

2006년 미국간학회 토픽

간암 분야

계명대학교 의과대학 내과학교실

장병국 · 정우진

Topics Related to Liver Cancer

Byoung Kuk Jang, M.D., and Woo Jin Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

2006년 미국간학회(The 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases)에서는 주제별로 다양한 연구 결과들이 발표되었다. 간세포암종 분야는 진행성 간세포암종의 비수술적 치료, 새로운 종양 표지자, 간세포암종의 이식 전 치료 효과 등에 대하여 6편의 구연과 80여 편의 연구 결과가 포스터로 발표되었다. 이 중 관심을 모았던 몇몇 연구의 결과를 살펴보았다.

1. 국소치료에 대한 방사선학 반응 및 병리 반응이 간세포암종에 대한 간이식 후 재발에 대한 저위험도를 예측: 5년 전향연구¹

간동맥화학전술을 포함한 다양한 국소치료가 간세포암종 환자에서 간이식 후 결과에 이득이 있는지 아직 명확치 않다. 이런 국소치료에 대한 방사선학 반응이 간세포암종의 재발과 under staging에 미치는 영향과, 치료에 대한 방사선학 반응과 병리 반응 사이의 연관성에 대한 연구가 발표되었다. 수술 전 영상소견으로 UCSF 기준을 만족시키는 138명의 환자 중 98명(71%)에서 이식 전 국소치료(TACE 단독: 19명(13.8%), ablation 단독: 49명(35.5%), TACE + ablation: 30명(21.7%))를 받았다. 1년, 5년의 재발이 없을 확률은 95%,

91%였으며, 재발 없이 생존할 확률은 91%, 80%였다. 국소치료를 받은 98명의 환자 중 1명은 치료 후 추적 검사가 되지 않았다. 97명 중 방사선치료에 완전 반응을 보인 경우는 67명(69%)이었으며, 이들의 1년, 5년간 재발이 없을 확률은 99%, 99% 이었다. 반면에 완전 반응이 없는 30명은 5년간 재발이 없을 확률이 90%, 78% ($P=0.005$)였다. 방사선치료에 반응이 좋은 경우는 적출된 간의 병리 소견에서 종양 괴사가 90% 이상인 경우가 71.6%, 60% 이상인 경우가 89.6%로 방사선학 반응이 없는 경우(23.3%, 36.7%)에 비하여 통계에서 의미 있게 높았다($P<0.0001$). 적출된 간의 종양 괴사가 60% 이상인 경우 1년, 5년의 재발이 없을 확률은 100%, 98%였으며, 종양 괴사가 60% 미만인 경우는 90%, 60%였다($P=0.01$). 종양의 under staging은 방사선학적 반응이 있는 경우는 6%, 없는 경우는 43% ($P<0.0001$)였다. 따라서 간세포암종에 대한 국소치료에 대한 방사선학 반응은 적출된 간의 종양 괴사 정도와 비례하고, 종양의 under staging과 이식 후 재발의 저위험도를 예측하였다. 이 결과에 따르면 기존의 Millan 기준보다 확장된 UCSF 기준의 간세포암종 환자에서 간이식 전 완전한 방사선학 반응을 얻기 위해 보다 적극적인 국소치료 시행이 필요할 것으로 생각한다. 국소치료

를 하지 않은 환자에 대한 장기 성적파의 비교와 이식 전 국소치료를 한 환자와 하지 않은 환자의 기저 종양의 차이에 대한 분석이 필요하겠다.

