소라페닙 치료 실패 후 반복적인 경동맥 화학색전술로 장기 생존한 1예

이지현¹ · 김휘영¹ · 정용진² · 김태헌¹ · 유 권¹

¹이화여자대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교 의과대학 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 내과

A Case of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Long-term Post-progression Survival under Repeated Transarterial Chemoembolization after Sorafenib Failure

Jihyun Lee¹, Hwi Young Kim¹, Yong Jin Jung², Tae Hun Kim¹, Kwon Yoo¹

¹Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine; ²Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Received Jan. 13, 2017

Revised Feb. 1, 2017

Accepted Feb. 6, 2017

Hepatocellular carcinoma is the third leading cause of cancer related mortality worldwide. Only 30% of patients are eligible for curative surgical resection at diagnosis. For patients with advanced hepatocellular carcinoma with accompanying portal vein tumor thrombosis, Sorafenib is recommended as first-line treatment. However, survival gain from sorafenib is unsatisfactory, and there is no standard therapy for patients who are intolerable or refractory to sorafenib. Here we report a case of a 52-year-old man who initially achieved partial response after sorafenib treatment, but eventually showed disease progression and was treated subsequently with transarterial chemoembolization (TACE). Multinodular recurrence occurred, but he was treated with repeated TACE, and has survived for 4 years so far. (*J Liver Cancer* 2017;17:82-87)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Sorafenib; Survival; Therapeutics

서 론

간세포암은 간에서 발생하는 신생물 가운데 가장 흔한 것으로, 5번째로 흔한 암이며 전 세계적으로 암 관련 사망 가운데 3위를 차지한다.¹⁻³ 많은 수의 환자가 이미 진행된 상태에서 간세포암 진단을 받기 때문에, 약 30%의 환자만이 수술적 절제, 간이식, 고주파 열치료술, 경피적 에탄올 주입술 등 완치 목적의 치료를 받는다.⁴ 간기능 저하, 다발성 종

양, 간문맥 침습, 종양 주변으로 충분한 절제 구역 확보 불가능, 고령, 동반 질환 등의 이유로 수술적 절제가 불가능한 간세포암 환자들은 대개 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)이나 전신 항암화학요법을 선택하게 된다.^{5,6} 특히 간문맥 침범을 동반한 간세포암의 경우 전신 항암화학요법의 하나인 소라페닙(sorafenib) 치료가 1차 치료로 권장되나, 생존율 증가 등의 효과가 충분치 않아 대체 치료에 대한 필요성이 강조되고 있다.⁷ 또한 소라페닙 치료 중 재발 또는 진행이 확인된 경우 현재 이차 치료로 정립된 방법은 없는 실정이다.⁸ 저자들은 간문맥 침범을 동반한 간세포암에서 소라페닙 치료 후 재발이 확인되었으나, 이후 반복적인 경동맥화학색전술로 호전된 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

Corresponding author : Hwi Young Kim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea
Tel. +82-2-2650-2680, Fax. +82-2-2650-2837
E-mail; hwiyoung@ewha.ac.kr

증 례

1. 임상소견

중국에 거주하는 52세 조선족 남자가 수주 전부터 시작된 경미한 우상복부 불편감을 주소로 내원하였다. 계통적 문진이나 신체 진찰에서는 특이사항이 없었다. 과거력과 가족력에서도 특이사항이 없었다.

혈액검사에서 바이러스 감염 표지자는 B형 감염 표면항원은 음성, 항C형간염 항체는 양성이었으며 혈청 알파태아단백(alphafetoprotein, AFP)은 16,579 ng/mL였다. 또한 프로트롬빈 시간(prothrombin time) international normalized ratio (INR) 1.10, 알부민 3.6 g/dL, 총 빌리루빈 1.6 mg/dL였으며 Child-Pugh score는 5점으로 class A에 해당하였다. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행능력 점수는 1점이었다.

