



# Review of Staging System and Treatment Guideline

김 강 모

울산의대 서울아산병원 소화기내과

## 서론

원발성 간암은 간에서 일차적으로 발생하는 악성 종양으로 간세포암(hepatocellular carcinoma)과 담관세포암(cholangiocarcinoma)이 대부분인데 그 중에서 간세포암이 약 75%를 차지하고 있다. 특히 우리나라는 간세포암의 위험 인자인 만성 B형 간염 바이러스의 만연 지역으로 간세포암의 발생률이 높아서 원발성 간암은 위암, 폐암, 대장암에 이어 암 등록 순위 4위에 달하는 흔한 암이다(1). 간세포암은 특징적으로 만성 간염이나 간경변 등 기저 간질환이 있는 환자에서 대부분 발생하고, 간세포암의 치료에 있어서 필연적으로 간기능의 손상을 가져오기 때문에 간세포암의 병기 결정이나 간세포암 치료법의 결정에 있어서 간세포암 자체의 크기나 개수, 전이 여부 뿐만 아니라 환자의 기저 간기능을 함께 고려하여야 하는 특징이 있다. 또한 간세포암의 치료법은 아주 다양하고 같은 크기의 간세포암이라 하더라도 그 위치에 따라 적용 가능한 치료법에 차이가 나며 문맥 침범의 경우에도 그 침범 정도에 따라 치료법 및 예후에 있어 차이가 나는 등 단순한 치료 지침의 개발이 아주 어려운 특징도 있다. 이번 강의에서는 이러한 간세포암의 예후를 구분하기 위해 현재까지 제시된 다양한 병기들과 치료 지침에 대해 정리해 보고자 한다.

## 본론

### 1. 간세포암의 병기

간세포암의 병기는 환자의 예후를 평가하고 적절한 치료를 결정하는데 필요할 뿐 아니라 서로 다른 치료법에 대한 연구의 결과를 비교하는데 필수적으로 현재까지 다양한 병기 분류법이 개발되어 왔다. 전술한 바와 같이 대부분의 간세포암 환자는 기저 간기능 장애를 가지고 있기 때문에 간세포암 환자의 예후를 평가하기 위해서는 간세포암의 크기, 개수, 모양, 혈관 침범 여부, 임파선 및 원격 전이 여부 뿐만 아니라 간기능의 평가가 아주 중요하며 이러한 간기능의 평가에는 Child-Pugh 등급과 ECOG 수행능력이 주로 이용된다(Table 1, 2).

전통적으로 사용되던 간세포암의 병기 분류에는 Okuda 분류법이 있는데 간세포암의 크기 뿐만 아니라 환자의 알부민, 빌리루빈, 복수 유무 등 환자의 기저 간기능을 병기 분류에 포함시킨 최초의 분류법으로서의 의의가 있다. 하지만 이 병기가 발표될 당시는 분석에 사용된 대부분의 환자가 진행된 간세포암 환자였기 때문에 요즈음 진단되는 초기 간세포암의 경우에 사용하기에는 적절하지 않은 단점이 있다(2) (Table 3). 이후 발표된 병기 중 환자의 간기능을 포함시킨 대표적인 것으로는 Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) 분류, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 분류, Japan Integrated Staging (JIS) 분류 등이 있다(3-5). CLIP 병기는 환자의 간기능과 종양의 크기, 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP), 문맥침범 유무에 따라 점수를 매기

**Table 1.** Child-Pugh 등급

	1	2	3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Bilirubin (mg/dL)	< 2.0	2.0 – 3.0	> 3.0
Prothrombin time			
Second prolonged	0 – 4	4 – 6	> 6
INR	< 1.7	1.7 – 2.3	> 2.3
Ascites	None	Easily controlled	Poorly controlled
Hepatic encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4

Child A: 5-6, Child B: 7-9, Child C: 10 or above.

