간세포암종에서 초치료로 양성자를 사용하여 양호한 결과를 보인 증례 1예

오진명¹ · 신동현¹ · 성 결¹ · 정혜교¹ · 허찬미¹ · 유정일² · 박희철²

성균관대학교 삼성서울병원 ¹내과, ²방사선종양학과

A Case of Hepatocellular Carcinoma Treated by Proton Beam Therapy as 1st Choice

Jinmyeong Oh¹, Dong Hyun Sinn¹, Gyeol Seong¹, Hye Gyo Chung¹, Chanmi Heo¹, Jeongil Yu², Hee Chul Park²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Received Dec. 26, 2017
Revised Jan. 21, 2018
Accepted Jan. 31, 2018

Although first-line treatment option for single, small sized hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function and good performance status is resection or ablation, sometimes these modalities cannot be applied for variable reasons. For them, alternative options such as transarterial chemoembolization, ethanol injection, and external radiation therapy can be considered, with variable success rates. Herein, we describe 45 year-old male who presented with a single small tumor located at caudate lobe. After multi-disciplinary discussion, the patient was treated with proton beam therapy, which resulted in favorable treatment outcome. (*J Liver Cancer* 2018;18:80-85)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Proton beam therapy

서론

간세포암종으로 진단된 환자에서 치료의 최종 목표는 환자 생존율을 향상시키는 것이다.¹ 일반적인 고형암의 경우 병기가 결정되면 이에 따라 치료방법이 선택되나, 간세포암종의 경우에는 병기뿐만 아니라 간기능 상태, 간경변증 합병증의 유무, 수행능력 등 다양한 인자에 따라 최선의 치료법이 달라질 수 있어, 같은 병기이더라도 매우 다양한 치료법이 선택될 수 있다.¹ 현재 간세포암종의 병기 분류 방법 중 병기에 따라 치료법을 제시하고 있는 병기 체계로는 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기법, Hong Kong

Liver Cancer (HKLC) 병기법 등이 있다. 그러나 국내 대규모 후향적 분석에 따르면, BCLC 병기나 HKLC 병기에 따라 권고되는 치료법이 실제 진료 환경에서는 선택되지 않는 경우가 많았을 뿐 아니라, 일부 병기에서는 권고안에 따른 치료법을 받은 환자들의 치료 성적이, 권고안을 따르지 않은 치료법을 시행받은 환자들의 성적보다 나쁘다고 보고되기도 하였다.² 따라서 간세포암종 환자에서 최적의 치료 방법을 선택할 때에는 병기뿐 아니라 다양한 인자들을 종합적으로 고려해야 하며, 이에 대한간암학회-국립암센터 2014년 간암 권고안에서는 병기에 따른 일률적인 치료방법 대신 균형 잡힌 다학제적 접근을 통해 치료 계획을 수립할 것을 권고하고 있다.¹

간세포암종의 개수가 한 개이고, 크기가 2 cm 미만이며, 혈관 침범이나 담도 침범이 없는 경우, modified International Union Against Cancer (mUICC) 병기는 1기로 분류되며, 이러한 환자들의 경우 간기능이 유지되고 수행능력이 좋다면 매우 다양한 종류의 치료가 가능하다.³ 대한간암학회 2014

Corresponding author : Dong Hyun Sinn

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel. +82-2-3410-3409, Fax. +82-2-3410-6983
E-mail; dh.sinn@samsung.com
<https://orcid.org/0000-0002-7126-5554>

