

기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 : 0811370)

연구과제명 (국문)

대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인
개정

연구과제명 (영문)

2009 Practice Guidelines for the Management of
Hepatocellular Carcinoma

과제책임자 : 박 중 원

국 립 암 선 터

<div data-bbox="252 1039 1125 1603"><ol style="list-style-type: none">1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다.2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.</div>	<p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">대한간암연구회 국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정</p> <p style="text-align: center;">국립암센터</p>
--	--

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2010. 1 . 8

국립암센터 간담체암연구과

과제책임자 : 박중원

목 차

< 요약 문 >

(한글)

(영문)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

< 요약 문 >

연구분야(코드)			과제번호	0811370	
과제명	대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인 개정				
연구기간/연구비 (천원)	합계	2008년 10월 1일 ~ 2009년 12월 1일		44,925	
	1차년도	2008년 10월 1일 ~ 2008년 12월 1일		24,925	
	2차년도	2009년 1월 1일 ~ 2009년 12월 30일		20,000	
과제책임자	성명	박중원		주민등록번호	
	전화번호	031-920-1605		전자우편	jwpark@ncc.re.kr
색인단어	국문	간세포암종, 진단, 치료, 가이드라인			
	영문	hepatocellular carcinoma, diagnosis, treatment, guideline			
<p>◆ 연구목표 <최종목표></p> <p>2003년 발표되었던 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인을 최근 5년간 변화 발전된 의학적 증거를 바탕으로 수정-보완하여 향후 우리나라 간세포암종 진료, 연구, 교육 등에 도움이 될 수 있도록 개정하기 위한 연구사업임</p> <p><당해년도 목표> 2009 간세포암종 진료 가이드라인 완성 및 저널 발표, 가이드라인 홍보</p>					
<p>◆ 연구내용 및 방법</p> <ol style="list-style-type: none"> -1. 간세포암종 진단 기준과 근거를 보완-개정한다. 2. 간세포암종 병기 및 간기능 평가법 등을 제시한다. 3. B형 간염과 C형 간염의 병행 치료 기준과 근거를 제시한다. 4. 수술적 치료술과 간이식술의 기준과 근거를 보완-개정한다. 5. 경동맥화학색전술의 기준과 근거를 보완-개정한다. 6. 국소적 치료술의 기준과 근거를 보완-개정한다. 7. Sorafenib 치료 기준을 세운다. 8. 전신적 항암화학요법의 치료 기준과 근거를 보완-개정한다. 9. 방사선치료의 기준과 근거를 보완-개정한다. 10. 시험적 치료술의 기준과 근거를 제시한다. 11. 치료 후 추적에 관한 원칙과 근거를 제시한다. 					

- 연구 방법

1. 2003. 7. 5. 발표된 첫 번째 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인을 토대로 지금까지 발표된 국내외의 간세포암종 진단 및 치료에 대한 근거를 총괄적으로 조사하여 각 치료의 증거 순위를 매겨 객관적이고 과학적인 치료 방법을 제시하는 포럼을 2008년 10월 기획하고 2008년 10월 17일에 개최(국립암센터 8층 중강당 암정보 포럼).
2. 간암 병기 평가, 간기능 평가, 예후 평가 등에 대한 우리나라 실정에 맞는 방법을 조사하고, 새로운 치료법들에 대한 객관적 평가와 이에 따른 치료 기준 제시를 위한 각 분과 위원회 개시모임을 2008년 11월 10일 개최(롯데호텔 37층 회의실)
3. 소화기내과, 외과, 영상의학과, 방사선종양학과 등 4개 분과 모임을 4-5차례 가짐 이를 통해 가이드라인 증거조사 및 의견 취합
4. 2009. 3. 28 전 분과 합동 개정위원회 총회(서울대병원 삼성암연구동 1층 회의실)
5. 2009. 4. 28 자문회의(힐튼호텔 토파즈)
6. 2009. 5. 29 공청회(서울대 소아병원 제2 강의실)
7. 2009. 6. 27 대한간암연구회 학술심포지엄 및 정기총회에서 2009 가이드라인 발표
8. 2009. 9 대한간학회지 2009 ; 15 : 391 - 423 에 본 연구 결과 발표

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수		
IF 합		
기타 성과	대한간학회지 발표 가이드라인 핸드북 발행 및 배포 아태암컨퍼런스(APCC) 발표	100

1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값

-정성적 성과

의학적 증거를 바탕으로 제정한 본 가이드라인을 통해 우리나라 간세포암종 진료, 연구, 교육 등에 도움이 되었으며, 국가 위상을 높힐 수 있음.

◆ 참여연구원

(최종연도 참여인원)

성 명	박중원, 최종영, 서경석, 정진욱, 성진실
주민등록번호	

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	2009 KLCSG-NCC Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma
Key Words	hepatocellular carcinoma, diagnosis, treatment, guideline
Project Leader	Joong-Won Park
Associated Company	none

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major cancer in Korea, which has typically a poor prognosis, and takes up most of hepatic malignancies. It is the number one cause of death among patients in their 50s in Korea. The five-year survival rate of liver cancer shows a poor prognosis of 18.9% among the top ten malignancies in Korea. Concerns and efforts to increase the survival rate by having early diagnosis of HCC and optimal treatments are keenly needed. Western guidelines were developed for the management of HCC, but these guidelines are somewhat unsuitable for Korean patients. Thus, the Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG) and the National Cancer Center (NCC), Korea jointly reported the Clinical Practice Guidelines for HCC for the first time in Korea in 2003. Owing to medical advances for the last six year after that, there were considerable changes in the diagnosis and treatment of HCC. As more national and foreign data are accumulated, KLCSG and NCC, Korea newly revised the Clinical Practice Guidelines for HCC.

Forty or more specialists in the field of hepatology, general surgery, radiology and radiation oncology participated, and meticulously reviewed national and foreign papers, collected opinions through advisory committee conferences. These multi-disciplinary, evidence-based guidelines summarized diagnosis, surgical resection, liver transplantation, local treatments, transarterial chemoembolization, radiation therapy, chemotherapy, preemptive antiviral treatments and response evaluation of HCC. These Korean guidelines are expected to be useful for clinical management and research of HCC.

※ 연구목표, 연구방법, 연구성과를 영문으로 요약하여 2쪽이내의 분량으로 작성

1. 연구의 최종목표

2003년 발표되었던 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인을 최근 5년간 변화 발전된 의학적 증거를 바탕으로 수정-보완하여 향후 우리나라 간세포암종 진료, 연구, 교육 등에 도움이 될 수 있도록 개정하기 위한 연구사업임

2. 연구의 내용 및 결과

간세포암종은 우리나라의 주요 암이면서도 대표적으로 예후가 불량한 암으로서 우리나라 50 대 사망원인 1위인 간암의 대부분을 차지한다. 간세포암종을 조기에 진단하고 최선의 치료법을 적용하여 생존율을 높히려는 관심과 노력이 절실하며 이에 대한간암연구회는 국립암센터와 공동으로 국내 최초로 간세포암종 진료 가이드라인을 2003년에 발표하여 간세포암종의 임상적 진단에 대한 당위성을 확립하였으며, 치료 접근과 적응증을 제시하여 간세포암종 진료에 관계되는 일선 의료진들과 전공의, 학생들에게 작으나마 도움이 되었었다. 이후 6년 간의 의학 발전에 힘입어 간세포암종 진단과 치료에 상당한 변화가 있었고 더 많은 국내외 데이터들이 축적됨에 따라 대한간암연구회와 국립암센터는 간세포암종 진료 가이드라인을 새롭게 개정하게 되었다. 간세포암종은 치료법 선택에 있어 암 병기뿐만 아니라 기저 간질환에 따른 간기능 정도를 반드시 고려해야 하기에 치료 전략을 세우기 어려운 질환이다. 또한 근치적 치료술이 빠르게 발전하고 근치적 치료를 지향하는 새로운 여러 치료법들이 등장함에 따라 해당 병기와 간기능 상태에 따른 치료 선택에 적잖은 혼선이 일어나기에 실제로 간세포암종을 진료하는 일선 의료진들에게 정리된 참고자료가 필요한 실정이었다. 이에 2008년 여름 이후 사십여 명의 각 분야(소화기내과, 외과, 영상의학과, 방사선종양학과) 전문가들이 참여하는 개정위원회를 수 차례 열고 국내외 논문들을 자세히 검토하여 증거에 근거를 둔 의견을 수렴하였으며, 자문회의, 공청회 등을 거쳐 개정된 가이드라인을 마련하였다. 본 가이드라인은 결코 간세포암종 진료의 '표준 지침'이 아니며 다만 우리나라 간세포암종 진료, 교육 및 연구에 참고가 될 수 있도록 마련된 것이다. 본 가이드라인은 증거에 입각한 의학지식(evidence-based medicine)을 최우선으로 반영하였으며 전문가들의 견해를 참조하였고 발전되는 의학지식에 따라 추후 지속적인 보완 및 수정이 필요할 것이다.

연구 결과

간세포암종의 진단

간세포암종은 침습적 방법인 간조직검사와 영상 및 종양표지자검사를 이용한 비침습적 방법을 통해 진단한다. 대부분 간세포암종은 뚜렷한 원인인자를 가지고 있어 고위험군의 경우 간암을 조기에 발견하기 위한 감시(surveillance)검사가 요구된다. 우리나라에서 간세포암종의 원인은 B형 간염바이러스, C형 간염바이러스, 알코올 등에 의한 만성 간염 및 간경변증이 전체 환자의 90%를 차지하고 있으므로 이들 고위험군(B형 간염바이러스 양성, C형 간염바이러스 양성, 간경변증)에 대한 간세포암종 감시검사(복부초음파검사 및 혈청알파태아단백검사)를 6-12개월 간격으로 시행해야 한다.(9, 10) 이는 종양의 배가시간과 비용-효과 대비를 고려한 것이며, 감시검사를 통해 조기 진단된 간세포암종 환자들의 생존이 감시검사를 받지 않은 환자들에 비해 우수하다는 자료를 토대로 결정되었다.(8, 9) 선별(screening) 또는 감시(surveillance)검사에서 간세포암종이 의심되는 경우 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, 이하 AFP)검사를 재확인하고, B형 간염바이러스 상태와 C형 간염바이러스 상태를 파악해야 하며, 문진을 통해 알코올 섭취 양과 기간, 독성 간염 동반 유무, 기타 간세포암종과 관련될 수 있는 인자 등을 파악해야 한다. 간세포암종이 의심되는 환자에게 일차적으로 시행하는 영상검사로는 역동적 조영증강 전산화단층촬영(dynamic contrast-enhanced CT) 또는 역동적 조영증강 자기공명영상검사(MRI)를 시행해 볼 수 있다. 이와 함께 문맥압항진증 동반 유무를 파악하기 위한 위내시경검사를 시행할 수 있고, 혈청 AFP 수치가 높지 않은 경우 des-gamma-carboxy prothrombin (DCP 또는 protein induced by vitamin K absence-II, PIVKA II) 등의 다른 종양표지자검사도 시행할 수 있다.

간세포암종을 확진할 때 생검을 통해 조직을 얻을 수 있는 경우는 논란의 여지가 없으나, 대개의 간세포암종이 기저 간경변증을 동반하는 경우가 많아 간기능 저하에 따른 출혈, 복수 등으로 인한 조직검사의 어려움, 암종 전파(seeding)의 위험성, 종양 표적(targeting)의 어려움 등으로 인해 실제로 조직 검사가 시행될 수 없는 경우가 많다. 간경변증 환자에서 간 결절에 대한 조직검사는 세침흡입세포검사(fine needle aspiration cytology), 세침흡입생검(fine needle aspiration biopsy), 침핵생검(needle core biopsy) 등이 시행되고 있는데, 간세포암종 진단 민감도(sensitivity)는 67-93%로 다양하며 2 cm 이하의 소간세포암종의 경우 그 민감도는 더

떨어진다.(11) 또한 검사 시 종양 표적(targeting)자체가 어려운 경우까지 포함된다면 민감도는 더욱 떨어질 수 있다. 한편 조직생검을 통한 암종의 전파(seeding)는 0.6-5.1%로 보고되었기에 수술로써 완치 가능성이 높은 경우 조직생검의 당위성에 많은 이의가 있다. 또한, 과거 자료에 의하면 조직검사 자체의 위음성률이 약 30% 정도로 보고되고 있어,(12) 실제 임상에서는 대다수의 환자들이 임상적 진단 기준에 따라 비침습적으로 진단된다.

간세포암종 진단의 비침습적 방법은 기저간질환(만성간질환, 간경변증)이 있는 환자에서 영상검사와 종양표지자검사를 토대로 이루어진다. 그러나 임상적으로 간세포암종을 진단하는 기준에 대해서는 아직 분명한 것이 없는 것이 현실이다. 종양표지자검사 중 혈청 AFP 측정은 가장 일반적으로 사용되고 있는 것으로 만성간염-간경변증 환자들에서 혈청 AFP 수치가 200 ng/mL 이상일 때, 간세포암종 진단의 양성예측도가 가장 높았다.(13) 그러나, 소간세포암종 중 약 35%에서 AFP 수치는 정상이며,(14) AFP 수치 상승은 간세포암종 이외에 간염의 악화 또는 간세포의 활발한 재생시기 등 비특이적인 경우에도 나타나므로 단독 혈청 AFP 검사로써 간세포암종을 진단하기는 어렵다. 이외에도 glycosylated AFP/total AFP 비율(AFP-L3),(15, 16) DCP (PIVKA-II),(17, 18) -L-Fucosidase,(19, 20) Glypican-3(21)등이 간세포암종 진단에 사용되고 있으나 현재까지 그 어떠한 종양표지자도 간세포암종 진단에 확정적인 것은 없으며, AFP보다 진단적 가치가 더 높다는 증거도 없다. 이들 종양표지자검사를 적절히 조합하여 사용하였을 때 단독사용보다 진단율이 더 우수한데, 최근 일본에서는 AFP > 200 ng/ml, AFP-L3 > 15%, PIVKA-II > 40 mAU/ml 중 적어도 한가지를 만족할 때 간세포암종을 진단하기 위한 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 검사를 시행하도록 권고하였다.(22, 23) 국내에서도 이들 종양표지자검사의 임상적 유용성에 대한 보고가 있었지만,(24-26) 좀 더 충분한 연구가 필요하다. 한편, 초음파검사서 결절이 확인된 간경변증 환자에서 종양표지자 검사가 간세포암종 진단 기준치인 AFP > 200 ng/ml에 이르지 못하는 못했더라도 일정간격(3-6개월)을 두고 지속적으로 상승하는 경우에는 간세포암종을 의심해 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 검사를 고려해야 한다.(22)

간세포암종의 비침습적 진단은 종양표지자와 함께 영상학적 패턴이 중요하다. 영상검사의 간세포암종 진단 민감도와 특이도에 대해, 과거에는 대부분 혈관조영술이나 간절제술 표본을 기준으로 보고하였으나 최근에는 간이식으로 적출된 전체 간의 병리검사를 기준으로 함에 따라 영상검사법은 발전했으나 정확도가 과거보다 낮게 보고되고 있다. 간세포암종의 간이식 예들에서