**Table 2.** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행능력

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

**Table 3.** Okuda 분류법

Stage	Tumor size >50%		Ascites		Albumin (<3 g/dL)		Bilirubin (>3 mg/dL)	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
I		(-)		(-)		(-)		(-)
II					1 or 2 (+)			
III					3 or 4 (+)			

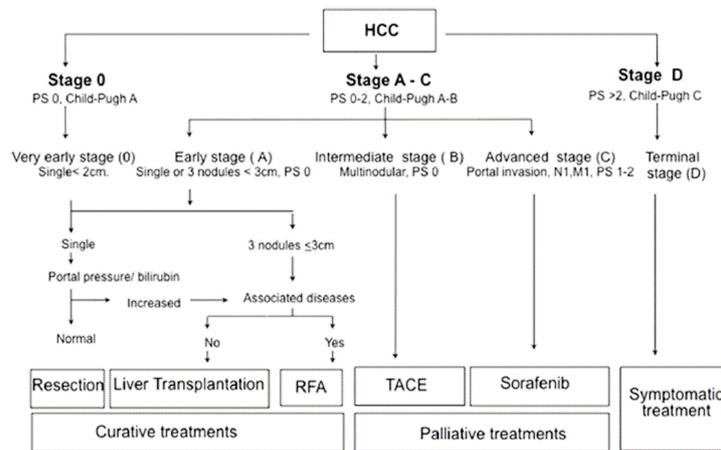
고 이를 합산하는 방법으로 병기를 결정한다. 합산된 점수에 의해 CLIP 0에 속하는 간세포암은 종괴의 크기에 대한 세부 분류가 없이 전체 간 부피의 50% 미만으로 정의하고 있는데 따라서 초기 간세포암의 분류에 취약한 단점이 있어서 수술이 가능한 환자의 치료 후 예후 추정에 어려울 수 있다(Table 4). 1999년 처음 발표된 BCLC 분류는 환자의 간기능 평가에 있어서 Child-Pugh 등급 외에 ECOG 수행능력, portal hypertension 유무 등을 추가시킨 특징이 있는데 단순히 환자의 병기만을 분류하는 것이 아니라 각각의 병기에 해당하는 치료법을 정한 치료 지침의 성격을 또한 가지고 있다(Fig. 1). BCLC 분류법은 국소 치료 이후 진행된 간세포암 환자를 대상으로 표적 항암제인 sorafenib을 사용한 최초의 무작위 3상 연구에서 환자의 병기 분류법으로 사용된 이후 현재 널리 사용되고 있으며 최근 개정된 미국간학회 간세포암 치료 가이드라인에서도 채택되었다(6, 7). 물론 서양의 관점에서는 이 분류법이 가장 과학적으로 증명된 정보를 대상으로 하고 있다고 생각할 수 있으나 동양의 관점에서 보면 intermediate stage의 정의가 ECOG 0로 한정되어 너무 엄격하고, 또한 경동맥화색전술(transarterial chemoembolization, TACE)의 적응증을 이 환자들만을 대상으로 한 것은 실지 임

**Table 4.** Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) 분류법

Variables	Scores		
	0	1	2
Child-Pugh stage	A	B	C
Tumor morphology	uninodular and extension	multinodular and extension	massive or extension
AFP (ng/dL)	≤50%	≤50%	>50%
Portal vein thrombosis	no	yes	

**Table 5.** NM stage by liver cancer study group of Japan criteria

Factors	I. Single	II. Size <2 cm	III. No vessel invasion
T1		Fulfilling three factors	
T2		Fulfilling two factors	
T3		Fulfilling one factor	
T4		Fulfilling 0 factors	
Stage I		T1 N0 M0	
Stage II		T2 N0 M0	
Stage III		T3 N0 M0	
Stage IV-A		T4 N0 M0 or T1-4 N1 M0	
Stage IV-B		T1-4, N0-1, M1	



**Fig. 1.** Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 분류; M, metastasis classification; N, node classification; PS, performance status; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.