2. 영상소견

내원하여 시행한 복부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서 간의 우엽에 동맥기에 조영증강, 지연기에 조영배출을 보이는 경계가 불분명한 종괴가 관찰되었으며,

주문맥에 암성혈전이 동반되었다(Fig. 1). 양전자 방출 단층촬영에서 간의 전이를 시사하는 소견은 관찰되지 않았다.

3. 진단 및 치료 경과

영상 소견과 상승된 종양 표지자에 근거하여, 주문맥 침범을 동반한 간세포암 변형 Union for International Cancer Control (UICC) 병기 IVA, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기 C로 진단하였다. 주문맥 침범이 있었으나 간기능이 양호하고 전신 상태가 좋은 상태로, 경동맥화학적전술을 계획하였다. 그러나 환자는 경동맥화학적전술 대신 sorafenib 치료를 강력히 희망하여 하루 800 mg으로 소라페닙 치료를 시작하였다. 치료 초기에 1도의 수족중후군(hand-foot skin reaction) 외 심각한 부작용은 나타나지 않았다.

치료 시작 8주 후 시행한 추적 CT (Fig. 2)에서는 종괴의 크기는 변화 없었으나 이전에 동맥기에 조영증강을 보이던 것과는 달리 모두 저음영으로 관찰되었다. 종괴에서 조영증강을 보이는 부위가 전혀 남아 있지 않아, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 기준에 따라 표적 병변(target lesion)인 종괴는 완전 반응(complete response)을 보였으며 비표적 병변(non-target lesion)인 주

Figure 1. Initial CT findings. A huge mass which showed enhancement at the arterial phase (A, arrow) and washout at the delayed phase (B, arrow) was seen at the right lobe. Tumor thrombosis of the main portal vein was also observed at the arterial phase (C, arrows) and delayed phase (D, arrows). CT, computed tomography.

Figure 2. CT findings after 8 weeks of sorafenib treatment. The mass that initially showed enhancement at the arterial phase showed low attenuation with no enhancing lesions at arterial phase (A, arrow) and delayed phase (B, arrow). Thus, the target lesion showed complete response. Tumor thrombosis of the main portal vein also showed interval regression (C, D, arrows). It showed incomplete response. The overall response was partial response according to the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria. CT, computed tomography.

문맥내 암성 혈전은 이전보다 그 범위가 감소하였으나 여전히 잔존해 있어 불완전 반응(incomplete response)을 보여, 전체적으로는 부분 반응(partial response)을 보인 것으로 판단할 수 있었다. AFP는 16,579 ng/mL에서 196 ng/mL로 크게 감소하였다. 치료 시작 16주 후 시행한 CT (Fig. 3)에서는 이전에 관찰되었던 종괴가 여전히 조영 증강을 보이는 부분 없이 저음영으로 관찰되어 완전 반응이 유지되었으며, 이전보다 그 크기도 감소한 것이 확인되었다. 주문맥에서 관찰되었던 암성 혈전도 여전히 남아있으나 범위가 감소한 소견을 보여 불완전 반응으로 판단할 수 있었다. AFP는 196 ng/mL에서 110 ng/mL로 지속적인 감소를 보였다. 치료 시작 24주 후 시행한 CT (Fig. 4)에서 종괴는 모두 저음영으로 관찰되었고 크기는 이전과 비교하여 더욱 감소하였다. 새로이 조영 증강을 보이는 병변은 관찰되지 않았다. 주문맥에서 관찰되는 암성 혈전도 범위가 더욱 감소하여 불완전 반응이 유지되어, 전체적으로 부분 반응이 유지되었다. AFP는 12 ng/mL까지 감소하였다.

32주째 시행한 간기능 검사는 Child-Pugh A등급이 지속적으로 유지되던 이전과 달리 Child-Pugh B 등급으로 악화된 소견과 함께 CT (Fig. 5A-F)에서는 이전에 보이지 않았던 복수가 새로 관찰되고, 동맥기에 조영 증강되는 다수의 새로운 병변이 관찰되었다. 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서도 일치하는 병변들이 관찰되어, 재발을 확인

할 수 있었다(Fig. 5G-I). 새로운 병변은 모두 간내에 국한되어 있었으며, 간외 전이는 발견되지 않았다. AFP는 12 ng/mL에서 24 ng/mL로 다소 증가하였으며, protein induced by vitamin K absence-II는 308 mAU/mL로 측정되었다.

