

## 간세포암

계명대학교 의과대학 내과학교실

### 황 재 석

#### 서 론

간세포암(이하 간암, hepatocellular carcinoma, HCC)은 세계적으로 4번째로 흔한 암으로[1] 우리나라 40-50대 남자의 중요한 사망 원인이며 인구 10만 명당 남자는 32.5명, 여자는 10.0명이 사망 하는 예후가 매우 나쁜 질환이다[2]. 최근 진단기술과 치료 방법의 발달에도 불구하고 많은 환자에서 병기가 진행되어 발견되는 경우가 많아 효과적인 치료가 어려우며 생존율도 매우 낮다. 따라서 이러한 간암을 조기에 진단하여 근치적인 시술을 시행하는것은 환자의 생존율을 높일 수 있는 가장 효과적인 방법이다. 이 논문에서는 간암의 위험인자와 이러한 환자에서 간암을 진단하기위한 선별 검사에 대해 알아보하고자 한다.

#### 간세포암의 위험인자

##### 1. 만성 B형 간염

만성 B형 간염은 국내 간암 원인의 60-70%를 차지하는 주요한 원인인 것은 잘 알려져 있다. 한 외국 보고에 의하면[3] 만성 B형 간염의 간암 발생 상대 위험도가 6.6으로 유의한 위험인자임이 밝혀졌고 국내 보고에서도[4] 상대 위험도가 2.2로 나왔다. 그런데 동양과 달리 서양에서는 상대적으로 위험도가 낮게 나타나는데 이는 주산기 감염이 상대적으로 드물기 때문인 것으로 생각하고 있다. 그리고 간질환의 진행 정도가 또 간암 발생률에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데[5-6] 만성 B형 간염에서는 연간 간암 발생률이 0.4-0.6%인 반면에 간경변증을 동반한 경우에는 3-8%를 넘는다. HBV가 간암을 유발하는 기전은 아직까지 명확하게 밝혀져 있는 것은 없으나 동물 실험에서 HBx 단백질이 간암을 유발하는 것으로 알려져 있으며 HBV DNA가 간암 조직의 80%에서 염색

체에 통합되어 있다는 것이 알려지면서 바이러스 유전자에 의한 삽입성 변이 유발(insertional mutagenesis)이 제시되고 있다.

##### 2. 만성 C형 간염

만성 C형 간염은 서구에서 발생하는 간암의 중요한 원인인데 여러 유럽의 연구를 통해 C형 바이러스가 간암을 유발하는 인자인 것은 역학적으로 많이 연구되어 있다[7-8]. 외국 보고에 의하면 간암 발생의 독립적 위험인자로 55세 이상의 연령, 혈소판 감소, anti-HCV 양성이었다[9]. 만성 C형 간염과 연관된 발암 기전에 대해서는 아직 구체적으로 알려진 것이 없으며 지금까지의 연구를 보면 HCV는 간암 발생에 간접적인 역할을 하는 것으로 생각하고 있으며 지속적인 간내 염증과 간경변증의 결과로 간암이 발생하는 것으로 추정하고 있다. HBV와는 달리 HCV는 종양원성 단백질을 만들지 않는 것으로 알려져 있으나 최근 중심 단백질, NS3, NS5 등이 종양원성 단백질로서의 기능을 가지고 있음이 보고되고 있다.

##### 3. 간경변증

원인에 관계없이 간경변증은 간암발생의 가장 중요한 위험인자로 연간 간암 발생률은 약 1-6%인 것으로 알려져 있다. 국내보고에서도 간경변증의 연간 간암 발생 상대 위험도가 5.9로서 HCV 감염의 2.9, HBV 감염의 1.9보다 상대적으로 높았다[9-10]. 또한 원인 간질환에 따라서 간암의 발생률에 차이가 있는데 HBV나 HCV 감염 또는 유전성 혈색소 침착증(genetic hemochromatosis)에 의한 간경변증에서 자가면역성 간염, 윌슨씨병(Wilson's disease)에 의한 간경변증보다 간암 발생 위험이 높다[11].

