포함한 비스테로이드성 소염제의 항종양 효과를 바탕으로 이 약제들의 투여와 간세포암종 절제술 후 재발의 연관성을 탐색한 연구들도 보고되었는데 관련 자료들을 포함한 두 개의 메타분석 결과 아스피린을 제외한 비스테로이드성 소염제는 유의하게 재발을 억제하였으나 아스피린의 재발 억제 효과는 불분명하였다.^{38, 87} 그러나 비교적 적은 수의 연구들을 포함한 분석으로 각 연구 간 결과가 일치하지 않고 방법론적에서도 이질성이 뚜렷한 문제점이 있어 결과 해석에 주의가 필요하다. 또한 간세포암종 환자의 경우 약제 투여와 관련된 출혈성 합병증이 다소 증가하는 것으로 나타나 재발 억제 목적의 아스피린을 포함한 소염제 또는 항혈소판제제의 투여는 신중을 기해야 한다. 한편, 간세포암종의 근치적 치료 후 스타틴 투여와 재발 억제와의 관련성을 제시한 후향적 코호트 자료들도 보고되었다.^{88, 89} 간이식을 시행 받은 환자들을 분석한 국내 연구 결과도 이와 일치하는 소견을 보여 스타틴 투여군에서 비투여군에

비하여 간이식 후 간세포암종 재발이 유의하게 적었다.^{90, 91} 앞으로 대규모 전향적 연구를 통해 결론이 필요하다.

권고사항

1. 간세포암종 발생을 예방하기 위하여 모든 신생아(A1)와 감염될 위험이 있는 소아 및 성인에서 혈청 HBsAg, anti-HBs, IgG anti-HBc가 모두 음성이면 B형간염 예방접종을 시행한다 (B1).
2. 간세포암종 발생을 예방하기 위해 개인 간 B형/C형간염 바이러스 전염을 예방하고(A1), 알코올 남용을 피하며, 비만, 당뇨와 같은 대사질환을 적절히 조절해야 한다 (C1).
3. 만성 바이러스간염 환자에서의 간세포암종 발생을 예방하기 위한 항바이러스제 치료는 대한간암학회의 만성 B형간염 및 만성 C형간염 진료 가이드라인을 따른다 (A1).
4. 만성 B형간염 환자에서 지속적으로 바이러스가 억제되면(A1), 그리고 만성 C형간염 환자에서 인터페론 치료(A2), 또는 DAA 치료(B1) 후 SVR이 획득되면 간세포암종 발생이 줄어든다.
5. 만성 간질환 환자 중 이상지질혈증 조절 목적의 스타틴 치료를 투여받은 경우는 비치료에 비하여 간세포암종 발생 위험이 낮았다 (B1).
6. 만성 간질환 환자 중 심혈관계 합병증 예방 또는 진통소염 목적의 아스피린 투여를 받은 경우는 비치료에 비해 간세포암종 발생 위험이 낮았으나 간경변증 환자는 위장관 출혈 위험성이 증가할 수 있으므로 투여에 신중을 기해야 한다 (B2).
7. 만성 간질환 환자에서 커피 음용은 간세포암종 발생 위험을 낮출 수 있다 (B1).
8. 만성 B형간염과 연관된 간세포암종의 근치적 치료 후 항바이러스제 치료는 간세포암종 재발을 감소시킬 수 있으므로 혈청 HBV DNA 양성인 만성 B형간염 환자는 치료한다 (B1).
9. 만성 C형간염과 연관된 간세포암종의 근치적 치료 후 DAA 치료와 간세포암종 재발 예방 관련성은 아직 분명하지 않다 (C1).

감시검사

감시검사

종양에 대한 감시검사(surveillance)를 시행하는 목적은 질환과 관련된 사망률을 감소시키는 것이다. 지금까지 간세포암종 감시검사가 사망률에 미치는 영향을 분석한 무작위 대조군 연구는 두 개가 있다. 1990년대 초 중국에서 HBV 보유자 5,581명을 대상으로 시행된 연구에서 간세포암종의 감시검사로 간 초음파검사 없이 6개월 간격의 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, 이하 AFP)검사만이 사용되었는데, 혈청 AFP는 대조군에 비해 간세포암종의 조기진단을 가능하게 했지만 전체 사망률을 감소시키지는 못하였다. 이는 간세포암종이 진단되어도 효과적인 치료를 선택하지 못해 lead time 이득이 생존기간 연장으로 나타나지 못한 결과로 해석되었다.⁹² 그러나 총 18,816명의 B형간염 환자들을 대상으로 중국에서 시행된 다른 무작위 대조연구 결과 6개월 간격의 간 초음파검사와 혈청 AFP를 이용한 감시검사는 대조군에 비하여 사망률을 37% 감소시켰다. 또한 감시검사군의 환자들은 대조군 환자들보다 작은 크기 간세포암종의 진단율, 수술과 같은 근치적 치료가 가능한 병기의 간세포암종 진단율이 유의하게 높았고 종양 진단 이후 환자들의 전체생존이 의미 있게 개선되었다.⁹³ 이 밖에도 몇 개의 후향적 연구들과 메타분석 결과를 종합하면 감시검사로 간세포암종의 조기병기 진단 및 근치적 치료가 가능해지고 이는 환자 생존율의 증가로 연결되어, 고위험군에서 간세포암종 감시검사가 유용함을 알 수 있다.⁹⁴⁻⁹⁸ 총 13,367명의 간경변증 환자를 대상으로 한 32개의 간세포암종 감시검사에 대한 연구를 메타분석한 결과를 보면, 간 초음파 단독검사는 모든 병기의 간세포암종 발견에서 84%의 민감도(초기 병기에는 47%의 민감도)를 보였으나 혈청 AFP와 간 초음파검사를 병합할 때 전체 병기와 초기 병기의 간세포암종 발견 상대 위험(relative risk)은 각각 0.88과 0.81로 민감도를 높일 수 있는 것으로 나타났다.⁹⁹ Markov 모형을 이용한 미국 연구에서, 간세포암종 발생률 연간 0.4% 이상, 감시검사 수용률(adherence) >19.5%, 자발적 지불의사(willingness-to-pay) 문턱값을 100,000 USD로 가정했을 때 간 초음파와 혈청 AFP 검사를 1년에 2회 시행하는 것이 가장 비용-효과적이었다.¹⁰⁰

간세포암종의 위험군은 다른 암종과 달리 비교적 명확히 정의할 수 있으며, 간세포암종의 약 90%가 잘 알려진 위험인자와 연관이 되어 있기 때문에 대부분의 가이드라인들이 간세포

암종의 고위험군에게 감시검사를 시행하도록 권고하고 있다.⁹⁵ 간세포암종 환자 중 약 80%는 기저 간경변증을 수반하고 있기 때문에 원인에 상관없이 간경변증은 간세포암종 발생의 고위험 군으로서 가장 중요한 감시검사 대상이다. 간세포암종의 위험인자로 만성 B형간염은 우리나라를 비롯한 동아시아 국가들 간세포암종 환자의 약 70%를 차지하고, 만성 C형간염은 미국을 비롯한 서구 국가들의 간세포암종 환자의 약 30%를 차지하며 진단 당시 간경변증이나 진행된 간섬유화를 수반하는 경우가 많다. 그러나 간절제를 받은 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 C형 간염과 관련된 간세포암종도 간경변증이 동반되지 않은 경우가 32.5%라서 서양의 유병률 보고보다 낮았다.¹⁰¹ 이들 인자 이외에도 나이, 음주, 남자, 당뇨, 가족력, 진행된 간섬유화 등이 간세포암종의 위험인자로 알려져 있다.^{102, 103} 이전에 발표된 간세포암종 감시검사에 대한 비용-효과 연구에 따르면 연간 간세포암종 발생률이 1.5%를 넘는 간경변증 인구집단에서는 간세포암종 감시검사가 비용대비 이득이 있는 것으로 분석되었다.¹⁰⁴ 그렇지만 만성 B형간염 환자에서 간세포암종은 기저 간경변증 없이도 발생할 수 있기 때문에 B형간염 환자군에서는 연간발생률이 적어도 0.2%를 넘을 때 간세포암종 감시검사 시행은 정당한 것으로 판단되었다.¹⁰⁵ 이 연간 발생률에 근거하면 원인에 관계없이 간경변증, 만성 B형간염, 진행된 섬유화 또는 간경변증을 동반하고 있는 만성 C형간염이 고위험군으로서 간세포암종 감시검사의 주된 대상군으로 간주될 수 있다. 다양한 원인의 간질환 자연경과에 대한 이전 연구들을 종합하여 분석한 결과에 의하면 간경변증은 원인에 관계없이 간세포암종 발생의 가장 강력한 원인인자이며, 만성 B형간염 환자군과 간경변증 또는 진행된 간섬유화증이 동반되어 있는 만성 C형간염 환자군은 간세포암종 연간발생률이 각각 0.2%, 1.5%를 초과하는 것으로 나타나 감시검사가 필요한 고위험군으로 분류되었다.^{95, 105} 특히, 간경변증이나 진행된 섬유화증(F3 이상)이 있는 상태에서, 직접 작용 항바이러스제(direct acting antivirals, DAA)로 지속 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)을 이루었다고 해도 감시검사가 시행되어야 한다. Fibroscan을 사용한 순간탄성측정(transient elastography)은 치료받지 않은, 만성 C형간염 환자의 간세포암종 발생을 비교적 잘 예측하는 것으로 알려져 있으나, 항바이러스치료 후 SVR에 도달한 환자에서의 간세포암종 발생 예측에 대해서는 연구 결과가 부족하다. 또한, SVR을 달성한 환자에서도 간세포암종이 발생할 수 있기 때문에 조직검사로 간경변증 또는 F3 이상의 진행성 간섬유화를 배제하지 않았다면, 감시검사가 시행되어야 한다.^{81, 106-108} 바이러스간염이 아닌 알코올성 간질환 및 다른 원인의 간질환에서 간경변증이 불분명한 경우에 간세포암종 감시검사의 유용성에

대해서는 아직까지 불확실하다. 또한 환자의 연령도 간세포암종 발생에 중요한 요소이지만 연령별로 감시검사 대상군을 달리하여 적용하는 것에 대한 근거도 아직 미약하다. 이미 간경변증이 발생한 환자들을 제외하고는, 지방간질환에서 간세포암종 감시검사의 효과에 대한 정보가 부족하므로 간경변증이 없는 지방간질환 환자군에서 감시검사를 강력히 권고할만한 근거는 부족하다. 간섬유화를 평가하는 비침습적 혈액 또는 영상검사법들이 임상에서 점차 많이 활용됨에 따라, 이들을 이용하여 진행된 섬유화 또는 간경변증에 합당한 결과가 나타난 비알코올 지방간질환 환자에 대해서는 간세포암종 감시검사를 적용하는 것이 필요하다는 의견도 제시되었다. 예를 들어, 연령과 AST, ALT, 혈소판 수치를 이용한 간 섬유화 평가도구인 FIB-4 점수가 2.67을 초과하면 간경변증 또는 가교 섬유화(bridging fibrosis) 가능성이 높기 때문에 이런 경우 감시검사의 필요성이 제기된다.¹⁰⁹

간세포암종 감시검사는 고위험군을 대상으로 하여 정기적으로 간 초음파검사와 단독 또는 혈청 AFP를 병합하는 방법이 일반적이지만 여러 가이드라인에서 권고된 감시검사법은 각 지역의 실정에 맞게 약간씩 달리 적용되어 시행되고 있다. 간세포암종과 관련된 것으로 보고된 혈청 종양표지자들은 여러 가지가 있지만 이들 중 AFP보다 간세포암종 진단에 정확도가 높다고 알려진 종양표지자는 사실상 없기 때문에 그동안 시행된 연구들도 거의 대부분 AFP에 국한되었다. 간세포암종 감시검사로 간 초음파검사 단독 혹은 간 초음파검사에 혈청 AFP를 추가로 시행하는 방법을 사용하였을 때 고위험군에서 초기병기의 간세포암종 발견에 대한 민감도는 약 60% 내외이다.¹¹⁰⁻¹¹² 만성 B형간염 바이러스 보유자를 대상으로 감시검사의 목적으로 시행한 간 초음파검사의 민감도와 특이도는 각각 65-80%와 90% 이상으로 이는 AFP 등 혈청학적 검사보다 간세포암종의 발견에 대한 민감도가 높은 것으로 보고되었다.^{98, 113} 혈청 AFP와 간 초음파검사 각각은 간세포암종 진단에 불완전한 방법이라든 상호 보완적인 면이 있다.¹⁰³ 16개 기존 연구들의 메타분석에서는 간 초음파검사와 혈청 AFP 측정을 함께 시행하는 경우, 병변 발견 또는 의심에 대한 민감도는 0.79(95% CI 0.57-0.91)로 간 초음파검사 단독으로 시행하였을 때와 비교하여 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았지만 간세포암종 진단율이 더 높은 것으로 나타났다(0.69; 95% CI 0.46-0.85).⁹⁸ 13개의 기존 관련 연구들의 메타분석 결과에서도 초음파 검사를 단독으로 했을 때 간세포암종 진단의 민감도가 63%였지만 간 초음파검사와 혈청 AFP를 병행했을 때 70%로 증가하였다.⁹⁴ 간경변증 환자들을 대상으로 시행한 7개 관련 연구들의

메타분석 결과 초기 병기의 간세포암종 발견에 대한 민감도는 간 초음파검사와 혈청 AFP 측정을 병행 또는 간 초음파검사 단독으로 시행하였을 때 각각 63%, 45%로 간 초음파검사와 혈청 AFP를 함께 시행하는 경우 민감도가 더 우수하였다.⁹⁹ 종양 감시검사법의 효율은 종양표지자의 기준치를 어떻게 하는가에 따라 달라질 수 있고 한 지역의 인구집단 내 간세포암종 유병률에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 유병률이 상대적으로 낮은 유럽 국가에서는 간 초음파검사만을 검진방법으로 권고하고 있으나, 간세포암종의 유병률이 높은 우리나라와 일본에서는 간 초음파검사와 혈청 AFP 측정을 함께 하도록 권고하고 있다.¹¹⁴⁻¹¹⁶

종양 감시검사 주기는 종양 배가시간, 근치적 치료가 불가능한 병기로의 이전(stage migration) 시간, 비용-효과 및 환자의 생존 증가에 대한 영향 등을 고려하여 결정할 필요가 있다. 간세포암종 발생의 고위험군에서 효과적인 감시검사 주기는 아직 명확히 결정되지 않았지만 여러 가이드라인에서 3-12개월(대부분 6개월)을 권고하고 있다.^{105, 114-117} 간세포암종의 검진주기를 6개월과 12개월로 나누어 비교한 이탈리아 연구에서 6개월 감시검사 주기는 12개월 주기에 비해 단일 결절의 진단율을 향상시키지는 못하였고,¹¹⁸ 3개월 및 6개월 주기의 감시검사를 비교한 전향적 무작위 연구에서도 간세포암종 진단율에는 차이가 없었다.¹¹⁹ 그러나 또 다른 이탈리아 후향적 관찰연구에서 6개월 간격으로 감시검사를 시행한 군은 12개월 주기의 군에 비해 초기 병기의 간세포암종 발견율과 환자 생존이 증가하였다.⁹⁷ 한편, 바이러스간염 환자들을 추적한 대만 연구에서도 4개월 주기 방법은 12개월 방법에 비하여 생존 증가 효과는 미미하였지만 초기 병기의 간세포암종 발견율이 더 우수하였다.¹²⁰ 또한 관련 연구들의 메타분석 결과에서도 6개월 주기 감시검사의 민감도는 70%로 12개월 주기의 감시검사 50%보다 더 높았다.⁹⁴ 간경변증 환자들을 대상으로 한 비용-효과 연구에서 6개월 주기의 감시검사 방법에 비용 대비하여 더 효과적이고 환자들의 임상경과도 더 개선되는 것으로 나타났다.¹²¹ 간세포암종의 자연경과 관찰연구에서 5 cm 이하 종양의 배가시간은 약 4-7개월(범위: 136- 204일)로 추산되었다.^{122, 123} 6개월 검사주기는 간세포암종에 대한 감시검사의 생존 이득 효과를 입증했던 무작위 대조군 연구에서 채택하였던 검사주기였다.⁹³ 그러므로 이와 같은 연구 결과들을 종합해 볼 때, 간세포암종 감시검사에 대해 6개월 검사주기를 선택하는 것이 보다 합리적인 방안이 되겠다.

간세포암종의 발생 빈도는 고위험군 내에서도 그 원인 질환 및 간경변증의 정도에 따라 달라지기 때문에, 다른 군보다 간세포암종 발생의 위험도가 더 높은 군들이 있을 수 있다. 임상적으로 간세포암종이 강력히 의심되는 상황에서 간 초음파검사상 결절이 발견되지 않거나 혹은 불량한 음창(sonic window) 등의 이유로 인해 초음파검사가 불완전하게 시행되는 경우, 혈관 조영제 조영증강 초음파, 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 등의 대체 영상검사방법을 고려해 볼 수 있다. 일본의 한 연구에서 쿠퍼세포 특이 조영증강 초음파검사는 간내 혈류공급 및 혈관침범을 평가할 수 있는 장점을 가지며 간세포암종 감시검사에 초음파검사 단독보다 비용-효과적인 것으로 보고되었다.¹²⁴

일반적으로 CT 검사가 초음파검사보다 간세포암종에 대한 진단적 정확도가 높음에도 불구하고, 대상성 간경변증 환자군을 대상으로 시행된 한 미국의 무작위 배정 연구에서는 6개월 주기의 간 초음파검사가 1년 주기의 조영증강 CT 검사보다 간세포암종 감시검사로서 더 적은 비용으로 더 높은 민감도를 보인 것으로 보고되었다.¹²⁵ 간 초음파검사의 감시검사로서의 불완전성 때문에, CT의 방사능 노출과 조영제 사용 문제를 피할 수 있는 대체 영상검사의 필요성이 높아지고 있다. 최근, 조영제를 사용하거나 사용하지 않으면서 검사 시간과 획득 영상을 줄인 단축 MRI (abbreviated MRI)가 간 초음파를 대체할 수 있는 영상으로 주목되고 있다. 3개의 전향 연구와 12개의 후향연구에서 2,807명의 환자들이 단축 MRI 또는 간 초음파검사로 감시검사를 받았으며, 이들 중 917명이 간세포암종을 진단받았는데, 이 15개 연구를 메타분석한 보고에서 비조영 단축 MRI의 민감도와 특이도는 조영 단축 MRI와 비슷하였다(각각 86%와 94%, 87%와 94%). 또한, 간 초음파와 비교해서 단축 MRI의 민감도는 유의하게 높았다(82% vs. 53%).¹²⁶ 그러나 이러한 대체 영상검사방법의 진단능에 대한 연구 결과는 매우 제한적이므로 조심스럽게 해석해야 한다. 대부분의 연구들이 후향적 연구로 무작위배정이 되지 않았으며, 특히 조영제의 장기 안전성이 확인되지 않은 상태에서 조영제를 이용한 MRI를 감시검사에 바로 적용할 수는 없으며, 이들 대체 영상검사방법의 위해성, 접근성과 비용-효과 측면도 반드시 고려해야 할 점이다. 그러므로 향후 간세포암종의 감시검사로서 대체 검사방법의 올바른 적용을 위해서는 이들 검사법의 정확성과 더불어 비용, 그리고 잠재적 위해성 등에 대한 추가적인 검증 연구가 필요하다.

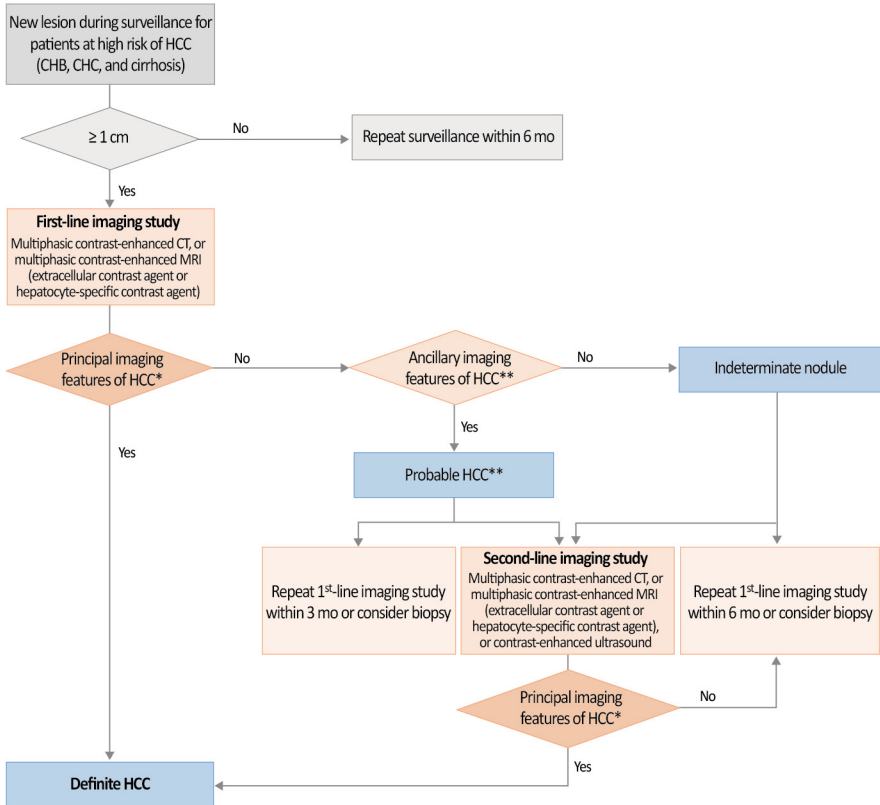
권고사항

1. 간세포암종 고위험군[만성 B형간염(A1), 만성 C형간염(B1), 간경변증(A1)] 환자에서 감시 검사를 시행한다.
2. 간세포암종 감시검사로 간 초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 6개월마다 정기적으로 시행한다 (A1).
3. 간 초음파검사를 적절히 시행할 수 없는 경우 대체 검사로서 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI 등을 시행할 수 있다 (C1).

특이조영제)를 사용할 수 있다(Fig. 3). 혈관내조영제 조영증강 초음파는 최근 대규모 연구에서 간세포암종 진단에 있어 높은 특이도를 보였으며,¹⁴¹ 메타분석연구에서 84%(95% CI 79-87%)의 민감도와 89%(95% CI 86-93%)의 양성 예측도를 보여, 역동적 조영증강 CT나 세포외액조영제 MRI에 필적하는 결과를 보였다.¹⁴² 그러나 진단적 영상검사가 간세포암종의 진단과 함께 병변의 범위에 병기를 결정하는 목적도 있음을 고려할 때 조영증강 초음파 검사는 전반적인 병변의 범위(크기, 개수 등)와 병기 등을 평가하는 데는 CT나 MRI와 비교 시 제한이 있어 이차 영상 검사로 한정하여 시행하는 것을 권고한다.

간세포암종의 영상진단은 1 cm 이상의 병변이 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI (세포외액 조영제 및 간세포특이조영제)에서 동맥기 조영증강과 문맥기, 지연기 혹은 간담도기 (간세포특이조영제 MRI일 경우 포함)에서 조영제 씻김현상으로 정의되는 ‘전형적 영상소견’을 보일 때 가능하다(Table 3, Fig. 4). 본 가이드라인의 영상진단에 사용되는 각 영상소견의 정의는 Liver Imaging Reporting and Data system (LI-RADS) 최신판 용어를 차용하였다 (<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>).

Fig. 3. Diagnostic algorithm



***The principal imaging features for diagnosing “definite” HCC** on multiphasic contrast-enhanced CT or MRI are defined as arterial phase hyperenhancement (APHE) with washout appearance in the portal venous, delayed, or hepatobiliary phases. These criteria should be applied only to a lesion that does not show either marked T2 hyperintensity or targetoid appearances on diffusion-weighted images or contrast-enhanced images. For a second-line imaging modality, contrast-enhanced US (blood-pool contrast agent or Kupffer cell-specific contrast agent) for a “definite” diagnosis of HCC are defined as APHE with mild and late (≥ 60 seconds) washout. These criteria should be applied only to a lesion that does not show either rim or peripheral globular enhancement in the arterial phase.

****For the diagnosis of “probable” HCC, ancillary imaging features** are applied as follows: There are two categories of ancillary imaging features including imaging features favoring malignancy in general (mild-to-moderate T2 hyperintensity, restricted diffusion, threshold growth) and those favoring HCC in particular (enhancing or non-enhancing capsule, mosaic architecture, nodule-in-nodule appearance, fat or blood products in the mass). For nodules without APHE, “probable” HCC can be assigned only when the lesion fulfills at least one item from each of the two categories of ancillary imaging features. For nodules with APHE but without washout appearance, “probable” HCC can be assigned when the lesion fulfills at least one of the aforementioned ancillary imaging features. CHB, chronic hepatitis B; CHC, chronic hepatitis C.

역동적 조영증강 CT 또는 MRI의 동맥기 조영증강 및 (i)문맥기 혹은 (ii)지연기 조영제 씻김 현상을 진단 기준으로 하였을 때, 전향적 연구에서 밝혀진 민감도는 약 65-89%, 특이도는 91-100%이다.^{139, 140} 이 진단 기준은 매우 높은 특이도를 보이지만 낮은 민감도를 보이는 단점이 있는데, 특히 2 cm 미만의 병변에서 민감도는 41-62%에 불과하였다.^{143, 144} 반면 간세포특이 조영제 MRI의 간담도기에서의 저음영을 씻김현상에 포함시키면 간세포암종 진단 민감도가 향상되었다.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ 따라서 간세포특이조영제 MRI가 보편화되고, 조기발견-조기치료를 지향하는 우리나라의 진료 환경을 고려할 때, 간세포암종 진단의 민감도를 향상시키기 위하여 2018년도 진료 가이드라인부터 조영제 씻김현상의 시기를 (i)문맥기, (ii)지연기뿐만 아니라 (iii)간담도기로 확장하였다. 그러나 세 가지 시기의 씻김현상을 모두 사용할 경우, 진단의 특이도가 감소할 수 있는데 특이도를 낮추는 대표적 질환은 혈관종과 간내담관암종으로 알려져 있다.¹⁴⁷ 그러므로 MRI의 T2 강조영상에서 매우 밝은 신호강도를 보이거나, 확산강조영상 또는 조영증강영상에서 과녁 모양을 보이는 경우에는 각각 혈관종이나 간내담관암종일 가능성이 있으므로 전형적 영상소견을 기준으로 간세포암종을 진단할 수 없다고 규정하였다. 또한 우리나라에서는 호산구성 병변이 흔한데, 특히 간세포특이조영제 MRI에서 간세포암종으로 오인될 수 있으므로 환자의 혈중 호산구 수치를 확인하는 것이 필요하겠다.¹⁴⁸ 동맥기 조영증강의 경우 동맥기 차감영상(subtraction image)을 추가로 평가하면 좀 더 잘 찾을 수 있어 영상진단의 민감도를 향상시킬 수 있으며, 특히 조영전 T1 강조영상에서 고신호를 보이거나 동맥기 조영증강이 불확실한 병변의 경우 보조적으로 도움이 될 수 있다.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ 단, 위양성 진단을 피하기 위해 테두리 동맥기 조영증강을 보이지 않는 병변으로 국한해서 동맥기 차감영상을 이용하는 것을 권장한다. 최근 연구들에서 간세포암종 진단을 위해 역동적 조영증강 CT와 MRI 소견을 종합하여 평가할 때 CT 또는 MRI 단독에 비해 더 향상된 진단능을 보일 수 있음이 보고되었다.¹⁵¹⁻¹⁵³

간세포암종은 간문맥 또는 간정맥에 종양혈전을 동반할 수 있는데, 이런 경우 간세포암종의 영상진단은 간실질의 결절성 병변에 대해 적용한다. 종양혈전을 동반한 간세포암종은 결절성 병변이 비전형적 영상소견을 보이는 경우가 흔하며, 간실질 내 뚜렷한 결절성 병변 없이 종양 혈전 형태만으로 발견될 수 있어 영상진단이 어려울 수 있다.¹⁵⁴ 드물게 간내담관암종 혹은 간세포암종-담관세포암종 혼합형 등에서도 종양혈전이 동반될 수 있으므로^{155, 156} 종양혈전의 존재만으로는 간세포암종으로 영상진단할 수 없다.

이차 영상검사로 혈관내 조영제 혹은 쿠퍼세포특이조영제 조영증강 초음파를 시행한 경우에는 1 cm 이상의 병변이 동맥기 조영증강 및 60초 이후 지연기 경등도 씻김현상 혹은 쿠퍼기(쿠퍼세포특이조영제 조영증강 초음파일 경우 포함) 씻김현상을 전형적 소견으로 정의한다(Fig. 5). 60초 이전 조기 씻김현상 혹은 120초 이내에 뚜렷한 punch-out 패턴의 씻김현상이 있는 경우 간세포암종이 아닌 암종(예: 간내담관암종, 전이암)의 가능성이 있으므로 제외한다.¹⁵⁷ 또한 테두리 동맥기 조영증강, 가장자리 구형 형태의 동맥기 조영증강을 보이는 경우 각각 혈관종이나 간내담관암종일 가능성이 있으므로 제외한다.¹⁵⁷ 혈관내조영제 조영증강 초음파는 앞에서 언급한 바와 같이 역동적 조영증강 CT나 세포외액조영제 MRI에 필적하는 결과를 보였다.¹⁴² 쿠퍼세포특이조영제 조영증강 초음파를 이용한 간세포암종 진단능은 최근의 메타분석연구에서 민감도 90%(95% CI 82-95%), 특이도 97%(95% CI 93-98%)로 좋은 성적이 보고되었다.¹⁵⁸ 또한, 전향적 개인 내 비교분석 연구에서 쿠퍼세포특이조영제 조영증강 초음파는 혈관내조영제 조영증강 초음파와 비교 시 더 높은 민감도(79%[95% CI 64-90%] vs. 54%[95% CI 38-67%])를 보였고 특이도는 차이가 없었으며(100%[95% CI 79-100%] vs. 100%[95% CI 79-100%]),¹⁵⁹ 역동적 조영증강 CT 및 MRI와 비교한 전향적 연구에서도 비슷하거나 더 높은 진단능을 보였다.¹⁶⁰

고위험군 환자의 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 이상의 결절에서 전술한 ‘전형적 영상소견’을 보이지 않는 병변의 경우 보조적 영상소견(Table 4)을 참고하여 ‘간세포암종 의증(probable HCC)’으로 진단할 수 있다(Figs. 6, 7). 간세포암종의 보조적 영상소견은 악성 종양의 가능성을 시사하는 일반적인 소견(MRI T2 강조 영상에서의 중등도 신호강도, 확산강조영상에서의 고신호 강도, 또는 추적검사에서 크기 증가)과 악성 종양 중 간세포암종 가능성을 시사하는 소견(조영증강 혹은 비조영증강 피막, 모자이크 모양, 결절내 결절, 종괴내 지방이나 출혈)이 있으며 다음과 같은 조건을 만족할 경우 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다. 즉, 동맥기조영증강을 보이지 않는 결절의 경우 보조적 영상소견들 중 악성 종양의 가능성을 시사하는 일반적인 소견 중 하나 이상이 있으면서, 간세포암종을 시사하는 소견 중 하나 이상이 있으면 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다. 동맥기조영증강은 있으나 씻김현상이 보이지 않는 결절의 경우 앞에서 기술한 보조적 영상소견(악성종양의 가능성을 시사하는 소견 혹은 간세포암종을 시사하는 소견)들 중 하나 이상이 있으면 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다. 간세포암종 의증의 진단 기준을 적용할 때에도 간세포암종 진단과 마찬가지로 혈관종이나 간내담관암종 가능성을 배제하기

위해 MRI T2 강조영상에서 매우 밝은 신호강도를 보이지 않아야 하며, 확산강조영상이나 조영 증강영상에서 과녁 모양을 보이지 않아야 한다. 간세포암종 의증은 LI-RADS의 LR-4 (probably HCC) 개념에 해당하는 병변으로서 간세포암종으로 확진하지는 못하나 간세포암종일 가능성이 높은 병변이다. 최근 연구들에 따르면 LR-4 병변은 74%가 간세포암종, 80%가 악성종양인 것으로 확인되었으며,¹⁶¹ 추적관찰 시 3개월 이내에 20-34%, 6개월 이내에 37-75%에서 LR-5 (definitely HCC) 병변으로 진행하였다.¹⁶²⁻¹⁶⁴ 따라서 간세포암종 의증 병변의 경우 3개월 이내의 추적검사 혹은 생검 등을 고려해야 하며 다학제 논의를 통해 치료 방침을 결정할 수 있다.

Fig. 4. Definite HCC on multiphasic MRI with hepatocyte-specific contrast agent

A 1.7 cm liver nodule (arrow) is detected on surveillance ultrasound in a patient with liver cirrhosis. The lesion shows typical radiological hallmarks of HCC, i.e., arterial phase hyperenhancement and washout appearance (portal venous phase, delayed phase, and hepatobiliary phase) on multiphasic MRI using hepatocyte-specific contrast agent (gadoteric acid), but does not show marked T2 hyperintensity or targetoid appearances on diffusion-weighted images and contrast-enhanced images. Therefore, this nodule can be noninvasively diagnosed as “definite” HCC.

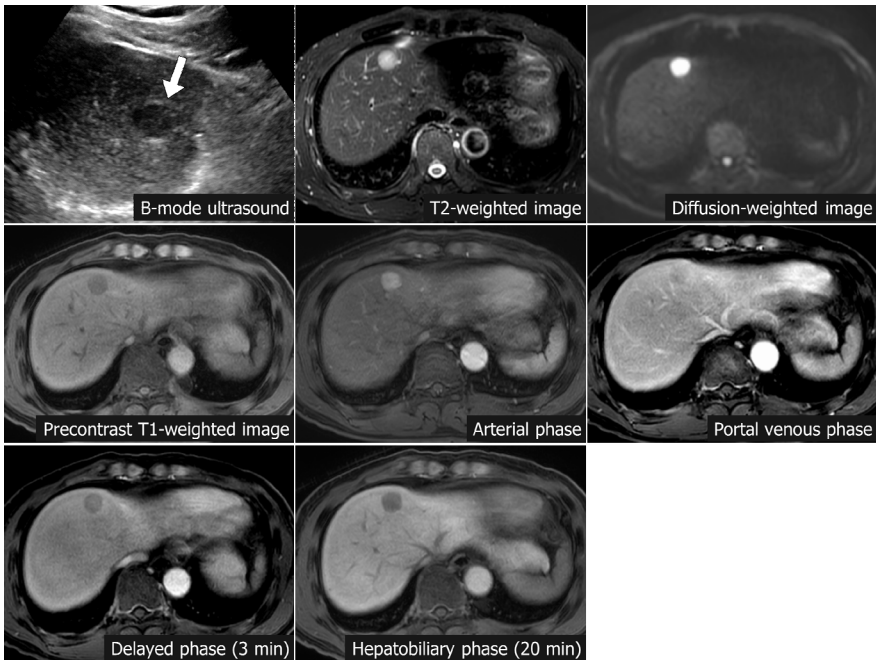
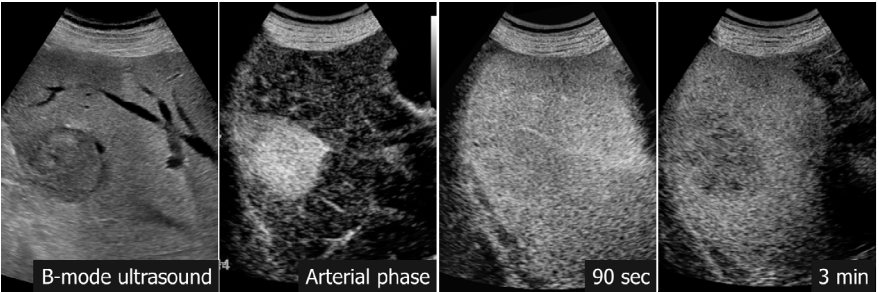


Fig. 5. Definite HCC on contrast-enhanced ultrasound

A 3.5 cm liver nodule (arrow) is detected in a patient with chronic hepatitis B. On contrast-enhanced ultrasound using blood-pool contrast agent, the nodule shows arterial phase hyperenhancement and mild washout on 3 min delayed image. Therefore, it can be noninvasively diagnosed as “definite” HCC.



진단

Fig. 6. Probable HCC on dynamic contrast-enhanced CT

On dynamic contrast-enhanced CT in a patient with chronic hepatitis B, there is a 2 cm liver nodule (arrow) with arterial phase hyperenhancement. This nodule does not show a washout appearance in the portal venous phase or delayed phase, so cannot be noninvasively diagnosed as “definite” HCC. However, based on the presence of enhancing capsule in the portal venous phase and delayed phase, an ancillary imaging feature of HCC, this nodule can be diagnosed as “probable” HCC.

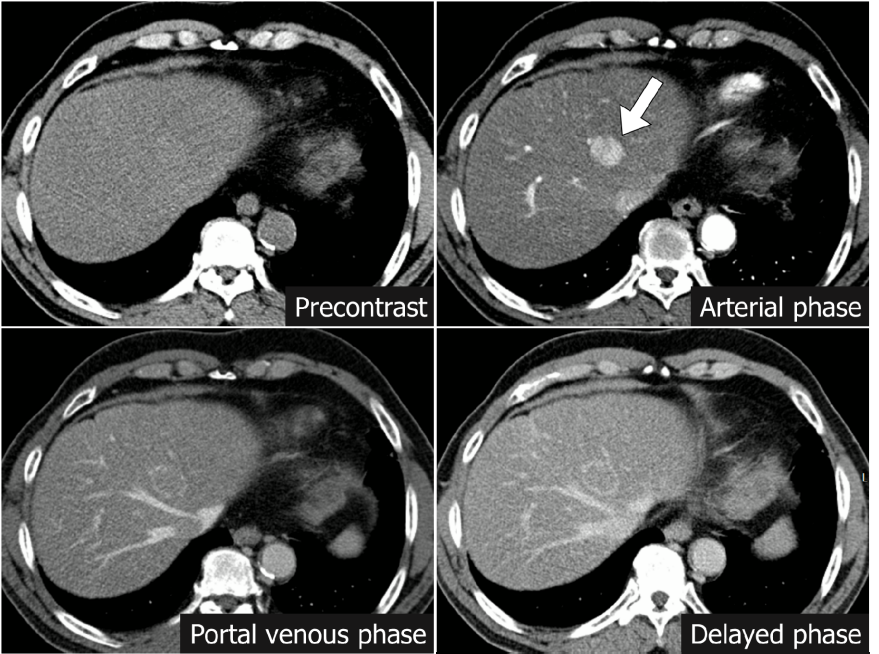


Fig. 7. Probable HCC on multiphasic MRI with hepatocyte-specific contrast agent

On multiphasic MRI with hepatocyte-specific contrast agent (gadoxetic acid), a 2.5 cm nodule (arrow) is found in segment VII of the liver in a patient with liver cirrhosis. This lesion is indistinguishable from surrounding liver parenchyma on precontrast T1-weighted and arterial phase images but shows hypointensity on portal venous phase, delayed phase, and hepatobiliary phase images. Since it does not show arterial phase hyperenhancement, imaging diagnosis of “definite” HCC is not possible. However, it shows mild-to-moderate T2 hyperintensity and focal signal drop on the opposed phase image in comparison with an in-phase image which suggests the presence of intra-tumoral fat. Thus, based on MRI ancillary imaging features, this nodule can be diagnosed as “probable” HCC.

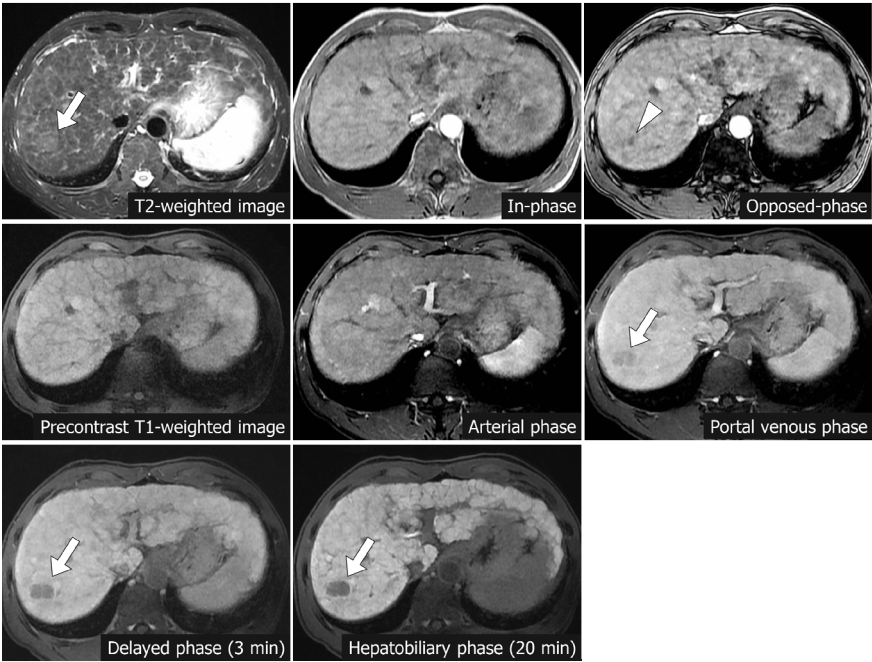


Table 3. Diagnosis of hepatocellular carcinoma

1. Imaging diagnosis

In patients at high-risk of HCC (chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, and cirrhosis), a new liver nodule ≥ 1 cm detected by surveillance test can be diagnosed as HCC if it shows radiological hallmarks of HCC. When an imaging diagnosis of HCC cannot be made with confidence on a first-line imaging study, an additional second-line imaging study can be applied.

- (1) Principal imaging features are defined as arterial phase hyperenhancement and washout appearance on portal venous, delayed, or hepatobiliary phases on dynamic contrast-enhanced CT or dynamic contrast-enhanced MRI (extracellular contrast agent or hepatocyte-specific contrast agent). These criteria should be applied only to a lesion that does not show either marked T2 hyperintensity or targetoid appearances on diffusion-weighted images or contrast-enhanced images.
- (2) When contrast-enhanced ultrasound (blood-pool contrast agent or Kupffer cell-specific contrast agent) is performed as a second-line imaging study, arterial phase hyperenhancement and mild and late (≥ 60 seconds) washout are radiological hallmarks of HCC. These criteria should be applied only to a lesion that does not show rim or peripheral globular enhancement on the arterial phase.

Imaging modality	Role in HCC diagnosis	Assessment of “washout” appearance		
		Timing	Degree	Preconditions
Multiphasic contrast-enhanced CT	First- and second-line imaging study	Portal venous phase or delayed phase	All	No targetoid appearance on contrast-enhanced images.
Multiphasic MRI using extracellular contrast agent	First- and second-line imaging study	Portal venous phase or delayed phase	All	Neither marked T2 hyperintensity nor targetoid appearances on diffusion-weighted images or contrast-enhanced images
Multiphasic MRI using hepatocyte-specific contrast agent	First- and second-line imaging study	Portal venous phase or delayed phase or hepatobiliary phase	All	
Contrast-enhanced US using blood-pool contrast agent	Second-line imaging study	Late vascular phase (≥ 60 seconds)	Mild	No rim or peripheral globular enhancement on arterial phase; No early washout (< 60 seconds); No punch-out pattern washout within 120 seconds
Contrast-enhanced US using Kupffer cell-specific contrast agent	Second-line imaging study	Late vascular phase (≥ 60 seconds) or Kupffer phase	Mild (if late vascular phase)	

2. Pathologic diagnosis

If the patient does not have any high-risk factors for HCC, or the nodule does not show typical radiological hallmarks of HCC, diagnosis of HCC should be confirmed by a biopsy.

Table 4. Imaging diagnosis of probable HCC

Diagnostic criteria for probable HCC	
In nodules ≥ 1 cm that do not meet the principal imaging features of HCC, a diagnosis of “probable” HCC can be assigned by applying ancillary imaging features:	
• Nodule without arterial phase hyperenhancement (APHE): At least one each of the ancillary features of group A and group B • Nodule with APHE but without washout appearance: At least one of the ancillary features in group A or B	
These criteria should be applied only to a lesion that does not show either marked T2 hyperintensity or targetoid appearances on diffusion-weighted images or contrast-enhanced images.	
Ancillary imaging features of HCC	
Ancillary features suggesting malignancy in general (Group A)	Ancillary features favoring HCC in particular (Group B)
• Mild-to-moderate T2 hyperintensity • High signal intensity on diffusion-weighted imaging • Threshold growth*	• Enhancing or nonenhancing capsule • Mosaic architecture • Nodule-in-nodule appearance • Fat in mass or blood products in mass

* Threshold growth defines as the size growth of the nodule of at least 50% in the longest dimension in ≤ 6 months on CT or MRI.¹⁶⁵

간세포암종의 고위험군에서 일차 영상검사 및 추가 영상검사의 전형적 영상소견과 보조적 영상소견에서 간세포암종 또는 의종의 진단기준을 만족하지 않는 경우 미확정결절(indeterminate nodule)로 정의한다. 미확정결절은 LI-RADS LR-3 indeterminate nodule 개념에 해당하는 병변으로서 영상소견으로 양성 혹은 악성 여부를 결정하기 어려운 병변을 의미한다. 최근 연구들에 따르면 LR-3 병변들은 38%가 간세포암종, 40%가 악성종양인 것으로 확인되었고,¹⁶¹ 추적관찰 시 6개월 이내에 0-25.8%, 6-12개월에 8.9-57.3%에서 LR-5 (definitely HCC) 병변으로 진행하였다.¹⁶²⁻¹⁶⁴ 또한 B형간염 바이러스로 인한 간경변증 환자에서 2 cm 이하의 미확정결절 474례를 대상으로 간세포암종으로 진행될 위험도를 예측하는 모델을 제시한 국내 연구에서는 중앙값 36개월의 추적관찰 기간 동안 17%가 간세포암종으로 진행하였으며, 고령, 동맥기 조영증강, 큰 종괴(>1 cm), 낮은 혈청 알부민 수치(≤ 3.5 g/dL), 높은 혈청 AFP 수치(≥ 100 ng/mL) 등이 독립적인 위험인자들로 확인된 바 있다.¹⁶⁶ 따라서 미확정결절의 경우

간세포암종의 가능성 및 진행 가능성을 고려하여 6개월 이내의 추적관찰 혹은 생검을 고려하여야 하며, 국제간암학회(International Liver Cancer Association, ILCA)에서는 간세포암종의 배가시간(doubling time)을 고려하여 2년까지 추적관찰할 것을 권고하고 있다.¹⁶⁷

간세포암종의 고위험군에서 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 미만 결절은 6개월 이내에 추적 감시검사를 시행하는 것을 권고한다. 영상 기법이 발달하면서 간세포암종의 특징적 소견을 보이는 1 cm 미만의 작은 결절이 종종 발견되고 있으며, 현재 아시아권 일부 가이드라인에서는 1 cm 미만 크기의 결절에서도 간세포암종의 임상적 진단을 허용하고 있다.^{116, 129, 168} 또한, 최근 연구에서 간세포암종의 ‘보조적 영상소견’을 활용할 경우 1 cm 미만 간세포암종 진단의 민감도를 향상시킬 수 있음이 보고되었다.^{148, 169-172} 그러나 1 cm 미만의 간세포암종의 경우, 영상검사의 민감도가 1 cm 이상의 간세포암종에 비해 현저히 감소되는 것으로 알려져 있으며 (CT 민감도, <1 cm vs. ≥ 1 cm, 31% vs. 82%, $P < 0.001$; MRI 민감도, 48% vs. 88%, $P = 0.02$),¹⁷³ 간세포특이조영제 MRI에서도 민감도 46%, 양성 예측도 48%로 모두 1 cm 이상의 병변(민감도 95%, 양성 예측도 78%)에 비해 현저히 낮았다.¹⁷¹ 또한 간세포특이조영제 MRI에서 전형적 영상소견을 보이는 1 cm 미만 결절들에 대한 후향적 연구에서 간세포암종 진단 특이도는 50%로 보고되어,¹⁷⁴ 1 cm 이상 결절에서 알려진 약 90%의 특이도¹³⁷와 비교 시 매우 낮았다. 즉, 1 cm 미만 결절의 경우 위양성 진단의 가능성이 높음을 시사한다. 따라서 1 cm 미만 병변의 경우 보수적 접근이 필요하며 6개월 이내에 시행한 추적검사에서 크기 증가 혹은 패턴 변화가 일어나는지 신중하게 감시하여야 한다.

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 생검을 시행할 수 없는 경우도 많다. 간경변증 환자에서 간결절에 대한 병리학적 검사는 세침흡입세포검사(fine needle aspiration cytology), 세침흡입 생검(fine needle aspiration biopsy), 침핵생검(core needle biopsy) 등을 시행할 수 있다. 조기 간세포암종이나 형성이상결절 등의 병리학적 진단을 위해서는 세포학적 형성이상 외에 구조적 형성이상을 함께 관찰해야 함으로 침핵생검이 권장되며, 세포학적 검사인 세침흡입세포 검사나 세침흡입생검은 중등도 및 저분화를 보이는 진행된 간세포암종 진단에 도움이 될 수

있다. 간세포암종 진단 민감도(sensitivity)는 종양의 위치, 크기, 분화도 등에 따라 차이를 보이며 전체적으로 약 72%로 보고되고 있는데, 2 cm 이하의 소간세포암종의 경우 그 민감도는 더 떨어진다.^{175, 176} 특히 종양 표적(targeting) 자체가 어려운 경우까지 고려한다면 민감도는 더욱 떨어질 수 있다.¹⁷⁵ 한편 생검을 통한 암종의 전파(seeding)는 0.6-5.1% 정도로 보고되므로 수술 또는 간이식술로써 완치 가능성이 높은 경우 생검의 당위성에 상당한 이의가 제기되고 있으며^{177, 178} 또한 조기 간세포암종과 이형성 결절을 구분하는 기준인 간질조직 침윤(stromal invasion)이 생검만으로는 판단이 어렵고 생검 자체의 위음성률도 33% 정도로 보고되고 있어,^{175, 176} 실제 임상에서는 대다수의 간세포암종 환자들이 임상적 진단기준에 따라 비침습적으로 진단된다.

최근 간세포암종의 조기진단을 위하여 영상검사와 더불어 생검을 통한 병리학적 진단에도 관심이 높아지고 있다. 조기 간세포암종은 대부분 고분화도를 보임으로 조직학적 소견(작은 세포변화, 간실질과 비교하여 두 배 이상 증가된 세포밀도, 거짓선상 변화, 짙은 동맥의 증가, 종양세포의 기질침범 등)의 분석과 더불어 간세포암종 표지자군(marker panel; heat shock protein 70, glypican 3, glutamine synthetase)에 대한 면역조직화학적 염색이 진단에 도움이 되며, 특히 앞의 표지자 3개 중 2개 이상이 양성인 경우 조기 간세포암종의 진단 민감도와 특이도가 각각 60%, 100%로 보고되었다.¹⁷⁹ 영상검사만으로 간세포암종과 간세포암종-담관세포암종 혼합형(combined HCC-CCA), 담관세포암종 또는 희귀 간암종 등을 구분할 수 없는 경우가 드물지 않게 있으므로 앞서 기술한 ‘전형적 영상소견’에 벗어나는 종양이나 임상 경과에 맞지 않는 비전형적 간내종양은 생검이 필요하다. 이와 더불어, 최선의 치료에도 불구하고 치료에 불응하는 경우 감별진단을 위해서 생검은 고려되어야 한다. 분화가 나쁜 간세포암종과 담관세포암종의 경우에는 조직학적 소견만으로 감별이 어려워 간세포 분화(Arginase-1, Hep Par-1, Polyclonal CEA, CD10, glypican-3, AFP 등) 및 담관상피세포 분화(K7, K19, EpCAM 등)를 확인하기 위한 면역조직화학적 염색이 감별에 도움이 된다.¹⁸⁰ 또한 4-28% 간세포암종에서 K19가 발현되는데 이는 불량한 예후와 관련되며 담관상피암종 감별이 필요한 경우가 있다.¹⁸¹ 최근의 분자유전학적 및 임상병리학적 소견으로써 약 35%의 간세포암종은 아형들로 세분될 수 있다. 즉 거대기동형 아형(macrotrabecular massive subtype), 호중구-과도 아형(neutrophil-rich HCC subtype), Vessels encapsulating tumor clusters (VETC) 아형은 불량한 예후를 보이며, 림프구-과도 아형(lymphocyte-rich subtype) 및 투명세포 아형

(clear cell subtype)은 비교적 양호한 예후를 보이며, 섬유층판형 간세포암종(fibrolamellar carcinoma subtype), 지방간염형 아형(steatohepatic subtype) 및 비염색 아형(chromophobe subtype)은 통상의 간세포암종과 비슷한 예후를, 경화형 아형(scirrhous subtype)은 비슷하거나 불량한 예후를 보인다고 알려졌다.¹⁸² 또한 간세포암종에 대한 분자유전체연구의 발달로 여러 분자병리학적 분류가 제시되었으며 이는 임상에서 치료반응 또는 예후를 예측하거나 유전적 치료표적 등을 확인하는 데 도움을 줄 수 있다고 보고된다.¹⁸³ 하지만 간세포암종에서는 아직 치료방법 결정에 직접적인 도움을 줄 수 있는 조직학적 바이오마커가 없는 실정으로 영상의학적 진단이 가능한 경우 생검의 필요성에 대해서는 정밀의료 시대의 흐름에 맞춘 추가적인 연구가 필요하다.^{184, 185}

혈청 AFP 등의 종양표지자들의 경우, 간세포암종 감시검사(surveillance)로는 사용될 수 있으나 간세포암종 진단에서는 위양성을 및 위음성률이 높기 때문에 그 역할이 제한적이다.¹⁸⁶ 작은 간세포암종 중 약 35%에서 AFP 수치는 정상이고, AFP 수치 상승은 간세포암종 이외에 간염의 악화 또는 간세포의 활발한 재생 시기 등의 비특이적인 경우에도 나타나므로 혈청 AFP 검사만으로 간세포암종을 진단할 수는 없다.^{112, 187, 188} 최근의 후향적 다기관 연구에서 높은 혈청 AFP를 영상소견과 종합하여 해석 시 간세포암종을 다른 진단과 감별하는 성적을 높일 수 있음이 보고되었으나^{189, 190} 이러한 해석의 활용범위 및 원칙에 대해서는 정립된 바가 없다.

간세포암종의 초진단이 아닌, 기존에 간세포암종으로 진단된 환자에서 발견되는 간내 재발암의 영상진단 기준은 아직 정립된 바가 없다. 하지만 기존에 간세포암종으로 진단받고 치료, 추적 중인 환자에서는 아직 간세포암종이 발생하지 않은 환자 경우보다 간세포암종 발생의 가능성이 높으므로^{191, 192} 영상진단의 민감도를 높일 필요가 있다. 따라서 기존에 간세포암종으로 진단받은 환자의 추적검사에서 발견된 새로운 간종괴 혹은 크기가 증가되는 간종괴는 크기에 상관없이 간세포암종의 전형적 영상소견을 보이거나, 크기가 증가하면서 간세포암종의 보조적 영상소견을 보이는 경우 재발암으로 진단할 수 있다.

