다발성 전이를 동반한 고령의 간세포암 환자에서 경동맥방사선색전술과 반복적 경동맥화학색전술로 간내암과 다발성 전이의 부분관해를 이룬 증례

황상연¹ · 이선미¹ · 임정우¹ · 전기정¹ · 안상부² · 박진영²

동남권 원자력의학원 ¹내과, ²영상의학과

A Case of Achieving Partial Remission with Sequential Treatment of Transarterial Chemoembolization after Transarterial Radioembolization in Old Patient with Hepatocellular Carcinoma with Multiple Metastasis

Sang Youn Hwang¹, Seon-Mi Lee¹, Jung Woo Im¹, Ki Jeong Jeon¹, Sang Bu Ahn², Jin-Young Park²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiology, Dongnam Institute of Radiological & Medical Sciences, Busan, Korea

The number of older adults with hepatocellular carcinoma (HCC) has been increasing with longer life expectancy and earlier diagnosis and treatment. However, older patients have lesser function reserve of multiple organ systems, more disability rate. Therefore, the treatment of elderly HCC patients remains a challenge worldwide. Recently, studies suggests that the survival outcome of older patients may be comparable to that of younger patients and active treatment may achieve promising rates of local and systemic control in selected patients. Based on above suggestions, we herein offer our experience of a case achieved partial remission by sequential therapy of transarterial chemoembolization after transarterial radioembolization in elderly HCC patient with multiple metastasis. Further study, maybe regarding a combination of locoregional and systemic treatment, is necessary on how to manage HCC in elderly patients. (*J Liver Cancer* 2018;18:151-156)

Keywords: Transarterial chemoembolization; Radioembolisation; Hepatocellular carcinoma; Metastasis

Received Jan. 30, 2018

Revised Mar. 26, 2018

Accepted Apr. 19, 2018

서 론

고령의 간세포암 환자의 경우 초기라 하더라도 실제 임상에서는 수술적 절제에 대해서 다시 한번 심사숙고하게 되며, 특히 간의 전이 혹은 혈관 침범 등이 동반된 진행성

간세포암인 경우에는 적극적 항암치료를 할 것인지부터 고민하게 되는 것이 현실이다. 2003년-2011년까지 미국의 population based cancer registry를 분석한 연구에서 70세 이상 간세포암 환자들이 50세 이하의 환자들에 비하여 진단 당시 Milan criteria를 벗어나는 경우가 많았고, 적극적 항암 치료를 받는 경우가 드물었으며, 생존율도 더 낮았음을 보고한 것을 보면 고령의 간세포암 환자에 대한 치료의 어려움은 세계적인 고민임을 실감할 수 있다.¹ 그럼에도 불구하고 실제 임상에서는 고령의 간세포암 환자라도 초기에 수술적 절제를 포함한 근치적 치료를 시행하거나, 진행성이라 하더라도 국소치료 혹은 전신치료의 병합을 통하여 선

Corresponding author : Sang Youn Hwang

Department of Internal Medicine, Gastrointestinal Cancer Center, Dongnam Institute of Radiological & Medical Sciences, 40 Jwadong-gil, Jangan-eup, Busan 46033, Korea
Tel. +82-51-720-5114, Fax. +82-51-720-5992
E-mail; mongmani@hanmail.net
<http://orcid.org/0000-0003-2750-9379>

택된 환자에서 좋은 종양 반응을 경험하기도 한다. 저자들은 위의 배경에 맞춰 다발성 전이를 동반한 고령의 간세포암 환자에서 경동맥 방사선색전술과 반복적 경동맥화학색전술로 간내암과 다발성 전이의 부분관해를 이룬 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상소견

환자는 2016년 10월 다발성 폐전이를 동반한 간세포암 진단 후 타병원으로 전원하여 2016년 11월 경동맥 방사선

색전술(transarterial radioembolization, TARE)을 시행받고 추가 치료를 위하여 본원으로 전원되었다.

환자는 77세 남성으로, 수십년 전부터 만성 B형간염으로 특이치료는 받지 않았으며, 가족력에서 특이 소견이 없었고, 흡연력은 없었으며, 문진소견 및 이학적 검사에서 특이 소견은 없었고, 환자의 신체수행능력은 Eastern Cooperative Oncology Group 1이었다. 내원 당시 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 7,300/ μ L, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 121,000/ μ L였다. 일반화학검사에서 총단백 7.3 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 61/32 IU/L, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, alkaline phosphatase 116 IU/L, gamma-glutamyltransferase 48 IU/L, 혈액응고검사에서

Figure 1. Liver MRI during arterial phase (A, B). One to 2 cm sized two arterial enhancing masses were noted in the right lobe (arrows). A 15 cm sized huge enhancing mass replacing the left lobe was noted (arrowhead). MRI, magnetic resonance image.

