

## 다발성 폐전이를 동반한 진행성 간세포암종 환자에서 전신항암화학요법의 치료성적

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소<sup>1</sup>, 간경변증 임상연구센터<sup>2</sup>

윤기태<sup>1,2</sup> · 최종원<sup>1,2</sup> · 박준용<sup>1,2</sup> · 안상훈<sup>1,2</sup> · 백용한<sup>1,2</sup>  
이관식<sup>1,2</sup> · 한광협<sup>1,2</sup> · 전재윤<sup>1</sup> · 김도영<sup>1,2</sup>

### Abstract

#### Clinical outcomes of systemic chemotherapy in hepatocellular carcinoma patients with multiple lung metastases

Ki Tae Yoon, M.D.<sup>1,2</sup>, Jong Won Choi, M.D.<sup>1,2</sup>, Jun Yong Park, M.D.<sup>1,2</sup>,  
Sang Hoon Ahn, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Yong Han Paik, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Kwan Sik Lee, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>,  
Kwang Hyub Han, M.D.<sup>1,2</sup>, Chae Yoon Chon, M.D.<sup>1</sup>, Do Young Kim, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine,  
<sup>2</sup>Liver Cirrhosis Clinical Research Center, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with multiple lung metastases has a poor prognosis with no effective treatment having been established. This study evaluated the outcomes of systemic chemotherapy for advanced HCC with multiple lung metastases. **Methods:** Between January 2000 and December 2006, 68 patients were diagnosed with HCC presenting with multiple lung metastases. Sixteen patients in the terminal stage, such as Child-Pugh grade 'C' or an Eastern Cooperative Oncology Group performance status exceeding grade 2, were excluded from the analysis. The following treatment modalities were applied: 26 patients received primary tumor treatment (transarterial chemoembolization or intra-arterial chemotherapy) with systemic chemotherapy, 10 patients received primary treatment only, 8 patients received systemic chemotherapy only, and 8 patients received highly supportive care. The treatment responses and median survival times for the modalities were analyzed and compared. **Results:** The median age of the 52 analyzed patients (45 males) was 52.4 years. The most common etiology of HCC was chronic hepatitis B virus infection ( $n=44$ , 84.6%) followed by hepatitis C virus infection ( $n=2$ , 3.8%), with the etiology being unknown in 6 cases (11.5%). The treatment modality had no significant effect on the treatment response rate ( $P=0.432$ ) or median survival time (133, 66, 74, and 96 days for primary tumor treatment with systemic chemotherapy, primary tumor treatment only, systemic chemotherapy only, and highly supportive care, respectively;  $P=0.067$ ). **Conclusions:** We found that systemic chemotherapy was not effective in treating HCC presenting with multiple lung metastases. Improving the effectiveness of systemic treatment and selecting patients who would benefit from such treatment remains a major challenge. (**Korean J Hepatol 2008;14:360-370**)

**Key words:** Carcinoma, hepatocellular; Lung metastases; Treatment outcome

- ◇ Received February 5, 2008; revised August 12, 2008; accepted August 19, 2008
- ◇ Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; ADR, doxorubicin; CR, complete response; DDP, cisplatin; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HCC, hepatocellular carcinoma; PD, progressive disease; PR, partial response; PT, prothrombin time; SD, stable disease; TACE, transarterial chemoembolization
- ◇ Corresponding author: Do Young Kim, E-mail: dyk1025@yuhs.ac; Phone: 02) 2228-1930; Fax: 02) 393-6884  
주소: 서울시 서대문구 성산로 250 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우)120-752

※ 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제고유번호: A050021)

## 서 론

간세포암종은 전세계적으로 다섯 번째로 흔한 암으로 암 관련 사망의 3위를 차지하고 있다. 우리나라의 경우 간염이나 간경변증과 같은 만성 간질환 환자에서 간세포암종의 발생 빈도가 높으며 발생 순위로는 위암, 폐암에 이어 세 번째로 매년 인구 10만명당 22.8명이 간세포암종으로 사망한다.<sup>1</sup>

