소라페닙 및 방사선 병합 치료 후 좋은 반응을 보인 간문맥 침윤을 동반한 진행성 간세포암종 1예

백남영¹ · 신동현¹ · 박희철² · 정우경³ · 김민선¹ · 김지혜¹ · 양범희¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹내과, ²방사선종양학과, ³영상의학과

A Case of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Invasion that Showed Favorable Prognosis after Combined External Radiation Therapy and Sorafenib Therapy

Namyong Paik¹, Dong Hyun Sinn¹, Hee Chul Park², Woo Kyung Jeong³, Min Sun Kim¹, Ji Hye Kim¹, Bumhee Yang¹

Departments of ¹Medicine, ²Radio-oncology and ³Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Received Apr. 13, 2016

Revised Jun. 23, 2016

Accepted Jun. 24, 2016

A prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombosis (PVTT) is dismal that the median survival is 2 to 4 months without treatment. Sorafenib, the standard regimen of advanced HCC, can prolong median survival only 1.5 months. A 50-year-old man with a history of chronic hepatitis B was diagnosed advanced HCC with PVTT. By a multidisciplinary medical team approach, the combination of 3-dimensional conformal radiation therapy with sequential sorafenib was challenged. 4 months after initiation of treatment, he achieved partial response as modified response evaluation criteria in solid tumors criteria. Sorafenib was continued so far, and stable disease has been maintained up to now, without significant adverse effect.

(*J Liver Cancer* 2016;16:134-138)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Sorafenib; Radiation therapy

서론

간세포암은 국내에서 6번째로 호발하는 암으로, 5년 생존율은 증가추세이나 다른 암종과 비교하였을 때 생존율은 여전히 낮은, 대표적인 예후가 불량한 암종이다.¹ 간세포암의 생존율이 낮은 데에는 여러 가지 이유들이 있으며, 진단 당시 진행성 병기에서 진단되는 것 또한 중요한 이유

이다.² 2003년부터 2005년 동안 진단된 간세포암 환자를 대상으로 한 전국 규모 무작위 표본 추출 조사사업 결과, 진단 당시 4명 중 1명(25%)에서는 문맥침범이 발견되었으며, 간문맥 침범은 간세포암에서 극히 불량한 예후를 보여, 간문맥 침범이 동반한 간세포암의 경우 지지요법만 시행했을 경우 중앙생존기간이 2-4개월에 불과한 것으로 보고되고 있다.³

문맥을 침범한 간세포암의 경우 미국 및 유럽간암학회의 간세포암 가이드라인에서는 표적치료제인 소라페닙(sorafenib)을 우선적으로 권고하고 있다.^{4,5} 그러나 간문맥 침범은 그 정도에 따라 주문맥을 침범한 경우와, 분절문맥까지만 침범한 경우 등으로 나눌 수 있는데, 침범 정도에 따

Corresponding author : Dong Hyun Sinn

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel. +82-2-3410-3532, Fax. +82-2-3410-0043
E-mail; dh.sinn@samsung.com

라 예후가 크게 다르고 선택할 수 있는 치료 방법이 차이가 난다.⁶ 2014년 국립암센터-대한간암학회 가이드라인에서는 문맥침범에 한정하지는 않았으나, modified the international Union for Cancer Control (mUICC) 병기에 따라 혈관침범이 동반된 mUICC 병기 IVa의 경우 가장 좋은 선택으로 소라페닙을 권고하였고, 색전술을 다른 선택법으로 제안하였으며, mUICC 병기가 II 또는 III인 경우에는 색전술, 체외방사선 치료 및 소라페닙을 좋은 선택으로 제시하였다.⁷

문맥침범의 범위가 분절 문맥 등 제한적인 경우에는 수술, 색전술, 방사선 색전술 등이 고려될 수 있으나, 주문맥이 모두 침범된 경우에는 수술, 색전술 등을 고려하기는 매우 어려우며, 따라서 소라페닙이 일차적으로 고려될 수 있다.^{4,5,7} 그러나 주문맥 중앙 혈전이 동반된 경우 소라페닙 단