#### 4. 연령

연령이 증가함에 따라 간암 발생위험이 증가하는 것은 잘 알려져 있는데 증가하는 이유는 원인 간질환의 이환기간이 길어짐에 따라 악성 전환의 가능성이 늘어나는 것으로 짐작된다[7,9]. 어느 연령 이상부터 위험도가 유의하게 증가하는 지에 대해서는 연구마다 차이가 있다. 국내 연구에서는 40세 이상 환자에서 서양의 경우는 55세 이상 간경변증 환자에서 3.7-4배 가량 높은 것으로 알려져 있는데 이는 국내 환자의 경우 HBV가 주된 원인인데 비하여 서양의 경우에는 HCV가 주된 원인이기 때문이다[4,9]. 즉 HCV의 경우 장기간의 간경변증 이후에 발생하기 때문에 비교적 고령의 연령에서 발생한다.

#### 5. 음주

알코올성 간경변증 환자에서 간암의 발생빈도는 6-20%로써 알코올 자체는 발암 물질이 아니지만 발암 과정에 간접적으로 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 최근 알코올성 간경변의 빈도가 증가 하면서 이로 인한 간암의 발생도 점차 증가할 것으로 추정한다[12]. 알코올성 간질환에서 C형 간염의 빈도는 일반 인구에 비해 높으며, anti-HCV 양성률이 15-65% 정도로 보고된다. 더구나 알코올과 HCV는 간경변증으로의 진행이나 간암 발생에 있어서 서로 상승 작용을 한다[13].

#### 6. 기타 위험 요인

일반적으로 여성에 비해 남성에서 간암 발생률이 높는데 국내뿐만 아니라 서구에서도 유병률이 남성에서 높다[14]. 이 같은 성별에 따른 발생의 차이는 아직 정확히 알려진바는 없으나 알코올 섭취량의 차이, 유전적 요인, 호르몬의 차이

등이 관여할 것으로 추측된다. 흡연과 간암 발생의 관계는 장기간 추적한 전향적 연구에서 독립적으로 간경변증 및 간암의 위험도를 증가 시키므로 금연을 권장한다[15]. 한편 커피의 경우 일부 역학 조사에서 하루 두잔이상의 섭취는 간암 발생을 감소시키는 것으로 알려져 있다[16].

### 간세포암의 선별검사

암 선별검사(screening)는 그 질환의 징후나 증상이 나타나지 않을 때 발견하는 것을 의미하며 선별검사의 반복적인 검사를 감시검사(surveillance)라 한다. 암 발생 위험이 높은 대상자에서 선별 검사를 시행함으로써 조기 발견과 적절한 치료의 기회를 높여 암으로 인한 사망률을 감소시키고 생존기간을 연장시키는 것을 목표로 한다. 이러한 목적에 부합하기 위해서는 1) 질병이 흔하고 중요한 건강상의 문제이면서 고위험군을 쉽게 찾아낼 수 있어야하며 2) 질병의 자연 경과상 증세가 발견되기 이전의 전임상 단계가 존재하고 3) 적절한 검진 방법이 있어야하며 4) 조기 진단된 질병에 대해 효과적인 치료가 가능해야하며 5) 비용 효과적인 측면에서 타당성을 확보해야하는 다섯 가지 전제 조건을 만족해야 한다.

2001년 대한 간학회가 제정한 간암 조기검진 권고안에 따르면 남자 30세, 여자 40세 이상으로 B형 또는 C형 간염 바이러스에 의한 만성 간질환 환자이거나 B형 간염 바이러스 표면 항원과 C형 간염 바이러스 항체가 모두 음성인 간경변증 및 기타 간암 발생 고위험 군을 선별 검사의 대상으로 하였다. 반면 2010년에 제정된 미국 간학회 권고안에 따르면 만성 B형 간염 환자에서는 아시아 남성의 경우 40세, 여성의 경우는 50세 이상에서 그리고 간암의 가족력이 있는 경우와 흑인 그리고 간경변증이 있는 경우, C형 간염에 의한 간경변

**Table 1. Hepatocellular carcinoma specific risk groups**

Hepatitis B carriers	Non-hepatitis B carriers
Patients with cirrhosis	Hepatitis C cirrhosis
Patients without cirrhosis with high hepatitis virus B DNA or those with ongoing hepatic inflammatory activity	Alcohol-induced cirrhosis
Positive family history of hepatocellular carcinoma	Genetic haemochromatosis
East Asian men > 40 years	Primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis
East Asian women > 50 years	α1-Antitrypsin deficiency
Africans > 20 years	Non-alcoholic Steatohepatitis

Modified from the American Association for the Study of Liver Practice Guidelines 2010.