최근 영상진단법의 발달로 간세포암종의 조기 진단이 용이해지고 다양한 비수술적 치료방법이 개발됨에 따라 적절한 치료를 통해 생존율이 개선되어 왔다. 그러나 이와 같은 진단과 치료의 발전에도 불구하고 간세포암종 환자들 중 진단 당시 간외전이가 발견되는 경우가 13.5~36.7%로 보고되고 있고, 이 경우 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다.<sup>2,3</sup>

간세포암종 환자에서 간외전이가 가장 흔하게 일어나는 곳은 폐이며 원발병소가 조절되고 전이 병변의 수술적 절제가 가능한 경우에는 생존율의 향상을 기대할 수 있다.<sup>4-6</sup> 그러나 폐전이 병변이 여러 곳에 다발성으로 존재하는 경우에는 수술적 완전절제가 어려우며 아직까지 알려진 확립된 치료방법은 없다. 이에 저자들은 진단 시 다발성 폐전이를 동반한 진행성 간세포암종 환자에서 시행되었던 다양한 치료방법들을 조사하고 임상 결과를 알아보하고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상 환자

2000년 1월부터 2006년 6월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 간세포암종을 진단받은 환자는 3,674명이었으며, 이 중 간외전이가 동반된 환자는 806명(21.9%)이었다. 간외전이의 장소로 폐전이가 동반된 환자는 473명(12.9%)이었으며, 폐 이외의 간외전이가 동반된 환자 145명과 진단 후 치료 중 폐전이가 발생한 260명을 제외하고, 첫 진단 시 다발성 폐전이를 동반한 진행성 간세포암종으로 치료를 받은 환자 68명을 대상으로 하여 이들의 의무기록과 영상기록을 후향적으로 분석하였다. 진단 당시 Child-Pugh class C 또는 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 활력도 3이상으로 간세포암종에 대한 치료가 가능하지 않았던 환자 16명을 제외한 52명에 대하여 치료반응 및 생존기간을 평가하여 분석하였다(표 1, 그림 1).

### 2. 방법

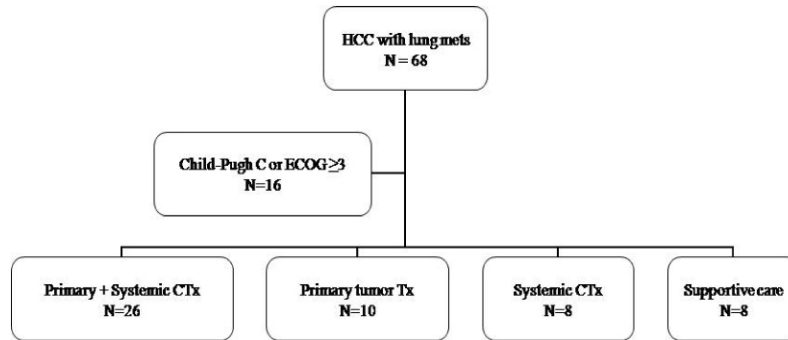
#### 1) 간세포암종과 폐전이의 진단 및 T (tumor) 병기

간세포암종의 진단은 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료가이드라인의 기준에 따라서 조직검사로 간세포암종이 확진된 경우와 임상적으로 만성 간질환의 병력이 있고 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 이상이면서 다중시기 나선식 전산화단층촬영, 역동적 조영증강 자기공명영상촬영 또는 혈관조영술 중 한 가지 이상에서 간세포암종에 합당한 소견이 있거나, 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 미만이면 위의 세 가지 영상검사들 중

**Table 1.** Child-Pugh classification and ECOG performance status of the study population

		Child-Pugh classification			Total
		A	B	C	
ECOG performance status	1	<b>19</b>	<b>0</b>	0	19
	2	<b>23</b>	<b>10</b>	1	34
	3	4	6	3	13
	4	0	0	2	2
Total		46	16	6	68

Statistic analysis was performed on 52 patient expressed by bold character.  
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.



**Figure 1.** Scheme of the enrollment and treatment of 68 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) presenting with multiple lung metastases. Sixteen patients in the terminal stage were excluded. The treatment modalities were primary tumor treatment with systemic chemotherapy ( $n=26$ ), primary treatment only ( $n=10$ ), systemic chemotherapy only ( $n=8$ ), and highly supportive care ( $n=8$ ).