역동적 조영증강 CT의 간세포암종 진단 민감도는 75.0%이었고, 역동적 조영증강 MRI의 민감도는 2 cm 이상의 병변에 대해서는 100%이었으나 2 cm 미만의 소간세포암의 경우는 52%이었다.(27-29) 간세포암종의 영상학적 진단에 대한 민감도를 종합하면 초음파 61-67%, 역동적 조영증강 CT 68-91%, 역동적 조영증강 MRI 81-100%로 보고되었다.(23, 30) (31)

간경변증을 가지고 있는 환자에서우연히 또는 감시검사 중 간결절이 발견되었을 때는 간세포암종 가능성을 염두에 두고 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 검사를 시행하여야 한다. 이 역동적 영상검사에서 간세포암종의 특징적인 소견, 즉 간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥-지연기 조영감소 소견이 있다면 이 결절은 간세포암종으로 진단할 수 있다. 영상적 진단은 발견된 병변 크기를 고려해야한다. 이는 간세포암종 발생이 만성염증의 결과로 생긴 재생결절이 이형성 결절, 조기 간세포암종 소간세포암종, 진행성 간세포암종의 다단계 형태로 진행되고, 이에 따라 그 크기 또한 점차 증가하게 되기 때문이다.(32, 33) 일반적으로 간세포암종의 크기가 2 cm 이상으로 성장하면 조직학적 분화도는 나빠지고, 이에 따라 종양의 혈관상도 동맥이 발달하게 되어 특징적으로 동맥기 과혈관상을 갖게 된다. 종양의 악성분화도가 점차 심화되어 가면 그 종양 혈관상은 동맥이 풍부하여지고, 문맥혈류는 거의 소실되어 간세포암종에 특징적인 형태를 나타내게 된다.(31, 33)

그러므로 초음파검사 등에서 간 결절이 확인된 고위험군(B형 간염바이러스 양성, C형 간염바이러스 양성, 간경변증) 환자에서 혈청 AFP가 200 ng/mL 이상일 경우, 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI 중 하나에서 간세포암종에 합당한 소견이 있으면 간세포암종으로 진단할 수 있고, 혈청 알파태아단백질이 200 ng/mL 미만이면 역동적 조영증강 CT 또는 MRI, 간동맥혈관조영술 세 가지 영상검사들 중 두 가지 이상에서 합당한 소견이 있을 때 간세포암종으로 진단할 수 있다. 한편, 이와는 별도로 간경변증 환자에서 2 cm 이상의 종양이 초음파검사 등에서 발견되었을 때에는, 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 검사 중 한 가지 영상검사에서도 간세포암종에 합당한 소견(간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥-지연기 조영감소)이 있다면 혈청 AFP 수치와 관련 없이 간세포암종으로 진단할 수 있다 (Table 2). 만약 위 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 전형적인 소견을 보이지 않는 경우에는 진단을 위해 조직검사를 시행해야 한다. 고위험군에서 1 cm 이상 크기 결절이 영상 또는 조직검사에서도 전형적이지는 않으나 간세포암종을 완전히 배제할 수 없을 때는 종양표지자 검사와 역동적

조영증강 CT 또는 MRI로써 추적검사를 해야 한다. 고위험군에서 영상학적으로나 조직학적으로 확진할 수 없는 1 cm 미만의 작은 결절은 종양표지자와 초음파검사 등을 3-6개월 간격으로 수차례 반복하여 크기 변화와 종양표지자 증가를 감시한다. 이전 대한간암연구회-국립암센터 가이드라인 임상적 진단기준은 혈청 AFP 400 ng/ml을 기준으로 영상검사를 시행하여 민감도 95.1%, 양성예측도 93.7%를 보였는데(34) 이번 개정에서는 최근 연구들을 근거로 혈청 AFP 진단기준을 200 ng/ml로 낮추게 되었다.(8, 13)

최근 간세포암종의 진단과 관련하여 다양한 영상학적, 분자생물학적 기법들이 발달해 왔지만, 2 cm 미만 소간세포암종의 정확한 진단은 여전히 임상적 난제로 남아있다. 소간세포암종 진단을 위해 PET-CT검사를 시행하는 것은 추천되지 않는다.(35) 간경변증 환자에서 발견되는 간세포암종은 내재적 문제로 인해 조직검사가 용이하지 않아 비침습적 영상진단법인 역동적 조영증강 CT 또는 MRI가 주축을 이룬다. 이번 가이드라인에서 간세포암종의 영상학적 진단기준은 간실질과 비교하여 동맥기 조영증강 및 문맥-지연기 조영감소 병변으로 규정하였으나 실제 임상에서는 이와 같은 병변 이외에 병기와 크기에 따라 다양한 소견들이 관찰되므로 영상 전문가와 간장학 전문가의 종합적 판단과 추적이 중요하다.

간세포암종 병기 분류는 해부학적 분류인 TNM (tumor node metastasis) 병기와 간기능, 수행능력 등을 고려한 Okuda, CLIP, BCLC (AASLD), JIS 등의 종합적 병기 분류법들이 여러 나라에서 제시되었으나 전세계적으로 통일된 병기법은 없는 실정이다.(8) 본 가이드라인에서는 이전 2003 대한간암연구회-국립암센터 가이드라인(6)과 대한간암연구회 규약집에서 채택하고 있는 일본간암연구회의 modified UICC 병기(36)를 차용해 사용한다. (Table 3)

권고사항

1. 간세포암종의 고위험군(B형 간염바이러스 양성, C형 간염바이러스 양성, 간경변증)에서 정기적 감시검사 중에 결절이 발견되면 진단을 위해 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI 영상검사를 시행한다. (증거순위 II)
2. 고위험군 환자에서 초음파검사 등으로 확인된 간 결절은 혈청알파태아단백(AFP)이 200 ng/mL 이상일 경우, 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI 중 하나에서 간세포암종에 합당한 소견이 있으면 간세포암종으로 진단할 수 있고, 혈청 AFP 200 ng/mL 미만이면 역동적 조영증강 CT 또는 MRI, 간동맥혈관조영술 세 가지 영상검사들 중 두 가지 이상에서 간세포암종에 합당한

소견이 있을 때 간세포암종으로 진단할 수 있다. 그러나 간경변증 환자의 경우 2 cm 이상 크기의 결절은 역동적 조영증강 CT 또는 MRI 검사 중 한 가지 영상검사에서 간세포암종에 합당한 소견이 있다면 혈청 AFP 수치와 상관없이 간세포암종으로 진단할 수 있다. 위 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 비전형적인 소견을 보일 때는 진단을 위해 조직검사를 시행해야 한다 (Table 2). (증거순위 II)

3. 고위험군에서 영상학적으로나 조직학적으로 확진할 수 없는 1 cm 미만의 작은 결절은 종양표지자검사와 초음파검사 등을 3-6개월 간격으로 수 차례 반복하여 크기 변화와 종양표지자 증가를 추적 감시한다. (증거순위 III)

간절제술

간절제술은 간경변증이 없는 절제 가능한 간세포암종 환자에서 1차 치료법이며(37) 간경변증이 있는 경우에도 잔존 간기능이 충분하다고 예상되는 경우 우선적으로 고려될 수 있다.(38, 39) (Figure 1) 최근 수술 전 검사 및 수술 술기의 발전, 수술 후 환자 관리의 향상으로 국내 전문기관의 간절제술 사망률은 1-3% 이하로 감소하였고 5년 생존율은 50% 이상으로 높아졌다.(40, 41)

절제술의 안정성을 평가하기 위한 수술 전 검사로 오래 전부터 Child-Pugh 분류법이 사용되어 왔다.(Table 4)(42) 현재 대부분의 간절제술은 ECOG 수행능력 0-2 (Table 5)이며 Child-Pugh 등급 A인 환자에서 시행되고 있지만 간경변증이 상당히 진행된 경우에도 A 등급일 수 있으므로 Child-Pugh 분류법이 간절제술의 안전성을 평가하는 충분한 검사법은 아니다. 그러므로 국내 여러 기관에서는 잔존간기능을 예측하는 방법으로 일본에서 제시하였던 Indocyanine Green 15분 정체율(ICG-R15)을 수술 전 검사로서 시행하고 있다.(43) 반면 미국 및 유럽에서는 절제 가능성을 평가하는 주요한 척도로 문맥압항진증과 혈청 빌리루빈치를 제시하였는데, 간정맥압력차 10 mmHg 이상, 식도정맥류, 혹은 비장비대를 동반한 혈소판감소증($100,000/\text{mm}^3$ 이하) 중 어느 하나가 있는 경우를 임상적으로 의미있는 문맥압항진증으로 정의하였다.(44) 국내외적으로 문맥압항진증이 있는 경우에 간절제술의 합병증 발생률이 높고 장기적 예후가 불량하다고 보고되었다.(44, 45) 그러나 종양의 크기와 개수, 위치에 따라 절제 범위가 다르고 이에 따라

잔존 간의 용적과 잔존 간기능이 상이하며, 특히 우리나라에서는 서양의 경우처럼 뇌사자간이식을 시행하기가 용이하지 않은 상황이므로, Child-Pugh 등급 A 및 상위 B 환자에서 경도의 문맥압항진증이나 고빌리루빈혈증이 존재할 경우에도 선별적으로 수술적 절제를 고려할 수 있다.

절제 가능성을 알아보기 위해 시행되는 수술 전 영상학적 검사로는 역동적 조영증강 CT 검사가 가장 기본적이며, MRI 검사는 간세포-특이 조영제 개발로 그 유용성이 증가하고 있다.(46) 간절제술 전에 간외전이 병소 유무를 알기 위한 목적으로 폐 CT, 뼈 스캔 및 ¹⁸F-FDG 양전자방출단층촬영(PET-CT)검사를 필요에 따라 시행할 수 있다.(35, 47, 48) 수술 중 초음파검사가 수술 전검사서 발견되지 않은 작은 종양을 진단하는데 유리하다는 보고가 있다.(49, 50)

수술 후 예후를 향상시킬 목적으로 간절제술 전 경동맥화학색전술(TACE)을 시행하는 것은 추천되지 않는다.(51, 52) 대량간절제술 전에 문맥색전술을 시행하는 것이 잔존 간의 대상성 비대를 유도하여, 특히 간경변증이 동반된 경우 수술 위험률을 줄일 수 있다는 일부의 보고가 있으나 이견이 많다.(53, 54)

최근 간절제술이 보다 안전해진 것은 수술 중 출혈량이 줄어 수혈이 최소화 된 것에 크게 기인한다. 수혈은 항암 면역기전을 저하시키며 특히 저알부민혈증을 보이는 간세포암종환자에서 간절제 후 재발을 증가시키고(55) 재발에 의한 재간절제술 시 합병증 발생의 위험인자로 알려져 있다.(56) 선택적 간혈류차단술, 낮은 중심정맥압 유지 및 정교한 간실질 박리 등에 의해 최근 간절제술의 수혈률은 10% 이하이다.(57) 해부학적 절제가 종양병리학적 관점에서는 절제연을 확보하고 미세전이를 제거하여 재발을 줄이는 이론적 장점이 있어 권장되고 있지만, 재발 양상이나 생존율 혹은 재발률에서의 장점이 비해부학적 절제술과 비교해 입증되지 않았으며, 수술 범위는 간경변증의 정도 등 기저 질환에 따라 영향을 받으므로, 환자 상태에 따른 적합한 개인별 수술법을 찾는 것이 수술 후 결과에 더 중요할 수 있다.(58-60) 절제연에 암세포 침윤이 남아있지 않게 수술하는 것은 장기 예후에 절대적으로 중요하며 절제연을 확보하는 것이 재발을 줄인다는 보고도 있다.(61, 62) 종양의 정확한 절제 범위를 정하고 절제연 인접 혈관의 위치 파악을 위하여 수술 중 초음파검사를 시행할 수 있다.(63)

복강경 간절제술은 기술적으로 빠르게 발전하고 그 적응증이 확대되고 있으며 선택된 환자에서 대량 간절제를 포함해 안전하게 시행되고 있다.(64-67) 이에 따라 간세포암종의 복강경 간절제술

시행 예는 증가하고 있으며 향후 장기적인 예후에 있어 개복 간절제술과의 비교 연구가 필요하다.(64)

간절제술은 일반적으로 크기가 작은 1-2개 종양에서 시행될 때 최상의 예후를 보이지만 종양의 크기가 크고, 다발성이거나 고령인 환자들의 일부에서도 좋은 예후가 보고되었다.(68-70) 파열 간세포암종에서 간기능이 좋은 환자인 경우는 일차적으로 간절제술을 시행하는 것이 효과적인 치료 방법이라는 보고도 있으나(71) 혈액학적으로 불안정한 경우에는 경동맥화학색전술로 일차 지혈을 시키고 잔존간기능을 정확히 평가한 후 정규 수술을 시행하는 것이 장기 생존에 보다 효과적이다.(72, 73) 종양이 주간정맥(main hepatic vein)이나 주간문맥(main portal vein)을 침범한 경우 일반적으로 간절제술은 금기였으나 간섬유화가 적거나 종양 분화도 Edmondson-Steiner 등급이 낮은 환자에서는 간절제술 후 5년 생존율 20% 이상의 보고(74)도 있어 주혈관을 침범한 간세포암종에서 수술 적응증에 대한 연구가 필요한 실정이다.