독 치료의 성적은 기대보다 좋지 않다. 아시아-태평양 지역에서 시행된 Phase III 무작위 대조군 연구의 세부군 분석 결과에 따르면, 문맥침범 또는 간 외 전이가 확인된 경우 소라페닙의 중앙 생존기간은 5.6개월로 대조군의 4.1개월과 1.5개월의 차이밖에 보이지 못하였다.⁸ Zhang 등⁹의 연구에서도 주문맥 혈전증이 동반된 경우 소라페닙 단독치료의 중앙 생존기간은 6개월로, 소라페닙 단독치료의 효과는 충분히 만족스럽지 못하였다. 따라서 간문맥침범이 동반된 간세포암 환자들에게, 소라페닙을 다른 간암 치료 방법들과 병합하여 사용하여, 치료 성적 효과의 향상을 기대하는 병합 치료 방안이 제시되고 검토되고 있다.³ 저자들은 최근 주문맥 침범이 동반된 진행성 간세포암 환자에서 방사선 치료와 소라페닙을 병합하여 장기 생존한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Figure 1. Initial magnetic resonance image at diagnosis. (A) T2-weighted image showing mass with high signal intensity (white arrows). (B) Arterial phase image showing arterial enhancement in the mass (white arrows). (C) Malignant portal vein thrombosis involving right portal vein and segmental branches (yellow arrows). (D) Diffusion weighted image showing high signal intensity of the mass (white arrows) and portal vein thrombosis (yellow arrow).

증 례

1. 임상소견

50세 남자 환자가 2년 전 만성 B형 간염 및 간경화를 진단 받은 후 항바이러스 치료를 받던 중 소화불량 및 3개월 동안 5 kg의 체중감소가 있어 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서 간종괴 소견으로 내원하였다. 내원 당시 이학검사상 특이소견은 관찰되지 않았다. 일반혈액검사상 혈소판 88,000/mm³였고 일반화학검사상 총 단백 6.4 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, Aspartate aminotransferase (AST)/Alanine aminotransferase (ALT) 35/12 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, alkaline phosphatase 180 U/L였다. 혈액응고검사상 Prothrombin time (International normalized ratio) 1.08이었으며, 종양표지검사상 혈청 알파태아단백 19.4 ng/mL, prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA -II) 124 mAU/mL, 바이러스간염표지자 검사상 B형간염 포면 항원 양성, B형간염 e항원 음성, B형간염 e항체 양성, 혈중 B형간염 DNA 농도 208 IU/mL 소견을 보였으며, C형간염 항체검사는 음성이었다.

2. 영상소견

영상 검사에서 간우엽의 대부분을 차지하고 있는 침윤성 다발성 종괴가 관찰되었으며 간세포특이조영제를 이용한 자기공명영상 검사 결과 간우엽을 주로 침범하는 T2 고신호강도의 종괴가 있고, 조영증강 후 동맥기 영상에서 종괴 내부의 조영증강 소견이 확인되었다. 주문맥 및 우측 간문맥의 분절까지 종양 침범에 의한 혈전이 관찰되었으며, 확산강조영상(diffusion weighted image) 상 종괴와 문맥혈전은 신호강도의 증가를 보였다(Fig. 1). 림프절 침범이나 타 장기 전이 소견은 없었으며 소량의 복수가 확인되었다. 환자는 간세포암으로 진단되었으며, 병기는 mUICC 병기 IVa, Barcelona Clinic Liver Cancer 병기 C였고, 간 기능등급은 Child-Pugh 등급 A (6점), Model For End-Stage Liver Disease (MELD) 7점이었다.

3. 진단 및 치료경과

다학제적 접근을 통해 일차 치료로 방사선치료와 소라페닙 병합 요법을 시행하기로 하였다. 3-dimensional conformal

Figure 2. Planning image of the radiation therapy. 3,000 cGy radiation was delivered to main mass, main portal vein and right portal vein tumor thrombosis.

radiation therapy (3DCRT) 방법으로 간우엽의 암종괴와 양측 간문맥 및 주문맥 종양 혈전에 대해 2014년 5월 21일부터 6월 9일까지 총 3,000 cGy를 12회로 분할하여 방사선치료를 시행하였고(Fig. 2), 방사선치료 완료 2일 후부터 소라페닙 400 mg을 하루 2회 투여하였다. 방사선치료 종료 1개월 뒤 복부 전산화 단층 촬영 및 혈액검사를 시행하였는데 복부 전산화 단층 촬영상에서 종괴의 크기나 종양혈전의 상태는 진단 당시와 비슷하였으나 혈액검사상 AST/ALT 366/336 IU/L, 총 빌리루빈 1.6 mg/dL로 상승하여 소라페닙을 일시 중단하였고, 당시 문진 시 민간요법을 병행하고 있어, 이 또한 중단하도록 하였으며, 중단 8일 후 추적 관찰한 혈액검사 수치는 정상으로 떨어져 소라페닙을 재시작하였다.

