간문맥을 침범한 침윤성 간세포암종에서 간동맥 주입 화학요법과 방사선 치료를 통하여 완치한 1예

김상진 · 장병국 · 황재석

계명대학교 동산의료원 소화기내과학교실

A Case of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis Treated by Hepatic Artery Injection Chemotherapy and Radiotherapy

Sang Jin Kim, Byoung Kuk Jang, Jae Seok Hwang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Received Jul. 23, 2017

Revised Aug. 19, 2017

Accepted Aug. 23, 2017

External beam radiotherapy, transarterial chemoembolization and sorafenib are currently standard treatments for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein thrombosis. However, hepatic arterial infusion chemotherapy has been applied to advanced stage HCC with a view to improving the therapeutic effect. We experienced a case of advanced HCC with clinical complete response after hepatic artery infusion chemotherapy and radiation therapy and report that. (*J Liver Cancer* 2017;17:158-162)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Chemoradiotherapy; Radiotherapy

서론

일반적인 다른 종양들과 마찬가지로 진행되어 있는 간세포암종의 경우 적극적인 치료에도 불구하고 예후가 불량한 경우가 많다.¹ 국내의 가이드라인에서는 간세포암종의 병기를 대체적으로 modified Union for International Cancer Control (mUICC) 병기를 사용하고 있으며² 간문맥의 침범이 있는 경우 병기는 IV가 되고 이 경우 낮은 생존율을 보인다. 2014년도에 발표된 국내 단일 기관 코호트 연구결과에서는 mUICC 병기 기준으로 IVa는 전체의 23.1%의 비율이며 IVb인 13.6%의 비율을 차지하였고 각각의 병기에 따른 5

년 생존율은 4.6%, 2.1% 정도로 보고되었다.³ 병기 IV의 경우에 있어 국내 가이드라인에 따르면 소라페닙(sorafenib)이 표준 치료이며 대체 치료로 체외방사선조사술(external beam radiation therapy, EBRT), 경동맥화학색전술(trans arterial chemoembolization, TACE)을 권고하고 있다.² 간동맥 주입 항암요법(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC) 등의 경우 명확한 근거가 없고 기관별로 술기에 제한이 있어 표준 치료로는 권장되지 않는 상태이다. 그러나 진행된 간세포암종의 치료에 HAIC의 효과를 보고한 연구들이 있으며⁴ 저자들도 간문맥 침범이 동반된 침윤성 간암에서 HAIC와 방사선 치료를 이용하여 완전 반응을 경험한 예가 있어 이를 보고하는 바이다.

Corresponding author : Jae Seok Hwang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea
Tel. +82-53-250-7088, Fax. +82-53-250-7422
E-mail; gastro@dsmc.or.kr
http://orcid.org/0000-0002-1510-3534

증례

1. 임상소견

60세 남자 환자로 복부 팽만감을 주소로 본원을 방문하

였다. 과거력에서 20년 전 바이러스 간염이란 이야기를 들었으나 다른 치료나 검사는 없었으며 최근 2개월 전부터 지속되는 복부 팽만감과 식이 부전이 있었다. 이전에 월 1-2회 소주 2병 정도의 음주력이 있었으나 10년 전부터 중단한 상태이며 흡연력은 없었다. 고혈압으로 현재 투약 중이며 간 질환에 대한 가족력은 없었다. 내원 당시 생체 징후는 안정적이었고 이학적 검사에서 복부 팽만이 관찰되었다. 신장 175 cm, 체중 60 kg, body mass index 19.59 kg/m²로 측정되었으며 검사실 소견은 말초 혈액 검사에서 white blood cells 6,820/mm³ (neutrophil 73.4%, eosinophil 1.1%), hemoglobin 12.1 g/dL, platelet 96,000/mm³, 생화학 검사에서 total protein 8.1 g/dL, albumin 4.5 g/dL, 공복 혈당 144 mg/dL, blood urea nitrogen 17 mg/dL, creatinine 1.3 mg/dL, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 57/62 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase 176 IU/L, alkaline phosphatase 190 IU/L, 총 cholesterol 144 mg/dL, total bilirubin 1.7 mg/dL (direct bilirubin 0.6 mg/dL), PT 13.1 sec (international normalized ratio

[INR] 1.16)였으며, 바이러스간염표지자 검사에서 HBs Ag(-), anti-HBs Ab (-), anti-hepatitis C (HCV) Ab (+), IgG anti-HBc (+), HCV RNA(-)이었고 alpha-fetoprotein (AFP) 25.45 ng/mL, carbohydrate antigen 19-9 45.46 U/mL, protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) 2,267.09 mAU/mL로 측정되었다.

2. 영상 및 병리소견

역동적 조영 증강 전산화 단층촬영(dynamic contrast-enhanced computed tomography)에서 간 6번 구역에 동맥기에 미세한 조영 증강과 지연기에 조영 감소가 있는 2 cm 크기의 결절과 비전형적인 찻김을 보이는 결절 주위 병변을 확인하였다. 주간문맥 및 우간문맥에 종양 색전소견이 보였으며 간실질은 위축되고 거친 표면을 보였다(Fig. 1).