HCC, hepatocellular carcinoma; mets, metastasis; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CTx, chemotherapy; Tx, treatment

두 가지 이상에서 간세포암종에 합당한 소견이 있는 경우로 진단하였다.<sup>7</sup> 흉부단순촬영 또는 흉부전산화단층촬영 등의 영상검사 소견에서 두 곳 이상의 위치에서 폐전이에 합당한 결절이 관찰되는 경우 임상학적으로 다발성 폐전이를 진단하였다. 간내 병변에 대한 T병기는 대한간암연구회의 원발성 간암 규약집에 근거한 modified 5<sup>th</sup> UICC (Union International Contrele Cancer)분류법에 따라 간내 종양의 개수가 1개 이하, 크기가 2 cm 미만 및 혈관침범이 없는 3가지 모두를 만족하는 경우 T1, 2가지를 만족하는 경우 T2, 1가지를 만족하는 경우 T3, 3가지 모두를 만족하지 못하는 경우를 T4로 하였다.<sup>8</sup>

2) 치료방법

대상 환자들은 선택된 치료방법에 따라 원발 간세포암종에 대한 국소치료 및 전신항암화학요법을 동시에 시행받은 군, 원발 간세포암종에 대한 치료만을 시행받은 군, 전신항암화학요법만을 시행받은 군과 보존적 요법을 시행받은 군의 네 군으로 나누었으며, 항암화학요법을 시행받은 군에서는 사용된 약제의 종류 및 시행횟수를 조사하였다. 각 치료군별로 진단 시점에서의 Child-Pugh 점수, Child-Pugh 분류, 혈청 총 단백질, 혈청 알부민, 혈청 총 빌리루빈, prothrombin time (PT), 복수 유무, 간문

맥혈전증 유무, ECOG 활력도 및 원발병소의 T 병기를 확인하고 각 군 간의 통계적 차이를 확인하였다.

사용된 치료방법으로 경동맥화학색전술(trans-arterial chemoembolization, TACE)은 대퇴동맥을 천자한 후 간동맥을 선택하여 종양의 유무 및 위치를 확인하고 해당 종양의 영양동맥(feeding artery)을 정밀 선택한 후 doxorubicin (ADR; adriamycin RDF, 일동제약, Seoul, Korea) 20~50 mg과 리피오돌 5~20 mL를 혼합한 용액을 사용하였으며, 종양의 용적, 측부혈관이나 동문맥 단락의 정도에 따라 개별적으로 투여용량과 gelfoam (Gelfoam, Uphohn Co., MI, USA) 사용 여부를 결정하였다. 항암화학요법에는 Fluorouracil (5-FU, 중외제약, Seoul, Korea)은 1일 1,000 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 24시간 정맥투여를 3일간 하였으며, ADR은 단독요법 시에는 1일에 60 mg/m<sup>2</sup>의 용량, 병용요법 시에는 40 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 5분에 걸쳐 정맥투여를 시행하였다. Carboplatin (Carplan, 동아제약, Seoul, Korea)은 1일 350~400 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 30분에 걸쳐 정맥투여하였다. Etoposide (E.P.S, 보령제약, Seoul, Korea)는 1일 100 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 3시간 동안 정맥 투여를 3일간 시행하였다. Cisplatin (DDP; Cisplan, 동아제약, Seoul, Korea)은 전신투여의 경우 1일 80~100 mg/m<sup>2</sup>의 용량을 사용하였으며, 간

동맥 내 항암화학요법을 시행하는 경우는 1일 60~80 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 4시간 동안 각각 정맥 또는 포트를 통하여 투여하였다. 간동맥 내 항암화학요법의 경우에는 간동맥 내 약물 주입을 위한 포트 (Port-A-Cath<sup>®</sup>: Deltac, St Paul, Minn)를 좌측 대퇴부의 피하에 삽입한 후 포트와 연결된 도관의 끝을 중간동맥 또는 고유간동맥에 위치시킨 후 항암화학요법을 시행하였다. 치료의 간격은 항암화학요법을 시행하는 것이 가능한 전신상태인 경우에는 4주 간격으로 반복 시행하였으며, 전신상태가 항암화학요법을 시행하는 데 부적합한 경우에는 2~4주의 보존적 치료를 시행하면서 전신상태의 회복 여부를 확인한 후 시행하였다.