■ 간세포암종 환자에서 컴퓨터단층촬영에 따른 방사선 피폭량과 위험도

International Commission on Radiological Protection (ICRP) 보고에 따르면 방사선 피폭에 따른 암 발생은 linear-nonthreshold dose-response에 따르는 것으로 볼 수 있어^{193, 194} 의료 피폭을 최소화하는 노력이 필요하다. 그러나 지금까지 환자에 대한 진단용 방사선 피폭과 관련된 직접적인 위험에 대한 연구는 알려진 바가 없다. 4상 역동적 조영증강 간 CT에 의한 방사선 피폭량은 일반적으로 20-30 mSv 내외이며, 전리방사선의 생물학적 영향에 관한 위원회(BEIR) VII-Phase 2 보고를 근거로 50세 남성에서 간 CT 검사로 25 mSv 의료방사선에 피폭되었을 때 그 위험을 산출하면 고형암 및 백혈병의 평생 발생률(attributable incidence)과 그에 따른 사망률(mortality risk)은 각각 0.148%, 0.09%로 추정된다.^{195, 196} 그러나 ICRP 2007 권고에 따르면 “환자에 대한 의료용 피폭량을 제한할 경우 진단이나 치료 효율성이 저감되어 환자에게 이로운보다 해로운을 더할 수 있으므로 피폭량 한도는 권고하지 않는다. 그러므로 방사선을 사용하는 검사와 치료 절차의 정당화와 방호 최적화를 강조한다.”고 명시하였다.¹⁹⁷ 또한 CT에 의한 방사선 피폭은 고령 환자나 중증 환자 등 기대 잔여여명이 짧을수록 그 영향이 적다.¹⁹⁸ 이러한 이유와 근거에서 간세포암종 환자의 진단과 추적검사에서 필요한 CT 검사의 피폭량 제한은 권장하지 않으나, 불필요한 CT 검사를 반드시 회피해야 하며 생존기간이 길 것으로 추정되는 환자들에서 특히 가능한 대체 검사를 고려한다. 최근 낮은 관전압을 사용하여 CT에 의한 방사선 피폭량을 줄여도 iterative reconstruction 혹은 딥러닝 기반 reconstruction 방법을 이용하여 CT 영상의 질과 간 국소 병변 진단능이 떨어지지 않는 다양한 기법들이 개발되고 있다.¹⁹⁹⁻²⁰³ 따라서 방호 최적화를 위하여 이들 저선량 CT 기법 또는 MRI 등의 대체 영상 검사의 사용을 적극적으로 고려할 수 있다.

권고사항

1. 간세포암종은 병리학적으로 진단하거나, 간세포암종의 고위험군[만성 B형간염(A1), 만성 C형간염(B1), 간경변증(A1)]에서는 전형적 영상소견으로 진단할 수 있다.
2. 간세포암종의 고위험군에서 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 이상 결절은 진단을 위해 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI(세포외맥조영제 혹은 간세포특이조영제)를 시행하여야 한다 (A1). 일차 영상검사서 정확한 진단을 할 수 없는 경우에는 이차 검사로 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI(세포외맥조영제 혹은 간세포특이조영제) 또는 조영증강 초음파(혈관내조영제 혹은 쿠퍼세포특이조영제)를 시행하여 진단할 수 있다 (B1).
3. 간세포암종 고위험군에서 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 이상 결절이 아래와 같은 전형적 영상소견을 보이면, 간세포암종으로 진단할 수 있다.
 - (1) 역동적 조영증강 CT 또는 세포외맥조영제 조영증강 MRI 영상에서 전형적 영상소견은 동맥기 조영증강과 문맥기 혹은 지연기 씻김현상으로 정의한다 (A1).
 - (2) 간세포특이조영제 MRI 검사에서 전형적 영상소견은 동맥기 조영증강과 문맥기, 지연기 혹은 간담도기의 씻김현상으로 정의한다. 단, 병변은 MRI의 T2 강조영상에서 매우 밝은 신호강도를 보이지 않아야 하며, 확산강조영상이나 조영증강영상에서 과녁 모양을 보이지 않아야 한다 (B1).
 - (3) 이차 영상검사로 시행한 조영증강 초음파(혈관내조영제 혹은 쿠퍼세포특이조영제)에서 전형적 영상소견은 동맥기 조영증강과 60초 이후 지연기 경등도 씻김현상 혹은 쿠퍼기 씻김현상으로 정의한다. 단, 병변은 동맥기에서 테두리 조영증강 혹은 가장자리 구형 형태 조영증강을 보이지 않아야 한다 (B1).
4. 간세포암종 고위험군의 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 이상 결절 중 앞에서 언급한 전형적 영상소견을 보이지 않는 결절에 대해서는 보조적 영상소견이 합당하다면 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다 (B1); 동맥기 조영증강을 보이지 않는 결절의 경우 보조적 영상소견들 중 MRI T2 강조영상에서의 중등도 신호강도, 확산강조 영상에서의 고신호강도, 추적검사서 크기 증가 중 하나 이상이 있으면서, 조영증강 혹은 비조영증강 피막, 모자이크 모양, 결절내 결절, 또는 종괴내 지방이나 출혈 중 하나 이상 있으면 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다. 동맥기조영증강은 있으나 씻김현상이 보이지 않는 결절의 경우 앞에서 기술한 보조적 영상소견들 중 하나 이상이 있으면 간세포암종 의증으로 진단할 수 있다.

진단

5. 간세포암종 의증 결절은 3개월 이내 추적검사 또는 생검을 한다 (C1). 영상검사만으로 진단이 어려운 미확정 결절의 경우, 6개월 이내 추적검사 또는 생검을 한다 (B1). 추적 검사는 1차 영상검사법들 중 하나를 시행한다.
6. 간세포암종 고위험군에서 감시검사 중 새로 발견된 1 cm 미만 결절은 6개월 이내 감시 검사를 시행한다 (C1).
7. 간세포암종으로 진단받은 환자의 치료 후 추적검사에서 발견된 새로운 간종괴가 크기에 상관없이 간세포암종의 전형적 영상소견을 보이거나, 크기가 증가하면서 간세포암종의 보조적 영상소견을 보이는 경우 재발암으로 진단할 수 있다 (C1).
8. 간세포암종 환자의 진단과 추적을 위해 필요한 CT 검사의 피폭량 제한은 권장되지 않으나 불필요한 CT 검사는 반드시 회피해야 하며, 영상의 질이 떨어지지 않는 저선량 기법 적용 또는 대체 영상검사를 최대한 고려한다 (C1).

병기

간세포암종 환자에서 병기는 임상경과를 예측하고 치료방법을 결정하는 데 이용된다. 또한 병기는 정보의 교환과 연구 디자인에도 유용하게 이용된다. 간세포암종은 대부분 간경변증 혹은 만성 간질환에서 발생하기 때문에 종양 병기뿐만 아니라 간기능도 중요한 예후지표다.^{204, 205} 간세포암종 치료에서 간기능은 전체생존율에 영향을 주는 중요한 인자이다.²⁰⁶ 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 전 세계적으로 학자들의 의견이 일치되어 있지 않다.²⁰⁷

American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) 병기 체계는 일반적으로 암의 병기 체계로서 세계적으로 가장 널리 이용되고 있으며 (<https://www.uicc.org/resources/tnm>), 여러 장기 고형암에서 일반화된 Tumor-Node-Metastasis (TNM) 체계를 기본으로 이용한다. TNM 병기 체계는 수년 단위로 개정되어 왔고 제8판이 2017년에 제안되었다. 제7판과 비교하여 제8판에서는 미세혈관침범 유무와 상관없이 2 cm 이하의 종양은 T1a로, 간문맥나 간정맥 주요 분지의 침범이 있는 경우는 T4로 분류하도록 개정되었다. 개정안에서 2 cm 이하의 종양에서 혈관침범 유무가 고려되지 않아 치료 후 예후를 잘 반영하지 못한다는 국내외 연구 결과도 있어^{208, 209} 추후 검증이 필요하다. 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 가이드라인에서는 2003년부터 일본 간암연구회에서 제안하였던 제5판 UICC 병기를 수정한 modified UICC (mUICC) 병기^{210, 211}를 사용해 왔기 때문에 국내 등록 자료 이용의 일관성을 용이하게 한다(Table 5). 그러나 최근 국내 연구 결과에서 mUICC 병기 체계가 AJCC 병기와 비교하여 생존율과 무병생존율을 더 잘 반영한다는 보고가 있었으나,²¹² 아직 국제적인 유효성 검증(validation)이 부족하며, AJCC/UICC TNM 병기 체계와 차이가 있기 때문에 폭넓은 국제적인 정보 교류가 어렵다는 등의 제한점이 있다. 또한 개정된 mUICC 병기 체계²¹¹는 담도침범과 혈관침범을 동일하게 병기에 적용하고 있는데 이에 대한 근거가 명확하지 않고 혈관침범의 경우와 비교하여 담도침범은 수술의 적응증 및 치료 후 예후의 차이가 있어 이를 검증하는 연구가 필요한 실정이다. 암 병기를 결정하기 위해서는 간세포암종 진단을

위한 역동적 조영증강 CT/MRI 또는 간세포특이조영제 MRI 검사 이외에 선택적으로 흉부 CT, 뼈 스캔, FDG PET/CT 등을 시행할 수 있다. 그러나 병기에 따른 간외전이 빈도와 검사의 정확성 등을 고려할 때 초기 병기에서의 선택적 검사들은 제한적일 수 있다. 간외전이 여부 검사는 환자의 병기와 증세 등을 고려하여 선택적으로 시행되어야 하며, 치료 방침 결정에 중요한 문맥압항진 증 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 세 가지 요소를 포함하고 있으며 2022년도에 업데이트되었는데,²¹³ 보존된 간기능 상태를 Child-Pugh A등급이면서 복수가 없는 상태로 정의하였다. BCLC 병기 체계는 치료방법과 연계되어 있고, 미국간학회 및 유럽간학회에서 채택되어 사용되고 있기 때문에 국제적인 정보교환이 용이하며 많은 연구들에서 검증되었다는 장점이 있지만, 전신수행능 평가라는 상대적으로 주관적 요인이 포함되어 있고 병기에 따라 제안되는 치료방법이 단순화되어 있어서 그대로 따르지 못하는 경우에는 병기의 의미가 상실된다는 제한점이 있다.^{127, 214} B형간염 환자들이 대부분인 아시아인을 대상으로 Hong Kong Liver Cancer (HKLC) Staging System도 개발되었는데, BCLC 병기의 중간 또는 진행병기의 환자들에서 BCLC 병기에서 제안된 치료보다 더 적극적인 치료를 할 수 있는 환자들을 선별하여 생존율을 증가시킨다고 보고하고 있다.²¹⁵ 후속 연구에서 9-병기를 5-병기로 변경하여 유효성 검증(validation)을 하였지만, 비아시아인과 다른 원인의 간세포암종에 대하여 추가 검증이 필요하며²¹⁶ 실제 임상과 연구에서 사용이 드물다.

정확한 암 병기를 결정하기 위해서는 간외전이 여부에 대한 검사가 필요하다. 간세포암종에서 간외전이가 호발되는 부위는 폐, 림프절, 뼈, 부신, 복막 순으로 보고된다.²¹⁷ 간외전이 여부를 확인하기 위한 검사 적응증 및 방법에 대해서는 아직까지 정립된 바가 없으나, 최근 개정된 미국 종합암네트워크(NCCN) 가이드라인에서 흉부 CT와 골반 CT 또는 MRI를 필수적으로 권고하고 있으며, 증상이 있거나 단면영상에서 뼈전이가 의심되는 경우 뼈스캔이나 추가적인 뼈영상검사를 시행할 것을 권고하고 있다.²¹⁸ ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT의 경우, 간외전이 발견에 있어서 유용하다는 후향적 연구와 메타분석이 보고된 바 있다.²¹⁹⁻²²¹ 국내 전향적 연구에서 전이성 간세포암종 병변 35례를 대상으로 FDG PET/CT 결과를 분석한 결과 85.7%의 민감도를 보였으며, 특히 간세포암종의 전이 중 흔한 부위인 폐전이는 80%,

빠전이는 100% 감지할 수 있었다.²¹⁹ 또한 FDG PET/CT를 시행받은 간세포암종 환자 457명을 대상으로 한 국내 연구에 따르면, FDG PET/CT를 시행한 후 BCLC A 병기 환자의 5%(6/119)와 BCLC B 병기 환자의 1.4%(1/71)에서 간외전이가 발견되어 BCLC C로 병기 이동이 있었다.²²² 간세포암종을 처음 진단받은 환자 101명을 대상으로 한 미국 연구에 따르면 초치료 전 FDG PET/CT를 시행한 후 BCLC 병기의 변화가 5.9%에서 발생하였고, 9.9%에서 치료 방침이 변동되었다.²²³ 한편, 프랑스에서 122명의 간세포암종 환자에서 병기평가를 목적으로 dual tracer PET/CT (¹⁸F fluorocholine 및 FDG PET/CT)를 시행한 후향적 연구에 따르면, dual tracer PET/CT 시행 후 21%에서 새로운 병변이 발견되었고 11%에서 BCLC 병기의 변화, 14%에서 치료 방침의 변동이 확인되었다.²²⁴ 따라서 간절제 또는 간이식 등의 근치적 목적의 수술적 치료를 시행하는 간세포암종 환자에서는 선택적으로 FDG PET/CT를 시행할 수 있다.

병기

권고사항

1. 본 가이드라인에서 간세포암종 병기는 **modified UICC** 병기를 기본으로 하며, **BCLC** 병기와 **AJCC/UICC** 병기를 보완적으로 사용한다 (B1).
2. 간세포암종 간절제 또는 간이식 등의 근치적 치료를 계획하는 경우 병기평가를 위해 **FDG PET/CT**를 시행할 수 있다 (C1).
3. 간세포암종의 간외전이가 의심되는 경우, 정확한 병기평가를 위해 **흉부 CT**, **골반 CT**, **뼈스캔** 등을 시행할 수 있다 (C1).

Table 5. 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^{210, 211}

Criteria	T1	T2	T3	T4
(1) Number of tumors: solitary				
(2) Diameter of the largest tumor ≤ 2 cm				
(3) No vascular or bile duct invasion: Vp0, Vv0, B0				

치료 개관

간세포암종 환자에서 치료의 최종 목표는 환자의 암병기, 기저 간기능 및 수행능력에 따라 달라질 수 있으나 전체적으로는 생존기간을 늘려 생존율을 높이는 데에 있으며 삶의 질 향상 또한 고려되어야 한다. 이를 위해 소화기-간장학 내과, 종양내과, 외과, 영상의학과, 인터벤션 영상의학과, 방사선종양학과, 병리과 및 다른 여러 전문과들의 다학제적 치료계획 수립이 필요하다.²²⁵ 다른 암종들과 달리 간세포암종은 대부분의 경우 기저질환인 만성간염이나 간경변증이 존재하는 상태에서 발생하는 경우가 많아 암 치료 도중 만성간염과 간경변증의 합병증이 발생할 가능성이 있으며, 치료방법 또한 간절제, 간이식, 국소치료, 경동맥화학색전술, 체외 방사선 치료, 전신치료 등으로 다양하기 때문에 관련 전문가들의 상의하에 각 환자에게 적합한 개별적 치료계획을 세우는 것이 효과적이다.^{218, 226} 다학제 진료 효과에 관하여 현재까지 간세포암종 환자를 대상으로 한 대규모 전향 연구는 존재하지 않지만 후향연구들에서 다학제 진료 후 조기 진단율, 환자가 적극적인 암 치료를 받을 확률 및 생존율의 향상 등이 지속적으로 보고되었다.²²⁷⁻²³¹ 특히 하위그룹 분석에서 생존율 향상은 중간기나 진행암 그리고 간기능이 저하된, 치료법 선택이 어려운 경우에 더욱 의미 있게 나타났다.^{227, 229} 이는 다학제 진료를 통해 각 분야의 전문 의료가 환자에 대한 임상 정보를 빠르게 공유하고 적극적으로 소통함으로써 치료 지연이 감소하며, 임상시험을 비롯한 최신 치료법과 최신 지견을 공유할 수 있기 때문이다. 따라서 다학제 진료는 환자만족 증가, 암 진행 감소 및 생존기간 연장을 위한 중요한 수단이 될 수 있다.^{230, 232-238} 간세포암종에 대한 다학제 진료는 2000년대 초반부터 발전하기 시작하였으나 현재까지도 다학제 진료의 빈도, 형식, 운영방식과 관련한 명확한 지침은 존재하지 않으며 임상 결과 및 비용효과성에 대한 보고 또한 많지 않은 실정이다. 향후 전향 연구를 통한 다학제 진료의 유용성에 대한 정확한 평가 및 구체적인 지침 설정이 필요하다.

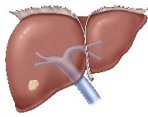
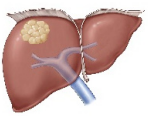
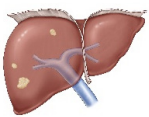
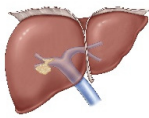
치료방법의 선택은 가능한 한 근거중심이어야 하며 최고이자 최선의 근거는 생존율을 확인하는 무작위 대조연구(randomized controlled trial; 이하 RCT) 혹은 전향적 대조연구, 전향적 대규모 코호트연구 등을 대상으로 한 메타분석이다. 점차 이러한 연구들이 증가하고는 있으나 아직도 간세포암종 치료에 관한 RCT 같은 최상의 증거는 부족한 실정으므로, 치료계획 수립에

있어 많은 부분을 중등도 정도의 증거에 근거하고 있다. 그러므로 치료법 적용에 많은 이해와 주의가 필요하다. 실제 임상에서 균형 잡힌 다학제적 치료계획 수립이 어려운 이유는 환자 치료를 직접적으로 수행하는 각 과에서 주장하는 치료 적응증과 결과에서 객관성이 부족한 경우가 있기 때문이며, 이에 따라 본 가이드라인 개정위원회와 같은 전문가 그룹의 집단토의를 통한 좀 더 객관적 평가가 필요하다.

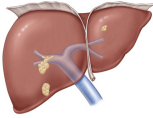
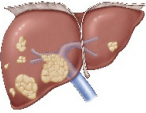
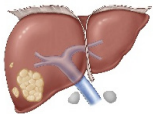
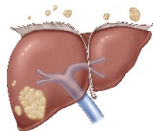
본 가이드라인에서 제시되는 최상의 치료법은 근거중심의학의 결과로 이를 위해서는 대상 환자에게 모든 가능한 치료방법이 동원될 수 있는 실질적 시설과 훈련된 인력이 갖춰진 상태를 전제해야 하며 환자의 경제적인 여건과 환자-보호자들의 순응 또한 뒷받침되어야 한다. 그러므로 본 가이드라인에서는 앞서 언급한 여러 여건을 고려하여 mUICC 병기에 따른 최선의 치료법과 차선의 치료법을 2014년에 처음으로 제시하였었고 이번 개정에서도 동일한 접근법을 취하였다 (Fig. 8). 그러나 간세포암종 치료법 선택 기준은 병기뿐만이 아니라 기저 간기능 상태, 수행능력 등에 따라 달라질 수 있기에, 모든 경우의 수를 일일이 열거하여 요약할 수는 없었다. 간세포암종 상태의 여러 가지 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 status 0-1) 간세포암종 환자들을 대상으로 치료법을 간략히 도식화하여 치료 전반에 대한 이해를 돕고자 하였다. 본 가이드라인은 2018년 개정에 이어 이번 개정에서도 2차 치료를 별도로 다루고 있으며, 여기 치료 개관은 첫 치료만을 제시한 것이다. 첫 치료 후 남아 있는 암이나, 재발되거나 진행된 암에 대한 2차 치료법들은 뒤에서 별도로 기술하고 권고사항을 마련하였다.

Fig. 8. First-line treatment of 2022 KLCA-NCC Korea Practice Guidelines for Patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A, no portal hypertension, and ECOG PS 0-1

mUICC stage	Best option (quality of evidence)	Alternative option
I  Single/ ≤ 2 cm/VI-	Resection (A) RFA (A)	cTACE TARE Other local ablation EBRT
II  Single/ > 2 cm/VI-	Resection (A) LT (tumor size ≤ 5 cm) (A) RFA (tumor size ≤ 3 cm) (A)	cTACE, TARE DEB-TACE (size > 3 cm) TACE+RFA (size 3-5 cm) Other local ablation (tumor size ≤ 3 cm) EBRT+/- TACE
II  Multiple/ ≤ 2 cm/VI-	LT (within Milan criteria) (A) cTACE (A) RFA (tumor number ≤ 3) (B)	Resection (tumor number ≤ 3) Other local ablation (tumor number ≤ 3) EBRT (tumor number ≤ 3)
II  Single/ ≤ 2 cm/VI+	cTACE (B) cTACE+EBRT (B) 1 st line systemic therapy (Vp3-4) (A)	Resection TARE EBRT
III  Multiple/ > 2 cm/VI-	cTACE (A) LT (within Milan criteria) (A) RFA (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm) (B)	Resection (tumor number ≤ 3) TARE (localized tumor) EBRT (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm) Other local ablation (tumor number ≤ 3 and size ≤ 3 cm)
III  Single/ > 2 cm/VI+	1 st line systemic therapy (A) cTACE+EBRT (B) cTACE (B)	Resection EBRT TARE (Vp1-2)

치료 개관

mUICC stage	Best option (quality of evidence)	Alternative option
III  Multiple/≤2 cm/VI+	1 st line systemic therapy (A) cTACE+EBRT (B) cTACE (Vp1-2) (B)	
IVa  Multiple/> 2 cm/VI+	1 st line systemic therapy (A) cTACE+EBRT (B)	cTACE HAIC
IVa  Node+/no metastasis	1 st line systemic therapy (A)	Systemic therapy + TACE Systemic therapy + EBRT
IVb  Metastasis+	1 st line systemic therapy (A)	Systemic therapy + TACE Systemic therapy + EBRT

cTACE, conventional transarterial chemoembolization; DEB-TACE, drug eluting bead-TACE; EBRT, external beam radiation therapy; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy; LT, liver transplantation; Other local ablation means percutaneous ethanol injection (PEI), microwave ablation (MWA), and cryoablation; RFA, radiofrequency ablation; TACE means cTACE and DEB-TACE; TARE, transarterial radioembolization; VI, vascular or bile duct invasion; Vp, portal vein invasion.

간절제

간절제는 간경변증이 없는 간에 국한된 단일 간세포암종 환자에서 1차 치료법이며²³⁹ 간경변증이 있는 경우에도 잔존 간기능이 충분하다고 예상되는 경우 우선적으로 고려할 수 있다.^{240, 241} 최근 수술 전 검사 및 수술 술기의 발전, 수술 후 환자 관리의 경험 축적으로 간절제의 성적도 크게 향상되었다.²⁴² 최근의 보고들에 따르면, 간세포암종 환자의 간절제 후 사망률은 1-3% 이하이며, 5년 생존율은 46-69.5%, 5년 무병생존율은 23-56.3% 정도이다.²⁴³⁻²⁴⁶ 간절제 후 간세포암종의 5년 재발률은 43.7-77% 정도이며 이들 중 80-95%가 간내에서 재발된다.²⁴⁷ 간내 재발은 간내전이(intrahepatic metastasis)와 다발성 암성변화(multicentric carcinogenesis)에 의한 새로운 간세포암종(*de novo* HCC)으로 구분할 수 있다. 이 두 가지 간내 재발은 genomic hybridization, DNA fingerprinting, DNA microarray, integration pattern of hepatitis B virus 등을 이용하여 감별할 수 있다.²⁴⁸ 그러나 실제 임상에서 두 경우를 감별할 수 있는 기준은 정의되어 있지 않으나, 일반적으로 2년을 경계로 2년 이후에 나타나는 후기 재발은 새로운 간세포암종(*de novo* HCC)으로 보는 경우가 많다.²⁴⁹ 수술 후 재발에 관련된 위험인자는 종양관련(tumor biology) 위험인자와 기저 간질환관련 위험인자로 나눌 수 있다. 종양관련 위험인자로는 크기와 개수 이외에도, 미세혈관 침습, 좋지 않은 암분화도, 높은 혈청 AFP 또는 PIVKA-II 값, FDG PET/CT 양성 등이 있으며, 기저 간질환관련 위험인자로는 간경변증, 높은 혈청 HBV DNA 값, 활동성 간염 상태 등이 있다.^{219, 249-255} 종양관련 위험인자는 주로 조기 재발과 연관되고, 기저 간질환 위험인자는 후기 재발과 관련성이 높지만, 조기 재발과 후기 재발의 구분이 암종의 발생 기전 자체보다는 재발 시기만을 기준으로 하기 때문에, 각 위험인자와 재발 시기의 상관관계가 뚜렷하지 않은 경우도 많다.

수술 후 추적관찰에서는 주로 CT, MRI 등의 영상의학적 검사와 혈청 종양표지자 검사(AFP, PIVKA-II)가 추천된다. 혈청 AFP는 전통적인 간세포암종의 대표적 종양표지자로서, 수술 전 상승되어 있었던 경우에는 수술 후 간기능 정상화가 이뤄지면 추적에서도 재발 여부를 판단할 수 있는 유용한 지표로 활용될 수 있다.²⁵⁶ PIVKA-II도 최근 진단 및 추적, 예후에 대해 그 효용성이 점차 높아지고 있는 종양표지자로서 AFP와 함께 임상에서 점차 활용 빈도가 높아지고 있다.^{250, 257}

■ 수술 전 평가

간절제의 안정성을 평가하기 위한 수술 전 검사로 오래전부터 Child-Pugh 등급이 사용되어 왔다(Table 6).²⁵⁸ 현재 대부분의 간절제는 ECOG 수행능력 0-2(Table 7)이며 Child-Pugh 등급 A인 환자에서 시행되고 있지만 간경변증이 상당히 진행된 경우에도 A 등급일 수 있으므로 Child-Pugh 등급이 간절제의 안전성을 평가하는 충분한 검사법은 아니다.^{259, 260} 그러므로 국내 여러 기관에서는 잔존 간기능을 예측하는 방법으로 일본에서 제시하였던 Indocyanine Green 15분 정체율(ICG-R15)을 수술 전 검사로 시행하고 있다.²⁶¹ 우간절제 이상의 대량 간절제는 ICG-R15이 10% 이내의 환자에서만 권고되었지만 이후 연구에서는 14%까지의 환자에서도 우간절제가 안전하게 시행될 수 있다고 보고되었다.²⁶² 반면 미국 및 유럽에서는 절제 가능성을 평가하는 주요한 척도로 문맥압항진증과 혈청 빌리루빈치를 제시하였는데, 문맥압항진증은 간정맥압력차 10 mmHg 이상의 경우로 정의된다.²⁶³ 임상적으로는 식도정맥류, 혹은 비장 비대를 동반한 혈소판감소증($100,000/\text{mm}^3$ 이하), 복수 중 어느 하나가 있는 경우 문맥압항진증으로 정의할 수 있고, 혈소판감소증이 가장 중요한 임상적 인자로 여겨지고 있다.¹¹⁴ 문맥압항진증이 있는 경우에 간절제 후 합병증 발생률이 높고 장기적 예후가 불량하다고 보고되었지만,²⁶³⁻²⁶⁵ 최근 일부 연구에서는 문맥압항진증이 동반된 환자에서도 문맥압항진증이 없는 환자와 동일한 장기 성적을 보고하고 있다.²⁶⁶⁻²⁶⁹ 그러나 간경변증이 동반된 환자에서 간절제의 범위는 수술 후 간기능 부전의 중요한 예측인자이기 때문에 경도의 문맥압항진증이 있는 환자에서는 대량 간절제 미만의 제한적 간절제를 시행해야 한다.

Table 6. 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 ≤ 6points

Class B = 7-9points

Class C ≥ 10points

Table 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status*

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.

간절제

간세포암종의 경우 대부분의 환자에서 만성 간질환을 동반한다. 수술 후 간기능 부전을 예방하기 위해서는 간 예비기능 검사뿐만 아니라 수술 후 남는 잔존 간용적(future liver volume; FLV)을 고려해야 한다. 정상 간의 경우 전체 간의 70-80%까지 절제할 수 있지만 만성 간질환을 갖고 있거나 간경변증이 동반된 환자의 경우 더 많은 간을 남겨야 한다. 간경변증이 동반된 환자에서 안정적 간절제를 위한 잔존 간용적에 대한 연구는 많이 부족하지만 일반적으로 전체 간의 40% 이상의 간을 남기는 것을 권장한다.²⁷⁰ 최근 간의 섬유화 정도를 비침습적으로 측정할 수 있는 새로운 검사가 개발되고 있다. 이중 간섬유화스캔은 간절제 후 간 부전 및 재발을 예측하는 데 유용하다는 보고도 있다.²⁷¹⁻²⁷⁴ 하지만 최적의 cut-off value에 대해서는 논란의 여지가 있으며 기저 간질환 정도와 다양한 측정방법에 따라 결과도 다양하게 나타날 수 있다.^{271, 274-277} 수술 후 간부전이 올 수 있는 간 탄력도 한겻값을 최근 메타연구에서는 11.3-14.2 kPa, 유럽간학회 가이드라인에서는 12-14 kPa 이상으로 보고하였다.^{127, 278}

절제 가능성을 알아보기 위해 시행되는 수술 전 영상검사로는 역동적 조영증강 CT 검사가 가장 기본적이다. 간세포특이조영제(gadolinium-EOB-DTPA) MRI의 경우 CT 검사에서 발견되지 않는 간세포암종 병변, 특히 1 cm 미만의 병변을 더 잘 발견하는 경향을 보였기에,^{279, 280} 수술 전 절제 가능성 및 절제범위를 결정하기 위한 검사로 유용할 수 있다. 또한 ICG test와 같이 간기능을 정량적으로 평가하는 도구로서 사용될 수 있으며, 최근 여러 연구에서도 수술 전후 간기능의 평가 및 모니터링 도구로서 유용성을 보고하고 있다.²⁸¹⁻²⁸⁴

간세포암종 환자에서 수술을 해야 되는 경우에는 간외전이 병소 유무를 알아보기 위해 추가 검사를 선택적으로 시행한다. FDG PET/CT의 경우 간세포암종의 진단에는 민감도가 떨어지지만,²¹⁹ 간외전이를 진단하는 데 유용성이 증명되고 있어^{114, 285} 수술 전 간외전이를 발견하기 위한 검사로 시행할 수 있다. 이외에 흉부 CT와 뼈 스캔 등도 선택적으로 시행할 수 있다.²⁸⁶

■ 간절제의 기본 원칙

최근 간절제가 보다 안전해진 것은 수술 중 출혈량이 줄어 수혈이 최소화된 것에 크게 기인한다. 수혈은 항암 면역기전을 저하시켜 수술 후 암의 재발을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 간세포암종의 경우 수술 중 수혈이 간절제 후 합병증을 증가시키고 무병생존율과 전체생존율을 감소시킨다고 보고하였다.²⁸⁷ 하지만 최근 연구에서는 수술 중 또는 수술 후 수혈이 무병생존율과는 연관이 없다는 보고도 있다.^{288, 289} 선택적 간혈류차단술, 낮은 중심정맥압 유지 및 정교한 간질질 박리 등에 의해 최근 간절제의 수혈률은 10% 이하이다.²⁹⁰ 하지만 최근의 전향적 무작위 연구 결과에서 수술 중 무조건 중심정맥압을 낮출 필요 없이 stroke volume에 기반하여 goal-directed fluid therapy를 시행하여도 출혈에 영향이 없었다는 보고가 있다.²⁹¹ 또한 Pringle maneuver는 수술 중 출혈을 낮추는 유용한 방법이나 조기 재발을 높일 수 있다는 메타분석 보고가 있어서 주의가 필요하다.^{292, 293}

간세포암종의 절제에 있어서 해부학적 절제와 비해부학적 절제에 대한 논쟁은 계속되고 있다. 그동안 해부학적 절제가 종양병리학적 관점에서는 절제연을 확보하고 미세전이를 제거하여 비해부학적 절제보다 성적이 우수하다는 다양한 후향적 보고²⁹⁴⁻²⁹⁹ 및 메타분석 보고³⁰⁰가 있었다. 반면 한 전향적 무작위 연구 결과를 보면 해부학적 절제는 2년 이내 조기 재발률만을 줄여주고, 5년 재발률 및 생존율에는 영향이 없는 것으로 보고되었다.³⁰¹ 최근의 메타분석 연구를 살펴보면 해부학적 절제가 비해부학적 절제보다 수술 합병증에서는 차이가 없으며, 무병생존율 및 생존율에서 우수한 결과를 보이고 있다.³⁰²⁻³⁰⁴ 따라서 간세포암종의 절제에 있어서 가능하다면 해부학적 절제를 고려하는 것이 바람직하다.

절제연에 암세포 침범이 남아 있지 않게 수술하는 것은 장기 예후에 절대적으로 중요하며, 전향적 무작위 연구에서는 2 cm 이상의 충분한 절제연을 확보하는 것이 중요하다고 보고되었다.³⁰⁵ 하지만 최근의 메타분석연구에 따르면 1 cm 이상의 절제연만 확보되면 충분하다고

보고하였다.^{306, 307} 따라서 가급적 충분한 절제연의 확보와 해부학적 절제가 추천되지만, 간경변증이 동반된 환자에서는 수술범위가 수술 후 합병증과 밀접하게 연관되기 때문에 환자의 안전을 우선적으로 고려하여 적합한 수술범위를 결정하는 것이 무엇보다 중요하다.³⁰⁸⁻³¹⁰

수술 후 예후를 향상시킬 목적으로 간절제 전 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)을 시행하는 것은 추천되지 않는다.³¹¹⁻³¹³ 간절제 후 잔존 간용적은 수술 후 간기능 부전의 중요한 예측인자이기 때문에 간경변증이 동반된 환자에서는 정상 간에 비하여 보다 충분한 잔존 간용적이 필요하다.^{314, 315} 잔존 간용적이 충분하지 못할 것으로 예상되는 환자에서는 수술 전 간문맥색전술이나 수술 중 간문맥결찰 등의 방법으로 잔존 간용적을 증가시켜 대량 간절제를 할 수도 있다.³¹⁶⁻³¹⁸ 최근에는 간세포암에서도 잔존 간용적이 부족한 경우 ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy)를 시행하여 절제하는 경우도 보고되고 있으나, 아직은 보편화되지는 않았다.³¹⁹

간절제

최근 간절제 방법으로 현수요법(hanging maneuver)이 종종 사용된다. 현수요법을 적용한 수술이 간세포암종의 치료성적에 영향을 미친다는 보고는 아직 없으나, 수술 시간을 줄이고 출혈을 감소시킨다는 보고가 있다.³²⁰ 큰 간세포암종의 수술 시에는 전방접근법(anterior approach)이 사용되기도 하는데, 이때는 전방접근법을 사용하면 대량 출혈 및 수혈의 빈도가 적어지고 생존율이 높아진다는 메타분석연구 결과가 보고된 바 있다.³²¹

■ 최소침습 간절제

복강경 간절제는 기술적으로 빠르게 발전하고 그 적응증이 확대되고 있다. 좌외측 및 전하방 구역뿐 아니라 후상방 구역 및 미상엽 부위에 위치한 간세포암에 대해서도 복강경 간절제가 적용될 수 있다. 전통적인 개복 간절제와 비교하여 복강경 간절제는 통증, 합병증 발생률 및 재원 기간 등이 더 우월하면서, 재발률 및 생존율의 차이는 없다는 보고가 많다.³²²⁻³²⁴

최근에는 복강경술의 술기와 수술기구의 발달 특히 복강경 영상장비(4K, 3D, Indocyanine green 형광 기법)의 발달로 복강경 간절제로써 대량 간절제, 간절제 이후에 간내 재발암에 대한 이차 절제, 간기능이 저하된 간세포암종 환자 등에도 점차 적응증이 늘고 있다.³²⁵⁻³²⁷ 특히 최근 연구에 의하면 선택적으로 Child-Pugh B7 등급의 환자나 문맥압항진증 환자에서

전통적인 개복 간절제보다 복강경 간절제가 수술 중 출혈 통증, 합병증 발생률 및 재원 기간 등이 더 우월하면서 재발률 및 생존율의 차이는 없다는 보고가 있다.³²⁸⁻³³⁰

로봇을 이용한 간절제도 기술적으로 빠르게 발전하고 그 적응증이 확대되고 있다. 간세포 암종에 대해서는 아직은 일부 경험이 많은 센터에서만 적용되는 제한적인 상태이며, 향후 전통적인 개복 간절제 및 복강경 간절제와의 비교 연구가 더욱 필요하다.³³¹

■ 간절제의 적응증

간절제는 일반적으로 크기가 작은 1-2개 종양에서 시행될 때 양호한 예후를 보이며, 종양의 크기가 클수록 종양의 혈관침윤 빈도가 증가하고 불량한 예후를 보이지만, 최근 연구에 의하면 종양의 크기가 10 cm 이상인 환자에서도 약 1/3에서는 미세혈관침윤이 관찰되지 않았고, 이런 환자들에서는 수술 후 비수술적 치료보다 양호한 성적이 보고되었다.³³²⁻³³⁴ 따라서 수술이 가능한 환자에서는 종양의 크기가 크더라도 수술적 절제를 적극적으로 고려해 볼 수 있다. 다발성 종양의 경우 수술적 치료가 제한적일 수 있다. 하지만 최근의 연구들은 3개 이하의 종양에서 간절제가 비수술적 치료보다는 효과적이라는 결과를 보이고 있어,³³⁵⁻³³⁷ 다발성 종양이라 하더라도 3개 이하이고 간이식의 적응증이 되지 못한다면 수술적 절제를 고려해볼 수 있다. 최근 수술 기술의 발달과 환자관리 능력의 향상으로 고령 환자에서도 간절제 후 다른 연령과 비슷한 단기 및 장기 성적을 보이지만 나이가 들수록 간 재생능력이 감소하기 때문에 대량 간절제는 신중히 고려되어야 한다.³³⁸⁻³⁴⁰ 파열 간세포암종의 장기 성적은 파열되지 않은 간세포암종에 비해 떨어지지만,³⁴¹⁻³⁴³ 지혈을 위한 응급 경동맥색전술 후 수술적 절제가 가능했던 경우들은 경동맥화학색전술만을 시행한 경우보다 좋은 생존율을 보였다.³⁴⁴ 간기능이 좋은 환자인 경우 일차적 간절제가 효과적이라는 보고도 있으나,^{345, 346} 혈액학적으로 불안정한 경우에는 경동맥화학색전술로 일차 지혈을 시키고 잔존 간기능을 정확히 평가한 후 정규 수술을 시행하는 것이 보다 효과적이다.^{347, 348} 종양이 주 간정맥(major hepatic vein)이나 주 간문맥(major portal vein)을 침범한 경우 일반적으로 간절제는 금기증으로 생각되어 왔다. 하지만 최근의 후향적 연구들은 총 간문맥 이상(main trunk or contralateral branch)을 침범한 경우가 아니라면, 경동맥화학색전술, 방사선치료, 소라페닙 등 비수술적 치료보다 간절제가 더 나은 생존기간을 보여주고 있다.³⁴⁹⁻³⁵⁴ 또한 국내 다기관 연구 및 한일공동 연구에 따르면,

담관 침습이 동반된 간세포암종의 간절제 후 5년 생존율도 32.0~43.6%로 우수한 편이었고, 담관절제를 포함한 적극적인 간절제가 생존율을 향상에 도움이 되었다.^{355, 356} 따라서, 혈관이나 담관을 침습한 간세포암종이라도 환자의 상태가 양호하고 절제 가능하다면 수술적 절제를 고려해 볼 수도 있다.

권고사항

1. 문맥압항진증과 고빌리루빈혈증이 모두 없는 Child-Pugh 등급 A의 환자에서 간에 국한된 단일 간세포암종은 간절제가 일차 치료법이다 (A1).
2. 경미한 문맥압항진증 또는 경미한 고빌리루빈혈증을 동반한 Child-Pugh 등급 A 및 B7의 단일 간세포암종은 제한적 간절제를 선택적으로 시행할 수 있다 (C1).
3. 간기능이 잘 보존된 환자에서 간문맥, 간정맥 또는 담관 침습이 있는 간세포암종 경우에도 총 간문맥(main portal trunk) 침습이 없다면 수술적 절제를 고려할 수도 있다 (C2).
4. 간기능이 잘 보존된 환자에서 3개 이하의 다발성 간세포암종의 경우 수술적 절제를 고려할 수도 있다 (C2).
5. 좌외측 구역과 전하방에 위치하여 접근이 용이한 간세포암종은 복강경절제술을 고려할 수도 있다 (B2).
6. 후상방 구역 및 미상엽 부위의 종양은 위치와 크기를 고려하여 접근이 용이한 간세포암종에 대해서 복강경절제술을 선택적으로 시행할 수도 있다 (C2).

간절제

■ 간절제 후 간내 재발 치료

간절제 후 간내전이(dissemination)로 인한 국소재발 또는 새 종양의 발생(*de novo* carcinogenesis)으로 인한 재발 빈도는 수술 후 5년에 약 50-60% 전후이다.^{296, 357} 기존 종양의 간내전이로 인한 종양의 재발은 보통 간내 다결절 재발(*intrahepatic multiple recurrence*)로 나타나며 이런 경우 근치적 치료법이 불가능한 경우가 많으며 치료 후 재발 가능성이 높다.³⁵⁸ 이에 반해 새로운 종양 발생(*de novo recurrence*)의 경우 근치적 재수술 또는 국소치료술의 대상이 될 수 있다.³⁵⁹⁻³⁶¹ 수술 후 2년 이내의 재발을 조기 재발(*early recurrence*), 2년 이후의 재발을 후기 재발(*late recurrence*)로 분류한다. 재발의 위험인자로는 종양관련 위험인자와

기저 간질환 관련 위험인자로 대별할 수 있다. 종양관련 위험인자는 종양의 크기, 개수, 분화도, 혈관침범, 혈청 AFP 값(수술 전 상승된 경우), 혈청 PIVKA-II 값, 충분한 절제연의 미확보, 비해부학적 절제술(non-anatomical resection) 등이 해당되고, 주로 조기 재발과 연관된다.^{249, 253, 362-368} 기저 간질환 관련 위험인자는 만성 B형간염의 경우 수술 전후 높은 혈청 HBV DNA 농도,^{254, 369-371} 만성 C형간염의 경우 활동성 염증상태 지속 및 간섬유화 정도 등이 알려져 있고^{371, 372} 후기 재발과 관련성이 높다. 다수의 후향적 연구들에 따르면, 간내 재발에 대한 반복적인 간절제와 고주파열치료술에 대한 무작위 전향적 연구에서 반복 간절제 환자군의 5년 무병생존율 및 생존율이 36.2%, 43.6%, 고주파열치료술 환자군은 30.2%, 38.5%로 통계적으로 차이는 없었다.³⁶⁰ 이 연구에서 고주파열치료술은 반복 간절제에 비해 조기 재발률이 더 높았고 종양 크기가 3 cm 이상이고 AFP이 200 ng/mL 이상일 때 반복 간절제가 고주파열 치료술에 비해 생존율이 통계적으로 더 높았다. 그러나 합병증은 반복 간절제에서 더 높았다.^{247, 360, 364, 373} 간절제 후 재발된 간세포암종에 대해서 구제간이식(salvage liver transplantation)은 신중한 접근이 필요하다.³⁷⁴ 간절제 후 재발된 간세포암종이 여러 국소치료들로 조절이 잘 되어 더 이상의 악화소견을 보이지 않는다면 구제간이식은 반복적인 간절제나 다른 국소치료들에 비해 무병생존율 및 전체생존율을 높이는 가장 효과적인 치료법이나 뇌사자 장기의 부족이나 생체 간 공여자의 문제들을 고려해야 한다.^{359, 367, 375} 그러나 반복 간절제를 시행할 대상자는 이전의 간절제 후 잔존 간이 적어서 간기능 저하가 우려되고 재발 가능성이 있으므로 실제 임상에서는 제한적이며,³⁷⁶ 반복 간절제가 불가능한 재발 간세포암종에 대해서는 고주파 열치료술 및 경동맥화학색전술과 같은 비외과적 국소치료가 필요하다. 고주파열치료술은 작은 재발 간세포암종에 대한 최소 침습치료로서 광범위하게 수행되어 왔다.^{360, 377} 경동맥화학색전술은 특히 다발성 간내 재발에 대해 가장 널리 시행되는 치료법이다.³⁷⁸⁻³⁸⁰ 수술 후 발생한 간내 재발암의 치료는 앞서 기술한 각각의 치료법의 효과를 비교한 메타분석에서 각 치료법 간의 차이가 없는 것으로 보고되고 있어, 재발 당시 환자의 잔여 간기능, 재발암의 위치, 수를 고려하여 적절한 치료법의 선택이 필요하다.³⁷⁷

권고사항

1. 간절제로 완치된 후 재발한 간세포암종은 재발 시기와 환자의 잔여 간기능과 전신상태, 재발암의 크기, 위치, 개수 등을 고려하여 재치료방법을 선택할 수 있다 (C1).

간이식

단일 결절로 5 cm 이하이거나, 다발성인 경우 결절이 3개 이하이고 각 결절이 3 cm 이하 (밀란척도)이면서, 간절제가 불가능하면서 영상학적 혈관침범과 원격전이가 없는 경우 간이식은 일차 치료로 고려되어야 한다. 간이식은 간세포암종을 포함하여 기저의 간경변증까지 완전히 제거하고 건강한 간을 이식하기 때문에 이론적으로 가장 이상적인 치료법이며 우수한 장기 생존율을 기대할 수 있는 치료이나, 기증자의 부족으로 인해 적용의 제한이 있으며 국내에서는 생체간이식이 더 많이 이루어지고 있다.

이탈리아 밀란(Milan) 그룹은 영상검사서 간외전이와 혈관침범이 없고, 단일 결절인 경우 5 cm 이하, 다발성인 경우 결절이 3개 이하이면서 각 결절이 3 cm 이하인 간세포암종 환자에서 간이식 후 4년 생존율 75%, 무병생존율 83%라는 우수한 성적을 발표하여 간세포암종 환자에서의 간이식 기준을 제시하였다.³⁸¹ 이후 15년간 발표된 90편의 논문으로부터 17,780명의 환자를 이용한 체계적 고찰과 메타분석에서 밀란척도가 간이식 결과에 영향을 미치는 독립적 예후 인자로 확인되었으며, 간세포암종이 없는 다른 적응증으로 간이식을 받은 환자와 비슷한 5년생존율(65~78%)을 보였다.^{382, 383}

간이식

최근 영상기술의 빠른 발전으로 간세포암종의 비침습적 진단의 정확도가 높아지면서 밀란 척도가 만들어진 시점의 영상기술로는 확인되지 않던 작은 병변들이 관찰될 경우 밀란척도 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,³⁸⁴ 다른 연구에서는 CT/MRI에서 발견하지 못했으나 수술 후 병리학적 검사에서 확인된 병변은 간이식 예후에 별 영향을 미치지 않았다.³⁸⁵

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 시행

하고, 뇌 영상 및 골주사 및 FDG PET/CT 검사를 시행할 수 있다.³⁸⁶ FDG PET/CT에서 간세포 암종이 양성인 경우 세포분화도가 더 나쁘거나 미세혈관 침윤이 높아³⁸⁷ 음성인 경우보다 무병 생존율이 떨어지는 경향을 보이므로 종양생물학적 특성을 판단하는 데 도움을 줄 수 있다.^{388, 389} 이식 대기 중 간세포암종의 진행 여부에 대한 최적의 평가 방법이나 간격에 대한 구체적인 연구나 합의는 없지만 3개월 간격으로 역동적 조영증강 CT 혹은 MRI와 혈청 AFP 측정을 하는 것이 가장 흔하다.³⁸³

■ 뇌사자간이식

간세포암종 치료에 있어서 간이식은 매우 효과적인 치료이다. 하지만 사망자로부터 기증을 통한 간이식은 원인 질환에 상관없이 수요와 공급의 불균형이 매우 심하여 대기 중 사망률이 높은 편인데, 특히 사후 장기기증이 많지 않은 우리나라를 비롯한 많은 나라에서는 대기 중 암의 진행으로 인해 적응기준 탈락 위험이 매우 높다. 각 나라들은 현실을 고려하여 간세포암종 환자와 비간세포암종 환자 간의 대기 중 탈락 위험을 비슷하게 조절하려는 노력을 하여,^{390, 391} 간세포암종 대기자들에게 다양한 방식의 추가점수를 부여하고 있다. 우리나라의 국립장기조직 혈액관리원 KONOS (Korean Network for Organ Sharing)에서는 2016년 6월부터 MELD 점수를 도입하여 간세포암종이 밀란척도에 해당되는 경우, 대기자의 MELD 점수 0-13인 경우 4점, 14-20인 경우 5점을 추가하나, 21점 이상은 추가 점수를 부여하지 않도록 개정하였다.³⁶⁷ 그럼에도 불구하고 우리나라에서 대부분의 뇌사자간이식은 MELD 점수가 30점 이상인 경우에 시행되기 때문에 간세포암종 환자가 간부전이 없이 뇌사자 간을 배정받기는 매우 어렵다. 우리나라의 연간 뇌사자간이식의 시행 건수는 2016년에 508건을 정점으로 지난 몇 년간 감소추세로 돌아서서 2019년에는 391건을 기록하였다.³⁹² 이러한 사후장기기증 감소와 장기배분 원칙에서 간세포암종 환자의 상대적 불이익 등으로 인해 간세포암종으로 뇌사자간이식을 받는 경우는 전체 뇌사자간이식의 2-5%에 불과한 수준이다.³⁹²

■ 간이식 전 간세포암종의 가교 및 병기감소 치료

간이식 대기 중 종양이 진행하여 간이식을 못하게 되는 이탈률(dropout rate)은 1년에 15-30%로 보고되고 있으며^{393, 394} 국소적 치료를 통한 가교치료(bridging therapy)가 0-25%로 이탈률을 감소시킨다고 보고되고 있으나,³⁹⁵⁻³⁹⁷ 이는 서양의 보고로 한국과는

차이가 있다. 간세포암종 환자에서 간이식 전 이식 대기기간이 6개월에서 18개월 이내일 경우 간이식 후 좋은 결과를 보여준다는 보고에 따라,³⁹⁸ 이식 대기기간이 길어지는 경우 간세포암종의 진행 가능성이 높아 6개월 이상의 이식 대기가 예상되는 경우에는 이식 전 간세포암종 치료가 추천된다.^{395, 398, 399}

간이식 전 간세포암종 치료가 간이식 후에 미치는 효과에 대해서는 많은 연구가 진행되어 왔으며, 지금까지 많은 연구들은 밀란척도 이내 환자의 경우 국소치료를 이용한 치료는 간이식 후 간세포암종 재발 감소 및 환자 생존율 증가와 관련이 없다고 보고하고 있다.^{368, 400-405} 하지만 간이식 전 국소치료를 받은 환자들이 치료를 받지 않은 환자들보다 생존율이 더 높고 이식 대기기간이 길수록 이식 후 생존율이 더 높다는 미국의 OPTN/SRTR을 이용한 최근의 연구 결과도 있어⁴⁰⁶ 이에 대해서는 지속적인 연구가 필요하다.

이식 전 환자를 치료하는데 일반적으로 간절제, 경동맥화학색전술, 고주파열치료술 및 체외 방사선치료를 포함한 국소적 치료가 사용되며,^{395, 396, 407-410} 이는 대기기간 중 종양의 진행으로 인한 이탈률 감소의 목적뿐만 아니라 간이식의 적응증을 벗어나는 간세포암종 환자에서 간이식을 계획 후 병기감소(downstaging)의 목적으로 시행되어지고 있다.

간이식

간이식 전 간세포암종 치료로 가장 많이 사용되어지고 있는 국소적 치료는 경동맥화학색전술로, 경동맥화학색전술을 이용하여 치료한 경우 간세포암종의 병기감소는 24-63%에서 가능하며,^{406, 411, 412} 병기감소는 종양의 크기가 7 cm보다 작거나 종양 개수가 3개 이하인 경우 더 효과적으로 알려져 있으나²² 어떤 제한이 있는 것은 아니다.⁴¹³ 병기감소를 목적으로 한 Yttrium-90을 이용한 경동맥방사선색전술과 통상적 경동맥화학색전술을 이용한 방법 간에 간이식 성적 차이는 없어 보이나⁴¹⁴⁻⁴¹⁶ 추가 연구가 필요하다.

간이식의 적응증을 벗어나는 간세포암종 환자에서 간이식을 목적으로 국소적 치료를 이용하여 밀란 또는 UCSF 척도 내로 병기감소 후 간이식을 시행받은 환자의 결과에 대한 대규모 전향적 연구는 없다. 최근 이탈리아 그룹은 국소적 치료를 통해 밀란척도 내로 효과적으로 병기감소된 간세포암종 45명 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조 연구를 통해 간이식 환자들이 대조군에 비해 무병생존율과 전체생존율이 통계적으로 유의하게 높았다고 발표하였다.⁴¹⁷ 이외에도 이전의 일부 소규모 전향적 연구에서 밀란 또는 UCSF 척도에서 벗어나는 경우에서 이식

전 국소치료를 통해 밀란 또는 UCSF 척도 내로 병기감소(downstaging)가 된 경우 5년 생존율은 밀란척도 이내 또는 UCSF 척도 이내의 환자들과 비슷한 생존율을 보였다.^{405, 409, 418-421}

간이식 적응증을 벗어나는 밀란척도 이상의 간세포암종 환자에서 병기감소 성공은 40% 이상이었으나 이식 후 16%에서 재발을 하였다는 보고와 80% 이상에서 병기감소 성공으로 이식을 할 수 있었다는 보고가 있으며 이식 전 국소치료 반응이 이식 후 예후를 반영할 수도 있다는 주장도 있다.^{415, 416, 422} 이식 후 예후를 평가하는 데에는 적출된 간조직의 병리학적 소견뿐만 아니라 종양표지자 수치와 같은 생물학적 지표의 변화도 사용된다.^{422, 423} 적출된 간조직에서 국소치료로써 완전 관해가 확인된 경우 간이식 후 간세포암종 재발률이 낮았으며,^{368, 423, 424} 국소치료 후 종양표지자 수치가 큰 폭으로 감소한 환자에서 그렇지 못한 환자에 비해 무병생존율과 전체생존율이 유의하게 높았다.^{425, 426}

■ 생체간이식

장기기증에 대한 사회 인식 변화와 장기기증 활성화를 위한 여러 차례에 걸친 ‘장기 등 이식에 관한 법률 개정’에 힘입어 최근 국내에서도 뇌사자 장기기증 건수와 간이식 건수가 점차 증가하고 있다.^{427, 428} 그러나 뇌사자 장기기증이 절대적으로 부족한 우리나라에서는 생체간이식이 주로 시행되고 있다. 2019년 한 해 동안 1,579건의 간이식이 시행되었는데, 그중 1,188건(75.2%)이 생체간이식이었고, 나머지 391건(24.8%)이 뇌사자간이식이었다.⁴²⁹ 최근 장기구득 체계 개선으로 국내 뇌사자 수는 증가하다가 최근 다시 감소하고 있고 이로 인해 간이식을 받아야 하는 간이식대기자는 2013년 6,334명을 최고점으로 2016년 4,969명으로 감소하였다가 2020년 5,734명으로 증가하였다. 하지만 2016년 MELD 점수 도입 이후 국내 뇌사 기증자로부터 기증된 간의 대부분은 MELD 30점 이상의 고위험 응급환자에게 배정되어 간세포암종 환자에게 장기 배정 가산점을 부여하더라도 간세포암종 환자가 적절한 시기에 뇌사자간이식을 받을 가능성이 거의 없다. 간세포암종 환자에서 기증형태에 따른 간이식 성적에 관해서는 아직 논란이 있다. 2013년 메타분석에 의하면 기증형태에 따른 간이식 후 전체생존율의 차이는 없었으나 생체간이식의 무병생존율은 뇌사자간이식 성적보다 나쁘다는 보고가 있었다.⁴³⁰ 하지만 간세포암종으로 생체간이식과 뇌사자간이식을 시행받은 환자 1,310명의 메타분석에서는 기증형태에 따른 생존율 및 무병생존율 모두에서 차이가 없었다.⁴³¹ 또한 최근 40,495명을 대상으로 한

대규모 메타분석에서 생체간이식과 뇌사자간이식 간의 재발률은 17% 대 14%로 통계적 차이가 없었다.⁴³²

특히 간세포암종 환자에서 기증형태에 따른 간이식 성적을 비교하려면 간이식 이후 성적을 비교하는 것이 아니라, *intention-to-treat* 분석이 필요하다. 간세포암종을 가진 환자에서 생체 간이식을 받는 환자는 대기 시간이 짧고 대기 중 탈락 가능성이 거의 없지만, 뇌사자간이식의 경우 5-30%의 대기 중 탈락률이 보고되고 있다. 간세포암종 환자에서 *intention-to-treat* 분석을 이용한 기증형태에 따른 간이식 성적 비교에서는 두 군 간에 생존율 및 무병생존율에서 차이가 없었다.^{433, 434} 간세포암종 환자에서 간이식 후 무병생존율의 차이는 기증형태보다는 종양의 병태생리, 이식 전 관리와 대기기간의 차이에 의할 수 있다.⁴³⁵⁻⁴³⁷ 간세포암종 환자에서 간이식 후 재발에 영향을 미치는 인자를 올바르게 밝히기 위해서는 이러한 연구 비뚤림현상이나 종양병태생리를 감안한 보다 잘 계획된 연구가 필요하다.

