

동일한 항암제 조합으로 치료하여 전신항암요법에서는 진행성질환 상태를, 국소적 간동맥 항암제주입요법에서는 부분관해를 보인 간세포암종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 세브란스병원 간암전문클리닉²

전승민¹, 김도영^{1,2}, 안상훈^{1,2}, 한광협^{1,2}, 전재윤^{1,2}, 박준용^{1,2}

Abstract

A Case of Hepatocellular Carcinoma showing Progressive Disease in Systemic Chemotherapy, but Partial Response in Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with the Same Regimen

Soung Min Jeon, M.D.¹, Do Young Kim, M.D.^{1,2}, Sang Hoon Ahn, M.D.^{1,2}, Kwang Hyub Han, M.D.^{1,2}, Chae Yoon Chon, M.D.^{1,2}, Jun Yong Park, M.D.^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Liver Cancer Special Clinic², Severance Hospital, Seoul, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third most common malignancy in Korea. Despite recent advances in the area of HCC, a considerable number of HCC patients require non-surgical treatments and systemic therapies because of poor liver function or intermediate to advanced cancer stages at the time of diagnosis. Unfortunately, chemotherapy for advanced HCC has limited response rates and provides a marginal survival benefit. Several studies have supported potential advantages of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC), designed to improve chemotherapy benefits by increasing the amount of chemotherapy delivered to the site of the tumor and to minimize the side-effects of the chemotherapy. However, there hasn't been any report showing different responses between systemic chemotherapy and HAIC for the same patient. Herein, we report a case of HCC showing progressive disease in systemic chemotherapy, but partial response in HAIC with the same regimen for the same patient with portal vein thrombosis. This case implies HAIC might be alternative option for HCC patient showing ineffective response to systemic chemotherapy, even with the same regimen.

Key Words: Hepatocellular carcinoma · Systemic chemotherapy · Hepatic arterial infusion chemotherapy

서론

원발성 간암은 우리나라에서 위암과 폐암에 이어 세 번째로 흔한 암으로 알려져 있다(1). 현재 간세포암종의 치료로는 수술적 치료와 비수술적 치료인 간동맥화학색전술, 경피적 에탄올 주입술, 고주파 열치료 등이 사용되고 있다. 그러나 간문맥 혈전이 있거나, 간외 전이가 동반된 경우, 종양 크기가 너무 클 경우에는 수술 및 국소 치료가 어려워 항암제 주입 요법을 고려하기도 한다. 그러나 간세포암종은 전신화학요법에 잘 반응하지 않는 것으로 알려져 있어

대개 치료 반응이 낮고, 치료에 따른 독성과 부작용이 흔한 것으로 알려져 있다(2). 한편, 전신 항암요법의 부작용과 독성을 줄이고 항암제의 효과를 증대시키고자 국소적 간동맥 항암제주입요법이 시도되어 왔고, 비교적 좋은 반응 결과가 보고되곤 하였다. 국소적 간동맥 항암제주입요법은 간세포암종이 주로 간동맥에서 혈액을 공급받으므로 간동맥에 선택적으로 주입 시 효과가 더 좋을 것이라는 배경하에 고안되었다. 현재까지 간문맥 혈전이 있는 환자에서 동일한 항암제 조합을 사용하여 전신항암요법과 국소적 간동맥 항암제주입요법의 치료 효과 차이를 보여준 경우는 없

◆책임저자 : 박준용. 서울시 서대문구 성산로 250 연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과(120-752)
Tel: 82-2-2228-1994, Fax: 82-2-393-6884, E-mail: drpjj@yuhs.ac

