경동맥화학색전술과 정위절제방사선 병합치료로 완전한 관해를 보인 작은 크기의 간세포암종 1예

차준영¹ · 전백규¹ · 공은정¹ · 서현일¹ · 박종규¹ · 이상진¹ · 김영돈¹ · 한군희¹ · 정우진¹ · 천갑진¹ · 최원식²
울산대학교 의과대학 강릉아산병원 ¹내과, ²방사선종양학과

A Case of Small Hepatocellular Carcinoma Who Showed Complete Response by Combined Therapy of Transarterial Chemoembolization and Stereotactic Body Radiotherapy

Jun Young Cha¹, Baek Gyu Jun¹, Eun Jeong Gong¹, Hyun Il Seo¹, Jong Kyu Park¹, Sang Jin Lee¹, Young Don Kim¹, Koon Hee Han¹, Woo Jin Jeong¹, Gab Jin Cheon¹, Won Sik Choi²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiation Oncology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

Received Jan. 3, 2018
Revised Feb. 20, 2018
Accepted Feb. 21, 2018

In hepatocellular carcinoma (HCC), surgical resection or local ablation therapy is limited because of severe liver dysfunction or tumor location. Transarterial chemoembolization (TACE) has been used widely as palliative treatment. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) is a more recent and effective treatment for early stage HCC. We report a case with small HCC with complete response by TACE combined with SBRT. (*J Liver Cancer* 2018;18:157-161)

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Transarterial chemoembolization; Stereotactic body radiotherapy

서론

간세포암은 전 세계적으로 암 관련 사망률이 세 번째로 높은 암이다.¹ 종양의 크기가 작은 간세포암에서는 외과적 절제술이 표준치료이다. 그러나 많은 경우에서 악화된 간 기능으로 수술이 어렵고, 종양의 위치로 인하여 국소치료를 시행할 수 없는 경우가 흔하다.² 이러한 환자에서는 다 음 치료로서 경동맥화학색전술이 주로 사용되고 있다.³ 하

지만 경동맥화학색전술은 치료 반응률이 40%로 낮아 근치 적 치료로는 사용되지 못하고 있다.⁴ 최근에는 방사선 치료 기법의 발전으로 인하여 간세포암 치료에서 체외방사선 치료기법이 증가하고 있는 추세이다.^{5,6} 정위절제방사선치료 (stereotactic Body Radiotherapy, SBRT)는 고용량의 방사선을 종양 부위에 단기간에 집중하는 방법으로 치료효과를 극대화하고 주변 정상 조직에는 부작용을 최소화하는 장점이 있다.⁷ 본 저자들은 작은 크기의 간세포암종 환자에서 경 동맥화학색전술과 정위절제방사선 병합치료를 통하여 완 전반응을 보인 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

Corresponding author : Baek Gyu Jun

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 38 Bangdong-gil, Sacheon-myeon, Gangneung 25440, Korea
Tel. +82-33-610-3100, Fax. +82-33-640-6120
E-mail; backyou78@hanmail.net
<http://orcid.org/0000-0003-4693-9542>

증 례

1. 임상소견

만성 B형간염의 간경화로 치료 중이던 72세 여자 환자가 지역 병원에 식도정맥류 출혈을 주소로 입원하여 시행한 복부 전산화단층촬영검사에서 발견한 간 종괴를 주소로 강릉아산병원에 내원하였다. 어머니가 B형간염으로 진단 받은 가족력이 있었다. 음주력 및 흡연력에서 특이소견은 없었다. 신체 검진에서 공막의 황달은 없었으며, 복부는 편평하고 부드러웠으며 간과 비장도 촉진되지 않았다.

내원 당시 시행한 혈액검사에서 백혈구 3,000/ μ L, 혈색소 9.2g/dL, 혈소판 97,000/ μ L, total bilirubin 1.5 mg/dL, aspartate transaminase 38 IU/L, alanine transaminase 20 IU/L, alkaline phosphatase 235 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase 30 IU/L, total protein 7.1 g/dL, albumin 3.5 g/dL, prothrombin time (international normalized ratio) 1.39였다. 종양 표지자는 alpha fetoprotein 9.4 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II 13.7이었고, 바이러스 간염 표지자는 hepatitis B (HB)sAg 양성, HBeAg 음성, anti-HBe 양성, anti-HBc 양성, anti-hepatitis C virus 음성, hepatitis B virus DNA <20 IU/mL였다.

2. 영상소견

복부 전산화단층촬영 및 간세포특이조영제(primovist)를 이용한 자기공명영상에서 간의 좌엽 외측절편에 2.5 cm 크기의 경계가 불분명한 종괴가 관찰되었으며 동맥기에 조영증강과 지연기에 조영배출을 보이고 자기공명영상의 담도기에는 저신호를 보이는 간세포암종에 합당한 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 복부 내 다른 부위의 전이는 없었으며

흉부 전산화단층촬영 및 양전자방출단층촬영상 추가 전이 소견은 관찰되지 않았다.

