간세포암종 수술 후 발생한 간 외 전이 병변에 대해 폐절제술, 방사선 치료, 전신 항암치료로 완전 관해된 증례

김영진¹ · 이혜원^{1,2} · 이지훈¹ · 성진실^{2,3} · 김도영^{1,2}

¹연세대학교 의과대학 내과학교실, ²세브란스병원 간센터, ³연세대학교 의과대학 방사선종양학교실

A Case of Complete Remission in Patient with Extrahepatic Metastasis after Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma by Radiotherapy, Lung Resection and Systemic Chemotherapy

Yeong Jin Kim¹, Hye won Lee^{1,2}, Ji Hoon Lee¹, Jin Sil Sung^{2,3}, Do Young Kim^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine; ²Yonsei Liver Center, Severance Hospital; ³Radiologic Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Surgical resection is mainstay treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). However, its prognosis is poor, because of the high incidence of HCC recurrence (cumulative 5-year HCC recurrence rate of 70-80%). The most common site of HCC recurrence is the remnant liver, and extrahepatic recurrence occurs in 6.7-13.5% of patients. Because the tumor characteristics in extrahepatic recurrence are usually multiple and aggressive, the optimal treatment modality has not yet been determined. We report a case of complete remission and long term survival over 60 months in patient with extrahepatic metastasis after curative resection of HCC by aggressive treatment, which include lung resection for lung metastasis, radiotherapy for mediastinal lymph node metastasis, and systemic chemotherapy. (*J Liver Cancer* 2016;16:63-66)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Extrahepatic metastasis; Metastasectomy; Radiotherapy; Chemotherapy

Received Mar. 11, 2016

Revised Mar. 21, 2016

Accepted Mar. 24, 2016

서 론

간절제술은 간세포암종의 근치적 치료법으로 근치적 절제술 후 장기적 예후는 5년 누적 재발률 70-80%로 비교적 높은 것으로 보고되고 있다.¹ 대부분 간 내 재발이고 간 외 재발은 6.7-13.5%에서 발생한다.² 간 내 재발의 경우에는 재발 부위에 대한 절제술, 고주파열치료술 또는 간이식 등

으로 치료 가능하여 생존율이 높은 반면, 간 외 전이의 경우 생존율이 그에 비하여 좋지 못하다.³⁻⁵ 간세포암종의 근치적 절제술 이후 간 외 전이 발생의 독립적인 위험인자는 6 cm 이상의 크기, 미세혈관침윤, 불완전피막형성으로 알려져 있고 다발성 발현 및 공격적인 성향으로 인하여 수술이 불가능한 경우가 많아 최적의 치료방법에 대해서는 아직 결정된 바 없다.^{6,7} 결과적으로 간 외 전이 재발 후 평균 생존 기간은 4-5개월로 낮으며 5년 누적생존율은 33.5%로 간 외 전이가 없는 환자의 57.8%에 비하여 낮았다.⁸ 저자들은 간 세포암종 수술 후 발생한 간 외 전이 병변에 대하여 적극적인 추가 치료를 통해 5년 이상 완전 관해 상태를 유지 중인 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

Corresponding author : Do Young Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel. +82-2-2228-1992, Fax. +82-2-2227-7877
E-mail; dyk1025@yuhs.ac

Figure 1. Over 6 cm lobulated mass at S5 of the liver, consistent with hepatocellular carcinoma. (A) CT (portal phase, arrows) (B) MRI (arterial phase, arrows) (C) MRI (portal phase, arrows). CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

Figure 2. Gross pathology of the resected specimen after right lobectomy of liver. (A) Gross pathology of resected specimen. Tumor thrombus in portal vein was observed (arrow). (B, C) Photomicrographs of resected specimen, consistent with hepatocellular carcinoma (arrows). (B) Dotted line showed tumor margin (H&E stain $\times 40$). (C) H&E stain $\times 100$.

