초고령의 환자에서 자연경과를 관찰한 간세포암종 1예

박유민 · 최인주 · 심재준 · 김병호

경희대학교 의과대학 내과학교실

The Natural Course of Hepatocellular Carcinoma in a Super-Elderly Patient

Yoo Min Park, In Zoo Choi, Jae-Jun Shim, Byung-Ho Kim

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Received Mar. 24, 2018

Revised Apr. 20, 2018

Accepted May. 11, 2018

As the mean life expectancy increases, the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in super-elderly patients (>85 years old) is expected to increase in Korea. However, their clinical features, treatments, and treatment outcomes are unclear. Herein, we present a case of a large single HCC and its natural course in an 86-year-old man who refused any treatment following histologic diagnosis. (*J Liver Cancer* 2018;18:146-150)

Keywords: Aged, 80 and over; Carcinoma, Hepatocellular

서론

출산율 감소와 평균 수명의 증가로 국내 고령 인구 비율은 매우 빠르게 상승하고 있다. 이미 우리나라는 2000년에 65세 이상 노인 인구 비율이 7% 이상인 고령화사회(ageing society)로 진입하였고, 2017년 65세 이상 인구가 14%를 넘는 고령사회(aged society)로 진행하였다. 고령화사회에서 고령사회로 이행하는 데에 불과 17년밖에 걸리지 않았는데 이는 전 세계적으로 가장 빠른 속도였다. 앞으로 이런 추세가 지속된다면 우리나라는 2025년경 20% 이상의 인구가 65세 이상인 초고령사회로 진입할 것으로 예상된다.¹

이와 같은 고령 인구의 증가는 만성 간질환 환자에서도

동일하게 적용되고 있다. 더구나 B형간염 백신은 젊은 연령층의 환자수를 급감시켰고, 광범위한 항바이러스 치료는 급성 악화와 간부전에 의한 사망을 감소시켜 만성 B형간염 환자의 평균 연령을 더욱 높이는 효과를 가져왔다. 만성 B형간염의 고령화는 결국 고령의 간암 환자를 증가시키는 결과를 초래할 것이며 이와 같은 현상은 만성 C형간염이나 알코올성 간질환 등 다른 간암 고위험군에서도 동일하게 나타날 것으로 예상된다.^{2,3}

그러나 고령의 간세포암종에 대한 생물학적 특성, 치료 효과, 합병증 그리고 이를 바탕으로 한 적절한 치료방침의 선택 등에 대한 자세한 연구는 많이 부족한 실정이다. 또한 고령의 간암 환자에서는 기대여명과 기저 활동도(performance status), 동반질환, 경제적 능력 및 본인과 가족들의 치료 의지 등 치료 전 고려해야 할 사항들이 다양할 뿐만 아니라 환자마다 우선 순위가 다를 수 있어서 일반적으로 제시되는 가이드라인의 권고와는 다른 방향으로 치료가 결정될 수 있다.⁴⁻⁷

저자들은 86세의 초고령 남성 환자에서 우연히 진단된

Corresponding author : Jae-Jun Shim

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel. +82-2-958-8155, Fax. +82-2-968-1848
E-mail: joyshim@khu.ac.kr
<https://orcid.org/0000-0003-2497-8663>

간세포암종의 임상 경과를 보고하고자 한다. 환자는 조직학적 진단 후 더 이상의 치료를 거부하여 장기간 질병의 자연 경과를 관찰할 수 있었다. 흥미롭게도 환자에서 암종은 자발적으로 크기가 감소하였고 이후 다시 악화되는 임상 양상을 보였으며 그림에도 불구하고 환자는 합병증 없이 건강하게 여생을 보내다 4년 후 급성 폐렴으로 사망하였다.

증 례

1. 임상소견: 고령임에도 전신 상태가 양호

86세 남성이 흑색변이 발생하여 병원을 방문하였다. 환자는 평소 항고혈압 약제를 복용하는 것 외에 특별한 과거력 없었고 비스테로이드계열의 진통제나 아스피린을 복용하고 있지 않았다. 환자의 활력 징후는 안정적이었으며 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 11,600/mm³, 총빌리루빈 0.6 mg/dL, 아스파테이트 아미노전달효소(aspartate transaminase, AST) 21 U/L, 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 16 U/L, 감마글루타밀전달효소(gamma-glutamyltransferase, GGT) 45 U/L, 알카리인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 73 U/L, 알부민 4.3 g/dL였다. 환자는 신장 161 cm, 체중 61 kg으로 체질량지수(body mass index, BMI)는 23.5 kg/m²였으며 내원 전까지 일상생활을 이상 없이 수행할 수 있는 상태였다. 평소 음주하지 않았고 흡연도 하지 않았다. 위 내시경검사에서 활동성의 십이지장 궤양(Forrest 분류 IIc)이 관찰되어 내시경 지혈술 없이 양성자 펌프저해제로 내과적 치료를 시작하였다. 출혈의 원인 감

별을 위하여 동시에 시행하였던 복부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 우측 간에 종괴가 우연히 발견되었다.