3. 진단 및 치료 경과

만성 B형간염의 간경화로 인한 간세포암종 병기는 UICC 병기 II, Barcelona Clinic Liver Cancer 병기 A였고, 간 기능등급은 Child-Pugh 등급 A (5점), Model For End-Stage Liver Disease 6점이었다. 환자에게 외과적 절제술을 권유하였으나 환자와 보호자가 수술 받기를 거부하였고 고주파열치료는 제대정맥류로 인하여 출혈 위험성이 높아 시행할 수 없었다(Fig. 2). 종괴는 복부 전산화단층촬영에서 동맥기에 부분적으로 조영되어 경동맥화학색전술로 완전 반응을 보이기 어려웠다. 이에 따라 환자에게 경동맥화학색전술과 정위절제방사선치료 병합요법을 계획하였다. 1회의 경동맥화학색전술을 시행 후 3주 뒤 시행한 복부 전산화단층촬영에서 부분반응을 보인 것을 확인하였고(Fig. 3),

Figure 2. Gadoxetic acid (Primovist) magnetic resonance imaging shows prominent paraumbilical collaterals with umbilical varix.

Figure 1. Abdomen dynamic computed tomography finding. 2.5 cm sized focal enhancing lesion in S3 of liver, hepatoma (A). Gadoxetic acid (Primovist)-enhanced magnetic resonance imaging. About 20 mm partially enhancing lesion in S3 subcapsular portion of liver on arterial phase (B), characterized by washout on portal phase (C), and low signal on hepatobiliary phase (D). Arrow shows tumor.

이어서 총 48 Gy (1회당 16 Gy)의 정위절제방사선치료를 시행하였다(Fig. 4).

Figure 3. Hepatic artery angiographic finding before transarterial chemoembolization. Angiography shows tumor staining in S3 of the liver (A). Liver dynamic computed tomography. There is 2 cm sized subtle enhancing lesion in S3 of the liver, the lesion shows accumulation of high density material within, consistent with the therapeutic transarterial chemoembolization (B).

방사선치료 종료 후 3개월 뒤 시행한 복부 전산화단층촬영 및 6개월 뒤 시행한 자기공명영상에서 새로운 병소는 발견되지 않았고 원발 종양의 크기는 지속적으로 감소하였다(Fig. 5). 종양표지자 수치 또한 정상화되었으며 더 이상 재발소견을 보이지 않는 완전 관해 상태로 현재 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

종양의 크기가 작은 간세포암의 치료는 수술적 절제이며 3 cm 이하의 간세포암에서는 고주파 열치료와 같은 국소치료술이 이용되기도 한다.⁸ 이러한 근치적 치료가 어려운 경우에는 경동맥화학색전술이 이용되었고 작은 간세포암에서는 고주파 열치료와 비슷한 성과를 보인다고 보고하였다.⁹ 하지만 방사선치료는 그동안 간세포암에서 근치적 치료로는 이용되지 못하고 구제요법으로 사용되었다.¹⁰ 대부분의 간세포암 환자는 만성 간질환을 갖고 있어 간세포암치료를 위한 충분한 선량을 조사할 수 없었다.¹¹ 하지만

Figure 4. Simulation and planning image of stereotactic body radiation therapy. Gross tumor volume 2.05 mL, clinical tumor volume 7.12 mL, planning target volume 21.10 mL, normal liver volume 737 mL.

Figure 5. Initial abdomen dynamic computed tomography finding (A). Liver dynamic computed tomography performed at 1 month after treatment of transarterial chemoembolization (B), at 3 months after treatment of stereotactic body radiation therapy (C). Arrow shows tumor.