간절제 후 간세포암종의 5년 재발률은 58-81% 정도이며 이들 중 80-95%가 간 내에서 재발된다.(75) 최근 수술 후 재발에 관련된 여러 위험인자가 보고되었는데 그 중 조직병리학적 미세혈관 침윤(microvascular invasion)과 위성 결절(satellite nodule)이 존재하는 경우 간절제 후 재발이 많아 세심한 주의가 필요하다.(76-78) 최근 분자생화학적 기법의 획기적인 발전으로 원발성 및 재발성 간세포암종의 조기 발견을 위한 다양한 종양 표지자가 소개되었지만(79) 임상 적용에는 제한점이 있다. 혈청 AFP 측정은 간암 수술 후 가장 많이 사용하는 종양표지자검사이나 혈청 PIVKA-II도 수술 전 의미있는 증가가 있었다면 재발 추적을 위한 유익한 표지자이다.(80) 즉 간 절제술 후 재발의 조기 발견을 위해 일정 간격으로 종양표지자검사 및 영상검사 시행을 권장한다.(81)

수술 전 후의 보조요법에 대해서는 최근 많은 임상적 연구가 진행되고 있는 실정이나 현재까지 확실히 효능이 검증된 보조요법은 없다.(82)

간절제술 후 간 내에 재발한 경우 재간절제술을 시행할 수 있었던 일부 환자에서 5년 생존율 37-70%가 보고되고 있어 간기능이 좋고 간절제술 후 재발 기간이 적어도 1년 이상 된 국소 재발인 경우에는 재간절제술이 추천된다.(75, 83) 간 내 재발인 경우 구제간이식(salvage liver transplantation)이 고려될 수 있다.(84) 간절제술 후 15-37%에서 간 외 재발이 발생하며 폐, 복강, 뼈 등에 흔하다.(85) 간기능이 유지되고 간 내 암이 완치되었거나 조절 가능한 경우

전이부절제술(metastasectomy)을 고려할 수 있다.(86, 87)

권고사항

1. 문맥압항진증과 고빌리루빈혈증이 없는 Child-Pugh 등급 A 간세포암종 환자에서 간에 국한된 단일 종양은 간절제술을 우선적으로 고려한다. (증거순위 II)
2. 경미한 문맥압항진증 또는 경미한 고빌리루빈혈증을 동반한 Child-Pugh 등급 A 및 상위 B 등급의 간세포암종은 간엽절제(hemihepatectomy) 미만의 제한적 간절제술을 선택적으로 시행할 수 있다. (증거순위 II)
3. 절제 후 간 내 재발한 간세포암종에서 무병 생존기간이 길고 종양이 국소적이면 재간절제술을 고려할 수 있다. (증거순위 III)

간이식

간이식은 간세포암종을 포함한 병든 간을 완전히 제거하고 새로운 간을 이식하기 때문에 이론적으로 가장 이상적인 치료법이다.(8, 88) 그러나 진행성 간세포암종에서 간이식을 시행하였을 때 성적이 매우 불량하여 한때 간세포암종은 간이식의 상대적 금기증이였다. 최근 초기 간세포암종 환자에서 간이식을 시행하였을 때 우수한 무병 생존율이 보고되면서 일부 간세포암종 환자에서 간이식은 가장 효과적인 치료법으로 인정되고 있다. 이탈리아의 밀란 그룹은 이식 전 영상검사에서 간 외 전이와 혈관 침습이 없고, 단일 결절인 경우 5 cm 이하, 다발성인 경우 결절이 3개 이하이면서 각 결절이 3 cm 이하인 간세포암종 환자에서 간이식 후 4년 생존율 75%, 무병 생존율 83%라는 우수한 성적을 발표하여 간세포암종 환자에서의 간이식 기준을 제시하였다.(89) 이 후 소위 밀란척도라 알려진 이 기준은 여러 나라에서 간세포암종의 간이식 기준으로 널리 사용되고 있다.

이러한 엄격한 기준이 사용되는 주된 이유는 제한된 사체 공여 간에서 사회적으로 가장 최적의 이익을 얻기 위한 방편이기 때문에, 간이식 후 좋은 성적을 보일 수 있는 일부 진행된 간세포암종 환자는 혜택을 못 받는다는 단점이 있다. 따라서 간세포암종의 간이식 기준에 대해서는 아직도

이견이 많으며 특히 생체간이식의 경우에는 통일된 기준이 없다. 간세포암종으로 간이식 후 5년 생존율 50% 이상을 근치적 치료의 적정선으로 생각한다면 간이식 적응 기준을 밀란척도 이상으로 확대할 수 있다.(90-94) 한 예로 UCSF (University of California, San Francisco) 그룹은 단일 종양인 경우 6.5 cm 이하, 다발성인 경우 3개 이하에서 가장 직경이 4.5 cm 미만이면서 각 직경의 합이 8 cm 미만인 환자군에서 5년 생존율이 75%에 이른다고 보고하였다.(94) 다만 UCSF척도는 적출된 간의 병리 보고를 토대로 하는 후향적 연구라는 점을 고려해야 한다.

우리나라의 경우 간이식이 필요한 간세포암종 환자 대부분의 원인 질환은 만성 B형간염으로 서구 지역과 다르며, 특히 간세포암종 환자에서는 생체간이식이 주를 이루고 있는 국내 여건을 고려하면(92, 93) 외국 기준을 일반적으로 적용하는 데에는 무리가 있다.(8, 44, 94)

뇌사자 간이식에서는 항상 공여 장기가 모자라기 때문에 많은 환자가 이식을 대기하고 있는데 특히 간세포암종 환자에서는 등록 후 간이식까지의 대기 기간이 문제가 된다. 미국의 UNOS(United Network for Organ Sharing)에서는 간이식 대기 우선 순위를 결정하기 위해 MELD 점수를 도입하여, 간세포암종 환자에서는 T2 병기에 있어서 MELD 점수 22점을 주고, 이식 대기 때 3개월마다 10%의 가산점을 주어, 간세포암종 환자의 대기 시간을 단축하려는 노력을 하고 있다.(92, 93) 그러나 국내에서는 국립장기이식관리센터에서 KONOS (Korean Network for Organ Sharing) 등급제를 운영하기 때문에(93) 간세포암종 환자에 대한 가산점이 없다. KONOS 등급에서 간세포암종 환자에 관한 규정은, Child-Turcotte-Pugh 점수가 7점 이상이면서 동시에 밀란척도 이내인 경우 KONOS 등급 2B로 정하고 있다. KONOS 등급 2B는 우선 순위에서 뒤쳐지기 때문에 일반적으로 단기간에 간이식을 받지 못한다.

이식 전 간세포암종 환자에서는 간이식을 위한 일반적인 전신 검사 외에 간세포암종의 병기를 확인할 수 있는 검사를 포함한다.(47, 95) 간 자체에 대한 영상검사는 역동적 조영증강 CT 혹은 MRI를 시행하며 전이 여부를 확인하기 위해 조영증강 뇌, 폐 및 골반 CT와 뼈스캔을 시행한다. ¹⁸F-FDG PET-CT는 종양 전이 여부를 판단하는 일반적 선별 목적 외에도 간세포암종의 생물학적 특성을 판단하는 데에 도움을 줄 수 있다.(96) 혈액 검사로는 종양표지자인 혈청 AFP와 PIVKA II 등을 시행한다.

간이식 대기 중 종양이 진행하여 간이식을 못하게 되는 이탈률(drop out rate)은 6개월에 15%, 1년에 25%이다.(97) 종양의 진행을 막아서이탈률을 감소시키기 위해 경동맥화학색전술,

고주파열치료술 등의 국소요법을 시행할 수 있다.(97-101) 일차적으로 밀란 또는 UCSF척도에서 벗어나는 경우 이식 전 병기감소(downstaging)를 시도할수 있다. 경동맥화학색전술로 치료한경우 간세포암종의 병기감소는 24~63%에서 가능하며,(90, 100, 102-104) 병기감소는 종양의 크기가7 cm보다 작거나 종양 개수가 3개 이하인 경우 더 효과적이다.(104) 고주파열치료술이나 간절제술을 이용한 병기감소를 할 수 있으며 효과는 아직 결론지을 수 없다.(105)

구제간이식(Salvage liver transplantation)

간세포암종에 대해 일차적으로 간절제가 선행된 환자에서 종양의 재발이나 간기능 저하로 간이식을 시행할수 있는데 이를 구제간이식이라 한다. 밀란척도 내 간세포암종으로 간절제 후 재발한 환자 중 대부분(70~80%)은 다시 밀란척도 내에서 재발하며(106, 107) 구제간이식과 연관된 수술 합병증이나,(108, 109) 간이식후 종양 재발률도 일차 간이식과 비슷하다.(108, 109) 따라서구제간이식 결정 시에도 대상 선정기준은 일차 간이식과 동일하다.(108, 109)

생체간이식

뇌사자 장기 기증이 절대적으로 부족한 우리나라에서는 생체간이식이 주로 시행되고 있다. 2007년도에는 생체간이식 620예와 뇌사자간이식 128예가 시행되었고, 뇌사자간이식을 기다리는 대기자 숫자는 2,108명 이었다.(93) 국내에서 뇌사 기증자수가 적어 기증된 간의 50-60%는 응급환자(KONOS 등급 1, 2A)에게 배정되기 때문에 간세포암종 환자가 적절한 시기에 뇌사자 간이식을 받을 가능성은 아주 낮다.(110)

뇌사자 간이식을 위한 대기 기간이 7개월 이상인 경우 생체 간이식은 뇌사자 간이식에 비하여 비용-효과적이라고 보고되었고,(111, 112) 생체간이식 후 5년 생존율은 밀란척도를 충족하는 경우에는 76-80%, 밀란척도를 벗어나는 경우에는 45-60%로, 뇌사자간이식과 비슷한 생존율을 보인다.(93, 113-115) 따라서 생체간이식에서도 뇌사자간이식 자료에 근거한 간세포암종 환자 선정기준을 적용하는 것이 타당하다. 다만, 밀란척도를 넘는 경우에도 생체간이식은 수혜자와 특별한 관계에 있는 공여자가 간을 기증하는 특수한 상황이기 때문에 재발 위험을 감수하고 이식을 시행하기도 한다. (113-115)

그러나 생체 간이식에서는 기증자의 안전을 고려하지 않을 수 없다. 생체 간이식 기증자의 기증 후 수술 합병증 발생률은 8-78%로 다양하게 보고되었다.(116-118) 합병증 중에서도 중증 합병증

발생률은 경험이 축적된 간이식센터에서는 대개 1-3%로 낮기는 하지만, 동아시아에서도 지금까지 적어도 3명의 건강공여자가 기증과 관련된 합병증으로 사망하였다.(119-121) 따라서 건강공여자 선정기준을 엄격하게 적용하여 공여자를 선정하고, 적절한 간구득 범위를 정하는 것이 필수적이다.(116-118)

간이식 후 간세포암종의 재발 및 연관 인자

밀란척도에 적합한 경우 간이식 후 간세포암종의 재발은 5년에 10-20% 정도이지만, 그렇지 않은 경우 50% 이상으로 높다.(44, 89, 104, 122, 123) 이식 후 간세포암종 재발이 일어나는 시기는 평균 8-14개월로 대부분 2년 이내에 발생하나, 20% 정도에서는 3년 이후에 발생하기 때문에 장기적인 추적관찰이 필요하다.(124-127) 재발 장소로는 간 외 전이가 반수 이상으로 가장 많고(53%), 간 외 및 간 내 재발을 동반한 경우가 31%, 간 내 재발 16%의 순이다. 간 외 전이장소로는 폐(43%)와 뼈(33%)가 흔하고, 그 외에 주위 림프절, 부신, 뇌 등에도 전이된다.(126, 127) 아직까지는 간세포암종에서 간이식 후 재발을 예방할 수 있는 효과적인 방법은 없다.

간세포암종의 재발을 예측할 수 있는 인자로는 혈관침윤 여부, 크기 및 개수, 종양의 분화도, 혈청 AFP 및 PIVKA-II, ¹⁸F-FDG PET-CT의 간세포암종 양성 여부 등이 있다.(91, 96, 128-135)(136)

이들 중 가장 강력한 예측 인자는 종양의 육안적 또는 현미경적 혈관침윤인데, 종양의 크기, 개수가 증가하거나 분화도가 나쁠수록 혈관침윤 빈도가 증가한다.(123, 137, 138) 그러나 종양의 미세혈관 침윤 여부와 분화도는 조직검사를 통해 얻을 수 있기 때문에 수술 전에는 예후 예측인자로 사용하지 못하는 단점이 있다.

간이식 후 면역억제요법 및 항바이러스요법

간세포암종 환자의 이식 후 면역억제제에 대해 아직까지는 정립된 기준은 없지만, 통상적으로 calcineurine inhibitor를 기본으로 하는 면역억제제가 사용된다.(139) 최근 sirolimus가 항증식 효과를 가져 간세포암종의 재발을 억제한다는 보고(140-142)가 있기는 하나 아직 명확한 증거가 없다. 또한 간세포암종 재발 시 원질환인 B형 간염이 재발하는 경우가 있으므로 이를 대비한 항바이러스요법이 필요하다.(143-145)

권고사항

1. 간세포암종 환자에서 영상학적 혈관침범과 원격전이가 없는 5 cm 이하의 단일 종괴 또는 3 cm 이하의 3 개 이하의 다수 종양의 경우(밀란척도) 간이식은 효과적인 치료법이다. (증거순위 II)
2. 다른 효과적 치료법을 적용할 수 없는 경우 주혈관 침범이 없고 간 외 전이가 없는 간세포암종에서는 공여자 안전이 최우선으로 고려된 생체간이식은 밀란척도 이상의 확대기준을 적용할 수 있다. (증거순위 III)
3. 간세포암종 환자가 간이식 대기 기간 중 이식 시기를 예측할 수 없는 경우 국소치료법과 경동맥화학색전술을 고려할 수 있다. (증거순위 III)
4. 경동맥화학색전술을 이용한 병기감소가 가능한 일부 환자에서의 간이식은 UCSF척도 내 간이식과 유사한 생존율을 기대할 수 있다. (증거순위 II)
5. 간절제술 후 재발한 간세포암종이 밀란척도 내인 경우 대부분 구제간이식이 가능하며 일차 간이식과 유사한 생존율을 기대할 수 있다. (증거순위 II)

국소 치료술

국소 치료술은 시술이 간편하고 주변 간 조직 손상을 덜 주면서 종양을 괴사시킬 수 있다는 장점으로 인해 간세포암종의 비수술적 치료법으로 널리 이용되고 있다. 현재 고주파 열치료술과 에탄올 주입술이 표준적 국소 치료술이며, 초단파 소작술, 레이저 소작술, 냉동 소작술, 아세트산 주입술, 고강도 집속 초음파 치료술(HIFU) 등은 임상적 시도(clinical trial)로 분류된다.

국소 치료술의 적응증은 연구자나 시술법에 따라 차이가 있으나, 단발성 종양은 장경 5 cm 이하, 다발성 종양은 3개 이하이고 장 경이 3 cm 이하일 때 국소 치료술을 고려할 수 있다. 간세포암종 종양의 크기가 작을수록 치료 성공률이 높아, 직경 3 cm 이하의 종양에서는 80% 이상의 높은 완전 괴사율을 나타낸다.(146) 국소 치료술 후에 생존과 관련 있는 독립인자는 초기 완전괴사, Child-Pugh 점수, 결절의 수와 크기, 시술 전 혈청 AFP 수치 등이다. 국소 치료술이 가장 효과적인 간세포암종은 Child-Pugh 등급 A 이면서, 직경 2 cm 이하인 단일 결절이다. 현재 이러한 경우에 우선 적용되는 치료법은 수술적 절제술이다.(8, 147) 그러나 국소 치료술도 수술적 절제술과 비슷한 결과를 나타내어 국소 치료술을 일차 치료법으로 고려해야 한다는 주장도

있다.(148) 현재 국소 치료술을 보다 큰 종양에 적용하기 위해 치료 부위를 넓히려는 노력을 하고 있으나, 아직 치료 성공률은 종양의 크기와 밀접한 관계가 있다. 교정 후 혈소판이 5만/mm³ 이하이거나 프로트롬빈 시간이 50% 이하일 때는 시술에 따른 출혈 위험성이 높으므로 시술을 피해야 한다.

고주파 열치료술

고주파 열치료술은 현재 가장 널리 이용되고 있는 간세포암종 종양 소작술이다. 고주파 열치료술은 종양 내에 삽입한 전극 주위로 매우 빠른 고주파 교류(460 to 500 kHz)를 흘려서 분자들간의 마찰을 유도함으로써 종양과 그 주위 조직을 가열하여 괴사를 유도한다. 종양 조직은 그 온도가 45-50°C에서 3분 이상, 그리고 60°C 이상에서는 거의 즉시 단백질의 변성과 세포막의 파괴로 인하여 응고성 괴사가 일어난다.