간이식

생체간이식 후 생존율은 밀란척도의 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 선정기준을 적용하는 것이 옳은 것인가 하는 비판이 있었다. 실제로 뇌사장기이식이 상대적으로 드문 아시아권에서는 각 센터별로 적절한 생체간이식 선정기준을 정하여 이식을 수행하여 왔는데, 한 전문병원에서는 종양의 크기가 5 cm 미만이고 혈중 AFP 수치가 400 ng/mL 미만이면 종양의 개수에 관계없이 5년 환자생존율은 79.9%임을 보고하였고,⁴³⁸ 다른 전문병원에서는 영상검사상 혈관침윤이 없고 혈중 AFP 수치가 400 ng/mL 미만일 때 3년 생존율이 86.2%임을 보고하였다.⁴³⁹ 또 다른 전문병원에서는 혈중 AFP 수치가 100 ng/mL 미만이고, 종양의 크기가 5 cm 미만일 때 3년 무병생존율은 80.9%임을 보고하였고,⁴⁴⁰ 또 다른 전문병원에서는 단일 결절로 5 cm 미만, 6개 이하의 종양과 육안적으로 혈관침윤이 없는 경우 5년 생존율이 81.6%임을 보고하였다.⁴⁴¹ 일본의 한 병원에서는 종양의 크기가 5 cm 이하이면서 개수가 5개 이하일 때 3년 무병생존율이 94%이었고,⁴⁴² 다른 병원에서는 종양의 개수가 10개 이하이고, 혈중 PIVKA-II 수치가 400 mAU/mL 이하일 때 5년 생존율이 86.7%임을 보고하였다.⁴⁴³ 일본의 또 다른 병원에서는 종양의 크기가 5 cm 이하이면서 혈중 PIVKA-II 수치가 300 mAU/mL

이하일 때 5년 생존율이 86.7%임을 보고하였다.⁴⁴⁴ 일본 49개 센터 653명의 간세포암종 간이식환자 연구에서 밀란척도를 넘지만 혈중 AFP 수치가 200 ng/mL 이하이고 혈중 PIVKA-II 수치가 100 mAU/mL 이하인 경우에는 5년 무병생존율이 84.3%임을 보고하였다.⁴⁴⁵ 이처럼 대부분 확장된 척도들은 밀란척도에서 종양 크기와 개수를 수정한 것이다. 하지만 최근에는 선택 척도에 AFP와 PIVKA-II와 같은 생물학적 혈청표지자를 포함하고 있다.⁴⁴⁶ 또한 FDG PET/CT의 uptake를 이용한 종양의 biology를 포함하였을 때 기존 척도에 비해 간세포암종의 재발률을 좀 더 정확하게 예측하는 등의 새로운 척도효용성에 대해 많은 보고가 있다.^{388, 447-449} 특히 최근 유럽의 다기관 연구에 의하면 AFP를 포함한 척도가 크기와 개수에 기준하는 척도에 비해 간이식 후 종양 재발을 보다 잘 예측하며 밀란척도를 넘더라도 AFP를 포함하는 척도 기준에 포함될 경우 좋은 결과를 가져올 수 있다는 보고들이 있다.⁴⁵⁰⁻⁴⁵² 이러한 성적을 종합하여 볼 때, 뇌사자간이식의 척도인 밀란척도를 넘는 경우에도 생체간이식은 수혜자와 기증자 간의 특수한 상황을 고려하여야 한다. 따라서 다른 효과적 치료법을 적용할 수 없는 경우라면, 분명한 혈관침윤이 없고 간외전이가 없는 경우, 종양의 크기와 수에 국한하지 않고 종양의 병태생리를 고려하여 적절한 수준의 재발 위험을 감수한 간이식을 고려할 수도 있다.

생체간이식에서는 간 기증자의 안전성이 무엇보다 중요한데, 국내 생체간이식 기증자들에 관한 다양한 보고에 의하면 생체간이식 기증자 수술은 안전한 수술임을 알 수 있다.⁴⁵³⁻⁴⁵⁸ 최근 832명 생체기증자를 포함하는 한국장기이식등록 연구 결과에 의하면 주요 합병증(담즙 누출, 담도 협착, 간문맥 협착, 상처 열개, 폐부종 등)은 1.9%였고 사망자는 없었다.⁴⁵⁹ 또한 복강경 수술의 발전으로 간 기증자의 흉터 및 회복은 빠르면서 합병증은 기존 개복 수술과 차이가 없음이 보고되었다.⁴⁶⁰ 로봇 수술 역시 상처에 대한 만족도와 회복속도는 증진시키면서 합병증은 기존 수술과 차이가 없음이 보고되면서 최소침습절개술을 이용한 기증자 수술이 확립되어 가는 추세이다.⁴⁶¹ 그러나 세계적으로는 생체간이식 초창기에는 기증자 수술과 연관된 약 0.2-0.3% 사망률이 보고되었으며, 종종 합병증이 2% 내외에서 발생할 수 있다.⁴⁶²⁻⁴⁶⁵ 최근 12,372의 간 기증자 대상 연구에서 사망률이 1,000명당 0.91이며, 건강한 일반 대조군에 비해 사망률 및 유병률이 유의하게 높은 것으로 나왔다.⁴⁶⁶ 따라서 생체간이식 기증자의 안전성을 동시에 고려할 때 숙련된 기관에서 엄격한 기증자 선정기준을 적용하는 것이 필수적이다.

■ 간이식 후 면역억제요법

간세포암종 환자의 이식 후 면역억제를 위해 calcineurin inhibitor (cyclosporine, tacrolimus), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor (sirolimus, everolimus)를 기본으로 하는 면역억제제가 사용된다.⁴⁶⁷ 최근 연구에서 mTOR 억제제의 사용이 간세포암종으로 간이식을 받은 환자에게 재발감소 및 생존기간 연장에 도움을 줄 수 있다는 보고가 있다.⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰ 최근 보고된 메타분석에 따르면, 전체생존율과 무병생존율에 있어서 mTOR 억제제를 사용하였을 때 무작위 배정 연구 기준 5년 생존율이 1.13배(95% CI 1.02-1.26) 늘어났으며 코호트 연구에서도 5년 생존율이 1.17배(95% CI 1.10-1.24) 늘었다. 무병생존율의 경우에도 무작위 배정 연구 기준 3년 생존율이 1.14배(95% CI 1.03-1.25) 늘어났으며 코호트연구에서도 3년 생존율이 1.15배(95% CI 1.06-1.24) 늘었다. 따라서 간세포암종으로 간이식을 받은 환자의 경우 부작용을 주의하면서 특별한 문제가 없다면 mTOR 억제제의 사용을 고려해야 한다.⁴⁷¹

권고사항

간이식

1. 간세포암종 환자에서 간절제가 불가능하면서 영상학적 혈관침범과 원격전이가 없는 5 cm 이하의 단일 종괴 또는 3 cm 이하이며 3개 이하의 종양(밀란척도)인 경우 간이식이 일차 치료법이다 (A1).
2. 간이식에 적응이 되는 간세포암종 환자 중 이식 시기를 예측하기 어려운 경우 고주파열치료술과 경동맥화학색전술을 포함한 국소적 치료를 먼저 시행하는 것이 추천된다 (B1).
3. 간이식 적응증을 벗어나는 밀란척도 이상의 간세포암종 환자에서도 경동맥화학색전술, 고주파열치료술을 포함한 국소적 치료에 의해 밀란척도 이내로 병기감소를 보이면 간이식은 다른 치료법들에 비해 우수한 치료성적을 보인다 (B1).
4. 다른 효과적 치료법을 적용할 수 없는 경우, 분명한 혈관침범이 없고 간외전이가 없는 간세포암종에서 간이식은 밀란척도 이상의 확대 기준을 적용할 수도 있다 (C2).
5. 간절제 이후 재발한 환자에서 구제간이식의 적응증은 일차 간이식에서와 같다 (B1).

■ 간이식 후 간내 재발 치료

밀란척도 이내에서 간이식을 시행하더라도 간세포암종의 재발률은 8-20%인 것으로 알려져 있다.⁴⁷² 면역억제제 사용에 따른 영향으로, 간이식 후 재발한 간세포암종의 예후는 불량해서 재발 진단 후 중앙 전체생존이 12개월 미만이며, 5년 생존율은 22%에 불과하다.^{472, 473} 간이식을 받은 119명의 간세포암종 환자에서 17.2개월의 중앙추적기간 중 16명(13.4%)에서 재발이 나타났고, 간내 재발이 가장 많았다.⁴⁷⁴ 간이식을 받은 857명의 간세포암종 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도, 이식 후 중앙추적기간 15.8개월에 106명(12.4%)에서 재발하였고 재발 후 중앙 전체생존은 10.6개월이었다. 재발 부위는 폐(55.7%), 이식 간(37.8%), 복강(37.7%), 뼈(25.5%)의 순서였다.⁴⁷⁵ 간이식 후 재발한 간세포암종 환자의 예후는 이식 전 병기나 적출한 간의 병리 소견뿐 아니라 이식 후 재발까지의 시간, 여러 장기의 침범 여부 등이 관여하고 재발암에 대한 치료방법도 중요한 요소이므로 개별 환자에게 적절한 치료법을 적용하는 것이 필요하다.⁴⁷⁶

간이식 후 간세포암종이 재발하더라도 근치적 치료가 가능한 경우에 생존율을 증가시킬 수 있다. 간세포암종으로 간이식을 받은 후 재발한 121명의 환자에서 38명(31.4%)이 간절제나 국소치료를 받았고 51명(42.1%)은 완화적 치료를, 나머지 32명(26.4%)은 보존적 치료를 받았다.⁴⁷⁷ 이들 중 근치적 치료를 받을 수 있었던 환자들의 중앙 전체생존이 다른 치료를 받은 환자들보다 월등히 길었다. 일본에서 시행된 연구에서는 1996년부터 2007년까지 간세포암종으로 생체간이식을 받은 101명을 대상으로 하였고, 이 중 재발한 17명의 치료성적을 분석하였다. 9명의 환자에게는 간절제(6건), 폐전이절제(10건), 림프절전이절제(3건)의 수술적 치료를 시행하였고 8명의 환자에게는 비수술적 치료를 시행하였다. 수술적 절제를 받을 수 있었던 환자들의 1, 3, 5년 생존율은 각각 100%, 87.5%, 87.5%인 반면 비수술적 치료를 받은 환자들의 생존율은 각각 50%, 12.5%, 0%로 유의한 차이를 보였다.⁴⁷⁸

간이식 후 재발한 간세포암종이 간내에 국한되어 있고, 수술적 절제가 어려울 때 고주파열 치료술을 시행하면 좋은 예후를 기대할 수 있다. 간이식을 받은 486명의 환자 중 78명(16%)에서 간세포암종이 재발하여 15명은 간절제를, 11명은 고주파열치료술을 받을 수 있었고 나머지 52명은 보존적 치료를 받았다. 수술군의 1, 3, 5년 생존율은 각각 92%, 51%, 35%였고, 고주파열치료술군의 생존율은 87%, 51%, 28%로 두 군 사이에 차이가 없었다($P=0.879$). 수술군의

1, 3, 5년 무재발 생존율은 83%, 16%, 16%였고 고주파열치료술군의 무재발 생존율은 각각 76%, 22%, 0%로 역시 두 군 사이에 차이가 없었다($P=0.745$).⁴⁷⁹ 간이식 후 재발하는 간세포암종은 다발성이거나 간외전이를 동반하는 경우가 많기 때문에, 근치적인 간절제나 고주파열치료술을 적용하는 것은 흔하지 않다. 간이식 후 재발했을 때 경동맥화학색전술의 효과와 안전성에 대한 연구가 많지 않으나, 간내 또는 간내와 간외 재발한 간세포암종 환자 14명을 대상으로 한 보고에서 경동맥화학색전술 후 부분반응(partial response)은 57%에서, 불변(stable disease)은 28%에서 나타났고 14%의 환자에서는 질환이 진행하였다. 경동맥화학색전술 치료를 받은 환자 14명의 생존율은 각각 64.3%, 50%, 22.2%인 반면 전신 화학요법 등의 치료를 받은 환자 14명의 생존율은 35.7%, 21.4%, 10.7%였다($P=0.034$).⁴⁸⁰ 경동맥화학색전술 후 Child-Pugh 점수가 상승하지 않았을 뿐 아니라 심각한 이상 반응은 나타나지 않았고, 색전후증후군의 정도 역시 간이식을 받지 않는 환자들과 다르지 않았다. 대만에서 시행된 연구에서는, 간이식 후 간세포암종이 다발성으로 재발한 11명의 환자가 경동맥화학색전술을 받았고 중앙 전체생존은 6.6개월(0.3-12.7개월), 1년 생존율은 12.5%였다.⁴⁸¹

간이식

간이식 후 광범위한 재발로 인해 간절제나 고주파열치료술, 경동맥화학색전술을 시도하지 못할 때 또는 국소치료 후에도 진행되는 경우에 소라페닙을 사용할 수 있으나, 효과와 안전성을 검증하기 위해 잘 고안된 무작위 대조군 연구는 없다. 39명을 대상으로 한 환자-대조군연구(case-control study)에서 24명은 최선의 지지요법을 받았고, 15명은 소라페닙으로 치료받았는데, 재발 시점으로부터 중앙 전체생존이 소라페닙군에서 21.3개월로 지지요법군의 11.8개월보다 유의하게 길었고($HR\ 5.2, P=0.0009$), 소라페닙 투여에 따른 심각한 이상반응은 관찰되지 않았다.⁴⁸² 그러나 다른 연구에서는 간이식 후 소라페닙의 독성이 더 많이 발생한다고 보고하였다.⁴⁸³ 특히 항암 효과를 높이기 위해 소라페닙과 mTOR 억제제인 everolimus를 병합투여했을 때 위장관 출혈로 인한 사망 사례가 보고되기도 하였다.⁴⁸⁴ 이처럼 심각한 부작용과 용량을 감량해야 하는 비율이 높다는 보고가 있어 mTOR 억제제 병합 투여는, 초반부터 지속적으로 꾸준한 모니터링이 반드시 이루어져야 한다.⁴⁸⁵ 또 다른 연구에서는 간이식 후 간세포암종이 재발한 34명의 환자에서, 17명은 소라페닙 치료를 받을 수 있었고 나머지 17명은 보존적 치료를 받았는데 두 군의 3, 12개월 생존율은 각각 100%, 62%와 73%, 23%로 소라페닙 치료군이 유의한 차이를 보였다. 이상 반응은 설사(18%), 트랜스아미나제 상승(11%), 피로(11%), 수족피부반응(6%), 오심(6%)의 순서로 나타났다.⁴⁸⁶

간이식 후 재발 환자에서 소라페닙 치료 실패 후 2차 치료로 레고라페닙을 사용한 보고가 있다. 유럽의 다기관 후향적 연구에 따르면 28명의 간이식 환자들에서 소라페닙 시작 후 중앙 전체생존은 38.4개월, 레고라페닙 시작 후 중앙 전체생존은 12.9개월이었다.⁴⁸⁷ 간이식 환자에서도 일반적인 부작용뿐이었다. 또 다른 다기관 후향적 연구에 따르면, 간이식 후 소라페닙을 투여받았던 132명 환자들 중 2차 치료제로서 레고라페닙을 사용한 환자군이 소라페닙 실패 후 지지요법만 시행받은 군에 비해 유의하게 생존율이 높았으며, 다변량 분석에서 레고라페닙이 독립적으로 사망률을 낮추는 것으로 나타났다.⁴⁸⁸

Tyrosine kinase inhibitor인 렌바티닙과 카보잔티닙 그리고 단클론항체인 라무시루맙 사용 또한 고려해볼 수 있으나 아직까지 간이식 이후 사용에 대한 안정성과 효용성을 검증하기에는 부족한 상태이다.

최근 최근 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)와 programmed cell death protein-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1)을 표적하는 면역관문억제제를 간이식 받은 간세포암종 환자에서 사용한 보고들이 나오고 있다.⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹ 이들 보고에 따르면 이러한 면역관문억제제에 의해 거부반응이 많게는 절반에서 나타날 수 있고 이는 면역치료를 시작하고 1-2주 후에 바로 생겨날 수 있는 것으로 알려지고 있다. 스테로이드와 같은 통상적인 거부반응 때 사용되는 치료전략들이 효과가 있는 경우도 있으나 간이식 환자에서의 면역관문억제제 사용은 많은 주의를 요한다.

권고사항

1. 간이식으로 완치된 후 재발한 간세포암종은 재발 시기와 환자의 잔여 간기능과 전신상태, 재발암의 크기, 위치, 개수 등을 고려하여 재치료 방법을 선택할 수 있다 (C1).

국소치료

국소치료(local ablation therapy)는 수술과 비교해 시술이 간편하고 주변 간조직 손상을 줄이면서 종양을 괴사시킬 수 있는 장점으로 인해 간세포암종의 비수술적 치료법으로 많이 이용되고 있다. 고주파열치료술(radiofrequency ablation, RFA)과 에탄올주입술(percutaneous ethanol injection, PEI)이 표준적 국소치료이고, 극초단파열치료술(microwave ablation), 냉동치료술(cryoablation)이 최근 유효한 치료로 인정되었으며, 레이저소작술(laser ablation), 고강도집속초음파치료술(high-intensity focused ultrasound, HIFU) 등은 임상적 시도(clinical trial)로 분류된다.

적응증은 연구자나 시술법에 따라 차이가 있으나, 단발성 종양은 장경 5 cm 이하, 다발성 종양은 개수가 3개 이하이고 각각의 장경이 3 cm 이하일 때 국소치료를 고려할 수 있다. 국소치료를 보다 큰 종양에 적용하기 위한 노력도 계속되고 있으나, 치료 성공률은 아직까지 종양 크기와 밀접한 관계가 있다. 교정 후 혈소판이 $5\text{만}/\text{mm}^3$ 이하이거나 프로트롬빈 시간이 50% 이하 또는 international normalized ratio (INR)이 1.5-1.8 이상일 때는 시술에 따른 출혈 위험성이 높을 수 있어 주의가 필요하다.^{492, 493}

국소치료

■ 고주파열치료술

고주파열치료술(RFA)은 현재 가장 자주 이용되는 간세포암종의 국소치료 방법이다. 고주파 열치료술은 종양 내에 삽입한 전극 주위로 고주파 교류 전류(460-500 kHz)를 흘려 분자들 간의 마찰을 유도함으로써 종양과 그 주위 조직을 가열하여 괴사를 유도한다. 종양 조직은 그 온도가 45-50℃의 열에 3분 이상 노출 시, 그리고 60℃ 이상의 고열에 대해서는 거의 즉시 단백질의 변성과 세포막의 파괴로 인하여 응고성 괴사가 일어난다. 에탄올주입술에 비하여 고주파열치료술은 적은 횟수의 시술로 종양의 완전괴사를 유도하며, 간세포암종의 크기가 2 cm 이하인 경우 높은 종양 괴사율을 보인다.⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁷ 경피적 시술법이 주로 사용되나 경우에 따라서는 복강경 수술 또는 개복술을 통해 시행할 수 있다.

시술 후 1일에서 1주 이내 CT나 MRI로 평가한 초기 종양 괴사율은 많은 연구에서 95% 이상이며 추가적인 고주파열치료를 시행하여 이를 100%까지 높일 수 있다고 보고되었다.^{453, 496, 498} 3년 국소재발률은 0.9~21.4%로 보고되었다.^{453, 498, 499} 고주파열치료 후 10년 국소재발률에 관해서는 Shiina 등⁴⁹⁸의 보고에 의하면 3.2%이나, 김 등⁴⁵³에 의하면 38.2%로 보고되어 기관에 따라 큰 차이가 있다. 국소치료 후 생존과 관련된 독립 인자는 초기 완전괴사, Child-Pugh 점수, 결절의 수와 크기, 시술 전 혈청 AFP 수치 등이다. 국소치료가 가장 효과적인 간세포암종은 Child-Pugh 등급 A이면서, 직경 2 cm 이하 단일 결절이며 종양의 위치가 고주파열치료를 시행하기 좋은 경우 고주파열치료술도 간절제와 유사한 결과를 보여 고주파열치료를 일차 치료법으로 고려해야 한다는 주장도 있다.^{214, 499} 간세포암종의 고주파열치료술 후 치료성적은 종양의 위치에 따라 영향을 받는다. 일반적으로 간의 피막, 간내 혈관 또는 중심 담관과 떨어져 있을 때, 가장 좋은 성적을 기대할 수 있다.⁵⁰⁰ 횡격막 직하방의 종양은 초음파 유도하의 고주파열치료술 후 국소 재발의 위험이 높고, 복막 전이의 빈도가 9.5%까지 알려져 있어 주의를 요한다.^{501, 502} 또한 3 mm 이상 내경을 갖는 간문맥 또는 간정맥에 종양이 닿아있는 경우, 고주파열치료술은 열 씻김현상(heat sink effect)으로 인하여 열 전달이 충분하지 않아 치료 효과가 떨어질 수 있으며, 혈관 손상이나 담도 손상에 의한 합병증 위험도 높은 것으로 알려져 있다.^{501, 503, 504}

고주파열치료술 후 기대되는 간세포암종 환자의 장기 생존율은 종양 크기에 따라 차이가 있으며, Child-Pugh 등급 A이면서 장경 2 cm 이하의 종양은 3년 생존율이 90% 내외, 5년 생존율이 65~70%이고,^{453, 498, 499} 장경 2~5 cm의 종양은 3년 생존율이 65~75%, 5년 생존율이 50% 내외로 보고되었다.^{453, 498} 고주파열치료술의 치료성적은 항바이러스제의 도입 등으로 향상되고 있으며,⁵⁰⁵ 국내에서 보고된 밀란척도 이내의 간세포암종에 대한 고주파열치료술 후 5년 생존율은 83.7~85.1%이었다.^{501, 506}

최근 시도되고 있는 여러 개의 전극을 종양의 바깥쪽에 위치시키고 시행하는 노터치 고주파열치료술(no-touch RFA)은 종양을 천자하는 고식적인 고주파열치료술보다 더 낮은 국소재발률을 보였다.^{507, 508} 노터치 고주파열치료술의 우수한 국소치료 성적은 전향적 다기관 연구에서도 확인되었다.⁵⁰⁹ 그러나 생존율의 향상에도 더 좋은 영향을 미치는지 후속 연구 결과 추이를 지켜볼 필요가 있다.

고주파열치료술과 간절제를 비교한 연구는 대부분 무작위 대조연구가 아니고, 무작위 대조 연구의 경우 연구군이 작아 결론을 내리기에는 아직 부족한 실정이다.⁵¹⁰ 최근 발표된 무작위 대조연구를 포함한 세 편의 무작위 대조연구에서 두 치료법 간에 뚜렷한 생존율 차이가 없었고,⁵¹¹⁻⁵¹³ 차이가 난다고 보고된 무작위 대조연구의 경우 3 cm 이하 단일 종괴군에 포함된 대상자수가 작고 고주파열치료술의 1년 생존율이 91%로 수술의 100%에 비해 지나치게 낮아서 신뢰하기 힘들다.⁵¹⁴ 8편의 무작위 대조연구를 대상으로 한 메타분석연구에서 밀란척도 범위 내 간세포암종 환자를 대상으로 했을 때, 5년 생존율과 무병생존율(disease-free survival)은 두 가지 치료군 간에 유의한 차이가 없었다.⁵¹⁵ 최근 국내에서 발표된 전향적 대조군 연구에서 간절제와 고주파열치료술 간에 무병생존율(disease-free survival)은 간절제가 더 우수하였으나 전체생존율에는 차이가 없었으며,⁵¹⁶ 다른 비무작위 대조연구들에서도 3 cm 이하 간세포암종 치료에서 간절제와 고주파열치료술 간에 유의한 생존율 차이가 없다고 보고하였다.⁵¹⁷⁻⁵¹⁹ 간절제는 고주파열치료술에 비해 합병증의 빈도가 좀 더 높고, 재원 기간도 평균 8-9일 이상 더 긴 경향이 있었다.⁵²⁰

국소치료

간절제 후 밀란척도 이내로 재발한 간세포암종 환자에서 반복 간절제와 고주파열치료술의 무작위 대조 연구에서도 초발암 환자에서의 첫 치료 연구와 동일한 결과가 확인되었다. 다만, 3 cm보다 큰 재발암과 AFP 수치가 200 ng/mL 이상의 환자에서는 생존율과 무병생존율 모두 반복 간절제가 고주파열치료술보다 좋은 성적을 보였다.³⁶⁰

MRI의 종양주변 영상소견, 높은 종양표지자 수치, 종양 크기 등은 간세포암종의 미세혈관 침습과 관련된 인자들로 알려져 있으며, 미세혈관 침습 위험이 높은 간세포암종의 경우 고주파열치료술 후 나쁜 예후를 보일 가능성이 있다.^{366, 521, 522} 그러나 아직 무작위 대조연구나 메타분석연구 결과가 없어 추가 연구가 필요해 보인다.

간세포암종이 직경 3 cm를 초과하게 되면 고주파열치료술의 국소재발률이 높아져서 30-50%까지 보고되고 있다.⁴⁵³ 이때 국소재발률을 낮추고 생존율을 향상시키기 위해 경동맥화학색전술과 병행치료가 시도되고 있다. 3 cm 이하의 3개 이하의 종양을 대상으로 비교하였을 때는 병행치료와 고주파열치료술 단독치료 사이에 생존율, 재발률은 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.⁵²³ 반면, 종양의 크기가 3-5 cm인 경우에는 국소재발률과 생존율 모두 병행치료가 더 좋은 것으로 보고되었다.^{524, 525} 7편의 무작위 대조연구의 메타분석에서도 병행치료군에서 더

좋은 생존율을 보였고, 종양의 크기가 3 cm 이하인 하위군 비교에서만 유의한 생존율의 차이를 보이지 않았다.⁵²⁶ 고주파열치료술 단독치료와 경동맥화학색전술과의 병행치료를 비교한 8편의 무작위 대조연구들의 메타분석들에서도 병행치료가 생존율과 재발률에서 더 좋은 결과를 보였고, 주요 합병증은 차이가 없었다.^{527, 528} 이상의 결과를 고려할 때 3-5 cm 크기의 간세포암종 치료에서 고주파열치료술과 경동맥화학색전술의 병합치료가 고주파열치료술 단독치료와 비교해 더 높은 생존율과 낮은 재발률을 보이고 합병증 발생률은 유의한 차이가 없다고 할 수 있다.

고주파열치료술의 제한점으로 간문(hilum) 주위나, 담도, 대장과 같은 주요 장기가 간세포암종에 인접한 경우 시술 후 합병증의 위험성이 높고, 비교적 큰 혈관 주위에 종양이 인접한 경우 열 싱크현상(heat-sink effect)으로 인하여 열 전달이 충분하지 않아 치료 효과가 떨어질 수 있으며, 일반적으로 에탄올주입술에 비해 부작용이 상대적으로 많다.^{497, 529, 530} 그러나 인공 복수로 종양과 주변 장기를 분리할 수 있는 경우에는 비교적 안전하고 효과적인 고주파열치료술이 가능하다.⁵³¹ 고주파열치료술의 또 다른 한계는 2 cm 미만의 작은 간세포암종이 통상적 초음파검사상에서 잘 보이지 않을 수 있다는 점인데, 조영증강초음파나 합병융합영상 유도를 이용하여 발견율을 높이고 완전반응 성공률을 증가시킬 수 있다.^{532, 533} 국내에서 시행된 5 cm 이하의 216명 간세포암종 환자에 대한 전향적 연구에서 B모드 초음파에서는 보이지 않았던 76개의 간세포암종 중 30개(39.5%)가 융합영상상에서는 위치 확인이 가능하였다.⁵³² 또한 B모드 초음파에서는 고주파열치료술이 가능하지 않았던 60개의 간세포암종들이 융합영상을 적용했을 때에는 모두 시술이 가능하였다. 이 연구에서 융합영상 유도하의 고주파열치료술 후, 치료성공률은 97.1%였다. 한편 B모드 초음파에서 발견이 어려운 작은 간세포암종들은 조영증강초음파를 시행하면 발견율이 향상된다. 특히 조영증강초음파보다 융합영상하에서 조영증강초음파를 시행했을 때 간세포암종의 발견율이 더 높은 것으로 알려져 있다.⁵³³

고주파열치료술의 합병증으로 인한 사망률은 0.1-0.5%이며, 주요 합병증은 5% 이내에서 발생한다고 알려져 있다.^{499, 529, 530} 주요 합병증은 종양전파, 복강내 출혈, 혈흉, 간농양, 간실질 경색, 장 천공, 기흉 등이다.⁴⁹⁸

결론적으로, 밀란척도 이내의 간세포암종에서 고주파열치료술이 간절제와 비교하여 높은 재발률을 보이고, 치료 후 합병증은 유의하게 낮았으며, 생존율 차이는 없었으나 이에 대해서는 추가적 연구가 필요한 것으로 보인다. 단, 3 cm 이하 단일 결절 간세포암종에서는 고주파열

치료술이 간절제와 비교하여 동등한 생존율을 보이고 국소재발률은 높으며 합병증 발생률은 낮아 종양의 위치가 고주파열치료술을 시행하기 용이한 경우 간절제를 대신하여 사용할 수 있다.

■ 에탄올주입술

에탄올주입술(Percutaneous ethanol injection, PEI)은 시술이 간편하고 부작용이 적다는 장점으로 간세포암종 치료술로서 널리 사용되었으나, 여러 번 시술해야 하고 직경 3 cm을 초과하는 종양은 완전괴사가 어렵다는 단점이 있다. 이것은 병소 내에 주입한 에탄올의 확산이 종양 내 섬유성 격벽 또는 종양 피막 등에 의해 차단되어 치료 효과가 감소될 수 있기 때문이다. 따라서 최근 에탄올주입술은 고주파열치료술로 상당 부분 대체되었다. 에탄올주입술의 종양 괴사율은 연구자에 따라 66-100%로 다양하게 보고되고 있다.^{495-497, 534} 치료 효과는 종양 크기가 중요하여 장경 2 cm 이하 종양에서는 90% 이상의 종양괴사율을 보이거나 크기가 커질 수록 괴사율이 떨어져서 3-5 cm에서는 약 50% 정도만의 종양괴사율을 보인다. 국소재발률은 약 24-34% 정도인데 장경 3 cm 이상 종양에서는 43%에 달한다.⁵³⁵⁻⁵³⁸ 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.^{495, 534}

국소치료

간세포암종 환자에서 고주파열치료술과 에탄올주입술을 비교한 여러 무작위 대조연구 중에서^{495-497, 534, 539, 540} 이태리에서 발표된 무작위 대조연구^{539, 540}를 제외하고는 고주파열 치료술이 유의하게 낮은 국소재발률을 보였고, 생존율도 고주파열치료술이 유의하게 높은 결과를 보였다. 특히 4편의 무작위 대조연구를 메타분석한 연구에서 고주파열치료술의 3년 생존율이 에탄올주입술에 비하여 유의하게 높은 것으로 보고되었다.⁵⁴¹⁻⁵⁴⁴ 그러나 직경 2 cm 이하의 간세포암종의 하위군에서는 유의한 생존율 차이를 보이지 않았다.⁵⁴³ 이상의 연구 결과를 볼 때 고주파열치료군이 에탄올주입술군에 비해 국소 재발률은 더 낮고, 생존율은 더 높을 것으로 예상되나 추가 연구가 필요하며, 직경 2 cm 이하 간세포암종에서는 유사한 생존율을 보고하는 연구들도 있어 고주파열치료술을 적용하기 어려운 경우 에탄올주입술을 고려해볼 수 있다.⁵⁴⁵ 특히 혈관 주위에 종양이 위치해 있는 경우, 고주파열치료술의 열 씻김현상(heat sink effect)을 극복하기 위하여 에탄올주입술을 사용할 수 있으나, 간세포암종이 간 문부의 담도에 연해 있는

경우 고주파열치료술과 마찬가지로 인접한 담도에 협착이 발생할 위험이 있는 것으로 알려져 있다.^{546, 547}

■ 극초단파열치료술 및 냉동치료술

간세포암종의 국소치료로 극초단파열치료술(microwave ablation) 및 냉동치료술(cryo-ablation)의 이용이 증가하고 있다. 특히 극초단파열치료술은 조직의 전도 특성의 제한을 받지 않으며, 조직 온도를 100℃ 이상으로 빨리 증가시킬 수 있어 고주파열치료술에 비하여 열 찻김현상에 영향을 덜 받고 더 큰 소작범위를 만들 수 있는 장점이 있다.⁵⁴⁸ 이로 인하여 2 cm 이상의 간세포암종의 국소치료에 고주파열치료술을 대신하여 극초단파열치료술을 사용하는 경우가 흔하다. 냉동치료술은 얼음구(ice ball)가 초음파나 비조영 CT 또는 MRI에서 매우 명확하게 잘 보여 시술 시 치료범위의 모니터링이 용이하고, 시술과 관련된 통증이 적은 장점이 있다.^{548, 549} 하지만 냉동치료술에 사용되는 프로브(probe)는 1개를 이용했을 때, 큰 치료범위를 만들기 어려워 대부분 여러 개의 프로브를 써야 하고, 시술 시간도 길다는 단점이 있다.

Child-Pugh 등급 A, B 환자에서 발생한 3개 이하, 최대 4 cm 이하의 간세포암종에서 고주파열치료술군과 극초단파열치료술군을 비교한 무작위 대조연구에서 2년 국소재발률은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.⁵⁵⁰ Child-Pugh 등급 A, B 환자에서 발생한 3개 이하, 최대 5 cm 이하의 간세포암종에서 고주파열치료술군과 극초단파열치료술군을 비교한 무작위 대조연구에서 생존율, 무병생존율, 합병증은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나, 극초단파열치료술은 전체 소작 시간이 고주파열치료술보다 더 짧았다.⁵⁵¹ 고주파열치료술과 다른 국소치료를 비교한 메타분석 연구에서도 고주파열치료술과 극초단파열치료술 간에 생존율, 주요 합병증 발생률에 유의한 차이가 없었다.^{544, 552-554} 한편, 3-5 cm 크기의 간세포암종 환자에서 시행된 무작위 대조군 연구에서 경동맥화학적색전술과 극초단파열치료술의 병행치료는 극초단파열치료술 단독치료보다 높은 생존율과 낮은 재발률을 보였다.⁵⁵⁵

Child-Pugh 등급 class A, B이며 간경변증이 있는 1개 또는 2개 간세포암종 환자에 대하여 냉동치료술군과 고주파열치료술군을 비교한 다기관 무작위 대조연구에서 1, 3, 5년 생존율, 무재발률 및 치료 후 주요 합병증 발생률은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.⁵⁵⁶ 그러나

냉동치료술은 고주파열치료술에 비해 담도나 혈관 주변에 위치한 간세포암종의 치료에 있어, 합병증의 빈도가 더 낮은 것으로 보고되었다.^{557, 558}

이상의 제한된 무작위 대조연구와 메타분석연구 결과들에서 극초단파열치료술과 냉동치료술은 고주파열치료술과 비교하여 생존율, 재발률, 주요 합병증 발생률에서 비슷한 결과를 보였다. 국내에서는 고주파열치료술과 비교하여 냉동치료술의 비용이 더 큰 현실적인 문제가 있으며, 여러 국소치료술 간의 확실한 치료 효과와 합병증 등의 차이를 확인하기 위해서는 추가적인 대규모 전향적 무작위 대조연구가 필요하다.

■ 기타 임상적 시도 중인 국소치료법

고강도집속초음파치료(HIFU), 레이저치료술 등 여러 치료가 임상시도(clinical trial)되었으나 이러한 치료법은 아직까지 표준적 치료법들과의 대조연구가 거의 없어 향후 기술적 발전과 임상 연구 결과를 더 지켜보아야 할 것으로 생각된다.

■ 고주파열치료술 후 간내 재발 치료

수술적 치료 대상이 되지 않아 고주파열치료술을 시행한 경우 국소재발(local recurrence)은 수술을 할 수 있었던 경우들에 비해 높게 보고되었다.^{514, 559} 국소재발의 정의는 국소치료 후 치료부위 또는 변연에서 종양이 재발한 것인데, 통상적으로는 완치 확인 후 추적 영상에서 재발된 경우만을 뜻한다. 국내 단일 기관 연구에서 밀란척도 이내의 재발 간세포암종에 대한 고주파열치료술 후 3년 국소재발률은 14.5%로 보고되었다.⁵⁶⁰

국내 단일 기관의 대규모 후향적 자료에 따르면 밀란척도 이내 간세포암종의 고주파열치료술 치료 후 5년의 간내 누적 재발률은 73.1%, 10년의 누적 재발률은 88.5%였다.⁴⁵³ 고주파열치료술은 간기능이 잘 보존된 작은 단일 종양, 특히 장경 2 cm 이하에서 가장 결과가 좋아서 75년 생존율 70%를 보인다.⁴⁹⁹ 고주파열치료술 이후에 간내 재발한 경우 고주파열치료술을 재시행하여 완전반응에 이른 경우 생존율의 향상을 보일 수 있어 국소재발의 조기 발견이 중요하다.⁵⁶¹ 또한 고주파열치료술 후 재발암에 대해 간절제나 구제간이식과 같은 수술적 치료가 고주파열치료술 재시행과 유사한 치료 효과를 보이며^{562, 563} 수술적치로나 고주파열치료술이 불가능한 경우 경동맥화학색전술을 시행할 수 있다.⁵⁶⁴

권고사항

1. 고주파열치료술(RFA)은 직경 3 cm 이하의 단일 간세포암종 치료로서 간절제와 비교하였을 때 생존율은 동등하고, 국소재발률은 높으며, 합병증 발생률은 낮다 (A1).
2. 수술적 치료를 적용하기 어려운 직경 3-5 cm 간세포암종에 대해 고주파열치료술이나 극초단파열치료술 단독치료에 비해 고주파열치료술과 경동맥화학색전술 또는 극초단파열치료술과 경동맥화학색전술의 병행치료는 생존율을 증가시킨다 (A2).
3. 간세포암종 치료에서 극초단파열치료술과 냉동치료술은 고주파열치료술과 유사한 생존율, 재발률, 합병증 발생률 등을 보여 고주파열치료술의 대체 치료로 시행할 수도 있다 (B2).
4. 초음파 유도 국소치료에서 조영증강 초음파와 융합영상은 2 cm 이하 간세포암종의 발견율을 높이고 완전반응 성공률을 증가시킨다 (B1).

경동맥화학색전술 및 경동맥방사선색전술

간세포암종으로 진단받은 환자들 중 대다수는 문맥압항진증, 간기능 저하, 다발성 종양, 문맥 침습, 종양 주변의 충분한 절제구역 확보 불가능, 고령, 동반 질환 등의 이유로 비수술적 치료를 받게 된다.⁵⁶⁵ 이러한 환자들에서 전 세계적으로 가장 흔히 시행되는 치료법이 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE; 이하 TACE)이며 간세포암종에 대한 화학요법과 선택적 허혈에 의한 종양괴사 효과를 동시에 보고자 하는 치료법이다.^{427, 565, 566} TACE는 실제 임상 상황에서 간세포암종의 1차 치료법으로 가장 많이 선택되고 있다.⁵⁶⁷ TACE는 리피오돌(Lipiodol)을 이용하는 통상적 경동맥화학색전술(conventional TACE, cTACE)과 약물방출미세구를 이용하는 방법(drug eluting bead TACE, DEB-TACE)으로 크게 나눌 수 있다. 경동맥방사선색전술(transarterial radioembolization; TARE)은 방사선동위원소를 포함한 미세구(microsphere)를 간동맥으로 주입하는 체내 방사선 치료법으로 안전하고 효과적인 치료방법이 정립되어 가면서 전 세계적으로 시술이 증가하고 있다.

■ 통상적 경동맥화학색전술

통상적 경동맥화학색전술(cTACE)은 화학요법제인 독소루비신, 시스플라틴 또는 마이토마이신 C를 리피오돌에 혼합하여 에멀전(emulsion)의 형태로 종양의 영양동맥에 주입하고 이어서 색전물질(젤라틴 스펀지 입자, 폴리비닐알코올 입자, 미세구 등)로 동맥색전술을 시행하여 종양의 허혈을 유발시킨다. 항암효과를 극대화하고 간손상을 최소화하기 위해서는 종양의 영양동맥(feeding artery)에 대하여 가능한 한 선택적인 화학색전술을 시행해야 한다.^{568, 569} 영양동맥을 초선택(super selection)하여 화학색전술을 시행하면 종양괴사율 및 국소치료 효과가 의미 있게 향상된다.⁵⁷⁰⁻⁵⁷² 또한, cone-beam CT 기술을 활용하면 시술 중 종양과 종양의 영양동맥, 종양 내 리피오돌의 침착 여부를 보다 정확하게 확인할 수 있고 잠재 병변(occult lesion)도 추가로 발견할 수 있어, cTACE의 치료효과 증대를 기대할 수 있다.⁵⁷³⁻⁵⁷⁶ 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 대응형(on-demand) 치료방법이 바람직하다. cTACE는 오랫동안 임상에서

TACE
TARE

사용되어 왔음에도 구체적인 시술 방법은 표준화되어 있지 않고 사용하는 항암제와 색전물질의 종류에 따른 차이도 충분히 알려져 있지 않다.⁵⁷⁷ 최근 일본에서 시행한 다기관 무작위 대조 연구에 따르면 cTACE에서 미리플라틴(miriplatin)과 에피루비신(epirubicin) 두 약제 간에 종양반응률과 생존율의 유의한 차이가 없었다.⁵⁷⁸

절제 불가능 간세포암종 환자에서 cTACE의 종양반응, 종양진행까지의 시간 및 종양 전체 생존 연장 효과는 대규모 코호트연구, 무작위 대조연구 및 이들의 메타분석을 통하여 확인되었다.⁵⁷⁹⁻⁵⁸³ 일본간암연구회의 전향적 코호트연구 결과 보고에 따르면 cTACE를 시행한 환자 8,510명의 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.⁵⁸¹ 일본과 한국의 27개 기관이 참여한 전향적 다기관 등록연구 결과에서는 mRECIST 방법으로 종양반응을 평가하였을 때 객관적 종양반응률이 73%이었고 2년 생존율이 75%로 기존의 연구보다 높은 경향을 보였다.⁵⁸⁴ 이러한 결과들은 지난 30여 년간 발표된 cTACE 연구 결과를 계통적으로 고찰한 연구에 의해 다시 한 번 뒷받침되고 있는데, 이에 의하면 cTACE 시행 환자의 1, 2, 3, 5년 생존율은 각각 70.3%, 51.8%, 40.4%, 32.4%로 기존 무작위 대조연구 결과와 유사하였다.⁵⁸³

cTACE의 종양반응은 간세포암종의 크기, 수, 그리고 피막형성이나 혈관침범을 비롯한 종양 양상에 크게 좌우된다.^{581, 582} 종양이 크고 다발성인 경우에는 반복적 치료에도 불구하고 암이 완전히 소실되는 빈도가 낮지만, 종양이 작은 경우에는 미세도관으로 영양혈관을 초선택하여 cTACE를 시행함으로써 50% 이상에서 종양 완전괴사를 유도할 수 있다.⁵⁶⁹ 절제 가능한 환자에서 1차 cTACE 시행 후 절제술과 cTACE를 비교한 국내의 전향적 코호트연구 결과에 따르면 UICC T3 병기에서는 두 군 간에 비슷한 생존율을 보였고, T1 및 T2 병기에서는 cTACE가 성공적으로 시행되어 리피도돌이 종양에 잘 침착되었을 때 수술군과 비슷한 생존율을 보였다.⁵⁸⁵ 근치적 치료를 적용할 수 없었던 초기 BCLC 병기의 간세포암종 환자에서 cTACE를 시행한 전향적 코호트연구에서 mRECIST로 평가한 1개월 종양 완전반응률이 67%, 3년 생존율이 80%에 달하였다는 보고도 있다.⁵⁸⁶ 밀란척도 이내 또는 작은 간세포암종 환자에서 시행한 국내 단일 기관 후향적 연구들에서 cTACE는 간절제, 고주파치료술과 비교했을 때 종양진행까지의 시간(time to progression, TTP)은 짧지만 5년 이상 장기 생존율은 큰 차이가 없었다.^{517, 587, 588}

그러므로 앞 연구들의 선택 오류를 감안하더라도 환자가 수술을 거부하거나 수술 위험

성이 높은 경우, 또는 다른 국소치료를 적용하기 어려운 경우에 cTACE를 근치적 목적의 대체 치료로 고려할 수 있다.

간세포암종의 간문맥침범은 우리나라 초진 환자의 약 30%를 차지할 정도로 흔하다.⁵⁶⁶ 간문맥침범을 수반한 간세포암종에 대한 1차 치료법으로 전신치료가 권장되나 그 효과가 충분하지 않으며 TACE 등과 같은 다른 국소적 치료법들과 대조군 연구가 없었기에 실제 임상에서는 다양한 병합요법이 시도되고 있다.^{567, 589} 간문맥침범을 동반한 간세포암종 환자에서 간기능이 좋은 경우 cTACE는 비교적 안전하게 시행할 수 있고,⁵⁹⁰⁻⁵⁹⁴ cTACE 치료군은 보존적 치료 대조군에 비해 더 높은 생존율을 보였다.⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁷ 특히, 종양범위가 국한되어 있거나 종양형태가 결절성인 경우,^{590, 591} 혹은 간문맥침범이 문맥분지에 국한된 경우에^{581, 594} 더 좋은 예후를 보였다. 국내 단일 기관에서 분절 간문맥을 침범한 간세포암종 환자들의 cTACE 효과를 후향적으로 분석한 결과, 간외전이가 없고 Child-Pugh class A 간기능을 갖고 있으며 ECOG 0 수행 상태를 보이는 경우, 중앙 전체생존이 26.9개월로 보고되었다.⁵⁹⁸ 특히, 간문맥침범을 동반한 간세포암종에서 cTACE와 체외 방사선치료를 병합하여 치료효과를 높힐 수 있다.^{599, 600} 국내 단일 기관에서 간문맥침범이 있으나 간내 국한된 간세포암종 환자를 대상으로 무작위 대조군 연구를 수행하여 소라페닙 단독치료보다 cTACE와 체외 방사선치료의 병행치료가 전체생존율을 의미있게 증가시켰으며, 객관적 종양반응률이 더 높았으며, 중앙 종양진행까지의 시간을 의미있게 증가시킴을 보고하였다.⁶⁰¹ 또한 간외전이가 있는 진행성 간세포암종에서 cTACE에 의한 간내종양 치료가 환자의 생존율 향상에 도움이 된다는 후향적 연구 결과들이 있다.⁶⁰²⁻⁶⁰⁴

TACE
TARE

cTACE와 전신치료를 병합하여 cTACE의 단독 시행보다 치료 효과를 높이려는 연구들도 보고되고 있다.⁶⁰⁵ 최근 일본의 다기관에서 문맥침범이 없고 간외전이가 없는 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조군 2상 연구에서 cTACE와 소라페닙의 병합치료는 cTACE 단독 시행보다 무진행생존(progression-free survival, PFS)이 우수한 것으로 보고되었다.⁶⁰⁶ 소라페닙 이후 임상에 도입된 표적치료제인 렌바티닙과의 병합치료도 시도되고 있으나,⁶⁰⁷ cTACE 치료를 우선적으로 적용하는 문맥침범이나 전이가 없는 다발성 간세포암종 환자들에서 아직 cTACE와 전신치료의 병합요법은 cTACE 단독과 비교하여 더 우수한 치료효과가 충분히 입증되지 못하였다. 최근 이러한 환자들을 대상으로 새로운 면역치료제들과 cTACE의 병합요법 3상 무작위 대조군 연구들이 진행되고 있어 귀추가 주목된다.

cTACE의 가장 흔한 합병증은 발열, 통증 및 오심·구토의 복합적 증세인 색전후증후군(post-embolization syndrome, PES)이며, 비가역적 간부전, 간경색, 간농양, 담도 손상 등의 심각한 간 관련 합병증들이 발생할 수 있고, 패혈증, 폐지방색전, 담낭염, 담낭경색, 위장관 합병증 등도 발생할 수 있다.⁶⁰⁸ 합병증의 빈도와 중증도는 종양 크기, 간기능, 문맥침범 여부 및 치료범위와 화학색전물질의 용량 등에 좌우된다. 대규모 계통적 고찰연구에 의하면 가장 흔한 부작용은 발열(57.8%)이었으며, 다음으로는 혈청간효소 상승(52.0%), 색전후증후군(47.7%), 복통(42.5%), 피로감(39.9%), 식욕부진(38%), 구토(34.2%), 오심(32.4%), 혈액학적/골수독성(28.6%) 등의 순이었고, 간부전은 1.0%의 환자에서만 발생하였다.⁵⁸³ 최근 시술 후 dexamethasone 혹은 parecoxib와 같은 항염증성 약물을 투여하면 색전후증후군을 유의하게 줄일 수 있다는 무작위 대조연구들이 발표되어⁶⁰⁹⁻⁶¹¹ 임상적용을 고려할 수 있으나 기저 바이러스간염이나 당뇨병 악화 등의 부작용이 우려되기에 주의가 필요하다.

결론적으로 cTACE는 간기능과 수행능력이 유지되어 있고, 종양이 결절성이거나 범위가 국한되어 있는 간세포암종에서 종양의 영양동맥에 선택적으로 시행될 때 최상의 효과와 안전성을 기대할 수 있다.

■ 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술

종양혈관의 색전을 유발하고 고용량 항암제(doxorubicin)를 안정적으로 담을 수 있는 미세구(microsphere)를 약물방출미세구(drug eluting bead)라고 한다. 항암제를 담은 약물방출 미세구로 종양의 영양동맥을 색전하면 종양 허혈이 유발되고, 종양혈관에 걸린 미세구에서 고농도의 항암제가 서서히 방출되어 종양 내 항암제 농도는 높아지며 전신 혈장의 항암제 농도는 오르지 않는 장점이 있다.⁶¹²

약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술(DEB-TACE)과 cTACE를 비교한 전향적 무작위 대조연구들에서는 종양반응, 재발기간, 및 전체생존 등에 있어서 의미 있는 차이를 보이지 않았다.⁶¹³⁻⁶¹⁵ 유럽에서 173명의 간세포암종 환자 대상으로 시행한 전향적 다기관 등록 연구에서 DEB-TACE의 5년 생존율은 22.5%로 보고되었다.⁶¹⁶

국내 환자 152명을 대상으로 한 전향적 다기관 등록 연구에서는 1개월 추적검사에서 완전 관해 및 객관적 반응률이 40.1% 및 91.4%, 6개월 추적검사에서는 43.0% 및 55.4%,⁶¹⁷ 중앙 무진행생존은 9.3개월, 2년 생존율은 79.7%로 보고되었다.⁶¹⁸ 간농양과 합병증에 의한 사망 증례는 없었다. 종양 크기에 따른 분석에서는 2-5 cm 종양에서 최상의 종양반응률을 보였고, 2 cm 이하의 종양에서 오히려 종양반응률이 더 낮았다.⁶¹⁸ 국내 단일 기관에서 시행한 후향적 연구에서도 같은 경향을 보였으며, 특히 3 cm 이하의 종양에서는 cTACE와 비교해서 DEB-TACE의 객관적 종양반응이 현저히 낮았다.⁶¹⁹ 이는 크기가 작은 종양은 영양동맥이 가늘어 종양으로 충분히 도달되지 않기 때문으로 추정된다. 최근 기존의 입자보다 크기가 작은 100 μ m 내외의 약물방출미세구가 임상에 도입되어 사용되고 있고 소규모 연구 결과들이 보고되고 있는데 안전성과 치료효과에 대한 추가 연구가 필요하다.^{620, 621}

DEB-TACE의 임상 도입 초기에는 cTACE보다 약동학적으로 우수하므로 간이나 전신 독성이 덜하여 간기능이 저하되어 있거나 전신수행능이 좋지 않은 경우 좀 더 유용할 것으로 생각했다.⁶²² 그러나 이후의 전향적 연구들에서 DEB-TACE는 cTACE와 비교했을 때 간독성이나 시술 후 간기능 저하의 위험은 큰 차이 없었다.^{614, 615} 다만, DEB-TACE가 시술 후 통증이 덜하고 색전후증후군의 빈도가 적었으며 입원 기간도 1일 정도 짧았다.^{615, 619} DEB-TACE는 작은 입자로 된 영구 색전물질을 사용하므로 비선택적으로 사용할 경우 간실질이나 담도에 광범위한 손상이 발생할 가능성이 cTACE보다 두 배 이상 높다는 보고가 있었다.⁶²³ 그러나 종양의 영양 동맥을 통한 선택적인 화학색전술을 시행할 경우에는 임상적으로 의미 있는 손상 빈도는 cTACE와 큰 차이가 없었다.⁶¹⁹

TACE
TARE

결론적으로 DEB-TACE는 cTACE와 비교하여 장기 생존율은 동등하며, 색전후증후군이 적고 입원 기간이 단축되는 장점이 있으나, 작은 크기의 간세포암종에서 종양반응이 떨어진다는 점을 고려하여 적절한 적응증을 찾는 노력이 요구된다.