최근 들어 방사선 치료는 기술적 발전으로 인하여 단기간에 고용량을 조사할 수 있는 정위절제방사선치료법을 간세포암에도 적용할 수 있게 되었다.¹²

정위절제방사선치료는 고용량의 방사선을 종양 부위에 단기간에 집중하는 치료로서 3 cm 이하의 작은 간세포암에서 좋은 효과를 보이고 있다. 정위절제방사선치료에서 국소억제율은 방사선치료받은 병소가 치료 후 동맥기에서 조영되지 않는 것으로 정의된다.¹³ 국내의 후향연구에서 Yoon 등⁷은 작은 간세포암에서 정위절제방사선치료법을 이용한 연구를 보고하였다. 간세포암종의 크기가 2 cm 이하에서는 국소억제율이 100%였고, 2.1-3.0 cm에서는 국소억제율이 93.3%로 매우 우수한 성과를 보였다. 다른 일본의 전향적 연구에 따르면 4 cm 이하의 간세포암에서 정위절제방사선치료의 경우 3년 국소억제율이 96.3%라고 보고하였다.⁵ 최근 연구들에 따르면 정위절제방사선치료가 5 cm 이하의 작은 간세포암에서는 수술과 비슷한 국소 효과를 보인다고 보고하였고,¹⁴ 간세포암 환자에서 정위절제방사선치료가 경동맥화학색전술이나 고주파열치와 같이 간 이식을 위한 가교치료로도 안전하게 사용될 수 있다고 보고하였다.¹⁵ 하지만 간세포암의 크기가 커짐에 따라 국소억제율은 감소되는 것으로 보고하고 있다. 6 cm 이하의 간세포암에서 정위절제방사선치료법을 이용한 연구에서는 1년과 2년 국소억제율이 각각 85.8%와 64.4%로 나타났다.¹⁶ 그러므로 3 cm 이하의 작은 간세포암에서 정위절제방사선 치료는 우수한 효과를 보인다고 할 수 있겠다.

정위절제방사선치료의 가장 큰 제한점은 방사선에 의한 간독성이었다. 만성 간질환이 있는 환자에서 방사선에 의한 간독성의 정의는 Child-pugh 등급이 2점 이하로 악화되거나 ALT 수치가 5배 이상 증가하는 것이다.¹⁷ 이러한 방사선에 의한 간독성을 예측하는 연구가 그동안 진행되어 왔다. 기존 연구에 따르면 정위절제방사선치료가 Child-Pugh 등급이 7점 이하의 간기능을 갖는 환자에서는 상대적으로 안전한 것으로 보고되고 있다.^{18,19} 또한 국내 연구에서도 Child-Pugh 등급이 7점 이하인 환자에서는 정위절제방사선치료 후 발생하는 부작용이 매우 낮다고 보고하였다.²⁰ 그러므로 간경화가 동반되어 있더라도 Child-Pugh 등급이 7점 이하에서는 상대적으로 안전하게 사용할 수 있을 것으로 보인다.

본 증례의 경우 우연히 발견된 2.5 cm의 작은 간세포암으로 Child-Pugh 등급 A (5점)로 간 기능이 보존되어 있으며 수행능력이 좋고 주혈관 침범이나 간의 전이가 없어 경동

맥화학색전술과 정위절제방사선 병합치료를 좋은 치료 반응을 보였던 것으로 판단한다. 환자는 외래에서 14개월의 추적관찰을 하였으며 재발 없이 완전관해 상태를 유지하고 있다. 이를 통하여 간세포암의 크기가 3 cm 이하로 작고 간 기능이 보존되어 있으며 병변이 간 내에 국한된 경우 경동맥화학색전술과 정위절제방사선 병합치료가 효과적인 것으로 보이며 더 많은 환자를 대상으로 이와 같은 병합치료의 효과에 대한 추가 연구가 필요하다고 생각한다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Jun Young Cha and Baek Gyu Jun drafted the manuscript. Eun Jeong Gong and Hyun IL Seo reviewed the data. Jong Kyu Park, Sang Jin Lee and Young Don Kim created figures. Koon Hee Han, Woo Jin Jeong and Gab Jin Cheon were responsible in collection of clinical data. Wonsik Choi reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. Ikai I, Kudo M, Arii S, Omata M, Kojiro M, Sakamoto M, et al. Report of the 18th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:1043-1059.
3. Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, Arase Y, Chayama K. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. An analysis by the Cox proportional hazard model. *Cancer* 1991;68:2150-2154.
4. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25.
5. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 2016;122:2041-2049.
6. Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, Bazzi L, Novelli PM, Devlin P, et al.

- Stereotactic body radiation therapy as an alternative to transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:122-130.
7. Yoon SM, Lim YS, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8:e79854.
 8. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.
 9. Kim JW, Kim JH, Sung KB, Ko HK, Shin JH, Kim PN, et al. Transarterial chemoembolization vs. radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1234-1240.
 10. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, Yang PS, Cheng JC, Huang AT, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1025-1033.
 11. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1237-1248.
 12. Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:157-172.
 13. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. *BMC Cancer* 2010;10:475.
 14. Su TS, Liang P, Liang J, Lu HZ, Jiang HY, Cheng T, et al. Long-term survival analysis of stereotactic ablative radiotherapy versus liver resection for small hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:639-646.
 15. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017;67:92-99.
 16. Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, Clerici E, Tozzi A, Franzese C, et al. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:1301-1309.
 17. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S94-S100.
 18. Huertas A, Baumann AS, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croisé-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;115:211-216.
 19. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-e453.
 20. Jun BG, Kim YD, Cheon GJ, Kim ES, Jwa E, Kim SG, et al. Clinical significance of radiation-induced liver disease after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 2017 Aug 28. doi: 10.3904/kjim.2016.412. [Epub ahead of print].