고주파 열치료술의 장점은 적은 횟수의 시술로 완전 괴사를 유도하여 높은 종양괴사 효과를 나타낸다는 점이며, 간세포암종 종양의 크기가 2 cm 이상인 경우 에탄올 주입술에 비하여 높은 종양괴사율을 보인다.(149-151) 경피적 시술법이 일반적인 방법이며, 경우에 따라서는 복강경 시술 또는 개복술 중 시행할 수 있다. 시술에 따른 초기 종양 괴사율은 96% 이상으로 보고되고 있으며(150-154), 추가적인 고주파 열치료술을 시행하여 이를 100%까지 높일 수 있다고 보고되었다.(153) 국소 재발률은 연구자마다 그 기준이 상이한 경우가 많아서 통일된 기준을 마련하기 힘들으나, 0.9%-14%로 보고되고 있다.(148, 155, 156) 고주파 열치료술의 단점으로 간문(hilum) 주위나 대장과 같은 주요 장기가 간세포암종에 인접한 경우 시술 합병증의 위험성이 높아지고, 비교적 큰 혈관 주위에 종양이 인접한 경우 열 씻김 현상(heat sink effect)으로 인하여 열 전달이 충분하지 않아 치료 효과가 떨어질 수 있으며, 또한 일반적으로 알코올 주입법에 비해 부작용이 상대적으로 많다.(150, 157, 158) 고주파 열치료술의 합병증으로 인한 사망률은 0.1-0.5%이며, 주요 합병증은 5% 이내의 빈도로 보고 되었다.(148, 157, 158)

고주파 열치료술 후 기대되는 간세포암종 환자의 장기 생존율은 종양 크기에 따라 차이가 있는데, Child-Pugh 등급 A 이면서 장경 2 cm 이하의 종양은 3년 생존율이 90% 내외이고 5년 생존율이 65-70%로,(148, 155, 156) 장경 2-5 cm의 종양은 3년 생존율이 65-75%이고 5년 생존율이 50% 내외로 보고되고 있다.(155, 156)

간세포암종 환자에서 고주파 열치료술과 에탄올 주입술을 비교한 여러 무작위

대조연구에서는(149-151, 153, 154) 고주파 열치료술이 유의하게 낮은 국소 재발율을 나타내어 높은 종양괴사 효과를 나타내었고, 생존율의 비교에서도 고주파 치료술이 유의하게 높거나 비슷한 결과를 나타내었다. 특히 최근 4편의 무작위 대조연구를 메타분석한 연구에서 고주파 열치료술의 3년 생존율이 에탄올 주입술에 비하여 유의하게 높은 것으로 보고되었다.(159) 그러나 직경 2 cm 이하의 간세포암종에서는 분명한 생존율의 차이가 없어 완전한 결론을 내리기에는 아직 부족하며, 더 많은 전향적 대조연구가 필요하다.

고주파 열치료술과 수술적 절제술을 비교한 연구는 아직 충분치 않으나 직경 4-5 cm 이하의 간세포암종 종양을 대상으로 한 연구들에서 고주파 열치료술은 수술적 절제술에 비하여 비슷한 치료효과와 장기 생존율을 보고하고 있어(160-163) 향후 고주파 열치료술의 확대 적용을 기대할 수 있게 한다. 그러나 대부분의 연구들이 무작위 대조연구가 아니어서 결론을 내리기에는 아직 자료가 부족한 실정이다. 최근에 보고된 무작위 대조연구에서는 직경 5 cm 이하의 단일결절을 가진 총 180 명의 간세포암종 환자를 대상으로 고주파 열치료술과 수술적 절제술을 비교한 결과, 고주파 열치료술과 수술적 절제술의 1, 2, 3, 4년 생존율과 무병 생존율이 차이가 없으며, 장경 3 cm를 기준으로 하여 3 cm 이하의 종양과 3.1 cm에서 5 cm 이하의 종양에서 분석한 결과에서도 두 치료술간에 차이가 없음을 보고하였다.(160) 그러나 한 편의 단일기관 무작위 대조연구 만으로 결론을 내리기 어려우며 잘 계획된 다기관 연구로써 그 결과가 확인되어야 한다.

에탄올 주입술

에탄올 주입술은 간편히 시술할 수 있고 부작용이 적은 장점으로 간세포암종 치료술로서 널리 사용되었으나 최근에는 고주파 치료술로 대체되고 있는데, 이는 고주파 치료술에 비해 여러 번에 걸쳐 시술해야 하고 직경 3 cm 이상의 종양은 완전괴사가 어렵다는 단점에 기인한다. 따라서, 장경 3 cm 이하이며 3개 이하인 간세포암종일 때 주로 시술된다. 에탄올 주입술의 종양 괴사율은 연구자에 따라 66-100%로 다양하게 보고되고 있다.(150-154) 치료 효과는 종양 크기가 중요하여 장경 2 cm 이하 종양에서는 90% 이상의 종양 괴사율을 보이나 크기가 커질수록 괴사율이 떨어져서 3 - 5cm 에서는 약 50% 정도의 종양 괴사율을 보인다.(164-167) 국소 재발률은 연구자 마다 그 기준이 상이하여 통일된 기준을 마련하기 힘들다, 약 24-34%정도로 보고되고 있다.(151, 152) 에탄올 주입술 후 기대되는 장기 생존율은 Child-Pugh 등급 A 이면서 장경 2 cm 이하의 단일 종양은 3년 생존율이 70-80% 이상, 5년 생존율이 50% 이상 보고되고 있고,(151,

152, 168, 169) 장경 2-3 cm의 종양은 3년 생존율이 47-64%로 보고되었다.(155, 156)

에탄올 주입술과 수술적 절제술을 비교한 연구들에서 간기능이 Child-Pugh 등급 A나 B인 장경 3 cm 이하의 단일 종양의 경우는 에탄올 주입술과 수술적 절제술간에 생존에 뚜렷한 차이가 나지 않는다.(170-172) 장경 3 cm 이하의 1-2개의 결절을 가진 총 76 명의 간세포암종 환자를 대상으로 한 무작위 대조연구에서 두 군간에 생존율과 재발률의 차이가 없음을 보고하였다.(170) 그러나 무작위 대조연구는 단 한편에 불과하고, 이 연구도 생존율이 아닌 종양 재발률을 기준으로 표본 크기를 계산하였고, 두 그룹간의 생존율에 통계적 차이가 없었다고 하지만 5년 생존율은 각기 46%와 81.8%로 큰 차이가 있었다. 따라서, 아직 완전한 결론을 내리기에는 부족하며 더 많은 전향적 대조연구로써 확인해야 한다.

기타 임상적 시도(clinical trial) 중인 국소 치료법

고주파 열치료술과 에탄올 주입술 외에 초단파 소작술, 레이저 소작술, 냉동 소작술, 경피적 아세트산주입술, 고강도 집속 초음파치료(HIFU), 홀mium 주입술 등 여러 치료가 시도되고 있고 기술적 발전을 이루고 있으나, 아직까지 다른 표준적 치료법들과의 대조 연구가 거의 없었으며, 지금까지 어느 임상적 시도도 고주파 열치료술보다 우수한 임상 결과를 보이지 않아서 현 단계에서 그 임상적 적응증을 제시하기 어렵다.

권고사항

1. 고주파 열치료술은 직경 3 cm 이하의 단일 간세포암종에서 근치적 치료법으로 적용할 수 있다. (증거순위 I).
2. 고주파 열치료술은 종양 괴사 효과나 생존율에서 에탄올 주입술보다 우수하다. (증거순위 I) 다만 직경 2 cm 이하의 간세포암종인 경우 두 치료법의 효과는 동등하다. (증거순위 II-1)
3. 임상적 시도중인 치료술들은 아직 기존의 표준적 치료들과 대조연구가 없고 분석 가능한 대상 환자 수가 적어, 표준적 치료 대상이 되는 간세포암종 환자들에게 일반적으로 적용되지 않는다. (증거순위 II-3)

경동맥화학색전술(Transarterial Chemoembolization, TACE)

간세포암종으로 진단받은 환자들 중 수술이 일차적으로 고려되지 않는 대부분의 환자들은 간 내에 다발성 종양을 갖고 있거나, 종양 주변으로 충분한 절제구역을 확보할 수 없거나, 문맥 내에 침습이 있거나, 간기능이 저하되어 있다.(173) 이러한 환자에서 가장 흔히 사용되는 치료법이 경동맥화학색전술(TACE)로서 간세포암종에 대한 화학요법과 선택적 허혈에 의한 종양 괴사 효과를 동시에 보고자 하는 치료법이다. 시술 방법은 화학요법제인 독소루비신, 시스플라틴 또는 마이토마이신 C를 리피오돌에 혼합하여 암 영양동맥에 주입하고 이어서 색전물질(젤라틴 스폰지 입자나 폴리비닐 알코올 입자 등)로 동맥색전술을 시행하여 종양의 허혈을 유발한다. TACE는 종양이 큰 경우에는 반복적 치료에도 불구하고 암이 완전히 소실되는 빈도가 낮으므로 근치적 치료법으로 분류되지는 않지만 종양이 4 cm 보다 작은 경우에는 미세도관으로 영양혈관을 초선택하여 완전한 TACE를 시행함으로써 50% 이상에서 완전 종양 괴사를 유도하는 항암 효능을 보인다.(174, 175) 최근 일본간암연구회에서 발표한 전향적 코호트연구 결과에 따르면, 8,510명에서 시행한 TACE의 전체 1, 3, 5, 7년 생존율은 각각 82%, 47%, 26%, 16%이었고, 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우의 1, 3, 5년 생존율은 각각 63%, 30%, 16%이었다.(176) 한편, 절제불가능 간세포암종에서 TACE가 대조군(무치료군)에 비해 생존율을 증가시킨다는 무작위 대조연구가 발표되었고,(177, 178) 이들의 meta-analysis를 통하여 TACE가 생존율을 향상시킴이 밝혀졌다.(179, 180) 다만, 무작위 대조연구의 대상에서 제외된 수행능력 저하, 주문맥 혈관침습, Child-Pugh 등급 C, 간 외 전이 등 나쁜 예후 인자를 가진 환자군에서의 TACE 생존율 향상 효과와 적응증에 관해서는 추가적인 무작위 대조연구가 필요하다.

수술 거부나 수술 위험성 등으로 인해 절제 가능한 간세포암종에 시행되는 TACE 치료 성적으로서, 4 cm 이하의 간세포암종에서 성공적으로 subsegmental TACE가 시행된 경우 그 5년 생존율은 53% 가량으로 보고되었다.(174) 그리고, 절제 가능한 환자에서 1차 TACE 시행 후 절제술과 TACE 치료를 비교한 국내의 전향적 코호트연구 결과에 따르면 UICC T1, T2 병기의 경우 절제술군이 TACE군보다 의미 있게 생존율이 높았으나, T3 병기에서는 두 군간에 비슷한 생존율을 보였다. 그런데 T1, T2 병기의 경우도 TACE 후 리피오돌이 조밀하게(compact) 유지되는 경우에는 수술군과 비슷한 생존율을 보였다.(181) 그러므로, 수술적 절제가 가능하더라도 환자가 수술을 거부하거나 수술 위험성이 높은 경우에 TACE 치료를 대체 치료로 시행할 수 있다. 그러나, 절제 가능한 간세포암종에서 1차적으로 TACE를 시행하여 초기 치료 결과를 평가한 뒤 수술 여부를

결정하는 치료 방침의 적합성에 관해서는 무작위 대조연구가 필요하다.

문맥침습이 있는 간세포암종에서의 TACE는 간기능이 좋은 경우 치료 후 간기능 저하의 위험성은 매우 낮다고 보고되었고,(182, 183) 반복적인 TACE 치료로 1년 생존율이 25~35%, 3년 생존율이 9-10%로 보고되었다.(184, 185) 주문맥이나 그 1차 분지침습이 있는 간세포암종을 대상으로 한 전향적 연구에서는 TACE 치료군(5.0-5.1개월)이 비치료군(2.6-3.0개월)보다 2-2.5개월 중앙 생존 기간이 길었으나, 환자 수가 적어 통계적 유의성을 증명하는 데에는 실패하였다.(178, 182) 그러나, 국내 연구의 결과 주문맥이나 그 1차 분지침습이 있는 간세포암종 중에 종양의 성장 형태가 결절성이거나 그 범위가 국한되어 있을 때에는 TACE 치료군의 중앙 생존 기간이 22-30개월로 좋은 성적을 보이므로 이 환자군에 대한 적극적 치료를 고려할 수 있다.(182, 184) 최근 주문맥침습 간세포암종에 대해 TACE 치료 후 방사선치료를 병용한 치료효과가 TACE 단독치료에 비하여 좋은 결과를 보였다는 보고가 있다.(186-188) 따라서, 문맥침습이 있는 간세포암종 치료에 있어서는 다양한 단독 치료 및 병용 치료 간의 잘 고안된 무작위 대조연구가 필요하다.

비교적 작은 크기의 종양에서 TACE를 다른 국소치료술과 병행하여 치료 반응과 생존율이 향상되었다는 보고가 있다. TACE 단독 치료와 알코올 주입술과의 병용치료를 비교한 연구에서 2년 생존율은 병용치료군(38.7%)이 TACE 단독치료군(18%)보다 좋았다.(189) 또한, 결절의 크기가 직경 5 cm 이하이거나 혹은 직경 3 cm 이하이면서 3개 이하의 결절을 가진 간세포암종 환자를 대상으로 TACE와 고주파 열치료술의 병용치료 시행 군과 간절제술 시행 군을 비교한 후향적 연구에서 두 군간의 생존률에 유의한 차이가 없었으며, 병용치료군의 1년, 3년, 5년 생존율은 98%, 94%, 75%, 간절제술군은 97%, 93%, and 81% 이었다.(190) 그러므로, TACE에 불완전한 효과를 보이는 간세포암종 중 국소 치료술이 가능한 경우에 경피적 알코올 주입술이나 고주파 열치료술 병용치료를 고려할 수 있다. 한편 종양으로 인한 동정맥 단락이 심하여 TACE가 어려웠던 경우 병소에 방사선치료 후 약 20% 환자에서 혈관폐색이 유도되어 TACE 시술이 가능하였다(191).

기타 임상적 시도(clinical trial) 중인 치료술

약물방출미세구(Drug eluting bead)를 이용한 화학색전술: 약물방출미세구의 이론적 장점은 항암제가 서서히 방출됨으로써 간세포암종 조직에서는 지속적으로 약물 고농도가 유지되는 반면 혈장 약물 농도는 낮게 유지되어 전신 부작용이 적다는 점이다.(192) 현재 2개의 제 1상/2상

연구가 시행되었는데, 독소루비신 또는 시스플라틴, 리피오돌, 젤라틴 스폰지를 이용한 기존의 TACE에 비하여 종양의 괴사/축소 효과는 높은 경향을 보이며, 탈모, 혈구 세포의 감소, 심부전 등 독소루비신에 의한 전신 부작용은 발생되지 않고, 발열이나 복통 등의 색전술후증후군도 비교적 경하다고 보고되었다.(193, 194) 그러나, 간농양이 상대적으로 높은 비율로 보고되었으며(194), 간 이외의 장기로 주입되었을 때 기존의 TACE보다 심한 합병증 발생이 예상되고, 장기 생존율은 보고되지 않았다. 따라서, 현재 약물방출미세구의 적응증을 제시하기 어려우며, 기존의 TACE와 비교하여 장기 생존율과 부작용 및 비용-효과에 관한 전향적 대조연구를 통한 적응증 탐색이 필요하다.