■ Yttrium-90 (⁹⁰Y) 미세구를 이용한 경동맥방사선색전술

경동맥방사선색전술(transarterial radioembolization; TARE)에 사용되는 방사성동위원소로는 Yttrium-90 (⁹⁰Y)가 가장 흔히 사용되는데, ⁹⁰Y는 순수한 고에너지의 베타선(b-ray)을 방출하고 반감기는 2.67일이며 투과력은 평균 2.5 mm(최대 11 mm)이다. ⁹⁰Y를 운반하는

미세구는 직경 20-60 μm 정도 크기의 레진 또는 유리 미세구를 사용한다. 주입된 미세구는 동맥의 색전효과는 최소화하면서 과혈관성 간세포암종에 높은 농도로 분포되어 방사선 조사에 의한 종양 치료효과를 나타낸다. 치료 부위와 투여할 방사선량을 결정하고, 간 이외의 다른 장기로의 유출 위험과 정도를 측정하기 위해 Tc-99m MAA를 이용한 사전 핵의학 영상검사가 필요하다. 특히 간-폐 단락(hepatopulmonary shunt)에 의한 폐선량이 중요하며, 폐선량 허용치를 초과할 경우 방사선폐렴의 발생 가능성이 높아진다.⁶²⁴ 최근 ^{90}Y TARE를 시행한 448명의 밀란척도 이내의 간세포암종 환자를 후향적으로 분석한 연구에 따르면, 밀란척도 이내에서는 종양부담(tumor burden)이 높지 않아 필요한 방사선량이 많지 않고 경경정맥간내문맥정맥 단락술(TIPS)이 시행된 경우를 제외하면 간-폐 단락률도 높지 않으므로, 이 환자들에서는 폐스캔을 생략할 수 있다고 보고하였다.⁶²⁵

2010년에서 2013년 사이에 미국과 유럽에서 시행된 ^{90}Y TARE의 2상 연구 결과에 따르면, BCLC 병기 A에서 24.4-26.9개월, BCLC 병기 B에서 16.4-18개월, BCLC 병기 C에서 7.3-13개월의 중앙 전체생존을 보였다.⁶²⁶⁻⁶²⁹ TACE와 ^{90}Y TARE를 비교한 대규모 전향적 무작위 대조연구는 아직 없으며, 3개의 소규모 대조연구 및 메타분석 결과에 따르면 대체로 생존율과 안전성은 두 치료간에 큰 차이가 없었다.⁶³⁰⁻⁶³³ 간문맥침범을 동반한 간세포암종을 대상으로 시행한 2개의 3상 무작위 대조연구에서 ^{90}Y TARE는 소라페닙과 비교하여 종양반응률이 높고 부작용은 적었으나 1차 목표인 전체생존의 연장은 보여주지 못했다.^{634, 635} 또한, ^{90}Y TARE와 소라페닙과의 병합요법과 소라페닙 단독치료를 비교한 다기관 전향적 무작위 대조연구에서도 두 치료 간의 유의한 생존을 차이는 없었다.⁶³⁶

최근 기존의 standard dosimetry(흡수선량: 100-150 Gy)에 따른 방사선량보다 훨씬 높은 방사선량을 사용한 ^{90}Y TARE에서 이전보다 임상적 결과가 개선된다고 보고되었다.⁶³⁷ 8 cm 이하 단일 종괴를 대상으로 높은 방사선량(흡수선량 중앙값: 410 Gy)을 이용한 ^{90}Y TARE의 다기관 후향적 연구에서 종양 완전반응률 84%, 3년 생존율 86.6%로 보고되었다.⁶³⁸ 프랑스에서 7 cm 이상의 종괴를 포함한 BCLC 병기 B와 C 간세포암종 환자를 대상으로 시행한 다기관 전향적 무작위 대조연구에서 방사선이 조사되는 영역의 흡수선량이 120 ± 20 Gy가 되도록 dosimetry를 적용한 그룹은 10.7개월의 중앙 전체생존을 보인 반면, 종양의 흡수선량이 205 Gy 이상 투여되는 dosimetry를 적용한 그룹은 26.6개월의 중앙 생존기간을 보였다.⁶³⁹

국내 단일 기관에서 5 cm 이상의 결절성 간세포암종에 150 Gy 이상 투여하는 ^{90}Y TARE는 80%에서 완전반응을 보였다.⁶⁴⁰

5 cm 이상 단일 종괴 간세포암종 환자를 대상으로 국내 2개 기관에서 시행한 후향적 코호트 연구에 따르면, ^{90}Y TARE는 수술과 비교하여 비슷한 OS 및 PFS를 보이면서 부작용은 적고 안전성은 우수하였다.⁶⁴¹ 따라서 TARE도 TACE와 마찬가지로 종양의 영양동맥을 선택하여 종양이 완전괴사되기에 충분한 방사선량을 투여할 때 간손상을 최소화하고 종양치료 효과를 극대화할 수 있다. 이에 적합한 환자군의 선택과 다른 치료법과의 비교를 위한 추가 연구가 필요하다.

^{90}Y TARE 후 가장 흔한 부작용은 일시적 피로감이며, cTACE와 비교할 때 색전후증후군이 적고 치료 후 삶의 질이 높으므로 종양 크기가 크거나 고령의 환자에서도 TARE는 비교적 안전하게 시행할 수 있다.^{642, 643} 그러나 ^{90}Y TARE 시행 4-8주 후 간기능 악화로 황달이나 복수를 동반하는 방사선색전술 유발 간질환(radioembolization-induced liver disease, REILD)이 발생할 수 있는데 간이 작거나(<1.5 L) 간경변증 등으로 잔존 간기능이 작은 경우, 2개월 이내에 전신치료를 받은 경우, 간의 양쪽엽에 광범위한 TARE가 시행된 경우에 REILD 발생 위험도가 높다.⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶ 특히, TARE 시행 6개월 이후 뒤늦게 간기능 저하가 발생하여 REILD로 인지하지 못하는 경우가 있으며, 종양이 간 전체의 50% 이상 차지하거나 간경변증을 일으킬 수 있는 동반질환이 있는 경우 좀 더 흔히 발생한다고 보고되었다.⁶⁴⁷ 그러므로 ^{90}Y TARE는 종양이 간내 국소적으로 위치하거나 시술 후 잔존간기능이 충분할 것으로 예상되는 경우 시행해야 한다. 간 이외의 장기로 주입되었을 때 방사성 폐렴이나 위장관 궤양 등 기존의 cTACE보다 심한 합병증이 발생할 수 있으므로 이에 대한 각별한 주의와 경험이 필요하다.

결론적으로 ^{90}Y TARE는 현재까지의 무작위 대조연구에서 소라페닙이나 cTACE와 같은 표준 치료에 비해 전체생존 연장효과를 보여주지 못하였으나, 최근 이전보다 높은 방사선량을 종양에 투여한 경우 개선된 종양반응을 보여주고 있고 cTACE에 비해 색전후증후군이 적어 단일 종괴를 포함한 적절한 환자군에서 cTACE를 선별적으로 대체할 수 있을 것이다.

TACE
TARE

권고사항

1. 간절제, 간이식, 국소치료를 적용하기 어려운 간세포암종 환자들 중 전신수행상태가 양호하고 영상학적 혈관침범이나 간외전이가 없을 때 통상적 경동맥화학색전술(cTACE)이 추천된다 (A1).
2. cTACE는 항암효과를 극대화하고 간손상을 최소화하기 위해 가능한 한 선택적으로 종양의 영양동맥에 시행되어야 한다 (B1).
3. 간문맥침범이 있는 간세포암종 환자들 중 간기능이 좋고 종양이 간내 국소적인 경우 cTACE 단독(B2) 또는 cTACE와 체외 방사선치료의 병행치료(B1)를 시행할 수 있다.
4. cTACE의 대상 환자들 중에서 종양의 크기가 3 cm 이상인 경우 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술(DEB-TACE)은 cTACE와 유사한 임상결과를 보여 cTACE의 대체 치료로 시행할 수도 있다 (A2).
5. 경동맥방사선색전술(TARE)은 cTACE에 비해 색전후증후군이 적고 치료 후 삶의 질이 높으므로 시술 후 잔존 간기능이 충분할 것으로 예상되는 경우 cTACE의 대체 치료로 시행할 수도 있다 (B2).

■ 간세포암종의 경동맥화학색전술 불응성

통상적 TACE (cTACE)는 절제 불가능한 간세포암종에서 생존율 향상이 입증되어,^{205, 580} BCLC 중간 병기 또는 간절제, 간이식, 및 다른 국소치료를 적용하기 어려우면서 수행상태가 양호하고 주혈관침범이나 간외전이가 없는 간세포암종 치료로 권고되고 있다.⁶⁴⁸ cTACE는 고식적(palliative) 치료의 특성이 강하여 대부분 반복치료가 필요하나,⁶⁴⁹ 반복에도 불구하고 질병 진행이 흔하여 cTACE 불응성(refractoriness) 또는 실패(failure)의 개념이 등장하였다.^{580, 650} 일반적으로 cTACE 불응성은 종양 특성상 cTACE 치료반응이 낮은 경우이고 cTACE 실패는 기술적 문제 또는 잘못된 적응증을 지칭한다.^{651, 652}

전신치료제는 일반적으로 혈관침범이나 간외전이가 동반된 진행성 간세포암종에서 고려된다. 그런데 최근 전신치료제의 비약적인 발전이 있었고, cTACE에 불량한 예후가 예측되는 경우에는 조기에 전신치료제로 전환하거나 처음부터 cTACE 대신 전신치료제로 치료하는 것을 고려해

볼 수 있다. 이를 위해 cTACE 불응성을 정의하는 것이 중요해졌고, 근래에 TACE 불응성을 정의하기 위한 몇 가지의 연구가 보고되었다. 국내 단일 기관 연구에서는 반복적인 cTACE 중 병기 진행(stage progression)을 cTACE 불응성의 대리지표(surrogate endpoint)로 설정하고 첫 cTACE 후 6개월 동안 도합 3회의 cTACE가 필요하였거나 질병 진행이 발생한 경우 무병기 진행 생존이 불량해짐을 보여 이를 cTACE 불응성에 대한 예측인자로 제시하였다.⁶⁵³ 이는 cTACE 시작 후 6개월 이내에 불응성을 판단하여 신속한 치료 변경을 가능하게 하나, cTACE 후 간기능의 변화가 고려되지 않았고, 널리 검증되지 않은 등의 한계가 있다.

오스트리아에서 제안된 ART (Assessment for Retreatment with TACE) score는 cTACE 후 AST (aspartate aminotransferase) 상승, Child-Pugh 점수의 상승, 영상의학적 종양 반응의 부재 등을 조합한 점수 체계로, score가 2.5 이상인 경우 불량한 생존율과 두 번째 cTACE 이후 심각한 부작용을 보일 수 있으므로 sorafenib 등으로의 조기 전환을 권고하였다.⁶⁵⁴ 프랑스에서는 첫 cTACE 전 AFP, BCLC 병기, cTACE 후 Child-Pugh 점수 변화, 영상의학적 치료반응(response) 등을 조합한 ABCR 점수체계를 개발하여 ART score보다 예후예측능이 우월함을 보고하였고, ABCR ≥ 4 인 경우는 추가적인 cTACE를 지양할 것을 권고하였다.⁶⁵⁵

한편 또 다른 국내의 다기관 연구에서 혈청 종양표지자인 AFP와 PIVKA-II의 조합으로 이뤄지는 MoRAL score ($=11\sqrt{\text{PIVKA-II}} + 2\sqrt{\text{AFP}}$)의 변화를 이용해 TACE 불응성을 판별할 수 있다고 보고되었다. 1회의 cTACE 후 MoRAL score가 5% 이상 증가하는 중간병기 간세포암종이 MoRAL 증가하지 않는 경우에 비해 중앙 전체생존이 유의하게 짧았다(18.8개월 vs. 37.8개월, HR 2.18, 95% CI 1.37–34.6, $P=0.001$). 특히 cTACE 전 MoRAL score가 89.5 이상으로 높은 환자들 중, 첫번째 cTACE 후 MoRAL score가 증가하는 경우 중앙 전체생존이 10개월 미만으로 확인되어 중간병기 간세포암종이지만 매우 예후가 불량한 군으로 정의할 수 있었다.⁶⁵⁶ 그 외에도 종양의 크기, 개수, AFP 농도, Child-Pugh 점수, 첫 번째 TACE 후 영상학적 반응을 활용한 SNACOR score, ALBI 점수, BCLC 병기, 첫 번째 TACE 후 영상학적 반응, AFP, 성별 등을 활용한 ABRAS score 등이 국내에서 TACE 후 불량한 예후를 예측할 수 있는 지표들로 제시되었다.^{657, 658}

2012년 유럽 가이드라인은 최소 2회의 cTACE에 무반응이면 ‘treatment stage migration’라 하여 sorafenib으로의 변경을 권고하였고,¹¹⁴ 2014년 대한간암학회 진료 가이드라인에서는

반복적인 TACE 후 병기의 상향이동을 TACE 실패로 간주하여 sorafenib을 권고하였다.¹¹⁶ 2014년 일본 간학회에서는 TACE 후 1-3개월째 반응평가에서 i) 50% 이상의 병변에서 불충분한 치료반응이 2회 이상, ii) 직전 TACE 시행 전에 비해 종양 개수의 증가가 2회 이상, iii) 새로운 혈관침범 또는 간외전이, iv) 종양표지자의 지속적 증가 등을 TACE 실패로 정의하였다.⁶⁵⁹ 2018년 대한간암학회 진료 가이드라인에서는 절제 불가능한 간세포암종에서 6개월 이내 2회 이상의 대응형(on-demand) 통상적 TACE를 시행하였으나 객관적 치료반응(완전반응 또는 부분반응)의 부재, 새로운 혈관침범, 또는 간외전이 중 하나 이상이 발생한 경우는 TACE 불응성으로 판단하고 치료방법의 변경을 고려할 것을 권고하였다.⁶⁶⁰

TACE 불응성은 전 세계적으로 정의가 여전히 확립되어 있지 않으므로 이에 대한 치료전략 수립의 근거가 될 연구가 아직 부족하다. 진행성 간세포암종에서 치료 효과가 입증된 소라페닙, 렌바티닙, 아테졸리주맵과 베바시주맵, 더발루맵과 트레멜리루맵 등의 전신치료제가 TACE 불응성을 극복하기 위한 대안으로 제시되어 왔는데, 소라페닙 등 전신치료제는 TACE 불응성이 간외전이 등 진행성 병기로 병기진행을 한 경우는 우선 고려해야 하겠으나 간내 재발을 포함한 전반적인 TACE 불응성에서의 효과근거는 부족하다. 간접적인 근거로 소라페닙 3상 임상시험의 사후분석에서 과거 TACE 후 진행한 환자군에서 소라페닙 치료군이 대조군에 비해 예후의 향상이 보고되었다.⁶⁶¹ 그러나 다른 국소치료법들과의 비교가 없어 소라페닙이 최선의 치료라고 하기 어렵다. 일본의 두 개의 후향적 연구에서 상기 TACE 불응성 진단기준에 부합하는 환자들을 대상으로 소라페닙으로 변경한 군과 TACE를 지속한 군을 비교하여 소라페닙군이 전체생존이 길고 간기능의 악화가 느리다는 결과를 보고하였다.^{662, 663} 또한 TACE 불응성으로 판정된 환자들을 포함한 일본의 소규모 후향적 연구에서 간동맥주입화학요법(HAIC)이 종양 반응 및 생존율에서 비교적 양호한 결과를 보고하였다.⁶⁶⁴ 앞으로 최근 개발된 여러 전신치료제들의 TACE 불응성에 대한 치료적 역할이 규명되어야 할 것이다.

한편, cTACE가 조직 저산소증에 따른 허혈성 손상을 유발할 수 있어 항혈관생성물질로서의 역할을 갖는 소라페닙 등의 약제를 병용하여 치료 결과의 향상을 도모하기 위한 다수의 임상시험이 진행 중이다.⁶⁶⁵ 이들 연구의 상당수는 다양한 병기의 환자군을 포함하는데,⁶⁶⁶ TACE 불응성만을 대상으로 디자인된 연구는 없는 실정이다. 현재까지 보고된 병행치료 연구들 중, 한 메타분석에서는 병행치료가 종양진행까지의 시간은 연장시켰으나 전체생존율의 향상은 분명하지

않았고,⁶⁶⁷ 약물방출미세구를 이용한 TACE (DEB-TACE)와 소라페닙 병행치료(SPACE 연구)는 종양진행까지 시간 연장 효과를 입증하지 못하였다.⁶⁶⁸ 최근 유럽에서 절제 불가능한 간내 국한된 간세포암종에서 DEB-TACE와 소라페닙의 병행치료에 관한 다기관 3상 연구(TACE 2)가 보고되었는데 양 군 간 무진행생존은 유의한 차이가 없었다.⁶⁶⁹ 아시아에서 수행된 절제 불가능한 간내 국한된 간세포암종에서 cTACE와 orantinib (TSU-68)의 병행치료에 관한 다기관 3상 연구(ORIENTAL 연구) 역시 일차 목표인 전체생존 향상을 입증하지 못하였다.⁶⁷⁰ 따라서 현시점에서 TACE 불응성에 대한 대안으로 TACE와 표적치료제의 병행치료를 권고하기에는 아직 근거가 부족하다.

권고사항

1. 절제 불가능한 간세포암종에서 6개월 이내 2회 이상의 대응형(on-demand) 통상적 TACE를 시행하였으나 객관적 치료반응(완전반응 또는 부분반응)의 부재, 새로운 혈관 침범, 또는 간외전이 중 하나 이상이 발생한 경우는 TACE 불응성으로 판단하고 치료방법의 변경을 고려해야 한다 (C1).

TACE
TARE

체외 방사선치료

간세포암종에 대한 체외 방사선치료의 역할은 점차 확대되고 있다. 주로 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 B7인 경우 시행하고 있으며 40-90%의 종양반응률과 10-25개월의 중앙 전체생존을 보고하고 있다.⁶⁷¹⁻⁶⁷⁴ 체외 방사선치료는 전산화단층촬영(computed tomography)을 이용한 전산화 방사선치료계획이 필요하며 3차원 치료계획을 기본으로 한 선량-체적 분석에서 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 B7인 경우에는 30 Gy 이하가 조사되는 체적이 전체 간 부피의 40% 이상이 되도록 하여야 한다.⁶⁷⁵ 또한 분할조사(fractionated irradiation) 횟수가 10회 이하의 저분할 체외 방사선치료에서는 15 Gy 미만을 조사받는 정상 간 부피가 최소 700 mL 이상으로 하여야 하고,⁶⁷⁶ 종양을 제외한 정상 간에 조사되는 평균 선량을 28 Gy(1회당 2 Gy 조사한 것으로 환산한 생물학적 동등 선량) 이하로 제한하여야 한다.⁶⁷⁷ 간내 재발 종양에 대한 방사선 재치료(re-irradiation)는 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 B7인 경우 초치료와 동일한 선량체적기준으로 시행할 수 있다.⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁰ 간기능이 Child-Pugh 등급 B7보다 나쁜 경우에는 전산화 방사선치료계획 시행시에 더 엄격한 선량체적기준을 적용해야 할 필요가 있다.⁶⁸¹

간절제, 간이식, 국소치료가 어려운 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행할 수 있다. 저분할방사선치료, 정위방사선치료, 입자방사선치료를 포함한 방사선치료의 3년 국소제어율(local control rate) 및 생존율은 81-100%와 60-87%, 5년 국소제어율 및 생존율은 69-97%와 43-78%로 보고되었다.⁶⁸¹⁻⁷¹¹ 메타분석에서 경동맥화학색전술(TACE)과 체외 방사선치료의 병행치료가 TACE 단독군에 비해 종양반응률이 통계적으로 유의하게 좋았고, 1년 및 3년 생존율도 유의하게 향상되었다.⁷¹² 종양으로 인한 동정맥단락이 심하여 TACE가 어려웠던 경우에서 방사선치료를 시행하여 약 20% 환자에서 혈관폐색이 유도되어 TACE가 가능하였다.⁷¹³ TACE 후 불완전한 치료반응을 보인 간세포암종에 체외 방사선치료를 추가하여 약 63-88%의 반응을 보고하기도 하였다.⁷¹⁴⁻⁷¹⁶ TACE 2주 정도 경과 후 체외 방사선치료를 시작하는 순차적 병용은 간기능 저하를 일으킬 수 있으나 Common Terminology Criteria of Adverse Event (CTCAE) 3등급 이상의 간기능 저하는 2.5%로 적었다.⁷¹⁷

체외 방사선치료는 주요혈관 중앙침범을 동반한 진행성 간세포암종에서 안전하게 시행할 수 있다. 체외 방사선치료 후 주요혈관 중앙침범의 전체 중앙반응률은 30-96%, 중앙 전체생존은 7-34.4개월로 보고되었다.^{681, 686, 692, 718-737} 중앙침범의 위치에 따라 간문맥침범은 30-83%, 하대정맥과 우심방침범은 43-96%의 반응률을 보였다. 하대정맥 중앙침범 혹은 우심방 중앙침범을 동반한 간세포암종에서 체외 방사선치료 후 중앙 전체생존은 12.1개월과 9.3개월로 과거의 코호트 결과에 비해 유의하게 향상되었다.⁷³⁵ 우리나라 다기관 후향적 코호트 분석에서 간문맥 중앙침범을 동반한 간세포암종에 대해서 체외 방사선치료를 받은 환자의 67%가 TACE 혹은 간동맥주입화학요법과의 병행치료를 시행받았다.⁷³⁸ 메타분석에서 TACE 혹은 간동맥주입화학요법과 체외 방사선치료의 병행치료군이 TACE 혹은 간동맥주입화학요법 단독군⁷³⁹이나 소라페닙 단독군⁷⁴⁰에 비해 간문맥침범에 대한 전체 중앙반응률이 통계적으로 유의하게 높았고, 전체생존율도 유의하게 향상되었다. 간문맥 중앙침범 간세포암종 환자에서 소라페닙 단독군과 TACE와 체외 방사선치료의 병행치료군을 비교한 후향적 분석 연구^{599, 600, 741} 및 전향적 무작위 대조연구에서 병행치료군이 통계적으로 유의한 생존율 향상을 보였다.⁶⁰¹

우리나라 다기관 코호트연구에서 간세포암종에 대해 소라페닙과 체외 방사선치료를 병행치료 하였을 때, 생존기간이 향상됨을 보고하였다.⁷⁴² 다만 국가암등록 코호트연구와 국내 후향적 분석연구에 의하면, 소라페닙 중단 혹은 실패 후에도 체외 방사선치료 추가로 생존율이 통계적으로 유의하게 향상되었다.^{743, 744} 현재 체외 방사선치료와 소라페닙의 병행치료와 소라페닙 단독치료를 비교하는 3상 다기관 무작위 대조연구(ClinicalTrials.gov NCT 01730937)가 미국에서 진행 중이며 그 결과가 주목된다. 체외 방사선치료가 중앙면역반응을 유도하여 면역치료제와 병행치료 시 치료결과를 향상시킨다는 소규모 연구들이 있지만 아직 근거가 부족하다.^{745, 746} 현재 병행치료의 효과를 규명하기 위한 다수의 전향적 임상연구들이 진행 중이다.

간내 국소 진행된 간세포암종에서 TACE 혹은 간동맥주입화학요법과 체외 방사선치료의 병행치료는 13-25개월의 중앙 전체생존을 보고하였다.^{720, 737, 747} 국소 진행된 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행하여 병기하강(downstaging)이 이루어진 경우에 간이식 및 간절제를 고려할 수 있고, 체외 방사선치료 반응군에서 수술적 치료가 안전하고 효과적이었다고 보고되었다.⁷⁴⁸⁻⁷⁵² 간문맥침범이 동반된 간세포암종에서 수술 전 체외 방사선치료를 시행하여 전체 생존율이 유의하게 향상됨도 보고되었다.^{689, 753} 또한, 간이식 대기 중 환자의 가교 치료로서

체외 방사선치료를 고려할 수 있다.^{410, 754-756} 또한 체외 방사선치료는 간절제, 고주파열치료술, 에탄올주입술 또는 TACE 등 치료 후 재발한 간세포암종에 대하여 2차 치료로 시행될 수 있다.⁷⁵⁷⁻⁷⁶²

체외 방사선치료는 암성 통증 등 종양에 의한 증상 완화에도 효과적이다.^{763, 764} 간세포암종의 담도 폐색으로 인해 황달이 발생한 경우 체외 방사선치료는 종양을 감소시켜 폐색과 황달을 완화시키며 생존기간의 연장을 기대할 수 있었다.^{765, 766} 복부 림프절전이의 경우 체외 방사선 치료로 75-95%에서 종양반응률을 보였으며 생존기간의 연장도 보고되었다.⁷⁶⁷⁻⁷⁷³ 부신 전이에 대한 체외 방사선치료 치료 후 90% 이상에서 전이 병변이 조절되었다.⁷⁷⁴ 폐전이에 대한 체외 방사선치료로 65-75%에서 종양반응률을 보였으며, 증상이 있던 환자의 90%에서 증상의 호전을 보였다.^{771, 775} 통증이 동반된 뼈전이에 대한 체외 방사선치료로 75-99%의 환자에서 통증이 완화되었고, 선량을 증대시킬 경우 증상 완화 효과가 더 높았음을 보고하였다.⁷⁷⁶⁻⁷⁸⁰ 척수신경 압박을 동반한 척추 전이에 대한 체외 방사선치료로 63-83% 환자에서 신경 손상이 예방되었다.⁷⁸¹ 뇌전이의 증상 완화를 위해 체외 방사선치료를 시행할 수 있다.⁷⁸² 소수 전이(oligometastasis)에 대해 체외 방사선치료를 시행한 경우 병의 무진행기간 및 생존기간 연장을 기대할 수 있다.⁷⁸³

최근 3상 무작위 대조군 연구에서 3 cm 이하 재발 및 잔존 간세포암종에 대해 양성자치료는 고주파열치료술과 비교하여 국소제어율은 열등하지 않고 무진행 생존율, 전체생존율과 이상 반응률은 차이가 없었기에⁷⁸⁴ 양성자치료는 소간세포암종 재발을 근치시킬 방법으로 제시될 수 있다. 초치료로 양성자치료를 적용한 단일군 연구에서도 BCLC 병기 0/A기에서 5년 국소제어율, 전체생존율은 94%, 69%로 보고하였다.^{700, 711} 다른 후향적 연구들에서 재발한 3 cm 이하 간세포암종 치료로서 정위방사선치료는 고주파열치료술과 국소제어율이 유사하였고,^{689, 785-789} 3 cm 초과인 경우 정위방사선치료가 고주파열치료술보다 국소제어율이 우수한 것으로 보고되었다.^{453, 689, 785, 787}

권고사항

1. 간절제, 간이식, 국소치료 또는 경동맥화학색전술이 어려운 간세포암종에서 체외 방사선 치료를 시행할 수 있다 (C1).
2. 체외 방사선치료는 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 B7이고, 전산화 방사선치료계획 시 30 Gy 이하를 조사받는 체적이 전체 간부피의 40% 이상인 경우 시행한다 (B1).
3. 경동맥화학색전술에 불완전한 반응이 예상되는 간세포암종에서 체외 방사선치료의 병행을 시행할 수도 있다 (B2).
4. 간문맥침범을 동반하는 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행할 수도 있다 (B2).
5. 간세포암종 환자에서 체외 방사선치료와 전신치료는 병행하여 시행할 수도 있다 (C2).
6. 간세포암종의 증상 완화 목적으로 체외 방사선치료를 시행할 수 있다 (B1).
7. 3 cm 이하의 재발 및 잔존 간세포암종에 대한 고주파열치료술과 비교하여 양성자치료의 국소제어율은 열등하지 않고 생존율과 이상반응률은 차이가 없으며(A2), 정위방사선치료의 국소제어율은 열등하지 않다 (C2).

체외
방사선치료

전신치료

전신치료(systemic therapy)는 혈류를 통해 신체 전반과 목표 세포에 도달하는 물질을 사용하는 치료방법을 통칭하는 용어이다. 암종의 성장, 전이 등에 관여하는 세포 내 신호전달 체계를 표적으로하는 물질을 사용하는 방법을 분자표적치료(molecularly targeted therapy, MTT)라고 통칭하며, 암종과 싸우는 내재적 면역체계를 도와서 암 치료를 하는 방법을 항암 면역치료(immunotherapy)라고 통칭한다. 간세포암종의 전신치료 약물로는 과거부터 사용 되었던 세포독성화학요법제(cytotoxic chemotherapy), 최근에 개발된 분자표적치료제 및 면역치료제 중 하나인 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)가 있다. 전신치료제 3상 임상연구의 1차 목표는 대부분이 중앙 전체생존(median overall survival, mOS)의 증가이며 일부에서 무진행생존(progression-free survival, PFS)의 증가이다.

■ 1차 전신치료(Table 8)

(1) 소라페닙

소라페닙(sorafenib)은 vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2)와 platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), Raf-1, c-kit 등의 수용체를 표적으로 하는 경구용 multi-tyrosine kinase inhibitor로서 진행된 간세포암종 환자에서 가장 처음 2007년에 생존율 증가가 검증된 분자표적치료제(molecularly targeted agent, MTA)이다. 서양의 다국적 3상 무작위 대조군 연구(SHARP 연구)를 통해, 간문맥침범이 있거나 간외전이가 있는 진행성 간세포암종에서 소라페닙(하루 400 mg 두 차례 복용)으로 치료받은 환자들의 중앙 전체생존은 10.7개월로 보존적 치료만 받은 대조군 환자들의 7.9개월보다 유의하게 길었다(HR 0.69, 95% CI 0.55-0.87, $P=0.0006$).⁷⁹⁰ 소라페닙은 중앙진행까지의 시간(time-to-progression, TTP)도 연장시켜서 소라페닙과 대조군의 TTP는 각각 5.5개월과 2.8개월이었다.⁷⁹⁰ 우리나라를 포함한 아시아 태평양 지역의 진행성 간세포암종 환자들을 대상으로 한 3상 무작위 대조군 연구(Asia-Pacific 연구)에서도 소라페닙 치료를 받은 환자들의 중앙 전체생존은 6.5개월로 보존적 치료군의 4.2개월보다 유의하게 길었다(HR 0.68, 95% CI 0.50-0.93,

$P=0.01$).⁷⁹¹ 두 개의 3상 연구 모두 Child-Pugh 등급 A의 양호한 간기능과 ECOG 수행능력 2 이하의 양호한 전신상태를 가진 환자들을 대상으로 하였다. 그 이후 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 전 세계에서 시행된 다른 일곱 종류의 3상 무작위 대조군 연구에서는 대조군으로 투여한 소라페닙 치료군의 중앙 전체생존이 초기 3상 연구에 비하여 증가하여 대부분 10개월 이상(범위, 8.5–14.7개월)이 보고되었다.⁷⁹²⁻⁷⁹⁸

여러 임상시험에서 Child-Pugh 등급 A의 환자만을 대상으로 소라페닙을 투여하였지만, 다른 실제 임상기반 후향적 연구들에서는 Child-Pugh 등급 B의 간기능을 가진 환자들에서도 Child-Pugh 등급 A인 환자들과 유사한 중앙진행까지의 시간과 안전성이 보고되었다.⁷⁹⁹⁻⁸⁰⁶ 전체생존은 Child-Pugh 등급 B 환자에서 짧았으며, 같은 Child-Pugh 등급 B 환자라도 복수 유무에 따라 예후가 달랐다.⁸⁰⁷ Child-Pugh 등급 B 환자에서 Child-Pugh 등급 A인 환자들에 비하여 중앙진행까지의 시간은 유사하나 전체 생존기간이 짧은 것은 기저 간기능의 영향으로 추정된다. 39개국 3,371명의 소라페닙 투여자에 대한 대규모 전향적 관찰연구에 따르면, 전체 중대한 이상반응(serious adverse events, SAE)은 Child-Pugh A 등급(36%)에 비해 B 등급(60%)에서 더 많이 발생하였고, 동일한 Child-Pugh 등급 B에서도 점수가 7점(B7)인 경우(54%)에 비해 8점 또는 9점(B8-9)인 경우(69%, 67%) 더 많이 발생하였으나, 약물관련 중대한 이상반응의 발생은 Child-Pugh A 등급(9%)과 Child-Pugh B 등급(14%) 사이에 큰 차이를 보이지 않았다.⁸⁰⁸ 중앙 전체생존은 Child-Pugh 등급 A(13.6개월), B7(6.2개월), B8(4.8개월), B9(3.7개월) 순으로 차이를 보였다.⁸⁰⁸ 따라서 간기능이 저하된 Child-Pugh 등급 B의 경우에는, 소라페닙을 조심스럽게 고려할 수 있겠으나, 간경변증 관련 부작용의 빈도가 높은 것으로 보고되고 있어 추적관찰 시 고려해야 한다.^{801, 803} 특히, Child-Pugh 등급 B8/9에서는 아직 연구가 적은 편으로 환자 선정 및 추적관찰에 각별히 주의를 해야 하며, 향후 통제된 연구 결과가 더 필요하다.

소라페닙의 가장 흔한 부작용은 수족증후군(hand-foot skin reaction, HFSR)과 설사이며 이 밖에도 피로감, 피부 발진, 고혈압, 목소리 변성, 식욕감퇴, 체중 감소, 변비, 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.⁸⁰⁹ 수족증후군, 고혈압 등의 부작용이 오히려 소라페닙 효과를 예측할 수 있는 대리지표

가능성이 제시되어 부작용 관리가 더욱 중요하다.⁸¹⁰ 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.⁸⁰⁹ 공개 무작위 대조군 연구에서 urea가 함유된 크림 사용이 수족증후군의 발생을 유의하게 감소시킨다고 보고된 바 있으나,⁸¹¹ 무작위배정 위약 대조군 연구에서 통계적인 유의성을 보이지는 못하였다.⁸¹²

(2) 렌바티닙

렌바티닙(lenvatinib)은 VEGFR-1/2/3, fibroblast growth factor receptor (FGFR)-1/2/3/4, PDGFR α , RET, c-kit 등을 표적으로 하는 경구용 분자표적치료제이다. 다국적 비열 등성 3상 무작위 대조군 연구(REFLECT 연구)에서 Child-Pugh 등급 A의 양호한 간기능과 ECOG 수행능력 1 이하의 양호한 전신상태이면서 이전에 전신치료를 받은 경험이 없고, 종양이 전체 간의 50% 미만을 차지하고, 담도침범이 없으며, 주간문맥을 침범하지 않은 (Vp1-3) 진행성 간세포암종 환자에서 소라페닙에 열등하지 않은 생존기간을 보여(HR 0.92, 95% CI 0.79-1.06)⁷⁹⁶ 소라페닙 이후 10년 만에 간세포암종의 1차 전신치료제로 성공하였다. 종양 전체생존은 렌바티닙 치료(체중 ≥ 60 kg인 경우 하루 12 mg, 체중 < 60 kg인 경우 하루 8 mg 한 번 복용)를 받은 환자들은 13.6개월(95% CI 12.1-14.9), 소라페닙 치료를 받은 환자들은 12.3개월(95% CI 10.4-13.9)이었다. 한편, 2차 평가변수인 무진행생존은 렌바티닙군이 7.4개월로 소라페닙군의 3.7개월에 비해 유의하게 길었다(HR 0.66, 95% CI 0.57-0.77, $P < 0.00001$). 또 다른 2차 평가변수인 TTP도 렌바티닙군이 8.9개월로 소라페닙군의 3.7개월에 비해 유의하게 길었다(HR 0.63, 95% CI 0.53-0.73, $P < 0.0001$). 종양평가에서는 RECIST v1.1로 독립적으로 분석한 객관적 반응률(objective response rate, ORR)의 경우 렌바티닙군이 18.8%(완전반응 $< 1\%$, 부분반응 18%)로 소라페닙군의 6.5%(완전반응 $< 1\%$, 부분반응 6%)에 비해 유의하게 높았다(OR 3.34, 95% CI 2.17-5.14, $P < 0.0001$).

반면 중대한 이상반응(SAE)은 렌바티닙군이 43%로 소라페닙군의 30%에 비해 유의하게 많았다.⁷⁹⁶ 수족증후군은 렌바티닙군이 27%로 소라페닙군의 52%에 비해 적었으나, 고혈압은 렌바티닙군이 42%로 소라페닙군의 30%에 비해 많았다. 이외의 흔한 치료 관련 이상반응은

설사(39%), 식욕감소(34%), 체중감소(31%), 피로(30%), 단백뇨(25%), 갑상선기능저하(16%) 등이 있었다. 24시간 요단백이 2 g 이상인 경우 렌바티닙 잠시 중단을 권고하며, 단백뇨(spot urine)검사에서 2+ 이상을 보이면, 24시간 요단백 검사를 시행하기 이전에 소변 단백질/크레아티닌 비율검사(random protein/creatinine ratio)를 추적검사로 시행할 수 있다.^{813, 814} 갑상선기능저하증의 발생에 대한 감시검사로 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)를 시행하며, TSH가 2회 이상 5 mIU/L 이상으로 측정되거나, 10 mIU/L 이상인 경우, 내분비전문의 의뢰를 고려한다.^{814, 815} 고혈압이나 수족중후군이 발생하는 경우 오히려 예후가 좋았다는 보고가 있으며, 심각한 부작용으로 약제를 중단하는 경우 생존기간이 짧았다.⁸¹⁶ 렌바티닙에 객관적 반응(objective response)을 보인 환자에서 상대용량강도(relative dose intensity)가 높았으며,⁸¹⁷ 상대용량강도가 70% 이하인 경우 무진행생존이 유의하게 짧았으므로,⁸¹⁸ 급적 투약을 지속할 수 있게 부작용을 잘 관리하는 것이 중요하다.

REFLECT 연구와 달리, 최근 발표되는 실제 임상기반 후향적 연구에서는 REFLECT 연구의 기준을 벗어나는 환자들이 포함되었는데, 이러한 환자에서도 REFLECT 연구의 기준을 만족하는 환자와 비교하여 무진행생존이나 객관적 반응률이 비슷하였다.⁸¹⁹⁻⁸²² 또한 1차 치료제로서 렌바티닙 치료를 받았을 때와 2차 혹은 그 이상의 치료제로서 렌바티닙 치료를 받았을 때에 무진행생존이나 객관적 반응률에서 큰 차이를 보이지 않았다.^{819, 823} 반면, Child-Pugh B 등급에서 객관적 반응률이 낮았다는 보고도 있었으며,^{823, 824} 객관적 반응률의 정도와 상관없이 Child-Pugh B 등급이거나 REFLECT 연구의 기준을 벗어나는 경우 전체생존은 짧았다. 이러한 환자들에서 렌바티닙으로 치료할 때에 전반적인 이상 반응 발생률이 비슷하였다고 보고한 연구들도 있으나,⁸²⁰⁻⁸²² Child-Pugh B 등급에서 이상반응, 특히 간관련 이상반응이 발생이 빈번했다고 보고되기도 하였다.^{819, 824} 따라서 REFLECT 연구 기준에서 벗어나는(Child-Pugh B 등급, 종양이 전체 간의 50% 이상을 차지, 주간문맥 혹은 담도침범을 동반, 전신치료 경험이 있는 경우 등) 환자에서도 렌바티닙을 고려해볼 수도 있겠으나, Child-Pugh B 등급인 경우 부작용에 발생에 대한 주의가 필요하며, 향후 추가적인 연구가 더 필요하다.

전신치료

(3) 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법

아테졸리주맙(atezolizumab)은 면역관문억제제로서 암세포 표면에 위치한 프로그램된 세포사멸 리간드-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)에 결합하여 작용하는 정맥 주사용 사람 IgG1 단클론항체이며, 베바시주맙(bevacizumab)은 VEGF에 결합하여 작용하는 정맥주사용 사람 IgG1 단클론항체로서 분자표적치료제의 일종이다. 최근 다국적 3상 무작위 대조군 연구(IMbrave150 연구)에서 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법(아테졸리주맙 1,200 mg과 베바시주맙 체중 1 kg당 15 mg을 3주마다 투여)으로 치료받은 진행성 간세포 암종 환자들에서 소라페닙 대비 중앙 전체생존 및 무진행생존을 유의하게 연장시켰다.⁷⁹⁷ IMbrave150 연구는 Child-Pugh 등급 A의 양호한 간기능과 ECOG 수행능력 1 이하의 양호한 전신상태이면서 이전에 전신치료를 받은 경험이 없는 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 진행되었는데, 다음과 같은 경우들은 치료 대상에서 제외되었다; 즉, 자가면역질환 동반 환자(단, 갑상선 호르몬제를 복용하고 있는 자가면역 관련 갑상선기능저하증, 인슐린 치료를 받고 있는 제1형 당뇨병, 피부에만 국한된 자가면역 관련 피부 질환 등은 예외로 치료 가능), 면역 억제제를 복용하고 있는 경우, 과거 장기이식 혹은 동종 조혈모세포이식을 받은 경우, 고혈압이 조절되지 않는 경우, 불안전하게 치료되었거나 출혈에 대한 고위험 징후를 동반한 위 식도 정맥류가 있는 경우, 항혈소판 제제를 복용하고 있거나, 치료목적으로 항응고제 혹은 혈전 용해제를 복용하는 경우 등은 제외하였다.

공동 1차 평가 변수인 무진행생존은 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군 6.8개월(95% CI 5.7–8.3), 소라페닙군 4.3개월(95% CI 4.0–5.6)로 유의하게 길었다(HR 0.59, 95% CI 0.47–0.76, $P < 0.001$).⁷⁹⁷ 또 다른 1차 평가 변수인 중앙 전체생존은 소라페닙군 13.2개월(95% CI 10.4–평가불가)에 비교하여, 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군에서 유의하게 연장되었으며(HR 0.58, 95% CI 0.42–0.79, $P < 0.001$), 연구 결과 발표 당시 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군의 생존 환자들이 많아서 중앙 전체생존 계산은 보류되었다. 2차 평가 변수인 객관적 반응률(ORR)은 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군이 27.3%(완전반응 5.5%, 부분반응 21.8%)로, 소라페닙군의 11.9%(완전반응 0%, 부분반응 11.9%)에 비하여 유의하게 높았으며, 질병조절률(disease control rate, DCR)은 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군이 73.6%, 소라페닙군이 55.3%였다.⁷⁹⁷

아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군과 소라페닙군을 비교하였을 때 가장 흔한 부작용은 고혈압이었으며(29.8% vs. 24.4%), 피로감(20.4% vs. 18.6%), 단백뇨(20.1% vs. 18.6%), AST 상승(19.5% vs. 16.7%), 소양증(19.5% vs. 9.5%) 등은 소라페닙에 비하여 많이 발생하였고, 설사(18.8% vs. 49.4%), 식욕부진(17.6% vs. 24.4%) 등은 소라페닙에 비하여 적게 발생하였다.⁷⁹⁷ 이외에도 갑상선기능저하증(10.9%), 폐렴(1.2%) 등이 발생하였다. 또한, 연구 참여 전 출혈 위험도가 높은 환자군을 배제하였음에도 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군에서 상부위장관 출혈이 소라페닙군에 비하여 흔히 발생하였다(7% vs. 4.5%).⁷⁹⁷ 따라서 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 전에 내시경을 통한 위식도정맥류 등에 대한 평가가 반드시 필요하며 출혈 고위험군이라면 정맥류에 대한 치료가 선행되어야 한다.

중대한 이상반응(SAE)은 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군이 38%로 소라페닙군의 30.8%에 비해 유의하게 많았으나, 5단계 이상반응(grade 5 adverse event)인 치료관련 사망은 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법군이 4.6%로 소라페닙군의 5.8%보다 적었다.

최근 발표된 소규모 실제 임상기반 연구에서 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법이 1차 치료제로서 투여되었을 때, 2차 이상의 치료제로서 투여되었을 때를 비교하여 이상반응 발생에 있어서는 큰 차이를 보이지 않았으나, 객관적 반응률에 있어서는 보고가 상충되어 추가 연구가 필요하다.^{825, 826}

전신치료

(4) 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법

트레멜리무맙(tremelimumab)과 더발루맙(durvalumab)은 면역관문억제제로서 트레멜리무맙은 T 세포 위에 발현하는 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4)에 결합하여 작용하는 정맥주사용 사람 IgG2 단클론항체이며, 더발루맙은 PD-L1에 결합하는 정맥주사용 사람 IgG1 단클론항체이다. 공개 다기관 다국적 1/2상 연구에서 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법과 트레멜리무맙 단독요법, 더발루맙 단독요법의 안정성 및 객관적 반응률을 평가하였는데, 이 중 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법(트레멜리무맙 300 mg 단회 투여 후 더발루맙 1,500 mg 4주마다 투여)과 더발루맙 단독요법(1,500 mg 4주마다 투여)의 객관적 반응률이 24.0%와 10.6%로 비교적 높았으며, 3등급 이상의 이상반응은 37.8% 및 20.8%

에서 발생하였다.⁸²⁷ 더발루맵과 트레멜리무맵 병용요법 및 더발루맵 단독요법에서 대표적인 부작용은 소양감(32.4% 및 10.9%), 발진(32.4% 및 6.9%) 등의 피부 부작용이었다.⁸²⁷

최근 다국적 무작위 대조군 3상 연구(HIMALAYA 연구)가 보고되었는데,⁸²⁸ 더발루맵과 트레멜리무맵 병용요법(트레멜리무맵 300 mg 단회 투여 후 더발루맵 1,500 mg 4주마다 투여)이 소라페닙 대비 유의하게 생존기간을 연장시켜(16.43개월 vs. 13.77개월, HR 0.78, 96% CI 0.65–0.92, P=0.0035) 연구 1차 목표를 달성하였다. 본 연구에서 더발루맵 단독요법(1,500 mg 4주마다 투여)은 소라페닙 대비 비열등한 전체생존(16.56개월 vs. 13.77개월, HR 0.86, 96% CI 0.73–1.03)을 보였다. 무진행생존은 더발루맵과 트레멜리무맵 병용요법, 더발루맵 단독요법, 소라페닙군에서 각각 3.78개월, 3.65개월, 4.07개월로 유의한 차이를 보이지 않았다. 객관적 반응률은 더발루맵과 트레멜리무맵 병용요법, 더발루맵 단독요법, 소라페닙군에서 각각 20.1%, 17.0%, 5.1%이었고, 질병조절률은 60.1%, 54.8%, 60.7%이었다. 치료 연관 3/4단계 이상반응은 더발루맵과 트레멜리무맵 병용요법, 더발루맵 단독요법, 소라페닙군 각각 25.8%, 12.9%, 36.9%에서 발생하였고, 식도 정맥류 출혈 등의 이상반응은 발생하지 않았다.⁸²⁸

(5) 기타 약제

니볼루맵(nivolumab)은 면역관문억제제로서 환자 T세포 표면의 programmed cell death protein-1 (PD-1) 수용체에 결합하여 억제된 암세포 살상 기능을 회복시키는 정맥주사용 재조합 사람 IgG4 단클론항체 PD-1 억제제이다. 최근 진행성 간세포암종 환자에서 니볼루맵과 소라페닙 효과를 비교하는 3상 다국적 무작위 대조군 연구(CheckMate 459) 결과가 발표되었다.⁷⁹⁸ 평가의 1차 목표인 중앙 전체생존이 니볼루맵군 16.4개월(95% CI 13.9–18.4), 소라페닙군 14.7개월(95% CI 11.9–17.2)로서 니볼루맵의 통계적 우월성 입증에 실패하였다(HR 0.85[95% CI 0.72–1.02] P=0.075). 니볼루맵 단독치료는 tyrosine kinase inhibitor 제재를 사용할 수 없거나 항응고제 사용이나 출혈위험 등이 있을 때 제한적으로 고려해 볼 수도 있었으나²¹⁸ 최근 더발루맵과 트레멜리무맵 병용요법이 성공함에 따라 니볼루맵 단독요법은 1차 치료제로서 유용성이 더욱 축소되었다.

도나페닙(donafenib)은 소라페닙의 분자적 구조를 개선한 multikinase inhibitor로 공개 다기관 2/3상 무작위 대조군 연구에서 1차 평가변수인 중앙 전체생존이 도나페닙으로 치료

받은 환자들에서 12.1개월로 소라페닙의 10.3개월에 비하여 유의하게 길었으나(HR 0.831, 95% CI 0.699–0.988, $P=0.0245$), 무진행생존(3.7개월 vs. 3.6개월, $P=0.0570$) 및 객관적 반응률(4.6% vs. 2.7%, $P=0.2448$)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.⁸²⁹ 3등급 이상의 이상반응 발생이 소라페닙 대비 유의하게 적었으나(38% vs. 50%, $P=0.0018$), 해외 단일 국가에서 시행된 연구 결과라는 제한점이 있다.

또 다른 공개 다기관 2/3상 무작위 대조군 연구에서 신틸리맵(sintilimab, PD-1 억제제)과 베바시주맙 바이오시밀러(IBE305) 병용요법이 소라페닙과 비교하여 무진행생존(4.6개월 vs. 2.3 개월, HR 0.56, 95% CI 0.46–0.70, $P<0.0001$)과 전체생존(중앙 전체생존 평가 불가, HR 0.57, 95% CI 0.43–0.75, $P<0.0001$)이 유의하게 연장되었으나,⁸²⁹ 역시 해외 단일 국가에서 시행된 연구라는 제한점이 있다.

최근 아테졸리주맙과 카보잔티닙 병용요법과 소라페닙을 비교하는 다국적 3상 무작위 대조 연구의 중간 결과가 발표되었는데, 아테졸리주맙과 카보잔티닙 병용요법이 1차 평가변수인 무진행생존을 유의하게 연장시켰으나(6.8개월 vs. 4.2개월; HR 0.64; 95% CI 0.44–0.91; $P=0.0012$), 공동 1차 평가변수인 전체생존에서는 아직 유의한 차이를 보이지 않아(15.4개월 vs. 15.5개월; HR 0.90; 95% CI 0.69–1.18; $P=0.438$) 최종 결과를 기다려보아야 할 것으로 생각된다.⁸³⁰

Table 8. Summary of clinical outcomes of first-line key trials

	SHARP ⁷⁹⁰		REFLECT ⁷⁹⁶		IMbrave150 ^{797, 831}		HIMALAYA ⁸²⁸		
	SOR	PBO	LEN	SOR	ATZ/BEV	SOR	DURV/TREM	DURV	SOR
Number of patients allocated	299	303	478	476	336	165	393	389	389
Median OS (mo)	10.7	7.9	13.6	12.3	NR (19.2)**	13.2 (13.4)**	16.43	16.56	13.77
HR (95% CI)	0.69 (0.55-0.87) P<0.001		0.92 (0.79-1.06)		0.58 (0.42-0.79) P<0.001		0.78 (0.65-0.92) for D/T vs SOR*** 0.86 (0.73-1.03) for D vs SOR***		
Median PFS (mo)	NA	NA	7.4	3.7	6.8	4.3	3.78	3.65	4.07
HR (95% CI)	NA		0.66 (0.57-0.77) P<0.0001		0.59 (0.47-0.76) P<0.001		0.90 (0.77-1.05) for D/T vs SOR 1.02 (0.88-1.19) for D vs SOR		
Median TTP (mo)	5.5	2.8	8.9	3.7	NA	NA	5.4	3.8	5.6
HR (95% CI)	0.58 (0.45-0.74) P<0.001		0.63 (0.53-0.73) P<0.0001		NA		NA		
ORR/CR (%)	2/0	1/0	24.1/1	9.2/<1	27.3/5.5	11.9/0	20.1/3.1	17.0/1.5	5.1/0
DCR (%)	43 (73*)	32 (68*)	75.5	60.5	73.6	55.3	60.1	54.8	60.7
Median duration of treatment (mo)	5.3	4.3	5.7	3.7	7.4 for A 6.9 for B	2.8	5.5	5.5	4.1
Median duration of response (mo)	NA	NA	NA	NA	(18.1)**	(14.9)**	22.3	16.8	18.4
Response evaluation	RECIST v1.1		mRECIST		RECIST v1.1		RECIST v1.1		

* In the SHARP trial, the disease-control rate was presented as the percentage of patients who had a best-response rating of complete or partial response or stable disease that was maintained for at least 28 days after the first demonstration of that rating on independent radiologic review. Numbers in parenthesis indicates the percentage of patients showing complete or partial response or stable disease by independent radiologic review.

** Updated analysis of IMbrave150 trial was performed 12 months after the primary analysis and presented.

*** Range in parentheses indicates 96% confidence interval.

A or ATZ, atezolizumab; B or BEV, bevacizumab, CI, confidence interval; CR, complete response; D or DURV, durvalumab; DCR, disease control rate; HR, hazard ratio; LEN, lenvatinib; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NA, not available; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PBO, placebo; PFS, progression-free survival; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SOR, sorafenib; T or TREM, tremelimumab; TTP, time-to-progression.

■ 1차 전신치료제 선택 시 고려사항

아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법이 소라페닙 대비 우월한 효과를 증명함에 따라, 1차 치료제로서 우선 추천된다. 하지만 면역관문억제제인 아테졸리주맙은 IMbrave150 연구 당시 과거 조혈모세포이식이나 고형장기이식을 받은 경우, 자가면역질환 등이 있는 경우는 제외되었으므로,⁷⁹⁷ 이와 같은 경우에 대한 투여는 근거가 없다. 또한, VEGF 억제제인 베바시주맙의 부작용을 고려하여 출혈 고위험의 징후를 보이는 정맥류 및 조절되지 않는 고혈압은 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 전에 조절되어야 하며, 조절되지 않거나 조절 후에도 출혈 위험이 높다고 판단되는 경우나 항혈소판제제를 복용하고 있거나, 치료목적으로 항응고제 혹은 혈전용해제를 복용하는 경우 등은 다른 1차 약제를 선택해야 한다. 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법도 면역관문억제제로 과거 장기이식을 받았거나, 자가면역질환 등이 있는 경우 신중해야 한다. 특히 간이식을 받은 경우, 면역관문억제제 투여 후 37.5%에서 이식거부반응이 발생하고, 이 중 75%에서 말기 장기 부전으로 진행하였다는 보고가 있어 간이식 후 면역관문억제제 사용은 매우 신중해야 한다.⁸³²⁻⁸³⁴ 그러나 3상 무작위 대조군연구에서 출혈을 증가시키지 않았기에⁸²⁸ 출혈 위험이 있는 환자들에게 비교적 안전할 것으로 보인다.

1차 치료제에 대한 모든 3상 무작위 대조군 연구가 Child-Pugh A 등급만을 대상으로 하였으므로 Child-Pugh B 등급인 경우의 1차 치료제에 대한 근거는 부족하지만, 소라페닙은 다수의 실제 임상기반 연구에서 종양진행까지의 시간이나 안정성이 Child-Pugh B 등급도 A 등급인 경우와 유사하게 보고되었다.^{800-806, 808} 따라서 소라페닙 사용을 고려할 수 있겠으나, 간관련 부작용에 대한 세심한 주의가, 특히 Child-Pugh 등급 B8/9인 경우, 필요하다.

전신치료

간세포암종의 발병원인은 크게 바이러스 연관과 비바이러스 연관으로 양분할 수 있는데, 최근 3개의 면역관문억제제 대상 3상 무작위 대조군 연구에 대한 메타분석을 시행한 결과, 비바이러스 연관 간세포암종의 경우 면역관문억제제 치료에 대한 반응이 상대적으로 나쁘다고 보고되었다.^{797, 798, 835, 836} 반면, 분자표적치료제의 경우 비바이러스 연관 간세포암종과 바이러스 연관 간세포암종에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.⁸³⁵ 따라서 비바이러스 연관 간세포암종에서 전신치료를 할 때에 상기 사항을 고려할 수 있겠으나, 이는 사후분석(post-hoc analysis)에 기반한 결과이고, 최근 발표된 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법 3상 연구의 하위분석에서는 비바이러스 연관 간세포암종에서도 바이러스 연관 간세포암종과 유사한 효과가 있는 것으로

보여 추후 전향적인 연구들이 필요하다. 소라페닙은 C형간염 바이러스 연관인 경우 전체생존 연장의 효과가 보였다.^{661, 837} B형간염에서는 그러한 효과가 관찰되지 않았다고 보고하였으나, B형간염에 대한 항바이러스제 치료가 선제되지 않았고 DNA 정량값이 조사되지 않은 연구였다는 점을 고려해야 한다. 소라페닙 성공 10년 뒤에 발표된 렌바티닙은 B형간염 바이러스 연관인 경우 무진행생존 연장의 효과를 보였으나,⁷⁹⁶ 역시 사후분석 결과들로 해석에 주의가 필요하다.

권고사항

1. 이전에 전신치료 경험이 없고, Child-Pugh 등급 A의 간기능과 ECOG 0-1의 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 수술 또는 국소치료의 적응증이 되지 않는 경우 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 또는 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법을 한다 (A1). 이 두 가지 병용요법들을 선택하기 어려운 경우, 소라페닙 또는 렌바티닙 치료를 한다 (A1).
2. 1항 조건의 간세포암종 환자가 Child-Pugh 등급 B7(B1) 또는 B8-9(B2)의 간기능을 가진 경우 소라페닙 치료를 시행할 수도 있다.

■ 1차 전신치료 실패 후의 2차 이상의 전신치료

소라페닙은 절제 불가능한 간세포암종에서 처음으로 위약 대비 생존율의 향상을 증명한 약제로 이 결과는 2007년에 보고되어 약 15년이 경과하였다. 이에 따라 소라페닙 치료 실패 시의 2차, 3차 치료에 대한 연구 결과가 축적되어 레고라페닙, 니볼루맙/이필리루맙, 카보잔티닙, 라무시루맙, 팜브롤리주맙 등의 약제들이 미국 식품의약국(FDA) 또는 대한민국 식품의약품 안전처(MFDS) 승인, 신속승인 또는 사전신청요법 허가를 받았다. 한편 근래에 1차 치료제로 승인된 렌바티닙과 아테졸리주맙/베바시주맙 병용요법 등은 그 치료가 실패했을 때의 효과적인 2차 치료에 대해서는 연구 결과가 매우 부족한 상황이다. 최근에는 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법이 소라페닙에 비해 우월하다고 보고되었으나 이 역시 치료 실패 시의 2차 전신치료에 대한 연구 결과는 없다. 여기에서는 소라페닙 치료 실패 후의 2차 전신치료와 렌바티닙, 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법, 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법 실패 후의 2차 전신치료를 나누어 기술한다(Fig. 9).

