폐전이를 동반한 진행성 병기의 간세포암 치료 1예

전한조¹ · 김태형¹ · 엄순호¹ · 서연석¹ · 김현서¹ · 임기준¹ · 박승운¹ · 이한아¹ · 김동식²

고려대학교 안암병원 ¹내과, ²외과

A Case of Management for Hepatocellular Carcinoma with Lung Metastasis

Han Jo Jeon¹, Tae Hyung Kim¹, Soon Ho Um¹, Yeon Seok Seo¹, Hyun Seo Kim¹, Ki Joon Lim¹, Seung Woon Park¹,
Han Ah Lee¹, Dong-Sik Kim²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Surgery, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Liver cancer is the 2nd most common cause of cancer related death in Korea. Especially, patients who present extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma (HCC) have a shorter life expectancy (50% survival at 1 year and less than 4 months of median overall survival). Molecular target agent like sorafenib was usually mentioned as a treatment for them, but that was still not firmly established. We present a 75 year-old who had expanding nodular type of HCC. The mass was removed by resection and radiofrequency ablation. However, lung metastasis were revealed shortly after surgery. That lesions were treated with lenvatinib and systemic chemotherapy. (J Liver Cancer 2016;16:129-133)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Metastasis; Molecular targeted therapy; Chemotherapy

Received Mar. 11, 2016

Revised Mar. 30, 2016

Accepted Mar. 30, 2016

서 론

간암은 우리나라 암 관련 사망률에서 2위를 차지할 정도로 여타 암에 비해 생존율이 낮다. 여러 다른 암에서도 마찬가지로 장기 전이를 동반한 간세포암은 특히 1년 생존이 50%, 생존기간이 4개월 미만으로 예후가 좋지 않다.^{1,2} 이 단계의 간세포암 환자가 전체의 11-13%를 차지하며,^{2,3} 치료는 sorafenib 같은 분자 표적치료제가 보통 거론되지만¹ 아직 치료방법이 확실하게 정립되지는 않았다. 생존율을 높이기 위해 끊임없이 많은 치료 방법들이 시도되지만 다수에서 입증된 특출한 생존혜택을 보인 치료방법을 개발하진 못하였다. 하지만 이러한 시도들 중에서도 일부 유의

미하게 좋은 결과를 보인 경우도 있다. 저자들은 진행성 병기의 간세포암에서 간절제술을 시행하고 이후 발생한 폐전이에 대해서 항암치료를 통해 30개월째 생존한 사례를 경험하여 소개하고자 한다.

증 례

1. 임상소견

75세 남자로 검진 복부 전산화 단층 촬영(computed tomography, CT)에서 간내 종괴 발견되어 본원에 입원하였다. 고혈압, 당뇨로 약을 복용 중이었으며 간질환에 대한 과거력은 없었으나 소주를 하루 1병 반 매일 마셨으며 50년 동안 하루 반 갑의 흡연력이 있었다. 가족력에서는 여동생이 간경변을 앓고 있었다. 내원 당시 이학적 검사상 특이 소견 없었으며 시행한 혈액검사 결과는 백혈구 6,400/mm³ (호중구 46.3%), 혈색소 16.1 g/dL, 혈소판 186,000/mm³, 생화학

Corresponding author : Tae Hyung Kim

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel. +82-2-920-6555, Fax. +82-2-953-1943
E-mail; lacid@korea.ac.kr

검사서 알부민 4.2 g/dL, blood urea nitrogen (BUN) 14.1 mg/dL, creatinine 0.86 mg/dL, aspartate transaminase/alanine transaminase (AST/ALT) 38/29 IU/L, alkaline phosphatase 75 IU/L, gamma glutamyl transpeptidase 288 IU/L, 총 빌리루빈 0.89 mg/dL (직접 빌리루빈 0.20 mg/dL), prothrombine time 12.6초(international normalized ratio [INR] 0.95), 바이러스간염표지자 검사상 HBs Ag (-), anti-HBs Ab (-), anti-HCV Ab (-)였다. 종양표지자 검사상 alpha-fetoprotein (AFP) 6.7 ng/mL, carbohydrate antigen (CA) 19-9 8.9 IU/mL, CarcinoEmbryonic Antigen (CEA) 2.1 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) 14,398 mAU/mL로 측정되었다.