조영제의 찻김이 전형적이지 않아 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI)을 시행하였다. T2에서 간우엽

Figure 1. Liver CT finding. Atypical enhanced lesion with portal vein tumor thrombosis (yellow arrows) in right lobe showed at arterial phase (A, B). About 2 cm sized nodule (yellow arrow) showed washout at delayed phase (C). CT, computed tomography.

Figure 2. Liver MRI finding. Infiltrative HCC in right hepatic lobe with tumor nodule in liver, S6. There is ill-defined lesion with high attenuation (yellow arrow) in right hepatic lobe, at T2W image (A). (B) Portal vein tumor thrombosis in portal vein trunk and proximal portion of both portal veins (yellow arrow). There is an infiltrative lesion with enhancement in arterial phase (white arrow) (B) and wash-out in hepatobiliary phase (yellow arrow) (C). MRI, magnetic resonance imaging; HCC, hepatocellular carcinoma.

에 불규칙하게 주위로 퍼져있는 고신호 병변이 있었으며 20 분 지연영상에서도 신호결손을 보이는 병변이 관찰되어 침윤성 간세포암종으로 생각하였다. CT에서 보이는 6번 구역의 결절은 MRI에서도 관찰되었으며 주간문맥에는 종양혈전이 관찰되었다(Fig. 2).

침윤성 간세포암종이 의심되나 간문맥의 종양 혈전이 동반되어 조영제의 씻김 패턴이 전형적이지 않아 정확한 진단을 위해 조직 검사를 시행하였다. 조직 검사 결과에서 nu-

Figure 3. Microscopic finding from biopsy specimen, Large cytoplasm of oversized and dyed nuclei and acidic cytoplasm was observed. Edmondson-Steiner grade II for hepatocellular carcinoma (Hematoxylin and eosin [H&E], $\times 200$)

clear/cytoplasmic ratio가 증가되어 있고 2층 이상의 두꺼워진 hepatic cord, anisocytosis 등이 관찰되어 간세포암종, Edmondson-Steiner grade II로 진단하였다(Fig. 3).

3. 진단 및 치료 경과

Child-Pugh score 7점으로 class B로 분류하였으며 당시 MELD score 13점으로 확인되었다. 전신 상태는 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)의 기준에 따라 등급 1이었다. 영상 검사에 따른 병기는 mUICC 병기 Iva (T4N0M0)이며 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기에 따르면 병기 C였다.

환자는 HAIC와 방사선치료 동시 요법을 계획하였다. HAIC는 5-FU 250 mg, leucovorin 3 mg, cisplatin 10 mg을 5일간 고정된 용량으로 사용하였으며 3주 간격으로 6차례 시행하였다. 방사선 치료는 간 6번 구역의 결절과 간문맥 종양혈전을 대상으로 총 용량 44 Gy를 2 Gy씩 22회 나누어 조사하였다.

이후 시행한 MRI에서 이전에 보이던 침윤성 병변이 보이지 않고 간문맥에 보이던 혈전의 크기가 작아졌으며 조영되는 부분도 보이지 않았다(Fig. 4). 종양표지자인 AFP는 25 ng/mL에서 5 ng/mL로 감소하였고(Fig. 5) PIVKA-II 또한 2,267.09 mAU/mL에서 12.67 mAU/mL로 감소하였다. Modified response evaluation criteria in solid tumors for

Figure 4. Follow-up MRI finding. In T2W image (A), high attenuation in right hepatic lobe was not observed after HAIC and radiation treatment (yellow arrows). Despite of radiation injury was observed in S8, S4 and S5, wash-out pattern was disappeared in hepatobiliary phase (B, yellow arrows). MRI, magnetic resonance imaging; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy.

Figure 5. Alpha-fetoprotein (AFP) level according to clinical course. AFP was significant decreased, after hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) with radiation therapy.

HCC (Modified RECIST) 기준에 따라 완전 반응(Complete Response)으로 판단하였다. 환자는 3년 정도 안정적으로 외래에서 추적하면서 지내다가 이후 간경화의 진행으로 인한 복막염으로 간세포암종 진단 후 45개월째 사망하였다.

고 찰

World Health Organization (WHO)에 따르면 간세포암종은 악성 종양 중에서 세계에서 6번째로 많으며 암으로 인한 사망률은 전체 암종에서 2번째로 보고되었다.¹ 국내의 2015년 통계청 자료에서도 간세포암종으로 인한 사망률은 폐암의 22.6%에 이어 두 번째인 14.7%를 차지하고 있는 것으로 발표되었다.⁵ 최근의 간세포암종의 치료 성적은 다양한 진단 기술에 의한 조기 진단과 치료로 인하여 많이 향상되었다. 가장 최근 미국간학회에서 간암 치료 가이드라인에서는 하향 병기가 가능하다면 밀란 척도(Milan criteria)를 벗어나는 경우에도 밀란 척도 이내로 병기 하향을 시킨 후에 간이식을 통한 완치를 고려할 수 있다고 권장하고 있다.¹ 근치적 치료가 불가능한 진행성 간세포암종인 경우에 있어서는 Child-Pugh 등급 A 정도의 간기능이 있는 경우에는 소라페닙이 표준 치료로 사용되며 이는 SHARP trial을 통하여 이미 잘 알려져 있다.⁶ 그러나 간기능이 Child-Pugh 등급 B에서의 소라페닙의 역할은 명확하지 않아 이에 대한 연구들이 진행 중으로, 현재까지 Child-Pugh 등급 B의 간기능을 가진 진행성 간세포암종 환자들에 대한 효과적인 치료방법은 아