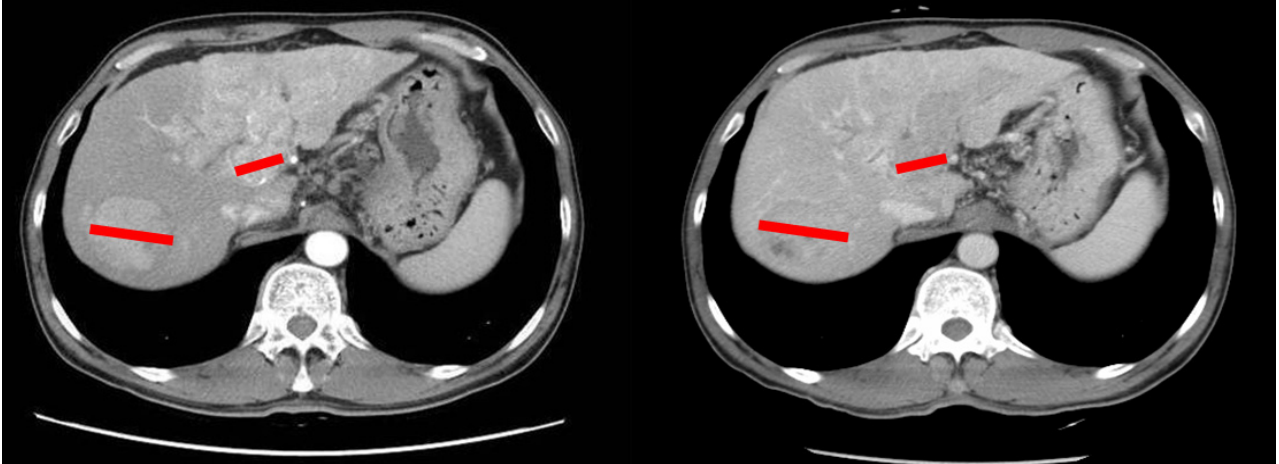


Fig. 1. Abdomen CT findings in initial diagnosis. About 4.9 cm and 4.2 cm sized nodular lesions with enhancement in arterial phase and early wash-out of contrast media in portal phase were noted in S7 and in S4, respectively and extensive tumor thrombosis was shown in portal vein.

었다. 이에 저자들이 경험한 바를 보고하는 바이다.

증 례

I) 임상 소견

53세 남자 환자가 검진 중 시행한 혈액검사에서 α -Fetoprotein (AFP)이 증가된 소견을 보여 정밀검사를 시행받고 간세포암으로 최종 진단되었다. 이후 환자는 타 병원에서 5차례 전신항암 요법으로 치료받았으나 암이 더욱 진행하는 소견을 보여 본원으로 전원되었다. 환자는 30년 전 만성 B형간염으로 진단받은 후 정기적으로 검진을 받아오고 있었으나 특별한 이상은 없었고, 진단 당시까지 특별한 증상도 없었다. 음주력, 흡연력 및 가족력은 특이 소견 없었다. 본원으로 전원 당시 혈압, 맥박, 체온 등의 활력징후는 정상이었으며, 문진상 전신무력감과 경미한 복부 불편감 이외에는 특별히 호소하는 증상은 없었다. 이학적 검사에서 공막의 황달 소견은 없었고, 복부 진찰에서 간장, 비장 및 기타 내장 장기의 비대 소견은 없었고, 우측 상복부에서 약한 압통을 느꼈으나, 그 외 특이한 소견은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 $4,660 / \text{mm}^3$, 혈색소 13.7 g/dL , 혈소판 $93,000 / \text{mm}^3$ 이었고, 간기능 검사는 AST/ALT $74/73 \text{ IU/L}$, alkaline phosphatase 161 IU/L , 총 혈청단백/알부민 $7.3/4.7 \text{ mg/dL}$, 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 $0.9/0.2 \text{ mg/dL}$, gamma-GT 100 IU/L , 혈액 응고 검사상 PT 100%였으며, 종양표지자 검사상 AFP $1,402 \text{ ng/mL}$, PIVKA-II $1,524 \text{ mAU/mL}$ 이었다. 바이러스 감염 표지자 검사상 HBsAg (+), HBeAg (-), anti-

HBe (+), HBV-DNA PCR $<12 \text{ IU/mL}$, anti-HCV (-) 이었다. 환자는 타 병원에서 간세포암으로 진단된 후 시행한 검사에서 HBV-DNA PCR 5470 IU/mL 이었고, 이후 매일 lamivudine 100 mg 을 복용하고 있었다.

II) 영상 소견

원발성 간세포암 진단 당시 시행한 복부 전산화단층촬영에서 S7 부위에 4.9 cm , S4 부위에 4.2 cm 크기의 경계가 비교적 명료한 결절성 종괴가 관찰되었고, 이들은 동맥기에 조영증강, 문맥기에 조영감소 소견을 보여 간세포암에 합당한 소견을 보였다. 또한 광범위한 간문맥 혈전 소견이 관찰되었고, 담도의 침범은 명확하지가 않았다(Fig. 1).