Yttrium (90Y) microsphere를 이용한 방사선색전술: 간세포암종 환자에서 Yttrium (⁹⁰Y) microsphere를 이용한 방사선색전술(radioembolization)에 관하여서는 한 편의 2상 연구 결과가 보고되었다.(195) 그 결과를 요약하면 종양 반응률은 기존의 TACE와 비슷하며, 문맥 침범이 없는 환자에서의 종양 생존 기간은 15.4개월로 기존의 TACE와 차이를 보이지 않았다. 분지 문맥으로의 침윤이 있는 환자에서의 종양 생존 기간은 10개월, 주문맥침윤이 있는 환자에서의 종양 생존 기간은 4.4개월로 기존의 TACE와 뚜렷한 차이가 없었다.(195) 방사선색전술의 종양 괴사능에 대한 연구로 시술 후 간 이식술을 시행한 35 명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 종양 크기가 3 cm 이하, 3-5 cm, 5 cm 이상에 따라 각기 그 조직학적 완전 괴사율이 89%, 65%, 및 33%로 보고되었다.(196) 그러나, 이 연구는 전체 치료군에 대한 기술이 없어 치료효과가 우수한 환자가 선택되었을 가능성이 있어 이를 감안하여 해석되어야 할 것이다.

Yttrium (⁹⁰Y) microsphere를 이용한 방사선색전술의 장점은 TACE 후 흔히 나타나는 색전술후증후군과 같은 전신 부작용이 적다는 점이다. 그러나, 임상 적용 초기에 시행된 후향적 연구에서는 치료로 인한 사망이 약 10%에서 발생되었다고 보고되어 적절한 환자의 선정이 중요하다고 여겨진다.(197) 한편, 간 이외의 장기로 주입되었을 때 기존의 TACE보다 심한 합병증이 발생하므로 이에 대한 각별한 주의와 경험을 요한다. 아직 다른 치료법과의 비교연구 결과가 거의 보고되어 있지 않으며, 높은 비용과 시술 전 대상환자 선택 과정의 번거로움이 있다. 따라서, 현재 간세포암종 환자에서 방사선색전술의 적응증을 제시하기 어려우며, 기존 TACE와 비교하여 장기 생존율과 부작용 및 비용-효과에 관한 전향적 대조연구를 통한 적응증 탐색이 필요하다.

권고사항

1. 근치적 치료가 불가능한 간세포암종 중 주혈관 침습이나 간외 전이가 없는 경우에 TACE 치료는 생존율을 향상시킨다. (증거순위 I)
2. 수술적 절제술이나 국소 치료술이 어려운 경우 TACE를 효과적인 치료법으로 시행할 수 있다.(증거순위 II-1)
3. 간문맥침습이 있는 간세포암종 중 잔존 간기능이 좋고 간 내 종양이 국소적인 경우 선택적 TACE를 시행할 수 있다. (증거순위 II-3)
4. TACE로 불완전한 효과가 예상되는 간세포암종에서는 경피적 알코올 주입술(증거순위 II-3), 고주파 열치료술(증거순위 II-2), 및 방사선치료(증거순위 III) 병용치료를 고려한다.
5. 임상적 시도중인 치료술들은 아직 기존의 표준적 치료들과 대조연구가 없고 분석 가능한 대상 환자 수가 적어, 표준적 치료 대상이 되는 간세포암종 환자들에게 일반적으로 적용되지 않는다. (증거순위 II)

방사선치료

간세포암종에 대한 방사선치료(Radiation therapy, RT)는 수술적 절제가 불가능하거나 국소 치료술, 경동맥화학색전술 등으로 근치적 치료가 되지 않는 환자에서 시행되고 있다. 주로 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 상위 B인 경우 시행되고 있으며 40-90%의 반응률과 10-25개월의 중앙생존기간을 보고하고 있다(198). 방사선치료의 적응증으로서 종양의 체적이 전체 간부피의 1/3 이하가 되어야 부작용의 위험이 현저하게 낮아 안전하게 치료할 수 있는데(199), 전체 간부피의 2/3 또는 70% 이하(200, 201), 선량-체적 분석에서 30 Gy가 조사되는 체적이 전체 간부피의 60% 이하로 제한하기도 한다(202).

방사선치료는 간문맥 종양혈전증 유무에 제한을 받지 않고 안전하게 시행할 수 있는 장점이있다(203-205). 경동맥화학색전술과 방사선치료의 병용치료가 경동맥화학색전술 단독군에 비해 3년 생존율을 10-28% 정도 향상시킨다고 보고되었다(206).

방사선치료는 경동맥화학색전술을 포함한 각종 비수술적 치료 후 재발한간세포암종에 대하

여 구제치료 목적으로 시행할 수 있다(207-209). 암에 의한 통증 등 증상의 완화에도 효과적이다 (198, 210). 종양의 담도 폐색으로 인해 황달 증상을 보이는 간암의 경우 방사선치료를 시행하여 병변을 줄이고 증상의 호전 및 생존기간의 연장을 기대할 수 있다(211, 212). 종양으로 인한 동정맥 단락이 심하여 경동맥화학색전술이 어려웠던 경우에 병소에 방사선치료 후 약 20% 환자에서 혈관폐색이 유도되어 경동맥화학색전술이 가능하였다(191). 복부 림프절 전이의 경우 방사선 치료 시행으로 80% 전후의 반응률을 보였으며 약 7개월의 중앙생존기간이 보고되었으며(213-215), 생존기간의 연장도 보고되었다(216). 통증을 동반한 간세포암종 뼈전이에 대한 방사선치료는 약 75-84%에서 통증을 완화하였다(217-220). 간세포암종의 뇌전이 경우 전뇌 방사선치료가 증상완화를 위해 사용될 수 있다(221). 척수신경압박을 동반하는 척추 전이에 대해 30-50.7 Gy의 방사선 치료를 하여 3개월, 6개월 보행가능이 83%, 63%로 보고되었다(222).

방사선치료법의 하나인 양성자선치료(proton beam therapy, PBT)는 그 물리학적 특성 상 주변 조직에의 손상이 적고 조사 효과를 종양에서 극대화시킬 수 있다는 이론적 장점을 가지고 있다. 현재까지 2개의 2상 연구가 보고되었는데, 치료 후 2년 시점에서의 국소 조절률은 75-96%로 보고되었으며 5년 생존율 24%로 우수한 결과를 보고하고 있으나,(223-225) 이론적인 장점에도 불구하고 위장관 합병증(9%), 간부전(13%)의 발생이 보고되어 대상 환자의 신중한 선정이 필요할 것으로 생각된다.(223, 224) 단점은 고가의 장비가 필요하고 비용이 비싸다는 점이다.

권고사항

1. 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 상위 B 등급이면서 종양이 전체 간부피의 2/3 이하인 경우 방사선치료를 시행할 수 있다. (증거순위 II-3)
2. 간문맥 종양혈전증을 동반한 간세포암종에 방사선치료를 시행할 수 있다. (증거순위 II-1)
3. 간세포암종의 원발암 및 전이암으로 인한 증상을 완화시키기 위해 방사선치료를 시행할 수 있다. (증거순위 II-2)

항암화학요법

간세포암종의 국소 림프절 전이를 포함하여 폐 혹은 뼈 등의 간 외 전이가 있는 경우 또는 다른 치료법에 반응하지 않고 암이 계속 진행되는 경우 항암화학요법(anticancer chemotherapy)을 고려한다.(226) 항암화학요법은 세포 DNA에 작용하는 기존의 세포독성 화학요법제(cytotoxic chemotherapy agent)와 세포신호전달체계에 작용하는 표적치료제(molecularly targeted agent)로 구분되는데, 간세포암종의 경우 세포독성 화학요법제들은 대부분 치료 반응이 충분치 않고 반응 기간 또한 짧다.(227) 일부 치료 반응자나 치험예, 종양 반응 등이 보고되어 있으나(228-230) 무작위 대조군 연구를 통해 생존율(overall survival) 향상이 입증된 세포독성 화학요법제는 아직까지 한 가지도 없는 실정이다. 비교적 좋은 종양 반응이 보고된 약제들도 있으나 현실적으로 천문학적 비용이 드는 다기관 전향적 무작위 대조시험을 시행하기 어려워 그 효과 입증이 요원한 실정이다. 기존에 가장 널리 사용되어 온 약제는 anthracycline계 약물 중 doxorubicin이며 복합화학요법은 단일 약제에 비해 다소 높은 반응률을 보이나 생존기간 연장에 대해선 회의적이며 그 효과가 입증되지는 않았다.(231) Octreotide(232), interferon(233), tamoxifen(234), 항androgen 요법(235) 등 다른 전신치료법들도 생존율 향상에 도움이 된다는 증거가 없으며, 특히 tamoxifen은 3상 무작위 대조군 연구에 의해 효과가 없는 것으로 판명되었다. 간세포암종 환자의 대부분은 만성간질환이나 간경변증을 동반하고 있으므로 충분한 용량의 항암제를 투여하는 것이 불가능한 경우가 많고, 항암제에 의한 독성 발생 가능성이 높다.(236, 237) 특히 기존의 세포독성 항암요법제나 인터페론 등은 치료반응이 제한적인 반면 부작용 발생이 심한 편이다. 따라서 간세포암종에서 세포독성 화학요법은 전신상태와 간기능이 양호한 환자들에게 제한적으로 사용되어야 할 것이며, 무의미하게 환자의 삶의 질을 저하시키지 않도록 경우에 따라 독성이 적은 약제를 사용하거나 독성이 강한 약제는 용량 감량을 고려하는 등의 주의가 필요하다.

최근3상 무작위 대조군 연구를 통해 경구용 항암 표적치료제인 sorafenib의 간세포암종 치료효과가 입증되었다.(238, 239) 암발생 기전에 관여하는 여러 세포 물질들(multikinase)을 억제하는 sorafenib은 서양 환자들을 대상으로 한 연구에서 치료군과 대조군의 중앙생존기간은 각각 10.7개월과 7.9개월이었으며(239), 우리나라를 포함한 동양 환자들을 대상으로 한 연구에서는 각각 6.5개월과 4.2개월로서(238) 생존연장 효과가 있음이 입증되었다. 두 연구 모두 Child-Pugh

등급 A의 양호한 간 기능과 ECOG 수행능력 2이하의 양호한 전신상태를 가진 환자들을 주로 대상으로 하였으나, 다른 연구에서 Child-Pugh 등급 B의 간 기능을 가진 환자들에서도 Child-Pugh 등급 A인 환자들과 유사한 효과와 안전성이 보고되었기에(240, 241) 이들에게도 사용을 조심스럽게 고려할 수 있다. 향후 연구자 주도의 임상연구가 좀 더 필요하다. Sorafenib 효과를 2-3개월 간격으로 치료 반응을 평가하여 간세포암종이 진행하거나, 투약을 지속하기 어려운 심한 부작용이 발생하거나, 전신상태가 나빠지면 투약을 중단한다. Sorafenib 역시 치료 성적이 충분히 만족스러운 것은 아니며, 수족 피부 부작용(hand foot skin reaction; HFSR), 설사, 피로감, 체중감소 등의 부작용이 상당수 생길 수 있다. (238, 241)

권고사항

- Child-Pugh 등급 A 또는 상위B의 양호한 간 기능과 좋은 전신상태를 갖고 있는 간세포암종 환자에서 국소 림프절, 폐 혹은 뼈 등의 간 외 전이가 있거나 또는 다른 치료법에 반응하지 않고 암이 계속 진행되는 경우 sorafenib치료(증거순위 I) 또는 세포독성 화학요법(증거순위 III)을 시행할 수 있다.

선제적 항바이러스제 치료

B형 간염바이러스 보유자

간세포암종의 세포독성 화학요법 후 B형 간염바이러스 재활성화율은 30-60%로 다양하며(242, 243) 이로 인한 사망률도 B형 간염바이러스가 재활성화된 환자의 30% 정도로 보고되었다. 간암 이외의 혈액암, 유방암 및 고형암이 발생한 B형 간염바이러스 보유자에서 면역억제제 혹은 세포독성 항암제 투약에 따른 혈청 HBV DNA 증가 혹은 생화학적 간기능 검사의 이상을 동반하는 B형 간염바이러스의 재활성화는 20-50%에서 관찰된다(242, 244-247). 따라서 B형 간염 표면항원에 대한 검사는 B형 간염바이러스 감염의 위험도가 높은 군에서는 세포독성 항암요법 혹은 면역억제요법 시행 전에 반드시 시행되어야 한다(248). B형 간염바이러스 보유자에서 있어서 항바이러스제 선제적(preemptive) 사용은 세포독성 화학요법 시작 시 혹은 면역억제제 투여 기간 동안 투약되어야 하며 그 후 최소한 6개월 이상 투약하여야 한다. 적절한 혈청 HBV DNA치에

대한 연구가 필요하나 항암제 투여 전 높은 HBV DNA치를 보인 환자에서는 항바이러스 투여 중단 후 재발이 빈번하므로 세포독성 화학요법제 투약 전 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/ml 이상인 군에서는 만성 B형간염 치료 목표에 준하여 이에 도달할 때까지 치료를 지속하는 것을 고려한다(248). 대부분의 연구가 라미부딘에 국한되어 있으나 다른 항바이러스제를 대체하여 사용할 수 있으며 특히 치료기간이 12개월 이상일 것으로 예측되는 군에서는 라미부딘에 대한 내성 발생을 고려하여 약제를 선택한다. 인터페론은 골수억제의 부작용과 일시적 간염 악화에 대한 위험 때문에 사용하지 않는다. B형 간염 표면항원이 음성이며 anti-HBc 와 anti-HBs 양성인 군에서도 B형 간염의 재활성화가 발생할 수 있으나 이는 매우 드물며 연구가 적은 실정으로 이에 대해 일괄적인 선제적 투약을 권유할만한 증거는 없다(248).