상 치료와 동떨어져 보이는 것이 사실이다. 즉, intermediate와 advanced stage의 재정비와 문맥 침범 정도에 따른 세부 분류가 필요할 것으로 보이며 이와 연관된 치료 지침도 적절히 개정 되어야 할 것으로 사료된다. JIS 분류법은 일본 간암연구회에서 정의한 TNM stage와 Child-Pugh 등급에 따라 점수화 하여 환자를 분류하는 것으로, CLIP 분류법과 비교하여 초기 간세포암 환자의 분류에 장점을 가진다. 하지만 일본 내부의 consensus가 전 세계적으로 받아들여지기에는 아직 부족한 것이 사실이다(Table 5, 6).

**Table 6.** Japan Integrated Staging (JIS) 분류법

Variables	Scores			
	0	1	2	3
Child-Pugh grade	A	B	C	
TNM stage by LCSGJ	I	II	III	

**Table 7.** American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging for liver tumors (7<sup>th</sup> ed., 2010)

Primary tumor (T)		Anatomical stage/prognostic groups			
TX	Cannot be assessed	Stage I	T1	N0	M0
T0	No evidence of primary tumor	Stage II	T2	N0	M0
T1	Solitary without vascular invasion	Stage IIIA	T3a	N0	M0
T2	Solitary with vascular, or multiple $\leq$ 5cm	Stage IIIB	T3b	N0	M0
T3a	Multiple $\geq$ 5cm	Stage IIIC	T4	N0	M0
T3b	Single or multiple of any size involving major PV or HV	Stage IVA	Any T	N1	M0
T4	Direct invasion to adjacent organ, or visceral peritoneum perforation	Stage IVB	Any T	Any N	M1
Regional lymph node (N)		Histologic grade (G)			
NX	Cannot be assessed	G1	Well differentiated		
N0	No regional LN metastasis	G2	Moderately differentiated		
N1	Regional LN metastasis	G3	Poorly differentiated		
		G4	Undifferentiated		
Distant metastasis (M)		Fibrosis score (F) by Ishak scoring			
M0	No distant metastasis	F0	Fibrosis score 0-4		
M1	Distant metastasis	F1	Fibrosis score 5-6		

위의 분류법과 다르게 전통적으로 간세포암 자체의 병기를 분류하는 것으로 American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumor node metastasis (TNM) 병기가 있으며 2010년 7판이 발표되었다. 이 병기 분류법은 BCLC와 더불어 여러 연구에서 널리 사용되고 있으며 6판 이후 섬유화 정도가 포함되어 있는 특징이 있다 (Table 7). 우리나라에서는 대한간암연구학회에서 2009년 개정된 우리나라 간세포암종 진료 가이드라인을 발표하였으며 여기에서 우리나라의 간세포암 병기법으로 일본 간암연구회의 modified UICC 병기를 차용한다고 밝혔다(8) (Table 5).

## 2. 간세포암의 치료 지침

현재와 같이 모든 연구 자료가 개방되어 있는 상황에서 간세포암의 치료 지침이 동양과 서양, 혹은 나라에 따라 다르기는 어렵다. 하지만 간세포암은 동양에 특히 흔한 질병으로 동양에서의 치료 경험이 서양을 압도하며, 수술적 절제나 경동맥화학색전술 등에서 그 적응증이 서양에 비해 넓게 적용되고 있는 것이 현실이다. 현재 발표된 진료 가이드라인은 진료의 표준 지침은 아니며 다만 진료, 교육 및 연구에 참고가 되도록 마련된 것이라는 것을 다시 한번 밝히며 우리나라와 일본, 미국에서 발표된 간세포암 치료 지침에 대해 정리하고자 한다(8).

1) 우리나라 간세포암 치료 지침 - 2009년 간세포암종 진료 가이드라인을 중심으로: 이번 개정된 우리나라 가이드라인에서 간세포암의 치료에 대해서는 크게 간절제술, 간이식, 국소치료술(고주파열치료술, 에탄올주입술), 경동맥화학색전술, 방사선치료, 항암화학요법 등으로 나누어 최근의 연구 결과 등을 나열하고 각각의 적응증과 권고 사항을 제시하고 있다. 또한 최근 임상적 시도 중인 고강도집속초음파치료(HIFU) 및 홀mium주입술과 약물방출미세구(drug eluting bead)를 이용한 화학색전술, Yttrium (90 Y) microsphere를 이용한 방사선색전술 등도 소개하고 있는데 각각의 주된 치료법에 대한 권고 사항을 요약하면 아래와 같다.