2. MELD-Based prognostic model에 따른 간세포암종 환자의 생존 평가²

간세포암종 환자의 생존은 종양의 크기 및 침범부위와 기저 간기능에 달려있다. 간기능의 척도로 MELD를 이용한 간세포암종의 예후 모델을 제시하고 그 정확도를 기존의 모델과 비교한 연구가 발표되었다. 이 연구는 3년에 걸쳐 단일 기관에서 진단된 905명의 간세포암종 환자의 특징과 생존을 비교 위험 모델을 통해 분석하였다. 분석 결과 MELD 단독으로도 간세포암종 환자의 생존과 의미 있는 상관관계가 있었으며, 기존의 종양의 크기 및 침범부위, MELD와 TNM병기의 혼합은 좀더 의미 있는 상관관계를 보였다. 마지막으로 MELD를 포함하여 8가지 변수(종양의 정도, 증상, 알부민, AFP)를 이용한 모델이 가장 좋은 결과를 보였다(표 1)(그림 1). 따라서 MELD와 다른 변수를 이용한 모델은 간세포암종 환자의 생존 예측에 유용하였다. 간세포암종 환자에서는 간세포암종 자체뿐만 아니라 기저 간기능도 예후에 중대한 영향을 미치므로 현재까지 이런 인자를 복합적으로 고려하여 예후를 예측하기 위한 여러 방법이 알려져 있으나 모두 장단점을 가지고 있어 임상에서 널리 이

용되지는 못하고 있다. 따라서 이 연구는 임상에서 비교적 쉽고 객관적으로 이용될 수 있는 새로운 모델을 제시하였다는데 의미가 있다. 하지만 앞으로 전향연구를 통해 비교적 변별력이 높다고 알려진 BCLC 병기와의 비교가 필요하겠다.

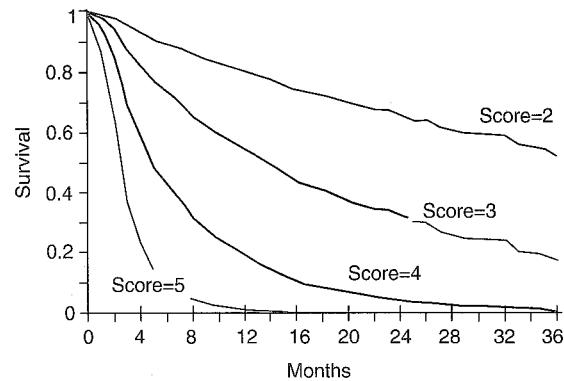


Figure 1. Survival prediction based on new model

3. 수술이 불가능한 간세포암종 환자를 대상으로 한 Intra-arterial Y90 (TheraSphere) 치료³

Yttrium-90 TheraSphere는 간세포암종 치료에 FDA 승인을 받은 치료로, TheraSphere는 Yttrium 90을 포함하는 20–30 microns의 수백만 개의 작은 glass microspheres로 이루어져 있다. Yttrium 90을 이용한 간세포암종 치료의 안정성과 생존에 대한 연구가 발표되었다. 190명의 간세포암종 환자를 대상으로 외래에서 좌 혹은 우측 간동맥을 통

Table 1. Correlation with Survival of HCC Patients According to Various Model

Model	Variables	c-statistic
1	MELD	0.636
2	TNM Stage (UICC)	0.744
3	CLIP score	0.747
4	JIS score	0.774
5	MELD+TNM Stage	0.783
6	MELD+Number of nodule(s)+Size of the largest tumor+ Portal vein invasion+Extrahepatic metastasis+Asymptomatic+AFP+Albumin	0.833

UICC, International Union Against Cancer; JIS, Japan Integrated Staging; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program

해 383회 주입하였다. 환자들은 ECOG, OKUDA, Child-Pugh (C-P) class, 이전에 발표된 저 혹은 고위험도에 따라 분류되었다. 치료 전 기저 간기능을 측정하였고 30-90일 간격으로 추적 검사를 시행하였다. 남자는 138명, 여자는 52명이었고 간질환의 원인은 C형간염이 35%, 알코올 19%, C형간염과 알코올이 7.9%, 원인미상 25.3%, B형간염 7.4%, 혈색소침착증 2.6%, 기타가 2.6%였다. OKUDA 1, 2, 3이 70, 117, 3명이었고, C-P class A, B, C가 90, 92, 8명이었다. ECOG 0, 1, 2는 111, 66, 13명이었다. OKUDA 1과 2/3환자의 중간 생존값은 777일과 393일로 유의한 차이가 있었고 ($P<0.0001$), C-P class A, B, C 환자의 중간 생존값은 697일, 380일, 257일로 역시 유의한 차이가 있었다($P<0.0001$). 저위험군과 고위험군의 중앙 생존값은 629일, 347일로 유의한 차이가 있었으며($P<0.0001$), EGOC 0, 1, 2에 따른 중앙 생존값은 697일, 347일, 194일로 역시 유의한 차이가 있었다($P<0.0001$). 따라서 간세포암종에 대한 TheraShere를 이용한 치료는 부작용이 별로 없고 효과적이었다. 이번 학회에서 Yttrium- 90을 이용한 치료에 대한 성적과 부작용 등에 대한 여러 연구 결과⁴⁻⁶가 발표되었다. 현재까지 이 치료에 대한