따라서 환자는 소라페닙 치료로 부분 반응을 보였으나, 32주 후에 재발이 확인된 것이다. 또한 간 기능의 악화와 함께 복수가 새로 발생하였는데, 이는 치료 중 중국에 잠시 체류하면서 섭취한 성분 미상의 건강 기능 식품과 연관된 것으로 추정되었다. 따라서 소라페닙 치료를 중단하고, 건강 기능 식품 등 민간 요법 등을 완전히 중단하도록 권고하였다. 3주간 보존적 치료로 간 기능은 호전되었다.

소라페닙 치료로 간문맥의 암성 혈전이 호전된 상태이고 재발이 간내에 국한되어 있으며, 여러 개의 작은 결절 형태로 재발하여 이후 국소 치료술을 시행하기로 하였다. 환자는 이후 3차례의 경동맥화학색전술을 받은 후 13개월 동안 재발이 발견되지 않았다. 경동맥화학색전술은 대퇴동맥을 통해 카테터를 삽입하여 간동맥에 거치 후, 종양의 섭식동맥을 초선택하여 doxorubicin과 lipiodol, 흡수성 젤라틴 스펀지 입자가 포함된 현탁액을 주입하는 방법으로 시행하였다. 추적 CT (Fig. 6)에서는 재발로 확인되었던 병변들에 lipiodol 침착이 관찰되었고, 조영 증강을 보이는 새로운 병변은 관찰되지 않았다. 비표적 병변인 주문맥 내 암성 혈전은 sorafenib 치료 중단 이후 그 범위가 증가하지 않아, 안정

Figure 3. CT findings after 16 weeks of sorafenib treatment. The low attenuated mass showed a decrease in size compared with the previous CT scan, showing complete response (A, B) (arrows). Tumor thrombosis of the main portal vein showed further regression, showing incomplete response (C, D) (arrows). The overall response was partial response. CT, computed tomography.

Figure 4. CT findings after 24 weeks of sorafenib treatment. The size of the mass had grown even smaller compared with the previous CT scan, and no enhancing lesions were seen (A, B) (arrows). The target lesion continued to show complete response. Tumor thrombosis of the main portal vein had grown smaller, showing incomplete response (C, D) (arrows). The overall response was partial response. CT, computed tomography.

Figure 5. CT (A-F) and MRI (G-I) findings after 32 weeks of sorafenib treatment. Newly developed ascites was observed. Multiple new lesions (arrows) were noticed, showing enhancement at the arterial phase (A, C, E) and washout at the delayed phase (B, D, F). The new lesions on the CT scan were also observed on the MRI (G-I, arrows). MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography.

Figure 6. CT findings after 3 TACEs were done. The previously noted newly appeared enhancing lesions showed adequate lipiodol uptake at arterial phase (A-C, arrows), and no new lesions were seen at either the arterial phase (A-C) or delayed phase (D). CT, computed tomography; TACE, transarterial chemoembolization.

병변(stable disease)의 반응을 보였다. 그러나 이후 반복적으로 간의 전이를 동반하지 않은 간내 다결절 재발이 발생하였고, 이후 현재까지 총 8차례 경동맥화학색전술을 시행받았다. 환자는 현재 만 4년째 생존 중이다.