### 3) 치료반응의 평가

치료반응은 측정 가능한 간내 병변 및 폐전이 병변에 대하여 평가하였으며, 반응 평가 시기는 항암화학요법을 시행한 경우에는 2~3회 주기의 항암화학요법이 종료된 후 3~4주 시점으로 하였고, 경동맥화학색전술을 시행한 경우에는 시술 후 3~4주 시점에 반응을 평가하였다. 간세포암종에 대한 치료 없이 보존적 치료를 시행하였던 경우는 환자의 상태 변화에 따라 4~12주 간격으로 평가하였다. 평가 방법은 간내 병변의 평가는 다중시기 나선식 전산화단층촬영을 시행하였으며, 폐전이 병변에 대한 평가는 흉부전산화단층촬영을 시행하였다. 평가 기준은 국제보건기구(World Health Organization, WHO) 기준에 따라 종양 병변이 모두 사라지는 것을 완전치료반응(complete response, CR), 종양 병변이 50% 이상 줄어드는 것을 부분치료반응(partial response, PR), 종양 병변이 50% 미만으로 줄거나 25% 미만으로 커지는 것을 안정성 반응(stable disease, SD) 및 종양 병변이 25% 이상 커지는 것을 진행성 반응(progressive disease, PD)으로 정의하고, 치료 시작 후 가장 좋은 치료반응을 전체 치료반응으로 평가하여 분석하였다.<sup>9</sup>

### 4) 생존율 분석

생존기간의 평가는 진단 시점부터 사망 시까지

의 기간으로 평가하였으며, 분석 시점은 2007년 2월이었다. 사망한 환자는 사인을 확인하여 간세포암종 관련 요인으로의 사망 여부를 확인하였다. 각각의 치료방법에 따른 중앙생존기간을 Kaplan-Meyer 방법으로 확인하고, log-rank test법을 이용하여 비교 분석하였다. 또한 기본 임상특성에 따른 영향을 보정한 후 치료방법 간에 생존율의 차이를 분석하기 위하여 기본 임상특성의 차이 중  $P$ -value<0.1인 변수와 치료방법을 모두 포함하여 Cox regression을 이용한 다변량 생존분석을 시행하였다.

### 3. 통계 분석

컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS version 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 각 치료방법에 따른 진단 시점에서의 기본 임상특성의 차이와 치료반응에 대한 차이를 확인하는 분석은 Fisher's exact test와 one-way ANOVA 통계 분석 방법을 이용하였다. 중앙생존기간의 확인 및 비교 분석은 Kaplan-Meyer curve 및 log-rank test 통계 분석 방법을 이용하였으며, 기본 임상특성의 차이를 보정한 후 치료방법 간 생존율의 차이를 확인하기 위하여 Cox regression model을 이용한 다변량 생존분석을 시행하였다. 모든 통계분석에서는  $P$  값이 <0.05일 때 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상특성

분석 대상 환자 52명의 평균(±표준편차) 연령은 52.4세(±10.5)였고, 남자가 45명, 여자는 7명이었다. 원인 간질환으로는 만성 B형간염이 44명(84.6%)으로 가장 많았고, 만성 C형간염이 2명(3.8%), 기타 6명(11.5%)이었다. Child-Pugh 분류에서는 'A' 42명(80.8%) 및 'B' 10명(19.2%)이었고, ECOG 활력 수준은 1 이하인 경우가 19명(36.5%), 2 이상인 경우가 33명(63.5%)이었다. 진단 당시 간내 병변의 T병기 분류는 T1인 환자는 없었고, T2 5명(9.6%), T3 26명(40.4%), T4 26명(50.0%)이었다(표 2).