장기 성적과 생존기간 연장에 대한 영향, 적절한 적용 범위 및 금기 등에 대한 연구가 부족하나, 향후 기대해 볼 만한 치료 방법 중의 하나라고 생각된다.

4. 간정맥압차(Hepatic venous pressure gradient, HVPG)는 간경변증의 기간과 심한 정도와는 독립적으로 간세포암종의 발생을 예측⁷

간경변증에서 질병의 기간, 나이, 간경변증의 심한 정도 등은 간세포암종의 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 하지만 이것에 대한 확실한 근거는 없는 상태이다. 이 연구는 간정맥압차를 포함한 이러한 인자들이 간세포암종 발생에 어떤 역할을 하는지 조사하였다. 이 연구는 213명의 정맥류가 없는 대상 간경변 환자를 대상으로 베타 차단제의 정맥류 발생 예방 여부에 대한 코호트 연구⁸을 바탕으로 조사되었다. 모든 환자에서 기저 검사실 검사와 HPV가 측정되었고 정맥류가 발생하거나 정맥류 출혈이 있을 때까지 혹은 연구 종료 시점(2002.09)까지 3개월 간격으로 측정되었다. 213명의 환자 중 25명(11.7%)에서 간세포암종이 발생하였으며 중간 추적 기간은 58개월이었다. 213명 중 7명의 환자는 간이식을 받았으며, 32명의 환자

Table 2. Characteristics of No HCC Patients and HCC Patients

	No HCC	HCC	P value
Age (yrs)	53.5 (23-75)	59 (43-73)	0.055
Child-Pugh score	5 (5-8)	5 (5-7)	NS
MELD	8.4 (6.4-16.3)	7.6 (6.4-12.4)	NS
HVPG (mmHg)	11 (6-25)	13 (7-24.5)	0.005
Platelets ($10^3/mm^3$)	123.6 (15-559)	94.3 (29-225)	0.007
Bilirubin (mg/dL)	0.9 (0.2-5.9)	1 (0.2-3.1)	NS
INR	1.12 (1-2)	1.12 (1-2)	NS
Albumin (g/dL)	4 (2-5)	3.75 (3-4)	0.009
AST (IU/L)	69 (16-510)	118 (16-228)	0.001
Time from diagnosis of cirrhosis (months)	13 (0.5-369)	9 (1-119)	NS
Follow-up (months)	59 (0-109)	50 (7-93)	0.082

는 간세포암종의 발생 없이 사망하였다. 간세포암종이 발생한 환자 중 21명(84%)이 만성 C형간염을 가지고 있었다. 단변량 분석에서는 나이($P=0.055$), HVPG ($P=0.005$), 혈소판($P=0.007$), 알부민($P=0.009$), AST ($P=0.001$), 추적 기간($P=0.082$)이 통계적 의의가 있었으나(표 2), 다변량 분석에서는 HVPG (HR 1.11; 95%CI 1.02-1.21), AST (HR 1.005; 95%CI 1-1.01), 알부민(HR 0.37; 95%CI 0.15-0.91)이 간세포암종 발생에 독립 인자로 나타났다. 따라서 문맥고혈압은 간세포암종 발생에 있어 Child-Pugh class, MELD score, 질병의 기간과 관계없이 독립적인 역할을 하였다. 기전은 문맥고혈압과 연관된 미세순환 혈류 양상의 변화와 연관이 있을 것으로 생각되나 앞으로 연구가 필요하다. 이 결과는 간경변증 환자에서 적극적으로 HVPG를 낮출 수 있다면 간세포암종의 발생을 감소시킬 수 있음을 의미하나, 향후 무작위 전향연구를 통한 결과 분석이 필요하다.