년 치료 권고안에서는 mUICC 1기 환자이면서, 간기능 등급이 Child-Pugh A등급, 문맥압항진증 증거가 없고, 수행능력(Eastern Cooperative Oncology Group performance, ECOG performance)이 0-1로 좋은 경우에, 일차치료법으로 수술적 절제술 또는 고주파 열치료를 최선의 치료법(best option)으로 제시하였다.¹ 따라서 mUICC 1기의 간세포암종으로, 간기능이 유지되고 치료 후 충분한 잔존 간기능이 예상되며 수행능력이 좋다면 최선의 치료법으로는 간절제술 또는 고주파 열치료를 우선적으로 고려할 수 있다.⁴⁻⁷ 그러나 간절제술의 경우 절제연에 암세포가 남아있지 않게 충분한 절제연을 확보할 수 있는지와 절제되는 간의 범위를 고려해야 하고,⁸ 고주파 열치료의 경우에는 초음파 등 영상에서 병변의 위치가 확인되지 않으면 국소소작술을 시행할 수 없으며, 병변의 위치가 확인되더라도 열찢김 등이 발생할 수 있는 큰 혈관 주위의 병변 또한 국소소작술을 시행할 수 없는 경우가 있다.^{9,10} 따라서 mUICC 1기의 간세포암종으로, 간기능이 유지되고 치료 후 충분한 잔존 간기능이 예상되며 수행능력이 좋다 하더라도 간절제술 또는 고주파 열치료가 불가능한 경우, 대한간암학회 2014년 치료 권고안에서는 경동맥 화학 색전술, 알코올 주입술, 체외 방사선 치료 등을 차선의 치료법(alternative option)으로 제시하였다.

저자들은 최근 주문맥과 하대정맥 사이의 꼬리엽(caudate lobe)에 발생한 mUICC 1기의 간세포암종을 다학제적 접근을 통해 초치료방법으로 양성자 치료를 하기로 결정하여 치료하였고, 추적 관찰 중 완전 반응을 보인 증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

1. 임상소견

45세 남자 환자가 2년 전 만성 B형간염을 진단받은 후 타원에서 항바이러스 치료를 받던 중 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP) 수치가 증가하여 본원에 진료 의뢰되었다. 일반혈액검사서 혈소판 61,000/mm³였고, 일반화학검사서 알부민 4.5 mg/dL, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 32 U/L, 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 34 U/L, 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 89 U/L, 감마글루타밀펩티드전이효소(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 29 U/L로 확인되었다. 바이러스 간염표지자 검사서 B형간염 표면항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg) 양성, B형간염 e항원(hepatitis B e antigen, HBeAg) 양성이었으며 혈중 B형간염 DNA 농도는 측정치 미만(<9 mU/mL)이었다. 종양표지검사서 혈청 알파태아단백(AFP)은 166.1 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)는 16 mAU/mL로 확인되었다.

2. 영상 및 병리소견

컴퓨터단층촬영 검사와 간세포특이조영제 이용 자기공명영상 검사에서 주문맥과 하대정맥 사이, 꼬리엽(간 1번 구역) 부위에 약 1.3 cm 크기의 동맥기에 조영 증강되고 지연기에 씻김(washout)을 보이는, 영상학적으로 간세포암종에 합당한 결절이 발견되었다(Fig. 1). 간은 경화 소견을 보

Figure 1. Initial magnetic resonance image at diagnosis. (A) Arterial phase image showing arterial enhancement in the nodule (arrow). (B) Portal phase image showing wash-out in the nodule (arrow).

이며 비장이 커져 있었다.

3. 진단 및 치료경과

임상 진단 지침에 의거,¹ 임상적으로 간세포암종으로 진단되었다. 병기 결정 검사에서 간 외 전이 소견은 없었으며, 간 기능 등급은 Child-Pugh 등급 A (5점), 수행능력 0점으로, mUICC 병기 I, BCLC 병기 0에 해당하였다. 환자는 다학제 클리닉에서 치료방향을 상의하였다. 외과에서는 주요 혈관과 인접한 병변의 위치로 인해 간 절제는 가능하나, 충분한 절제면 확보가 어려울 가능성이 있다고 판단하였다. 기저 간경변 등을 고려 시 적절한 공여자가 있다면 간이식 수술을 고려할 수 있겠으나 초발암이며 간기능이 유지되고 있는 점을 고려하였을 때, 다른 대안적 치료 방안이 있는지 검토할 것을 우선적으로 권고하였다. 영상의학과에서는 고주파 열치료가 가능할 것으로 판단하였으나 병변의 위치가 깊어 계획 초음파에서 보이지 않을 가능성이 있고, 주

