

2009년 유럽간학회 하이라이트

간세포암종 관련 분야

계명대학교 의과대학 내과학교실

황재석

Topics related to hepatocellular carcinoma

Jae Seok Hwang, M.D.

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

2009년 덴마크의 코펜하겐에서 개최된 제44회 유럽간학회 학술대회에서는 간세포암종 관련 분야의 발표가 구연 27개 포스터 180개로, 매년 발표가 증가하는 상황이다. 특히 postgraduate course의 주제가 간세포암종으로 진행되었을 정도로 많은 발표와 토론이 이루어졌다. 발표 내용은 치료와 진단, 종양의 발생기전 등 다양하였으며 본 내용에서는 치료를 제외한 분야 중 상위 10% 내에 우수 초록으로 채택된 내용을 요약하였다.

1. 만성 B형간염바이러스 관련 간세포암종의 발생에 있어 만성 염증의 역할¹

만성 B형간염바이러스(HBV)감염은 잘 알려진 간세포암종의 위험인자로서 이러한 위험도는 염증이 심하거나 간경변이 동반된 경우에 더 증가되지만 이 연구에서는 HBV와 연관된 간세포암종에서 염증과 연관 없이 발생한 간세포암종을 조사하였다.

20년간 HBV와 연관된 간세포암종으로 간절제술을 시행받은 환자를 대상으로 하였다. 221명의 절제 간조직을 조사한 결과 간경변 소견이 보인 119명(54%)은 제외하였다. 나머지 환자 중 간섬유화가 있는 경우가 66명(30%), 정상인 경우가 36명(16%)이었다. 이들을 혈청 알라닌아미노전이효소

(ALT) 수치에 따라 낮은 경우[<19 IU 여. <30 IU 남, 32/95(34%)], 정상인 경우[<53 IU, 74/95(78%)], 높은 경우[>53 IU, 21/95(15%)]의 3군으로 분류하였다. 이 환자들 중 염증과 무관한 상태(비섬유화)가 관찰된 경우와 낮은 ALT치를 보인 경우)에서 종양이 발생한 경우는 15%(14/95)였다.

결론: 비록 HBV와 연관된 간세포암종이 간경변이 없는 경우에서도 발생하지만 대부분의 경우에는 만성 염증이 진행되고 간경변이 동반된 후 간세포암종으로 진행되는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 단일기관의 한계는 있지만 염증이 없는 경우에서도 약 15%의 드물지 않은 숫자에서 간세포암종이 관찰되므로 만성 B형간염의 경우 경과 관찰 시 유의하여야 한다.

2. 인터페론 치료로 바이러스가 제거된 C형간염 환자에서 간세포암종의 발생 양상²

만성 C형간염, 조직의 섬유화와 성별이 간세포암종의 위험인자로 알려져 있는데 인터페론 치료 후에 지속바이러스반응(SVR)이 관찰된 환자에서는 바이러스가 제거되고 그로 인해 섬유화 소견이 호전되는 것으로 알려져 있다. 이 연구의 목적은 바이러스가 제거된 환자에서 간세포암종의 발생과

관련된 인자를 알아보는 것이다.

환자는 15년간(1993~2007) 인터페론 치료 후 바이러스가 제거된 544명(여 211, 남 333)을 대상으로 간세포암종이 진단될 때까지 초음파, 전산화단층촬영, 자기공명영상을 주기적으로 시행하였다. 치료약제는 인터페론 단독, 인터페론과 리바비린 병용, 페그인터페론 단독 또는 리바비린을 사용하였다. 치료 전 모든 환자는 조직검사를 시행하여 섬유화 정도를 관찰하였다.