**Table 2.** Baseline characteristics of the analyzed patients

Characteristics	N=52
Age, mean±SD	52.4±10.5
Male sex, n (%)	45 (86.5)
Etiology, n (%)	
HBV	44 (84.6)
HCV	2 (3.8)
Others	6 (11.5)
Child-Pugh grade, n (%)	
A	42 (80.8)
B	10 (19.2)
ECOG performance status, n (%)	
0~1	19 (36.5)
2	33 (63.5)
T stage, n (%)	
T1	0 (0)
T2	5 (9.6)
T3	21 (40.4)
T4	26 (50.0)

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

간세포암종에 대한 국소치료 및 전신항암화학요법을 동시에 시행받은 군이 26명(50.0%), 간세포암종에 대한 치료만을 시행받은 군 10명(19.2%), 전신항암화학요법만을 시행받은 군 8명(15.4%), 보존적 요법을 시행받은 군 8명(15.4%)이었다(그림 1). 각 치료군별로 진단 시점에서 Child-Pugh 점수 및 등급, 총 단백질, 알부민, PT, 복수 유무, 간문맥혈전증 유무 및 원발병소의 T병기는 통계적 유의성을 보이는 차이가 없었으나, 보존적 요법을 시행받은 군이 다른 치료 군과 비교하여 평균 총 빌리루빈값이 통계적으로 유의하게 높았으며(2.11 vs. 1.00, 1.14, 1.24 g/dL, *P*-value 0.017), 원발간세포암종에 대한 국소치료 및 전신항암화학요법을 동시에 시행받은 군에서 다른 치료군보다 ECOG 활력도가 1 이하인 환자가 통계적으로 유의하게 많았다(57.7 vs. 10.0, 25.0, 12.5%, *P*-value 0.017) (표 3).

## 2. 치료방법

간세포암종에 대한 국소치료 및 전신항암화학요법은 간동맥 내 DDP 주입요법과 전신 5-FU 화학요법을 시행받은 환자가 8명(15.4%)으로 가장 많았고, TACE 후 간동맥 내 DDP 주입요법과 전신 5-FU 화학요법을 시행받은 환자가 4명(7.7%)이었다. TACE 후 전신 5-FU, ADR, 5-FU+ADR 화학요법을 시행받은 환자는 각각 3명(5.8%)이었다. 간동맥 내 DDP 주입요법과 전신 5-FU+ADR 화학요법을 병행한 환자가 2명(3.8%)이었으며, 5-FU+ADR+Etoposide 화학요법을 1명(1.9%)이 시행받았다. 그 외에 TACE와 동반하여 전신 carboplatin 화학요법을 시행받은 환자가 1명(1.9%), 간동맥내 DDP 주입요법 및 전신 5-FU+ADR+Etoposide 화학요법을 시행받은 환자가 1명(1.9%)이었다. 원발간세포암종에 대한 국소치료만을 시행받은 환자들의 분포는 간동맥 내 DDP 주입요법을 단독으로 시행받은 환자가 5명(9.6%)으로 가장 많았고, TACE 단독치료가 3명(5.8%), TACE 후 간동맥 내 DDP 주입요법을 시행받은 환자가 2명(3.8%)이었다. 전신항암화학요법을 시행받은 환자는 ADR 단독치료가 4명(7.7%)으로 가장 많았고, 5-FU 단독치료가 2명(3.8%), 5-FU+ADR 병합치료 및 5-FU+DDP+Etoposide 병합치료를 받은 환자가 각각 1명(1.9%)이었다(표 4). TACE를 시행받은 환자 20명의 평균 시행횟수는 3.2회(1~8회)였으며, 항암화학요법을 시행받은 환자 34명의 평균 시행횟수는 2.6회(1~20회)였다.

## 3. 치료반응과 생존기간

모든 치료방법에서 치료반응이 CR인 환자는 없었다. 간세포암종에 대해 국소치료 및 전신항암화학요법을 시행받은 환자 26명은 PD 15명(57.7%), SD 8명(30.8%) 및 PR 1명(3.8%)의 결과를 보였으며, 2명(7.7%)은 반응을 평가하지 못하였다. 원발간세포암종에 대한 국소치료만을 시행받은 10명은 PD 6명(60.0%), SD 2명(20.0%)이었으며 2명(20.0%)은 반응을 평가하지 못하였다. 전신항암화학요법만을 시행받은 8명 중 6명(75.0%)은 PD였으며, 2