증과 4기의 원발성 담도 경화증, 혈색소 침착증과  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency에 의한 간경변증을 선별 검사로 규정하고 있다 (Table 1).

## 선별 검사의 종류

### 1. 영상 검사

#### 1) 초음파 검사(Ultrasound, US)

초음파 검사는 저렴한 검사비와 손쉬운 이용으로 인해 가장 보편적으로 사용하는 진단법이다. 민감도는 크기에 좌우되는데 1 cm 이하의 경우는 70%이며 5 cm 이상의 경우는 90%를 차지하고 1 cm 이하의 종양은 단지 50%에서만 초음파에서 발견된다. 컴퓨터 단층 촬영과 자기 공명영상을 같이 사용하는 경우에는 민감도는 89%까지 올릴 수 있다[17-18].

최근에는 일부에서는 조영증강 초음파(contrast-enhanced US)를 조기 간암 진단에 이용하여 좋은 성적을 보여주고 있다. 그러나 검사자의 숙련도에 많은 영향을 받고 간내 종양이 재생결절인지 이형성 결절인지의 구분이 어렵다는 단점이 있다.

#### 2) 컴퓨터 단층촬영(Computed Tomography, CT)

간암에서 동맥기의 조영제 증가와 문맥기의 소실 소견을 보이는 CT는 초음파로 의심 소견을 보일 때 다음 단계로 가장 많이 이용하는 검사법으로 간암의 진단뿐 아니라 종양의 진행정도와 병기 결정이 가능하다. 그러나 2 cm 이하의 종양은 진단과 감별에 한계가 있으나 최근 다중검출기 CT (Multidetector CT, MDCT)의 개발로 이러한 문제는 많이 극복되었다. MDCT의 경우에는 1 cm 이하의 종양의 경우 gadolinium-enhanced MRI보다 민감도가 높다[19,20]. 그러나 조영제의 신독성과 방사선 조사량의 문제, 검사비용의 문제로 선별 검사에 이용하기에는 적절하지 않은 실정이다. 반면 간경변증이 매우 심하여 초음파로의 검사가 어려운 상황이나 초

음파에서는 보이지 않으나 혈액 검사에서 종양 표지자가 증가된 경우에는 CT 검사로 초음파를 대신 할 수 있다. 따라서 고위험 군과 간경변증이 심한 경우에는 CT와 초음파 검사를 번갈아 시행하는 것도 추천하고 있다.

#### 3) 자기공명영상촬영(Magnetic Resonance Imaging, MRI)

MRI는 CT에 비하여 인체에 무해하다는 장점이 있는 검사로서 CT와 같이 종양의 병기 진단에도 사용할 수 있는 장점이 있다[21]. 과거에는 간암의 진단에 CT와 비교하여 큰 장점이 없었으나 근래 간세포에 매우 특이적으로 작용하는 gadoxetate 조영제의 사용으로 간암의 진단과 감별 진단에 매우 유용하게 사용되고 있다[22]. 그러나 간경변증이 심한 경우와 복수가 있는 경우에는 진단율이 떨어지고 검사 시간이 길고 검사 비용이 고가이며 보험 적용에 제한이 있어서 선별 검사에 사용하기에는 한계가 많다. 반면에 CT검사서 진단이 어려운 경우에 보완적인 진단법으로 유용하게 사용할 수 있다.

#### 4) 양전자방출 단층촬영술(Positron emission tomography, PET)

PET는  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)가 해당과정(glycolysis)이 증가되어있는 종양 조직에서 세포내로 섭취가 증가되는 성질을 이용하여 종양의 진단에 이용하는 검사인데 간세포의 특성으로 인해 간암의 진단율은 낮아서 간암 진단으로 사용하기에는 한계가 있다. 그러나 간암의 전이를 보는 데는 매우 유용하게 사용되고 있다[23].