고 찰

간세포암 환자 중 약 10-40%의 환자에서 진단 시에 간문

맥 침범이 발견된다.⁹ 간문맥 침범 여부는 예후에 매우 큰 영향을 미치는데, 절제 불가능한 간세포암 환자 중 간문맥 침범을 동반한 경우 그렇지 않은 경우보다 중앙 생존 기간이 6-22개월 짧은 것으로 알려져 있다.^{9,10} 간문맥 침범이 동반된 진행성 간세포암은 그 치료 방법이 매우 제한적이며, 대부분의 국제 진료 가이드라인에서는 소라페닙이 1차 치료로 권장된다.¹¹⁻¹³ 그러나 소라페닙 치료 후 진행 또는 재발이 확인된 경우 혹은 소라페닙 투여 후 부작용으로 지속적인

치료가 불가능한 경우 현재 이차적인 치료로 정립된 방법은 없는 상태이며,⁸ 경동맥화학색전술, 약물방출 미세구(drug eluting bead)를 이용한 경동맥화학색전술, 경동맥 방사선색전술(transarterial radioembolization), 체외 방사선 치료, 간동맥 주입 화학요법(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC), doxorubicin, cisplatin, fluorouracil 등을 이용한 세포독성 화학요법 등이 시도되고 있다.¹¹

이 가운데 경동맥화학색전술은 간세포암에 대한 화학요법과 선택적 허혈에 의한 종양 괴사 효과를 동시에 볼 수 있는 방법으로, 수술적 절제가 불가능한 간세포암에서 가장 흔히 시행되는 치료법이다.⁵ 이전에는 간문맥 침범을 동반한 간세포암에서는 경동맥화학색전술 시술 후 간 혈류 공급 차단으로 광범위한 허혈성 간 괴사가 발생할 수 있다는 우려로 인해 경동맥화학색전술이 상대적인 금기로 여겨져 왔으나,¹⁴ 최근의 연구들에 의하면 간 기능이 양호하고 문맥 주위 측부 순환이 존재하는 환자들에서는 경동맥화학색전술을 안전하게 시행할 수 있는 것으로 밝혀지고 있다. 주문맥 침범을 동반한 BCLC 병기 C의 간세포암 환자 125명을 대상으로 TACE와 보존적 치료의 효과를 비교한 한 연구에서, TACE를 시행 받은 군에서 시술과 관련된 사망은 없었으며, 시술 후 일시적인 간 기능 저하를 보인 모든 환자들에서 추적 기간 내 기저 간 기능으로 회복되었다. 또한 간 기능이 Child class A에 해당하는 경우 반복적인 TACE를 받은 환자군이 보존적 치료만을 받은 환자군에 비해 중앙 생존 기간이 증가하는 것으로 나타났다(7.4개월 대 2.6개월). 간 기능이 Child class B에 해당하는 경우에도, TACE를 받은 군에서 중앙 생존 기간이 2.8개월을 보인 반면, 보존적 치료를 받은 환자군에서는 1.9개월로 나타나 TACE를 받은 환자군의 예후가 더 좋은 것으로 나타났다.¹⁵

주문맥 침범을 동반한 진행성 간세포암 환자 47명을 대상으로 TACE와 보존적 치료의 효과를 비교한 다른 연구에서도, TACE를 받은 군과 보존적 치료를 받은 군에서 간 기능 저하의 정도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 주문맥 침범을 동반한 결절형 간세포암에서는 TACE를 받은 군의 중앙 생존 기간이 30개월로, 보존적 치료를 받은 군(7개월)과 비교하여 유의한 증가를 보였다.¹⁶

소라페닙 치료 중 부작용으로 치료를 중단하였거나 재발 또는 진행이 확인되어 소라페닙 치료를 중단한 환자 79명을 대상으로 예후의 예측 인자를 밝힌 한 연구에서는, 소라페닙 치료 실패 후 이차적으로 간내 병변을 치료하기 위해 경동맥화학색전술 등 국소 치료를 시행한 경우 좋은 예후 인