Figure 2. Chest CT with lung setting view (A, B). Several nodules were noted in the both lung field (arrows). CT, computed tomography.

Figure 3. Liver CT during arterial phase (A, B). A huge mass in the left lobe was showed without significant change (arrowhead). Previously noted arterial enhancing masses were increased and new enhancing lesions considered as intrahepatic metastasis were noted in the right lobe (arrows). CT, computed tomography.

prothrombin time 75% (international normalized ratio 1.21)로 Child-Pugh score 6이었다. 종양표지자검사에서 alpha fetoprotein 4,650 ng/mL, protein induced by vitamin K absence-II 42,935 mAU/mL였고, 바이러스간염표지자검사에서 HBsAg(+), HBeAg(+), anti-HBe(-), HBV DNA 1,005,856 IU, anti-HCV(-)이었다.

1) 영상 및 병리소견

2016년 10월 복부 자기공명영상(MRI)에서 간의 좌엽을 거의 대체하는 거대 종괴가 관찰되며, 간의 우엽에 조영증강을 보이는 다발성 종괴가 관찰되었고(Fig. 1), 양쪽 폐하부에 전이로 생각되는 결절들이 관찰되었다(Fig. 2). 2016년 11월 15일 타병원에서 TARE 시행 후 시행한 yttrium⁹⁰ positron emission tomography-CT에서 간좌엽의 종괴와 간우엽의 일부 종괴에 섭취 증가소견이 있었고, 2개월 후 본원으로 전원되어 시행한 복부 CT에서 간좌엽의 종괴는 의미 있는 변화는 없었고, 간우엽의 경우 yttrium⁹⁰ 섭취 증가가 없었던 종괴는 더 커졌고, 이전에 없었던 조영증강을 보이는 다발성 결절들이 관찰되어 간내암의 파급이 의심되었고(Fig. 3), 흉부 CT에서 폐전이가 확연히 증가하는 소견이 관찰되었으며(Fig. 4A, B), 복막전이가 발생하였다(Fig. 5A).

2) 진단 및 치료경과

영상소견에 의하여 전신적인 치료로 전환할 것을 환자에

게 권유하였으나 거부하고 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)을 원하여 2017년 2월 첫 번째 TACE를 시행하였고, 한달후인 2017년 3월에 시행한 복부 CT에서 간좌엽에 추가적인 리피오돌 섭취가 있지만, 간우엽의 종괴는 크기와 수가 증가하는 소견을 보였다. 하지만 폐전이의 감소가 관찰되었고(Fig. 4C, D), 복막전이가 소실되는 소견이 관찰되었다(Fig. 5B). 이것을 근거로 2017년 3월 두 번째 TACE를 시행하였고, 한 달 후인 2017년 4월 복부 CT에서 간좌우엽에 모두 추가적인 리피오돌 섭취가 있었고, 일부 남아있는 부분이 있었지만 더 이상의 새로운 병변은 없는 상황이었었고, 폐전이는 더 호전되었다. 이후 4회의 색전술을 더 시행한 후 2017년 10월에 시행한 복부 CT에서 좌엽의 거대종괴는 2016년 10월(Fig. 6A)과 2017년 1월(Fig. 6B)의 CT에서 점차적으로 축소되어 결국 viable portion이 없는 것으로 판명되었고(Fig. 6C), 기타 다른 간내병변은 없으며, 흉부 CT에서 폐전이는 몇 개의 결절만 남아있는 상황으로 현재까지 추적관찰 중이다(Fig. 7).

고 찰

고령의 간세포암 환자에서 적극적 항암치료를 주저하는 이유는 치료 부작용이 더 심하고, 치료효과가 적을 수 있다는 우려 때문이지만, 실제 연구 결과는 다른 관점을 보고하기도 한다. 중국의 한 연구에서는 2008-2013년에 간세포암

Figure 4. Chest CT with lung setting view before (A, B) and after (C, D) first TACE. (A, B) Multiple lung metastasis with increased size and number were noted after TARE. (C, D) Multiple lung metastasis were decreased after first TACE. CT, computed tomography; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization.