5. Child-Pugh class C의 간경변을 동반한 간세포암종에 대한 간이식 외의 치료⁹

간이식의 적용이 되지 않는 C-P class C의 간경변증을 동반한 간세포암종 환자의 치료에 대한 EASL과 AASLD의 guideline은 최적의 보존요법(Best Supportive Care, BSC)을 추천하고 있다. 하지만 이런 보존요법에 대한 근거는 명확치 않다. 간이식을 위한 공여자가 줄고 있는 나라에서 이런 권고가 적절한가에 대한 연구가 발표되었다. 436명의 C-P class C인 간경변증을 동반한 간세포암종 환자를 대상으로 하였고, 이 중 190명의 환자가 Milan criteria 이내였고, 243명의 환자는 Milan 기준 이상이었다. 이 중 203명의 환자가 간이식이 아닌 알코올주입술(PEI), 저주파응고술(Mircrowave coagulation therapy), 고주파절제술(Radiofrequency ablation), 간동맥화학색전술(TACE)을 받았으며, 233명은 BSC를 받았다. 이 두 군의 누적 생존율을 C-P score, 치료 방법, 복수와 간호수 유무, 간암 병기, bilirubin 수치, Milan 기준 만족 여부에 따라 비교하였다. 결과는

치료한 군에서 BSC한 군보다 예후가 의미 있게 좋았으며($P<0.0001$), 치료가 C-P class C인 간경변증을 동반한 간세포암종 환자의 예후에 가장 중요한 독립적인 예후 인자였다($P<0.0001$). 이 결과는 Milan 기준에 관계없이 C-P calss C의 간경변증을 가진 간세포암종 환자에서 간이식 외의 치료도 환자의 생존율에 도움을 줄 수 있는 것을 의미한다. 따라서 C-P class C인 간세포암종 환자의 치료 전략에 대한 무작위 전향연구가 필요하다.

6. 간세포암종의 발견에 Fluoro-choline (¹⁸F)를 이용한 Hybrid Positron Emission tomography (PET/CT)¹⁰

$F-^{18}\text{fluoro-2-deoxy-D-glucose}$ (FDG)를 이용한 PET는 다양한 악성 종양의 발견에 대한 진단 방법으로 잘 알려져 있다. 하지만 간세포암종 진단과 병기 결정에 FDG-PET의 역할은 저·민감도(<70%)로 인해 제한적이다. 세포의 지방 대사에 참가하는 choline은 spectral MRI에 의해 간세포암종에 많은 양이 발견된다. 따라서 이 물질에 ¹⁸F를 붙인 F-18-fluorocholine (FCH)을 간세포암종 발견에 사용한 연구 결과가 발표되었다. 12명의 간세포암종 환자(첫 발견 8명, 재발 5명)를 대상으로 FCH-(¹⁸F)(Iasocholine[®])를 4 MBq/kg를 주사 후 PET/CT를 시행하였다. 간세포암종은 간조직검사에 의해 8명(well differnciated: 4, moderate differentiated: 1, poorly differentiated: 3), AASLD guideline에 따른 방사선 진단(CT or MRI)에 4명이 진단되었다. 기존의 방사선 방법으로 8명에서는 단일 결절, 4명에서는 다발 결절이 관찰되었고, 결절의 중간 크기는 60 mm (21-125 mm)였다. 전체 간세포암종의 발견율은 처음 진단이나 재발인 경우 모두 100%였다. 간세포암종 결절에 대한 FCH의 침착은(주사 후 5분 이내) 높았으며(mean SUVmax=13.4±4.5) 주사 후 1.5시간 동안 안정적으로 종양에 침착되어 있었다. 비종양 부분의 간에는 생리적인 FCH의 침착(SUVmax=8.9±1.5)이 관찰되었으며 기존의 영상검사에 발견된 간세포암종 결절은 FCH PET/ CT