**(1) 간절제술**

- i) 문맥압항진증과 고빌리루빈혈증이 없는 Child-Pugh A 간세포암 환자에서 간에 국한된 단일 종양은 간절제술을 우선적으로 고려한다.
- ii) 경미한 문맥압항진증 또는 경미한 고빌리루빈혈증을 동반한 Child-Pugh A 및 상위 B의 간세포암은 간엽절제(hemihepatectomy) 미만의 제한적 간절제술을 선택적으로 시행할 수 있다.
- iii) 절제 후 간내 재발한 간세포암종에서 무병생존기간이 길고 종양이 국소적이면 재간절제술을 고려할 수 있다.

**(2) 간이식**

- i) 간세포암종 환자에서 영상학적 혈관침범과 원격전이가 없는 5 cm 이하의 단일 종괴 또는 3 cm 이하의 3개 이하의 다수 종양의 경우(Milan criteria) 간이식은 효과적인 치료법이다.
- ii) 다른 효과적 치료법을 적용할 수 없는 경우 주혈관침범이 없고 간외전이가 없는 간세포암종에서는 공여자 안전이 최우선으로 고려된 생체간이식은 밀란척도 이상의 확대기준을 적용할 수 있다.
- iii) 간세포암종 환자가 간이식 대기 기간 중 이식 시기를 예측할 수 없는 경우 국소치료법과 경동맥화학색전술을 고려할 수 있다.
- iv) 경동맥화학색전술을 이용한 병기감소가 가능한 일부 환자에서의 간이식은 UCSF척도 내 간이식과 유사한 생존율을 기대할 수 있다.
- v) 간절제술 후 재발한 간세포암종이 밀란척도 내인 경우 대부분 구제간이식이 가능하며 일차 간이식과 유사한 생존율을 기대할 수 있다.

**(3) 국소 치료술**

- i) 고주파열치료술은 직경 3 cm 이하의 단일 간세포암종에서 근치적 치료법으로 적용할 수 있다.
- ii) 고주파열치료술은 종양괴사 효과나 생존율에서 에탄올주입술보다 우수하다. 다만 직경 2 cm 이하의 간세포암종인 경우 두 치료법의 효과는 동등하다.
- iii) 임상적 시도 중인 치료술들은 아직 기존의 표준적 치료들과의 대조연구가 없고 분석 가능한 대상 환자 수가 적어, 표준적 치료의 대상이 되는 간세포암종 환자들에게 일반적으로 적용되지 않는다.

**(4) 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)**

- i) 근치적 치료가 불가능한 간세포암종 중 주혈관침습이나 간외전이가 없는 경우에 TACE는 생존율을 향상시킨다.
- ii) 수술적 절제술이나 국소치료술이 어려운 경우 TACE를 효과적인 치료법으로 시행할 수 있다.
- iii) 간문맥침습이 있는 간세포암종 중 잔존 간기능이 좋고 간내 종양이 국소적인 경우 선택적 TACE를 시행할 수 있다.
- iv) TACE로 불완전한 효과가 예상되는 간세포암종에서는 경피적 알코올주입술, 고주파열치료술 및 방사선치료 병용치료를 고려한다.

v) 임상적 시도 중인 치료술들은 아직 기존의 표준적 치료들과의 대조연구가 없고 분석 가능한 대상 환자 수가 적어, 표준적 치료의 대상이 되는 간세포암종 환자들에게 일반적으로 적용되지 않는다.

(5) 방사선치료

- i) 간기능이 Child-Pugh A 또는 상위 B이면서 종양이 전체 간부피의 2/3 이하인 경우 방사선치료를 시행할 수 있다.
- ii) 간문맥 중앙혈전증을 동반한 간세포암종에 방사선치료를 시행할 수 있다.
- iii) 간세포암종의 원발암 및 전이암으로 인한 증상을 완화시키기 위해 방사선치료를 시행할 수 있다.