변 혈관에 둘러싸여 있는 점을 고려할 때 어려운 치료 증례가 될 가능성이 높다고 판단하였다. 또한 병변이 과혈관성 이므로 경동맥항암화학색전술 또는 경동맥항암화학색전술과 고주파 열치료를 병합하는 치료도 시도해 볼 수 있을 것으로 판단하였다. 방사선종양학과에서는 체부 정위적 방사선 치료(stereotactic body radiation therapy, SBRT) 및 양성자 치료가 가능한 상황이라고 판단하였다. 각각의 치료가 모두 가능하다고 판단되어 환자와 보호자를 대면 다학제 클리닉으로 초청하였고, 각 치료에 따른 장단점, 비용 등의 정보를 제공하고 상의하였다. 초치료로 양성자 치료를 시행하기로 최종적으로 결정하였고 호흡 움직임으로 인한 불확실성을 최소화하기 위해 모의 치료 전 호흡훈련을 시행하였으며, 호흡 정지하(breath hold) 치료에 순응도가 높아 이를 활용한 호흡동조치료를 계획하였다. Passive scattering (wobbling) 기법을 이용한 삼문조사로 6,600 cgray (cGy, D_{RBE} [Relatively biological equivalent-weighted absorbed dose]) 선량을 10회 분할 조사하였다(Fig. 2).

Figure 2. Planning image of the proton beam therapy. (A) Axial view. (B) Dose volume histogram. (C) Sagittal view. (D) Coronal view.

환자는 양성자 치료 3주 후에 첫 추적 반응 검사를 시행하였다. 혈청 알파태아단백(AFP)은 22.3 ng/mL로 감소하였으며 간세포특이조영제 이용 자기공명영상검사에서 주문맥과 하대정맥 사이에 끼어있는 조영 증강 결절은 최대 직경이 9 mm로 작아졌고 동맥기 조영 증강이 약해졌다(Fig. 3).

양성자 치료 4개월 후 2차 추적검사서 혈청 알파태아단백(AFP)은 2.4 ng/mL로 감소하였으며 간세포특이조영제 이용 자기공명영상검사에서 꼬리엽의 조영이 증강되는 잔존 종양은 보이지 않았다(Fig. 4).

고 찰

본 증례는 간기능이 Child-Pugh 등급 A이고, 수행능력이 좋으며, 크기가 작은 단일 결절로 진단된 간세포암종이지만, 발생 위치가 꼬리엽이며 주문맥과 하대정맥 사이에 위치하여 치료법의 선택이 어려웠던 증례였다. 꼬리엽에 발

생한 간세포암종의 경우 다양한 치료법이 적용 가능하다. 본 증례도 다학제 토의 시에 수술적 절제, 고주파 열치료, 경동맥항암화학색전술 및 경동맥항암화학색전술과 고주파 열치료 병합치료, 체부 정위적 방사선 치료 및 양성자 치료가 모두 가능한 것으로 판단되었다. 이처럼 다양한 치료방법이 가능한 상황에서는 치료에 따른 생존율과 합병증, 치료 후 예상되는 간기능, 치료 비용 등이 종합적으로 검토되어야 하며, 환자와 보호자의 선호도도 고려 대상이 될 수 있다.