으로 진단받은 1,530명을 65세 미만과 65세 이상으로 분류하여 분석한 결과 65세 이상에서 C형 간염, 당뇨의 유병률이 더 높았고, 신체수행능력이 더 불량하였으며, 중앙생존기간이 65세 미만에서는 33개월인데 비하여, 65세 이상에

서는 27개월로 더 짧음을 보고하였다. 하지만 65세 이상에서는 적극적인 항암치료를 적게 시행하였고, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage에 따라 분류하거나, 치료를 받은 사람만을 대상으로 치료의 종류에 따라 두 군을 비

Figure 5. Liver CT during portal phase (A, B). (A) A 0.5 cm sized peritoneal nodule was noted (arrow) after TARE. (B) Previous enlarged peritoneal nodule was disappeared after first TACE. CT, computed tomography; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization.

2016-10 → TARE → 2017-01 → TACE #1 ~ #5 → 2017-10

Figure 6. Liver CT (coronal view) during portal phase. (A) A 15 cm sized huge mass was noted in the left lobe. (B) Size of previous mass was slightly decreased after TARE, but without significant change. (C) Previous huge mass was shrank and no enhancing portion was noted. CT, computed tomography; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization.

Figure 7. Chest CT with lung setting view (A-C). Multiple lung metastasis were nearly disappeared and showed as remained tiny nodules (arrows). CT, computed tomography.

교하였을 때 65세 미만과 이상의 생존율의 차이는 없으므로 보고하였다.² 또한 이 연구에서 이전에 보고된 다른 연구도 고찰하였는데 대부분의 연구에서 생존율이 비슷하다고 보고하였다.^{3,9} 특히 고령에서 수술적 절제를 받은 경우에도 좋은 치료성적을 보고한 연구도 있는데, 2003-2013년까지 수술적 절제를 받은 1,132명의 환자를 30대 전후, 40대 전후, 50대 전후, 60대 전후, 70대 전후로 각각 분류하여 분석하였을 때 생존율의 의미있는 차이가 없었으며, 잔존 간 기능과 종양병기 및 절제범위가 의미있는 예후인자였다고 보고하였다.¹⁰ 다른 연구에서는 2009-2013년까지 Milan criteria를 벗어나는 315명의 환자에게 수술적 절제를 시행하고, A군(55세 이하, 157명)과 B군(55세 이상, 158명)으로 분류하였을 때, 고령인 B군에서 지연 기도관 제거 비율(delayed extubation rate)가 높고, 중대한 합병증(major complication) 등의 수술 후 합병증의 비율이 높았지만, A군보다 낮은 병기의 환자들이 많았고, A군:B군의 1년, 3년, 5년 생존율은 78.1%:86.5%, 45.1%:57.5%, 27.4%:42.4%였고, P -value 0.007로, 오히려 고령인 B군에서 더 좋은 tumor biology와 예후를 보였다고 보고하였다.¹¹ TARE의 경우에도 비슷한 결과를 보고한 연구가 있었는데, 2003-2009년 사이에 TARE를 시행한 받은 70세 이상의 환자 128명과 70세 미만의 환자 197명을 대상으로 비교하였을 때 중앙생존 기간이 각각 14.5개월, 12.8개월이었고, P -value 0.942로 의미있는 차이가 없었으며, 시술 부작용도 두 군 모두 grade 1-2 정도로 의미있는 차이가 없었으며, Child class와 tumor burden이 생존 기간 예측에 결정적이라고 보고하였다.¹² 결국 암 환자의 예후를 결정하는 결정적 인자가 아니며, 고전적 지표인 잔존 간 기능과 종양병기가 가장 중요한 예후인자일수는 있다는 의견을 제시하고 있다고 하겠다.

한편 본 증례에서는 폐전이가 동반되어 있음에도 불구하고 국소치료인 TARE와 TACE를 연계해서 시행하였는데, 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 전신적 치료를 권유하였지만, 환자가 거절하였다. 둘째, 간좌엽을 대체하는 거대 간세포암의 조절을 통하여 환자의 증상 개선을 유도할 수 있고, 나아가 생존 증가에 도움이 될 가능성이 있었기 때문이다. 실제 국내연구에서 2004년에서 2009년까지 간 외 전이를 동반한 240명의 환자를 대상으로 국소치료를 시행하고, 중앙생존율을 비교하였을 때 객관적 반응(objective response)을 보인 환자에서 17.4개월, 그렇지 않은 환자에서 5.7개월이었고, 다변량 분석에서 객관적 반응(objective response) 여부가 가장 높은 오즈비(odds ratio)를 가진다고

보고하였다.¹³ 또한 다른 연구¹⁴에서도 171명의 간외 전이 환자를 대상으로 전이가 발생한 이후의 생존율을 예측하는데에 국소치료 및 전신치료에 대한 간내암의 완전관해 여부가 단변량 분석에서 통계적으로 유의하다고 보고하여 간외 전이가 있는 경우라도 간내암의 조절이 생존연장에 도움이 될 가능성에 대해 생각해 볼 수 있겠다.