(6) 항암화학요법

- i) Child-Pugh A 또는 상위 B의 양호한 간기능과 좋은 전신상태를 갖고 있는 간세포암종 환자에서 국소 림프절, 폐 혹은 뼈 등의 간외전이 있거나 또는 다른 치료법에 반응하지 않고 암이 계속 진행되는 경우 sorafenib치료 또는 세포독성 화학요법을 시행할 수 있다.

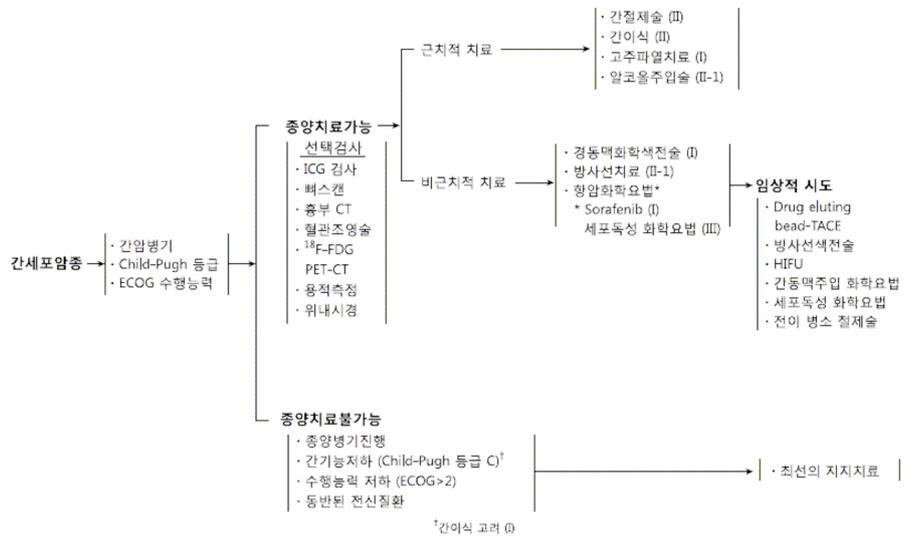
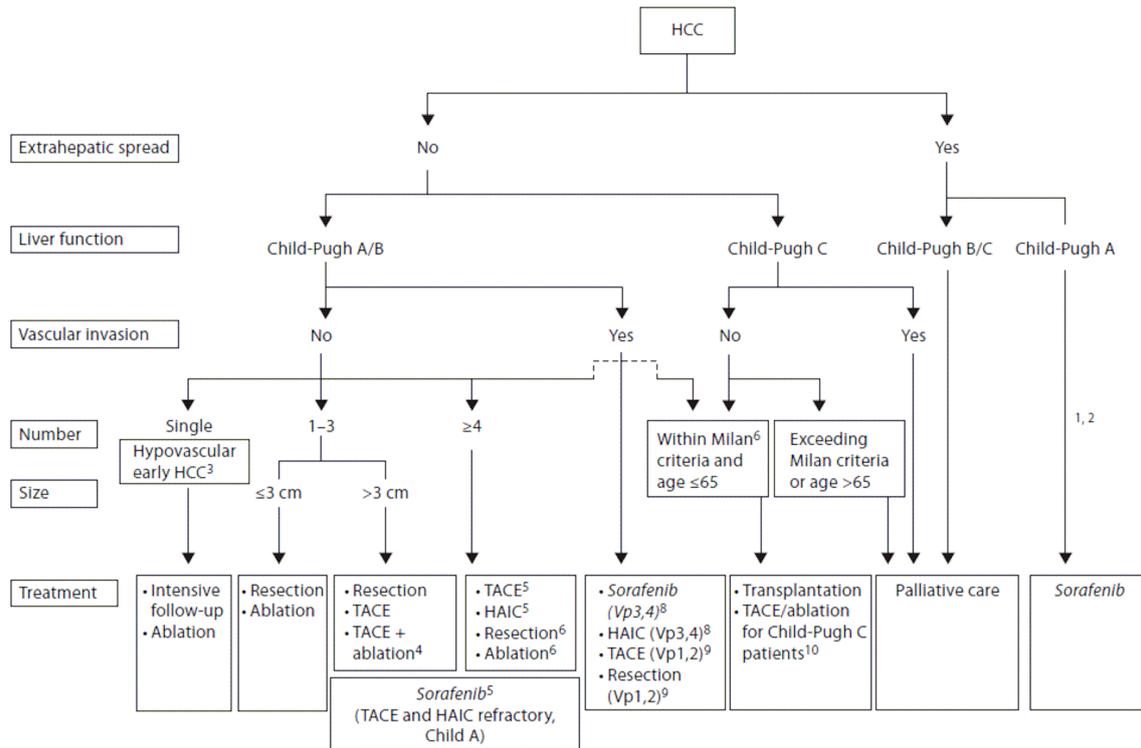