방사선 치료 종료 후 3개월 뒤인 2014년 9월에 시행한 역동적 조영증강 컴퓨터 단층 촬영에서 새로운 병소는 발견되지 않았으며, 기존 병변의 크기는 감소하는 양상을 보였다. 종양표지자 검사는 알파태아단백 4.8 ng/mL, PIVKA-II 25 mAU/mL로 정상 범위 내 소견을 보였다. 이후로 치료 종료 21개월까지 소라페닙을 복용하며 정기 추적관찰을 시행하였다.

진단 21개월 뒤 시행한 간세포특이조영제를 이용한 자기공명영상 검사 결과 주 종괴의 크기는 매우 감소하였고, 치료 후 간 우엽의 부피가 감소하였다. 방사선 치료를 받은 간문부와 간문맥은 조영증강이 감소하였고, 간세포시기(hepatobiliary phase)에서 치료 부위는 광범위한 저신호강도 영역으로 바뀌었다. 하지만 확산강조 영상에서 주 종괴의 신호강도는 여전히 약간 증가되어 있었다(Fig. 3). 환자는 현재

Figure 3. Follow-up magnetic resonance image 21 months after the diagnosis. (A) T2-weighted image showing shrinkage of right liver (arrow). (B) Arterial phase image showing shrinkage of right liver (arrow). (C) Diffuse low signal intensity of the treated area in hepatobiliary phase (yellow arrows) with hypertrophy of left liver. (D) Slightly high signal intensity in the diffusion weighted image of the right liver (white arrow).

까지 간기능의 악화 없이 소라페닙 표준용량을 투여하고 있으며, 소라페닙 투여로 인한 부작용은 투약 초기에 일시적으로 Grade 1의 설사 외에 없었으며 치료 없이 호전되었다.

고 찰

국내에서 시행한 한 연구에 따르면, 주문맥 침범이 있는 간세포암 환자 24명을 소라페닙 단독으로 치료하였을 때 평균 생존기간은 3.2개월이었으며,¹⁰ 주문맥 침범 환자의 소라페닙 단독 치료성적은 만족스럽지 않다.⁸ 따라서 소라페닙과 함께 경동맥화학색전술, 체외방사선치료, 간동맥주입 화학요법, 부분절제수술 등 1가지 이상의 방법을 병합하려는 시도들이 있으며, 다양한 결과 및 증례들이 보고되고 있다. 일본에서 주문맥 및 우심방 침범을 동반한 간세포암 환자가 수술로 간세포암 및 종양 색전을 제거하고 남은 병변

에 대해 간동맥주입 화학요법 및 소라페닙을 투여함으로써 완전반응을 보인 상태로 35개월 이상 생존한 증례가 보고된 바 있다.¹¹ 또한 주문맥 침범만을 대상으로 한 연구는 아니지만, 주문맥 및 분절 문맥 침범을 동반한 간암 환자 104명을 대상으로 소라페닙 단독과 소라페닙과 냉동치료를 병합한 군을 비교한 연구에서는 중앙 생존기간이 각각 8.6개월과 12.5개월로 병합치료군의 성적이 더 우월하다고 보고되기도 하였다.¹² 그러나 Zhang 등⁹은 주문맥 종양 혈전을 가진 183명의 환자 중 소라페닙 단독치료군과 소라페닙과 경동맥화학색전술을 병합한 치료군으로 나누어 생존 기간을 비교한 연구에서, 중앙 생존기간은 각각 6개월과 7개월로, 경동맥화학색전술 병합이 소라페닙 단독에 비해 의미 있는 차이를 보이지 않는다고 보고하였다. 체외방사선치료와 소라페닙을 병합하는 치료법 또한 주문맥 침범이 동반된 간세포암에서 시도될 수 있는 방법으로, Chen 등¹³은 간