III) 진단 및 치료 경과

상승된 종양 표지자와 영상 소견 및 조직검사 결과 원발성 간세포암종(cT4N0M0, stage IVa)으로 진단되었고, fluorouracil (5-FU)와 cisplatin (DDP)을 사용하여 전신항암요법(5-FU $1,000 \text{ mg/m}^2$; D1~5, DDP 90 mg/m^2 ; D3)을 5차례 시행하였다. 그러나 전신항암요법의 치료 경과를 확인하기 위해 시행한 추적 복부 전산화단층촬영에서 S7 부위의 결절성 종괴는 4.9 cm 에서 5.8 cm 로, S4 부위의 결절성 종괴는 4.2 cm 에서 5.4 cm 로 크기가 모두 증가하는 소견을 보였으며, 간동맥조영술에서도 우측 간동맥으로부터 혈류 공급을 받는 결절성 종괴가 동일한 부위에 지속적으로 관찰되었다(Fig. 2). 환자는 전신항암요법에도 불구하고 진행성 질환 상태를 보인다고 판

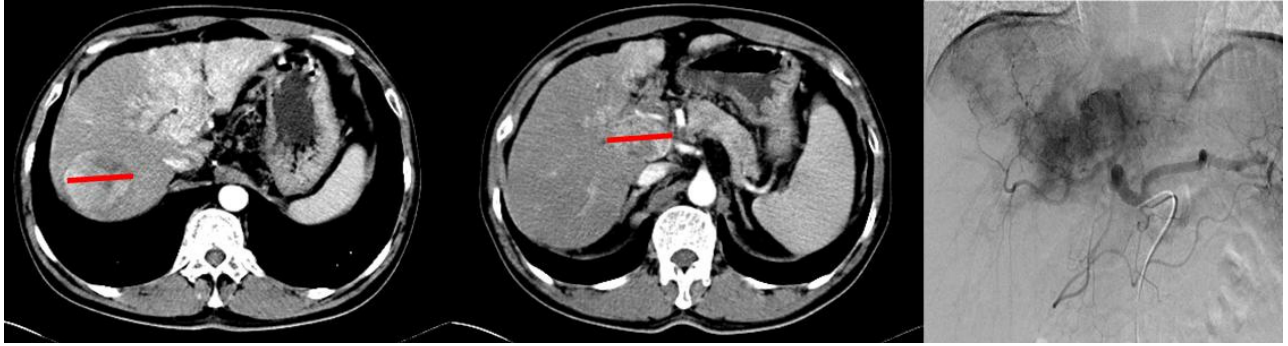


Fig. 2. Abdomen CT findings and hepatic arterial angiography after 5th systemic chemotherapy. Two nodular lesions with increased sizes of 5.8 cm and 5.4 cm were shown in S7 and in S4, and portal vein thrombosis was not changed.