Fig. 2. Treatment plan for hepatocellular carcinoma (대한간암연구학회).

이번에 발표된 우리나라의 간세포암종 진료 가이드라인에서 간세포암 치료와 관련한 부분을 살펴 보면 국내외에 걸친 광범위한 논문 검토를 거쳐 비교적 균형 잡힌 의견을 제시하였다고 생각된다. 간절제술이 가능한 환자에서 국소치료술과 간절제술의 선택, 경동맥화학색전술이 가능한 문맥 침범의 정도, 원격 전이가 있는 환자에서 간내 간세포암에 대한 국소 치료의 효용성, 문맥 혈전 환자에 있어서 경동맥화학색전술과 방사선치료의 병합치료의 표준화, 경동맥화학색전술과 sorafenib 병합치료, 반복된 경동맥화학색전술의 적응증과 반응 평가 및 치료 실패의 정의 등 나날이 발전하는 간세포암의 치료에 있어서 밝혀져야 하는 분야는 많이 있지만 아직 객관적인 연구가 부족하여 이들에 대한 명확한 자료를 제시하지 못하는 것은 이해할 만 하다.

2) 미국과 일본의 간세포암 치료 지침: 미국간학회에서 2011년 발표한 간세포암 치료 지침은 바르셀로나 그룹의 의견을 전적으로 수용한 듯 보인다. 즉 간암의 병기를 구분하는 데 BCLC 분류법을 채용하고 이에 따라 TACE의 적응증을 엄격한 intermediate stage에 한정하여 일부 문맥 분지침범이 있는 환자에서의 TACE 시술을 인정하지 않고 있다(7). 이에 반해 sorafenib의 적응증을 간기능이 유지되는 advanced stage의 일차 치료로 제시하고 있는데, 보고되는 sorafenib의 효과가 주로 간세포암을 더 자라지 않게 하는 역할이고 그마저



**Fig. 3.** Consensus-based treatment algorithm for hepatocellular carcinoma proposed by the Japan Society of Hepatology in 2010. 1: Treatment should be performed as if extrahepatic spread were negative, when extrahepatic spread is not regarded as a prognostic factor. 2: Sorafenib is the first choice of treatment in this setting as a standard of care. 3: Intensive follow-up observation is recommended for hypovascular nodules by the Japanese Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. However, local ablation therapy is frequently performed in the following cases: (1) when the nodule is diagnosed pathologically as early HCC, (2) when the nodules show decreased uptake on Gd-EOB-MRI, or (3) when the nodules show decreased portal flow by CTAP, since these nodules are known to frequently progress to the typical advanced HCC. 4: Even for HCC nodules >3 cm in diameter, combination therapy of TACE and ablation is frequently performed when resection is not indicated. 5: TACE is the first choice of treatment in this setting. HAIC using an implanted port is also recommended for TACE refractory patients. The regimen for this treatment is usually low-dose FP (5-FU+CDDP) or intra-arterial 5-FU infusion combined with systemic interferon therapy. Sorafenib is also recommended for TACE refractory patients. 6: Resection is sometimes performed even when there are >4 nodules. Furthermore, ablation is sometimes performed in combination with TACE. 7: Milan criteria: tumor size ≤3 cm and tumor numbers ≤3; or a solitary tumor ≤5 cm. Even when liver function is good (Child-Pugh A/B), transplantation is sometimes considered for frequently recurring HCC patients. 8: Sorafenib and HAIC are recommended for HCC patients with Vp3 (portal invasion at the first portal branch) or Vp4 (portal invasion at the main portal branch). 9: Resection and TACE is frequently performed when portal invasion is minimal such as Vp1 (portal invasion at the third or more peripheral portal branch) or Vp2 (portal invasion at the second portal branch). 10: Local ablation therapy or subsegmental TACE is performed even for Child-Pugh C patients when transplantation is not indicated as there is no hepatic encephalopathy, no uncontrollable ascites, and a low bilirubin level (<3.0 mg/dl). However, it is regarded as an experimental treatment since there is no evidence of its survival benefit in Child-Pugh C patients. A prospective study is necessary to clarify this issue.