2. 영상소견

3상 복부 CT에서 Liver right lobe에 anterior부터 postero-inferior aspect까지에 걸쳐 12 × 9 cm의 mass가 있으며, 이 mass는 hypervascular하고 heterogeneous하게 enhance되며 delayed phase에 washout을 보였다. segment 2 (S2)에 arterial phase에서 early enhancement를 보이는 1.8 cm 크기의 nodular lesion이 있어 정확한 진단을 위해 Primovist를 이용한 자기공명영상(magnetic resonance image)을 추가로 시행하였다(Fig. 1). CT에서 관찰되었던 right hepatic lobe의 장경 12 cm size의 mass lesion은 arterial phase enhancement, delayed phase wash-out을 보이며 내부에 다량의 fat component를 포함하고 있는 간세포암 양상을 보였고, segment 2번의 병변은 hepatobiliary phase에서도 hypersignal intensity를 보이고 있어 간세포암보다는 focal nodular hy-

Figure 1. Primovist magnetic resonance imaging scan. (A) 12 × 9 cm-sized heterogeneous signal mass at liver right lobe anterior- posteroinferior aspect (blue arrow) and 1 cm sized high signal nodule at S3 (red arrow) in the arterial phase. (B) The washout lesions (blue and red arrows) in the delayed phase.

Figure 2. Chest computed tomography at 6 months after resection. Newly developed lung metastasis (red circles) were seen.

Figure 3. Chest computed tomography at 8 months after lenvatinib start. Size of nodules have no interval change (red circles).

Figure 4. Chest computed tomography at 1 month after sorafenib cessation. The size of lung metastasis was increased and new nodules were appeared (red circles).

perplasia로 생각되었다. 그 외 segment 3 (S3)에 장경 약 1 cm size의 arterial phase enhancement 그리고 delayed phase wash-out을 보이는 nodule이 관찰되어 간내 전이로 진단내렸다. 흉부 CT에서는 1 cm 미만의 작은 결절이 보였으나 positron emission tomography (PET) CT에서 뚜렷한 과대사성을 보이지 않았다.

3. 진단 및 치료 경과

영상 검사에 따른 병기상 Modified Union for Interna-

tional Cancer Control (UICC) T3N0M0로 stage III에 해당하며 알코올성 간경변 Child-Pugh 점수 5점으로 최종 진단하였다. 치료를 위해 외과와 상의, Trisegmentectomy를 시행하고 S3 간내전이에 대해 수술 중 고주파열치료술을 진행하였다. 수술 후 6개월 뒤 시행한 흉부 CT에서 이전에 보이던 결절은 보이지 않고 양 폐야로 새로운 결절들이 발견되었다(Fig. 2). 당시 AFP 3.1 ng/mL, PIVKA-II 18 mAU/mL를 보였다. 하지만 전이를 배제할 수 없어 흉강경을 이용한 절제술을 시행하였으며 간세포암 전이로 조직학적 진단을 받았다. 따라서 간세포암 병기는 modified UICC

Figure 5. Chest computed tomography at 9 months after epirubicin, cisplatin Tegafur-uracil (UFT), and leucovorin chemotherapy start. Many of nodules were disappeared and size of remnant nodules were decreased (white and yellow circles).