에도 관찰되었다. 그리고 분화도가 좋은 간세포암종 결절에도 FCH가 강하게 침착되었다. 따라서 fluorocholine-(¹⁸F)를 이용한 PET/CT는 간세포암종 결절의 발견에 매우 민감한 추적자로 사용될 수 있겠다. 최근 여러 악성 종양의 진단과 병기 결정에 PET/CT의 역할이 점점 늘어나고 있으나, 간세포암종의 경우에는 민감도와 특이도가 상대적으로 낮아 크게 이용되지 않는 상태이다. 앞으로 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠지만 이러한 새로운 효과적인 추적자의 개발은 간세포암종의 진단과 병기 결정에 많은 도움을 주리라 기대된다.

결 론

간이식 후 간세포암종의 재발을 줄이고 생존율을 높이기 위해 간이식 전후에 다양한 치료를 시도한 연구가 많았다. 이는 간이식이 간세포암종 치료의 근간으로 자리 잡았음을 의미하므로 간세포암종 환자가 많은 국내에서도 간세포암종의 간이식에 대한 다양한 연구가 있어야겠다. 또한 간이식 대상이 되지 않는 간세포암종 치료를 위해 새로운 국소치료 방법 및 기존의 치료를 병합한 결과들이 발표되었다. 그 외 간세포암종의 진단과 치료 효과판정, 재발의 예측을 위한 여러 종양 표지자들에 대한 다양한 국내외 연구가 있었으나 아직 임상에 적용하기는 어려워 좀 더 많은 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

- Yao FY, Ferrell L, Robert JP, Kerlan RK. Radiologic and pathologic response to locoregional therapy predict a lower risk of recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a 5-year prospective study [Abstract]. Hepatology 2006;44 (Suppl):246A.
- Kim WR, Park KW, Park JW. Assessment of survival of patients with hepatocellular carcinoma by a MELD-based prognostic model [Abstract]. Hepatology 2006;44(Suppl): 247A.
- Kulik L, Atassi B, Ryu RJ, Lewandowski R, Mulcahy MF, Abecassis M, Salem R. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma using intra-arterial Y90 (Therasphere): long-term follow up [Abstract]. Hepatology 2006;44(Suppl):246A.
- Wanless I, Freitas J, Carr B. Pathology of radiation-induced liver disease caused by 90Yttrium-microsphere therapy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis [Abstract]. Hepatology 2006;44(Suppl):498A.
- Carr BI, Kondragunta V, Olek MC, Geller DA, Branch RA. Prospective evaluation of 3 treatments in 932 patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) in a single institution [Abstract]. Hepatology 2006;44(Suppl):517A.
- Atassi B, Bangash A, Lewandowski RJ, Kulik L, Salem R. Biliary complications following Yttrium-90 radioembolization in hepatocellular carcinoma and metastatic disease to the liver [Abstract]. Hepatology 2006;44(Suppl): 517A-518A.
- Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient(HVPG) predicts the development of hepatocellular carcinoma(HCC) independent of duration and severity of cirrhosis [Abstract]. Hepatology 2006;44(suppl):245A-246A.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353:2254-2261.
- Kudo M, Osaki Y, Matsunaga T, Kasugai H, Oka H, Seki T, Olcs G. Non-transplant treatment for hepatocellular carcinoma associated with Child-Pugh grade C cirrhosis: a multicenter study on survival benefit [Abstract]. Hepatology 2006;44(suppl):502A.
- Fartoux L, Gutman F, Talbot JN, Montravers F, Serfaty L, Poupon R, Rosmorduc O. Hybrid positron emission tomography (PET/CT) using fluorocholine(¹⁸F) for the detection of hepatocellular carcinoma: a proof of concept study [Abstract]. Hepatology 2006;44(suppl):507A.