■ 소라페닙 치료 실패 후 2차 이상의 전신치료제들(Table 9)

소라페닙(sorafenib) 치료 중 기존 병변의 진행, 또는 새로운 간내 또는 간외 병변이 나타나면 소라페닙 치료에 실패한 것으로 간주하며 다양한 진행 양상은 예후와도 관련이 있다.⁸³⁸ 실제 임상에서 소라페닙의 중앙 투약기간은 12주 정도로 알려져 있는데,^{800, 839} 종양의 진행이나 약물 부작용, 간기능 악화 등의 여러 요인들이 소라페닙의 장기 투여를 어렵게 한다.

소라페닙 투여에도 종양이 진행하거나 부작용으로 복용을 중단한 간세포암종 환자에서 2차 전신 치료제를 개발하기 위하여, FGF와 VEGF 억제제인 brivanib⁸⁴⁰, mTOR 억제제 everolimus⁸⁴¹, VEGF-2를 차단하는 단클론항체 라무시루맙(ramucirumab)⁸⁴², 비선택적 c-Met 억제제 tivantinib⁸⁴³ 등이 3상 다기관 무작위 대조군 연구를 수행하였으나 위약군에 비해 생존율 증가를 입증하지 못해 실패하였다. 그 이후 몇 가지 약제들이 효과를 입증하여 현재까지 임상 시험에서 소라페닙 치료 실패 후 위약 대비 전체생존을 증가시킨 약제는 레고라페닙과 카보잔 티닙, 펌브롤리주맙이 있고, 라무시루맙은 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 이상인 환자에서 전체생존의 증가를 보였다.⁸⁴⁴⁻⁸⁴⁹

(1) 레고라페닙

레고라페닙(regorafenib)은 혈관신생, 종양발생, 전이, 종양면역 등에 관련된 신호를 차단하는 multikinase inhibitor인 경구용 분자표적치료제로, 소라페닙과 유사한 분자구조를 가졌으나 소라페닙과 분자표적이 상당 부분 다른 것으로 알려져 있다.⁸⁵⁰⁻⁸⁵² 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하였지만, 간기능이 Child-Pugh A로 보존되고 ECOG 수행능력 0-1인 환자들에서 레고라페닙의 2차 치료제로서의 효과와 안전성을 확인하기 위한 다국적 3상 무작위 대조군 임상시험이 진행되었다. 대상 환자들은 소라페닙을 최소 20일 이상 매일 400 mg 이상 복용하였고, 이상 반응으로 소라페닙을 중단하지 않았으나, 종양이 진행된 경우에 임상시험에 참여하였는데 2:1의 비율로 레고라페닙군과 위약 대조군에 배정되었다. 레고라페닙을 복용한 환자들의 중앙 전체생존은 10.6개월(95% CI 9.1-12.1)로 대조군의 7.8개월(95% CI 6.3-8.8)보다 유의하게 길어(HR 0.63, 95% CI 0.50-0.79, $P < 0.001$) 2차 전신치료제로서 처음으로 생존 증가 입증에 성공하였다.⁸⁴⁴ 레고라페닙군의 중앙 무진행생존은 3.1개월(95% CI 2.8-4.2)로 대조군의 1.5개월(95% CI 1.4-1.6)보다 유의하게 길었고($P < 0.001$), mRECIST로 평가한 중앙

전신치료

종양진행까지의 시간(TTP) 역시 각 군에서 3.2개월(95% CI 2.9–4.2), 1.5개월(95% CI 1.4–1.6)로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 레고라페닙과 관련된 3등급 이상의 이상반응은 고혈압(15%), 수족피부반응(13%), 피로감(9%), 설사(3%)의 순서로 나타났는데, 레고라페닙의 평균 사용기간은 5.9개월, 위약 3.3개월이었다.⁸⁴⁴

(2) 카보잔티닙

카보잔티닙(cabozantinib)은 MET, VEGFR2, RET 등을 동시에 차단하는 경구용 분자표적 치료제로서 진행성 간세포암종으로 소라페닙 치료에 실패한 환자들 중 간기능 Child-Pugh A와 ECOG 수행능력 0–1을 유지하는 환자를 대상으로 2차 또는 3차 치료제로서의 효과와 안전성을 확인하는 다국적 3상 무작위 대조군 연구가 시행되었다. 대상 환자들은 임상시험에 참여하기 전, 소라페닙 포함 두 가지 이하의 전신치료를 받았으나 질환 진행을 보인 환자들이었다. 연구의 일차 목표는 전체생존 평가였다. 전체 대상 환자들 중 27%는 소라페닙 포함 2가지 전신치료를 받았었는데, 카보잔티닙 치료군의 중앙 전체생존은 10.2개월로 위약 대조군의 8.0개월보다 유의하게 길어(HR 0.76, 95% CI 0.63–0.92, $P=0.005$) 임상시험은 성공하였다.⁸⁴⁵ 하위그룹 분석에서 소라페닙만 치료했었던 환자에서 카보잔티닙 중앙 전체생존은 11.3개월로 위약군 7.2개월에 비해 유의한 전체생존 증가를 보였다(stratified HR 0.70, 95% CI 0.55–0.88). RECIST v1.1로 평가한 중앙 무진행생존 역시 카보잔티닙군에서 5.2개월로 대조군의 1.9개월보다 유의하게 길었고(HR 0.44, 95% CI 0.36–0.52, $P<0.001$), 객관적 반응을 역시 카보잔티닙군이 의미있는 차이를 보였다(4% vs. 0.4%, $P=0.009$).⁸⁴⁵ 카보잔티닙 투약기간 중앙값은 3.8개월이었으며 3등급 이상의 이상반응은 수족피부반응(17%), 고혈압(16%), 트랜스아미나제 상승(12%), 피로감(10%), 설사(10%) 등이었다.⁸⁴⁵

(3) 라무시루맙

라무시루맙(ramucirumab)은 VEGFR-2를 표적으로 하는 정맥주사용 단클론항체이다. 진행성 간세포암종의 소라페닙 치료 이후 2차 치료제로서 시행한 다기관 3상 무작위 대조군 연구(REACH)에서 위약군에 비해 전체생존 증가를 얻지 못해 임상연구는 실패하였었다.⁸⁴² 그러나 혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상인 환자만을 대상으로 한 post-hoc 하위그룹 분석에서 위약군 4.2개월에 비해 라무시루맙군은 7.8개월의 의미 있는 전체생존 증가를 보여(HR 0.67,

95% CI 0.51–0.90) 혈청 알파태아단백이 높은 환자만을 대상으로 다기관 3상 2:1 무작위 대조군 연구(REACH-2)를 다시 수행하였다. REACH-2 연구의 대상은 소라페닙 치료에도 진행(PD)을 보였거나 부작용으로 치료를 중단한 진행성 간세포암종(병리 또는 영상 진단) 환자들 중 Child-Pugh A, ECOG 0–1이며 혈청 AFP ≥ 400 ng/mL인 환자들이며 연구의 일차 목표는 전체생존 평가이었다. 2주 간격으로 라무시루맵 8 mg/kg 정맥주입을 받은 군의 중앙 전체 생존은 8.5개월로 위약 대조군의 7.3개월보다 1.2개월 길어(HR 0.71, 95% CI 0.531–0.949, $P=0.0199$) 1차 목표를 달성하였다. RECIST v1.1로 평가한 중앙 무진행생존 역시 라무시루맵 군에서 2.8개월로 대조군 1.6개월에 비해 유의하게 길었고(HR 0.452, 95% CI 0.339–0.603, $P<0.0001$), 질환조절률(disease control rate, DCR)도 59.9% vs. 38.9%로 의미 있는 차이($P=0.0006$)를 보였으나 객관적 반응률(ORR)에서는 차이가 없었다. 라무시루맵 투약기간 중앙 값은 12주이었으며 3등급 이상의 이상반응은 고혈압(13%)이 가장 흔했으며 저나트륨혈증(6%) 등이 보고되었다. 위장관 출혈은 라무시루맵 투여군의 6%에서 발생하였으나, 위약군의 5%와 크게 다르지 않았다.⁸⁴⁷

(4) 니볼루맵과 이필리무맵

진행성 간세포암종에서의 PD-1 면역관문억제제 니볼루맵 1/2상의 무대조 다국적 임상시험(CheckMate 040) 대상은 조직학적으로 확진되고, Child-Pugh 점수 6점 이하(dose-escalation 7점 이하)이며 전신수행능력 ECOG 0–1인 간세포암종 환자로서 B형간염이 원인인 경우 혈청 HBV DNA는 100 IU/mL 미만이었다.⁸⁵³ 본 연구의 하위그룹 분석을 보면, 145명의 이전 소라페닙 치료에 실패하거나 부작용으로 치료를 중단한 환자(소라페닙 실패 132명, 부작용으로 중단 12명)에서 2주 간격으로 3 mg/kg의 용량으로 니볼루맵이 정맥투여되었고, 일차 목표는 RECIST v1.1로 평가한 객관적 반응률(ORR), 이차 목표는 전체생존율과 질환조절률 등이었다. 객관적 반응률은 20%(95% CI 15–26%)였고, 중앙 반응 지속기간 9.9개월, 12개월 생존율 60%(95% CI 51.4–67.5)였으며, 3/4 등급의 이상반응으로 피로감, 소양감, 발진, 설사 등이 2% 이하에서 나타났다.⁸⁵³ 최근 발표된 Child-Pugh 등급 B7–8 간기능의 진행성 간세포암종 환자들에서 니볼루맵을 사용한 1/2상 연구(CheckMate 040 임상시험 중 cohort 5)에서 니볼루맵을 2주 간격으로 240 mg씩 고정된 용량을 투여했을 때 49명(25명은 소라페닙 치료 경험이 없는 환자, 24명은 소라페닙 치료 경험이 있는 환자) 중 객관적 반응률은 12%(49명 중

전신치료

6명, 95% CI 5–25%)였고 질환조절률은 55%(95% CI 40–69%)였다. 전체 환자의 51%(25명)에서 치료관련 이상반응이 보고되었고 4%(2명)의 환자에서는 이로 인해 약제를 중단하였으며 이는 Child-Pugh A 환자에서의 안전성과 유사한 결과이다.⁸⁵⁴

한편 다른 종류의 면역관문인 CTLA-4 억제제인 이필리무맙(ipilimumab)을 니볼루맙과 병용하여 소라페넴에 실패한 Child-Pugh A 간기능, ECOG 0-1 수행능력을 지닌 환자들에서 2차 치료 효과를 보는 임상시험도 CheckMate 040의 일환으로 진행되었다. 니볼루맙 1 mg/kg과 이필리무맙 3 mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여받은 후 니볼루맙 240 mg을 2주 간격으로 투여받는 A군 49명에서 RECIST v1.1 객관적 반응을 33%(n=16; 95% CI: 20, 48), 중앙반응 지속기간 계산 미도달(95% CI: 8.3-33.7 개월 이상)이었고 치료 관련 이상반응은 94%(치료관련 사망 1명, 폐렴)이었다.⁸⁵⁵ 이러한 결과를 바탕으로 소라페넴 이후 2차 치료법으로서 니볼루맙 1 mg/kg과 이필리무맙 3 mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여받고 니볼루맙 240 mg을 2주 간격으로 투여하는 병용요법이 미국 식약청에 의해 조건부 승인을 받아 사용 중에 있다.

(5) 펌브롤리주맙

펌브롤리주맙(pembrolizumab)은 니볼루맙과 마찬가지로 PD-1 수용체에 결합하여 PD-L1이나 PD-L2와 결합을 억제하는 사람 IgG4 단클론항체이다. 진행성 간세포암종으로 과거 소라페넴 치료를 받았던 413명의 Child-Pugh class A, ECOG 0-1 환자들을 대상으로 진행된 다기관 3상 무작위 대조군 연구(KEYNOTE-240)에서 펌브롤리주맙군(펌브롤리주맙 200 mg을 3주 간격으로 정맥 투여)과 위약군을 2:1의 비율로 배정하였을 때 중앙 전체생존은 13.9개월 vs. 10.6개월로 증가하였고(HR 0.781, 95% CI 0.611–0.998, $P=0.0238$), RECIST v1.1로 평가한 무진행생존은 3.0개월 vs. 2.8개월(HR 0.718, 95% CI 0.570–0.904, $P=0.0022$)으로 증가하였으나 미리 정해놓은 통계적 유의미성 기준(최종 분석에서 $P=0.002$)을 만족시키지는 못하여 연구는 실패하였다. 객관적 반응률(ORR)은 펌브롤리주맙군이 18.3%, 위약군이 4.4%로 통계적으로 유의하게 펌브롤리주맙군에서 많았다($P=0.00007$). 3등급 이상의 이상반응은 펌브롤리주맙 그룹의 52.7%에서, 위약군의 46.3%에서 발생하였고 펌브롤리주맙 그룹에서 흔한 3등급 이상의 이상반응은 AST의 상승(13.3%), 빌리루빈의 상승(7.5%), ALT의 상승(6.1%) 등의 순이었으며 위약군에서는 이러한 이상반응이 각각 7.5%, 5.2%, 3.0%에서 발생하였다.⁸³⁶

KEYNOTE-240 연구 중 아시아 환자들을 대상으로 한 post-hoc 분석에서는 펌브롤리주맙 사용군의 중앙 전체생존이 펌브롤리주맙군이 13.8개월이 위약군의 8.3개월에 비해 유의하게 길었으며(HR 0.55, 95% CI 0.37–0.88, $P=0.0009$), 중앙 무진행생존도 2.8개월 vs. 1.4개월로 유의하게 길었다(HR 0.48, 95% CI 0.32–0.72, $P<0.0001$). 객관적 반응률은 펌브롤리주맙군이 20.6%로 위약군(2.0%)보다 유의하게 높았다($P=0.0014$).⁸⁵⁴ 펌브롤리주맙은 간세포암종의 2차 치료제로서 미국 FDA의 조건부 승인을 획득하여 사용 중이다.

한편 최근에 BCLC-C 병기 또는 국소치료가 가능하지 않거나 불응성을 보이거나 또는 근치적 치료가 불가능하여 소라페닙이나 옥살리플라틴 기반 세포독성 항암치료를 받았으나 실패한 Child-Pugh A 등급 간기능과 ECOG 0-1의 아시아 간세포암종 환자 453명에서 펌브롤리주맙(300 mg을 3주 간격으로 투여, $n=300$)과 위약($n=153$)을 비교하는 KEYNOTE-394 연구가 초록으로 발표되었다. 이 연구에서 펌브롤리주맙이 위약 대비 전체생존의 향상을 보여(중앙 전체생존 14.6개월 vs 13.0개월, HR 0.79, 95% CI 0.63–0.99, $P=0.018$) 1차 목표를 성공적으로 달성하였다. RECIST v1.1로 평가한 중앙 종양진행까지의 시간도 펌브롤리주맙이 유의하게 길었으며(2.7개월 vs 1.7개월, HR 0.72, 95% CI 0.58–0.90), 객관적 반응률은 펌브롤리주맙군이 13.7%, 위약군이 1.3%, 중앙 반응유지기간은 펌브롤리주맙군이 23.9개월, 위약군이 5.6개월이었다.⁸⁴⁶

Table 9. Summary of clinical outcomes of second-line key trials

	RESORCE ⁸⁴⁴		CELESTIAL ⁸⁴⁵		REACH-2 ⁸⁴⁷		CheckMa te040 ⁸⁵³	CheckMa te040 ⁸⁵⁵	KEYNOTE-394 ⁸⁴⁶	
	REG	PBO	CAB	PBO	RAM	PBO	NIV	NIV+IPI	PEM	PBO
Number of patients allocated	379	194	470	237	197	95	214*	50**	300	153
Median OS (mo)	10.6	7.8	10.2	8.0	8.5	7.3	9-mo 74%	22.8	14.6	13.0
HR (95% CI)	0.63 (0.50-0.79) P<0.0001		0.76 (0.63-0.92) P=0.005		0.710 (0.531-0.949) P=0.0199		NA	NA	0.79 (0.63-0.99) P=0.0180	
Median PFS (mo)	3.1	1.5	5.2	1.9	2.8	1.6	4.0	NA	2.6	2.3
HR (95% CI)	0.44 (0.37-0.56) P<0.0001		0.44 (0.36-0.52) P<0.001		0.452 (0.339-0.603) P<0.0001		NA	NA	0.74 (0.60-0.92) P=0.0032	
Median TTP (mo)	3.2	1.5	NA	NA	3.0	1.6	4.1	NA	3.8	2.8
HR (95% CI)	0.44 (0.36-0.55) P<0.0001		NA		0.427 (0.313-0.582) P<0.0001		NA	NA	0.69 (0.54-0.88) P=0.0011	
ORR/CR (%)	11/1	4/0	4/0	<1/0	5/0	1/0	20/1	32/8	12.7/2.0	1.3/0.7
DCR (%)	65	36	64	33	59.9	38.9	64	54	51.0	47.1
Median duration of treatment (mo)	3.6	1.9	3.8	2.0	12 weeks	8 weeks	NA	5.1	NA	NA
Median duration of response (mo)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.9	17.5	23.9	5.6
Response evaluation	mRECIST		RECIST v1.1		RECIST v1.1		RECIST v1.1	RECIST v1.1	RECIST v1.1	

* 214 patients in the dose expansion phase
** Nivolumab 1mg/kg plus ipilimumab 3mg/kg every 3 weeks (4 doses) followed by nivolumab 240mg intravenously every 2 weeks.

CAB, cabozantinib; CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; HR, hazard ratio; IPI, ipilimumab; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NA, not available; NIV, nivolumab; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PBO, placebo; PEM, pembrolizumab; PFS, progression-free survival; RAM, ramucirumab; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; REG, regorafenib; TTP, time-to-progression.

(6) 기타: 아파티닙 및 캄렐리주맙

아파티닙(apatinib)은 VEGFR-2를 억제하는 tyrosine kinase inhibitor이다. 이전에 1개 이상의 전신치료에 실패한 간세포암종 환자 400명을 대상으로 한 중국에서의 다기관 무작위 대조군 3상 연구(AHELP)에서 아파티닙군(아파티닙 750 mg을 매일 경구 투여)과 위약군으로 2:1의 비율로 배정하였다. 이전의 항암치료에는 소라페닙을 포함한 분자표적치료뿐만 아니라 옥살리플라틴을 근간으로 한 세포독성항암치료도 포함하였고, 소라페닙 사용 여부를 층화 조건에 포함시켜서 두 군 사이에 소라페닙 사용 비율은 41%로 동일하였다. 중앙 전체생존은 아파티닙군이 8.7개월, 위약군이 6.8개월로 아파티닙군이 유의하게 길었고(HR 0.785, 95% CI 0.617–0.998, $P=0.048$), 중앙 무진행생존도 아파티닙군이 4.5개월, 위약군이 1.9개월로 유의하게 길었다(HR 0.471, 95% CI 0.369–0.601, $P<0.0001$). 객관적 반응률은 아파티닙군이 11%, 위약군이 2%이었다. 아파티닙군에서의 가장 흔한 3등급 이상 이상반응은 고혈압(28%), 수족피부반응(18%), 혈소판 감소(13%) 순이었으며, 이들 이상반응은 위약군에서는 각각 2%, 0%, 1% 발생하였다.⁸⁵⁶ 아파티닙군의 9%, 위약군의 10%가 이상반응으로 사망하였으나, 연구자들은 모든 사망이 치료와 무관한 것으로 판단하였다.

캄렐리주맙(camrelizumab)은 PD-1에 대한 사람 단클론항체 억제제이다. 이전 전신치료에 실패한 중국 환자 220명을 대상으로 진행된 다기관 2상 개방형 무작위 임상연구에서 캄렐리주맙을 3 mg/kg씩 2주 간격과 3주 간격으로 투약하는 군으로 1:1 무작위 배정을 하였을 때 객관적 반응률은 14.7%(95% CI 10.3, 20.2)였고 6개월째 생존확률은 74.4%(95% CI 69.0, 79.7)였다.⁸⁵⁷

전신치료

■ 2차 전신치료제들 간의 선택 문제

소라페닙 실패 후 2차 전신치료들 간의 효과를 직접 비교(head to head)한 연구는 없다. 기존의 3상 임상연구 결과들의 네트워크 메타분석을 통해 간접적으로 비교한 결과를 보면, 2차 전신치료 가운데 분석에 포함된 레고라페닙, 카보잔티닙, 팸브롤리주맙, 라무시루맙 모두 위약에 비해 무진행생존의 유의한 향상을 보였지만[각각 HR 0.46(95% CI 0.37–0.57), HR 0.44(95% CI 0.37–0.53), HR 0.72(95% CI 0.57–0.90), HR 0.62(0.52–0.74)], 이들 가운데 전체생존의 향상은 레고라페닙(HR 0.62, 95% CI 0.51–0.75)과 카보잔티닙(HR 0.76, 95% CI 0.63–0.92)

에서만 있는 것으로 분석되었다.⁸⁴⁸ 약제끼리의 비교에서는 레고라페닙이 펌브롤리주맙(HR 0.64, 95% CI 0.47–0.87)과 라무시루맙(HR 0.74, 95% CI 0.56–0.98)에 비해서 유의하게 무진행생존이 길며, 카보잔티닙도 펌브롤리주맙(HR 0.61, 95% CI 0.46–0.82)과 라무시루맙(HR 0.71, 95% CI 0.55–0.92)에 비해 무진행생존이 길었다.⁸⁴⁸ 다른 약제들 사이에는 무진행생존의 유의한 차이는 없었다. 한편 전체생존은 레고라페닙이 라무시루맙에 비해서 유의하게 길었으며(HR 0.71, 95% CI 0.54–0.93), 다른 약제 사이에는 의미 있는 차이가 없었다. 그러나 라무시루맙의 적응증이 되는 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 이상인 환자군에서는 레고라페닙이나 카보잔티닙이 라무시루맙보다 무진행생존 및 전체생존에서 유의하게 우월하지는 않았다.⁸⁴⁸

한편 국내에서는 소라페닙 실패 후 2차 치료 약제의 효과를 분석한 후향적 연구가 몇 편 소개되었다. 단일 기관 후향적 연구에서 소라페닙 실패 후 2차 전신치료로서 레고라페닙을 사용한 102명의 환자와 니볼루맙을 사용한 48명의 환자 두 군 사이의 전체생존에는 차이가 없었으나(6.9개월 vs. 5.9개월, log-rank $P=0.77$), 다변량 분석에서는 니볼루맙 치료가 전체생존의 연장에 독립적 예측인자였다(aHR 0.54, 95% CI=0.30–0.96, $P=0.04$).⁸⁵⁸ 한편 또 다른 단일 기관 후향적 연구에서는 소라페닙 치료에 실패 후 2차 치료로서 레고라페닙을 사용한 223명과 니볼루맙을 사용한 150명을 비교하였는데, 이 연구에서는 무진행생존(HR 0.85, 95% CI 0.69–1.06, $P=0.15$)과 전체생존(HR 0.83, 95% CI 0.64–1.07, $P=0.15$)에 유의한 차이가 없었고, 다변량 분석, propensity score 매칭 분석, 역확률가중치(IPTW) 분석 모두에서 같은 결과가 나왔다.⁸⁵⁹

2차 및 3차 이상의 전신치료를 선택하고 순서를 정하는 데 있어서 이러한 연구 결과들을 참고할 수 있겠지만, 추가적인 연구가 필요하다.

■ 렌바티닙 치료 실패 후 2차 전신치료

절제 불가능한 간세포암종에 대한 1차 치료제로서 렌바티닙이 임상 현장에서 사용되기 시작한 것이 2018년 하반기이므로 렌바티닙 치료 실패 후의 2차 치료에 대한 연구는 많이 이뤄지지 못하고 소규모의 후향적인 연구들만이 있다.

렌바티닙의 3상 REFLECT 연구 결과를 바탕으로 사후검정(post-hoc)이 보고되었는데, 렌바티닙 투여 중단 당시 451명의 환자들 중 ECOG 0가 36.6%, 1이 48.8%, 2가 9.3%, 3 이상이 4.9%였고 Child-Pugh A가 75.2%, B가 21.5%, C가 2.9%였다. 1차 치료로서 렌바티닙을 사용하고 후속 전신치료를 받은 환자들(n=156)의 중앙 전체생존은 20.8개월이었고 이 중 렌바티닙에 반응을 보인 환자들(n=43)이 후속 전신치료를 받았을 때의 중앙 전체생존은 25.7개월이었다. 후속치료는, 소라페닙(32.6%), fluorouracil(4.2%), cisplatin(3.8%), 실험적 면역억제제(3.1%), oxaliplatin(2.9%) 등이었다. 반면 렌바티닙 치료 후 후속 전신치료를 받지 않거나 받을 수 없었던 환자들(n=322)의 중앙 전체생존은 11.5개월에 불과하여 렌바티닙 치료 후 후속치료를 할 수 있었던 것이 전체생존 증가와 관련이 있었다.⁸⁶⁰

이후 실제 임상에서 1차 전신치료로 렌바티닙을 투여받은 105명의 간세포암종 환자들 중 28명이 2차 치료를 받았는데 분자표적치료제를 이용한 후속치료가 사망의 위험을 낮추는 독립적 예측인자(aHR 0.299, 95% CI 0.120–0.746, P=0.012)이었다.⁸⁶¹ 또 다른 일본의 다기관 후향적 연구에서 69명이 렌바티닙 치료 실패 후 2차 치료를 받았는데 그중 53명(76.8%)이 소라페닙을 투약했고, 이들의 중앙 무진행생존은 1.8개월, 객관적 반응률은 1.8%이었다. 한편 22명의 환자가 렌바티닙 실패 후 2차나 3차 치료로서 레고라페닙을 투약받았는데, 중앙 무진행생존이 3.2개월, 객관적 반응률이 13.6%였다.⁸⁶² 일본의 16개 기관에서 렌바티닙 치료에 실패한 환자를 대상으로 라무시루맵을 사용한 28명(2차 치료 14명, 3차 치료 9명, 4차 치료 5명)의 환자들에 대한 후향적 연구에서 중앙 진행기간은 2.0개월이고 객관적 반응률은 3.8%, 질환 조절률은 42.3%였다.⁸⁶³

전신치료

위에서 언급한 후향적 연구들의 결과를 바탕으로 렌바티닙 치료 실패 시에는 소라페닙과, 소라페닙 실패 시에 사용할 수 있는 2차 전신치료 약제들[레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵(혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상)]을 사용해 볼 수 있다. 추가적 연구가 필요하지만 이론적으로는 면역관문억제제들인 아테졸리주맵과 베바시주맵 병용요법, 니볼루맵과 이필리무맵 병용요법, 니볼루맵, 펌부롤리주맵도 사용해 볼 수 있을 것이다. 한편 렌바티닙에 실패한 환자들을 대상으로 하는 2차 전신치료 임상시험에 참여하는 것도 고려할 수 있다.

■ 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 실패 후 2차 전신치료

절제 불가능한 간세포암종에 대한 1차 치료제로서 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법을 시작한 것이 2020년 상반기이므로 1차 치료 실패 후의 2차 치료에 대한 연구는 많이 이루어지지 못하고 소규모의 후향적인 연구들만이 있다.

최근에 발표된 다국가 후향적 연구에서 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 후 2차 치료를 받은 49명의 환자를 분석하였는데 이들 모두는 multikinase inhibitor로 치료를 받았고 29명은 소라페닙, 19명은 렌바티닙, 1명은 카보잔티닙으로 치료를 받았다. 중앙 무진행생존은 3.4개월 이었고 중앙 전체생존은 14.7개월이었다. 렌바티닙 치료군이 소라페닙 치료군에 비해 중앙 무진행생존이 유의하게 길었으나(6.1개월 vs. 2.5개월, $P=0.004$) 전체생존에는 차이가 없었다(16.6개월 vs. 11.2개월, $P=0.347$).⁷⁸⁴ 한편 VEGF 억제제를 사용한 적이 없는 환자들에서 1차 치료제로 사용되었던 소라페닙과 렌바티닙과는 달리 레고라페닙이나 카보잔티닙은 이전에 VEGF 억제제(소라페닙 등)를 사용했던 환자들에게서 2차 또는 3차 치료 약제로 임종되었기에 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 실패 시 레고라페닙 및 카보잔티닙의 사용이 이론적으로 선호될 수도 있겠으나 추가적인 연구가 필요하다.⁸⁴⁸

추가적 연구가 필요하지만 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 실패 시에는 소라페닙, 렌바티닙, 2차 전신치료 약제들 중 레고라페닙, 카보잔티닙이 고려될 수도 있으며 연역관문억제제들 중 다른 곳을 표적하는 니볼루맙과 이필리루맙 병용요법, 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법도 고려해 볼 수 있을 것이다. 또한, 아테졸리루맙과 베바시주맙 병용요법에 실패한 환자들을 대상으로 하는 2차 전신치료 임상시험에 참여하는 것도 고려할 수 있다.

■ 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법 실패 후 2차 전신치료

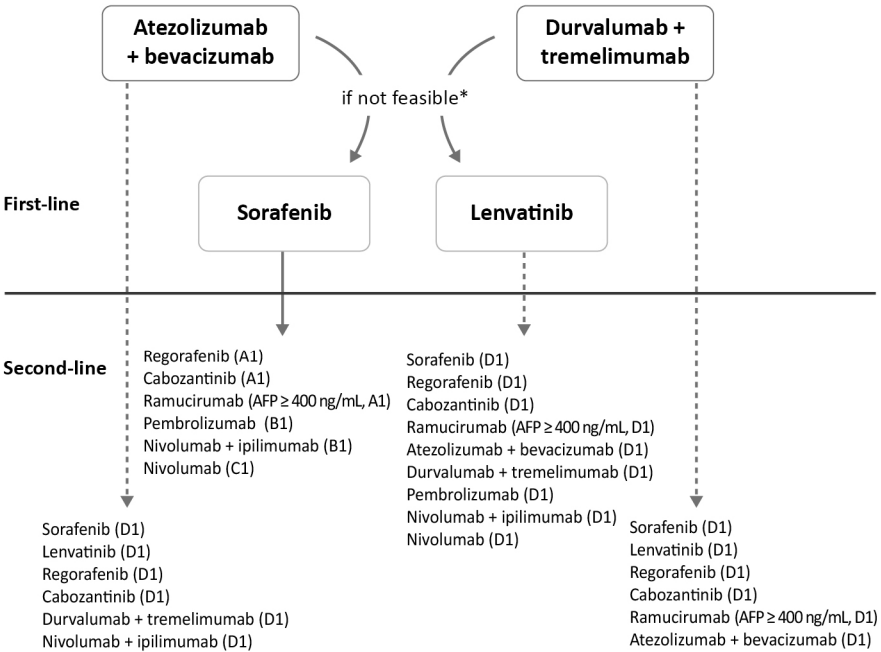
최근 무작위 대조 3상 연구에서 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법이 절제 불가능한 간세포암종의 1차 치료제로서 소라페닙보다 전체생존을 연장하는 것으로 발표되어⁸²⁸ FDA 허가과 판매가 기대된다. 아직 보고된 연구는 없으나 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법 실패 후 2차 전신치료 약제들로는 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맙(혈청 알파태아 단백질 400 ng/mL 이상), 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법을 고려해 볼 수 있겠다. 또한 더발루맙과 트레멜리루맙 병용요법에 실패한 환자들을 대상으로 하는 2차 전신치료 임상시험에 참여하는 것도 고려할 수 있다.

권고사항

1. 최소 3주 이상 하루 400 mg 이상의 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 레고라페닙을 투여한다 (A1).
2. 소라페닙 1차 치료 또는 2차 전신치료제에도 불구하고 간세포암종이 진행한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 카보잔티닙을 투여한다 (A1).
3. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한, 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이며 혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상인 환자에서 라무시루맵을 투여한다 (A1).
4. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 팜브롤리주맵을 투여한다 (B1).
5. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 니볼루맵과 이필리무맵 병용요법(B1) 또는 니볼루맵 단독요법(C1)을 할 수 있다.
6. 렌바티닙 치료에 실패한 경우 소라페닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵(혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상일 때)들과 아테졸리주맵과 베바시주맵, 더발루맵과 트레멜리무맵, 팜브롤리주맵 단독요법, 니볼루맵과 이필리무맵 병용요법, 니볼루맵 단독요법 등을 시도해 볼 수 있다 (D1).
7. 아테졸리주맵과 베바시주맵 병용요법에 실패한 경우 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙들과, 더발루맵과 트레멜리루맵, 니볼루맵과 이필리무맵 병용요법 등을 시도해 볼 수 있다 (D1).
8. 더발루맵과 트레멜리무맵 병용요법에 실패한 경우 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵(혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상일 때) 들과, 아테졸리주맵과 베바시주맵 병용요법 등을 시도해 볼 수 있다 (D1).

전신치료

Fig. 9. Treatment algorithm of systemic therapy for HCC.



*If patients have absolute or relative contraindications for immune-checkpoint inhibitors or bevacizumab, multiple tyrosine kinase inhibitors such as sorafenib or lenvatinib should be recommended.

■ 세포독성화학요법 및 간동맥주입화학요법

진행성 간세포암종 환자에서 세포독성화학요법(cytotoxic chemotherapy)을 고려할 수 있다.⁸⁶⁴⁻⁸⁶⁶ 그러나 간세포암종 환자의 대부분이 만성 간질환이나 간경변증을 동반하고 있고, 이는 항암제의 흡수와 대사 등에 영향을 미쳐 충분한 용량의 항암제를 투여하는 것이 불가능한 경우가 많고, 항암제에 의한 독성 발생 가능성이 높다.^{867, 868} Oxaliplatin을 포함하는 FOLFOX (oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin) 복합화학요법의 효능을 연구한 공개 다기관 무작위 대조군 연구(EACH study)가 371명의 아시아 환자를 대상으로 진행된 바 있으나, 대조군이 doxorubicin 단독요법이었다는 한계가 있으며,⁸⁶⁹ 현재 진행성 간세포암종의 표준 1차 전신 항암제로 여겨지는 소라페닙, 렌바티닙, 아테졸리주맙과 베바시주맙 등과 비교하여 동등성

또는 우월성을 증명한 세포독성화학요법은 없다. 소라페닙 등 전신치료에 실패한 경우에 구제 치료로 세포독성화학요법을 시도한 후향적 연구 결과가 있으나,⁸⁷⁰ 레고라페닙, 카보잔티닙 등 1차 또는 2차 전신치료에 실패한 경우에 사용될 수 있는 증명된 전신치료제와 비교하여 동등성 또는 우월성을 증명한 세포독성화학요법 또한 없다. 따라서 간세포암종에서 세포독성 화학요법은 아테졸리주맵과 베바시주맵 병용요법, 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵, 니볼루맵과 이필리루맵 병용요법, 펌브롤리주맵 등과 같은 1차 및 2차 전신 치료에 실패하거나 사용할 수 없는 진행성 간세포암종 환자에서 양호한 간기능과 좋은 전신 상태를 갖고 있는 경우 매우 제한적으로 개별화하여 사용되어야 할 것이며, 무의미하게 환자의 삶의 질을 저하시키지 않도록 주의가 필요하다.

세포독성화학요법의 다른 형태인 간동맥주입화학요법(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)은 세포독성 항암제를 간동맥에 직접 주입하여 간세포암종에 고농도의 항암제를 전달하면서도 전신적인 부작용이 적게 발생할 수 있는 장점이 있는 요법이다. 가장 많이 사용되는 약제는 5-fluorouracil로, 단독 혹은 cisplatin 등과 병합으로 쓰인다. 선행 연구에서 진행성 간세포암종에서 전반적인 반응률은 3.8~38.5%, 부분반응은 7~81%, 중앙 전체생존은 5~19.5개월이었다.⁸⁷¹⁻⁸⁷⁵ 진행성 간세포암에서 소라페닙과 HAIC의 효능을 직접 비교한 관찰 연구들에서는 HAIC은 소라페닙에 비해 전체생존과 종양반응률이 더 우수하였다는 연구 결과와,⁸⁷⁶⁻⁸⁸⁰ 양 군 간에 전체생존은 차이가 없었다는 서로 상반된 연구 결과가 있다.⁸⁸¹ 주간 문맥을 침범한 진행성 간세포암종 환자 58명을 대상으로 소라페닙과 HAIC 효과를 직접 비교하는 무작위 대조군 연구가 국내에서 진행된 바 있는데, 상기 연구에서는 HAIC가 소라페닙보다 긴 전체생존을 보였다(14.9개월 vs. 7.2개월, HR 0.32, 95% CI 0.15~071).⁸⁸² 그러나 적은 환자 수의 연구이며 주간문맥을 침범한 환자만을 대상으로 하였다는 점을 고려해야 한다. 최근 중국에서 262명의 진행성 간세포암종 환자를 HAIC와 소라페닙으로 1:1 배정한 무작위 대조군 연구(FOHAIC-1)결과가 보고되었는데, HAIC가 소라페닙에 비해 전체생존이 길었다(13.9개월 vs. 8.2개월, HR 0.408, 95% CI 0.301~0.552).⁸⁸³ 국내 다기관 후향적 관찰연구에서 진행성 간세포암종 환자 244명을 대상으로 렌바티닙과 HAIC를 비교하여 HAIC와 렌바티닙 사이에 전체생존에 차이가 없다고 보고되었다(9.4 vs. 9.3개월, P=0.489).⁸⁸⁴ 진행성 간세포암종에서 HAIC를 소라페닙 등 다른 전신치료제와 병합하여 사용하여 치료성적이 향상되는지 확인한

전신치료

무작위 대조군 연구들의 경우 환자군의 특성에 따라 상반된 결과가 보고되고 있다. 108명의 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 한 2상 무작위 대조군 연구에서 소라페닙과 HAIC 병행 치료는 소라페닙 단독치료군보다 전체생존이 길었으나(10.6 vs. 8.7개월, HR 0.60, 95% CI 0.38–0.96),⁸⁸⁵ 205명의 진행성 간세포암종을 대상으로 진행된 3상 무작위 전향적 대조연구(SILIUS 연구)에서는 소라페닙과 HAIC 병행치료와 소라페닙 단독치료군 사이에 전체생존의 차이가 없었다(11.8 vs. 11.5개월, HR 1.009, 95% CI 0.743–1.371).⁸⁸⁶ 68명의 진행성 간세포암종을 대상으로 한 다른 무작위 대조군 연구(SCOOP-2 연구)에서도 소라페닙과 HAIC 병행 치료와 소라페닙 단독치료군 사이에 전체생존의 차이는 없었으나(10.0 vs. 15.2개월, HR 1.08, 95% CI 0.63–1.86),⁸⁸⁷ 문맥이 침범된 간세포암종 247명을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서는 소라페닙과 HAIC 병행치료군이 소라페닙 단독치료군에 비해 유의하게 전체생존이 길었다(13.4 vs. 7.1개월 HR 0.35, 95% CI 0.26–0.48).⁸⁸⁸ 문맥이 침범된 진행성 간세포암 환자 64명을 대상으로 소라페닙과 HAIC 병행치료군과 소라페닙 단독치료군으로 1:1 무작위 배정한 다른 연구에서도 소라페닙과 HAIC 병행치료군이 소라페닙 단독치료군에 비해 유의하게 전체생존이 길었다(16.3 vs. 6.5개월, HR 0.28, 95% CI 0.15–0.53).⁸⁸⁹ HAIC를 소라페닙 외 아직 다른 전신치료제들과 병합치료하여 효과 및 안전성을 보고한 무작위 대조군 연구는 아직 없다. PD-L1이 발현된 수술이 불가능한 간세포암종 170명을 분석한 후향적 분석연구에서는 펌브롤리주맵-렌바티닙과 HAIC 병합치료가 펌브롤리주맵-렌바티닙 단독치료에 비해 전체 생존이 길었고,⁸⁹⁰ 157명의 진행성 간세포암종을 후향적으로 분석한 다른 연구에서도 렌바티닙 단독에 비해 렌바티닙-토리파리맵(toripalimab)과 HAIC 병합치료를 한 경우에 전체생존이 연장되었다고 보고하였다.⁸⁹¹ HAIC는 진행성 간세포암종의 치료로 주로 활용되나, 최근 수술적 절제가 불가능하며 주혈관침범이나 간외전이가 없는 7 cm 이상의 간세포암종(BCLC 병기 A 또는 B) 환자 315명을 대상으로 TACE와 fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX)을 사용한 HAIC를 1:1로 배정한 무작위 대조군 연구에서 HAIC가 TACE에 비해 긴 전체생존을 보였다(23.1개월 vs. 16.1개월, HR 0.58, 95% CI 0.45–0.75).⁸⁹² 따라서 HAIC가 간세포암종의 치료로 선택될 수 있는 환자군이 있을 수 있으나,⁶³⁶ 아테졸리주맵과 베바시주맵, 데발루맵과 트레멜리주맵, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵, 니볼루맵과 이필리무맵, 펌브롤리주맵 등과 같은 1차 및 2차 전신치료와 비교하여 우월하거나 동등한 효과를 기대할 수 있는지 자료가 부족하다. 따라서 HAIC 단독 또는 병용요법은 앞에 기술된 1차 및 2차 전신

치료에 실패하거나 사용할 수 없는 진행성 간세포암종 환자가 간문맥침범을 동반하고 잔존간 기능이 좋고 종양이 간내 국한한 경우 등에 개별화하여 치료를 고려하는 것이 필요하다.

권고사항

1. 아테졸리주맙과 베바시주맙, 더발루맙과 트레멜리루맙, 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맙, 니볼루맙/이필리루맙, 펌브롤리주맙 등과 같은 1차 및 2차 전신 치료에 실패하거나 사용할 수 없는 진행성 간세포암종 환자에서 종양이 간내에 국한되고 간문맥침범을 동반하며 잔존 간기능이 좋은 경우에는 간동맥주입화학요법(HAIC)을 고려할 수도 있다 (C2).

■ 진행성 간세포암종에서의 국소치료와 전신치료의 병합치료

진행성 간세포암종에서 전신치료와 국소치료를 병합하여 전신치료에 비해 생존율이 향상 되는지를 확인한 무작위 대조군 임상연구들이 있다. 진행성 간세포암종 환자 424명을 대상으로 TARE와 소라페닙을 병행하는 것과 소라페닙 단독으로 치료하는 것을 비교한 무작위 대조군 연구(SORAMIC 연구)에서 TARE와 소라페닙 병행치료군이 소라페닙 단독치료군에 비해 전체 생존에 차이가 없었다(12.1 vs. 11.4개월, HR 1.01, 95% CI 0.81–1.25).⁶³⁶ 국내에서 339명의 진행성 간세포암종을 대상으로 색전술과 소라페닙을 병행하는 것과 소라페닙 단독으로 치료하는 것을 비교한 무작위 대조군 연구(STAH 연구)에서도 전체생존은 차이가 없었다(12.8 vs. 10.8개월, HR 0.91 95% CI 0.69–1.21).⁸⁹³ 그러나 2차 목표인 무진행 생존기간과 종양진행까지 시간, 종양반응 등은 병행치료군이 우수했으며, 사후검정(post-hoc) 분석에서 두 번 이상의 통상적 TACE를 시행할 수 있었던 환자들에서는 병행치료군이 중앙 전체생존 18.6개월로 단독 치료군에 비해 유의한 차이가 있었다(HR 0.58; 95% CI 0.40–0.82; P=0.006).⁸⁹³ 따라서 특정 환자군에서는 단독치료군에 비해 병행치료군이 더 우월한 환자군이 있을 가능성이 시사되나, 병행치료가 도움이 될 대상군이 누구인지, 어떤 전신치료제를 어떤 국소치료와 병행하는 것이 좋을지 등에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 최근 중국에서 수행한 진행성 간세포암종 환자들에서의 렌바티닙과 cTACE 병행요법과 렌바티닙 단독요법을 비교한 무작위 대조군 3상 연구(LAUNCH)가 초록으로 발표되었는데⁸⁹⁴ 병행요법군이 단독요법군에 비해 중앙 전체생존

전신치료

및 중앙 무진행생존 등 일차 및 이차 목표 모두가 의미 있게 증가되어 최종 발표가 주목된다. 아직 소라페닙 외 다른 전신항암제들을 다른 국소치료 방법들(색전술, 방사선 색전술, 체외 방사선치료 등)과 병용하였을 때의 효과 및 안전성이 어떠한지를 연구한 무작위 대조군 연구 결과는 없다.

■ 완전반응 후의 대처

전신치료제의 발달로 인해 치료 후 완전반응(complete response)을 보이는 환자군들이 임상에서 확인되고 있다. 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법을 소라페닙과 비교한 IMbrave150 연구에서는 완전반응이 RECIST v1.1 기준으로 소라페닙에서는 0%에서 확인되었으나, 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법을 투여받은 군에서는 5.5%에서 확인되었고, mRECST 기준으로는 소라페닙 사용군 1.9%, 아테졸리주맙과 베바시주맙 사용군에서는 10.2%에서 완전반응이 확인되었다.⁷⁹⁷ 면역관문억제제 기반 치료를 받은 악성 흑색종 환자의 연구에서, anti-PD-1 치료 후 완전반응이 획득된 경우 약제가 중단되어도 완전반응이 유지되는 것이 보고되었다.^{895, 896} 이는 면역관문억제제 기반 치료로서 완전반응이 확인된 경우에는 약제중단이 가능할 수 있음을 시사하고 있다. 그러나 아직 간세포암종에서 면역관문억제제 기반의 전신치료 후 완전반응이 획득된 경우에 전신치료를 중단할 수 있는지, 중단 후에도 효과가 지속될 수 있는지 등을 확인한 연구 결과들이 없다. 전신치료와 연관된 의료 자원 등을 고려하면 완전반응을 획득한 환자들에서 향후 관리에 대한 관련 연구들이 필요하다.

보조요법

보조요법(adjunct therapy)은 일반적으로 근치적 치료 후 재발을 막기 위해 추가적으로 시행하는 치료를 말하는데, 간세포암종의 경우 근치적 간절제 후 재발률이 5년에 약 50-70% 전후로 높기에^{249, 897, 898} (예방 및 간절제 편 참조) 재발을 막기 위한 보조요법은 시급한 과제이다. 근치적 치료 후 보조요법으로 경동맥화학색전술,^{898, 899} 간동맥으로 방사성동위원소인 Iodine-131을 주입하는 요법,⁹⁰⁰ vitamin K2⁹⁰¹ 나 vitamin A 유도체를⁹⁰² 이용한 보조요법 등이 연구되어 왔으나 아직까지 임상적인 유용성을 입증받지 못했다.¹²⁷ 세포독성 전신화학요법과⁹⁰³ 소라페닙⁹⁰⁴ 역시 보조요법으로 유용하다는 근거는 없다. 최근 간세포암종 치료제로 개발된 면역관문억제제들을 사용하여 근치적 치료 후 보조요법을 하는 무작위 대조군 3상 연구들이 진행되고 있어 이들의 결과가 주목된다.⁹⁰⁵

Takamaya 등⁹⁰⁶이 환자에서 유래한 사이토카인 유도 살해세포(cytokine induced killer cell, CIK)를 이용한 보조요법이 간세포암종 수술 후 3년 재발률을 대조군보다 15% 감소시켰다는 보고를 한 후 이를 이용한 근치적 치료 후 보조요법에 관한 전향적 무작위 대조군 연구가 이루어져 왔다.⁹⁰⁷⁻⁹¹¹ 최근 국내에서 AJCC stage I, II 간세포암종 환자들에서 간절제 또는 국소치료(고주파열치료술, 에탄올주입술)로 완치된 후 시행된 무작위 대조군 3상 연구에서⁹⁰⁸ CIK 면역치료 보조요법은 무재발 생존기간을 유의하게 증가시켰으며(HR 0.63, 95% CI 0.48-0.94) 전체적 전체생존도 유의하게 증가시켰다(HR 0.21, 95% CI 0.06-0.75). 하위 분석에서는 AJCC stage I에서 무재발 생존기간을 유의하게 증가하였다. 본 3상 연구 이후 72% 환자를 68.5개월(Interquartile Range 45.0-82.2) 장기 추적한 연구에서도 CIK 보조요법군이 대조군에 비해 무재발 생존기간이 유의하게 증가되었을 뿐 아니라(HR 0.67; 95% CI 0.48-0.94, P=0.009), 전체생존도 증가시켰다(HR 0.33, 95% CI 0.15-0.76, P=0.006).⁹¹² 국내에서 시행한 경향 스코어 분석을 이용한 실제 임상기반 연구에서도 CIK 보조요법은 무재발 생존기간을 유의하게 증가시켰으며(HR 0.42, 95% CI 0.22-0.80, P=0.006),⁹¹³ 무작위 대조군 연구와 real-world 연구를 결과를 기반으로 한 비용효과 분석연구에서는 각각을 기반으로 한 점증적 비용효과비(ICER, e incremental cost-effectiveness ratio)가 \$33,077/QALY

(quality-adjusted life-year)와 \$25,107/QALY로 나타났다.⁸¹⁴ 중국에서 시행된 3상 연구에서는 중앙재발까지 기간(time to recurrence)을 유의하게 연장시켜(13.6개월 vs. 7.8개월, $P=0.01$) 일차 목표를 달성하였지만, 무재발 생존이나 전체생존의 연장에 대한 분석에서는 유의성을 확인하지 못하였다.⁹⁰⁷ 근치적 치료 후 CIK를 이용한 보조요법에 대한 무작위 대조군 연구만을 대상으로 한 메타분석에서 보조요법은 치료 후 3년까지의 무재발 생존과 전체적 생존을 유의하게 증가시킨다고 보고하였다.⁹¹⁴

절제 가능한 병기에서 절제 전신보조요법(neoadjuvant therapy)로서 TACE를 시행할 수 있으나 절제술 단독치료와 비교하여 TACE를 먼저 시행하고 절제하는 것이 생존율이나 무질병 생존(disease free survival)을 연장시킨다는 근거가 없다.³¹³

권고사항

1. 림프절 및 원격전이가 없는 2 cm 이하의 간세포암종 환자에서 간절제, 고주파열치료술 또는 에탄올주입술로써 근치적 치료 후 사이토카인 유도 살해세포(CIK)를 이용한 면역치료 보조요법을 시행할 수도 있다 (A2).
2. 간세포암종의 근치적 치료 후 보조요법으로서 경동맥화학색전술이나 소라페닙, 세포독성 화학요법 등은 권장되지 않는다 (B1).

예방적 항바이러스치료

■ B형간염 관련 간세포암종

간세포암종에서 세포독성화학요법 후 B형간염 바이러스(HBV) 재활성화율은 30-60%로 다양하며,^{915, 916} 이로 인한 사망률도 HBV가 재활성화된 환자의 30% 정도로 보고되었다. 따라서 간세포암종 환자에서 B형간염 표면항원에 대한 검사는 세포독성화학요법 시작 전에 반드시 시행되어야 하며, B형간염 표면항원이 양성인 경우 항바이러스제의 예방적(preventive) 사용은 세포독성화학요법 시행 전에 시작되어 암 치료 종료 후 최소 6개월 이상 유지되어야 한다. 치료제로서 인터페론은 골수억제 부작용과 간염 악화에 대한 위험 때문에 예방적 치료제로 사용하지 않으며 경구용 항바이러스제가 권고된다.⁴⁵ B형간염 표면항원이 음성이며 anti-HBc가 양성인 간세포암종 환자에서도 B형간염의 재활성화가 보고된 바 있으나⁹¹⁷ 관련 연구가 적은 실정으로 이에 대해 일괄적인 예방적 투약을 권유할 만한 강한 근거는 아직 없다. 표적치료제 후 HBV 재활성 위험에 대해 국내 후향적 연구에서 소라페닙 치료 관련 HBV 재활성화는 없었다는 보고⁸⁰⁰와 HBV 재활성 위험이 증가하였다는 보고⁹¹⁸가 있어서 향후 충분한 관찰과 연구가 필요하다. 한편 면역관문억제제는 HBV에 대한 면역반응을 증가시켜 간염 발생으로 인한 급성 악화를 일으킬 수 있으므로 만성 B형간염 관련 간세포암종에서 면역관문억제제 치료 시에는 낮은 혈중 HBV DNA 양을 유지하기 위해 효과적인 항바이러스제 치료를 병행해야 한다. 이런 이유로 간세포암종에 대한 면역관문억제제 임상시험들에서는 혈중 HBV DNA 양이 낮은 환자들만 연구에 포함되었다.^{797, 836, 853} 최근 B형간염 관련 간세포암종에 대한 치료로 면역관문억제제를 투여받은 60명의 환자를 대상으로 한 후향연구에서 예방적 항바이러스제를 투여받지 않은 6명 중 1명의 환자에서 HBV 재활성화 및 간염 발생이 보고되었다.⁹¹⁹

예방적
항바이러스
치료

간세포암종 치료 중 HBV 재활성화에 대해 비교적 잘 알려진 연구는 경동맥화학색전술(TACE)의 경우로서 대상 예의 4.3-40.5%에서 HBV 재활성화가 관찰된다.⁹²⁰⁻⁹²³ 라미부딘 예방요법을 시행한 군과 무투약 대조군으로 나누어 TACE 후 HBV의 재활성화를 관찰한 무작위 대조군 연구에 따르면,⁹²³ 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. 또 다른 무작위 연구에서는⁹²⁴ 라미부딘 예방요법군에서 대조군에 비교하여 HBV DNA 미검출률이 높았으며(45.6% vs. 11.2%, $P<0.001$), 예방요법 후 중앙진행시간(8.2개월 vs. 4.3개월, $P=0.005$) 및 생존율(RR 0.423, 95% CI 0.248–0.721, $P=0.002$)이 대조군에 비해 연장되었다. 또한 엔테카비어로 예방요법을 시행한 군과 무투약군에 대한 관찰 연구⁹²⁵에서는 바이러스관련 이벤트(6.8% vs. 54.4%, $P=0.001$)와 간염의 급성악화(0% vs 11.6%, $P=0.039$)의 의미 있는 차이가 관찰되었다. 최근 1547명을 대상으로 한 국내 후향적 매칭연구에서 예방적 항바이러스치료를 시행하지 않은 경우 TACE 후 HBV 재활성화율이 1, 2, 3년째 각각 28.6%, 37.9%, 44.2%였으며 예방적 항바이러스치료를 시행한 군에서 10년 생존율이 유의하게 높았다(26.5% vs. 12.8%, $P<0.0001$).⁹²⁶ 따라서 HBV 관련 간세포암종 환자의 TACE에는 항바이러스제의 예방적 투약이 필요하다.

간세포암종의 간동맥주입화학요법(HAIC) 치료 후 HBV 재활성화는 24–67%로 TACE보다 높게 보고되었는데, 이는 HAIC의 치료 주기가 매주로써 치료 간격이 짧아 항암제 용량이 많기 때문일 수 있다.^{916, 927, 928} 그러나 TACE와 비교연구가 없고 대상 환자 수가 적어 TACE보다 재활성화율이 더 높다는 근거를 뒷받침하기 위해서는 충분한 연구가 필요하다.

간세포암종의 수술적 절제술 후 혈청 HBV DNA 증가 혹은 생화학적 간기능검사의 이상을 동반하는 HBV 재활성화는 14–32%에서 관찰된다.⁹²⁹ 수술한 당일부터 예방요법을 시행한 군과 무투약 대조군으로 나누어 HBV의 재활성화를 관찰한 전향 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 예방적 항바이러스제 투약이 필요하다고 보고하였다.⁹³⁰ 또한 R0 절제를 시행한 환자에서 아데포비어 치료군과 비치료군으로 각각 100명을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서⁹³¹ 치료군의 1, 3, 5년 무재발 생존율은 각각 85.0%, 50.3%, 46.1%였고, 비치료군은 84.0%, 37.9%, 27.1%로 치료군에서 높았으며, 1년, 3년, 5년 전체생존율도 치료군에서 높았다(96.0%, 77.6%, 63.1% vs. 94.0%, 67.4%, 41.5%). 텔비부딘 치료군에서 재발관련 상대위험도는 0.65, 사망관련 상대위험도는 0.42이었으며, 항바이러스치료가 간세포암종 후기 재발의 의미 있는 예측인자였다.