2. 영상 및 병리소견: 우연히 발견되어 조직학적으로 확인한 간세포암종

종괴는 간의 8번 구역(segment 8)에 5.8 × 3.7 cm 크기로 관찰되었다. 동맥기 조영증강은 뚜렷하지 않았으나 지연기(delayed phase)에서 테두리 조영증강(peripheral rim enhancement) 및 종괴 내부의 조영감쇠소견을 보였다(Fig. 1). 간경변은 관찰되지 않았다. 영상소견만으로 확인할 수

Figure 2. Histologic examination of biopsied tumor showing hepatocellular carcinoma (Edmondson-Steiner grade IV), which consists of anaplastic hepatocytes arranged in a trabecular fashion and some solid nests. The tumor cells have large hyperchromatic nuclei and prominent nucleoli with occasional intranuclear pseudoinclusions (hematoxylin and eosin stain, [H&E stain] × 200).

Figure 1. Abdominal dynamic CT findings showing an incidental hepatic mass measuring 5.7 × 3.7 cm at segment 8. (A) No typical enhancement pattern on arterial phase. (B) washout pattern on portal phase. and (C) peripheral rim enhancement on delayed phase. CT, computed tomography.

없었기 때문에 초음파 유도 조직검사를 시행하였다. 조직 검사 결과는 전형적인 간세포암종(hepatocellular carcinoma) 소견이었다(Fig. 2).

3. 임상 경과: 자발적으로 크기가 감소 후 4년간 느리게 진행

86세의 고령임에도 환자는 Eastern Cooperative Oncology Group 전신활동도(ECOG performance status) 0등급, Modified UICC 병기 II (T2N0M0), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기 A였으며 수술에 지장을 줄 만한 만성질환

이나 간경변도 없었기 때문에 수술적 절제를 먼저 권고하였다. 그러나 환자와 보호자 모두 수술을 거부하였고 방사선치료나 경동맥화학색전술 등 다른 치료도 원하지 않아 영상검사만으로 경과를 관찰하기로 하였다.

진단 후 8개월에 시행한 복부 CT에서 종괴는 예상과 달리 크기가 급격히 감소하였다(Fig. 3). 측정된 종괴의 크기는 2.2×1.9 cm였으며 처음의 위치와 모양을 고려하면 원발 종괴가 수축(shrinkage)된 것으로 판단되었다. 간세포암종의 오진 가능성이 제기되었으나 기존의 병리 조직검사를 재검하여 간세포암종을 재확인하였다. 간세포암종의 자연소멸(spontaneous regression) 가능성을 설명하고 지속적인 추적관찰을 권고하였으나 이후 환자는 병원을 방문을 하지 않았다.

44개월 후 환자는 90세가 되어 다시 병원을 방문하였다. 그때까지 건강하게 지내왔으며 특별히 불편한 증상은 없었다고 하였다. 병원을 방문한 이유는 흑색변이 재발하였기 때문이었고 내시경검사서 십이지장 궤양 출혈로 진단되었다. 입원 후 시행한 복부 CT 검사에서 기존의 암종이 있었던 위치에 11 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 4). 종괴의 위치, 모양, 조영 패턴 등을 고려하면 자연적으로 크기가 축소되었던 간세포암종이 다시 악화된 것으로 판단할 수 있었다. 흥미롭게도 환자는 당시 체중 감소, 피로감, 통증 등의 특별한 증상이 전혀 없었다.

환자는 궤양치료 후 더 이상 간세포암종에 대한 치료는 거부하고 자의 퇴원하였다. 이후 다른 지역으로 이주하여 더 이상 병원을 방문하지 않았고 퇴원 6개월 후 환자는 급성 폐렴으로 타 병원에서 사망하였다. 가족의 진술로는 폐렴이 발생하기 직전까지 건강하게 지냈다고 하였다.

Figure 3. Abdominal dynamic CT findings showing spontaneous shrinkage of the original HCC (from 5.7 to 2.2 cm) without treatment at the 8-month follow up. (A) Portal phase, (B) delayed phase. CT, computed tomography; HCC, hepatocellular carcinoma.