### 2. 혈청학적 검사(Table 2)

#### 1) Alpha-Fetoprotein (AFP)

AFP는 당단백질로서 재생 간세포와 간암 세포에서 그리고 생식세포와 태반세포에서 분비되며 임신부의 혈액에서 검출되고 분만 수일 내에 신생아에서 급속히 감소한다. 현재

**Table 2. Sensitivity and specificity of different hepatocellular carcinomas tumour markers**

HCC marker	Principle use	Sensitivity, specificity (%), Others
AFP	Diagnosis, monitoring, recurrence	40-65/75-90
AFP-L3(%)	Diagnosis, prognosis	75-96.9/90-92
PIVKA-II	Diagnosis, prognosis	48-62/81-98
A-L-fucosidase	Early diagnosis	82/70
Glypican3	Early diagnosis	Sensitivity 42-53%

로서 간암의 종양 표지자로서 가장 많이 사용되고 있으며 보고자마다 차이는 있지만 AFP의 민감도는 40-65%, 특이도는 75-90%, 양성 예측치는 9-32% 정도로 보고되고 있다. 간경변증 환자에서 200 ng/mL 이상의 경우에는 양성 예측치가 95%를 넘는다[19]. 그러나 급, 만성 간질환과 간경변증에서도 증가할 수 있고 20 ng/mL을 기준 할 때에는 민감도와 특이도가 각각 87.1%와 30.9%로 낮고 소간암의 경우 약 50%에서 진행성 간암에서도 약 30%에서 정상 수치를 보이므로 현재 가장 많이 사용하는 종양 표지자이지만 선별 검사로서의 한계를 가지고 있다[24].

#### 2) *Lens culinaris agglutinin reactive AFP (AFP-L3)*

AFP-L3는 AFP의 주요한 glycoform으로 LCA 반응성을 보이는데 이러한 반응성의 AFP가 당 사슬의 fucosylation에 의한 것이며 총 AFP에서 fucosylated AFP이 차지하는 비율이 간암의 진단에 의미 있다는 것이 알려 졌다. 3 cm 이내의 소간암에서 기준치를 10-15% 했을 경우에는 35%에서 관찰되며 기준치를 15%로 했을 경우에는 민감도와 특이도가 각각 75-96.9%와 90-92%로 높은 소견을 보이나 좀 더 많은 임상 자료가 필요한 상태이다[25]. 현재로서는 AFP-L3는 AFP가 증가된 경우에 보조적인 방법으로 사용하고 있으며 선별 검사로는 이용하지 않고 있다.

#### 3) *Prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)*

PIVKA-II는 비정상 prothrombin으로서 간암에서 post-translational carboxylation의 장애로 인해 생성되며 원발성과 재발성 간암에서 증가 하는 것으로 알려져 있다. 간암 진단에서 민감도와 특이도가 각각 48-62%와 81-98%로서 AFP와는 달리 만성 간염의 급성 악화나 간경변증에서 증가하지 않아 특이도가 높은 것으로 알려져 있다[26]. 그러나 소간암에서의 진단에 한계와 PIVKA-II가 종양의 문맥 침범, 혈관 침범 시 그리고 간내 전이때 많이 증가하는 것으로 보아서 선별 검사로서 사용하기에는 적절하지 않은 것으로 생각된다.

#### 4) 기타 표지자들

그외 표지자로서는 alpha-L fucosidase, glypican-3, MAGE-4 protein, urinary TGF-1, IL-2 receptor등이 알려져 있으나 실제 임상에 사용하기에는 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