꼬리엽에 발생한 간세포암종의 치료 성적을 보고한 대규모 연구는 매우 부족하다. 수술적 절제를 시행받은 23명의 환자의 1, 3, 5년 생존율은 각각 90%, 60%, 37%였으며, 수술 후 합병증 발생률은 34.7%로 보고되었다.¹¹ 고주파 열치료를 시행한 20명 환자들의 성적 보고에서는 시술에 의한 합병증이 없었다고 보고하였으나, 생존율에 대한 보고가 없고 4년 재발률은 22.3%로 높았다.¹² 복강경하 고주파 열치료를 시행한 27명 환자들을 분석한 연구에서는 1, 3, 5년 생존율은

Figure 3. Follow-up magnetic resonance image 3 weeks after the proton beam therapy. (A) Arterial phase image showing 9 mm size nodule with weak enhancement (arrow). (B) Portal phase image showing wash-out enhancement (arrow).

Figure 4. Follow-up magnetic resonance image 4 months after the Proton beam therapy. Enhancing remnant viable tumor in S1 disappeared. (A) Arterial phase (arrow). (B) Portal phase (arrow).

각각 96%, 74%, 63%였고, 수술 후 합병증은 26%에서 발생하였다.¹³ 경동맥항암화학색전술을 시행한 40명 환자의 1, 3, 5년 생존율은 각각 92%, 65%, 56%이고 국소재발률은 1, 3년 각각 51%, 64%였다.¹⁴ 경동맥항암화학색전술과 고주파 열치료를 병합하여 시술한 경우 5년 생존율은 81%, 3년 국소재발률은 13%였고 시술에 의한 합병증은 18.2%에서 발생하였다.¹⁵ 그러나 상기 연구들은 모두 시술이 시행된 환자들만을 대상으로 분석한 결과들로, 시술을 선택하는 데 선택 비뚤림이 발생할 수밖에 없어, 치료법에 따라 어떤 치료가 우월한지에 대한 정보를 제공하는 데 한계가 있다. 양성자 치료는 기존의 방사선 치료와는 달리, 양성자가 암조직에 도달하는 순간 대부분의 방사선량을 방출하고 멈추는 특성(Bragg peak)을 이용하여 실제 종양의 깊이와 크기에 따라 에너지를 조절할 수 있어, 기존 치료에 비해 종양 제어율과 생존율이 더 우수한 결과를 보고하고 있다. 일본암센터에서 Child-Pugh A 또는 B 등급의 30명 환자에서 양성자 치료(76 Gy [D_{RBE}], 20 회, 5주 분할치료)를 시행한 결과에 따르면 2년 무국소진행률이 96%, 2년 전체 생존율이 66%라고 보고하였다.¹⁶ 로마린다 대학병원에서는 절제가 불가능한 34명 간세포암종 환자를 대상으로 한 양성자 치료(63 Gy [D_{RBE}], 15 회, 3주 분할치료)에서도 2년 국소제어율과 전체생존율이 각각 75%, 55%라고 보고하였다.¹⁷ 일본 츠크바 대학병원에서는 경동맥색전술 또는 경피적 에탄올주입술과 함께 또는 단독으로 양성자 치료를 시행받은 162명의 간세포암종 환자를 대상으로 총 72 Gy (D_{RBE})의 선량을 16회 분할 치료한 결과에 따르면, 5년 국소제어율은 86.9%였고 5년 전체 생존율은 23.5%였다. 환자군을 간기능 저하가 없고 단독 종양을 지닌 50명 환자들을 대상으로 분석하면 5년 생존율은 53.5%에 이른다고 보고하였다.¹⁸ 이러한 양성자 치료 성적은 꼬리엽에 발생한 단일 종양 간세포암종만을 대상으로 한 결과는 아니며, 치료 대상 환자만을 분석한 결과로 선택 비뚤림이 있다는 점을 또한 고려하여야 한다.