Figure 4. Abdominal CT findings at 52 months since diagnosis without treatment showing aggravation of the original tumor at segment 8 (11.1×9.5 cm) (arrow). CT, computed tomography.

고 찰

이번 증례는 초고령의 환자에서 발생한 간세포암종이 자발적으로 크기가 감소할 수 있고 재발되더라도 매우 천천히 악화되어 결국 환자의 예후에 큰 영향을 주지 않을 수 있음을 보여 주었다. 환자는 전신상태도 양호하고 고혈압 외에 다른 동반질환도 없었기 때문에 수술 등의 적극적인 치료도 고려해 볼 수 있었으나 아쉽게도 모든 치료를 거부하였다. 그러나 이후의 임상 경과를 고려하면 이 환자에게 어떠한 이와 같은 선택이 최선이었을 수 있다. 기존의 진료가 이드라인에서 권고하는 치료법과 달리 초고령 간세포암종 환자에서 최적의 치료는 무엇이며 어떻게 치료방침을 결정하는 것이 최선인지 많은 시사점을 보여준 증례였다.

간세포암종이 이 환자와 같이 자연적으로 크기가 감소하는 것은 매우 드문 현상이며, 고령의 환자에서 더 흔하게 보이는 것은 이 연령군에서 치료 없이 경과관찰만 하는 경우가 더 많은 것과 연관된 것으로 생각한다. 고령 환자에서 발생하는 간세포암종이 젊은 연령군에서 발생한 암종과 생물학적 특성의 차이가 있다는 증거는 아직 충분하지 않으며 오히려 간세포암종의 원인, 발생 연령, 환자의 성별, 인종 등에 따른 암종의 생물학적 차이는 유의한 차이가 없다는 보고가 많았다.⁸⁻¹⁰ 자연적으로 간세포암종이 축소되거나 사라지는 기전은 자세히 알려져 있지 않으나 종양의 생물학적 특성, 환자의 기저 종양에 대한 면역반응의 활성화, 안드로젠 사용 중단, 국소 허혈 등이 원인으로 제시되고 있다.^{11,12}

따라서 본 증례와 같이 치료가 가능하고 전신상태가 좋은 고령 환자에서 자연 치유를 기대하여 일차로 추적관찰을 권고하는 것은 적절하지 않다고 판단된다. 환자와 가족의 가치관, 치료 의지, 경제적인 상황, 동반질환과 기대 여명, 향후 발생할 수 있는 합병증 등을 종합적으로 고려하여 최선의 치료방침을 결정해야 하며 추적관찰하는 방법은 다양한 치료계획 중의 하나로 고려해야 하겠다.¹³⁻¹⁵

이와 관련하여 간세포암종의 분야에서도 노인의 포괄적 평가(comprehensive geriatric assessment)를 도입하는 것이 필요할 것으로 생각하는데, 이는 노인의 의학적, 심리적, 기능적 능력을 평가하여 적절한 관리를 받을 수 있도록 다학제적 접근을 하는 것을 의미한다. 이미 고령의 암 환자를 대상으로 한 여러 기존 연구에서 항암치료 관련 독성이나 환자의 예후와 관련이 있음이 입증된 Geriatric 8이나 Vulnerable Elders Survey-13과 같은 scoring system을 활용한다

면 암종과는 별개로 노인으로써의 환자의 의학적, 사회적, 심리적 요구에 맞는 관리를 제공하는 데 도움이 될 것으로 생각한다.¹⁶

일반적으로 치료 여부를 결정할 때 환자의 나이와 기대 여명을 제일 먼저 고려하지만 사실 나이는 간세포암종에서 예후와 관련이 있는 여러 인자 중 하나이며 오히려 진단 당시 기저 간기능, 암종의 개수, 알파태아단백 수치, 전이 병변의 유무 등이 더 중요한 예후인자라는 보고가 있었다.^{17,18} 이 중에서도 진단 당시의 기저 간기능은 예후에 영향을 끼칠 뿐 아니라 치료방침을 결정하는데 있어서도 중요한 인자인데, 간세포암종의 경우 암종 자체의 진행뿐 아니라 식도정맥류 출혈이나 간성 혼수와 같은 간경변 합병증의 악화로 인한 위험도를 동시에 가지고 있는 질환이기 때문이다.¹⁹ 고령 환자에서 생긴 간세포암종의 경우 기저 간경변의 정도가 젊은 연령에 비하여 경하지만¹⁶ 치료 과정에서 발생할 수 있는 독성(toxicity)이 클 수 있음을 고려할 때 고령의 간암 환자에서 기저 간기능을 평가하기 위하여 현재 흔히 사용되고 있는 차일드-푸(Child-Pugh) 분류나 멜드 점수(model for end-stage liver disease score)를 대체할 새로운 평가 시스템이 필요할 것으로 생각된다.