간세포암종의 체외 방사선치료 후 HBV 재활성화는 대조군과 라미부딘 예방적 투약군에서 각각 21.8%와 0%이고, 이로 인한 ALT 상승률은 12.5%와 2.3%로 대조군에서 의미 있게 높았음을 보고한 연구가 있다.⁹³² 또한 TACE와 체외 방사선치료를 병행할 경우 단독 TACE 치료에 비해 HBV 재활성화가 2배 이상 높아질 수 있다고 보고된 바 있다.⁹³³ 최근 133명을 대상으로 한 국내 후향연구에서 체외 방사선 단독치료 후 항바이러스제 미투여군과 투여군에서 HBV 재활성화율은 각각 12.7%와 0%로 관찰되었고 TACE와 체외 방사선치료 병행치료 후 50%와 16.7%로 관찰되었다.⁹³⁴

에탄올주입술과 고주파열치료술 등 국소치료에 의한 B형간염 재활성화에 대한 연구 보고는 적지만 고주파열치료술 후 HBV 재활성화는 5.6-9.1%로 보고되었다.^{935, 936}

한편 국내 후향연구들에서 B형간염 표면항원 양성, HBV DNA 미검출인 간세포암종 환자에 서도 수술적 절제술 및 경동맥화학색전술 시행 후 HBV 재활성화가 의미 있게 증가하고, 재활 성화 발생은 간세포암종 재발⁹³⁷ 및 생존율⁹³⁸과 연관되었다고 보고되었다. 또한 최근 발표된 간세포암종 치료 후 HBV 재활성화에 관한 체계적 문헌고찰에서 경동맥화학색전술(19%), 간절제(16%), 체외 방사선치료(14%)는 HBV 재활성화율이 10%를 초과하는 고위험군으로, 표적치료제 혹은 면역관문억제제(7%), 고주파열치료술(7%) 등은 중등도 위험군으로 분류 되었다.⁹³⁹

B형간염 바이러스 관련 간세포암종의 경우 위와 같이 각종 암 치료 후 HBV 재활성화가 흔하고 예방적 항바이러스치료가 재활성화, 간염, 간부전 및 사망 위험성을 감소시키므로, B형 간염 관련 간세포암종에 대한 치료 시 경구용 항바이러스제를 이용한 예방적 항바이러스치료가 적극적으로 고려되어야 한다.

예방적
항바이러스
치료

■ C형간염 관련 간세포암종

C형간염 바이러스(HCV) 관련 간세포암종의 경우 암 치료 후 HCV 재활성화나 이로 인한 간염이 발생할 수 있으나 간부전이나 사망까지 발생하는 경우는 거의 없다. 국내 HCV 또는 HBV 관련 간세포암종 환자를 대상으로 한 후향적 관찰연구에서 TACE 후 바이러스 재활성화, 간염 및 간부전 발생률이 HCV군에서 재활성화 26.5%, 간염 10.2%, 간부전 0%, HBV군에서는

각각 32.6%, 34.8%, 10.9%로 관찰되었다.⁹⁴⁰ 두 군에서 TACE 후 재활성화의 차이는 없었지만, 간염과 간부전 발생은 HCV 관련 간세포암종군에서 의미 있게 낮았다. HCV 관련 간세포암종 환자에서 HCV 재활성화 및 간염 발생에 대한 모니터링은 필요하다. 하지만 현재까지 HCV 관련 간세포암종 환자에서 DAA를 사용한 예방적 항바이러스치료에 대한 연구는 시행된 바 없으므로 이를 권고할 근거는 없다.

권고사항

1. 간세포암종에 대한 치료 전에 B형간염 표면항원에 대한 검사를 시행하여야 한다 (A1).
2. B형간염 관련 간세포암종 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출될 경우 항바이러스제를 투여한다 (A1).
3. B형간염 표면항원 양성인 환자에서 혈청 HBV DNA가 불검출이더라도 간세포암종 치료로 세포독성화약요법(A1), 경동맥화학색전술(A2), 간동맥주입화학요법(A2), 간절제(A2), 체외 방사선치료(B1), 고주파열치료술(C1), 표적치료제 또는 면역관문억제제 전신치료(C1) 시 예방적 항바이러스제 투여를 한다.
4. 예방적 항바이러스 투여 시 약제 선택은 대한간학회의 만성 B형간염 진료 가이드라인을 따른다 (A1).
5. HCV RNA가 검출되는 환자에서 간세포암종 치료 시 DAA를 사용한 예방적 항바이러스 투여는 아직 권고할 근거가 없다 (C1).

암성 통증의 약물치료

■ 통증의 종류

암으로 인한 통증을 동반한 간세포암종 환자가 통증이 없는 환자보다 삶의 질 뿐만 아니라 질병의 예후도 나쁘다.⁹⁴¹ 간세포암종으로 인한 통증에 대한 이해가 환자 치료에 중요하다. 먼저 통증 종류를 분류하면, 첫째 내장형 통증(parietal or visceral pain), 둘째 뼈로 전이가 되면서 발생하는 통증, 셋째로는 간세포암종 치료 후 발생하는 통증이다.

첫째, 내장형 통증은 내장벽을 따라 발생하는 염증에 기인하는데, 주 병변 또는 전이 병변이 내장벽을 침범하면서 발생하는 복통이다. 이러한 통증은 면역체계, 중추 및 말초 신경계와 종양세포 사이의 상호작용으로 유발된다고 알려져 있으나 각각 어느 정도의 역할을 하는지에 대해 알려진 바 없다. 말초 염증과 재발성 급성 통증이 내장 과민증(visceral hypersensitivity)에 기여하며, 중추신경계에서는 재발성 급성 통증이 통증과 연관된 뇌 구역의 시냅스 연결을 유도하고, 이미 연결된 시냅스의 강화를 일으킨다. 이로 인한, 말초 및 중추신경계의 구조적, 기능적 변화가 만성 복통을 유발한다.⁹⁴²

둘째, 뼈로 전이가 되면서 발생하는 통증은 심한 침해성 통증(nociceptive pain)이다. 이러한 통증은 염증성, 신경병증성 특성을 복잡하게 동반한다.⁹⁴³ 암세포가 뼈를 손상시키기보다는 파골세포활성(osteoclastic activation)을 유도한다. 파골세포와 뼈의 산성 환경(acidic environment)은 산도를 인식하는 이온채널(acid-sensing ion channels, ASICs)과 transient receptor potential vanilloid receptor 1 (TRPV1)을 통해 뼈의 감각신경을 활성화시켜 통증을 유발한다. 암세포에서 분비되는 prostaglandins와 nerve growth factor 같은 화학물질들이 뼈의 통증 수용체를 자극하고 민감하게 만들며, 암이 직접 감각신경섬유를 압박하여 통증을 유발한다.

암성 통증의
약물치료

셋째, 치료로 인해 발생하는 통증은 주로 경동맥화학색전술 후 발생하는 색전후증후군과 고주파열치료술 후 발생하는 시술 중 또는 시술 후 통증이다.

이처럼 암 환자의 통증 유병률은 45~53% 정도로 알려져 있고⁹⁴⁴⁻⁹⁴⁶ 초기부터 통증 조절을 포함한 적극적 완화치료는 암 환자의 삶의 질을 향상시키며⁹⁴⁷⁻⁹⁴⁹ 전체생존도 향상시킬 수

있다.^{943, 950} 간세포암종에 있어서 통증에 관한 연구는 드물지만 간세포암종 환자의 통증 유병률은 22%-66.8%로 보고되고 있어,^{941, 945, 951} 간세포암종에서도 통증치료를 중요한 완화 치료로 고려해야 한다. 간세포암종은 대부분 만성 간질환 및 간경변증을 동반하므로 간기능장애 정도에 따라 약물대사에 변화가 일어나게 되며⁹⁵² 진통제에 의한 부작용을 더 자주 더 심하게 겪을 수 있다. 하지만, 간질환뿐 아니라⁹⁵³ 간세포암종 환자에서 통증 치료에 대한 연구는 극히 부족하므로 간세포암종의 통증 치료는 일반 암 치료 원칙에⁹⁵⁴⁻⁹⁵⁶ 준하나 환자의 간기능상태에 따라 약제의 선택 및 용량, 투여 간격의 조절이 고려될 필요가 있다.

■ 통증 치료의 원칙

통증 치료의 기본 원칙은 WHO 통증조절 단계(analgesic ladder)에서 권고한 바와 같이 일정한 시간 간격으로(by the clock), 경구용 약으로(by the mouth), 단계적으로(by the ladder) 조절한다. 암성 통증 치료도 동일한 방법에 따라 비마약성 진통제로 시작해서 약한 마약성 진통제, 강한 마약성 진통제를 순차적으로 이용하는 전략이 보편적으로 이루어지고 있다.⁹⁵⁴⁻⁹⁵⁶ 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(숫자통증등급 4-6)에는 약한 마약성 진통제인 코데인(codeine), 하이드로코데인(hydrocodein), 트라마돌(tramadol)이 주로 사용되고 심한 통증(숫자통증등급 7-10)에서는 강한 마약성 진통제로 모르핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone), 하이드로몰폰(hydromorphone), 펜타닐(fentanyl)과 그 유사체가 이용된다. 약물 선택 시에 고려할 것은 통증의 강도가 심한 경우에는 낮은 단계에서부터 약물을 시작하는 것이 아니라 곧바로 높은 단계의 강한 마약성 진통제로 사용한 후 통증의 원인이 제거되었다고 판단될 때 단계를 조정할 수 있다. 이와 같은 3단계의 통증 조절 단계를 이용하여 통증의 80-90%는 약물로 조절할 수 있다.

■ 경도 통증

아세트아미노펜은 전격성 간부전을 일으킬 수 있는 약물이지만^{957, 958} 하루 4 g 이하의 용량에서는 임상적으로 유의한 간독성은 매우 드물다. 다만 아세트아미노펜에 의한 간손상을 방지하기 위해 다른 진통제가 아세트아미노펜과 함께 함유된 복합제의 경우 아세트아미노펜 함량을

1단위(정, 캡슐)당 325 mg 이하로 제한한다.⁹⁵⁹ 만성 음주자에서는 4 g 이하 용량에서도 아세트아미노펜의 간부전 발생이 보고된 적이 있으나⁹⁶⁰ 하루 4 g을 사용한 다른 연구에서 뚜렷한 간독성의 증가는 없었고,^{961, 962} 한 연구에서 작지만 유의한 ALT 상승이 보고되었다.⁹⁶³ 간경변증 환자에서 하루 2-3 g의 아세트아미노펜은 비대상성 변화와의 관련을 보이지 않았다.⁹⁶⁴ 간경변증 환자에서는 아세트아미노펜의 반감기가 건강인에 비해 배로 증가하지만⁹⁶⁵ 비대상성 간경변증 및 만성 간질환 환자에서도 4 g 이하의 아세트아미노펜은 의미 있는 부작용을 일으키지 않았다는 보고도 있다.^{965, 966} 하지만 일반적으로, 간질환 환자에서는 대사 장애의 개연성과 반감기의 증가가 예상되므로 아세트아미노펜의 일일 용량을 2-3 g으로 감량할 것을 권고한다.^{967, 968}

비스테로이드성 항염제는 간질환 환자에서는 유리 형태의 약제가 증가되어 부작용과 독성을 일으킬 가능성이 높아지며,⁹⁶⁹ 전체 약인성 간염 원인의 10%를 차지한다고 알려져 있고⁹⁷⁰ 간독성이 보고되는 약제이다.^{957, 971} 또한, 간경변증 환자에서는 신독성,⁹⁷² 위궤양이나 출혈,^{973, 974} 간경변증의 비대상성 악화⁹⁶⁴ 등의 부작용을 초래할 수 있어 가급적 사용을 피해야 한다. 단, 골절이 있는 경우에는 COX-2 억제제(rofecoxib, celecoxib, valdecoxib)는 프로스타글란딘 합성을 억제하여 통증을 완화시킨다.

■ 중등도 통증

중등도 통증은 모르핀과 같은 강한 마약성 진통제로 이동하기 전에 선택할 수 있는 약제가 적다. 대표적으로 트라마돌과 코데인을 사용할 수 있다. 트라마돌은 중추신경계에 작용하는 비마약성 진통제면서 μ -opioid 수용체와 결합하여 중등도의 통증에 효과를 보인다. 그러나 대부분 간에서 대사가 되기 때문에 간경변증이 동반된 경우에는 생체이용률이 200-300% 높아져 12시간 내에 50 mg을 초과하여 사용하지 말아야 한다.⁹⁷⁵ 또한, 세로토닌 대사에 영향을 미치고 발작 역치(seizure threshold)를 낮추는 약물상호작용의 위험으로 진통보조제(adjunctive therapy; selective serotonin reuptake inhibitor, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, tricyclic antidepressants, anticonvulsants)와 함께 사용하지 말아야 한다.

코데인은 약한 마약성 진통제로서 모르핀의 10분의 1의 효과를 보인다. P450 경로를 통해 대사되지만, 간경변증의 경우에는 대사물질이 간에 축적되기 때문에 호흡억제 등의 부작용이 발생할 수 있어서 사용을 피해야 한다.

암성 통증의
약물치료

■ 심한 통증

심한 통증에는 강한 마약성 진통제가 주 치료제이다. 여러 종류의 강한 마약성 진통제가 알려져 있지만, 모르핀이 가장 널리 사용되는 약제이다. 강한 마약성 진통제의 유용성에 대해 모든 국가가 인정하지만, 접근성에 제한이 많다. 병원에서 사용할 수 있는 강한 마약성 진통제에는 모르핀, 옥시코돈, 하이드로몰폰, 펜타닐 정도이다. 주로 경구로 투약하지만, 빠른 진통 효과를 위해서 피하나 정맥으로 투여한다. 지속형 제제로 8-12시간 간격으로 투여하며, 돌발성 통증에는 3-4시간 간격으로 속효성 제제를 사용한다. 경구용 및 주사용 마약성 진통제의 용량과 작용시간 및 간경변증 환자에서 고려사항을 표에 정리하였다(Table 10). 암성 통증은 발병 기전이 다양한 원인에 의해 발생하므로 한 종류의 약제로 조절이 어렵다. 따라서 통증의 강도, 빈도, 위치 등을 고려하여 두 가지 이상의 약제를 병합하여 조절한다.

Table 10. Opioid agonist in patients with cirrhosis⁹⁷⁶

Opioid Agonist	Brand name	Impairment in metabolism	Dose adjustment for cirrhotic patients	Onset of Action	Duration of action	Phase I metabolism	Phase II metabolism
Morphine	Morphine 5/10/30/100 mg	Decreased intrinsic hepatic clearance (reduction in the enzyme activity or intrahepatic shunting)	Dosing interval should be increased 1.5- to 2-fold in cirrhotic patients. The dose should also be reduced.	5 min (IV) 15 min (IM) 20 min (oral)	3-7 hrs	None	Glucuronidation via UGT2B7
Oxycodone, semi-synthetic m-opioid agonist	Oxycontin CR 10 mg IR codon 10 mg IR codon 5 mg Oxynorm inj 10 mg Oxynorm inj 20 mg Targin CR 5/2.5 mg Targin CR 10/5 mg Targin CR 20/10 mg Targin CR 40/20 mg	Decreased intrinsic hepatic clearance (reduction in the enzyme activity or intrahepatic shunting)	Oral oxycodone should be initiated at lower doses.	10-30 min (IR, oral) 1 hrs (CR, oral)	3-6 hrs (IR) 10-12 hrs (CR)	CYP3A4 CYP2D6	None

Opioid Agonist	Brand name	Impairment in metabolism	Dose adjustment for cirrhotic patients	Onset of Action	Duration of action	Phase I metabolism	Phase II metabolism
Hydromorphone, semi-synthetic opioid	Dilid 2 mg Jurnista PR 8 mg Jurnista SR 4 mg	Possible decreases in the metabolizing capacity of conjugating enzymes	A reduction of dose with standard interval is necessary. It be avoided in patients with hepatorenal syndrome due to accumulation of the neuroexcitatory metabolite.	15-30 min	4-5 hr	None	Glucuronidation via UGT2B7
Fentanyl, synthetic opioid from the phenylpiperidine class	Fentanyl 50/100/500/1000 mcg Abstral SL tab 100/200 mcg Actiq 200/400 mcg Matrifen patch 12/25/50/100 mcg Instanyl nasal spray 50/100 mcg Durogesic D-trans 25/50/100 mcg	Affected by changes in hepatic blood flow	It is a first-choice opioid in patients with hepatorenal syndrome, but dose reduction might be necessary to avoid accumulation.	5 min (SL or IV)	30-60 min (IV) 6-7 hrs (IN) 20-27 hrs (TD) 2-13 hrs (SL/buccal)	CYP3A4	None

min, minutes; hrs, hours; IV, intravenous; IM, intramuscular; IR, immediate-release; CR, controlled-release; SL, sublingual; IN, intranasal, TD, transdermal.

■ 간경변증 환자에서 고려사항

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.⁹⁶⁶ 따라서 마약성 진통제 각각의 간 대사 특성을 고려하여 약제를 선택하고 용량이나 간격을 조절하는 것이 필요하다.^{968, 977} 모르핀은 자체로 진통효과를 나타내며 간의 포함작용으로 대사된 후 90% 이상이 신장으로 배설되지만 간경변증 환자에서는 정상인보다 2배 정도 반감기가 길어지며^{978, 979} 생체이용률이 간세포암종(68%)에서 정상인(17%)보다 4배 증가한다.⁹⁸⁰ 옥시코돈은 진통작용을 하는 옥시몰폰을 비롯한 여러 산물로 대사되므로 대사체의 혈중농도가 다양할 수 있어 진통 효과를 예측하기 어려울 수 있고 간이식환자 연구에서 이식 후에 비해 이식 전에 반감기가 길고 제거율은 낮고 호흡억제 작용이 강하게 나타난다고 보고되었다.⁹⁸¹ 하이드로몰폰은 자체로 진통 효과를 나타내며 포함반응에 의해 대사-분비되어 간기능 장애에 의한 영향이 상대적으로 크지 않아 간기능 저하 환자에서도 반감기의 변화가 없다고 보고되었다.⁹⁸² 펜타닐은 사이토크롬에 의해 대사되나 독성 대사체를 발생시키지 않고 간경변증 환자에서 혈중농도의 변화가 없으며 신기능 장애에 대해서도 영향이 크지 않다.^{968, 977, 983} 최근 유럽간학회에서는 간경변증이 심한 경우(end stage liver disease, ESLD) 통증 조절을 위해 paracetamol, morphine, hydromorphone 등의 사용을 권고하였고, NASIDs, tramadol, codeine, oxycodone 등을 회피하라고 제시하였다.⁹⁸⁴

약제뿐만 아니라 시술을 이용하여 통증을 조절할 수 있다. 대표적인 것이 뼈나 임파선 등으로 전이되어 발생하는 통증에 체외 방사선치료가 널리 사용되고 그 효과도 우수하여 근거 순위는 낮지만, 방사선치료가 권고되고 있다.¹²⁷ 또한 뼈 전이의 경우 위치와 조직에 따라서는 고주파 열치료술이나 경동맥색전술을 통해 통증을 조절해 볼 수도 있다.^{985, 986}

이처럼 급성, 재발성 통증 및 만성화된 통증을 효과적으로 조절하기 위해서는 완화치료 전문가를 포함한 다학제적인 접근이 필요하다. 대부분 간경변증이 동반되어 있어서 치료 효과 및 부작용을 고려하여 약의 용량 조절이 요구된다. 간세포암종 환자의 삶의 질을 향상시키고 생존기간을 연장하기 위해 통증 조절에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

암성 통증의
약물치료

권고사항

1. 간세포암종에서 약물을 이용한 통증 조절은 기저 간질환을 고려한 신중한 접근이 요구되며 진통제 사용 시 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 치료 연구의 주된 일차목적은 전체생존(overall survival) 우월성 검증이다. 그러나 종양반응(tumor response)과 종양진행까지의 시간(time to progression)도 치료 효과를 보는 대리 지표로 사용되어 왔다. 종양학에서 종양치료 후 종양반응 평가는 전통적으로 1979년 세계보건기구(WHO)에서 정한 정의를 이용해 왔다(Table 11).⁹⁸⁷ 그러나 WHO 정의를 사용하면서 몇 가지 문제점이 제기되었는데, 연구자 간에 종양 크기 변화, 특히 종양의 단경과 숫자 변화를 측정하는 방법에 차이가 있었으며, 진행(progression, 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 영상기술 발전으로 가능해진 3차원적인 영상에 의한 종양 크기 변화를 적절하게 반영하지 못하는 단점도 있었다. 이를 극복하기 위해 2000년 Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 정의와 2009년 RECIST v1.1이 발표되어 표적 및 비표적 병변들 모두에서 치료반응을 평가한 뒤 이를 바탕으로 전체치료반응(overall response) 평가를 권고하고 있다.^{988, 989} 그러나 이러한 기준들은 일차적으로 세포독성화학요법에 대한 평가에 사용되도록 고안된 것으로써, 종양의 크기 변화를 가져오지 않는 치료법들의 치료반응은 평가할 수 없거나 최고의 치료성적이 불변(stable disease, SD)인 경우에 어떻게 평가할 것인가에 대한 문제가 제기되었다. 특히 분자 표적치료제나 경동맥화학색전술로 치료한 경우 종양 크기 변화가 별로 없으므로 RECIST 평가가 부적절하다.⁹⁹⁰ 또한 몇몇 임상연구에서는 RECIST 기준이 중재시술 및 새로운 분자표적치료제로 인한 종양괴사를 잘 반영하지 못한다는 점이 알려졌다.^{790, 991} 이론적으로 간세포암종의 적절한 종양평가를 위해서는 잔존 종양 부위는 CT나 MRI를 통하여 평가되어야 하며 역동적 영상검사의 동맥기에 조영증강 되는 부위로 정의되어야 한다. 간세포암종의 특성이 국소치료 후 발생하는 광범위한 종양괴사가 병변의 직경 감소와 항상 일치하지는 않기 때문에 유럽간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL)에서 종양의 괴사 정도를 포함하는 새로운 간세포암종 치료반응 정의를 발표하였고,⁹⁹² 이어서 modified RECIST (mRECIST)가 제안되었다.^{990, 993} 이러한 제안은 표적병변의 잔존 종양 직경을 반응평가로 사용되어야 한다는

치료 후
반응평가 및
추적

사실에 근거한 것이다. 추가적으로 혈관침범, 림프절 평가, 복수 및 흉수의 평가와 새로운 병변 등에 대한 기준 등이 mRECIST에서 수정되었고 이 차이들을 정리하였다. 그러나 mRECIST 기준은 살아있는 종양부위 판정을 위한 CT/MRI 영상검사 결과 판독 의사 주관에 영향을 받는다는 약점 때문에 표적치료제나, 면역관문억제제들의 3상 허가 임상연구에서는 mRECIST 기준보다는 RECIST 기준에 따라 반응을 평가하는 경향을 보인다.

최근 등장한 면역관문억제제의 반응평가의 경우, 면역관문억제제를 투여 후 실제 종양이 반응을 보이기 전에 종양 크기가 일시적으로 증가하는 가진행(pseudo-progression)이 알려져 있으며, 기존의 RECIST로 평가하는 경우 성급하게 진행(progressive disease, PD)으로 평가하여 치료 기회를 잃게 되는 문제가 발생할 수 있다. 이러한 가진행은 면역세포의 침윤, 부종, 괴사와 같은 염증 반응으로 인해 종양의 크기가 일시적으로 증가하는 현상이다. 또한, 지연형 면역반응으로 인해 초기 진행 후 늦게 종양의 크기가 감소하는 현상이다.⁹⁹⁴ 이러한 현상이 처음 보고된 것은 melanoma에서 관찰되었는데, 면역치료제 사용 후 약 2.8-11%의 환자에서 가진행을 경험하였다.⁹⁹⁵ 이에 최근 면역치료제 치료 후 반응평가를 위한 iRECIST가 제정되었는데 RECIST와 주된 차이점은 PD를 unconfirmed PD (UPD)와 confirmed PD (CPD)로 나누어, 최초로 PD가 의심되는 경우 UPD로, 이후 추적검사에서 크기가 계속 증가되거나 새로운 병변이 계속 출현하는 경우 CPD로 정의한다. 그러나 최근 보고에 따르면 nivolumab으로 항암치료를 받은 간세포암종 환자를 후향적으로 분석하였을 때, 1차 반응평가에서 UPD로 평가된 22명의 환자가 기존 니볼루맵으로 계속 투여받았을 때 2차 반응평가에서 21명(95.5%)이 CPD로 진행된 결과를 보였고 남은 한 명도 여전히 UPD로 관찰되어 의미 있는 가진행이 관찰되지 않았다.⁹⁹⁶ 간세포암종의 경우 가진행의 빈도가 아주 낮기에,⁹⁹⁷ 1차 평가에서 PD인 경우 기존의 면역관문억제제를 유지하기보다는 새로운 약제로 교체하는 것이 치료에 유리할 수 있으나 좀 더 많은 수의 환자에서 전향적 연구가 요구된다. 앞으로 지속적으로 개발될 새로운 면역치료제의 평가를 위해서 이러한 새 반응평가법에 대한 검증 및 개량이 필요하다.⁹⁹⁸

새로운 약제들이 개발됨에 따라서 영상학적 반응과 진행을 평가하는 방식이 간세포암종의 임상연구 결과의 객관성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 최근 메타분석에서는 mRECIST를 적용한 경우 무진행생존과 전체생존에 명백한 상관관계를 보였고, 객관적 반응률이 생존율의 독립적인 예측인자임이 보고되었다.⁹⁹⁹⁻¹⁰⁰² 그러나 현재 어느 치료반응 평가방법이 더 우월

한지 명확하지 않으므로 간세포암종의 병기와 치료법에 따라 적절한 종양반응 평가법을 선택하여 환자의 치료 결정에 참조할 필요가 있다. 혈청 종양표지자의 경우, 종양의 크기를 측정하기 어려울 때 치료반응 평가에 도움을 줄 수 있다. 즉, AST/ALT 상승이 없고 뚜렷한 영상의학적 재발 소견 없이 혈청 AFP가 재상승한 경우 재발 진단에 도움을 줄 수는 있으나²⁵⁶ 혈청 종양표지자로만 치료반응을 평가하여서는 안 된다.¹⁰⁰³

■ 종양반응 추적 간격

2009년 RECIST v1.1이 발표된 후 임상연구에서 고형암종의 반응평가 빈도를 6-8주 간격으로 검사하도록 권고하였다.⁹⁸⁹ 표적치료제를 대상으로 한 3상 임상연구에서는 대부분 권고사항에 준하여 6-8주 간격으로 연구를 진행하였다. 그러나 최근 발표된 면역관문억제제나 면역치료제의 임상연구들을 보면 반응을 평가하기 위해 8-12주 간격으로 CT 또는 MRI로 평가하였다.^{853, 1004} 좀 더 긴 추적 간격이 필요하다는 이론적인 근거로는 면역치료의 반응이 표적치료제와 달리 늦게 나타나며, 간세포암종 이외의 암종에서는 확인된 가진행은 질병의 악화로 오인할 수 있기 때문이다.¹⁰⁰⁵ 이러한 오류를 막기 위해 confirmed PD 여부 판정을 위해 UPD로 평가되는 시점으로부터 4주 후에 2차 영상평가 시행이 제시^{998, 1000, 1006}되었으나 전향적 검증이 필요하다.

■ 권고사항

1. 치료의 종양반응 평가는 치료 후 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 소견의 종양 크기 변화에 따른 RECIST v1.1 기준과 종양 생존 부위만을 고려한 mRECIST 기준을 병용한다 (B1).

치료 후
반응평가 및
추적

Table 11. Assessment of tumor response*

Target lesions Response	RECIST v1.1	mRECIST	iRECIST
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	iUPD Increase $\geq$ 20% of the sum of longest diameters compared with nadir (minimum 5 mm) or progression of non-target lesions or new lesion Confirmation of progression recommended minimum 4 weeks after the first iUPD assessment iCPD Increased size of target or non-target lesions Increase in the sum of new target lesions > 5 mm Progression of new non-target lesions Appearance of another new lesion

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 v1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1; 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;56:908-943¹¹⁴, Semin Liver Dis 2010;30:52-60⁹⁹⁰, and Eur J Cancer. 2018;88:38-47¹⁰⁰⁷.

치료 후
반응평가 및
추적

■ 완전반응 후 추적

간세포암종에서 치료 후 완전반응(complete response, CR) 이후의 추적(follow-up after CR)에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다. 실제 진료에서는 근치적 목적으로 시행하는 간절제, 간이식, 경피적 국소치료 후 완전반응에 이른 경우 추적은 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 및 혈청 종양표지자 검사와 함께 환자의 잔존 간기능 평가를 위한 생화학적 검사를 병행하여야 하며 추적관찰 간격은 각 치료방법에 따른 재발 위험도, 치료 전 재발 위험인자의 유무 등을 감안하여 결정한다.

근치적 치료 후 재발의 대부분은 2년 이내에 발생하므로 이를 감안하여 추적검사의 간격을 설정한다. 재발을 빨리 발견할수록 근치적 치료법을 다시 적용할 수 있는 가능성이 늘어나므로 추적검사를 자주 시행하는 것이 중요하다.¹⁰⁰⁸ 그러나 환자의 간세포암종의 병기, 위험인자, 기저 간기능 상태에 따라 재발위험도가 다양하므로 타당한 권고안을 제시하는 것은 현실적으로 어렵다. 대체로 첫 2년간은 2-6개월 간격으로 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 또는 간세포 특이조영제 MRI와 혈청 종양표지자를 이용하여 추적하는 것이 권고되고, 2년까지 재발이 없는 경우 6개월 간격으로 추적하는 것이 선호된다.^{105, 114, 1009} 또한, 간과하지 말아야 할 것은 근치적 절제술 후에도 진단 시 병기가 높거나 혈관침범이 있거나 혈청 AFP 수치가 높았던 경우에는 동시에 또는 순차적으로 타장기로의 전이를 경험한다.¹⁰¹⁰ 주된 전이 장기는 폐, 임파선, 뼈, 부신 등이다. 간세포암종 환자의 추적검사에서 필요한 CT 검사의 피폭량 제한은 권장하지 않으나, 생존기간이 길 것으로 추정되는 환자들에서 불필요한 CT 검사를 반드시 회피해야 하며 가능한 대체 검사를 고려한다. 아울러 종양 자체의 위험인자 및 기저 간질환에 따른 위험인자에 따라 개개인의 위험도를 산정하여^{1011, 1012} 추적 간격을 신중히 결정해야 할 것이다.¹⁰¹³

권고사항

1. 치료 후 완전반응(complete response)에 이른 경우 첫 2년 내에는 2-6개월 간격으로 영상검사(역동적 조영증강 CT/MRI, 간세포특이조영제 MRI) 및 혈청 종양표지자검사 등을 통하여 재발 여부를 확인하고, 그 이후에도 개별 환자 조건에 따라 추적검사 간격을 조정하여 감시를 지속한다 (B1).

COVID-19 팬데믹 상황에서 간세포암종 환자의 진료

2020년 초반부터 시작된 SARS-CoV2 바이러스 일종인 코로나바이러스-19 감염증(COVID-19) 팬데믹 상황이 현재까지도 지속되고 있으며 언제 종료될 수 있는지 불분명하기에 간세포암종 환자 진료에 도움이 될 간략한 정보를 제공하고자 한다. 팬데믹 상황에서의 간세포암종 진료는 기본적으로 다른 고형암에서의 일반적 권고사항에 덧붙여, 간세포암종이 대부분 기저 간질환을 동반하고 있다는 점을 고려하여 기저 간질환 진료에서 권고되는 사항까지 고려해야 하겠다.

■ 만성 간질환 및 간세포암종 환자에서 COVID-19의 예후

메타분석연구에서 만성 간질환은 COVID-19로 인한 입원 비율에 영향을 미치지 않지만 COVID-19의 중증도(OR 1.48-1.52)와 사망률(OR 1.36-1.78)을 증가시키는 것으로 보고되었다.^{1014, 1015} 간세포암종 환자도 COVID-19로 인한 사망률이 증가하는 것으로 보고되었다.^{1016, 1017} 특히 진행된 간질환에서의 COVID-19 관련 사망은 간기능의 비대상성 악화와 강한 연관성이 있었다.¹⁰¹⁷ 즉, 기저 만성 간질환 및 간세포암종 자체는 일반 인구집단에 비해 COVID-19 발생 시 중증도를 증가시키고 사망률이 증가하는 위험요인이다. 이는 기저 간질환과 간세포암종 치료가 COVID-19 팬데믹 상황에서도 여전히 중요함을 시사하는 것으로 만성 간질환의 진료와 감시검사, 간세포암종의 치료는 이러한 상황에서도 지속되어야 한다.

■ 예방

(1) COVID-19 백신 접종

COVID-19 백신은, SARS-CoV2 돌연변이의 종류에 따라 효과가 엇갈리지만, 임상시험에서 mRNA 백신은 최대 94.1-95.0%의 감염 예방효과가 있는 것으로 보고되었다.^{1018, 1019} 실제 임상 데이터에서도 약 80% 이상의 감염 예방효과와 90% 이상의 현증감염 예방효과가 있는 것으로 보고되었다.¹⁰²⁰ 한편 중대한 부작용으로서 mRNA 백신의 아나필락시스는 100만 회 투여당 2.5-4.5건으로 인플루엔자 백신(100만 회 투여당 1.4건), 폐렴구균 백신(100만 회 투여당 2.5건), 대상포진 백신(100만 회 투여당 9.6건)과 유사한 것으로 보고되었다.¹⁰²¹ 한편 심근염

이나 심낭염의 위험성은 mRNA 백신 2차 접종을 한 환자 100만 명당 10.6명으로 보고되었다. 그러나 미국 질병관리본부(CDC)의 예방접종자문위원회(ACIP)는, 이러한 부작용들을 고려하더라도 백신 접종을 이익이 위험을 상회하므로 백신 접종을 추천하였다.¹⁰²¹

미국 국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)는, 백신의 구성 성분이 금기가 되는 경우를 제외하면, 간세포암종을 포함한 고형암 환자에게 COVID-19 백신을 최대한 빨리 접종하기 시작하도록 권고한다.¹⁰²² 세포독성 항암치료에서 과립구 감소증은 백신의 효과에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있다. 면역관문억제제 등 면역치료의 경우 이론적으로는 면역관련 이상반응의 위험성을 증가시킬 가능성이 있지만, 초기의 결과는 그렇지 않은 것으로 보고되었다.¹⁰²³ 단, 수술의 경우에는 발열 등 증상이 수술에 의한 것인지 백신 접종에 의한 것인지 구분하기 위해 수술과 백신 접종 사이에 2-3일 이상의 간격을 둘 것이 추천되며 비장절제술 등 면역 기능의 저하를 동반하게 되는 수술의 경우에는 2주가량 간격을 둘 것을 추천한다.¹⁰²⁴ 미국 질병관리본부(CDC)에서는 백신의 종류로는 화이자-바이오엔테크의 BNT162b2, 모더나의 mRNA-1273 등 mRNA 백신을 추천하고 있다.¹⁰²⁰

COVID-19 백신과 관련한 연구에서 만성 간질환이 있는 환자들만을 대상으로 한 비교 연구는 이뤄지지 않았으나, 화이자 BNT162b2 백신 2/3상 연구에는 간질환을 포함한 기저질환이 있는 환자가 약 20.5% 포함되어 있었는데, 백신의 효능에는 기저질환이 있는 환자들과 없는 환자들 사이에 차이가 없었다(95.3% vs. 94.7%).¹⁰¹⁹ 모더나 mRNA-1273 백신 3상 연구에서는 간질환이 있는 환자들 196명(0.6%) 포함되었고 이 중 100명이 백신을, 96명이 위약을 투약 받았으나 이들 중 COVID-19가 발생한 경우가 없어서 비교가 불가능하였다.¹⁰²⁴ 이상과 같이 아직까지 COVID-19 백신이 기저 간질환의 유무에 따라서 효과가 다른지에 대해서는 불분명한 상황이지만, 이상반응의 빈도는 크게 다르지 않을 것으로 추정되고 있다.¹⁰²⁵ 하지만 최근 COVID-19 백신 접종 후 자가면역 간염의 발생 및 활성화의 사례 보고가 국내외에서 여러 건 있었고 인과 관계에 대해 논란이 있어 이에 대한 추가적인 연구가 필요한 상황이며^{1025, 1026} 이전 백신 접종 후의 부작용 및 기저 간질환을 고려하여 접종 여부를 결정해야 한다.

미국 식약처 및 NCCN은 암에 대한 치료를 받는 환자를 포함한 중등도 혹은 고도 면역저하 환자에서 COVID-19 백신 접종 완료 이후 3개월 이내에 mRNA 백신을 이용한 추가적인 백신 부스터샷의 접종을 권고한다.¹⁰²⁴

(2) 감염 예방 수칙 준수

COVID-19 백신을 접종하였다고 하더라도 만성 간질환 환자 및 간세포암종 환자는 면역력이 저하되어 COVID-19 감염의 위험성이 있으므로 잘 피팅이 되는 마스크를 착용하고,¹⁰²⁷ 자주 손을 씻는 것을 포함한 일반적인 감염 예방 수칙을 준수하는 것이 필요하다.^{19, 1028}

권고사항

1. COVID-19 팬데믹 상황에서도 만성 간질환의 진료, 간세포암종 고위험 환자의 감시검사, 간세포암종 환자의 치료는 지속되어야 한다 (D1).
2. 간세포암종 환자에서 COVID-19 백신 접종에 의한 이익이 위험을 상회하므로 백신 접종을 권고한다 (C1). 한편 백신 접종 후 부작용 발생 여부에 대해 주의 깊은 관찰이 필요하다.
3. COVID-19 백신을 접종하였다고 하더라도 만성 간질환 환자 및 간세포암종 환자는 항체 생성이 낮을 수 있어 COVID-19 감염 예방 수칙을 지속적으로 철저히 준수하는 것이 필요하다 (D1).

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

최근 2년의 이해관계상충 정보는 아래와 같음

개정위원장

박종원: AstraZeneca, Roche, Genetech, Bigene, Bayer 자문위원; Eutilex, Genexine, Onconic 자문 및 후원자; Roche, Ipsen, Bayer, Eisai 후원 강의; AstraZeneca, Roche, BMS, ONO, Exelixis, MSD-Merck 후원 연구

내과

최문석: 밝힐 내용 없음.

김도영: 밝힐 내용 없음.

김보현: Eisai, Roche 자문위원; Eisai 후원 강의; Ono-BMS, Hanmi 후원 연구

김지훈: Gilead, Abbvie, Yuhan, Dong-A ST, Daewoong 후원 강의; Gilead, AbbVie, Roche, Dong-A ST 자문위원; Gilead, Celltrion, NOVONO, Daewoong, BMS 후원 연구

류백렬: 밝힐 내용 없음.

신동현: Bayer 후원 강의; Bayer 후원 연구

심주현: 밝힐 내용 없음.

이승원: Eisai, Gilead, Abbvie, GC Cell 자문위원

이정훈: BMS Korea, Eisai Korea, Samil 후원 강의; Yuhan, GreenCrossCell 후원 연구

이현웅: Gilead, BMS, Abbvie, Chong Kun Dang, Yuhan, Dong-A ST, Daewoong 후원 강의; GC Cell 자문위원; Gilead, Abbvie, Chong Kun Dang, Yuhan, Dong-A ST 임상연구 참여

임호영: Bayer, Eisai, Roche, Ipsen 자문위원; Bayer, Eisai, MSD, Roche, Ipsen, BMS 후원 연구

장정원: Gilead, Abbvie, Bayer, Roche, Sysmex, Ipsen 후원; Sysmex, Gilead, Yuhan, Dong-A ST, Hanmi 후원 연구

조유라: 밝힐 내용 없음.

외과

서경석: 밝힐 내용 없음.

김동식: 밝힐 내용 없음.

김종만: Chong Kun Dang, Johnson & Johnson, Greencross, Astellas, Novartis 후원 강의;
Roche 자문위원; Chon Kun Dang, Greencross, Greencross Labcell, SK Plasma 임상
연구 참여

김지훈: 밝힐 내용 없음.

양재도: 밝힐 내용 없음.

윤영인: 밝힐 내용 없음.

이재근: 밝힐 내용 없음.

이해원: 밝힐 내용 없음.

최호중: 밝힐 내용 없음.

홍석균: GENOME INSIGHT Inc. 자문위원

영상의학과

정진욱: Guerbet 후원 강의; MSD, Parmicell 임상연구 참여

고영환: 밝힐 내용 없음.

이민우: Bracco, Boston scientific, RF medical 후원 강의; STARmed 자문위원; STARmed
임상연구 참여

이선영: 밝힐 내용 없음.

이인준: Guerbet 후원 강의

이정만: Bayer Healthcare, Siemens Healthineer, Samsung Medison, Guerbet, Philips
후원 강의; Bayer Healthcare, Canon Healthcare, Philips Healthcare, GE Healthcare,
CMS, Dongkuk Pharma, Guerbet, Samsung Medison, Bracco, RF Medical, Starmed
후원 연구;

주이진: Samsung Medicine, Bayer, Bracco 후원 강의; Samsung Medicine 후원 연구

천호중: 밝힐 내용 없음.

최상현: 밝힐 내용 없음.

방사선종양학과

성진실: 밝힐 내용 없음.

김태현: 밝힐 내용 없음.

박희철: 밝힐 내용 없음.

배선현: 밝힐 내용 없음.

윤상민: 밝힐 내용 없음.

임채홍: 밝힐 내용 없음.

장원일: 밝힐 내용 없음.

델파이위원회

김윤준: BMS, MSD, Abbvie, Bayer 후원 강의; Celltrion, Bukwang 자문위원; BTG, Boston Scientific, AstraZeneca, Gilead Sciences, Samjin, BL&H, Bayer 후원 연구; Gilead, BTG, GSK, MSD, Cymabay, Roche, Boehringer Ingelheim, Galectin, Intercept, Pfizer, Arbutus, Abbvie, Il Dong, Hanmi, Creagen, AstraZeneca, PharmaKing 임상 연구 참여

김태용: 밝힐 내용 없음.

박수영: 밝힐 내용 없음.

유창훈: 밝힐 내용 없음.

임영석: AbbVie, Arbutus Biopharma, Assembly Biosciences, Brii Biosciences, Bayer Healthcare, GlaxoSmithKline, Gilead, Janssen, Olix Pharmaceuticals, Roche, Vaccitech, Vir Biotechnology 후원 강의 및 자문위원; Gilead 후원 연구

임형준: Gilead, Abbvie, Hanmi, Yuhan 후원 강의; Gilead, Daewoong, GSK, Hanmi, Il Dong 임상연구 참여

장재영: 밝힐 내용 없음.

전홍재: Roche, Bayer, BMS 후원 강의; Roche, ONO, BMS, Eisai, Bayer, MSD, AstraZeneca 자문위원; Roche 후원 연구; Roche, BMS, ONO, MSD, Amgen 임상연구 참여

홍정용: 밝힐 내용 없음.

별첨 2. 2022 간세포암종 진료 가이드라인 개정위원회 위원 구성

구분	성명	소속	
개정위원장	박중원	국립암센터 간담도췌장암센터	내과
내과 위원장	최문석	성균관의대 삼성서울병원	내과
위원	김도영	연세의대 세브란스병원	내과
	김보현	국립암센터 간담도췌장암센터	내과
	김지훈	고려의대 구로병원	내과
	류백렬	울산의대 서울아산병원	내과
	신동현	성균관의대 삼성서울병원	내과
	심주현	울산의대 서울아산병원	내과
	이승원	가톨릭의대	내과
	이정훈	서울대학교병원	내과
	이현웅	연세의대 강남세브란스병원	내과
	임호영	성균관의대 삼성서울병원	내과
	장정원	가톨릭의대 서울성모병원	내과
	조유리	국립암센터 간담도췌장암센터	내과
외과 위원장	서경석	서울대학교병원	외과
위원	김동식	고려의대 안암병원	외과
	김종만	성균관의대 삼성서울병원	외과
	김지훈	국립암센터	외과
	양재도	전북의대	외과
	윤영인	울산의대 서울아산병원	외과
	이재근	연세의대 세브란스병원	외과
	이해원	분당서울대병원	외과
	최호중	가톨릭의대 서울성모병원	외과
	홍석균	서울대학교병원	외과

구분	성명	소속	
영상의학과 위원장	정진욱	서울대학교병원	영상의학과
위원	고영환	국립암센터	영상의학과
	이민우	성균관의대	영상의학과
	이선영	연세의대 세브란스병원	영상의학과
	이인준	국립암센터	영상의학과
	이정민	서울대학교병원	영상의학과
	주이진	서울대학교병원	영상의학과
	천호중	가톨릭대	영상의학과
	최상현	울산의대	영상의학과
방사선종양학과 위원장	성진실	연세의대 세브란스병원	방사선종양학과
위원	김태현	국립암센터	방사선종양학과
	박희철	성균관의대	방사선종양학과
	배선현	순천향의대	방사선종양학과
	윤상민	울산의대	방사선종양학과
	임채홍	고려의대	방사선종양학과
	장원일	한국원자력의학원	방사선종양학과
델파이위원회	김윤준	서울대학교병원	내과
위원	김태용	서울대학교병원	내과
	박수영	경북의대	내과
	유창훈	울산의대	내과
	임영석	울산의대	내과
	임형준	고려의대	내과
	장재영	순천향의대	내과
	전홍재	차의과학대	내과
	홍정용	성균관의대	내과

별첨 3. List of clinical key questions

내과

1. 1차, 2차, 3차 예방으로 간세포암종 발생을 감소시킬 수 있는가?

P: 예방조치 대상 일반인(1차 예방), 간세포암종 발생 위험군(2차 예방) 및 재발 위험군(3차 예방)

I: 예방조치를 시행한 군

C: 예방조치를 시행하지 않은 군

O: 간세포암 발생률(1차 및 2차 예방), 재발률(3차 예방), 생존율

1-1. 만성 C형간염에서 DAA가 간세포암종 발생을 감소시키는가?

P: 만성 C형간염 환자군

I: DAA 치료군

C: DAA 미치료군

O: 간세포암종 발생률

2. 간세포암종 감시검사로 고위험군의 사망률을 감소시킬 수 있는가?

P: 간세포암종 고위험군

I: 간세포암종 감시검사를 시행한 군

C: 간세포암종 감시검사를 시행하지 않은 군

O: 간세포암 관련 사망률

3. 영상검사로 확진되지 못한 결절(indeterminate nodule)은 어떻게 해야 하는가?

P: 간세포암종으로 확진할 수 없는 미확정 결절이 있는 환자

I: 생검을 통한 병리학적 진단

C: 영상검사와 종양표지자의 추적검사 등을 반복

O: 진단의 정확성

4. 간세포암종 진단 후 간외전이 여부는 어떤 방법으로 검사해야 하는가?

P: 간세포암종으로 진단받은 환자

I: 추가영상 시행함

C: 추가영상 시행하지 않음

O: 간외전이 여부 및 정확한 병기 평가

5. 우리나라에 적합한 간세포암종 병기법은 무엇인가?

P: 간세포암종 병기법

I: mUICC 병기

C: 비 mUICC 병기

O: 예후 예측과 치료계획의 정확도

6. 간세포암종 치료 후 적절한 반응평가 방법은 어떤 기준을 사용할 것인가?

P: 간세포암종 환자

I: 종양반응 평가법(WHO criteria, RECIST, mRECIST, RECIST 1.1, iRECIST, CHO criteria)

C: 생존율 survival rate

O: 상관관계

7. 근치적 간절제 혹은 국소치료 후 추가적인 항암 보조요법 혹은 면역치료는 간세포암종의 재발을 줄일 수 있는가?

P: 근치적 간절제 혹은 국소치료를 받은 환자

I: 항암치료, 면역치료 등 추가적 보조요법

C: 추가 보조요법 없이 추적관찰

O: 재발을 감소, 생존율 향상

8. 양호한 간기능과 전신상태, 혈관침범 및/또는 간외전이를 동반한 간세포암종 환자에서 전신치료는 최선의 지지요법에 비하여 생존율 향상을 보이는가?

P: 혈관침범 및/또는 간외전이를 동반한 간세포암종 환자

I: 전신치료

C: 최선의 지지요법

O: 생존율

9. 양호한 간기능과 전신상태, 혈관침범을 동반한 간세포암종 환자에서 전신치료는 국소치료에 비하여 생존율 향상을 보이는가?

P: 혈관침범을 동반한 간세포암종 환자

I: 전신치료

C: 경동맥화학색전술/경동맥방사선색전술 및/또는 체외 방사선치료, 간동맥주입화학요법

O: 생존율

10. TACE refractoriness의 정의와 이들 환자에서 효과적인 치료법은 무엇인가?

P: 경동맥화학색전술 불응성을 보이는 간세포암종 환자

I: 전신치료, 간동맥주입화학요법

C: 경동맥화학색전술 지속 혹은 최선의 지지요법

O: 생존율, 무진행생존율, 안전성

11. 진행성 간세포암종 환자에게 사용될 수 있는 1차 전신치료는 무엇이며 효과는 어떠한가?

P: 전신항암치료를 받은 적이 없는 진행성 간세포암종 환자

I: 면역관문억제제 기반 전신치료

C: 분자표적치료제

O: 생존율, 안전성

12. 소라페닙 치료 실패 간세포암종 환자에서 2차 전신치료는 최선의 지지요법에 비하여 생존율 향상을 보이는가?

P: 소라페닙 치료에 실패한 진행성 간세포암종 환자

I: 전신치료

C: 최선의 지지요법

O: 생존율

13. 소라페닙 이외의 약물치료를 실패한 간세포암종 환자에서 효과적인 2차 치료제는 무엇인가?

P: 비소라페닙 치료에 실패한 진행성 간세포암종 환자

I: 전신치료

C: 최선의 지지요법

O: 생존율

14. 양호한 간기능과 전신상태, 혈관침범을 동반한 간세포암종 환자에서 전신치료와 국소치료의 병합치료는 전신치료에 비하여 생존율 향상을 보이는가?

P: 혈관침범을 동반한 간세포암종 환자

I: 전신치료와 경동맥화학색전술/경동맥방사선색전술 및/또는 방사선치료, 간동맥주입
화학요법의 병합치료

C: 전신치료 단독

O: 생존율

외과

1. 간절제는 어떠한 경우에 간세포암종의 1차 치료로 적절한가?

P: HCC patients

I: Liver resection

C: Other treatment modalities

O: OS

2. 간문맥 고혈압 혹은 고빌리루빈혈증을 동반한 간세포암종에서 간절제는 적절한가?

P: HCC patients with portal hypertension or hyperbilirubinemia

I: Liver resection

C: Other treatment modalities

O: OS, quality of life

3. 진행된 간세포암종 환자에서 간절제는 유용한가?

P: Advanced stage HCC patients

I: Liver resection

C: TACE, RT, sorafenib

O: DFS, OS

4. 복강경 간절제는 어떤 경우에 시행할 수 있는가?

P: HCC patients

I: Laparoscopic liver resection

C: Conventional open liver resection

O: DFS, OS, complications, quality of life

5. 간이식은 어떠한 경우에 간세포암종의 1차 치료로 적절한가?

- P: HCC patients
- I: Liver transplantation
- C: TACE, RT, sorafenib
- O: OS

6. 간이식 적응 간세포암종에서 가교치료는 언제 시행하는 것이 적절한가?

- P: HCC patients within Milan criteria
- I: Local ablation treatment or TACE
- C: Conservative treatment
- O: DFS, OS

7. 진행된 간세포암종 환자에서 병기감소 후 간이식은 유용한가?

- P: Advanced stage HCC patients
- I: Liver transplantation after downstaging
- C: TACE, RT, sorafenib
- O: DFS, OS

8. 혈관침범이 없고 간외전이가 없는 밀란척도 이상의 간세포암종 환자에서 간이식은 유용한가?

- P: HCC patients above Milan criteria without vascular invasion or extra-hepatic metastasis
- I: Liver transplantation
- C: TACE, RT, Sorafenib
- O: DFS, OS

9. 간절제 후 재발한 간세포암종 환자에서 구제간이식은 유용한가?

- P: Recurred HCC patients after liver resection
- I: Salvage liver transplantation
- C: Liver resection, ablation therapy, TACE
- O: DFS, OS

영상의학과

1. 간세포암종의 전형적 영상소건으로 비침습적 진단이 가능한 고위험군은?

- P: 간세포암종이 의심되는 환자
- I: 고위험군
- C: 저위험군
- O: HCC prevalence, Sensitivity, Specificity

2. 쿠퍼세포텍이조영제(소나조이드) 조영증강 초음파를 비침습적 진단검사법으로 인정할 것인가?

- P: 간세포암종 고위험군 환자에서 발견된 1 cm 이상의 간결절
- I: Sonazoid-enhanced CEUS
- C: SonoVue-enhanced CEUS, CT, MRI
- O: Sensitivity, Specificity

3. 전형적 영상소건 평가에 서로 다른 영상검사를 종합 해석하는 것을 허용할 것인가?

- P: 간세포암종 고위험군 환자에서 발견된 1 cm 이상의 간결절
- I: 두 개 이상의 imaging modality 종합 해석
- C: Single imaging modality
- O: Sensitivity, Specificity

4. MRI 동맥기 조영 증강 평가에 subtraction 영상을 포함할 것인가?

- P: MRI상 1 cm 이상의 간결절
- I: Subtraction 영상에서 동맥기 조영증강 평가 인정
- C: Subtraction 불포함(기존 진단기준)
- O: Sensitivity, Specificity

5. 간세포암종 의증 진단을 위한 보조적 영상소건에 포함될 항목과 적용 기준은?

- P: 전형적 영상소건 보이지 않는 1 cm 이상의 간결절
- I: 주요 영상소건 및 보조적 영상소건들의 조합
- C: 기존 진단기준
- O: Sensitivity, Specificity

6. 1 cm 미만 간결절에 대해 비침습적 영상진단을 통한 간세포암종 및 간세포암종 의증 진단을 인정할 것인가?

P: 1 cm 미만의 간결절

I: 전형적 영상소견(+ 보조적 영상소견) 이용한 진단 허용

C: 진단 불허용(기존 진단기준)

O: Sensitivity, Specificity

7. 치료 후 추적검사에서 새로 발견된 결절에 대해 간세포암종 진단을 위해 적용하는 영상소견은?

P: 치료 후 추적검사에서 새로 발견된 결절

I: 주요 영상소견 및 보조적 영상소견들의 조합

C: 기존 진단기준

O: Sensitivity, Specificity

8. 간세포암종 환자에 대해 고주파열치료술은 수술적 절제술과 생존율 면에서 유사한 결과를 예상할 수 있는가?

P: HCC patients

I: RFA

C: Hepatic resection

O: OS, PFS, TTP, complications

9. 간세포암종 환자에 대해 고주파열치료술은 에탄올주입술에 비해 우월한가?

P: HCC patients

I: RFA

C: Ethanol

O: OS, PFS, TTP, complications

10. 간세포암종에 대해 고주파열치료술과 TACE의 병합치료는 고주파열치료술 단독치료에 비해 더 우월한가?

P: HCC patients

I: RFA + TACE

C: RFA alone

O: OS, PFS, TTP, complications

11. 간세포암종 환자에 대해 Cryoablation, Microwave ablation은 RFA와 비교해 유용한 국소치료법인가?

- P: HCC patients
- I: Cryoablation, microwave ablation
- C: RFA, ethanol ablation
- O: OS, PFS, TTP, complications

12. TACE는 어떠한 경우에 간세포암종의 초치료로 적절한가?

- P: HCC patients
- I: TACE
- C: Other treatment modalities
- O: OS

13. 간세포암종에 대한 TACE 시술 시 superselective TACE는 유용한가?

- P: HCC patients
- I: Selective TACE
- C: Nonselective TACE
- O: Tumor response, OS

14. Advanced stage 간세포암종 환자에서 TACE를 시행하는 것은 적절한가?

- P: Advanced stage HCC patients
- I: TACE
- C: Conservative treatment, systemic chemotherapy
- O: OS, quality of life

15. 간세포암종 환자에서 TACE와 전신치료의 병합은 TACE의 치료효과를 증가시킬 수 있는가?