세포암 환자 40명을 대상으로 체외방사선치료와 소라페닙을 병합한 치료결과를 보고한 바 있다. 환자들은 Child-Pugh A 등급의 진행성 간세포암을 진단 받았으며 그중 24명은 간문맥 중앙 혈전을 동반하고 있었다. 세기조절방사선치료법 Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)으로 회당 2.0-2.5 Gy씩 주 5일, 5주간 치료하였으며 소라페닙은 방사선치료를 시작함과 동시에 하루 400 mg 2회씩 투여하였다. 중앙 반응 평가는 방사선치료 완료 후 1개월 후에 복부 CT로 시행하였고 55%의 환자에서 부분반응 이상을 보였고 중앙생존기간은 14개월로 유의한 연장을 보였으며 간문맥 침범이 있는 환자의 중앙생존기간은 10.6개월로 유의한 이득을 보였고, Grade 3 이상의 간독성은 환자의 25%에서 나타나, 체외방사선 치료와 소라페닙 병합치료가 하나의 대안일 수 있음을 시사하였다.¹³ 체외방사선치료와 소라페닙을 병합하는 치료를 고려 할 때에는 소라페닙 병용 시점이 언제가 가장 적절한지에 대한 고려도 필요하다. 최근 한 연구에서는 소라페닙을 체외방사선 치료 전 미리 시작하면 방사선 치료의 효과가 증가될 것으로 기대하고, 소라페닙을 1주 먼저 시작한 후에 체외 방사선 치료를 시행한 15명의 간세포암 환자를 분석한 결과, 소라페닙 사용 1주일만에도 간의 용적이 감소할 수 있어 방사선 치료 시 주의할 필요가 있다는 보고도 있었다.¹⁴

본 증례는 문맥혈전증이 주문맥까지 침범하였던 진행성 간세포암 증례로, 방사선 및 소라페닙 병용치료로 장기간 치료반응이 유지 중인 증례이다. 기저에 종양 표지자가 높지 않았던 점, 좌측 간이 보존되어 있던 점, 간기능이 유지되던 점 등이 좋은 치료반응으로 연결되었을 가능성이 있다. 주문맥을 침범한 간세포암의 예후가 매우 불량하고, 소라페닙 단독치료 성적이 일반적으로 좋지 않다는 점을 고려하여 본다면, 체외 방사선치료와 소라페닙의 병합요법이 하나의 대안이 될 수 있음을 시사한다. 주문맥 침범한 간세포암 환자에서의 소라페닙과 방사선 병합치료의 안정성과 유용성에 대한 자료 및 적절한 적응증을 확인하기 위한 추가적인 연구가 필요하겠다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Kim DY, Kim HJ, Jeong SE, Kim SG, Kim HJ, Sinn DH, et al. The Ko-

- rean guideline for hepatocellular carcinoma surveillance. J Korean Med Assoc 2015;58:385-397.
- Song IH, Kim KS. Current status of liver diseases in Korea: hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 6):S50-S59.
- Woo HY, Heo J. New perspectives on the management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. Clin Mol Hepatol 2015;21:115-121.
- Tseng WL, Kawabata Y, Gau SS, Banny AM, Lingras KA, Crick NR. Relations of inattention and hyperactivity/impulsivity to preadolescent peer functioning: the mediating roles of aggressive and prosocial behaviors. J Clin Child Adolesc Psychol 2012;41:275-287.
- Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-1022.
- Sinn DH, Cho JY, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. Different survival of Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma patients by the extent of portal vein invasion and the type of extrahepatic spread. PLoS One 2015;10:e0124434.
- 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.
- Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. Eur J Cancer 2012;48:1452-1465.
- Zhang Y, Fan W, Wang Y, Lu L, Fu S, Yang J, et al. Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis: a retrospective analysis. Oncologist 2015;20:1417-1424.
- Jeong SW, Jang JY, Shim KY, Lee SH, Kim SG, Cha SW, et al. Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis. Gut Liver 2013;7:696-703.
- Hyuga S, Tomokuni A, Tomimaru Y, Wada H, Hama N, Kawamoto K, et al. Long-term survival in a case of advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the portal vein and the right atrium (vp4,vv3) treated successfully with multidisciplinary therapies. Gan To Kagaku Ryoho 2014;41:2130-2132.
- Yang Y, Lu Y, Wang C, Bai W, Qu J, Chen Y, et al. Cryotherapy is associated with improved clinical outcomes of sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Exp Ther Med 2012;3:171-180.
- Chen SW, Lin LC, Kuo YC, Liang JA, Kuo CC, Chiou JF. Phase 2 study of combined sorafenib and radiation therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:1041-1047.
- Swaminath A, Knox JJ, Brierley JD, Dinniwell R, Wong R, Kassam Z, et al. Changes in liver volume observed following sorafenib and liver radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94:729-737.