간세포암종의 치료 중 B형 간염바이러스 재활성화에 대해 비교적 잘 알려진 연구는 경동맥화학색전술의 경우로서 대상 예의 4-60%에서 B형 간염바이러스 재활성화가 관찰된다(242, 249-251). 경구용 항 바이러스제제인 라미부딘 선제요법을 시행한 군과 무 투약 대조군으로 나누어 경동맥화학색전술 후 B형 간염바이러스의 재활성화를 관찰한 연구에 따르면(250) B형 간염바이러스의 재활성화률은 각각 2.8%, 40.5%였으며, B형 간염바이러스 재활성화로 인한 간염은 각각 16.7%, 43.2%, B형 간염바이러스 감염으로 인한 간부전은 각각 0%, 8.1% 로 의미있는 차이가 보고되었다. 따라서 B형 간염바이러스 양성 간세포암종 환자의 경동맥화학색전술에는 항바이러스제 선제적 투약을 고려할 수 있다. 그러나 경동맥화학색전술을 시행하는 경우에도 연구에 따라 항암제의 종류, 투여 간격, 치료 횟수 등이 동일하지 않으므로 이에 따른 B형 간염의 재활성화도 차이가 있을 수 있어(249, 250) 항바이러스제 사용 시작의 기준이 되는 혈청 HBV DNA치 및 생화학적 간기능 검사치 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 간세포암종으로 인한 간이식 환자에서의 항바이러스제 선제요법은 만성 B형 간염환자에서 간이식을 시행하는 경우의 치료지침에 준한다(248).

간세포암종의 수술적 절제술이나 방사선치료 후 B형 간염바이러스 보유자에서의 혈청 HBV DNA 증가 혹은 생화학적 간기능 검사의 이상을 동반하는 B형 간염바이러스 재활성화는 20-50%에서 관찰된다(252-255). 부분 간절제술 후 B형 간염바이러스의 재활성화는 28%, 이로 인한 ALT 상승은 이들 중 85%에서 보고된 바 있다(253). 간세포암종의 방사선치료 후 B형 간염바이러스의 재활성화는 22%, 이로 인한 ALT상승은 12.5%로 라미부딘 선제적 투약군이나

대조군의 B형 간염바이러스 재활성화율 0% 혹은 ALT 상승률 2.3%보다 의미있게 높았음을 보고한 연구도 있다(254). 그러나 수술적 절제술 및 방사선치료와 관련된 B형 간염바이러스의 재활성화에 관한 연구는 대상 환자수가 적고, 전향적으로 잘 고안된 자료가 없어 특정 치료에 기초한 보편적인 선제적 항바이러스제 투약을 권고하기 어렵다. 고주파 열치료술, 에탄올 주입술 및 기타 국소치료술 등에 따르는 B형 간염 재활성화에 대해서는 경과가 잘 알려져 있지 않다. 표적치료제 sorafenib에 대한 후향적 연구에서 B형 간염바이러스 재활성화는 없었으나(241) 향후 충분한 관찰과 연구가 필요하다.

C형 간염바이러스 보유자

C형 만성간염 환자에서 간세포암종 치료로 인한 C형 간염바이러스 재활성화나 이로 인한 간염의 악화는 단독으로 보고된 바 없다. 간세포암종의 근치적 치료 후, 인터페론 치료가 간세포암종의 재발을 낮출 수 있다는 보고가 있으나 (256, 257) 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 인터페론 및 리바비린 투여는 골수억제와 일시적 간염 악화를 일으킬 수 있어 간세포암종 환자의 세포독성 화학요법이나 면역억제요법 전에 선제적 치료로서 권장되지 않는다. C형 간염바이러스 보유자에서 간세포암종 치료 후 간기능 악화에 대한 다른 원인을 배제한 후 C형 간염바이러스 감염으로 인한 간염의 재활성화를 확인한 경우에는 일반적인 C형 간염 치료를 고려할 수 있다.

권고사항

1. B형 간염바이러스 감염 위험도가 높은 군에서는 세포독성 화학요법 혹은 면역억제요법 시행 전에 B형 간염 표면항원에 대한 검사를 시행하여야 한다 (증거순위 II-3).
2. B형 간염바이러스 보유자에서 간세포암종 치료에 따른 B형 간염바이러스의 재활성화를 예방하기 위해 경동맥화학색전술(증거순위I), 세포독성 화학요법(증거순위 II-3), 방사선치료(증거순위 III)를 시행하는 경우 항바이러스제 선제요법을 고려한다.
3. B형 간염바이러스 양성 간세포암종으로 인한 간이식 환자에서의 항바이러스제 선제적 치료는 만성 B형간염 환자의 간이식 치료지침에 준한다.
4. C형 만성간염이 동반된 간세포암종 환자에서 간세포암종 치료에 따른 C형 간염바이러스

재활성화를 예방하기 위해 선제적 항바이러스제를 투약하는 것은 권장되지 않는다.
(증거순위 Ⅲ)

치료반응

치료반응의 정의

종양 치료 후 효과 판정에는 전통적으로 1979년 세계보건기구(WHO)에서 정한 정의를 이용해 왔는데 다음과 같다. 완전 관해(Complete response, CR): 관찰되었던 모든 종양이 완전히 소실되고 적어도 4주 간격으로 2번의 관찰을 통하여 새로운 종양이 관찰되지 않은 경우 부분 관해(Partial response, PR): 적어도 4주 간격으로 2번의 관찰을 통하여 측정되어지는 모든 종양의 50% 감소를 보이는 경우 불변(Stable disease, SD): 완전 관해(CR)/부분 관해(PR) 또는 진행(PD)에 해당되지 않는 경우 진행(Progressive disease, PD): 하나 또는 그 이상의 종양 크기가 25% 이상 증가한 경우 또는 새로운 종양이 관찰되는 경우이다.(258) 그러나 WHO 정의를 사용하면서 몇 가지 문제점이 제기되었는데, 즉, 연구자간에 종양 크기 변화, 특히 종양의 단경과 숫자 변화를 측정하는 방법에 차이가 있었으며, 진행(PD)의 정의에 한 개의 종양 크기 변화로 정의하는 연구자가 있는 반면 모든 종양 크기 변화의 합계로 정의하는 연구자도 있어 통일되지 못한 결과가 나타났다. 또한 최근 CT, MRI등의 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 v. 1.1이 발표되어 표적 및 비표적 병변들 모두에서 치료 반응을 평가한 뒤 이를 바탕으로 전체적인 치료 반응 평가 (overall response)를 권고하고 있다 (Table 6). 먼저 표적 병변들에 대한 치료 반응 평가로, 완전 관해(CR): 관찰되었던 모든 표적 병변의 소실 및 병리학적 림프절이 10 mm미만으로 감소 부분 관해(PR): 모든 표적 병변의 장경 합이 30% 이상 감소 불변(SD): 완전 관해(CR)/부분 관해(PR) 또는 진행(PD)에 해당되지 않는 경우 진행(PD): 모든 표적 병변의 장경 합이 20%이상 증가하고, 그 절대값의 합이 최소 5 mm이상 증가하거나 또는 새로운 종양이 관찰되는 경우로 정의하였다. 비표적 병변의 치료 반응 평가는, 완전 관해(CR): 모든 비표적 병변의 소실 및 종양표지자 수치의 정상화 그리고 모든 림프절 크기가 10 mm이하 비관해/비진행 (Non-CR/Non-PD): 한 개 이상의

비표적 병변이 계속 존재하거나/존재하며 상승된 종양표지자 수치가 계속 유지되는 경우 진행 (PD): 기존의 비표적 병변이 명료하게 진행하거나 또는 새로운 병변이 생기는 경우로 정의하였다. (259) (260)

그런데 간세포암종의 수술적 치료(간절제술, 간이식) 후 치료 반응 평가에 대해서는 논란의 여지가 없지만, 경피적 또는 경동맥 경로를 이용한 국소 치료 후 이들 정의들을 적용하여 치료 반응을 평가하는 데에는 논란의 여지가 있다. 즉, WHO 나 RECIST 정의는 치료 후 단순히 이차원적 측정을 통하여 종양 부하(tumor load) 변화만을 평가하기 때문에 국소 치료 후 발생하는 간세포암종의 괴사 변화는 전혀 평가되지 못하는 단점이 있다. 국소 치료 후 발생하는 광범위한 종양 괴사가 병변의 직경 감소와 항상 일치하지는 않는 간세포암종의 특성 때문에 유럽 간학회(the European Association for the Study of the Liver, EASL)에서 종양의 괴사 정도를 포함한 새로운 간세포암종 치료반응 정의를 발표하였는데(261) 즉, 완전 관해(CR) - 병변 내의 조영 증가되는 종양 부위가 모두 소실된 경우 부분 관해(PR) - 기존병변에서 조영 증가되는 종양 크기가 50% 이상 감소한 경우, 진행(PD) - 조영 증가되는 종양 크기가 25% 이상 증가를 보인 경우, 불변(SD) - 위의 정의에 합당하지 않는 경우로 정의하였다. 따라서 간세포암종의 국소적인 치료 후 치료 반응을 정확히 평가하기 위해선 종양 크기 변화에 따른 RECIST 정의에 의한 평가뿐만 아니라 치료 후 발생하는 종양 괴사 부위도 포함하는 EASL 정의에 따른 평가도 필요하다. (262)

치료 반응의 평가 방법

간세포암종 치료 4주 후 역동적 조영증강 CT를 시행하여 치료 반응을 평가하는 것이 현재 표준적인 영상학적 치료 반응 평가 방법이다. (262) 치료를 위한 리피오돌 투여가 역동적 조영증강 CT의 정확성을 감소시킬 수 있는데, 역동적 조영증강 MRI의 정확도에는 큰 영향을 주지 않는다. AFP를 포함한 간세포암종의 혈청학적 종양표지자들은 간세포암종 환자에서 항상 증가되는 것은 아니어서 치료 반응 평가 사용에는 제한점이 있다. 그러나, 치료 이전에 증가된 종양표지자 수치를 갖는 환자에서는 치료 후 반응 평가에 사용될 수 있다.

완전 관해(CR) 후 추적 감시

간세포암종의 근치적 치료 후 추적 감시 간격을 어떻게 해야 할지에 대한 연구는 아직 이루어진

것이 없고 대부분 임상가의 경험에 의존해 왔다. 치료 후 완전 관해가 이루어진 환자에서 추적 감시 간격은 각 치료 방법에 따른 재발이 가장 잘 일어나는 시기, 치료 전 재발 위험인자 유무 등에 따라 고위험군 환자에선 추적 감시 간격을 짧게 해 재발을 조기에 발견해야 할 것이다.

간절제술: 간절제술 후 국소 재발 및 de novo로 발생하는 종양의 재발 빈도는 수술 시행 후 5년에 70% 이상이며,(44, 263, 264) 재발 환자의 대부분은 수술 후 2년 내에 재발한다.(265) 향후 재발을 예측하는 위험인자는 미세혈관 침범(microvascular invasion) 여부, 수술 전 높은 혈청 AFP 수치, 비해부학적 절제술(non-anatomical resection) 등이 있다. (77, 263-266)

고주파 열치료술: 간세포암종의 고주파 열치료술 후 재발의 대부분은 시행 부위에서 가장 흔하게 발생하는데, 1년에 약 2-36%까지의 다양한 재발률이 보고되고 있다.(150, 267, 268) 향후 재발을 예측하는 위험인자로는 종양의 크기(3 cm 이상), 다발성 종양, 종양의 위치가 피막하 혹은 혈관 주위에있는 경우 재발의 위험성이 높다.(269-273) 고주파 열치료술 후 1년 내 재발한 환자는 재발하지 않은 환자에비해서 생존율이 낮지만 비록 1년 내에 재발을 하였더라도 향후 시행하고주파 열치료로 완전 관해가 이루어지면 생존율의 향상을 기대할 수 있는 것으로 알려져 있다.(274) 따라서 가장 재발이 많이 일어나고 예후에 영향을 끼칠 수 있는 시술 후 1년 동안 재발 위험 인자가 있는 환자에서는 집중적인 감시가 필요할 것이다.

간이식: 간세포암종 환자의 간이식 후 향후 독립적으로 종양 재발에 영향을 주는 인자로는 간 외 전이가 없는 경우 종양의 혈관 침범 여부가 가장 강력한 재발 예측 위험 인자이다.(275) 이외에 종양의 크기가 5 cm보다 큰 경우, 종양의 분화도가 나쁜 경우, 양측 간엽에 종양이 존재하는 경우, 그리고 병변의 개수가 많을수록 향후 재발 위험이 높은 것으로 보고되고 있다.(130, 276, 277) 또한 이식 전 혈청 AFP 수치도 관련이 있다는 보고도 있다.(277) 이처럼 이식 후 재발 빈도 및 위험 인자에 대한 연구 결과는 연구 기관마다 차이를 보이지만 이식 전 간세포암종과 관련된 인자 중 종양의 크기와 혈관 침범의 유무가 재발을 예측할 수 있는 가장 중요한 인자이다. 이런 위험 인자를 지닌 환자의 경우 이식 후 2년 내에 90% 이상에서 재발하고 35%에서 간 내 재발이 일어나는 것으로 보고 되고 있다. (278)

권고사항

1. 치료의 국소적 반응 평가를 위하여 종양 크기 변화에 따른 RECIST 기준과 치료 후 종양 괴사 부위를 포함시킨 EASL 기준을 병용하여 치료 반응을 명기한다. (증거순위 III)
2. 표준적 치료반응 평가방법으로 치료 4-6주 후 역동적 조영증강 CT와 대안적 방법으로 역동적 조영증강 MRI를 사용할 수 있다. 혈청 종양표지자검사는 치료 이전에 증가된 경우 치료 반응 평가에 사용될 수 있다. (증거순위 III)
3. 완전 관해 후 추적 감시는 각 치료 방법에 따라 재발이 가장 잘 일어나는 시기, 치료 전 재발 위험 인자 유무 등에 따라 결정되어야 할 것이다. 대부분의 재발은 근치적 치료 후 첫 2년 내에 주로 일어나므로 이 기간 동안 3-6개월마다 영상학적 검사 및 혈청 종양표지자검사로써 재발 여부를 확인해야 하며 그 이후에도 위험인자가 상존하는 한 정기적 감시검사는 계속해야 한다. (증거순위 III)

3. 연구결과 고찰 및 결론

Diagnosis of hepatocellular carcinoma.