증 례

1. 임상소견

49세 남자 환자가 외부에서 시행한 복부초음파 검사에서 간 종괴가 발견되어 내원하였다. 수직감염으로 인한 B형간염으로 정기적 추적 관찰 중이었으며 항바이러스제 치료 과거력은 없었다. 어머니가 B형간염으로 인한 간경변증으로 사망한 가족력이 있으며 15갑년의 흡연력 및 주 5회, 회당 소주 1.5병의 음주력이 있었다. 문진 소견에서 경미한 복부 불편감을 호소하였으나 이학적 검사에서 공막의 황달, 복부의 압통 및 반발통은 없었으며 간과 비장도 촉진되지 않았다. 내원 당시 시행한 일반혈액검사 결과 백혈구 8,960/uL, 혈색소 14.1 g/dL, 혈소판 428,000/uL, 일반화학검사 결과 총 단백 7.3 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 아스파르테이트 아미노전이효소 34 IU/L, 알라닌아미노전이효소 38 IU/L, 알부민 4.2 g/dL, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, 알칼리인산분해효소 124 IU/L, 프로트롬빈 시간 1.03 international normalized ratio (INR)였다. 혈청검사 결과 B형간염 표면항원 양성, B형간염 e항원 양성이었으며 C형간염 항체는 음성이었다. B형간염 혈중 바이러스 농도는 92.6 IU/mL였으며 알파태아

단백(alpha fetoprotein, AFP)은 202.88 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)는 >2,000 mAU/mL로 측정되었다.

2. 영상소견

복부 전산화 단층 촬영 결과 간 5번 구획에 약 6.0 cm의 경계가 불분명한 소엽 모양의 종괴가 관찰되었고(Fig. 1A) 자기공명영상에서 동일 부위 동맥기 조영증강 및 문맥기 조기 배출을 보여, 임상적 진단 기준에 의거하여 간세포암종으로 진단하였다(Fig 1B, C). 양전자방출단층촬영에서 동일 부위에 fluorodeoxyglucose (FDG)의 높은 섭취를 보였으며 이외 다른 부위의 FDG 섭취 증가는 관찰되지 않았다.

3. 진단 및 치료경과

환자는 만성 B형간염으로 인한 간세포암(cT2N0M0, modified International Union Against Cancer [UICC] stage II, BCLC early stage) 진단하에 간 우엽 절제술을 시행하였다. 절제된 조직은 육안적으로 경계가 뚜렷한 결절형의 7.5 $\times$ 5.5 $\times$ 7.0 cm 종괴로 중심부에 40% 괴사를 동반하였으며

Figure 3. Chest CT showed enlarged right hilar and mediastinal lymph nodes (arrows). CT, computed tomography.

Figure 4. Chest CT showed newly developed mass in right upper lung (arrow). CT, computed tomography.

주변 간문맥 내 종양혈전이 관찰되었다. 병리 소견 결과 Edmondson III 등급으로 부분적 피막 형성 및 피막 침습과 미세혈관 침습 소견을 보였다(Fig. 2). 상기 소견을 바탕으로 간세포암 pT3N0M0, modified UICC stage III로 진단하여 수술 후 보조 요법으로 수술 4주 뒤부터 1달 간격으로 간동맥포트를 통한 cisplatin 주입 및 전신적 5-fluorouracil (5-FU) 주입 항암 치료를 3회 시행하였다.