544명 중 13명(여 1, 남 12)인 2.38%에서 간세포암종이 동반되었다. 인터페론 치료 종결 후 간세포암종이 진단되기까지의 기간은 73.6 ± 45.5 개월이며, 종양의 크기는 2.8 ± 2.1 cm였다. 섬유화 정도에 따라 간암 발생률은 F1: 1.8%, F2: 2.7%, F3: 2.3%, F4: 6.6%였다. 인터페론 치료 후 간암 발생과 의미 있는 관련을 보이는 인자는 섬유화의 정도(F1-2 vs F3-4, $P<0.05$)와 성별($P<0.05$)이었다.

결론: 인터페론 치료 이후 SVR이 관찰되어도 남자에서와 그리고 조직에서 섬유화가 많이 진행된 경우에는 간세포암종의 발생 가능성이 높으므로 주의해서 경과관찰을 해야 한다.

3. 제2형 당뇨병과 간세포암종 발생과의 연관성 및 당뇨병 치료약제에 따른 차이³

제2형 당뇨병은 간세포암종 발생의 위험인자로 알려져 있는데 본 연구는 이러한 연관성을 조사하고 당뇨 치료 종류에 따른 암 발생의 차이를 알아보고자 하였다.

465명의 간암 환자와 618명의 간경변, 490명의 대조군을 비교하였다. 간세포암종군에서 당뇨 유병률은 31.2%, 간경변군에서는 23.3%, 정상 대조군에서는 12.7%였다. 다변량 분석 결과, 당뇨병 환자에서 간세포암종 발생의 odd ratio(OR)는 3.12(95% CI: 2.2~4.4; $P<0.001$)였다. 인슐린 사용 빈도는 간세포암종(39.6%)군과 간경변군(43%)에서 유사하였으며, 정상군(20.9%)에 비해서는 월등히 높았다. 간세포암종군에서 sulfonylurea 사용(84.1%)이 간경변군(68.8%, $P=0.04$), 정상 대조군(29.3%, $P<0.001$)에 비해 월등히 많은 반면, metformin 사용은 간경변

군(70.7%)에서 간세포암종군(15.9%, $P<0.01$) 및 대조군(31.2%, $P<0.01$)에 비해 많았다. 간세포암종 발생의 OR은 인슐린 또는 sulfonylurea 사용군에서는 2.99(95% CI: 1.34~6.65; $P=0.007$)인 반면 metformin 사용군에서는 OR이 0.33(95% CI: 0.1~0.7; $P=0.006$)이었다.

결론: 제2형 당뇨병은 간세포암종 발생의 독립 위험인자이며, 치료약제 중 인슐린 또는 sulfonylurea는 간세포암종의 위험도를 증가시키는 반면 metformin은 감소시키는 결과를 보였다.

4. 간경변 환자에서 간세포암종의 조기 진단을 위해 시행하는 감시 초음파의 시행 간격은 6개월 또는 12개월 중 어느 것이 우수한가?⁴

간경변 환자에서 조기 간세포암종의 진단을 위해 6개월 또는 12개월 간격의 감시 초음파검사가 추천되는데, 본 연구에서는 두 가지 시행 간격에 따른 진단 당시의 병기, 치료 가능 여부, 생존율에 대해 비교 분석하였다.

10개 기관에서 감시 초음파검사를 통해 진단된 간기능이 Child-Pugh 분류 A, B인 845명의 간세포암종 환자를 초음파 시행 간격에 따라 6개월군(1군, n=662)과 12개월군(2군, n=183)으로 나누었다.

진단 시 종양의 병기는 1군에서 2 cm 이하이며 Millan 기준에 맞는 경우가 2군보다 유의하게 많았으며($P<0.001$), 로지스틱 회귀분석 결과 6개월 간격의 검사, C형간염, 정상 AFP 수치, ALT 수치의 상승이 조기 간세포암종의 진단 예측의 중요한 요인으로 분석되었다. 근치적 수술이 가능한 경우도 1군에서 많았다($P=0.025$) 각 군에서의 생존율은 1군에서는 44개월(95% CI: 40.0~48.0), 2군에서는 30개월(95% CI: 25.0~35.0)로 역시 유의하게 높았다($P=0.0019$).