치료방법과 관련해서도 고령으로 인하여 시행에 제약이 있는 것은 간이식 정도이며, 간절제술, 경동맥화학선택술, 고주파열응고술, 소라페닙을 이용한 전신치료 등은 고령의 환자에서도 충분히 시행 가능할 뿐만 아니라 그 효과 또한 다른 연령군과 큰 차이는 없었다.²⁰ 고령의 환자에 대한 임상가의 소극적이고 비관적인 자세가 오히려 환자의 치료 기회를 박탈할 수 있음을 주지해야 하겠다.

본 증례의 환자는 적극적인 치료를 하지 않았음에도 장기간 생존하였다. 자발적인 크기 감소를 보였던 암종은 결국 다시 악화되었으나 환자는 마지막까지 건강하게 생활하다가 다른 질환으로 돌연 사망하였다. 환자에게 합병된 급성 폐렴이 기저 간세포암종과 연관되었는지는 확실하지 않다. 가족의 진술로는 폐렴 증상이 나타나기까지 아주 건강하게 지냈다고 하였고, 4년간 암종의 진행 속도를 고려하면 간세포암종이 직접적인 폐렴의 원인이라고는 단정하기는 어려워 보인다.

결론적으로 본 증례는 초고령에서 발생한 간세포암종이 환자의 예후에 중요한 영향을 미치지 않을 수도 있다는 점을 보여주었다. 오히려 적극적인 치료가 예기치 못한 부작용을 유발하여 환자의 삶의 질과 예후에 영향을 미칠 가능성 또한 배제할 수 없다. 그러나 이 환자에서 보인 간세포암

종의 좋은 경과를 일반화 하기에는 아직 이르다고 판단되며 조금 더 많은 증례와 연구가 필요하다. 향후 고령의 간암 환자 치료 시, 치료 전 환자의 상태를 보다 객관적으로 평가할 수 있는 도구를 개발하고 궁극적으로는 치료를 개별화, 맞춤화 하는 전략이 필요할 것으로 생각한다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Statistics Korea. Population Census, 2007.05.21 [Internet]. Daejeon (KR): Statistics Korea; [cited 2018 Mar 4]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1G00001&conn_path=12.
2. Choi J, Han S, Kim N, Lim YS. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. *Hepatology* 2017;66:1454-1463.
3. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). White Paper on Liver Diseases in Korea. Seoul: Jin Publishing Co., 2013;1-335.
4. Lee SH, Choi HC, Jeong SH, Lee KH, Chung JI, Park YS, et al. Hepatocellular carcinoma in older adults: clinical features, treatments, and survival. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:241-250.
5. Bellizzi KM, Mustian KM, Palesh OG, Diefenbach M. Cancer survivorship and aging : moving the science forward. *Cancer* 2008;113(12 Suppl):3530-3539.
6. Karuturi M, Wong ML, Hsu T, Kimmick GG, Lichtman SM, Holmes HM, et al. Understanding cognition in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016;7:258-269.
7. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A, Olin R, Chapman A, Mohile S, et al. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016;7:249-257.
8. Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M. Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection: tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:307-310.
9. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States: prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996;77:2217-2222.
10. Qin LX, Tang ZY. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:193-199.
11. Huz JI, Melis M, Sarpel U. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is most often associated with tumour hypoxia or a systemic inflammatory response. *HPB* 2012;14:500-505.
12. Johnson FL, Lerner K, Siegel M, Feagler J, Majerus P, Hartmann J, et al. association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 1972;300:1273-1276.
13. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrida S, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004;101:1302-1310.
14. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-709.
15. Guo H, Wu T, Lu Q, Dong J, Ren YF, Nan KJ, et al. Hepatocellular carcinoma in elderly: clinical characteristics, treatments and outcomes compared with younger adults. *PLoS One* 2017;12:e0184160.
16. Brunot A, Le Sourd S, Pracht M, Edeline J. Hepatocellular carcinoma in elderly patients: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma* 2016;3:9-18.
17. op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-Cohort. *PLoS One* 2012;7:e45066.
18. Ma WJ, Wang Hy, Teng Ls. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Oncol* 2013;11:212.
19. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-1283.
20. Borzio M, Dionigi E, Parisi G, Raguzzi I, Sacco R. Management of hepatocellular carcinoma in the elderly. *World J Hepatol* 2015;7:1521-1529.