일반적으로 최선의 치료법을 선택할 때에는 높은 근거 수준의 연구결과에 따라 치료법을 선택해야 하나, 아직 꼬리엽 발생 간세포암종 환자들을 대상으로 한 무작위 대조군 연구가 없고, 가까운 시일에도 무작위 대조군 연구가 결과가 있을 가능성이 적어, 어떤 치료법이 가장 좋은 치료법인지를 무작위 대조군 연구 결과에 따라 선정하기 어려운 현실이다. 이러한 경우에 최선의 선택을 하는 데 필요한 정보는 전향적으로 정보를 잘 수집한 레지스트리 기반 연구 또는 코호트 연구에서 분석하는 수밖에 없다.¹⁹ 또한 다양한

증례들을 사례별로 검토하고 분석하는 것도 대안이 될 수 있다. 높은 근거 수준의 증거가 없고, 다양한 치료법이 가능한 상황에서 최선의 치료법 선택을 하는 대안으로 다학제적 접근이 고려될 수 있다. 아직 다학제적 접근의 유용성 또한 높은 수준의 근거는 부족한 실정이나,²⁰ 합리적 대안이 될 수는 있다. 본 증례는 높은 증거 수준의 연구가 부족한, 꼬리엽에서 발생한 단일 결절 간세포암종의 환자를 다학제적 토의 후 양성자 치료를 치료법으로 선택하고 치료하였던 경우로, 아직 관찰 기간이 짧지만 현재까지는 양호한 경과를 보이고 있다. 드문 부위에 발생한 간세포암종의 경우 보다 많은 증례 분석 및 잘 고안된 레지스트리 또는 코호트 연구가 필요하다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sinn supervised development of work and acted as corresponding author.

Oh performed analysis on the case, interpreted data, wrote manuscript.

Seong, Chung and Heo helped in acquisition of data.

Yu and Park helped in data interpretation and evaluation.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. 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.
2. Kim KM, Sinn DH, Jung SH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. The recommended treatment algorithms of the BCLC and HKLC staging systems: does following these always improve survival rates for HCC patients? Liver Int 2016;36:1490-1497.
3. Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. Clin Mol Hepatol 2016;22:7-17.
4. Capussotti L, Muratore A, Massucco P, Ferrero A, Polastri R, Bouzari H. Major liver resections for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: early and long-term outcomes. Liver Transpl 2004;10(2 Suppl 1):S64-S68.
5. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. Br J Surg 2005;92:198-202.

6. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 2001;234:63-70.
7. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89.
8. Vitale A, Peck-Radosavljevic M, Giannini EG, Vibert E, Sieghart W, Van Poucke S, et al. Personalized treatment of patients with very early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:412-423.
9. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW. Ablation of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:897-908.
10. Min JH, Lim HK, Lim S, Kang TW, Song KD, Choi SY, et al. Radiofrequency ablation of very-early-stage hepatocellular carcinoma inconspicuous on fusion imaging with B-mode US: value of fusion imaging with contrast-enhanced US. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:61-70.
11. Zhou Y, Zhang X, Wu L, Xu D, Li B. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma originating from caudate lobe. *ANZ J Surg* 2013;83:275-279.
12. Nishigaki Y, Tomita E, Hayashi H, Suzuki Y, Iritani S, Kato T, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in the caudate lobe of the liver. *Hepatol Res* 2013;43:467-474.
13. Jiang K, Zhang W, Su M, Liu Y, Zhao X, Wang J, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of solitary small hepatocellular carcinoma in the caudate lobe. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1236-1242.
14. Kim HC, Chung JW, Jae HJ, Yoon JH, Lee JH, Kim YJ, et al. Caudate lobe hepatocellular carcinoma treated with selective chemoembolization. *Radiology* 2010;257:278-287.
15. Hyun D, Cho SK, Shin SW, Rhim H, Koh KC, Paik SW. Treatment of small hepatocellular carcinoma (≤ 2 cm) in the caudate lobe with sequential transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1015-1022.
16. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1839-1846.
17. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S189-S193.
18. Chiba T, Tokuuye K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:3799-3805.
19. Brade AM, Dawson LA. To RCT or Not to RCT: how to change practice for rare cancers? *J Clin Oncol* 2016;34:203-204.
20. Taylor C, Munro AJ, Glynne-Jones R, Griffith C, Trevatt P, Richards M, et al. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? *BMJ* 2010;340:c951.