직까지 명확하지 않다. 이러한 배경으로 진행된 간세포암종의 경우 환자의 전신 상태에 따라 HAIC, TACE, EBRT 등의 다양한 치료방법이 사용되고 있는 상태이다.

이 중에 HAIC는 이전 미국 간암학회에서는 HAIC를 표준 치료로 권장하지 않았으나⁷ 최근 치료 지침에서는 몇 가지 연구가 언급되면서 치료 옵션으로 소개되고 있는 상태이다.¹ 그 근거로 언급된 연구 중 하나는 후향성 관찰연구로 간문맥혈전증이 있는 진행성 간세포암종 환자에서 HAIC 군과 소라페닙군으로 나누어 비교하여 중앙 생존값이 각각 7.1개월, 5.5개월로 HAIC군에서 통계적으로 유의한 생존율 증가를 보였다.⁴

방사선 치료와 관련된 연구로는 후향성 관찰연구에서 Nakazawa와 그 동료들은 진행성 간세포암종 환자에서 간문맥 혈전증이 주간문맥이나 1차 분지에 있는 경우에 방사선 치료군에 57명, 소라페닙을 사용한 군에 40명을 배정하여 비교하였고, 중앙 생존기간은 방사선 치료군이 5.9개월로 4.3개월인 소라페닙에 비하여 길었으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.115$).⁸

HAIC와 방사선 동시 치료의 경우 진행된 간세포암종 환자 40명을 치료하여 3년 생존율을 24.1% 정도로 보고하였고⁹ 이후에도 30명의 간문맥 침범과 간내 전이가 있는 간세포암종 환자군에서 TACE 이후에 국소 방사선 항암 동시 요법을 실시하여 평균 생존율은 9.8개월로 보고하였다.¹⁰

현재도 간문맥을 침범한 진행된 간세포암종에서 소라페닙과 국소치료에 관한 다양한 비교연구들이 진행 중이다.

경동맥 방사선색전술(transarterial radioembolization, TARE)과 소라페닙을 비교한 경우(NCT01135056, NCT01482442), 소라페닙 단독과 소라페닙에 추가적인 국소치료(radiation, TACE, and HAIC)를 비교한 경우 등(NCT01730937, NCT01829035, NCT02774187, and NCT01214343)이 현재 진행 중이며, 이러한 연구결과에 따라 향후 진행된 간세포암종의 치료방법이 좀 더 명확하게 정립될 수 있을 것으로 생각된다.

본 증례는 간문맥을 침범한 침윤성 간세포암에서 HAIC와 방사선 치료를 이용하여 완전 반응을 확인한 증례이다. 간기능이 Child-Pugh 등급 B에서의 소라페닙의 역할이 명확치 않아 HAIC와 방사선 치료를 통하여 환자는 45개월간 생존하였다. 적극적인 치료를 통한 생존율 증가를 보인 증례로, 향후에 적극적이고 다양한 치료를 통하여 진행된 간세포암종에서 생존율 향상을 보이는 연구들과 가이드라인이 제시될 것을 기대해본다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sang Jin Kim performed the writing of the article. Byoung Kuk Jang contributed the writing of the article. Jae Seok Hwang was responsible for the article.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2017 Jan 28. doi: 10.1002/hep.29086. [Epub ahead of print]
2. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol* 2015;16:465-522.
3. Kwak HW, Park JW, Nam BH, Yu A, Woo SM, Kim TH, et al. Clinical outcomes of a cohort series of patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:820-829.
4. Song DS, Song MJ, Bae SH, Chung WJ, Jang JY, Kim YS, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol* 2015;50:445-454.
5. National Cancer Information Center. Major cancer mortality fraction, 2015 [Internet]. Goyang (KR): National Cancer Information Center; [cited 2016 Dec 20]. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040302000000.
6. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:739-745.
7. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases.. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
8. Nakazawa T, Hidaka H, Shibuya A, Okuwaki Y, Tanaka Y, Takada J, et al. Overall survival in response to sorafenib versus radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: propensity score analysis. *BMC Gastroenterol* 2014;14:84.
9. Han KH, Seong J, Kim JK, Ahn SH, Lee DY, Chon CY. Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer* 2008;113:995-1003.
10. Park MS, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Combination treatment of localized concurrent chemoradiation therapy and transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:165-173.