결론: 12개월 간격에 비해 6개월 간격의 감시 초음파검사가 간암의 조기 진단율 및 진단 후 근치적 치료의 가능성과 생존율이 높다.

5. 말기 간경변 환자에서 interleukin-6, 성별이 간세포암종 발생에 미치는 영향⁵

최근 동물실험에서 에스트로겐이 염증 유발에 관여하는 사이토카인, interleukin-6(IL-6)를 억제함으로써 간세포암종 발생을 억제한다는 보고가 있다. 본 연구는 이러한 효과가 인체에도 영향을 미치는가에 대한 연구이다.

간이식을 시행받은 219명의 환자(남자: 154, 평균 연령은 55세)와 헌혈자 236명(남자 164명)을 대조군으로 분석하였다. IL-6의 과다하게 생성하는 IL-6 174 G>C 다형성을 조사하였다. 절제된 모든 간조직을 1 cm 간격으로 절제하여 간종양 유무를 조사하였다.

간세포암종 환자(65/66)에서 G/G+G/C 유전자가 간세포암종이 관찰되지 않는 환자(135/153)에 비해 유의하게 높게 나타났다($P<0.02$). 남녀 공히 IL6 174 C/C 유전자(1/19)에서, 여자의 경우 G/G+G/C 유전자에서(9/60), 남자에서 G/G+G/C 유전자(56/140)에서($P<0.0001$) 유의한 상관관계를 보였다. 다변량 분석 결과 제거된 간에서 종양의 발생은 50세 이상에서($P<0.001$), 남자에서($P=0.001$) 그리고 IL-6 과생성 유전자(174 G/G+G/C)에서 독립적 상관관계를 보였다.

결론: IL6 174 G>C 다형성은 간경변 환자에서 간세포암종 발생과 연관을 보이며, 여성에서 간세포암종의 발생에 예방 효과를 가지는 것은 IL6 174 G/G+G/C 유전자를 가진 환자에서 주로 나타났다.

결 론

간세포암종의 유병률이 상대적으로 증가하면서 유럽 및 미국 학회에서 간세포암종에 대한 연구는

점차 증가하는 추세이며, 치료약제로서 sorafenib과 같은 표적치료제가 진행성 간세포암종에 사용되면서 앞으로 간세포암종에 대한 연구는 활발하게 진행될 것으로 생각된다. 이에 비해 국내 연구는 대개 단일기관의 한정된 숫자를 대상으로 한 후향적 보고가 대부분으로, 상대적으로 간세포암종이 비교적 흔한 국내에서도 다기관에서의 전향적인 연구가 학회 중심으로 진행되어 국제 학회에서 보다 많은 역할을 기대해 본다.

참고문헌

1. Hiotis S, Manizate F, Roayaie S, Labow D, Fiel MI, Thung S, et al. Assessing the role of chronic hepatocellular inflammation in transformation to cancer among hepatic resection recipients with HBV-associated HCC [Abstract]. J Hepatol 2009;50(Suppl 1):S27.
2. Kira S, Aimitsu S, Aisaka Y, Iwamoto K, Dohi H. Assessment of the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus eradicated patients after interferon therapy [Abstract]. J Hepatol 2009;50(Suppl 1):S292.
3. Perciaccante A, Balbi M, Casarin P, Zanette G, Donadon V. Increased risk of hepatocellular carcinoma and therapy of type 2 diabetes mellitus [Abstract]. J Hepatol 2009;50 (Suppl 1):S296.
4. Santi V, Trevisani F, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Farinati F, et al. Semiannual versus annual surveillance of cirrhotic patients for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is there a winner? [Abstract]. J Hepatol 2009;50(Suppl 1):S298-S299.
5. Fumolo E, Fornasiere E, Bitetto D, Fontanini E, Cussigh A, Bragagnini W, et al. Interleukin-6, gender and risk of hepatocellular carcinoma in patients with end-stage liver disease [Abstract]. J Hepatol 2009;50(Suppl 1):S289-S290.