1. 임상적 진단

- ▶ 위험인자(HBV 양성, HCV 양성, 간경변증)가 있으면서!
- ▶ 혈청 알파태아단백 200 ng/mL 이면, 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI 중 한 가지
- ▶ 혈청 알파태아단백 < 200 ng/mL 이면, 아래 영상검사들 중 두 가지 이상에서 간세포암종에 합당한 소견을 보일 때
영상검사: 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI, 간동맥혈관조영술
- ▶ 단, 간경변증 환자의 2 cm 이상 크기 종양은 역동적 조영증강 CT 또는 역동적 조영증강 MRI 중 한가지 영상검사에서도 간세포암종에 합당한 소견*이 있다면 혈청 알파태아단백 수치와 관련 없이 간세포암종으로 진단할 수 있다

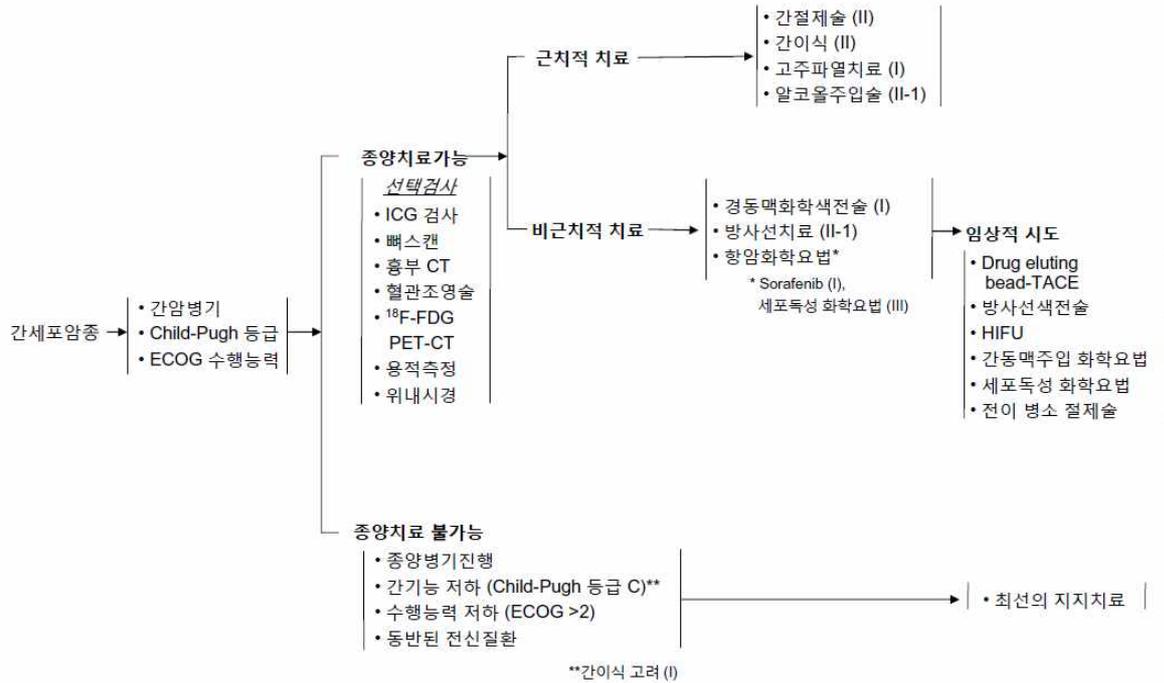
2. 조직학적 진단

임상적 진단 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 비전형적인 영상소견을 보일 때는 진단을 위해 조직검사를 시행해야 한다

이상에서 간세포암종에 합당한 소견*을 보일 때

* 간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥-지연기 조영감소

Treatment plan for hepatocellular carcinoma



4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
2009 간세포암종 진료 가이드라인	대한간암연구회 -국립암센터 (교신; 박중원)	대한간학회지	2009; 15 : 391 - 423	국내 (Pubmed 등재)	0811370

1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동

2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등

3) 지원과제번호(Acknowledgement)

- 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호
2009 간세포암종 진료 가이드라인	대한간암연구회-국립암센터	대한간암연구회 총회	서울	0811370
2009 간세포암종 진료 가이드라인	대한간암연구회-국립암센터	한국간담췌외과학회 연수강좌	서울	0811370

1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

라. 저 서

마. 연구성과의 정부정책 기여

바. 기타연구성과

2009 일본 Tsukuba에서 열린 제20회 아태암컨퍼런스(Asian-Pacific Cancer Conference) 간세포암종 working group에 참여하여 본 연구 결과인 우리나라 간세포암종 진료 가이드라인을 주요 연구자들 미팅과 총회에서 소개하고 일본 가이드라인과 함께 아시아 가이드라인으로 제시하였음.

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
2003년 발표되었던 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인을 최근 5년간 변화 발전된 의학적 증거를 바탕으로 수정-보완하여 향후 우리나라 간세포암종 진료, 연구, 교육 등에 도움이 될 수 있도록 개정	1차년도	소화기내과, 외과, 영상의학과 방사선종양학과 각 분야 위원회 구성 및 참고자료 탐색 및 검토	목표를 차질 없이 달성 하였음	100	50
	2차년도	검토된 자료를 바탕으로 각 분과에서 주장한 진료 권고안을 전 분과 총회, 자문위원회 및 공청회에서 토의하고 의견을 취합하여 증거에 입각한 전문가 집단의 합의를 도출함	2009 우리나라 간세포암종 진료 가이드라인을 도출하였으며, 학술대회에서 발표하고 전문 학술지에 발표함	100	100

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
전세계에서 스페인, 미국에 이어 3번째로 제시되었던 2003 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인을 새롭게 개정하면서, 전세계에서 유일한 진정한 의미의 '다학제적' 간세포암종 진료 가이드라인을 우리나라가 갖게 되었다는 점	우리나라에서 간암을 주로 연구하고 진료하는 소화기내과-외과-영상의학과-방사선종양학과 4개과 43명의 개정위원과 18명의 자문위원이 참여하여 열띤 토의와 1년의 의견 수렴 과정을 거치면서, 현재 간세포암종 진단 및 치료의 문제점이 도출되고 현실적으로 최선의 진료가 무엇인가를 제시할 수 있었다.

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재		본 가이드라인은 우리나라 간세포암종 진료를 실제적으로 돕기 위해 제정되었기에 국내 잡지인 대한간학회지에 발표를 하였으며, 이중 게재 문제로 인해 다른 곳에 발표가 불가능함.
산업재산권 등록		
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

- 1) 개선된 가이드라인을 통해 불필요한 검사와 치료 등을 줄이고 좀 더 근거있는 적절한 치료 방법을 제시하여 우리나라 간세포암종 진료의 전반적인 향상을 도모하며 이를 통해 우리나라 간세포암종 환자들의 생존율을 높이고, 삶의 질을 개선 함.
- 2) 의과대학생, 수련의, 일반의, 전문의 등의 교육, 연구, 진료 등에 활용
- 3) 가이드라인 개발 과정에서 찾아진 현재의 문제점들을 추후 연구과제로 개발

6. 참고문헌

1. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, National Cancer Center. Annual report of cancer incidence (2005) and survival (1993-2005) in Korea. 2008
2. Parkin DM BF, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2002. .
3. Korean Statistical Information Services. http://kosis.kr/newstar/star/ne02_index.jsp 2009

4. Ministry for Health and Welfare, National Cancer Center. Annual report of cancer incidence and survival in Korea. 2003
5. Park JW. National cancer screening program. *Korean J Hepatol* 2002;8(suppl 3):s16-s19.
6. Park JW. Practice guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2004;10:88-98.
7. Agency for Healthcare Research Quality USPSTF. Ranking evidence about the effectiveness of treatments or screening.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
9. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
10. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, Farinati F, Benvegno L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-744.
11. Jain D. Diagnosis of hepatocellular carcinoma: fine needle aspiration cytology or needle core biopsy. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:S101-108.
12. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, 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.
13. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-575.
14. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984;86:1404-1409.
15. Hayashi K, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S, et al. Usefulness of measurement of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein as a marker of prognosis and recurrence of small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3028-3033.
16. Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, et al. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993;53:5419-5423.

17. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, Ito YM, Ohashi Y, Kobayashi Y, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2038-2043.
18. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 2003;37:1114-1121.
19. Ishizuka H, Nakayama T, Matsuoka S, Gotoh I, Ogawa M, Suzuki K, et al. Prediction of the development of hepato-cellular-carcinoma in patients with liver cirrhosis by the serial determinations of serum alpha-L-fucosidase activity. *Intern Med* 1999;38:927-931.
20. Giardina MG, Matarazzo M, Morante R, Lucariello A, Varriale A, Guardasole V, et al. Serum alpha-L-fucosidase activity and early detection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of patients with cirrhosis. *Cancer* 1998;83:2468-2474.
21. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89-97.
22. Kudo M, Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007;72 Suppl 1:2-15.
23. Makuuchi M, Kokudo N, Aii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37-51.
24. Kim KA, Lee JS, Jung ES, Kim JY, Bae WK, Kim NH, et al. [Usefulness of serum alpha-fetoprotein (AFP) as a marker for hepatocellular carcinoma (HCC) in hepatitis C virus related cirrhosis: analysis of the factors influencing AFP elevation without HCC development]. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:321-326.
25. Kim MJ, Bae KW, Seo PJ, Jeong IK, Kim JH, Lee BH, et al. [Optimal cut-off value of PIVKA-II for diagnosis of hepatocellular carcinoma--using ROC curve]. *Korean J Hepatol* 2006;12:404-411.
26. Yoon YJ, Han KH, Kim C, Chon CY, Moon YM, Han CH, et al. [Clinical efficacy of serum PIVKA-II in the diagnosis and follow up after treatment of hepatocellular carcinoma]. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002;8:465-471.

27. Zacherl J, Pokieser P, Wrba F, Scheuba C, Prokesch R, Zacherl M, et al. Accuracy of multiphasic helical computed tomography and intraoperative sonography in patients undergoing orthotopic liver transplantation for hepatoma: what is the truth? *Ann Surg* 2002;235:528-532.
28. Krinsky GA, Lee VS, These ND, Weinreb JC, Morgan GR, Diflo T, et al. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging. *Liver Transpl* 2002;8:1156-1164.
29. Kim SH, Choi BI, Lee JY, Kim SJ, So YH, Eun HW, et al. Diagnostic accuracy of multi-/single-detector row CT and contrast-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas meeting the milan criteria before liver transplantation. *Intervirolgy* 2008;51 Suppl 1:52-60.
30. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-523.
31. Piscaglia F, Bolondi L. Recent advances in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007;37 Suppl 2:S178-192.
32. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005;25:133-142.
33. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S136-140.
34. Park JW, An M, Choi JI, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma without biopsy in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:937-943.
35. Park JW, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi JI, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008;49:1912-1921.
36. Ueno S, Tanabe G, Nuruki K, Hamanoue M, Komorizono Y, Oketani M, 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.
37. Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M, Fruhauf NR, Paul A, Husing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis.

Br J Surg 2005;92:198-202.

38. Capussotti L, Muratore A, Massucco P, Ferrero A, Polastri R, Bouzari H. Major liver resections for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: early and long-term outcomes. Liver Transpl 2004;10:S64-68.

39. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam 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.

40. Kim JH, Choi DW, Kim SB. Safety and Long-term Outcome following Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Combined with Compensated Liver Cirrhosis J Korean Surg Society 2006;70:444-450.

41. 이건욱. 간세포암 수술 1000례에 즈음하여. 간담췌외과 연수 강좌 1998:5-9.

42. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-649.

43. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. Liver Transpl 2004;10:S46-52.

44. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999;30:1434-1440.

45. An M, Park JW, Shin JA, Choi JI, Kim TH, Kim SH, et al. [The adverse effect of indirectly diagnosed portal hypertension on the complications and prognosis after hepatic resection of hepatocellular carcinoma]. Korean J Hepatol 2006;12:553-561.

46. Marin D, Di Martino M, Guerrisi A, De Filippis G, Rossi M, Ginanni Corradini S, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: qualitative comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and multiphase 64-section CT. Radiology 2009;251:85-95.

47. Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, Facciuto M, Cho K, Reich D, et al. A multicenter evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hepatoma. Ann Surg 2005;241:622-628.

48. Sheth H, Javed SS, Hilson AJ, Buscombe JR, Davidson BR. Radioisotope bone scans in the preoperative staging of hepatopancreatobiliary cancer. Br J Surg 2005;92:203-207.

49. Torzilli G, Palmisano A, Del Fabbro D, Marconi M, Donadon M, Spinelli A, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during surgery for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis: is it useful or useless? A prospective cohort study of our experience. Ann

Surg Oncol 2007;14:1347-1355.

50. Zhang K, Kokudo N, Hasegawa K, Arita J, Tang W, Aoki T, et al. Detection of new tumors by intraoperative ultrasonography during repeated hepatic resections for hepatocellular carcinoma. Arch Surg 2007;142:1170-1175; discussion 1176.

51. Kim IS, Lim LY, 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.

52. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'Eng F K. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. Br J Surg 1995;82:122-126.

53. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. Ann Surg 2003;237:208-217.

54. Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, Shuto T, Higaki I, Kinoshita H. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. Br J Surg 2000;87:879-882.

55. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozaawa N, Matsushita A, Machida T, Shimada K, et al. Perioperative blood transfusion and survival following curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2005;52:524-529.

56. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Togo S. Intra-operative blood loss predicts complications after a second hepatectomy for malignant neoplasms. Ann Surg Oncol 2007;14:2668-2677.

57. Tsujita E, Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, Harimoto N, Gion T, et al. Selective hepatic vascular exclusion for the hepatic resection of HCC. Hepatogastroenterology 2007;54:527-530.

58. Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. Surgery 2008;143:469-475.

59. Suh KS. Systematic hepatectomy for small hepatocellular carcinoma in Korea. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005;12:365-370.

60. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kaneko K, Cruz PV, Akazawa K, et al. Anatomic resection

independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1356-1365.

61. Shi M, Zhang CQ, Zhang YQ, Liang XM, Li JQ. Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. *World J Surg* 2004;28:376-381.

62. Tralhao JG, Kayal S, Dagher I, Sanhueza M, Vons C, Franco D. Resection of hepatocellular carcinoma: the effect of surgical margin and blood transfusion on long-term survival. Analysis of 209 consecutive patients. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1200-1206.

63. Ellsmere J, Kane R, Grinbaum R, Edwards M, Schneider B, Jones D. Intraoperative ultrasonography during planned liver resections: why are we still performing it? *Surg Endosc* 2007;21:1280-1283.

64. Chen HY, Juan CC, Ker CG. Laparoscopic liver surgery for patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:800-806.

65. Kaneko H, Takagi S, Otsuka Y, Tsuchiya M, Tamura A, Katagiri T, et al. Laparoscopic liver resection of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2005;189:190-194.

66. O'Rourke N, Fielding G. Laparoscopic right hepatectomy: surgical technique. *J Gastrointest Surg* 2004;8:213-216.

67. Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Shahri NK, Gayet B. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg* 2006;93:67-72.

68. Ferrero A, Vigano L, Polastri R. et al. Hepatectomy as treatment of choice for hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. *World J Surg* 2005;29:1101-1105.

69. Ng KK, Vanthey JN, Pawlik TM et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1-10

70. Shah SA WA, Cleary SP et al. Prognostic and results after resection of very large(≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2007;11:589-595.

71. Hai L, Yong-Hong P, Yong F, Ren-Feng L. One-stage liver resection for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2005;29:1316-1318.

72. Bae JH, Hong SW, Heo TG, Lee H. Characteristics and Prognosis after Resection for Ruptured Hepatocellular Carcinoma. *Kor J HBP Surgery* 2006;10:192-198.

73. Buczkowski AK, Kim PT, Ho SG et al. . Multidisciplinary management of ruptured hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 2008;12:192-198.

74. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 2005;137:403-410.
75. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-710.
76. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriya S, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25:87-92.
77. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229:216-222.
78. Shimada M, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Kajiyama K, Maeda T, et al. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: a 10-year surgical experience in Japan. *Gastroenterology* 1996;111:720-726.
79. Yoon SK. Recent advances in tumor markers of human hepatocellular carcinoma. *Intervirology* 2008;51 Suppl 1:34-41.
80. Kim do Y, Paik YH, Ahn SH, Youn YJ, Choi JW, Kim JK, et al. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Oncology* 2007;72 Suppl 1:52-57.
81. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007;141:330-339.
82. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001199.
83. Choi GH, Kim DH, Kang CM, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, et al. Prognostic factors and optimal treatment strategy for intrahepatic nodular recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:618-629.
84. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology*

2000;31:899-906.