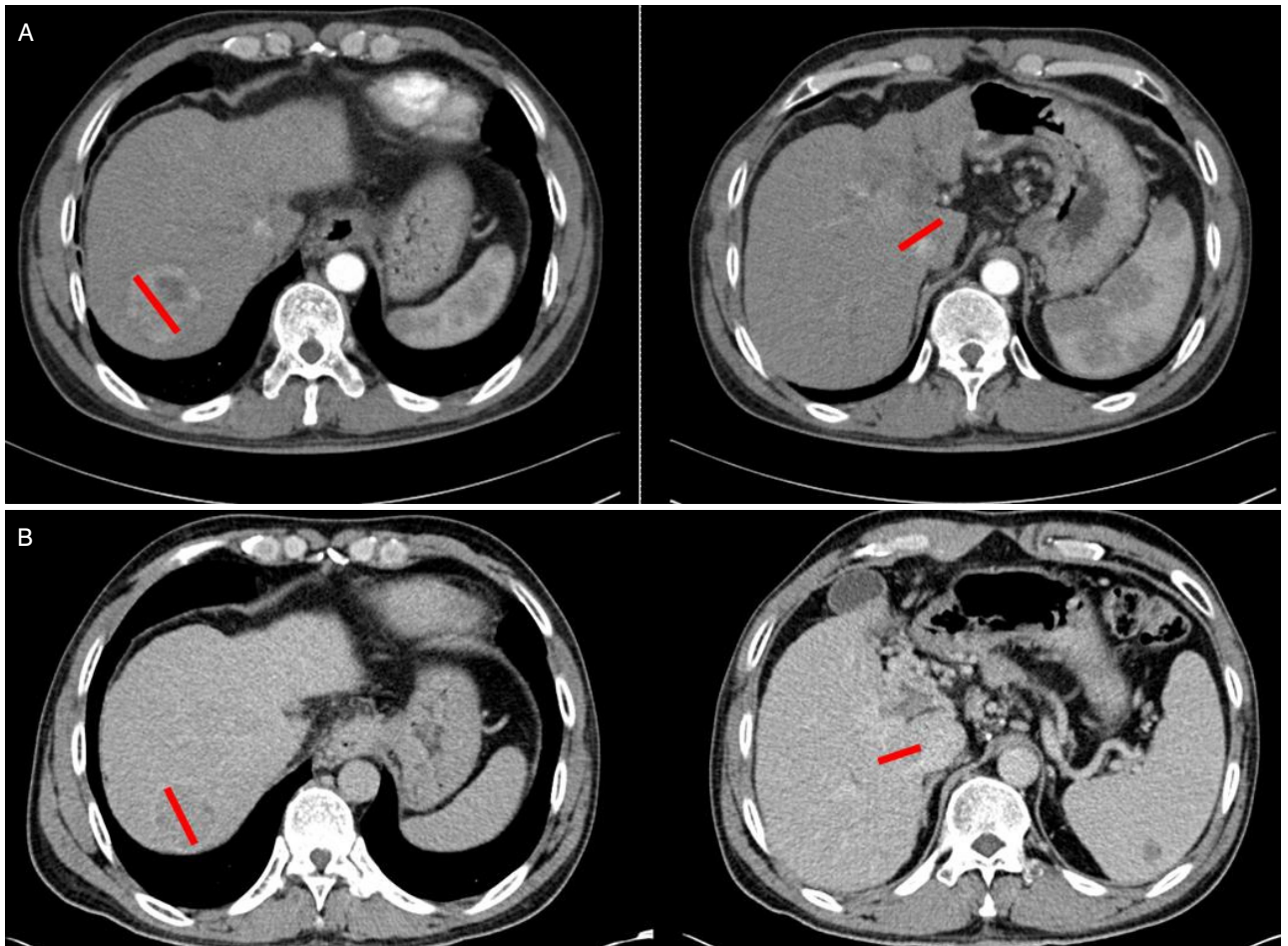


Fig. 3. Follow-up abdomen CT after 3rd and 6th hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC). (A) 5.8 cm sized nodular lesion in S7 and 5.4 cm sized lesion in S4 became smaller after 3rd HAIC and (B) the size of the nodular lesions after 6th HAIC had been significantly reduced to 3.2 cm in S7 and 2.1 cm in S4, respectively.

단되어 본원으로 전원되었고, 광범위한 문맥 혈전 조절을 위하여 동일한 항암제 조합으로 Chemoport[®]를 이용한 국소적 간동맥 항암제주입요법을 시도하였다. 3차례의 국소적 간동맥 항암제 주입 요법 후 시행한 복부 전산화단층 촬영에서 S7과 S4 종괴 크기가 모두 감소하는 소견을 보

였다. 이후 지속적으로 국소적 간동맥 항암제주입요법을 시행하였고, 6회의 국소적 간동맥 항암제 주입 요법 후 S7과 S4의 종괴는 각각 5.8 cm에서 3.2 cm로, 5.4 cm에서 2.1 cm로 감소하였다(Fig. 3). 또한, AFP 종양표지자 수치도 진단 당시 128 ng/mL에서 5회의 전신 항암요법



Fig. 4. Changes of tumor markers following the clinical course of the patient. The small and large quadrangles indicate alph-fetoprotein (AFP) and prothrombin induced vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II), respectively. AFP, alph-feto-protein (ng/mL); PIVKA-II, prothrombin induced vitamin K absence or antagonist-II (mAU/mL)

후 전원 되기 직전에 1,402 ng/mL로 증가하였으나, 6회 의 국소적 간동맥 항암제주입요법 후에는 9.1 ng/mL로 감소되었고, PIVKA-II 또한 전원 당시 1,524 mAU/mL에서 35 mAU/mL로 감소되었다(Fig. 4).