자로 작용하는 것으로 나타났다.¹⁷ 또한 소라페닙 투여 중 진행이 확인된 147명이 환자를 대상으로 한 스페인의 한 연구에 따르면, 새로운 간의 병변이 발생한 환자에 비해 기존에 있었던 병변의 크기가 증가하거나 새로운 간내 병변만 발생한 환자에서 중앙 생존 기간이 더 긴 것으로 나타났다.¹⁸ 소라페닙 치료 중 부작용으로 중단하거나, 재발 또는 진행이 확인되어 중단한 260명의 환자를 대상으로 한 다른 연구에서 소라페닙 중단 후 생존 기간을 예측할 수 있는 인자들을 분석하였다. 그 결과 소라페닙을 중단한 이유가 재발이 아닌 부작용 때문인 경우, 수행 능력 점수가 양호한 경우, 주혈관 침범이 없는 경우, 간의 전이가 없는 경우, 그리고 PT가 정상에 가까울수록 소라페닙 중단 후 생존 기간이 긴 것으로 나타났다. 이 가운데 간기능이 비교적 보존되어 이차 치료의 후보가 될 가능성이 있는 200명만 따로 분석해 보았을 때는 수행 능력 점수, 주혈관 침범 여부, 간의 전이 여부, 그리고 소라페닙을 중단한 이유가 생존 기간에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.¹⁹

본 증례는 주문맥 침범을 동반한 진행성 간세포암 환자에서 소라페닙 치료로 부분 반응을 보였으나, 32주 후에 재발되어 소라페닙 치료를 중단하고 반복적인 경동맥화학색전술을 시행한 경우이다. 환자는 이후 경동맥화학색전술을 받으면서 만 4년간 생존해 있는 상태로, 재발 후 생존 기간이 생존 기간의 대부분을 차지하는 보기 드문 경과를 보였다. 환자는 Child A로 간 기능이 보존되어 있으며 수행 능력이 좋고, 재발이 간내 병변에 국한되어 있으며 재발 병변에 의한 주혈관침범이나 간의 전이가 없고, 경동맥화학색전술에 좋은 치료반응을 보임으로 인해 경과가 양호하였던 것으로 판단된다. 따라서 소라페닙 치료 후 재발 또는 진행으로 중단해야 하는 환자에서 간기능이 보존되어 있고 전신 상태가 양호한 경우, 병변이 간내에 국한된 경우 후속 치료로 경동맥화학색전술은 합리적인 선택이라고 사료된다.

REFERENCES

1. Graham JA, Newman DA, Smirinopolous J, Shetty K, Slidell MB, Johnson LB. Transplantation for hepatocellular carcinoma in younger patients has an equivocal survival advantage as compared with resection. *Transplant Proc* 2013;45:265-271.
2. Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination trans arterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review of the literature. *Dig*

- Dis Sci 2013;58:3389-3396.
3. Kim DY, Han KH. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012;1:2-14.
 4. Arizumi T, Ueshima K, Minami T, Kono M, Chishina H, Takita M, et al. Effectiveness of sorafenib in patients with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2015;4:253-262.
 5. Sotiropoulos GC, Lang H, Frilling A, Molmenti EP, Paul A, Nadalin S, et al. Resectability of hepatocellular carcinoma: evaluation of 333 consecutive cases at a single hepatobiliary specialty center and systematic review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2006;53:322-329.
 6. Chao Y, Chung YH, Han G, Yoon JH, Yang J, Wang J, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial. *Int J Cancer* 2015;136:1458-1467.
 7. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study. *Liver Int* 2015;35:2155-2166.
 8. Miyahara K, Nouso K, Morimoto Y, Takeuchi Y, Hagihara H, Kuwaki K, et al. Efficacy of sorafenib beyond first progression in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2014;44:296-301.
 9. Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2006;12:7561-7567.
 10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
 11. 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.
 12. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
 13. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
 14. Jelic S, Sotiropoulos GC; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v59-v64.
 15. Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011;258:627-634.
 16. Lee HS, Kim JS, Choi JJ, Chung JW, Park JH, Kim CY. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. *Cancer* 1997;79:2087-2094.
 17. Terashima T, Yamashita T, Horii R, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, et al. Potential efficacy of therapies targeting intrahepatic lesions after sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2016;16:338.
 18. Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodriguez-Lope C, Forner A, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013;58:2023-2031.
 19. Iavarone M, Cabibbo G, Biolato M, Della Corte C, Maida M, Barbara M, et al. Predictors of survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma who permanently discontinued sorafenib. *Hepatology* 2015;62:784-791.