- P: HCC patients
- I: TACE + systemic therapy
- C: TACE alone
- O: Tumor response, TTP, OS

16. 간세포암종 환자에서 DEB-TACE는 통상적 TACE와 비교하여 어떠한 이점이 있으며, 표준치료로서 권고될 수 있는가?

P: HCC patients

I: DEB-TACE

C: Conventional TACE

O: OS, PFS, TTP, complications, cost

17. 간세포암종 환자에서 TARE를 TACE를 대체하는 표준치료로 고려할 수 있는가?

P: HCC patients

I: TARE

C: TACE

O: OS, PFS, TTP, complications, cost

방사선종양학과

1. 간절제 또는 국소치료가 불가능한 간세포암종에 대해서 체외 방사선치료(저분할방사선치료, 정위절제방사선치료, 입자방사선치료를 포함한 방사선치료)를 시행할 수 있는가?

P: 간절제 또는 국소치료가 불가능한 간세포암종

I: 입자방사선치료, 저분할방사선치료, 정위절제방사선치료를 포함한 체외 방사선치료
(Externalbeam radiation therapy including Particle radiotherapy, hypofractionated radiotherapy, or stereotactic body radiotherapy)

C: 경동맥화학색전술(Transarterial chemoembolization)

O: 치료성적(Overall survival, Local control, Progression free survival, Toxicity)

2. 체외 방사선치료는 어떤 경우에 안전하게 시행할 수 있는가?

P: 간세포암종 환자(HCC patients)

I: 체외 방사선치료(Externalbeam radiation therapy)

C: 선량-체적 인자(Dosevolumetric parameters)

O: 방사선 유발 간독성(Radiation induced liver toxicity)

3. 경동맥화학색전술로 불완전한 효과가 예상되는 간세포암종에서 체외 방사선치료의 병용이 효과적인가?

- P: 국소 진행된 간세포암종 환자(Locally advanced HCC patients)
- I: 경동맥화학색전술과 체외 방사선치료 병용(Combined treatment with transarterial chemoembolization and externalbeam radiation therapy)
- C: 경동맥화학색전술 단독(Transarterial chemoembolization alone)
- O: 생존율(Overall survival)

4. 주요혈관침범을 동반한 간세포암종에서 체외 방사선치료를 시행할 수 있는가?

- P: 주요혈관침범을 동반한 간세포암 환자(HCC patients with macrovascular invasion)
- I: 체외 방사선치료(Externalbeam radiation therapy)
- C: 표적치료제(Sorafenib)
- O: 생존율(Overall survival)

5. 간세포암종에서 체외 방사선치료와 전신치료는 병행하여 시행할 수 있는가?

- P: 간세포암종 환자(HCC patients)
- I: 체외 방사선치료(External Beam Radiation Therapy)와 전신치료의 병용
- C: 전신치료(systemic therapy)
- O: 치료성적(LC, OS, PFS, Safety)

6. 간세포암종의 증상 완화 목적으로 체외 방사선치료를 시행할 수 있는가?

- P: 간세포암종의 원발 부위 통증 및 전이암을 동반한 환자(Patients with symptomatic HCC or metastatic disease)
- I: 체외 방사선치료(Externalbeam radiation therapy)
- C: 보존적 치료, 전신치료(Supportive care or systemic treatment)
- O: 증상 완화/국소제어율(Symptom palliation/Local control)

7. 체외 방사선치료의 국소제어율은 고주파열치료술과 비교하여 차이가 있는가?

- P: 간세포암종 환자
- I: 입자방사선치료, 저분할방사선치료, 정위절제방사선치료를 포함한 체외 방사선치료
- C: 고주파열치료술
- O: 치료성적(local control, OS, PFS, safety)

별첨 4. 전신치료 권고사항에 대한 델파이위원회 합의도

델파이 위원은 각 항목에 대하여 9점 리커트 스케일(Likert scale)을 이용하여 1점(전혀 동의하지 않음)에서 9점(매우 동의함) 사이의 점수로 표기하였고, 각 항목별로 평균 및 변동계수를 산출, 평균이 7점 이상인 경우 ‘적절’, 4점 이상에서 7점 미만인 경우 ‘불확실’, 4점 미만인 경우 ‘부적절’이라고 평가하였고, 변동계수가 0.5 이상인 경우 ‘추가 설문 필요’한 경우로 정의하였다. 전신치료에 대한 최종 권고사항 및 이에 대한 델파이위원회 설문의 결과는 다음과 같았다.

권고사항	평균	변동계수
1차 전신치료		
1. 이전에 전신치료 경험이 없고, Child-Pugh 등급 A의 간기능과 ECOG 0-1의 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 수술 또는 국소치료의 적응증이 되지 않는 경우 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 또는 더발루맙과 트레멜리주맙 병용요법을 한다 (A1). 이 두 가지 병용요법들을 선택하기 어려운 경우, 소라페닙 또는 렌바티닙 치료를 한다 (A1).	9.00	0.00
2. 1항 조건의 간세포암종 환자가 Child-Pugh 등급 B7 (B1) 또는 B8-9 (B2)의 간기능을 가진 경우 소라페닙 치료를 시행할 수 있다.	8.67	0.06
2차 전신치료		
1. 최소 3주 이상 하루 400 mg 이상의 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면, 레고라페닙을 투여한다 (A1).	8.67	0.08
2. 소라페닙 1차 치료 또는 2차 전신치료제에도 불구하고 간세포암종이 진행한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 카보잔티닙을 투여한다 (A1).	8.44	0.10
3. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한, 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이며 혈청 알파 태아단백 400 ng/mL 이상인 환자에서 라무시루맙을 투여한다 (A1).	8.67	0.08
4. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 펌브롤리주맙을 투여한다 (A1).	8.44	0.09
5. 소라페닙 치료에도 간세포암종이 진행하거나 소라페닙 부작용으로 중단한 환자에서 간기능이 Child-Pugh A이고 전신상태 ECOG 0-1이면 니볼루맙과 이필리주맙 병용요법(B1) 또는 니볼루맙 단독요법(C1)을 할 수 있다.	7.67	0.07

권고사항	평균	변동계수
6. 렌바티닙 치료에 실패한 경우 소라페닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵(혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상일 때)들과 아테졸리주맙과 베바시주맙, 더발루맙과 트레멜리무맙, 펌브롤리주맙 단독요법, 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법, 니볼루맙 단독요법 등을 시도해 볼 수 있다 (D1).	7.67	0.13
7. 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법에 실패한 경우 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙들과, 더발루맙과 트레멜리무맙, 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법 등을 시도해 볼 수 있다 (D1).	7.67	0.13
8. 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법에 실패한 경우 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵(혈청 알파태아단백 400 ng/mL 이상일 때)들과, 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법 등을 시도해 볼 수 있다 (D1).	7.44	0.14
간동맥 주입화학요법 1. 아테졸리주맙과 베바시주맙, 더발루맙과 트레멜리무맙, 소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맵, 니볼루맙과 이필리무맙, 펌브롤리주맙 등과 같은 1차 및 2차 전신치료에 실패하거나 사용할 수 없는 진행성 간세포암종 환자에서 종양이 간내에 국한되고 간문맥 침범을 동반하며 잔존 간기능이 좋은 경우에는 간동맥주입화학요법 (HAIC)을 고려할 수도 있다 (C2).	6.89	0.18

별첨 5. 2022 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정 경과

- 2003년 7월 5일 2003 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 제정, 대한간암연구회지 개재
- 2009년 6월 27일 2009 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정, 대한간학회지 개재
- 2014년 6월 14일 2014 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정
- 2015년 5월 Gut and Liver 및 Korean Journal of Radiology에 2014 가이드라인 영문판 개재
- 2018년 6월 15일 2018 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정
- 2019년 5월 Gut and Liver 및 Korean Journal of Radiology에 2018 가이드라인 영문판 개재
- 2021년 9월 대한간암학회(회장 고광철)와 국립암센터(과제책임자 박중원, 국가암진료 가이드라인구축사업 과제번호 2112570-2) 양 기관 간의 개정 필요성 합의 후 가이드라인 다학제 개정위원회와 델파이위원회 구성
- 2021년 10월 12일 2022 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정 개시 미팅(온라인)
- 2021년 10월-12월 각 분과별로 수차례 회의 후 각 분과 초안을 마련, 델파이 위원회의 전신치료 부분 초안 검토
- 2022년 1월 8일 2022 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정 1차 총회(서울대학교 암연구소)
- 2022년 2월 19일 2022 대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정 2차 총회(서울대학교 암연구소)
- 2022년 3월 24일 다학제 개정위원회 재검토 및 델파이위원회 재검토 최종안에 대한 분과장 1차 회의(온라인)
- 2022년 4월 7일 재수정 및 보완 후 다학제 개정위원회 분과장 2차 회의(온라인)

- 2022년 4월 28일 자문위원회
자문위원: 고광철(성균관대), 김경식(연세대), 김태유(서울대), 박영년(연세대), 배시현(가톨릭대), 이원재(성균관대), 이준성(인제대), 이준혁(성균관대), 이한주(울산대), 임현철(성균관대), 탁원영(경북대)
- 2022년 5월 19일 공청회
- 2022년 6월 분과장회의 후 대한간암학회 및 국립암센터 국가암진료가이드라인사업단의 승인
- 2022년 6월 24일 대한간암학회 정기학술대회에서 2022년 간세포암종 진료 가이드라인 개정 발표
- 2022년 9월 영문저널 투고(예정)

*감사의 글: 본 원고 교정은 국립암센터 소화기내과 조유리, 전임의(조재원) 등이, 병기 그림은 국립암센터 그래픽지원팀(채수현)이 기여하였음.

참고문헌

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
4. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10.
5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010;182:1045-52.
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:E472-8.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
8. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
9. Lee KS, Chang HS, Lee SM, et al. Economic Burden of Cancer in Korea during 2000-2010. *Cancer Res Treat* 2015;47:387-98.
10. Kim YA, Lee YR, Park J, et al. Socioeconomic Burden of Cancer in Korea from 2011 to 2015. *Cancer Res Treat* 2020;52:896-906.
11. 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서(2019년 암등록통계), 보건복지부, 2021
Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2019, Ministry of Health and Welfare, 2021.
12. Chon YE, Lee HA, Yoon JS, et al. Hepatocellular Carcinoma in Korea between 2012 and 2014: an Analysis of Data from the Korean Nationwide Cancer Registry. *J Liver Cancer* 2020;20:135-147.
13. Choi SI, Cho Y, Ki M, et al. Better survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in South Korea: Changes in 16-years cohorts. *PLoS One* 2022;17:e0265668.
14. Korean Central Cancer Registry. Annual report of Korean Central Cancer Registry(2015). 2017.

15. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol* 2018;68: 526-549.
16. 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;101:1348-55.
17. World Health O. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 - Reco-mmendations. *Vaccine* 2019;37:223-225.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
19. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
20. Park H, Shin SK, Joo I, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Low-Level Alcohol Consumption and the Risk of Liver Cancer. *Gut Liver* 2020;14:792-807.
21. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-24.
22. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
23. Lee YB, Moon H, Lee JH, et al. Association of Metabolic Risk Factors With Risks of Cancer and All-Cause Mortality in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2021;73:2266-2277.
24. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323-32.
25. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Lipophilic Statins and Risk for Hepatocellular Carcinoma and Death in Patients With Chronic Viral Hepatitis: Results From a Nationwide Swedish Population. *Ann Intern Med* 2019;171:318-327.
26. Tran KT, McMenamin UC, Coleman HG, et al. Statin use and risk of liver cancer: Evidence from two population-based studies. *Int J Cancer* 2020;146:1250-1260.
27. Goh MJ, Sinn DH, Kim S, et al. Statin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2020;71:2023-2032.
28. Kim G, Jang SY, Nam CM, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: A nationwide nested case-control study. *J Hepatol* 2018;68:476-484.
29. Islam MM, Poly TN, Walther BA, et al. Statin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancers (Basel)* 2020;12.

30. Wong YJ, Qiu TY, Ng GK, et al. Efficacy and Safety of Statin for Hepatocellular Carcinoma Prevention Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:615-623.
31. Choi J, Roberts LR. Statins and metformin for chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2016;8:48-52.
32. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013;62:606-15.
33. Sahasrabudhe VV, Gunja MZ, Graubard BI, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1808-14.
34. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4:1683-1690.
35. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N Engl J Med* 2020;382:1018-1028.
36. Lee M, Chung GE, Lee JH, et al. Antiplatelet therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral treatment. *Hepatology* 2017;66:1556-1569.
37. Li X, Wu S, Yu Y. Aspirin Use and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis B Virus or Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:569759.
38. Tan RZH, Lockart I, Abdel Shaheed C, et al. Systematic review with meta-analysis: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet therapy on the incidence and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:356-367.
39. Wang S, Yu Y, Ryan PM, et al. Association of aspirin therapy with risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response analysis of cohort studies with 2.5 million participants. *Pharmacol Res* 2020;151:104585.
40. Jang H, Lee YB, Moon H, et al. Aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B with or without cirrhosis. *Hepatology* 2022.
41. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1413-1421 e1.
42. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:293-300.
43. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control

- study. *J Hepatol* 2005;42:528-34.
44. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015;148:118-25; quiz e15.
45. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:93-159.
46. Korean Association for the Study of the Liver. 2017 KASL clinical practice guidelines management of hepatitis C: Treatment of chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:169-229.
47. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
48. Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients With liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:1537-47.
49. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015;121:3631-8.
50. Colombo M, Iavarone M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:771-81.
51. Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated With Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: A Korean Nationwide Cohort Study. *JAMA Oncol* 2019;5:30-36.
52. Kim SU, Seo YS, Lee HA, et al. A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South Korea. *J Hepatol* 2019;71:456-464.
53. Lee SW, Kwon JH, Lee HL, et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis. *Gut* 2020;69:1301-1308.
54. Choi H, Seo GH. Entecavir versus Tenofovir for the Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Treatment-naïve Chronic Hepatitis B Patients in Korea. *J Korean Med Sci* 2021;36:e89.
55. Dave S, Park S, Murad MH, et al. Comparative Effectiveness of Entecavir Versus Tenofovir for Preventing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology* 2021;73:68-78.
56. Tseng CH, Hsu YC, Chen TH, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and

- meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1039-1052.
57. Lee HW, Cho YY, Lee H, et al. Effect of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate on hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2021;28:1570-1578.
 58. Lee HW, Cho YY, Lee H, et al. Impact of tenofovir alafenamide vs. entecavir on hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2021;15:1083-1092.
 59. Li M, Lv T, Wu S, et al. Tenofovir versus entecavir in lowering the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B: a critical systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14:105-114.
 60. Lee SW, Choi J, Kim SU, et al. Entecavir versus tenofovir in patients with chronic hepatitis B: Enemies or partners in the prevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:402-412.
 61. Friberg S, Mattson S. On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making. *J Surg Oncol* 1997;65:284-97.
 62. Lim YS, Han S, Heo NY, et al. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014;147:152-61.
 63. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.
 64. Choi J, Han S, Kim N, et al. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. *Hepatology* 2017;66:1454-1463.
 65. Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-8, 288 e1.
 66. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-37.
 67. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-1464.
 68. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2018;155:411-421 e4.
 69. Mendizabal M, Pinero F, Ridruejo E, et al. Disease Progression in Patients With

- Hepatitis C Virus Infection Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2554-2563 e3.
70. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. J Hepatol 2017;67:1204-1212.
71. Delgado Martinez C, Gomez-Rubio M, Gomez-Dominguez C. Is hepatitis C direct-acting antiviral therapy a risk factor for the development and recurrence of hepatocellular carcinoma? Narrative literature review and clinical practice recommendations. Ann Hepatol 2021;21:100225.
72. 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;31:3647-55.
73. 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;33:1104-12.
74. 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;16:2931-42.
75. Chen XX, Cheng JW, Huang A, et al. The effect of antiviral therapy on patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2017;10:5363-5375.
76. Choi J, Jo C, Lim YS. Tenofovir Versus Entecavir on Recurrence of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection. Hepatology 2021;73:661-673.
77. Huang G, Yang Y, Shen F, et al. Early viral suppression predicts good postoperative survivals in patients with hepatocellular carcinoma with a high baseline HBV-DNA load. Ann Surg Oncol 2013;20:1482-90.
78. Lee JH, Kim BK, Park SY, et al. The efficacies of entecavir and tenofovir in terms of enhancing prognosis after curative treatment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Eur J Intern Med 2021;89:48-55.
79. Singal AK, Freeman DH, Jr., Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:851-8.
80. Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol 2016;65:719-26.
81. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of

- hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
82. Reig M, Boix L, Marino Z, et al. Liver Cancer Emergence Associated with Antiviral Treatment: An Immune Surveillance Failure? *Semin Liver Dis* 2017;37:109-118.
 83. Saraiya N, Yopp AC, Rich NE, et al. Systematic review with meta-analysis: recurrence of hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:127-137.
 84. stanislas.pol@aphp.fr AcsgohcEa. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65:734-40.
 85. Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol* 2019;71:265-273.
 86. Sahakyan Y, Lee-Kim V, Bremner KE, et al. Impact of direct-acting antiviral regimens on mortality and morbidity outcomes in patients with chronic hepatitis c: Systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2021;28:739-754.
 87. Pang Q, Jin H, Qu K, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the incident and recurrent risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:4645-4656.
 88. Li X, Liu L, Hu Y. Statin use and the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2020;40.
 89. Nishio T, Taura K, Nakamura N, et al. Impact of statin use on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver resection: a subgroup analysis of patients without chronic hepatitis viral infection. *Surgery* 2018; 163:264-269.
 90. Cho Y, Kim MS, Nam CM, et al. Statin Use is Associated with Decreased Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Liver Transplant Patients. *Sci Rep* 2019;9:1467.
 91. Lee HL, Lee SW, Jang JW, et al. Anticancer Effect of Statins in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2022;28:397-406.
 92. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204-9.
 93. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.
 94. 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.
95. Zhao C, Nguyen MH. Hepatocellular Carcinoma Screening and Surveillance: Practice Guidelines and Real-Life Practice. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:120-33.
96. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-14.
97. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291-7.
98. Kim DY, Kim HJ, Jeong SE, et al. The Korean guideline for hepatocellular carcinoma surveillance. *J Korean Med Assoc* 2015;58:385-397.
99. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718 e1.
100. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW, et al. Cost-Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance: An Assessment of Benefits and Harms. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1642-1649.
101. Shim CW, Park JW, Kim SH, et al. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: etiology and occult hepatitis B virus infection in a hepatitis B virus-endemic area. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:529-536.
102. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2017;34:153-159.
103. Dulku G, Dhillon R, Goodwin M, et al. The role of imaging in the surveillance and diagnosis of hepatocellular cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017; 61:171-179.
104. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;101:422-34.
105. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
106. Zanetto A, Shalaby S, Vitale A, et al. Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals. *Liver Transpl* 2017; 23:1103-1112.
107. Ogata F, Kobayashi M, Akuta N, et al. Outcome of All-Oral Direct-Acting Antiviral Regimens on the Rate of Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients

- with Hepatitis C Virus Genotype 1-Related Chronic Liver Disease. *Oncology* 2017;93:92-98.
108. Calleja JL, Crespo J, Rincon D, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017;66:1138-1148.
 109. Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;158:1822-1830.
 110. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:697-711.
 111. Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol* 2013;108:425-32.
 112. 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;101:513-23.
 113. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alpha-foetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD002799.
 114. 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;56:908-43.
 115. Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:119-21.
 116. Korean Liver Cancer Study Group, National Cancer Center Korea. 2014 KLCSC-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2015;9:267-317.
 117. Korean Liver Cancer Study Group, National Cancer Center Korea. [Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009]. *Korean J Hepatol* 2009;15:391-423.
 118. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102:78-82.
 119. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and

- 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
120. Wang JH, Chang KC, Kee KM, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community. *Am J Gastroenterol* 2013;108:416-24.
121. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, et al. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1418-24.
122. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-7.
123. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-66.
124. Tanaka H, Iijima H, Nouse K, et al. Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonography. *Hepatol Res* 2012;42:376-84.
125. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:303-12.
126. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, et al. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021;75:108-119.
127. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
128. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-750.
129. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11:317-370.
130. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res* 2019;49:1109-1113.
131. Moctezuma-Velazquez C, Lewis S, Lee K, et al. Non-invasive imaging criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 2021;3:100364.
132. Lewis S, Roayaie S, Ward SC, et al. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis

- C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W610-6.
133. Kim SE, Lee HC, Shim JH, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses >2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver Int* 2011;31:1468-76.
 134. Van Wettere M, Purcell Y, Bruno O, et al. Low specificity of washout to diagnose hepatocellular carcinoma in nodules showing arterial hyperenhancement in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2019;70:1123-1132.
 135. Wells ML, Hough DM, Fidler JL, et al. Benign nodules in post-Fontan livers can show imaging features considered diagnostic for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42:2623-2631.
 136. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401-421.
 137. Lee SM, Lee JM, Ahn SJ, et al. Diagnostic Performance of 2018 KLCA-NCC Practice Guideline for Hepatocellular Carcinoma on Gadoteric Acid-Enhanced MRI in Patients with Chronic Hepatitis B or Cirrhosis: Comparison with LI-RADS Version 2018. *Korean J Radiol* 2021;22:1066-1076.
 138. Lee S, Kim SS, Chang DR, et al. Comparison of LI-RADS 2018 and KLCA-NCC 2018 for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma using magnetic resonance imaging. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:340-351.
 139. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638-44.
 140. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54:723-8.
 141. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol* 2018;68:485-492.
 142. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:71-90.
 143. Yoon SH, Lee JM, So YH, et al. Multiphasic MDCT enhancement pattern of hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm in diameter: tumor size and cellular differentiation. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:W482-9.
 144. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular

- carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27-34.
145. Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The Diagnostic Performance of Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging for Detection of Small Hepatocellular Carcinoma Measuring Up to 2 cm: A Meta-Analysis. *Radiology* 2016;278:82-94.
146. Choi SH, Byun JH, Lim YS, et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma 3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Hepatol* 2016;64:1099-1107.
147. Joo I, Lee JM, Lee DH, et al. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout? *Eur Radiol* 2015;25:2859-68.
148. Ahn SJ, Choi JY, Kim KA, et al. Focal eosinophilic infiltration of the liver: gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:81-5.
149. Kim DH, Choi SH, Byun JH, et al. Arterial subtraction images of gadoxetate-enhanced MRI improve diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019;71:534-542.
150. Choi SH, Kim SY, Lee SS, et al. Subtraction Images of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI: Effect on the Diagnostic Performance for Focal Hepatic Lesions in Patients at Risk for Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:584-591.
151. Kim SS, Lee S, Bae H, et al. Extended application of subtraction arterial phase imaging in LI-RADS version 2018: a strategy to improve the diagnostic performance for hepatocellular carcinoma on gadoxetate disodium-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2021;31:1620-1629.
152. Basha MAA, AlAzzazy MZ, Ahmed AF, et al. Does a combined CT and MRI protocol enhance the diagnostic efficacy of LI-RADS in the categorization of hepatic observations? A prospective comparative study. *Eur Radiol* 2018;28:2592-2603.
153. Min JH, Kim JM, Kim YK, et al. Magnetic Resonance Imaging With Extracellular Contrast Detects Hepatocellular Carcinoma With Greater Accuracy Than With Gadoxetic Acid or Computed Tomography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2091-2100 e7.
154. Reynolds AR, Furlan A, Fetzter DT, et al. Infiltrative hepatocellular carcinoma: what radiologists need to know. *Radiographics* 2015;35:371-86.
155. Joo I, Lee JM, Lee SM, et al. Diagnostic accuracy of liver imaging reporting and data system (LI-RADS) v2014 for intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas in patients with chronic liver disease on gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2016;44:1330-1338.
156. Zhou C, Wang Y, Ma L, et al. Combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma:

- MRI features correlated with tumor biomarkers and prognosis. *Eur Radiol* 2022; 32:78-88.
157. Wilson SR, Lyshchik A, Piscaglia F, et al. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:127-142.
 158. Yang Y, Liu C, Yan J, et al. Perfluorobutane contrast-enhanced ultrasonography for the diagnosis of HCC: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:4619-4628.
 159. Kang HJ, Lee JM, Yoon JH, et al. Contrast-enhanced US with Sulfur Hexafluoride and Perfluorobutane for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Individuals with High Risk. *Radiology* 2020;297:108-116.
 160. Hsiao CY, Chen PD, Huang KW. A Prospective Assessment of the Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Ultrasound, Dynamic Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Patients with Small Liver Tumors. *J Clin Med* 2019;8.
 161. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019;156:976-986.
 162. Tanabe M, Kanki A, Wolfson T, et al. Imaging Outcomes of Liver Imaging Reporting and Data System Version 2014 Category 2, 3, and 4 Observations Detected at CT and MR Imaging. *Radiology* 2016;281:129-39.
 163. Kim YY, Choi JY, Kim SU, et al. MRI Ancillary Features for LI-RADS Category 3 and 4 Observations: Improved Categorization to Indicate the Risk of Hepatic Malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215:1354-1362.
 164. Vernuccio F, Cannella R, Choudhury KR, et al. Hepatobiliary phase hypointensity predicts progression to hepatocellular carcinoma for intermediate-high risk observations, but not time to progression. *Eur J Radiol* 2020;128:109018.
 165. Cerny M, Chernyak V, Olivie D, et al. LI-RADS Version 2018 Ancillary Features at MRI. *Radiographics* 2018;38:1973-2001.
 166. Cho HJ, Kim B, Lee JD, et al. Development of Risk Prediction Model for Hepatocellular Carcinoma Progression of Indeterminate Nodules in Hepatitis B Virus-Related Cirrhotic Liver. *Am J Gastroenterol* 2017;112:460-470.
 167. Singal AG, Hoshida Y, Pinato DJ, et al. International Liver Cancer Association (ILCA) White Paper on Biomarker Development for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2021;160:2572-2584.
 168. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Surveillance and diagnostic algorithm for hepatocellular carcinoma proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan:

- 2014 update. *Oncology* 2014;87 Suppl 1:7-21.
169. Park MJ, Kim YK, Lee MW, et al. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology* 2012;264:761-70.
170. Park MJ, Kim YK, Lee MH, et al. Validation of diagnostic criteria using gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for small hepatocellular carcinoma (≤ 2.0 cm) in patients with hepatitis-induced liver cirrhosis. *Acta Radiol* 2013;54:127-36.
171. Yu MH, Kim JH, Yoon JH, et al. Small (≤ 1 -cm) hepatocellular carcinoma: diagnostic performance and imaging features at gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2014;271:748-60.
172. Jang KM, Kim SH, Kim YK, et al. Imaging features of subcentimeter hypointense nodules on gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging that progress to hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Acta Radiol* 2015;56:526-35.
173. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109.
174. Park CJ, An C, Park S, et al. Management of subcentimetre arterially enhancing and hepatobiliary hypointense lesions on gadoxetic acid-enhanced MRI in patients at risk for HCC. *Eur Radiol* 2018;28:1476-1484.
175. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17-25.
176. 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.
177. Stigliano R, Marelli L, Yu D, et al. 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;33:437-47.
178. Silva MA, Hegab B, Hyde C, et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592-6.
179. Tremosini S, Forner A, Boix L, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012;61:1481-7.
180. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumors:

- Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019.
181. Rhee H, Kim H, Park YN. Clinico-Radio-Pathological and Molecular Features of Hepatocellular Carcinomas with Keratin 19 Expression. *Liver Cancer* 2020;9:663-681.
 182. Kim H, Park Y. Histopathological variants of hepatocellular carcinoma: an update according to the 5th edition of the WHO classification of digestive system tumors. *J Liver Cancer* 2020;20:17-24.
 183. Calderaro J, Ziol M, Paradis V, et al. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol* 2019;71:616-630.
 184. Sherman M, Bruix J. Biopsy for liver cancer: how to balance research needs with evidence-based clinical practice. *Hepatology* 2015;61:433-6.
 185. Chen VL, Sharma P. Role of Biomarkers and Biopsy in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2020;24:577-590.
 186. Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int* 2008;2:17-30.
 187. Wong RJ, Ahmed A, Gish RG. Elevated alpha-fetoprotein: differential diagnosis - hepatocellular carcinoma and other disorders. *Clin Liver Dis* 2015;19:309-23.
 188. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
 189. Hwang SH, Hong SB, Han K, et al. A New Reporting System for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B With Clinical and Gadoteric Acid-Enhanced MRI Features. *J Magn Reson Imaging* 2021.
 190. Joo I, Kim SY, Kang TW, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Hepatobiliary Phase Hypointense Nodules without Arterial Phase Hyperenhancement at Gadoteric Acid-enhanced MRI: A Multicenter Study. *Radiology* 2020;296:335-345.
 191. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493-500.
 192. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg* 2015;261:947-55.
 193. Gilbert ES. Invited commentary: studies of workers exposed to low doses of radiation. *Am J Epidemiol* 2001;153:319-22; discussion 323-4.
 194. 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.
195. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology* 2008;248:995-1003.
196. Council NR. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. 2006.
197. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007;37:1-332.
198. Brenner DJ, Shuryak I, Einstein AJ. Impact of reduced patient life expectancy on potential cancer risks from radiologic imaging. *Radiology* 2011;261:193-8.
199. Takahashi H, Okada M, Hyodo T, et al. Can low-dose CT with iterative reconstruction reduce both the radiation dose and the amount of iodine contrast medium in a dynamic CT study of the liver? *Eur J Radiol* 2014;83:684-91.
200. Pregler B, Beyer LP, Teufel A, et al. Low Tube Voltage Liver MDCT with Sinogram-Affirmed Iterative Reconstructions for the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep* 2017;7:9460.
201. Nakamura Y, Narita K, Higaki T, et al. Diagnostic value of deep learning reconstruction for radiation dose reduction at abdominal ultra-high-resolution CT. *Eur Radiol* 2021;31:4700-4709.
202. Yoon JH, Chang W, Lee ES, et al. Double Low-Dose Dual-Energy Liver CT in Patients at High-Risk of HCC: A Prospective, Randomized, Single-Center Study. *Invest Radiol* 2020;55:340-348.
203. Park S, Yoon JH, Joo I, et al. Image quality in liver CT: low-dose deep learning vs standard-dose model-based iterative reconstructions. *Eur Radiol* 2021.
204. 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; 44:217-31.
205. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
206. Lee H-W, Sinn DH, Kang W, et al. Cause of Mortality for Hepatocellular Carcinoma Patients who were Diagnosed within the Milan Criteria. *J Liver Cancer* 2016;16:101-107.
207. Meier V, Ramadori G. Clinical staging of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2009;27:131-41.
208. Park S, Choi S, Cho YA, et al. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Hepatocellular Carcinoma in 1,008 Patients with Curative Resection. *Cancer Res Treat* 2020;52:1145-1152.

209. Shindoh J, Kobayashi Y, Kawamura Y, et al. Microvascular Invasion and a Size Cutoff Value of 2 cm Predict Long-Term Oncological Outcome in Multiple Hepatocellular Carcinoma: Reappraisal of the American Joint Committee on Cancer Staging System and Validation Using the Surveillance, Epidemiology, and End-Results Database. *Liver Cancer* 2020;9:156-166.
210. Ueno S, Tanabe G, Nuruki 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.
211. Nihon Kangan K. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Tokyo: Kanehara & Co., 2010.
212. Kim IG, Hu XG, Wang HJ, et al. The 7th/8th American Joint Committee on Cancer and the Modified Union for International Cancer Control Staging System for Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J* 2019;60:140-147.
213. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-693.
214. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
215. Yau T, Tang VY, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014;146:1691-700 e3.
216. Sohn JH, Duran R, Zhao Y, et al. Validation of the Hong Kong Liver Cancer Staging System in Determining Prognosis of the North American Patients Following Intra-arterial Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:746-755 e4.
217. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011;117:4475-83.
218. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:541-565.
219. 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;49:1912-21.
220. Lee JE, Jang JY, Jeong SW, et al. Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan. *World J Gastroenterol* 2012;18:2979-87.
221. Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T, et al. 18F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004;39:961-8.

222. Cho Y, Lee DH, Lee YB, et al. Does 18F-FDG positron emission tomography-computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? *PLoS One* 2014;9:e105679.
223. John BV, Aubuchon S, Dahman B, et al. Addition of [(18) F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography to Cross-Sectional Imaging Improves Staging and Alters Management in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2020;26:774-784.
224. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:336-344.
225. Rilling WS, Drooz A. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:S259-63.
226. Colombo M, Raoul JL, Lencioni R, et al. Multidisciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:639-51.
227. Sinn DH, Choi GS, Park HC, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One* 2019;14:e0210730.
228. Chang TT, Sawhney R, Monto A, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. *HPB (Oxford)* 2008;10:405-11.
229. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1287-95.
230. Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality. *Gastroenterology* 2017;152:1954-1964.
231. Charriere B, Muscari F, Maulat C, et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma are determined in multidisciplinary team meetings. *J Surg Oncol* 2017;115:330-336.
232. Cohen GS, Black M. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma: a model for therapy. *J Multidiscip Healthc* 2013;6:189-95.
233. Burak KW, Kneteman NM. An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC): the Alberta HCC algorithm. *Can J Gastroenterol* 2010;24:643-50.
234. Chan AC, Poon RT, Ng KK, et al. Changing paradigm in the management of hepatocellular carcinoma improves the survival benefit of early detection by

- screening. *Ann Surg* 2008;247:666-73.
235. Taylor C, Munro AJ, Glynne-Jones R, et al. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? *Bmj* 2010;340:c951.
 236. Fennell ML, Das IP, Clauser S, et al. The organization of multidisciplinary care teams: modeling internal and external influences on cancer care quality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010:72-80.
 237. Gish RG, Lencioni R, Di Bisceglie AM, et al. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:173-85.
 238. Litton G, Kane D, Clay G, et al. Multidisciplinary cancer care with a patient and physician satisfaction focus. *J Oncol Pract* 2010;6:e35-7.
 239. 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.
 240. Capussotti L, Muratore A, Massucco P, et al. Major liver resections for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: early and long-term outcomes. *Liver Transpl* 2004;10:S64-8.
 241. 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.
 242. 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.
 243. 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;139:1709-19.
 244. Lee EC, Kim SH, Park H, et al. Survival analysis after liver resection for hepatocellular carcinoma: A consecutive cohort of 1002 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1055-1063.
 245. 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;257:929-37.
 246. Kim JH, Choi DW, Kim SB. Safety and long-term outcome following major hepatectomy for hepatocellular carcinoma combined with compensated liver cirrhosis. *Journal of Korean Surgical Society* 2006;70:444-450.

247. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-10.
248. Finkelstein SD, Marsh W, Demetris AJ, et al. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:871-9.
249. 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;38:200-7.
250. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;102:462-8.
251. 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;14:4759-63.
252. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, et al. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:799-805.
253. 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;243:229-35.
254. Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;51:890-7.
255. Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Prognostic factors of solitary large hepatocellular carcinoma: the importance of differentiation grade. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:521-5.
256. Kim YI, Kim HS, Park JW. Higher Ratio of Serum Alpha-Fetoprotein Could Predict Outcomes in Patients with Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma and Normal Alanine Aminotransferase. *PLoS One* 2016;11:e0157299.
257. Kim DY, Paik YH, Ahn SH, et al. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Oncology* 2007;72 Suppl 1:52-7.
258. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
259. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. 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.
260. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, et al. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg* 1999;229:210-5.
261. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results

- in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46-52.
262. Fan ST, Lai EC, Lo CM, et al. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995;130:198-203.
 263. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
 264. 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;12:553-61.
 265. 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;31:485-93.
 266. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, et al. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg* 2006;30:992-9.
 267. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009;250:922-8.
 268. He W, Zeng Q, Zheng Y, et al. The role of clinically significant portal hypertension in hepatic resection for hepatocellular carcinoma patients: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer* 2015;15:263.
 269. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-16.
 270. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, et al. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012;29:6-17.
 271. 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;256:706-12; discussion 712-3.
 272. Hu H, Han H, Han XK, et al. Nomogram for individualised prediction of liver failure risk after hepatectomy in patients with resectable hepatocellular carcinoma: the evidence from ultrasound data. *Eur Radiol* 2018;28:877-885.
 273. 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;2:471-7.
 274. Wong JS, Wong GL, Chan AW, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Ann Surg* 2013; 257:922-8.
 275. Li C, Zhang JY, Zhang XY, et al. FibroScan predicts ascites after liver resection

- for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study. *Int J Surg* 2015;20:21-5.
276. Chong CC, Wong GL, Chan AW, et al. Liver stiffness measurement predicts high-grade post-hepatectomy liver failure: A prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:506-514.
277. Rajakannu M, Cherqui D, Ciaccio O, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography predicts late posthepatectomy outcomes in patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2017;162:766-774.
278. Huang Z, Huang J, Zhou T, et al. Prognostic value of liver stiffness measurement for the liver-related surgical outcomes of patients under hepatic resection: A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0190512.
279. 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;18:457-67.
280. 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;192:1675-81.
281. Ippolito D, Famularo S, Giani A, et al. Estimating liver function in a large cirrhotic cohort: Signal intensity of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine penta-acetic acid-enhanced MRI. *Dig Liver Dis* 2019;51:1438-1445.
282. Lin CY, Chang WC, Chou CT, et al. Dynamic-contrast-enhanced magnetic resonance imaging of cirrhotic liver parenchyma: A comparison between gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid and gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid. *J Chin Med Assoc* 2015;78:666-72.
283. Kubota K, Tamura T, Aoyama N, et al. Correlation of liver parenchymal gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid enhancement and liver function in humans with hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2012;3:990-994.
284. Haimerl M, Verloh N, Zeman F, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for evaluation of liver function: Comparison between signal-intensity-based indices and T1 relaxometry. *Sci Rep* 2017;7:43347.
285. Lin CY, Chen JH, Liang JA, et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2417-22.
286. 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;241:622-8.

287. 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.
288. Peng T, Zhao G, Wang L, et al. No impact of perioperative blood transfusion on prognosis after curative resection for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *Clin Transl Oncol* 2018;20:719-728.
289. Wada H, Eguchi H, Nagano H, et al. Perioperative allogeneic blood transfusion is a poor prognostic factor after hepatocellular carcinoma surgery: a multi-center analysis. *Surg Today* 2018;48:73-79.
290. Tsujita E, Taketomi A, Kitagawa D, et al. Selective hepatic vascular exclusion for the hepatic resection of HCC. *Hepatogastroenterology* 2007;54:527-30.
291. Jongerius IM, Mungroop TH, Uz Z, et al. Goal-directed fluid therapy vs. low central venous pressure during major open liver resections (GALILEO): a surgeon- and patient-blinded randomized controlled trial. *HPB (Oxford)* 2021; 23:1578-1585.
292. Lin N, Li J, Ke Q, et al. Does the intermittent Pringle maneuver affect the recurrence following surgical resection for hepatocellular carcinoma? A systematic review. *PLoS One* 2020;15:e0229870.
293. Khajeh E, Shafiei S, Al-Saegh SA, et al. Meta-analysis of the effect of the pringle maneuver on long-term oncological outcomes following liver resection. *Sci Rep* 2021;11:3279.
294. Cucchetti A, Qiao GL, Cescon M, et al. Anatomic versus nonanatomic resection in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2014;155:512-21.
295. Ishii M, Mizuguchi T, Kawamoto M, et al. Propensity score analysis demonstrated the prognostic advantage of anatomical liver resection in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:3335-42.
296. Kaibori M, Kon M, Kitawaki T, et al. Comparison of anatomic and non-anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:616-626.
297. Kudo A, Tanaka S, Ban D, et al. Anatomic resection reduces the recurrence of solitary hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm without macrovascular invasion. *Am J Surg* 2014;207:863-9.
298. Sakoda M, Ueno S, Iino S, et al. Survival Benefits of Small Anatomical Resection of the Liver for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Impaired Liver Function, Based on New-Era Imaging Studies. *J Cancer* 2016;7:1029-36.
299. Zhao H, Chen C, Gu S, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for solitary hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion: A

- propensity score matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:870-878.
300. Huang X, Lu S. A Meta-analysis comparing the effect of anatomical resection vs. non-anatomical resection on the long-term outcomes for patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2017;19:843-849.
301. Feng X, Su Y, Zheng S, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. *HPB (Oxford)* 2017;19:667-674.
302. Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:927-938.
303. Sun Z, Li Z, Shi XL, et al. Anatomic versus non-anatomic resection of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2021;44:1143-1150.
304. Famularo S, Ceresoli M, Giani A, et al. Is It Just a Matter of Surgical Extension to Achieve the Cure of Hepatocarcinoma? A Meta-Analysis of Propensity-Matched and Randomized Studies for Anatomic Versus Parenchyma-Sparing Liver Resection. *J Gastrointest Surg* 2021;25:94-103.
305. 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.
306. Zhong FP, Zhang YJ, Liu Y, et al. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e8043.
307. Lazzara C, Navarra G, Lazzara S, et al. Does the margin width influence recurrence rate in liver surgery for hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:523-529.
308. Eguchi S, Kanematsu T, Arii 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;143:469-75.
309. Suh KS. Systematic hepatectomy for small hepatocellular carcinoma in Korea. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:365-70.
310. 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;14:1356-65.
311. 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.
312. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg* 1995;82:122-6.
 313. Jianyong L, Jinjing Z, Lunan Y, et al. Preoperative adjuvant transarterial chemoembolization cannot improve the long term outcome of radical therapies for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017;7:41624.
 314. Hayashi H, Beppu T, Okabe H, et al. Functional assessment versus conventional volumetric assessment in the prediction of operative outcomes after major hepatectomy. *Surgery* 2015;157:20-26.
 315. Nishio T, Taura K, Koyama Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016;159:399-408.
 316. Beppu T, Okabe H, Okuda K, et al. Portal Vein Embolization Followed by Right-Side Hemihepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Patients: A Japanese Multi-Institutional Study. *J Am Coll Surg* 2016;222:1138-1148 e2.
 317. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery* 2015;157:690-698.
 318. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 2015;262:780-5; discussion 785-6.
 319. Chan A, Zhang WY, Chok K, et al. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant Before Major Hepatectomy. *Ann Surg* 2021;273:957-965.
 320. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, et al. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001;193:109-11.
 321. Tang JX, Li JJ, Weng RH, et al. Anterior vs conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23:7917-7929.
 322. Han HS, Shehta A, Ahn S, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol* 2015;63:643-50.
 323. Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: meta-analysis. *Br J Surg* 2021;109:21-29.
 324. Cheung TT, Poon RT, Yuen WK, et al. Long-term survival analysis of pure

- laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience. *Ann Surg* 2013;257:506-11.
325. Wang X, Teh CS, Ishizawa T, et al. Consensus guidelines for the use of fluorescence imaging in hepatobiliary surgery. *Ann Surg* 2021;274:97-106.
326. Benedetti Cacciaguerra A, Gorgec B, Lanari J, et al. Outcome of major hepatectomy in cirrhotic patients; does surgical approach matter? A propensity score matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021.
327. Yoon YI, Kim KH, Kang SH, et al. Pure Laparoscopic Versus Open Right Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Propensity Score Matched Analysis. *Ann Surg* 2017;265:856-863.
328. Berardi G, Morise Z, Spósito C, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2020;72:75-84.
329. Troisi RI, Berardi G, Morise Z, et al. Laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma with Child-Pugh B cirrhosis: multicentre propensity score-matched study. *Br J Surg* 2021;108:196-204.
330. Ruzzenente A, Bagante F, Ratti F, et al. Minimally Invasive Versus Open Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Portal Vein Hypertension: Results of an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2020;27:3360-3371.
331. Pesi B, Bencini L, Moraldi L, et al. Robotic Versus Open Liver Resection in Hepatocarcinoma: Surgical and Oncological Outcomes. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2021;31:468-474.
332. Zhou YM, Li B, Xu DH, et al. Safety and efficacy of partial hepatectomy for huge (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Med Sci Monit* 2011;17:RA76-83.
333. Hwang S, Lee YJ, Kim KH, et al. Long-Term Outcome After Resection of Huge Hepatocellular Carcinoma ≥ 10 cm: Single-Institution Experience with 471 Patients. *World J Surg* 2015;39:2519-28.
334. Wei CY, Chen PC, Chau GY, et al. Comparison of prognosis between surgical resection and transarterial chemoembolization for patients with solitary huge hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med* 2020;8:238.
335. Yue YY, Zhou WL. Hepatic Resection Is Associated With Improved Long-Term Survival Compared to Radio-Frequency Ablation in Patients With Multifocal Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:110.
336. Lu L, Zheng P, Wu Z, et al. Hepatic Resection Versus Transarterial Chemoembolization for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A

- Cohort Study. *Front Oncol* 2021;11:618937.
337. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey. *Ann Surg* 2020;272:145-154.
 338. 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.
 339. 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;204:854-62; discussion 862-4.
 340. Nishikawa H, Kimura T, Kita R, et al. Treatment for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients: A Literature Review. *J Cancer* 2013;4:635-643.
 341. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey. *Ann Surg* 2014;259:532-42.
 342. Li J, Huang L, Liu CF, et al. Risk factors and surgical outcomes for spontaneous rupture of BCLC stages A and B hepatocellular carcinoma: a case-control study. *World J Gastroenterol* 2014;20:9121-7.
 343. Kwon JH, Song GW, Hwang S, et al. Surgical Outcomes of Spontaneously Ruptured Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2021;25:941-953.
 344. Lee HS, Choi GH, Choi JS, et al. Staged partial hepatectomy versus transarterial chemoembolization for the treatment of spontaneous hepatocellular carcinoma rupture: a multicenter analysis in Korea. *Ann Surg Treat Res* 2019;96:275-282.
 345. Chan WH, Hung CF, Pan KT, et al. Impact of spontaneous tumor rupture on prognosis of patients with T4 hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2016;113:789-95.
 346. Wu JJ, Zhu P, Zhang ZG, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: Optimal timing of partial hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:1887-1894.
 347. Schwarz L, Bubenheim M, Zemour J, et al. Bleeding Recurrence and Mortality Following Interventional Management of Spontaneous HCC Rupture: Results of a Multicenter European Study. *World J Surg* 2018;42:225-232.
 348. Zhou C, Zhang C, Zu QQ, et al. Emergency transarterial embolization followed by staged hepatectomy versus emergency hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma: a single-center, propensity score matched analysis. *Jpn J Radiol* 2020;38:1090-1098.
 349. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016;65:938-943.
 350. Lee JM, Jang BK, Lee YJ, et al. Survival outcomes of hepatic resection compared

- with transarterial chemoembolization or sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:160-7.
351. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017;66:510-517.
352. Zhang ZY, Dong KS, Zhang EL, et al. Resection might be a meaningful choice for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18362.
353. Mei J, Li SH, Wang QX, et al. Resection vs. Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Real World, Propensity Score Matched Analytic Study. *Front Oncol* 2020;10:573.
354. Govalan R, Lauzon M, Luu M, et al. Comparison of Surgical Resection and Systemic Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Vascular Invasion: National Cancer Database Analysis. *Liver Cancer* 2021;10:407-418.
355. 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;37:443-51.
356. Kim DS, Kim BW, Hatano E, et al. Surgical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma With Bile Duct Tumor Thrombus: A Korea-Japan Multicenter Study. *Ann Surg* 2020;271:913-921.
357. Kim JM, Rhu J, Ha SY, et al. Realization of improved outcomes following liver resection in hepatocellular carcinoma patients aged 75 years and older. *Ann Surg Treat Res* 2021;101:257-265.
358. Kim JM, Joh JW, Yi NJ, et al. Predicting Hepatocellular Carcinoma Recurrence Beyond Milan Criteria After Liver Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2020;24:2219-2227.
359. Yoon YI, Song GW, Lee S, et al. Salvage living donor liver transplantation versus repeat liver resection for patients with recurrent hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class A liver cirrhosis: A propensity score-matched comparison. *Am J Transplant* 2022;22:165-176.
360. Xia Y, Li J, Liu G, et al. Long-term Effects of Repeat Hepatectomy vs Percutaneous Radiofrequency Ablation Among Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:255-263.
361. Wang HL, Mo DC, Zhong JH, et al. Systematic review of treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: Salvage liver transplantation or curative locoregional therapy. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14498.
362. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al. Predictive factors for postoperative

- recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-24.
363. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, et al. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology* 1991;14:802-5.
364. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229:216-22.
365. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, et al. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;108:768-75.
366. Lee S, Kang TW, Song KD, et al. Effect of Microvascular Invasion Risk on Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Surgery and Radiofrequency Ablation. *Ann Surg* 2021;273:564-571.
367. Lee J, Lee JG, Jung I, et al. Development of a Korean Liver Allocation System using Model for End Stage Liver Disease Scores: A Nationwide, Multicenter study. *Sci Rep* 2019;9:7495.
368. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg* 2017;266:525-535.
369. Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int* 2008; 28:393-401.
370. Ohkubo K, Kato Y, Ichikawa T, et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:2663-8.
371. Hung IF, Poon RT, Lai CL, et al. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1663-73.
372. 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;90:1076-80.
373. Chan DL, Morris DL, Chua TC. Clinical efficacy and predictors of outcomes of repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma - a systematic review. *Surg Oncol* 2013;22:e23-30.
374. Kim JM, Joh JW, Yi NJ, et al. Living donor liver transplantation should be cautiously considered as initial treatment in recurrent hepatocellular carcinoma within the Milan criteria after curative liver resection. *Ann Transl Med* 2020;8:288.

375. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, et al. Systematic review of efficacy and outcomes of salvage liver transplantation after primary hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:31-41.
376. Poon RT, Fan ST, O'Suilleabhain CB, et al. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg* 2002;195:311-8.
377. Erridge S, Pucher PH, Markar SR, et al. Meta-analysis of determinants of survival following treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017;104:1433-1442.
378. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262:689-700.
379. Shim JH, Kim KM, Lee YJ, et al. Complete necrosis after transarterial chemoembolization could predict prolonged survival in patients with recurrent intrahepatic hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010;17:869-77.
380. Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, et al. Analysis of prognostic factors affecting survival after initial recurrence and treatment efficacy for recurrence in patients undergoing potentially curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2337-47.
381. 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;334:693-9.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. 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;91:570-4.
386. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, et al. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S34-43.

387. Lv J, Yin H, Mao W, et al. Investigating the value of pre-treatment (18)F-FDG PET/CT in predicting the pathological characteristic of hepatocellular carcinoma and recurrence after liver transplantation. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:2490-2497.
388. Kang YK, Choi JY, Paeng JC, et al. Composite criteria using clinical and FDG PET/CT factors for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Eur Radiol* 2019;29:6009-6017.
389. Lim C, Salloum C, Chalaye J, et al. 18F-FDG PET/CT predicts microvascular invasion and early recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: A prospective observational study. *HPB (Oxford)* 2019;21:739-747.
390. JB; A, United Network for Organ Sharing. Changes to OPTN by laws and policies from actions at November board of directors meeting. 2016.
391. Heimbach JK. Evolution of Liver Transplant Selection Criteria and U.S. Allocation Policy for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2020;40:358-364.
392. 2019년도 장기등 이식 및 인체조직 기증 통계연보. Volume 2020, 2020.
393. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006;6:1416-21.
394. 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;33:1394-403.
395. 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.
396. 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;240:900-9.
397. 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;16:262-78.
398. Mehta N, Heimbach J, Lee D, et al. Wait Time of Less Than 6 and Greater Than 18 Months Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: Proposing a Wait Time "Sweet Spot". *Transplantation* 2017;101:2071-2078.
399. Kollmann D, Selzner N, Selzner M. Bridging to liver transplantation in HCC patients. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402:863-871.
400. 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;11:767-75.

401. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, et al. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant* 2006;6:2644-50.
402. 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;15:859-68.
403. Kulik L, Heimbach JK, Zaieem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:381-400.
404. Si T, Chen Y, Ma D, et al. Transarterial chemoembolization prior to liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1286-1294.
405. 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;12:665-73.
406. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248:617-25.
407. Lee MW, Raman SS, Asvadi NH, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2017;65:1979-1990.
408. 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;8:873-83.
409. 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;48:819-27.
410. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017;67:92-99.
411. 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;9:1158-68.
412. 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;235:533-9.
413. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of

- hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:1505-14.
414. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-8.
 415. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015;21:1142-52.
 416. Mehta N, Frenette C, Tabrizian P, et al. Downstaging outcomes for hepatocellular carcinoma: results from the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) consortium. *Gastroenterology* 2021; 161:1502-1512.
 417. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:947-956.
 418. Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N, et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. *J Am Coll Surg* 2017;224:610-621.
 419. Kim JH, Sinn DH, Gwak GY, et al. Factors determining long-term outcomes of hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: liver transplantation versus locoregional therapy: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4735.
 420. 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;8:2547-57.
 421. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
 422. Halazun KJ, Sapisochin G, von Ahrens D, et al. Predictors of outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma (HCC) beyond Milan criteria. *Int J Surg* 2020;82S:61-69.
 423. DiNorcia J, Florman SS, Haydel B, et al. Pathologic response to pretransplant locoregional therapy is predictive of patient outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis from the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg* 2020;271:616-624.
 424. Ho MH, Yu CY, Chung KP, et al. Locoregional therapy-induced tumor necrosis as a predictor of recurrence after liver transplant in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3632-9.

425. Kordashian A, Florman SS, Haydel B, et al. Liver transplantation outcomes in a U.S. multicenter cohort of 789 patients with hepatocellular carcinoma presenting beyond Milan criteria. *Hepatology* 2020;72:2014-2028.
426. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, et al. Alpha-fetoprotein decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in patients with hepatocellular carcinoma leads to improved posttransplant outcomes. *Hepatology* 2019;69:1193-1205.
427. Bargellini I, Florio F, Golfieri R, et al. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:438-44.
428. Korean Organ Donation Agency. Volume 2017, 2017.
429. KONOS. KONOS annual report. 2019.
430. Grant RC, Sandhu L, Dixon PR, et al. Living vs. deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2013;27:140-7.
431. Liang W, Wu L, Ling X, et al. Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:1226-36.
432. Tan DJH, Wong C, Ng CH, et al. A Meta-Analysis on the Rate of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplant and Associations to Etiology, Alpha-Fetoprotein, Income and Ethnicity. *J Clin Med* 2021;10.
433. Azoulay D, Audureau E, Bhangui P, et al. Living or Brain-dead Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter, Western, Intent-to-treat Cohort Study. *Ann Surg* 2017;266:1035-1044.
434. Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-Treat Analysis of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Living Versus Deceased Donor Transplantation. *Hepatology* 2011;53:1570-1579.
435. 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.
436. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S277-82.
437. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073-9.
438. Kwon CH, Kim DJ, Han YS, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? *Dig Dis* 2007;25:313-9.
439. Suh KS, Cho EH, Lee HW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma

- in patients who do not meet the Milan criteria. *Dig Dis* 2007;25:329-33.
440. Choi HJ, Kim DG, Na GH, et al. Clinical outcome in patients with hepatocellular carcinoma after living-donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:4737-44.
 441. 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;14:935-45.
 442. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007;25:310-2.
 443. 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;13:1637-44.
 444. 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;87:531-7.
 445. Todo S, Furukawa H, Tada M, et al. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:S48-54.
 446. Lee JH, Cho Y, Kim HY, et al. Serum Tumor Markers Provide Refined Prognostication in Selecting Liver Transplantation Candidate for Hepatocellular Carcinoma Patients Beyond the Milan Criteria. *Ann Surg* 2016;263:842-50.
 447. Lee SD, Lee B, Kim SH, et al. Proposal of new expanded selection criteria using total tumor size and (18)F-fluorodeoxyglucose - positron emission tomography/computed tomography for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: The National Cancer Center Korea criteria. *World J Transplant* 2016;6:411-22.
 448. Kornberg A, Witt U, Schernhammer M, et al. Combining (18)F-FDG positron emission tomography with Up-to-seven criteria for selecting suitable liver transplant patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017;7:14176.
 449. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, et al. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: a Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:49-57.
 450. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-94 e3; quiz e14-5.
 451. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, et al. Validation of the AFP model as a

- predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol* 2017;66:552-559.
452. Alim A, Erdogan Y, Dayangac M, et al. Living Donor Liver Transplantation: The Optimal Curative Treatment for Hepatocellular Carcinoma Even Beyond Milan Criteria. *Cancer Control* 2021;28:10732748211011960.
453. 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.
454. Kim SJ, Na GH, Choi HJ, et al. Surgical outcome of right liver donors in living donor liver transplantation: single-center experience with 500 cases. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1160-70.
455. 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;93:942-8.
456. Kim KH, Jung DH, Park KM, et al. Comparison of open and laparoscopic live donor left lateral sectionectomy. *Br J Surg* 2011;98:1302-8.
457. 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;12:920-7.
458. Yi NJ, Suh KS, Cho JY, et al. Three-quarters of right liver donors experienced postoperative complications. *Liver Transpl* 2007;13:797-806.
459. Lee JG, Lee KW, Kwon CHD, et al. Donor safety in living donor liver transplantation: The Korean organ transplantation registry study. *Liver Transpl* 2017;23:999-1006.
460. Yang JD, Lee KW, Kim JM, et al. A comparative study of postoperative outcomes between minimally invasive living donor hepatectomy and open living donor hepatectomy: The Korean organ transplantation registry. *Surgery* 2021;170:271-276.
461. Rho SY, Lee JG, Joo DJ, et al. Outcomes of Robotic Living Donor Right Hepatectomy From 52 Consecutive Cases: Comparison With Open and Laparoscopy-assisted Donor Hepatectomy. *Ann Surg* 2022;275:e433-e442.
462. Chan SC, Chan AC, Sharr WW, et al. Perpetuating proficiency in donor right hepatectomy for living donor liver transplantation. *Asian J Surg* 2014;37:65-72.
463. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:468-76.
464. Siegler M, Simmerling MC, Siegler JH, et al. Recipient deaths during donor surgery: a new ethical problem in living donor liver transplantation (LDLT). *Liver Transpl* 2006;12:358-60.

