



간세포암종의 진단

최 종 영

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과학교실

우리나라에서 간세포암종의 원인은 B형 간염바이러스, C형 간염바이러스, 알코올 등에 의한 만성 간염 및 간경변증이 전체 환자의 90% 이상을 차지하고 있으므로 이들 고위험군(B형 간염바이러스 양성, C형 간염바이러스 양성, 간경변증)에 대한 간세포암종 감시검사(복부초음파검사 및 혈청알파태아단백검사)를 6~12개월 간격으로 시행해야 한다. 이는 종양의 배가시간과 비용-효과 대비를 고려한 것이며, 감시검사를 통해 조기 진단된 간세포암종 환자의 생존이 감시검사를 받지 않은 환자들에 비해 우수하다는 자료를 토대로 결정되었다. 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 문맥압 항진증 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.

간세포암종 진단의 비침습적 방법은 기저간질환(만성간질환, 간경변증)이 있는 환자에서 영상검사와 종양 표지자검사를 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. 그러나, 소간세포암종 중 약 35%에서 AFP 수치는 정상이며, AFP 수치 상승은 간세포암종 이외에 간염의 악화 또는 간세포의 활발한 재생시기 등 비특이적인 경우에도 나타나므로 단독 혈청 AFP 검사로써 간세포암종을 진단하기는 어렵다. 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. 국내에서도 이들 종양표지자검사의 임상적 유용성에 대한 보고가 있었지만, 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.

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.(27,28) 간세포암종의 영상학적 진단에 대한 민감도를 종합하면 초음파 61-67%, 역동적 조영증강 CT 68-91%, 역동적 조영증강 MRI 81-100%로 보고되었다.

간경변증을 가지고 있는 환자에서 우연히 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 고려해야 한다. 이는 간세포암종 발생이 만성염증의 결과로 생긴 재생결절이 이형성 결절, 조기 간세포암종 소간세포암종, 진행성 간세포암종의 단계 형태로 진행되고, 이에 따라 그 크기 또한 점차 증가하게 되기 때문이다. 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.

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 영상검사에서 간세포암종에 합당한 소견(간실질과 비교하여 동맥기 조영증강과 문맥-지연기 조영감소)이 있다면 혈청 AFP 수치와 관련 없이 간세포암종으로 진단할 수 있다. 만약 위 조건에 해당하지 않거나 간세포암종의 전형적인 소견을 보이지 않는 경우에는 진단을 위해 조직검사를 시행해야 한다. 고위험군에서 1 cm 이상 크기 결절이 영상 또는 조직검사에서 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 이번 개정에서는 최근 연구들을 근거로 혈청 AFP 진단기준을 200 ng/ml로 낮추게 되었다.

최근 간세포암종의 진단과 관련하여 다양한 영상학적, 분자생물학적 기법들이 발달해 왔지만, 2 cm 미만 소간세포암종의 정확한 진단은 여전히 임상적 난제로 남아있다. 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.

1. 권고사항 (대한간학회지 2009; 15: 391-423)

- 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, 간

동맥혈관조영술 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 영상검사에서도 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. (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)

참고문헌

1. Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center, Korea. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2009;15:391-423.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:417-422.
3. Jain D. Diagnosis of hepatocellular carcinoma: fine needle aspiration cytology or needle core biopsy. J Clin Gastroenterol 2002;35:S101-108.
4. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, Boix L, 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.
5. 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.
6. Kim KA, Lee JS, Jung ES, Kim JY, Bae WK, Kim NH, Moon YS. 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.
7. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. Am J Gastroenterol 2006;101:513-523.
8. Piscaglia F, Bolondi L. Recent advances in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2007;37 Suppl 2:S178-192.
9. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. Semin Liver Dis 2005;25:133-142.
10. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:S136-140.
11. Park JW, An M, Choi JI, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, Park SJ, 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.