

RESEARCH UPDATE

경구 항바이러스제 치료로 완치받은 C형간염 환자에서 간세포암종 발생의 장기 위험

한소정, 박준용

연세대학교 의과대학 내과학교실

Persistence of Hepatocellular Carcinoma Risk after Hepatitis C Virus Eradication

Sojung Han and Jun Yong Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated with Direct Acting Antiviral Agents (*Hepatology* 2020;71:44-55)

요약: C형간염 치료에 직접 작용 항바이러스제(direct-acting antiviral, DAA) 도입 이후 지속바이러스 반응(sustained virological response, SVR)률이 90-100%에 도달한다.^{1,2} DAA로 성공적으로 SVR에 도달 후 간세포암종 발생 위험이 치료 전에 비하여 현저히 줄긴 하였으나 여전히 그 위험이 지속되어 SVR 도달 후 첫 12개월 동안 1.8-3.5%에서 간세포암종이 발생한다고 보고되고 있다.^{3,6} 하지만 기존 연구들은 추적 기간이 짧아 간세포암종 장기 위험도를 평가하는데 한계가 있다. 본 연구에서는 DAA로 치료 후 SVR에 도달한 미국 재향군인협회 코호트를 3.5년 이상 장기 추적하여 간세포암종 발생의 장기 위험도 및 그 위험인자들을 분석하였다.⁷

저자들은 129개의 미국 재향군인병원에서 2015년 1월부터 2015년 12월 31일의 기간 동안 DAA (sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 병합 요법, daclatasvir)를 최소 1회 이상 처방받은 25,232명의 환자 중 SVR 도달 후 2018년 9월 30일까지 간세포암종 발생 여부를 추적 관찰한 18,076명의 환자들을 대상으로 하였다. 성별, 인종, 간경변증 유무, 유전자형, 이전 C형간염 치료 과거력, HIV 중복 감염, 당뇨병, 체질량지수, 음주력,

기타 기저 질환 유무, 의료시설 이용 유무 등을 예측인자로 포함시켰다. 섬유화 정도는 fibrosis-4 (FIB-4)를 이용, cutoff (>3.25와 <1.45)를 이용하여 세 개의 카테고리로 분류하였다. FIB-4 값이 1.45와 3.25 사이인 경우(i.e. 불확정 단계) 두 번째 biomarker인 AST to Platelet Ratio Index (APRI, >1.5 vs. <1.5)를 사용하여 섬유화 위험도를 분류하여 정확도를 높였다.⁸⁻⁹

DAA 치료를 개시할 당시 환자들의 평균 나이는 61.6세이고, 96.5%가 남성이었다. 38.4%가 간경변증이 동반되었고, 이에 더하여 11.7%가 FIB-4 값이 3.25보다 컸다(진행된 간섬유화). 70%의 환자에서 Model for End-stage Liver Disease (MELD) 점수는 10점 미만이었으며, 15.2%는 MELD 점수가 15점 이상이었다. 평균 2.93년(표준편차 0.56, 최대 3.65년)의 추적 관찰 기간 동안 간세포암종 발생은 총 544건이었다. 전체 환자들의 간세포암종 1년, 2년, 3년 누적 발생률은 각각 1.1%, 1.9%, 2.8%였다. 간경변증이 동반되었던 환자들에서는 1년, 2년, 3년 누적 발생률은 각각 2.2%, 3.8%, 5.6%였던 반면에 아닌 환자들에서는 상당히 낮게 유지되었다. 하지만 이들 사이에서 간세포암종이 발생하는 경향에서는 차이가 없었다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박준용, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jun Yong Park, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1988, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: DRPJY@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6324-2224>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

간세포암종 발생 위험과 연관된 요인을 분석한 결과 간경변증 동반 여부가 가장 강력한 위험인자(보정 위험비 4.13, 95% 신뢰구간 3.34-5.11)였으며, 그 외에도 연령 증가(1년 증가당 보정 위험비 1.03, 95% 신뢰구간 1.02-1.05), 알코올 음주력(보정 위험비 1.24, 95% 신뢰구간 1.03-1.50), 유전자 3형(보정 위험비 1.60, 95% 신뢰구간 1.08-2.38)이 간세포암종 발생과 연관이 있었다. 간경변증 환자들에서는 MELD 점수에 따라 MELD 10점 이하에 비하여 10-15점 그리고 15점 이상에서 간세포암종 발생률이 각각 74%, 78% 더 높았다. 비침습적 간염유화 검사인 FIB-4/APRI 값을 통하여 치료 시점과 이후 변화에 따른 간세포암종 발생 위험을 분석하였다. FIB-4/APRI가 낮게 유지되는 군 대비 치료 후 FIB-4/APRI가 높게 유지된 군에서 간세포암종 발생이 6.9배 높았다(보정 위험비 6.69, 95% 신뢰구간 4.98-9.81). 간경변증 환자들 중에서 FIB-4/APRI가 감소하는 경우 간세포암종 발생 위험은 줄었으나 추적 기간 중 계속 발생하는 경향은 유지되었다.