465. Brown RS, Jr. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 134:1802-13.
466. Choi JY, Kim JH, Kim JM, et al. Outcomes of living liver donors are worse than those of matched healthy controls. *J Hepatol* 2022;76:628-638.
467. Schwartz M, Roayaie S, Llovet J. How should patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation be treated? *J Hepatol* 2005; 43:584-9.
468. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62-9.
469. Kang I, Lee JG, Choi SH, et al. Impact of everolimus on survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:589-602.
470. Lee SG, Jeng LB, Saliba F, et al. Efficacy and Safety of Everolimus With Reduced Tacrolimus in Liver Transplant Recipients: 24-month Results From the Pooled Analysis of 2 Randomized Controlled Trials. *Transplantation* 2021;105:1564-1575.
471. Yan X, Huang S, Yang Y, et al. Sirolimus or everolimus improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2021.
472. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004;10:534-40.
473. Hollebecque A, Decaens T, Boleslawski E, et al. Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:361-9.
474. Kim YS, Lim HK, Rhim H, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: patterns and prognostic factors based on clinical and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:352-8.
475. Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, et al. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics. *Ann Surg* 2017;266:118-125.
476. Roh YN, David Kwon CH, Song S, et al. The prognosis and treatment outcomes of patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Transplant* 2014;28:141-8.
477. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2286-94.
478. Taketomi A, Fukuhara T, Morita K, et al. Improved results of a surgical resection

- for the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2283-9.
479. Huang J, Yan L, Wu H, et al. Is radiofrequency ablation applicable for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? *J Surg Res* 2016;200:122-30.
480. Zhou B, Shan H, Zhu KS, et al. Chemoembolization with lobaplatin mixed with iodized oil for unresectable recurrent hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:333-8.
481. Cheng YC, Chen TW, Fan HL, et al. Transarterial chemoembolization for intrahepatic multiple recurrent HCC after liver resection or transplantation. *Ann Transplant* 2014;19:309-16.
482. Sposito C, Mariani L, Germini A, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study. *J Hepatol* 2013;59:59-66.
483. Stauffer K, Fischer L, Seegers B, et al. High toxicity of sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transpl Int* 2012;25:1158-64.
484. Bhoori S, Toffanin S, Sposito C, et al. Personalized molecular targeted therapy in advanced, recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a proof of principle. *J Hepatol* 2010;52:771-5.
485. Invernizzi F, Iavarone M, Zavaglia C, et al. Experience With Early Sorafenib Treatment With mTOR Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma Recurring After Liver Transplantation. *Transplantation* 2020;104:568-574.
486. Waghray A, Balci B, El-Gazzaz G, et al. Safety and efficacy of sorafenib for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Transplant* 2013;27:555-61.
487. Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am J Transplant* 2019;19:3176-3184.
488. Iavarone M, Invernizzi F, Ivanics T, et al. Regorafenib Efficacy After Sorafenib in Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Retrospective Study. *Liver Transpl* 2021;27:1767-1778.
489. Gassmann D, Weiler S, Mertens JC, et al. Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment-A Case Report With Systematic Literature Research. *Transplant Direct* 2018;4:e376.
490. DeLeon TT, Salomao MA, Aqel BA, et al. Pilot evaluation of PD-1 inhibition in metastatic cancer patients with a history of liver transplantation: the Mayo Clinic experience. *J Gastrointest Oncol* 2018;9:1054-1062.
491. Biondani P, De Martin E, Samuel D. Safety of an anti-PD-1 immune checkpoint

- inhibitor in a liver transplant recipient. *Ann Oncol* 2018;29:286-287.
492. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:1168-1184 e1.
 493. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017;112:274-281.
 494. 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;234:961-7.
 495. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-23.
 496. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-30.
 497. 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;228:235-40.
 498. Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569-77; quiz 578.
 499. 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;47:82-9.
 500. Lee DH, Kim JW, Lee JM, et al. Laparoscopic Liver Resection versus Percutaneous Radiofrequency Ablation for Small Single Nodular Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Treatment Outcomes. *Liver Cancer* 2021;10:25-37.
 501. Lee MW, Kang D, Lim HK, et al. Updated 10-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy for single hepatocellular carcinoma < 3 cm: emphasis on association of local tumor progression and overall survival. *Eur Radiol* 2020;30:2391-2400.
 502. Song KD, Lim HK, Rhim H, et al. Hepatic resection vs percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting right diaphragm.

- World J Gastrointest Oncol 2019;11:227-237.
503. Kang TW, Lim HK, Lee MW, et al. Aggressive Intrasegmental Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation: Risk Factors and Clinical Significance. Radiology 2015;276:274-85.
504. Lee S, Kang TW, Cha DI, et al. Radiofrequency ablation vs. surgery for perivascular hepatocellular carcinoma: Propensity score analyses of long-term outcomes. J Hepatol 2018;69:70-78.
505. Sohn W, Kang TW, Choi SK, et al. Effect of oral antiviral treatment on long-term outcomes of radiofrequency ablation therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Oncotarget 2016;7:47794-47807.
506. Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Non-hypervascular hepatobiliary phase hypointense nodules on gadoxetic acid-enhanced MRI: risk of HCC recurrence after radiofrequency ablation. J Hepatol 2015;62:1122-30.
507. Park SJ, Cho EJ, Lee JH, et al. Switching Monopolar No-Touch Radiofrequency Ablation Using Octopus Electrodes for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. Liver Cancer 2021;10:72-81.
508. Suh YS, Choi JW, Yoon JH, et al. No-Touch vs. Conventional Radiofrequency Ablation Using Twin Internally Cooled Wet Electrodes for Small Hepatocellular Carcinomas: A Randomized Prospective Comparative Study. Korean J Radiol 2021;22:1974-1984.
509. Lee DH, Lee MW, Kim PN, et al. Outcome of No-Touch Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Clinical Trial. Radiology 2021;301:229-236.
510. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, et al. Management of people with early-or very early-stage hepatocellular carcinoma. The Cochrane Library 2017.
511. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2017;104:1775-1784.
512. 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;243:321-8.
513. 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.
514. 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;252:903-12.

515. Wang Q, Tang M, Zhang S. Comparison of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2021;91:E432-E438.
516. Lee HW, Lee JM, Yoon JH, et al. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2018;94:74-82.
517. 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;271:909-18.
518. Kang TW, Kim JM, Rhim H, et al. Small hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation versus nonanatomic resection—propensity score analyses of long-term outcomes. *Radiology* 2015;275:908-919.
519. Kim GA, Shim J, Kim MJ, et al. Radiofrequency ablation as an alternative to hepatic resection for single small hepatocellular carcinomas. *Br J Surg* 2016; 103:126-135.
520. 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;48:450-7.
521. Imai K, Yamashita YI, Yusa T, et al. Microvascular Invasion in Small-sized Hepatocellular Carcinoma: Significance for Outcomes Following Hepatectomy and Radiofrequency Ablation. *Anticancer Res* 2018;38:1053-1060.
522. Bai S, Yang P, Xie Z, et al. Preoperative Estimated Risk of Microvascular Invasion is Associated with Prognostic Differences Following Liver Resection Versus Radiofrequency Ablation for Early Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28:8174-8185.
523. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009;252:905-913.
524. Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. 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;116:5452-60.
525. Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2012;31:426-432.
526. Lu Z, Wen F, Guo Q, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus

- radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:187-94.
527. Wang X, Hu Y, Ren M, et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas Compared with Radiofrequency Ablation Alone: A Time-to-Event Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 2016;17:93-102.
528. Ni JY, Liu SS, Xu LF, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:3872-82.
529. 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.
530. Rhim H, Yoon KH, Lee JM, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003;23:123-34; discussion 134-6.
531. Song I, Rhim H, Lim HK, et al. 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;19:2630-40.
532. Ahn SJ, Lee JM, Lee DH, et al. Real-time US-CT/MR fusion imaging for percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:347-354.
533. Calandri M, Mauri G, Yevich S, et al. Fusion Imaging and Virtual Navigation to Guide Percutaneous Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42:639-647.
534. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. 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;54:1151-6.
535. 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;32:269-78.
536. Ishii H, Okada S, Nose H, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996;77:1792-6.
537. Vilana R, Bruix J, Bru C, et al. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-7.
538. 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;69:925-9.
539. 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;43:727-35.
 540. Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: an Italian randomized controlled trial. *Anticancer Res* 2011;31:2291-5.
 541. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-9.
 542. Shen A, Zhang H, Tang C, et al. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:793-800.
 543. Yang B, Zan RY, Wang SY, et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2015;13:96.
 544. Luo W, Zhang Y, He G, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2017;15:126.
 545. Ebara M, Okabe S, Kita K, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43:458-64.
 546. Cha DI, Lee MW, Rhim H, et al. 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;14:240-7.
 547. Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: alive or dead? *J Hepatol* 2005;43:377-80.
 548. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Jr., et al. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology* 2011;258:351-69.
 549. Shi Y, Zhai B. A Recent Advance in Image-Guided Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Tumors* 2016;3:90-102.
 550. Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:317-325.

551. Chong CCN, Lee KF, Cheung SYS, et al. Prospective double-blinded randomized controlled trial of Microwave versus RadioFrequency Ablation for hepatocellular carcinoma (McRFA trial). *HPB (Oxford)* 2020;22:1121-1127.
552. Gupta P, Maralakunte M, Kumar-M P, et al. Overall survival and local recurrence following RFA, MWA, and cryoablation of very early and early HCC: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *European Radiology* 2021;1-9.
553. Tan W, Deng Q, Lin S, et al. Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2019;36:264-272.
554. Yu Q, Liu C, Navuluri R, et al. Percutaneous microwave ablation versus radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:4467-4475.
555. Zaitoun MMA, Elsayed SB, Zaitoun NA, et al. Combined therapy with conventional trans-arterial chemoembolization (cTACE) and microwave ablation (MWA) for hepatocellular carcinoma >3-<5 cm. *Int J Hyperthermia* 2021;38:248-256.
556. Wang C, Wang H, Yang W, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;61:1579-90.
557. Kim R, Kang TW, Cha DI, et al. Percutaneous cryoablation for perivascular hepatocellular carcinoma: Therapeutic efficacy and vascular complications. *Eur Radiol* 2019;29:654-662.
558. Ko SE, Lee MW, Rhim H, et al. Comparison of procedure-related complications between percutaneous cryoablation and radiofrequency ablation for treating periductal hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2020;37:1354-1361.
559. Zhou Y, Zhao Y, Li B, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010;10:78.
560. Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology* 2014;270:900-9.
561. 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;53:136-47.
562. Imai K, Beppu T, Chikamoto A, et al. Salvage treatment for local recurrence of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy. *Hepatol Res* 2014;44:E335-45.
563. Xie X, Jiang C, Peng Z, et al. Local Recurrence after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Treatment Choice and Outcome. *J Gastrointest*

- Surg 2015;19:1466-75.
564. Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, et al. Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2747-53.
 565. 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;53:322-9.
 566. 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;29:820-9.
 567. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015;35:2155-66.
 568. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993;188:79-83.
 569. 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;18:365-76.
 570. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;53:1580-9.
 571. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, et al. Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis? *Jpn J Radiol* 2012;30:560-6.
 572. Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, et al. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:509-17.
 573. Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N, et al. Survival after C-arm CT-assisted chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2012;81:3985-92.
 574. Miyayama S, Yamashiro M, Hashimoto M, et al. Comparison of local control in transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma $\leq$ 6 cm with or without intraprocedural monitoring of the embolized area using cone-beam computed tomography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:388-95.
 575. Pung L, Ahmad M, Mueller K, et al. The Role of Cone-Beam CT in Transcatheter

- Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:334-341.
576. Wattanasatesiri T, Kim HC, Choi JW, et al. Cone-Beam CT-Guided Chemoembolization in Patients with Complete Response after Previous Chemoembolization but Subsequent Elevated alpha-Fetoprotein without Overt Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:1273-1280.
 577. Young S, Craig P, Golzarian J. Current trends in the treatment of hepatocellular carcinoma with transarterial embolization: a cross-sectional survey of techniques. *Eur Radiol* 2019;29:3287-3295.
 578. Ikeda M, Kudo M, Aikata H, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial. *J Gastroenterol* 2018;53:281-290.
 579. 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;359:1734-9.
 580. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
 581. Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-9.
 582. Takayasu K, Arai S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;56:886-92.
 583. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016;64:106-16.
 584. 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.
 585. 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;20:4459-65.
 586. 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;81:1173-8.

587. Oh JH, Sinn DH, Choi GS, et al. Comparison of outcome between liver resection, radiofrequency ablation, and transarterial therapy for multiple small hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Ann Surg Treat Res* 2020;99:238-246.
588. Yun BY, Lee HW, Min IK, et al. Prognosis of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Comparison between Trans-Arterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation. *Cancers (Basel)* 2020;12.
589. Sinn DH, Lee HW, Paik YH, et al. Patterns and Outcomes in Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Invasion: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Dig Dis Sci* 2021;66:315-324.
590. Chung JW, Park JH, Han JK, et al. Hepatocellular carcinoma and portal vein invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:315-21.
591. Lee HS, Kim JS, Choi IJ, et al. 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;79:2087-94.
592. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1653-9.
593. 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;258:627-34.
594. Silva JP, Berger NG, Tsai S, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017;19:659-666.
595. 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;18:413-20.
596. Niu ZJ, Ma YL, Kang P, et al. Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification. *Med Oncol* 2012;29:2992-7.
597. Xue TC, Xie XY, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2013;13:60.
598. Choi JW, Kim HC, Lee JH, et al. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with segmental portal vein tumour thrombus. *Eur Radiol* 2017;27:1448-1458.

599. Kim GA, Shim JH, Yoon SM, et al. Comparison of chemoembolization with and without radiation therapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity score analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:320-9 e6.
600. Cho JY, Paik YH, Park HC, et al. The feasibility of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014;34:795-801.
601. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:661-669.
602. Yoo DJ, Kim KM, Jin YJ, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:145-54.
603. Jung SM, Jang JW, You CR, et al. Role of intrahepatic tumor control in the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:684-9.
604. Kim J, Sinn DH, Choi MS, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: Are there still candidates for transarterial chemoembolization as an initial treatment? *PLoS One* 2019;14:e0213547.
605. Dai Y, Jiang H, Jiang H, et al. Optimal timing of combining sorafenib with trans-arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Transl Oncol* 2021;14:101238.
606. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut* 2020;69:1492-1501.
607. Fu Z, Li X, Zhong J, et al. Lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a retrospective controlled study. *Hepatol Int* 2021;15:663-675.
608. Chung JW, Park JH, Han JK, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198:33-40.
609. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. A randomized placebo-controlled trial of prophylactic dexamethasone for transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatology* 2018;67:575-585.
610. Yang H, Seon J, Sung PS, et al. Dexamethasone Prophylaxis to Alleviate

- Postembolization Syndrome after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:1503-1511 e2.
611. Lv N, Kong Y, Mu L, et al. Effect of perioperative parecoxib sodium on postoperative pain control for transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Eur Radiol* 2016;26:3492-9.
 612. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-81.
 613. 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.
 614. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1545-52.
 615. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:255-64.
 616. 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;35:1119-28.
 617. Lee M, Chung JW, Lee KH, et al. Korean Multicenter Registry of Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-Eluting Embolic Agents for Nodular Hepatocellular Carcinomas: Six-Month Outcome Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:502-512.
 618. Lee M, Chung JW, Lee KH, et al. Prospective Multi-Center Korean Registry of Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-Eluting Embolics for Nodular Hepatocellular Carcinoma: A Two-Year Outcome Analysis. *Korean J Radiol* 2021;22:1658-1670.
 619. Lee IJ, Lee JH, Lee YB, et al. Effectiveness of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus conventional transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class A patients. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919866072.
 620. Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, et al. Safety and efficacy of 70-150 µm and 100-300 µm drug-eluting bead transarterial chemoembolization for

- hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2015;26:516-22.
621. Urbano J, Echevarria-Uraga JJ, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multicentre prospective study of drug-eluting bead chemoembolisation safety using tightly calibrated small microspheres in non-resectable hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol 2020;126:108966.
622. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. AJR Am J Roentgenol 2011;197:W562-70.
623. Monier A, Guieu B, Duran R, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. Eur Radiol 2017;27:1431-1439.
624. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. J Vasc Interv Radiol 2006;17:1251-78.
625. Gabr A, Ranganathan S, Mouli SK, et al. Streamlining radioembolization in UNOS T1/T2 hepatocellular carcinoma by eliminating lung shunt estimation. J Hepatol 2020;72:1151-1158.
626. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. Hepatology 2013;57:1826-37.
627. 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.
628. 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;54:868-78.
629. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. Hepatology 2010;52:1741-9.
630. Kolligs FT, Bilbao JJ, Jakobs T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Int 2015;35:1715-21.
631. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent

- Radiol 2015;38:352-60.
632. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151:1155-1163 e2.
 633. Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarrairaegui M, et al. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther* 2018;11:7315-7321.
 634. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1913-1921.
 635. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636.
 636. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019;71:1164-1174.
 637. Garin E, Lenoir L, Edeline J, et al. Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1057-68.
 638. Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology* 2021;74:2342-2352.
 639. Garin E, Tselikas L, Guiu B, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:17-29.
 640. Kim HC, Kim YJ, Lee JH, et al. Feasibility of Boosted Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Larger than 5 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:1-8.
 641. Kim J, Kim JY, Lee JH, et al. Long-Term Outcomes of Transarterial Radioembolization for Large Single Hepatocellular Carcinoma: A Comparison to Resection. *J Nucl Med* 2021.
 642. Benguerfi S, Estrade F, Lescure C, et al. Selective internal radiation therapy in older patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:417-421.
 643. Das A, Gabr A, O'Brian DP, et al. Contemporary Systematic Review of

- Health-Related Quality of Life Outcomes in Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:1924-1933 e2.
644. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008;112:1538-46.
645. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 2013;57:1078-87.
646. Sangro B, Martinez-Urbistondo D, Bester L, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology* 2017;66:969-982.
647. Currie BM, Hoteit MA, Ben-Josef E, et al. Radioembolization-Induced Chronic Hepatotoxicity: A Single-Center Cohort Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30:1915-1923.
648. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer* 2021;10:181-223.
649. Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center. *Radiology* 2000;214:349-57.
650. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762-73.
651. Yamanaka K, Hatano E, Kitamura K, et al. Early evaluation of transcatheter arterial chemoembolization-refractory hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012;47:343-6.
652. 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;33:327-37.
653. 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;27:1051-6.
654. Sieghart W, Hucke F, Pinter M, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:2261-73.
655. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *J Hepatol* 2015;62:855-62.
656. Yoon JS, Sinn DH, Lee JH, et al. Tumor Marker-Based Definition of the Transarterial

- Chemoembolization-Refractoriness in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Cohort Study. *Cancers (Basel)* 2019;11.
657. Kim BK, Shim JH, Kim SU, et al. Risk prediction for patients with hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization: development of a prediction model. *Liver Int* 2016;36:92-9.
 658. Kim JH, Sinn DH, Lee JH, et al. Novel Albumin-Bilirubin Grade-Based Risk Prediction Model for Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Chemoembolization. *Dig Dis Sci* 2018;63:1062-1071.
 659. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology* 2014;87 Suppl 1:22-31.
 660. Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center Korea. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Radiol* 2019;20:1042-1113.
 661. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012;57:821-9.
 662. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. *Oncology* 2014;87:330-41.
 663. Arizumi T, Ueshima K, Minami T, et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2015;4:253-62.
 664. Takaki H, Yamakado K, Tsurusaki M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with fine-powder cisplatin and iodized-oil suspension in patients with intermediate-stage and advanced-stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage-B or stage-C) hepatocellular carcinoma: multicenter phase-II clinical study. *Int J Clin Oncol* 2015;20:745-54.
 665. Lin J, Wu L, Bai X, et al. Combination treatment including targeted therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7:71036-71051.
 666. Kim HY, Park JW. Clinical trials of combined molecular targeted therapy and locoregional therapy in hepatocellular carcinoma: past, present, and future. *Liver Cancer* 2014;3:9-17.
 667. Liu L, Chen H, Wang M, et al. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e91124.
 668. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J*

- Hepatol 2016;64:1090-1098.
669. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:565-575.
 670. Kudo M, Cheng AL, Park JW, et al. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENTAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:37-46.
 671. Korean Liver Cancer Study Group, National Cancer Center Korea. 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol* 2015;16:465-522.
 672. Korean Liver Cancer A, National Cancer C. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
 673. Choi SH, Seong J. Strategic application of radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:114-134.
 674. Park HC, Yu JI, Cheng JC, et al. Consensus for Radiotherapy in Hepatocellular Carcinoma from The 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014): Current Practice and Future Clinical Trials. *Liver Cancer* 2016;5:162-74.
 675. 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;67:225-31.
 676. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1371-8.
 677. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S94-100.
 678. Kimura T, Takeda A, Tsurugai Y, et al. A Multi-Institutional Retrospective Study of Repeated Stereotactic Body Radiation Therapy for Intrahepatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:1265-1275.
 679. McDuff SGR, Remillard KA, Zheng H, et al. Liver reirradiation for patients with hepatocellular carcinoma and liver metastasis. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:414-421.
 680. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;123:240-245.

681. 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;28:213-9.
682. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-53.
683. 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;28:530-6.
684. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53:399-404.
685. 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.
686. 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.
687. Weiner AA, Olsen J, Ma D, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies - Report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol* 2016;121:79-85.
688. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 2016;122:2041-9.
689. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:452-9.
690. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1839-46.
691. 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;74:831-6.
692. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2009;185:782-8.
693. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer* 2009;115:5499-506.
694. Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al. Clinical results and risk factors of proton

- and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117:4890-904.
695. Bush DA, Kayali Z, Grove R, et al. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer* 2011;117:3053-9.
696. Kim TH, Park JW, Kim YJ, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat* 2015;47:34-45.
697. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:460-8.
698. Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:477-82.
699. Kasuya G, Kato H, Yasuda S, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Combined analyses of 2 prospective trials. *Cancer* 2017;123:3955-3965.
700. Fukuda K, Okumura T, Abei M, et al. Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2017;108:497-503.
701. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:40-47.
702. Kim JW, Kim DY, Han KH, et al. Phase I/II trial of helical IMRT-based stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2019;51:445-451.
703. Jang WI, Bae SH, Kim MS, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer* 2020;126:363-372.
704. Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, et al. Curative Irradiation Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:116-125.
705. Beaton L, Dunne EM, Yeung R, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Large Unresectable Hepatocellular Carcinomas - A Single Institution Phase II Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32:423-432.
706. Yoon SM, Kim SY, Lim YS, et al. Stereotactic body radiation therapy for small (≤ 5 cm) hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment: Results of a single-arm, phase II clinical trial. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:506-515.

707. Kimura T, Takeda A, Sanuki N, et al. Multicenter prospective study of stereotactic body radiotherapy for previously untreated solitary primary hepatocellular carcinoma: The STRSPH study. *Hepatol Res* 2021;51:461-471.
708. Brunner TB, Bettinger D, Schultheiss M, et al. Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma Not Suitable for Transarterial Chemoembolization (HERACLES: HEpatocellular Carcinoma Stereotactic RAdiotherapy CLinical Efficacy Study). *Front Oncol* 2021;11:653141.
709. Kim TH, Park JW, Kim BH, et al. Phase II Study of Hypofractionated Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:542.
710. Parzen JS, Hartsell W, Chang J, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy in patients with unresectable liver tumors: multi-institutional prospective results from the Proton Collaborative Group. *Radiat Oncol* 2020;15:255.
711. Iwata H, Ogino H, Hattori Y, et al. A Phase 2 Study of Image-Guided Proton Therapy for Operable or Ablation-Treatable Primary Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:117-126.
712. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:756-65.
713. 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.
714. Oh D, Lim DH, 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;33:370-5.
715. Choi C, Koom WS, Kim TH, et al. A prospective phase 2 multicenter study for the efficacy of radiation therapy following incomplete transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1051-60.
716. Jacob R, Turley F, Redden DT, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. *Hpb* 2015;17:140-149.
717. Yu JI, Park HC, Lim DH, et al. Scheduled interval trans-catheter arterial chemoembolization followed by radiation therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 2012;27:736-43.
718. 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;57:113-9.
719. Kim DY, Park W, Lim DH, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:2419-26.
720. Han KH, Seong J, Kim JK, et al. Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer* 2008;113:995-1003.
721. 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;76:1037-44.
722. 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;78:180-7.
723. Yu JI, Park HC, Lim DH, et al. Prognostic index for portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma treated with radiation therapy. *J Korean Med Sci* 2011;26:1014-22.
724. 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;26:1123-32.
725. 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;82:2004-11.
726. Hou JZ, Zeng ZC, Zhang JY, et al. Influence of tumor thrombus location on the outcome of external-beam radiation therapy in advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:362-8.
727. 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;71:165-73.
728. 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;29:352-7.
729. Lee SU, Park JW, Kim TH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis.

- Strahlenther Onkol 2014;190:806-14.
730. Kim DY, Park JW, Kim TH, et al. Risk-adapted simultaneous integrated boost-proton beam therapy (SIB-PBT) for advanced hepatocellular carcinoma with tumour vascular thrombosis. *Radiother Oncol* 2017;122:122-129.
 731. Dutta D, Tatineni T, Yarlagadda S, et al. Hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis treated with robotic radiosurgery: Interim results of a prospective study. *Indian J Gastroenterol* 2021;40:389-401.
 732. Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, et al. Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Radiotherapy and Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Major Portal Vein Tumor Thrombosis. *Oncology* 2018;94:215-222.
 733. Kosaka Y, Kimura T, Kawaoka T, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Radiation Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombosis of the Main Trunk or Bilobar of the Portal Vein. *Liver Cancer* 2021;10:151-160.
 734. Lou J, Li Y, Liang K, et al. Hypofractionated radiotherapy as a salvage treatment for recurrent hepatocellular carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus: a multi-center analysis. *BMC Cancer* 2019;19:668.
 735. Rim CH, Jeong BK, Kim TH, et al. Effectiveness and feasibility of external beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava and/or right atrium involvement: a multicenter trial in Korea (KROG 17-10). *Int J Radiat Biol* 2020;96:759-766.
 736. Rim CH, Kim CY, Yang DS, et al. External beam radiation therapy to hepatocellular carcinoma involving inferior vena cava and/or right atrium: A meta-analysis and systemic review. *Radiother Oncol* 2018;129:123-129.
 737. Kim BK, Kim DY, Byun HK, et al. Efficacy and Safety of Liver-Directed Concurrent Chemoradiotherapy and Sequential Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:106-115.
 738. Im JH, Yoon SM, Park HC, et al. Radiotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis in a hepatitis B endemic area. *Liver Int* 2017;37:90-100.
 739. Zhao Q, Zhu K, Yue J, et al. Comparison of intra-arterial chemoembolization with and without radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:21-31.
 740. Li MF, Leung HW, Chan AL, et al. Network meta-analysis of treatment regimens

- for inoperable advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1157-1168.
741. Nakazawa T, Hidaka H, Shibuya A, et al. Overall survival in response to sorafenib versus radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: propensity score analysis. *BMC Gastroenterol* 2014;14:84.
742. Cho YY, Yu SJ, Lee HW, et al. Clinical Characteristics of Long-Term Survivors After Sorafenib Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Korean National Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Hepatocell Carcinoma* 2021;8:613-623.
743. Chu SS, Kuo YH, Liu WS, et al. Effect of radiotherapy on survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib: a nationwide cancer-registry-based study. *Sci Rep* 2021;11:1614.
744. Chang WJ, Kim BH, Kim YJ, et al. Role of radiotherapy in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:387-394.
745. Yu JI, Lee SJ, Lee J, et al. Clinical significance of radiotherapy before and/or during nivolumab treatment in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2019;8:6986-6994.
746. Zhong L, Wu D, Peng W, et al. Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors Combined With Palliative Radiotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2021;11:686621.
747. Chu HH, Kim JH, Shim JH, et al. Chemoembolization Plus Radiotherapy Versus Chemoembolization Plus Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Invading the Portal Vein: A Propensity Score Matching Analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12.
748. Lee HS, Choi GH, Choi JS, et al. Surgical resection after down-staging of locally advanced hepatocellular carcinoma by localized concurrent chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3646-53.
749. Hamaoka M, Kobayashi T, Kuroda S, et al. Hepatectomy after down-staging of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus using chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2017;44:223-228.
750. Chong JU, Choi GH, Han DH, et al. Downstaging with Localized Concurrent Chemoradiotherapy Can Identify Optimal Surgical Candidates in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3308-3315.
751. Han DH, Joo DJ, Kim MS, et al. Living Donor Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis after Concurrent Chemoradiation Therapy. *Yonsei Med J* 2016;57:1276-81.
752. Choi JY, Yu JI, Park HC, et al. The possibility of radiotherapy as downstaging

- to living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Liver Transplantation* 2017;23:545-551.
753. Wei X, Jiang Y, Zhang X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2141-2151.
 754. Katz AW, Chawla S, Qu Z, et al. 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.
 755. Mannina EM, Cardenes HR, Lasley FD, et al. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy Before Orthotopic Liver Transplantation: Retrospective Evaluation of Pathologic Response and Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:931-938.
 756. Wong TC, Lee VH, Law AL, et al. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. *Hepatology* 2021;74:2580-2594.
 757. Park W, Lim DH, Paik SW, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1143-50.
 758. 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;29:568-75.
 759. Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:355-61.
 760. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with transcatheter arterial chemoembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1331-5.
 761. Bae SH, Park HC, Lim DH, et al. Salvage treatment with hypofractionated radiotherapy in patients with recurrent small hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e603-7.
 762. Cha H, Park HC, Yu JI, et al. Clinical Practice Patterns of Radiotherapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Korean Radiation Oncology Group Study (KROG 14-07). *Cancer Res Treat* 2017;49:61-69.
 763. Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:3980-6.
 764. Yeung CSY, Chiang CL, Wong NSM, et al. Palliative Liver Radiotherapy (RT) for Symptomatic Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Sci Rep* 2020;10:1254.
 765. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of three-dimensional conformal

- radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1025-33.
766. Huang JF, Wang LY, Lin ZY, et al. Incidence and clinical outcome of icteric type hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:190-5.
767. Yoon SM, Kim JH, Choi EK, et al. Radioresponse of hepatocellular carcinoma-treatment of lymph node metastasis. *Cancer Res Treat* 2004;36:79-84.
768. 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;63:1067-76.
769. Park YJ, Lim DH, Paik SW, et al. Radiation therapy for abdominal lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006;41:1099-106.
770. Yamashita H, Nakagawa K, Shiraishi K, et al. Radiotherapy for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma: retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:523-7.
771. 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;74:412-8.
772. Yeung R, Hamm J, Liu M, et al. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiat Oncol* 2017;12:105.
773. Kim Y, Park HC, Yoon SM, et al. Prognostic group stratification and nomogram for predicting overall survival in patients who received radiotherapy for abdominal lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma: a multi-institutional retrospective study (KROG 15-02). *Oncotarget* 2017;8:94450-94461.
774. Jung J, Yoon SM, Park HC, et al. Radiotherapy for Adrenal Metastasis from Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Retrospective Study (KROG 13-05). *PLoS One* 2016;11:e0152642.
775. Jiang W, Zeng ZC, Zhang JY, et al. Palliative radiation therapy for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;29:197-205.
776. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:261-5.
777. 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;115:2710-20.
778. Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Radiation Therapy and Palliative Care Prolongs the Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients with Bone Metastases. *Intern Med* 2016;55:1077-83.

779. Jung IH, Yoon SM, Kwak J, et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017;8:15182-15192.
780. Kim TH, Park S, Rim CH, et al. Improved oncologic outcomes by ablative radiotherapy in patients with bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147:2693-2700.
781. Rades D, Dahlke M, Janssen S, et al. Radiation Therapy for Metastatic Spinal Cord Compression in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *In Vivo* 2015; 29:749-52.
782. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009;91:307-13.
783. Kim K, Kim TH, Kim TH, et al. Efficacy of Local Therapy for Oligometastatic Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *J Hepatocell Carcinoma* 2021;8:35-44.
784. Yoo C, Kim JH, Ryu MH, et al. Clinical Outcomes with Multikinase Inhibitors after Progression on First-Line Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multinational Multicenter Retrospective Study. *Liver Cancer* 2021;10:107-114.
785. Kim N, Kim HJ, Won JY, et al. Retrospective analysis of stereotactic body radiation therapy efficacy over radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2019;131:81-87.
786. Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis. *Hepatology* 2019;69:2533-2545.
787. Kim N, Cheng J, Jung I, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020;73:121-129.
788. Ueno M, Takabatake H, Itasaka S, et al. Stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation for single small hepatocellular carcinoma: a propensity-score matching analysis of their impact on liver function and clinical outcomes. *J Gastrointest Oncol* 2021;12:2334-2344.
789. Jeong Y, Lee KJ, Lee SJ, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiation therapy for small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma: A retrospective comparison analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1962-1970.
790. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.

791. 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.
792. 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;31:4067-75.
793. 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;31:3517-24.
794. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:172-9.
795. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:559-66.
796. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
797. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905.
798. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:77-90.
799. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159-65.
800. Shim JH, Park JW, Choi JI, et al. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:617-25.
801. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285-90.
802. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1193-201.
803. Chiu J, Tang YF, Yao TJ, et al. The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh B liver cirrhosis: a retrospective analysis of efficacy, safety, and survival benefits.

- Cancer 2012;118:5293-301.
804. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol* 2013;24:406-411.
 805. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. *Invest New Drugs* 2015;33:729-39.
 806. Suzuki E, Kaneko S, Okusaka T, et al. A multicenter Phase II study of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child Pugh A and B class. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:317-321.
 807. 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;28:1756-61.
 808. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016;65:1140-1147.
 809. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, et al. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 2:S1-S16.
 810. Granito A, Marinelli S, Negrini G, et al. Prognostic significance of adverse events in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:240-9.
 811. Ren Z, Zhu K, Kang H, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:894-900.
 812. Lee YS, Jung YK, Kim JH, et al. Effect of urea cream on sorafenib-associated hand-foot skin reaction in patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter, randomised, double-blind controlled study. *Eur J Cancer* 2020;140:19-27.
 813. Evans TRJ, Kudo M, Finn RS, et al. Urine protein:creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2019;121:218-221.
 814. Cho JY, Kwon SH, Lee EK, et al. Cost-Effectiveness of Adjuvant Immunotherapy With Cytokine-Induced Killer Cell for Hepatocellular Carcinoma Based on a Randomized Controlled Trial and Real-World Data. *Front Oncol* 2021;11:728740.
 815. Jannin A, Penel N, Ladsous M, et al. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;141:23-35.

816. Shimose S, Iwamoto H, Niizeki T, et al. Clinical Significance of Adverse Events for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib: A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel)* 2020;12.
817. Sasaki R, Fukushima M, Haraguchi M, et al. Response to Lenvatinib Is Associated with Optimal Relative Dose Intensity in Hepatocellular Carcinoma: Experience in Clinical Settings. *Cancers (Basel)* 2019;11.
818. Ohki T, Sato K, Kondo M, et al. Impact of Adverse Events on the Progression-Free Survival of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib: A Multicenter Retrospective Study. *Drugs Real World Outcomes* 2020;7:141-149.
819. Maruta S, Ogasawara S, Ooka Y, et al. Potential of Lenvatinib for an Expanded Indication from the REFLECT Trial in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2020;9:382-396.
820. Sho T, Suda G, Ogawa K, et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria. *Hepatol Res* 2020;50:966-977.
821. Goh MJ, Oh JH, Park Y, et al. Efficacy and Safety of Lenvatinib Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in a Real-World Practice in Korea. *Liver Cancer* 2021;10:52-62.
822. Sho T, Suda G, Ogawa K, et al. Early response and safety of lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting. *JGH Open* 2020;4:54-60.
823. Cheon J, Chon HJ, Bang Y, et al. Real-World Efficacy and Safety of Lenvatinib in Korean Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. *Liver Cancer* 2020;9:613-624.
824. Ogushi K, Chuma M, Uojima H, et al. Safety and Efficacy of Lenvatinib Treatment in Child-Pugh A and B Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice: A Multicenter Analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2020;13:385-396.
825. Sho T, Suda G, Ogawa K, et al. Early response and safety of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in patients who do not meet IMbrave150 eligibility criteria. *Hepatol Res* 2021;51:979-989.
826. Hayakawa Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, et al. Early experience of atezolizumab plus bevacizumab therapy in Japanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Invest New Drugs* 2022;40:392-402.
827. Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular

- Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol* 2021;39:2991-3001.
828. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022 DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
 829. Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3002-3011.
 830. Kelley RK, Yau T, Cheng AL, et al. VP10-2021: Cabozantinib (C) plus atezolizumab (A) versus sorafenib (S) as first-line systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from the randomized phase III COSMIC-312 trial. *Ann Oncol* 2022;33:114-116.
 831. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;76:862-873.
 832. d'Izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant* 2020;20:2457-2465.
 833. Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut* 2021;70:204-214.
 834. Rimassa L, Personeni N, Czauderna C, et al. Systemic treatment of HCC in special populations. *J Hepatol* 2021;74:931-943.
 835. Pfister D, Nunez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* 2021;592:450-456.
 836. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193-202.
 837. Jackson R, Psarelli EE, Berhane S, et al. Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:622-628.
 838. Reig M, Rimola J, Torres F, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013;58:2023-31.
 839. 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;68:609-17.
 840. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom

- sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013;31:3509-16.
841. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:57-67.
842. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859-70.
843. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19:682-693.
844. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
845. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
846. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study. *J Clin Oncol* 2022;40:383-383.
847. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296.
848. Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, et al. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020;6:e204930.
849. Lim H, Ramjeesingh R, Liu D, et al. Optimizing Survival and the Changing Landscape of Targeted Therapy for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:123-136.
850. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129:245-55.
851. Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G, et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol*

- Cancer Ther 2013;12:1322-31.
852. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-109.
 853. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
 854. Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75:600-609.
 855. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:e204564.
 856. Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:559-568.
 857. Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:571-580.
 858. Lee CH, Lee YB, Kim MA, et al. Effectiveness of nivolumab versus regorafenib in hepatocellular carcinoma patients who failed sorafenib treatment. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:328-339.
 859. Choi WM, Choi J, Lee D, et al. Regorafenib Versus Nivolumab After Sorafenib Failure: Real-World Data in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Commun* 2020;4:1073-1086.
 860. Alsina A, Kudo M, Vogel A, et al. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First-Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2020;9:93-104.
 861. Ando Y, Kawaoka T, Suehiro Y, et al. Analysis of Post-Progression Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib. *Oncology* 2020;98:787-797.
 862. Koroki K, Kanogawa N, Maruta S, et al. Posttreatment after Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:473-484.

863. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, et al. Therapeutic efficacy of ramucirumab after lenvatinib for post-progression treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2021;9:133-138.
864. Brandi G, de Rosa F, Agostini V, et al. Metronomic capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Oncologist* 2013;18:1256-7.
865. 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;29:2793-9.
866. Lee JE, Bae SH, Choi JY, et al. Epirubicin, cisplatin, 5-FU combination chemotherapy in sorafenib-refractory metastatic hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:235-41.
867. Thomas MB. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2008;14:123-7.
868. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy: a new option in advanced hepatocellular carcinoma. a systematic review and pooled analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:488-96.
869. 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;31:3501-8.
870. Patrikidou A, Sinapi I, Regnault H, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after failure of anti-angiogenic therapies. *Invest New Drugs* 2014;32:1028-35.
871. 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.
872. 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;65:373-82.
873. Hamada A, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with use of an implanted port system in patients with advanced hepatocellular carcinoma: prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:835-41.
874. 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 1:148-53.
875. Kudo M, Izumi N, Sakamoto M, et al. Survival Analysis over 28 Years of 173,378 Patients with Hepatocellular Carcinoma in Japan. *Liver Cancer* 2016;5:190-7.
876. Kawaoka T, Aikata H, Hyogo H, et al. Comparison of hepatic arterial infusion

- chemotherapy versus sorafenib monotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2015;16:505-12.
877. Terashima T, Yamashita T, Arai K, et al. Beneficial Effect of Maintaining Hepatic Reserve during Chemotherapy on the Outcomes of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2017;6:236-249.
 878. Terashima T, Yamashita T, Arai K, et al. Feasibility and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib. *Hepatol Res* 2014;44:1179-85.
 879. 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;8:164-71.
 880. Song DS, Song MJ, Bae SH, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol* 2015;50:445-54.
 881. Fukubayashi K, Tanaka M, Izumi K, et al. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a comparative study using the propensity score matching method. *Cancer Med* 2015;4:1214-23.
 882. Choi JH, Chung WJ, Bae SH, et al. Randomized, prospective, comparative study on the effects and safety of sorafenib vs. hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:469-478.
 883. Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial Chemotherapy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Biomolecular Exploratory, Randomized, Phase III Trial (FOHAIC-1). *J Clin Oncol* 2022;40:468-480.
 884. Lee J, Han JW, Sung PS, et al. Comparative Analysis of Lenvatinib and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Center, Propensity Score Study. *J Clin Med* 2021;10.
 885. Ikeda M, Shimizu S, Sato T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27:2090-2096.
 886. Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:424-432.
 887. Kondo M, Morimoto M, Kobayashi S, et al. Randomized, phase II trial of sequential hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib versus

- sorafenib alone as initial therapy for advanced hepatocellular carcinoma: SCOOP-2 trial. *BMC Cancer* 2019;19:954.
888. He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:953-960.
889. Zheng K, Zhu X, Fu S, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma with Major Portal Vein Tumor Thrombosis: A Randomized Trial. *Radiology* 2022;211545.
890. Chen S, Xu B, Wu Z, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib with or without hepatic arterial infusion chemotherapy in selected populations of patients with treatment-naïve unresectable hepatocellular carcinoma exhibiting PD-L1 staining: a multicenter retrospective study. *BMC Cancer* 2021;21:1126.
891. He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211002720.
892. Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2022;40:150-160.
893. Park JW, Kim YJ, Kim DY, et al. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. *J Hepatol* 2019;70:684-691.
894. Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022;Meeting abstract:#380.
895. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1668-1674.
896. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol* 2019;30:1154-1161.
897. 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;137:850-5.
898. Belghiti J, Panis Y, Farges O, et al. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-7.
899. Liao M, Zhu Z, Wang H, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for

- patients after curative resection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:624-634.
900. Hong Y, Wu LP, Ye F, et al. Adjuvant Intrahepatic Injection Iodine-131-Lipiodol Improves Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma After Resection: a Meta-Analysis. *Indian J Surg* 2015;77:1227-32.
 901. Riaz IB, Riaz H, Riaz T, et al. Role of vitamin K2 in preventing the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2012;12:170.
 902. Chu KJ, Lai EC, Yao XP, et al. Vitamin analogues in chemoprevention of hepatocellular carcinoma after resection or ablation--a systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2010;33:120-6.
 903. Zhong J, Xiang B, Ma L, et al. Conventional oral systemic chemotherapy for postoperative hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Mol Clin Oncol* 2014;2:1091-1096.
 904. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-54.
 905. Zhu XD, Li KS, Sun HC. Adjuvant therapies after curative treatments for hepatocellular carcinoma: Current status and prospects. *Genes Dis* 2020;7:359-369.
 906. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-7.
 907. Xu L, Wang J, Kim Y, et al. A randomized controlled trial on patients with or without adjuvant autologous cytokine-induced killer cells after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology* 2016;5:e1083671.
 908. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-91 e6.
 909. Yu X, Zhao H, Liu L, et al. A randomized phase II study of autologous cytokine-induced killer cells in treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Immunol* 2014;34:194-203.
 910. Hui D, Qiang L, Jian W, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2009;41:36-41.
 911. Weng DS, Zhou J, Zhou QM, et al. Minimally invasive treatment combined with cytokine-induced killer cells therapy lower the short-term recurrence rates of hepatocellular carcinomas. *J Immunother* 2008;31:63-71.

912. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Sustained efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma: an extended 5-year follow-up. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68:23-32.
913. Yoon JS, Song BG, Lee JH, et al. Adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy for hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched analysis of real-world data. *BMC Cancer* 2019;19:523.
914. Wang H, Liu A, Bo W, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma patients after curative resection, a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016;48:1275-1282.
915. Yeo W, Lam KC, Zee B, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1661-6.
916. 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;99:2369-75.
917. Jang JW, Kim YW, Lee SW, et al. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015;10:e0122041.
918. Lim S, Han J, Kim GM, et al. Hepatitis B viral load predicts survival in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1024-31.
919. Lee PC, Chao Y, Chen MH, et al. Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer* 2020;8.
920. 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;100:2194-200.
921. 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.
922. 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;41:553-63.
923. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-40.

924. Xu X, Huang P, Tian H, et al. Role of lamivudine with transarterial chemoembolization in the survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1273-8.
925. Li X, Zhong X, Chen ZH, et al. Efficacy of Prophylactic Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Receiving Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:8665-70.
926. Jang JW, Yoo SH, Nam HC, et al. Association of Prophylactic Anti-Hepatitis B Virus Therapy With Improved Long-term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Therapy. *Clin Infect Dis* 2020;71:546-555.
927. 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.
928. Liu S, Lai J, Lyu N, et al. Effects of Antiviral Therapy on HBV Reactivation and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Hepatic Artery Infusion Chemotherapy. *Front Oncol* 2020;10:582504.
929. 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;233:139-45.
930. 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;20:336-42.
931. Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015;261:56-66.
932. Kim JH, Park JW, Kim TH, et al. 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;69:813-9.
933. 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;16:969-77.
934. Jun BG, Kim YD, Kim SG, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiotherapy for hepatocellular carcinoma and efficacy of antiviral treatment: A multicenter study. *PLoS One* 2018;13:e0201316.
935. 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;39:865-72.
936. 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.
937. Lee JI, Kim JK, Chang HY, et al. Impact of postoperative hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients who formerly had naturally suppressed virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1019-27.
938. Chang JI, Sinn DH, Cho H, et al. Clinical Outcomes of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Patients with Undetectable Serum HBV DNA Levels. *Dig Dis Sci* 2021.
939. Papatheodoridi M, Tampaki M, Lok AS, et al. Risk of HBV reactivation during therapies for HCC: A systematic review. *Hepatology* 2021.
940. 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.
941. Carr BI, Pujol L. Pain at presentation and survival in hepatocellular carcinoma. *J Pain* 2010;11:988-93.
942. Ibrahim NM, Abdelhameed KM, Kamal SMM, et al. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex on Visceral Pain in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Pain Med* 2018;19:550-560.
943. Chwistek M. Recent advances in understanding and managing cancer pain. *F1000Res* 2017;6:945.
944. 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* 2011;41:93-103.
945. 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;30:393-8.
946. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
947. Grudzen CR, Richardson LD, Johnson PN, et al. Emergency Department-Initiated Palliative Care in Advanced Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016.
948. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1438-45.
949. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*

- 2014;383:1721-30.
950. 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;363:733-42.
 951. Ryu E, Kim K, Cho MS, et al. Symptom clusters and quality of life in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Nurs* 2010;33:3-10.
 952. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147-61.
 953. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, et al. 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.
 954. Organization WH. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability: World Health Organization, 1996.
 955. Welfare. MoH. Cancer pain management guideline. Seoul: Ministry of Health & Welfare, 2012.
 956. Network NCC. NCCN clinical practice guideline in oncology: adult cancer pain. Vol. 1. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2013.
 957. 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;31:261-70.
 958. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
 959. UFaDAF UDoHaHS. Drugs: acetaminophen information, 2017.
 960. Mofredj A, Cadranell 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;150:507-11.
 961. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27:1219-30.
 962. 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.
 963. Heard K, Green JL, Bailey JE, et al. 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;26:283-90.
 964. Khalid SK, Lane J, Navarro V, et al. Use of over-the-counter analgesics is not

- associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:994-9; quiz 913-4.
965. Villeneuve JP, Raymond G, Bruneau J, et al. [Pharmacokinetics and metabolism of acetaminophen in normal, alcoholic and cirrhotic subjects]. Gastroenterol Clin Biol 1983;7:898-902.
966. Hirschfield GM, Kumagi T, Heathcote EJ. Preventative hepatology: minimising symptoms and optimising care. Liver Int 2008;28:922-34.
967. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. Am J Ther 2005;12:133-41.
968. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8.
969. Williams RL, Upton RA, Cello JP, et al. Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. Eur J Clin Pharmacol 1984;27:291-6.
970. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol 2010;16:5651-61.
971. Riley TR, 3rd, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. Am J Gastroenterol 1998;93:1563-5.
972. 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;97:2033-9.
973. 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;29:11-4.
974. Lee YC, Chang CH, Lin JW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. Liver Int 2012;32:859-66.
975. Kotb HI, Fouad IA, Fares KM, et al. Pharmacokinetics of oral tramadol in patients with liver cancer. J Opioid Manag 2008;4:99-104.
976. Christian-Miller N, Frenette C. Hepatocellular cancer pain: impact and management challenges. J Hepatocell Carcinoma 2018;5:75-80.
977. Smith HS. Opioid metabolism. Mayo Clin Proc 2009;84:613-24.
978. Hasselstrom J, Eriksson S, Persson A, et al. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. Br J Clin Pharmacol 1990;29:289-97.
979. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease.

- Clin Pharmacokinet 1999;37:17-40.
980. Kotb HI, El-Kady SA, Emara SE, et al. Pharmacokinetics of controlled release morphine (MST) in patients with liver carcinoma. Br J Anaesth 2005;94:95-9.
 981. Tallgren M, Olkkola KT, Seppala T, et al. Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. Clin Pharmacol Ther 1997;61:655-61.
 982. Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid IR) in subjects with moderate hepatic impairment. Proc West Pharmacol Soc 2001;44:83-4.
 983. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, et al. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. Br J Anaesth 1982;54:1267-70.
 984. Berry P, Kotha S. Improving end of life care in liver disease. J Hepatol 2022;76:1225-1226.
 985. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of bone metastases from hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2010;194:536-41.
 986. Nagata Y, Nakano Y, Abe M, et al. Osseous metastases from hepatocellular carcinoma: embolization for pain control. Cardiovasc Intervent Radiol 1989;12:149-53.
 987. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-14.
 988. 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;92:205-16.
 989. 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;45:228-47.
 990. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010;30:52-60.
 991. 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;115:616-23.
 992. 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;35:421-30.
 993. 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.

994. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3.
995. Jia W, Gao Q, Han A, et al. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. *Cancer Biol Med* 2019;16:655-670.
996. Lee DH, Hwang S, Koh YH, et al. Outcome of Initial Progression During Nivolumab Treatment for Hepatocellular Carcinoma: Should We Use iRECIST? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:771887.
997. Lewis S, Cedillo MA, Lee KM, et al. Comparative assessment of standard and immune response criteria for evaluation of response to PD-1 monotherapy in unresectable HCC. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47:969-980.
998. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-e152.
999. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol* 2020;72:288-306.
1000. Arora A, Kumar A. Treatment Response Evaluation and Follow-up in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S126-9.
1001. Lencioni R, Montal R, Torres F, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol* 2017;66:1166-1172.
1002. Llovet JM, Montal R, Villanueva A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival. *J Hepatol* 2019;70:1262-1277.
1003. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC. *J Gastroenterol* 2010;45:1272-82.
1004. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940-952.
1005. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology* 2021;73 Suppl 1:158-191.
1006. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol* 2018;36:850-858.
1007. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer* 2018;88:38-47.

1008. Poon RT. Differentiating early and late recurrences after resection of HCC in cirrhotic patients: implications on surveillance, prevention, and treatment strategies. *Ann Surg Oncol* 2009;16:792-4.
1009. Liu D, Chan AC, Fong DY, et al. Evidence-Based Surveillance Imaging Schedule After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Recurrence. *Transplantation* 2017;101:107-111.
1010. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma developing extrahepatic recurrences after curative resection. *World J Surg* 2008;32:1738-47.
1011. Hyder O, Dodson RM, Weiss M, et al. Trends and patterns of utilization in post-treatment surveillance imaging among patients treated for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1774-1783.
1012. Zheng J, Chou JF, Gonen M, et al. Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence Beyond Milan Criteria After Resection: Validation of a Clinical Risk Score in an International Cohort. *Ann Surg* 2017;266:693-701.
1013. Dioguardi Burgio M, Ronot M, Fuks D, et al. Follow-up Imaging After Liver Transplantation Should Take Into Consideration Primary Hepatocellular Carcinoma Characteristics. *Transplantation* 2015;99:1613-8.
1014. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14:612-620.
1015. Yang H, Xu J, Liang X, et al. Chronic liver disease independently associated with COVID-19 severity: evidence based on adjusted effect estimates. *Hepatol Int* 2021;15:217-222.
1016. Mallet V, Beeker N, Bouam S, et al. Prognosis of French COVID-19 patients with chronic liver disease: A national retrospective cohort study for 2020. *J Hepatol* 2021;75:848-855.
1017. Kim D, Adeniji N, Latt N, et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1469-1479 e19.
1018. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615.
1019. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-416.
1020. Oliver SE, Wallace M, See I, et al. Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, December 2021. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:90-95.
1021. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:977-982.
 1022. https://www.nccn.org/docs/default-source/covid-19/2021_covid-19_vaccination_guidance_v5-0.pdf?sfvrsn=b483da2b_78. 2021.
 1023. Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, et al. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. Lancet Oncol 2021;22:581-583.
 1024. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. N Engl J Med 2021;384:1273-1277.
 1025. Bril F, Al Diffalha S, Dean M, et al. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? J Hepatol 2021;75:222-224.
 1026. McShane C, Kiat C, Rigby J, et al. The mRNA COVID-19 vaccine - A rare trigger of autoimmune hepatitis? J Hepatol 2021;75:1252-1254.
 1027. Wang Y, Tian H, Zhang L, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. BMJ Glob Health 2020;5.
 1028. Brooks JT, Butler JC. Effectiveness of Mask Wearing to Control Community Spread of SARS-CoV-2. JAMA 2021;325:998-999.

2022 간세포암종 진료 가이드라인

발행인	박중원, 고광철
편집인	박중원
발행처	대한간암학회·국립암센터
인쇄일	2022년 6월
발행일	2022년 6월
인쇄처	(주)옵스웨이 (02)2624-0800
ISBN	978-89-92864-58-9