stage IVb에 해당하였으며 이에 분자 표적 치료로 lenvatinib을 투여하였으며 이후 약 8개월 동안 폐전이 병변을 유의한 크기 증가를 보이지 않았으며 stable disease를 유지하였다 (Fig. 3). 하지만 단백뇨가 5-8 g/day로 유의하게 증가하는 양상을 보여 중단할 수 밖에 없었으며 이후 sorafenib을 대신 투여하였으나 다시 단백뇨가 증가하여 중단할 수 밖에 없었다. 분자표적치료 중단 1달 뒤 시행한 CT에서 폐전이의 크기가 다양하게 증가하였으며 (Fig. 4) 간좌엽과 S7에서 간세포암이 의심되는 병변이 발견되었다. AFP 4.7 ng/mL로 20보다 낮았으며 PIVKA-II는 262 mAU/mL로 증가하였다. 이에 간의 병변에 대해 CT-HEPATIC arteriogram/arteriogram을 시행하여 간세포암으로 진단하였으며 경동맥 화학색전술과 고주파열치료술을 시행하였다. 폐전에 대해서는 epirubicin, cisplatin Tegafur-uracil (UFT), and leucovorin (EPUL) 항암치료를 진행하였다. 이 항암치료의 9번째 주기를 진행하는 동안 폐전이는 사라지거나 크기가 줄어드는 양상을 보여 partial response를 유지하였으며 (Fig. 5) PIVKA-II는 32 mAU/mL로 감소하였다. 환자는 간기능은 Child-Pugh 등급 A를 유지하면서 다른 부작용 없이 EPUL 항암치료를 유지 중이다.

고 찰

전 세계적으로 널리 쓰이는 Barcelona Clinic Liver Cancer

(BCLC) stage에 따르면 전이가 동반된 간세포암에서 치료로는 분자 표적치료제, sorafenib이 치료의 주를 이루었다.¹ 하지만 이후 다양한 연구에서 전이가 동반된 간세포암에서도 분자 표적 치료제 이외에 경동맥 화학색전술이나 외부방사선 치료를 시도할 수 있다고 하였다.⁴ 본 예에서는 modified UICC stage III 간세포암에서 수술을 진행하였고 수술 후 폐전이가 진행되어 이에 대해 Lenvatinib이라는 분자 표적 치료제를 투여하였으며 이후 progression 없이 유지되었다. 하지만 단백뇨 부작용이 발생하여 아쉽게 중단하였다. Lenvatinib은 vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, 3 등의 억제제로서 많은 암 환자에게 투여 연구되고 있다. 갑상선암에 대한 연구⁵에서 단백뇨가 31%에서 발생하였으며 10%는 grade 3 이상이었다. 단백뇨 부작용은 약을 중단하면 회복되었지만 부작용을 막는 다른 방법은 없는지 연구가 필요할 것으로 보인다. 이후 시작된 치료는 epirubicin, cisplatin, UFT, leucovorin을 병합한 전신항암치료를 진행하였다. 이런 병합 항암치료는 시너지 효과를 통해 간세포암의 용적 감소 등 적극적인 변화를 이끌어내려고 한다. 이전에 간세포암에 대한 EPUL 항암치료 연구⁶에서는 partial response가 16.9%, stable disease가 28.3%를 보였다. 본 예에서는 폐전이가 상당부분 remission 되는 partial response를 보여 환자는 30개월째 생존 중이다. 환자가 75세 고령이라는 점을 고려하면 의미 있는 치료효과로 판단된다. 앞으로도 환자의 생존기간을 늘리기 위해 전이를

동반한 간세포암에서 많은 치료들 및 여러 조합의 치료가 시도될 것이며, 그 결과들로 인하여 더 합리적인 치료 가이드라인이 제시될 것으로 생각된다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
2. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014;146:1691-1700.e3.
3. Yim SY, Seo YS, Jung CH, Kim TH, Lee JM, Kim ES, et al. The management and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: what has changed in 20 years? *Liver Int* 2016;36:445-453.
4. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2015;9:267-317.
5. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-630.
6. Kim SJ, Seo HY, Choi JG, Sul HR, Sung HJ, Park KH, et al. Phase II study with a combination of epirubicin, cisplatin, UFT, and leucovorin in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:436-442.