## 선별 검사의 방법과 주기

선별 검사 방법은 국내권고안에 따르면 복부 초음파검사와 혈청 알파태아단백(AFP) 측정을 6개월마다 받는 것을 권고하였으며 대상자의 나이, 성별, 간경변증의 진행정도, 음주습관, 가족력 등을 고려하여 위험도가 높다고 판단될 때는 검사 간격을 단축하거나 복부 전산화단층촬영을 추가할 수 있도록 하였다. 이상적인 선별 검사의 주기는 대개 6개월 간격으로 중국에서 무작위 대조군 연구가 있으며 국내의 보고에도 12개월보다는 6개월이 생존율 향상에 더 도움이 된 것으로 알려져 있다[27]. 이러한 기간은 간암의 배가 시간(doubling time)을 감안한 것인데 간암의 경우 배가 시간이 연구자에 따라 1-19개월로 다양하게 보고되고 있으나 평균 4-6개월로 보는 것이 일반적인 견해이다. 선별 검사는 위험군 환자에서 자주 할 필요는 없는데 이는 선별 검사의 빈도는 종양의 성장 속도와 크기에 좌우되기 때문이다. 선별 검사의 중요한 의미는 과연 이러한 선별 검사가 간암의 사망률을 감소시킬 수 있느냐 하는 것인데, 만성 B형 간염을 대상으로 한 중국의 연구에 의하면 코호트 환자군에서 선별 검사를 한군과 하지 않은 군을 비교해본 결과 선별 검사를 한 코호트에서 사망률이 37%감소한 결과를 보고 하여 선별 검사가 생존율에 영향을 미치는 것으로 생각된다[28].

## 결론

현재 까지 간암의 선별 검사는 위험군을 대상으로 6개월 간격으로 초음파와 혈액에서 종양 표지자 검사를 주로 이용하였으나 향후 보다 진단율을 높일 수 있는 종양 표지자의 개발과 초음파이외에 선별된 영상 검사를 이용하여 종양의 조기 진단과 이로 인한 사망률 감소를 기대해 보아야 하겠다.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Prevention of Liver Cancer. WHO technical report series. Geneva : WHO 1993.
2. 통계청 2000년 사망원인 통계연보, 2001.
3. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 1993;328:1797-1802.
4. 정재연, 한광현, 김동기 등. 한국인에서 간암 발생의 위험요인 및 개인별 간암 발생 예측 모형. 대한간학회지 2001;7:449-458.

5. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986;90:263-267.
6. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-1133.
7. Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;1112-1118.
8. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;2:1004-1006.
9. Vepazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520-527.
10. 안상훈, 한광협, 윤영훈 등. 한국인에서 간암발생의 위험요인 분석. *대한내과학회지* 2001;33:159-165.
11. Benvegnu L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Cancer* 1994;74:2442-2448.
12. 한은경, 박찬일, 이상인. 간경변증의 원인적 분류와 형태학적 특징. *대한 병리학회지* 1990;24:412-422.
13. Grellier LF, Dusheiko GM. The role of hepatitis C virus in alcoholic liver disease. *Alcohol* 1997;32:103-111.
14. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(Suppl. 2):S72-S78.
15. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
16. Francesca B, Cristina B, Alessandra T, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2009;50(4), 1317-1318.
17. Saar, B. & Kellner-Weldon, F. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2008; 28 (2), 189.
18. Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16 (4), 418.
19. Shariff M, Cox I, Gomaa A, Khan S.A, Gedroyc W. Taylor-Robinson S. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Review of Gastroenterology, risk factors, diagnosis and therapeutics. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2009;3(4); 353-367.
20. Ariff B, Lloyd C, Khan S, Shariff M, Thillainayagam A, Bansil D, Khan S, Taylor-Robinson S, Lim A. Imaging of liver cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(11); 1289-1300.
21. Teefey S, Hildeboldt C, Dehdashti, F, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology*. 2003; 226(2);533-542.
22. Hwang J, Kim SH, Lee MW, Lee JY. Small ( $\leq 2$  cm) hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MRI and multiphasic 64-multirow detector CT. *Br J Radiol* 2012, 314-322.
23. Lin CY, Chen JH, Liang JA, et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012; 81(9):2417-22.
24. Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biophysical Research Communications*. 2003;306 (1);16-25.
25. Khien V, Mao H, Chinh T. et al. Clinical evaluation of lentil lectin-reactive alpha-fetoprotein-L3 in histology-proven hepatocellular carcinoma. *The International Journal of Biological Markers*. 2001;16(2), 105-111.
26. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101 (9), 2038.
27. Kim DY, Han KH, Ahn SH, et al. Semiannual Surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (Korean experience). *Hepatology* 2007; 46(Suppl 1):403A.
28. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.