도 약 20%의 환자 만이 반응을 보인다는 점을 생각하면 일부 advanced stage 환자에서의 국소 요법, 특히 TACE의 효과에 대해 재고가 필요한 것으로 사료된다. 또한 이번 미국간학회 진료 지침에서는 간세포암의

선별 검사 및 진단 기준에서 혈청태아단백 검사를 더 이상 추천하지 않고 오로지 영상학적 진단의 중요성만 강조하고 있는데 이에 대해서는 여러 이견의 소지가 있다.

일본간학회에서 발표한 간세포암 진료 지침은 동양의 진료 현실 및 경험을 잘 반영하고 있다고 생각된다(9). 이의 특징은 간절제술의 적응증이 다발성 종양으로 비교적 넓고 일부 문맥 분지 침범 환자의 경우에는 TACE, 혹은 간절제술까지도 가능한 치료법으로 여지를 남겨주고 있다. 재미있는 사항은 원격 전이를 동반한 간세포암에서 원격 전이가 예후에 영향을 미치지 못할 만큼 경미한 경우 간내 간세포암 치료를 위한 국소 치료를 적극적으로 하도록 권하고 있다는 점으로 우리나라의 치료 지침을 개정할 때에 충분히 고려해 볼 항목으로 생각된다(Fig. 3).

## 결론

간세포암은 다른 암과 달리 기저 간질환이 있는 환자에서 발생하므로 치료 전 간기능이 암 자체의 병기와 더불어 중요한 예후 인자가 된다. 현재 사용되는 간세포암의 병기법으로는 BCLC 분류법, AJCC TNM 분류법, JIS 분류법, CLIP 분류법 등이 있으며 AJCC TNM을 사용하는 경우에는 Child-Pugh 등급과 같은 간기능을 동시에 고려하여야 한다. 간세포암은 치료 방법이 다양하고 치료법의 선택에 있어 간세포암의 위치, 크기, 혈관 침범 및 원격 전이 뿐만 아니라 기저 간기능을 고려하여야 하므로 그 치료 지침의 개발이 어려운 것이 현실이다. 개개의 환자에 있어서 최선의 치료법을 선택하기 위해서는 근치적 치료법인 간절제술, 간이식 및 국소 치료술과 비근치적 치료법인 경동맥화학색전술, 방사선치료 및 항암화학요법의 효과, 적응증 및 장단점을 숙지하고 있어야 하며, 치료법의 침습 정도도 다양하기 때문에 환자의 나이, 다른 질환 유무, 치료의 선호도 등도 충분히 고려하여야 한다. 간세포암의 치료법은 현재에도 지속적으로 발전하고 있으므로 향후 환자의 생명을 향상시키는 방향으로 치료 지침이 나날이 개정되기를 기대하는 바이다.

## 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. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-928.
3. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-755.
4. Llove JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-337.
5. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38:207-215.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
7. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology* 2011;53:1020- 1022.
8. 대한간암연구회, 국립암센터. 2009 간세포암종 진료 가이드라인. *Korean Journal of Hepatology* 2009;15:391-423.
9. Kudo M, Ueshima K. Positioning of a Molecular-Targeted Agent, Sorafenib, in the Treatment Algorithm for Hepatocellular Carcinoma and Implication of Many Complete Remission Cases in Japan. *Oncology* 2010;78 (suppl 1):154-166.