고찰

현재 간세포암종의 치료에는 외과적 절제술과 비수술적 치료인 경동맥화학색전술, 경피적 에탄올주입술, 고주파열 치료술, 간이식 등이 표준치료로 사용되고 있다. 그러나 간문맥혈전이 있거나, 간의 전이가 동반된 진행암의 경우 전신항암요법, 방사선치료, 경동맥화학색전술 및 이들의 병합 요법들이 시행되고 있지만 현재까지 그 치료 결과는 만족할 만하지 못하다(2). 특히, 전신항암요법의 경우 간세포암이 잘 반응하지 않고, 또한 간세포암종 환자의 대부분은 만성 간질환이나 간경변증을 동반하고 있으므로 충분한 용량의 항암제를 투여할 수 없으며, 독성과 부작용이 흔하게 발생하여 많이 이용되지 못하고 있는 실정이다(3). 이러한 문제점을 해결하기 위한 방법으로 국소적 간동맥 항암제 주입요법을 사용하여 전신적인 부작용을 감소시키고, 암으로의 항암제 운반을 용이하게 하여 효과를 증대시킬 수 있다는 보고들이 있었다(4). 특히, 간문맥 혈전이 있는 간세포암종의 경우 간의 전이가 있는 경우보다 간동맥 항암제주입요법이 더 효과적이라는 보고가 있으나, 아직까지 대규모 환자를 대상으로 비교한 연구는 없다(5). 또한, 이러한 국소적 간동맥 항암제 주입 요법의 장점을 보고한 연

구들 중 동일한 환자에서 동일한 조합을 가지고 전신항암요법과 간동맥 항암제주입요법간에 치료 반응을 비교한 연구는 아직까지 없었다.

한편, 간문맥 혈전을 동반한 간세포암종의 경우 예후는 무척 나빠서 생존 중앙값이 2.7개월 정도로 보고되었고, 완화 요법으로 전신항암요법을 사용한다 하여도 그 반응률은 극히 저조하다(6). 비록 최근에 수많은 약제들을 가지고 임상시험들이 진행되고 있지만 약제의 종류와 무관하게 간세포암에 대한 전신항암요법의 성적은 기존의 결과와 마찬가지로 만족스럽지 못하다. 물론 전신항암요법에 치료 반응을 보이는 환자들도 있지만 이러한 환자들을 어떻게 선별해낼 수 있는지에 대한 것은 별개의 문제로 앞으로도 쉽게 해결될 것 같지는 않다. 최근 발암기전에 대한 분자생물학적인 연구의 발전으로 인해 sorafenib과 같은 생물학적 표적치료제들이 개발되고 있고, 진행성 간세포암에 의미있는 생존을 향상이 있다고 보고되었지만, 이러한 표적치료제도 아직 생존율의 향상이 수개월 정도이고, 반응하지 않는 환자들도 적지 않으며, 가격도 널리 사용하기에는 비싼 문제점들이 있다(7).

결론적으로, 간문맥 혈전이 있는 환자에게 전신항암요법을 시행하다 반응을 보이지 않을 경우 선택할 수 있는 대안들이 많지 않은 현실에서 동일한 약제의 조합으로 항암제 투입 경로를 바꿔 좋은 결과를 보인 본 증례는 시사하는 바가 크다. 즉, 어떠한 환자에서 항암제에 반응을 보일지 예측할 수 없는 현재 상황에서, 간문맥혈전을 동반한 간세포암 환자에게 전신항암요법을 시행한 후 반응을 보이지

않을 때, 약제의 변경뿐만 아니라 국소적 간동맥 항암제주입요법으로 투여경로를 바꿔보는 것도 고려해 볼만하다. 또한, 방사선을 종양부위에 집중적으로 조사하면서 동시에 화학요법을 국소적으로 시행하는 이른바 국소적 항암-방사선 병합 요법이 진행된 간암에 있어 좋은 결과를 보였다는 보고가 있고(8), 국소적 간동맥 항암제주입요법과 다른 치료법과의 병합 요법 또한 고려해 볼 수 있어 앞으로 이에 대해 보다 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Park JW. Hepatocellular carcinoma in Korea: introduction and overview. Korean J Gastroenterol 2005;45:217-226
2. Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009. Korean J Hepatol 2009;15:391-448
3. Han CJ. Recent developments in systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2008;14:4-11
4. Kemeny N. and Fata F. Hepatic-arterial chemotherapy. Lancet Oncol 2001;2:418-428
5. Yang TS, Chang HK, Chen JS, et al. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: systemic chemotherapy or hepatic arterial infusion chemotherapy? J Gastroenterol 2004;39:404-406
6. Park JY, Ahn SH, Yoon YJ, et al. Repetitive short-course hepatic arterial infusion chemotherapy with high-dose 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer 2007;110:129-137
7. Zhu AX. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: dawn of a new era? Ann Surg Oncol 2010;17:1247-1256
8. Han KH, Seong JS, Kim JK, et al. Pilot clinical trial of localized concurrent chemotheradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. Cancer 2008;113:995-1003