이 증례에서 한 가지 흥미로운 것은 TACE를 통하여 예상치 않게 간외 전이의 조절을 이룰 수 있었다는 것인데, 이와 비슷한 사례를 정리한 보고에 따르면 2008-2013년까지 폐전이가 동반된 26명의 환자를 대상으로 TACE를 시행하였을 때 10명의 환자에서 간내암의 완전관해를 이루었고, 이 중 4명의 환자에서 폐전이의 완전관해가 발생하였다고 하였고, 이 4명의 환자와 나머지 22명의 환자의 생존기간은 각각 35.5개월, 10.3개월(P -value 0.001)로 보고하였다. TACE를 통하여 폐전이가 조절되는 주 기전으로는 TACE를 통하여 종양괴사후에 유리되는 항원들에 의한 면역반응의 활성화를 언급하였다. 부가적으로 흥미로운 점은 26명의 환자 중 9명의 환자가 동정맥단락(hepatic arteriovenous shunt)이 있었고, 이 환자들은 단락색전술(shunt embolization)을 먼저 시행하고, TACE를 시행하였는데, 이 9명 중 4명이 폐전이의 완전관해를 보였다는 사실이며, 이를 토대로 단락을 통하여 폐전이가 악화되는데, 단락 폐쇄를 통하여 폐전이의 추가적 악화를 막은 것이 또 하나의 기전일수 있음에 대하여 제시하였다.¹⁵

요컨대 이 증례는 거대간세포암 및 간내 전이가 동반되어 있는 고령의 환자에서 폐전이가 있음에도 불구하고 전신적인 치료를 거부하였기에 간내암 만이라도 조절할 목적으로 TARE 시행 후 간내암과 폐전이의 악화 및 새로운 복막 전이를 보였지만 TACE 시행 후 폐전이와 복막 전이가 호전되어 연계하여 반복적 TACE 시행 후 간내암의 완전관해 및 간외 전이의 준완전관해를 유도한 증례이다. 고령의 진행성 간세포암 환자라도 적극적인 국소 혹은 전신 치료를 통하여 간내암을 조절할 경우 생존율 개선에 도움이 될 수 있을 것으로 기대되며 이에 대한 추가 연구가 필요하다고 하겠다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Yan M, Ha J, Aguilar M, Liu B, Frenette CT, Bhuket T, et al. Older patients with hepatocellular carcinoma have more advanced disease, lower rates of treatment, and lower survival. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:378-383.
2. 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.
3. Cho SJ, Yoon JH, Hwang SS, Lee HS. Do young hepatocellular carcinoma patients with relatively good liver function have poorer outcomes than elderly patients? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1226-1231.
4. Chang PE, Ong WC, Lui HF, Tan CK. Is the prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma poorer than the prognosis of older patients? A comparative analysis of clinical characteristics, prognostic features, and survival outcome. *J Gastroenterol* 2008;43:881-888.
5. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Ngan H, Ng IO, et al. Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2460-2466.
6. 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.
7. Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, Zambruni A, Di Micoli A, Frigerio M, et al. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. *Gut* 2010;59:387-396.
8. Borzio M, Dionigi E, Vitale A, Rossini A, Marignani M, Fornari F, et al. Management and prognosis of hepatocellular carcinoma in the elderly: results of an in-field multicenter cohort study. *Liver Int* 2017;37:1184-1192.
9. Kim YJ, Jang BK, Kim ES, Chung WJ, Park KS, Cho KB, et al. Hepatocellular carcinoma in the elderly: clinical characteristics, treatment, survival analysis in Korean patients older than 70 years. *J Korean Med Sci* 2012;27:1147-1154.
10. Tan JT, Zhao C, Peng NF, Yang Y, Zhong JH, Yang T, et al. Association between age and overall survival of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Surg Oncol* 2016;114:966-970.
11. Shen J, Li C, Yan L, Li B, Xu M, Yang J, et al. Short- and long-term outcomes between young and older HCC patients exceeding the Milan criteria after hepatectomy. *Ann Hepatol* 2018;17:134-143.
12. Golfieri R, Bilbao JJ, Carpanese L, Cianni R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:753-761.
13. Jung SM, Jang JW, You CR, Yoo SH, Kwon JH, Bae SH, et al. Role of intrahepatic tumor control in the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:684-689.
14. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011;117:4475-4483.
15. Wu H, Zhao W, Liu S, Zheng J, Ji G, Xie Y. Pure transcatheter arterial chemoembolization therapy for intrahepatic tumors causes a shrink in pulmonary metastases of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:1035-1042.