85. Katyal S, Oliver JH, 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703.
86. Kuo SW, Chang YL, Huang PM, Hsu HH, Chen JS, Lee JM, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:992-997.
87. Nakagawa T, Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Matsushita M, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma: factors influencing prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1248-1254.
88. Suh KS, Yi NJ, Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma *Korean J Hepatol* 2006;12:493-506.
89. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
90. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002;235:533-539.
91. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S20-37.
92. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl* 2005;11:1265-1272.
93. KONOS. Annual report. www.konos.go.kr. 2007.
94. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
95. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:S45-46.
96. Yang SH, Suh KS, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, et al. The role of (18)F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl* 2006;12:1655-1660.
97. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, et al.

Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004;10:449-455.

98. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873-883.

99. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-128.

100. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003;9:557-563.

101. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, Davern TJ, 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-827.

102. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1158-1168.

103. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248:617-625.

104. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, 3rd, Bass NM, Kerlan RK, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1505-1514.

105. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900-909.

106. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg* 2003;238:315-321; discussion 321-313.

107. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of

recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382.

108. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:885-892; discussion 892-883.

109. Hwang S, Lee SG, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ, et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:741-746.

110. Hwang S, Lee SG, Jung DH, Kim KH, Ha TY, Song GW. Simulation of deceased-donor liver graft allocation as UNOS status I or IIa on current Korean setting for patients with hepatitis B virus-induced fulminant hepatic failure. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009.

111. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073-1079.

112. Woo HY, Jang JW, Choi JY, You CR, Jeong SW, Bae SH, et al. Living donor liver transplantation in hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Liver Int* 2008;28:1120-1128.

113. Suh KS, Cho EH, Lee HW, Shin WY, Yi NJ, Lee KU. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients who do not meet the Milan criteria. *Dig Dis* 2007;25:329-333.

114. Kwon CH, Kim DJ, Han YS, Park JB, Choi GS, Kim SJ, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? *Dig Dis* 2007;25:313-319.

115. Todo S, Furukawa H, Tada M. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:S48-54.

116. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Sung KB, Park KM, Kim KH, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006;12:920-927.

117. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:468-476.

118. Yi NJ, Suh KS, Cho JY, Lee HW, Cho EH, Yang SH, et al. Three-quarters of right liver

donors experienced postoperative complications. *Liver Transpl* 2007;13:797-806.

119. Akabayashi A, Slingsby BT, Fujita M. The first donor death after living-related liver transplantation in Japan. *Transplantation* 2004;77:634.

120. Miller C, Florman S, Kim-Schluger L, Lento P, De La Garza J, Wu J, et al. Fulminant and fatal gas gangrene of the stomach in a healthy live liver donor. *Liver Transpl* 2004;10:1315-1319.

121. Melloul E, Dondero F, Paugam-Burtz C, Bouadma L, Arnulf B, Belghiti J. Living liver donor death related to complications of myeloma. *Liver Transpl* 2009;15:326-329.

122. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van Der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001;233:652-659.

123. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1001-1007.

124. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.

125. Marsh JW, Casavilla A, Iwatsuki S, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, et al. Predicting the risk of tumor recurrence following transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1689-1691.

126. Schlitt HJ, Neipp M, Weimann A, Oldhafer KJ, Schmoll E, Boeker K, et al. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. *J Clin Oncol* 1999;17:324-331.

127. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, Kim-Schluger L, Schiano T, Fishbein TM, et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004;239:142-149.

128. Yang SH, Suh KS, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, et al. A revised scoring system utilizing serum alpha-fetoprotein levels to expand candidates for living donor transplantation in hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2007;141:598-609.

129. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-159.

130. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with

- hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004;240:451-459; discussion 459-461.
131. Ishii M, Gama H, Chida N, Ueno Y, Shinzawa H, Takagi T, et al. Simultaneous measurements of serum alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence for detecting hepatocellular carcinoma. South Tohoku District Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1036-1040.
132. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007;25:310-312.
133. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1637-1644.
134. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008;14:935-945.
135. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation* 2008;86:1068-1076.
136. Volk M, Marrero JA. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: who benefits and who is harmed? *Gastroenterology* 2008;134:1612-1614.
137. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-1086.
138. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S268-276.
139. Schwartz M, Roayaie S, Llovet J. How should patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation be treated? *J Hepatol* 2005;43:584-589.
140. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *LiverTranspl* 2008;14:633-638.
141. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AM, Gutfreund K, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation* 2007;83:1162-1168.

142. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:1301-1311.
143. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation: primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy. *Liver Transpl* 2008;14:770-778.
144. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebahg M, Roche B, Fallot G, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1890-1899; quiz 2155.
145. Yi NJ, Suh KS, Cho JY, Kwon CH, Lee KW, Joh JW, et al. Recurrence of hepatitis B is associated with cumulative corticosteroid dose and chemotherapy against hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:451-458.
146. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360.
147. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
148. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89.
149. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661.
150. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
151. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-1723.
152. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*

2005;54:1151-1156.

153. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130.

154. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727-735.

155. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103:1201-1209.

156. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-692.

157. Rhim H, Yoon KH, Lee JM, Cho Y, Cho JS, Kim SH, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003;23:123-134; discussion 134-126.

158. de Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:695-700.

159. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.

160. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.

161. Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:247-252.

162. Lupo L, Panzera P, Giannelli G, Memeo M, Gentile A, Memeo V. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection? *HPB (Oxford)* 2007;9:429-434.

163. Abu-Hilal M, Primrose JN, Casaril A, McPhail MJ, Pearce NW, Nicoli N. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1521-1526.
164. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69:925-929.
165. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-357.
166. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:323-328.
167. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Takayama T, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996;77:1792-1796.
168. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-1229.
169. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43:458-464.
170. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42.
171. Gournay J, Tchenbou J, Richou C, Masliah C, Lerat F, Dupas B, et al. Percutaneous ethanol injection vs. resection in patients with small single hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study with cost analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1529-1538.
172. Daniele B, De Sio I, Izzo F, Capuano G, Andreana A, Mazzanti R, et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:63-67.
173. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular

carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995;221:291-298.

174. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takashima T, Demachi H. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33 Suppl:S84-88.

175. Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, Ryu Y, Kaito K, Ozaki K, et al. Ultraslective transcatheter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:365-376.

176. Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-469.

177. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.

178. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.

179. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.

180. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.

181. Lee HS, Kim KM, Yoon JH, Lee TR, Suh KS, Lee KU, et al. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization as compared with hepatic resection in hepatocellular carcinoma patients with compensated liver function in a hepatitis B virus-endemic area: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20:4459-4465.

182. Lee HS, Kim JS, Choi IJ, Chung JW, Park JH, Kim CY. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. *Cancer* 1997;79:2087-2094.

183. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial

chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1653-1659.

184. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC. Hepatocellular carcinoma and portal vein invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:315-321.

185. Park JH, Chung JW, Lee SK, Han JK, Lee HS, Kim CY, Han MC. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: long-term survival and prognostic factors. *J Kor Radiol Soc* 1996; 35:315-323.

186. Guo WJ, Yu EX, Liu LM, Li J, Chen Z, Lin JH, et al. Comparison between chemoembolization combined with radiotherapy and chemoembolization alone for large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1697-1701.

187. Shim SJ, Seong J, Han KH, Chon CY, Suh CO, Lee JT. Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:1189-1196.

188. You CR, Jang JW, Kang SH, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, et al. [Efficacy of transarterial chemolipiodolization with or without 3-dimensional conformal radiotherapy for huge HCC with portal vein tumor thrombosis]. *Korean J Hepatol* 2007;13:378-386.

189. Becker G, Soezgen T, Olschewski M, Laubenberger J, Blum HE, Allgaier HP. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:6104-6109.

190. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008;247:260-266.

191. Hsu HC, Chen TY, Chiu KW, Huang EY, Leung SW, Huang YJ, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of arteriovenous shunting in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2007;80:38-42.

192. Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:2563-2567.

193. Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead.

Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1100-1108.

194. Varela M, Real MI, Burrel M, Fomer A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J Hepatol 2007;46:474-481.

195. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. Hepatology 2008;47:71-81.

196. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. Hepatology 2008.

197. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. J Vasc Interv Radiol 2005;16:205-213.

198. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. Cancer 2006;106:1653-1663.

199. Guo WJ, Yu EX. The long-term efficacy of combined chemoembolization and local irradiation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2003;50:500-503.

200. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:329-336.

201. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. Semin Radiat Oncol 2005;15:279-283.

202. Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim SH, Choi JI, Kim HB, et al. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:225-231.

203. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:113-119.

204. Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, Zhou J, Qin LX, Wang JH, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:432-443.
205. Kim DY, Park W, Lim DH, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:2419-2426.
206. Meng MB, Cui YL, Lu Y, She B, Chen Y, Guan YS, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2008.
207. Park W, Lim DH, Paik SW, Koh KC, Choi MS, Park CK, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1143-1150.
208. Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim YI, Kim SH, Park HS, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 2006;29:568-575.
209. Seong J, Lee IJ, Shim SJ, Lim do H, Kim TH, Kim JH, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29:147-152.
210. Dawson LA, McGinn CJ, Lawrence TS. Conformal chemoradiation for primary and metastatic liver malignancies. *Semin Surg Oncol* 2003;21:249-255.
211. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, Yang PS, Cheng JC, Huang AT, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1025-1033.
212. Huang JF, Wang LY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Chuang WL, et al. Incidence and clinical outcome of icteric type hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:190-195.
213. Yoon SM, Kim JH, Choi EK, Ahn SD, Lee SW, Yi BY. Radioresponse of hepatocellular carcinoma: treatment of lymph node metastasis. *Cancer Res Treat* 2004;36:79-84.
214. Park YJ, Lim do H, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, et al. Radiation therapy for abdominal lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006;41:1099-1106.

215. Yamashita H, Nakagawa K, Shiraishi K, Tago M, Igaki H, Nakamura N, et al. Radiotherapy for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma: retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:523-527.
216. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Qin LX, Ye SL, Zhou J, et al. Consideration of role of radiotherapy for lymph node metastases in patients with HCC: retrospective analysis for prognostic factors from 125 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1067-1076.
217. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:261-265.
218. Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, Matuda T, Kurosaki H, Tanaka S, et al. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2167-2171.
219. Murakami R, Baba Y, Furusawa M, Yokoyama T, Nishimura R, Uozumi H, et al. Short communication: the value of embolization therapy in painful osseous metastases from hepatocellular carcinomas; comparative study with radiation therapy. *Br J Radiol* 1996;69:1042-1044.
220. Taki Y, Yamaoka Y, Takayasu T, Ino K, Shimahara Y, Mori K, et al. Bone metastases of hepatocellular carcinoma after liver resection. *J Surg Oncol* 1992;50:12-18.
221. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, Shin SJ, Kim SH, Kim JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009;91:307-313.
222. Nakamura N, Igaki H, Yamashita H, Shiraishi K, Tago M, Sasano N, et al. A retrospective study of radiotherapy for spinal bone metastases from hepatocellular carcinoma (HCC). *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:38-43.
223. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004;127:S189-193.
224. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1839-1846.
225. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res*

2005;11:3799-3805.

226. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.2.2008. Hepatobiliary Cancers.

227. Fong Y KN, Lawrence T. . Cancer of the liver and biliary tree. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practices of Oncology 2001;1:1162-1204.

228. Leung TW, Patt YZ, Lau WY, Ho SK, Yu SC, Chan AT, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 1999;5:1676-1681.

229. Leung TW, Tang AM, Zee B, Yu SC, Lai PB, Lau WY, et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. Cancer 2002;94:421-427.

230. Shim JH, Park JW, Nam BH, Lee WJ, Kim CM. Efficacy of combination chemotherapy with capecitabine plus cisplatin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009;63:459-467.

231. Johnson PJ. Is there a role for systemic therapy in hepatocellular carcinoma, and if so, can we assess response? . Educational book, American Society of Clinical Oncology 2002.

232. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;36:687-691.

233. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000;31:54-58.

234. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 1998;352:17-20.

235. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. J Clin Oncol 1998;16:411-417.

236. Di Maio M, De Maio E, Perrone F, Pignata S, Daniele B. Hepatocellular carcinoma: systemic treatments. J Clin Gastroenterol 2002;35:S109-114.

237. Ganne-Carrie N, Trinchet JC. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:275-281.
238. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, 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.
239. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
240. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159-165.
241. Shim JH, Park JW, Choi JI, Park BJ, Kim CM. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:617-625.
242. Yeo W, Lam KC, Zee B, Chan PS, Mo FK, Ho WM, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1661-1666.
243. Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S, Akiyoshi J, Matsugaki S, Kurogi J, et al. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2369-2375.
244. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.
245. Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36:702-709.
246. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076-1081.
247. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
248. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
249. Park JW, Park KW, Cho SH, Park HS, Lee WJ, Lee DH, et al. Risk of hepatitis B

exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2194-2200.

250. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-240.

251. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2008;22:117-126.

252. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.

253. Kubo S, Nishiguchi S, Hamba H, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Reactivation of viral replication after liver resection in patients infected with hepatitis B virus. *Ann Surg* 2001;233:139-145.

254. Kim JH, Park JW, Kim TH, Koh DW, Lee WJ, Kim CM. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:813-819.

255. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Kim CW, Yoon SK, Cho SH, et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:427-435.

256. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 2000;32:228-232.

257. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-1554.

258. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.

259. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for

Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.

260. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.

261. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.

262. Walzer N, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma: latest developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:312-319.

263. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-1624.

264. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, Adachi E, Akazawa K, Sugimachi K. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology* 1991;14:802-805.

265. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-207.

266. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, Shirabe K, Kinukawa N, Sugimachi K, et al. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;108:768-775.

267. Horiike N, Iuchi H, Ninomiya T, Kawai K, Kumagi T, Michitaka K, et al. Influencing factors for recurrence of hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Oncol Rep* 2002;9:1059-1062.

268. Hori T, Nagata K, Hasuie S, Onaga M, Motoda M, Moriuchi A, et al. Risk factors for the local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation. *J Gastroenterol* 2003;38:977-981.

269. Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006;59:432-441.

270. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 2003;10:52-58.
271. Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery* 2002;132:605-611; discussion 611-602.
272. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97:1253-1262.
273. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1267-1274.
274. Lam VW, Ng KK, Chok KS, Cheung TT, Yuen J, Tung H, et al. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;207:20-29.
275. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004;10:911-918.
276. Lohe F, Angele MK, Gerbes AL, Lohrs U, Jauch KW, Schauer RJ. Tumour size is an important predictor for the outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:994-999.
277. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004;10:534-540.
278. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg* 2008;143:182-188.

7. 첨부서류

○ 본 연구의 성과로 논문, 저서, 산업재산권, 정책정책 기여 등이 있을 경우 관련 증빙자료를 첨부토록 함

- 1) 대한간학회지에 발표된 자료
- 2) 대한간암연구회에서 발간된 핸드북
- 3) Pubmed에 등재된 자료