해설: C형간염 치료는 1990년대 인터페론 단독 요법으로 치료 성공률이 불과 10%에 불과하였으나 이후 약 20년 동안 페그-인터페론 알파와 리바비린의 병합 요법으로 치료 성공률은 약 50%로 향상되었다. 2014년부터 경구 항바이러스제인 DAA의 성공적인 개발로 치료 성공률이 90% 이상으로 향상되었다. 2016년 이탈리아 볼로냐 의대에서 C형간염에서의 DAA 치료와 간세포암종 발생, 재발에 대하여 연관성을 처음 제기한 이후 DAA 치료와 간세포암종 증가 이슈는 한동안 논란이 있었다.¹⁰ 하지만 이후 지속된 여러 보고와 전향적 연구들을 통하여 DAA 치료가 간세포암종을 감소시킨다는 것은 이제는 이론의 여지가 없게 되었다.^{6,7,11,12}

본 연구에서 저자들은 이전 연구보다 장기간 추적 기간을 가지는 대규모 코호트 연구를 통하여 DAA 치료로 SVR에 도달한 C형간염 환자들의 누적 간세포암종 발생률 그리고 간경변증 동반 유무, 여러 인구학적, 임상적 인자 그리고 비침습적 간염유화 척도인 FIB-4/APRI와 그 변화에 따른 간세포암종 발생에 미치는 영향에 대하여 확인하였다. Romano 등⁶이 보고한 이전 연구에서는 DAA 치료 후 SVR에 도달한 간경변증이 동반된 환자에서는 간세포암종 발생률이 급격하게 감소한 반면, 본 연구에서는 SVR 도달 후에도 그 발생 위험이 상당히 유지된다고 보고하였다. 간경변증 환자들 중 치료 후 FIB-4/APRI가 감소하는 환자들의 간세포암종 발생 위험은 그렇지 않은 환자에 비하여 낮았으나 여전히 간세포암종은 발생하였고, 또한 간세포암종 선별 검사가 필요한 기준 역치인 1.5%/년을 넘었다. 본 연구는 SVR에 도달하더라도 간경변증이 확인된 환자에서는 간세포암종 선별 검사를 지속해야 한다는 것을 강력하게 시사해주고 있다. 치료 전에 이미 간경변증

으로 진행된 경우에는 C형간염 치료로 SVR에 도달하여도 간세포암종 발생 위험이 잔존하므로 C형간염 바이러스 박멸이 간경변증의 완치를 의미하지는 않는다. 따라서 치료 전에 간경변증이냐 진행된 간염유화가 있었던 환자들에서는 C형간염 치료 후 SVR에 도달하더라도 간세포암종의 감시 검진을 평생 지속해야 한다. 또한, 본 연구에서 중요하게 시사하는 점은 간염유화 초기 단계에서 치료를 받은 환자들의 경우 간세포암종 발생 위험도가 안정적으로 낮게 유지된다는 점이다. 이는 DAA 치료가 간세포암종 발생 위험을 효과적으로 막았다는 것으로, C형간염을 질병 경과 초기에 치료하는 것이 매우 중요하다는 것을 말해주고 있다. 또한, MELD 점수가 낮은 상태에서 DAA 치료를 하는 것이 MELD 점수가 상승한 상태에 비하여 간세포암종 발생이 유의하게 감소한다는 것도 가능한 한 빠른 초기 치료의 중요성을 뒷받침하는 내용이다.

결론적으로 이번 연구를 통하여 DAA를 이용한 C형간염의 SVR 도달 후에도 간세포암종이 발생할 수 있으며, 특히나 간경변증 동반, DAA 치료에도 간염유화 호전이 없는 경우 등에서 그 위험도가 증가한다는 것을 확인할 수 있다. 따라서, 이들 환자에서는 C형간염 치료 이후에도 6개월 간격의 초음파 및 알파태아단백 검사를 통한 감시 검사가 지속적으로 필요하겠고, 또한, DAA 치료 후 효과를 증대시키기 위해서는 질병이 진행하기 전에 초기에 C형간염을 발견하여 적절하게 치료하는 것이 중요하겠고, 향후 이들 환자군들에 대하여 더 장기간 동안 추적 관찰하여 간세포암종 발생 위험 변화에 대한 추가 연구가 필요할 것이다. 본 연구에서는 간염유화 정도를 APRI와 FIB-4 두 가지 지표를 통하여 제시하였는데, 이를 간염유화 스캔과 같은 비교적 정확성이 높은 비침습적 간염유화 지표를 통하여 그 발생 위험을 평가하는 연구도 필요하겠고.

REFERENCES

1. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166: 637-648.
2. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology* 2016;151:1131-1140.e5.
3. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018;155:411-421.e4.
4. Innes H, Barclay ST, Hayes PC, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen. *J Hepatol* 2018;68: 646-654.
5. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag

- HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005.e1.
6. Romano A, Angeli P, Piovesan S, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: a prospective population study. *J Hepatol* 2018;69:345-352.
 7. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology* 2020;71:44-55.
 8. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807-820.
 9. Lu M, Li J, Zhang T, et al. Serum biomarkers indicate long-term reduction in liver fibrosis in patients with sustained virological response to treatment for HCV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1044-1055.e3.
 10. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
 11. Su F, Ioannou GN. Hepatocellular carcinoma risk after direct-acting antiviral therapy. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019;13:6-12.
 12. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-1464.