수술 18개월 뒤 시행한 복부 전산화단층촬영에서는 간 내에 특별한 병변은 없었으나 종양표지자 검사 결과 AFP 11.42 IU/mL, PIVKA-II 167 mAU/mL로 상승하여 흉부 전산화단층촬영 추가로 시행하였으며 우측 폐문부(26 mm)와 종격동(18 mm)의 림프절에 전이가 발견되었다(Fig. 3). 종격동내시경을 통한 우하부 기관옆림프절 생검 조직검사

결과 광범위한 괴사를 동반한 전이성 간세포암종으로 진단되어 림프절 전이에 대하여 총 66 Gy (2 Gy/회, 총 33회)의 방사선치료를 시행하였으며 방사선치료 1달 후 종양표지자 검사 결과는 AFP 3.77 IU/mL, PIVKA-II 15 mAU/mL로 감소하고 병변 크기도 함께 감소하였다. 이후 특별한 재발 없이 추적 관찰 중 방사선치료 24개월 뒤 시행한 흉부 전산화단층촬영에서 폐 우상엽 종괴가 새롭게 발견되고(Fig. 4) 종양표지자 검사 결과 AFP 3.54 IU/mL, PIVKA-II 148 mAU/mL로 상승하여 우상엽 폐 췌기절제술 및 림프절 절제술을 시행하였다. 수술 후 보조 요법으로 전신적 5-FU + cisplatin + adriamycin 항암요법을 5회 시행하였으며 이후 완전 관해 상태로 현재 5년째 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

간절제술 후 재발의 대부분은 간 내에서 발생하고 간 외 재발은 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다. 혈행성 파종이 간 외 재발의 주요한 메커니즘이기 때문에 근치적 절제술 이후 보조적 전신 항암치료가 간 외 재발을 예방할 수 있을 것으로 기대할 수 있지만, 수술 후 항암치료가 효과를 입증한 연구가 부족하여 수술 후 항암치료를 시행하는 것은 일반적으로 추천되지 않는다.⁹ 일본 그룹에서는 수술 전 높은 PIVKA-II 농도, 큰 종양 크기, 현미경적 간문맥의 침범 여부가 수술 후 간 외 재발의 예측 인자이며 생존율은 간 내 재발이 수술과 같은 근치적 치료로 잘 조절된 환자에서 더 좋은 것으로 보고하였다.¹

본 증례의 경우 근치적 간암 절제술 후 간 내 전이가 없이 간 외 전이가 단독으로 발생하여 림프절 전이에 대해서 방사선 치료, 폐 전이에 대한 절제술 및 보조 항암 요법을 통하여 완전 관해 상태를 유지할 수 있었다. 간세포암종의 간 외 전이는 주로 초기 재발과 관련이 있으며 좀 더 공격적인 성향으로 나쁜 예후를 가지지만, 간 외 전이에 대하여 절제술과 같은 치료를 받은 환자에서 국소적인 치료가 불가능한 전신적인 재발 환자에 비해 좋은 예후를 보였다. 따라서 간 내 종양이 완치 또는 잘 조절되는 환자에서 다발성 전이가 발견되기 이전에 간 외 전이를 조기 진단하는 것은 매우 중요하겠으며, 적극적인 치료를 통하여 환자의 예후를 좋게 할 수 있다. 이와 같이 간의 전이가 발생하였더라도 간 외 전이에 대한 적절한 평가와 적극적인 치료를 통하여 환자의 생존율 향상에 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Surgical treatment of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:1057-1064.
2. Chan KM, Yu MC, Wu TJ, Lee CF, Chen TC, Lee WC, et al. Efficacy of surgical resection in management of isolated extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:5481-5488.
3. 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.
4. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Yoo BC, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2319-2329.
5. Yang Y, Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, et al. Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery* 2007;141:196-202.
6. Ochiai T, Ikoma H, Okamoto K, Kokuba Y, Sonoyama T, Otsuji E. Clinicopathologic features and risk factors for extrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after curative resection. *World J Surg* 2012;36:136-143.
7. Jun L, Zhenlin Y, Renyan G, Yizhou W, Xuying W, Feng X, et al. Independent factors and predictive score for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following curative hepatectomy. *Oncologist* 2012;17:963-969.
8. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, Togo S. Clinical features of hepatocellular carcinoma developing extrahepatic recurrences after curative resection. *World J Surg* 2008;32:1738-1747.
9. Arai S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, et al. Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010;40:667-685.