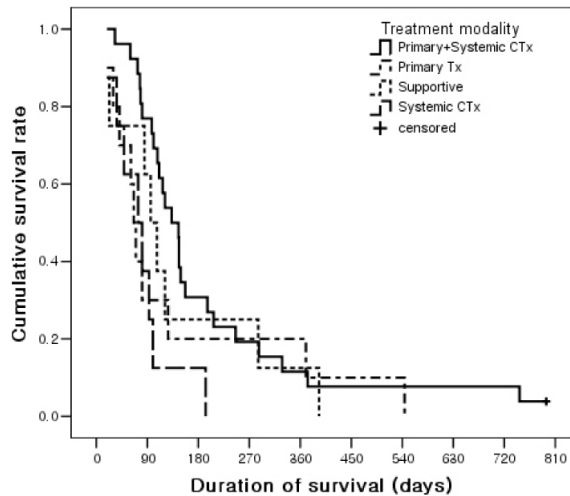
**Table 3.** Baseline clinical characteristics according to the treatment modality

Characteristics	Primary+Systemic N=26	Primary N=10	Systemic N=8	Conservative N=8	P-value
C-P score	5.6±0.7	6.2±1.5	5.9±0.6	6.1±1.1	0.339
C-P grade					0.054
A	24 (92.3)	6 (60.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	
B	2 (7.7)	4 (40.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	
Total protein (g/dL)	7.2±0.7	7.0±0.6	7.2±0.5	6.8±0.6	0.417
Albumin (g/dL)	3.6±0.6	3.5±0.6	3.4±0.7	3.7±0.4	0.691
Total bilirubin (g/dL)	1.00±0.55	1.14±0.48	1.24±0.57	2.11±1.74	0.017
PT (INR)	1.05±0.12	1.14±0.14	1.00±0.12	1.06±0.13	0.098
Presence of ascites	2 (7.7)	4 (40.0)	0 (0)	2 (25.0)	0.055
Presence of PVT	17 (65.4)	9 (90.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	0.388
ECOG performance status					0.017
0~1	15 (57.7)	1 (10.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	
2	11 (42.3)	9 (90.0)	6 (75.0)	7 (87.5)	
T stage					0.667
T1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
T2	4 (15.4)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	
T3	12 (46.2)	4 (40.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	
T4	10 (38.5)	6 (60.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	

Data values were expressed by mean±SD or n (%).

Statistic analysis was preformed using Fisher's exact test or one-way ANOVA.

C-P, Child-Pugh; PT, prothrombin time; PVT, portal vein thrombosis; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.



**Figure 2.** Cumulative survival rates obtained by Kaplan-Meier plots in each treatment modality. The treatment modality had no significant effect on the median survival time (133, 66, 74, and 96 days for primary tumor treatment with systemic chemotherapy, primary treatment only, systemic chemotherapy only, and highly supportive care;  $P=0.067$ , log-rank test).

명(25.0%)은 반응을 평가하지 못하였다. 보존적 치료를 시행받은 8명 중 5명(62.5%)은 PD였으며, 3

명(37.5%)은 반응을 평가하지 못하였다(표 5). 52명의 대상 환자 중 9명의 환자는 진단 후 치료기간

**Table 4.** Treatment modality and regimen of chemotherapeutic agents

Treatment modality	Regimen of chemotherapeutic agents	N=52
Primary tumor control combined with systemic chemotherapy	iA DDP+5-FU	8 (15.4%)
	TACE+iA DDP+5-FU	4 (7.7%)
	TACE+5-FU	3 (5.8%)
	TACE+ADR	3 (5.8%)
	TACE+5-FU/DDP	3 (5.8%)
	iA DDP+5-FU/ADR	2 (3.8%)
	TACE+Carboplatin	1 (1.9%)
	TACE+iA DDP+5-FU/ADR/Etoposide	1 (1.9%)
	iA DDP+5-FU/ADR/Etoposide	1 (1.9%)
Primary tumor control only	iA DDP	5 (9.6%)
	TACE	3 (5.8%)
	TACE+iA DDP	2 (3.8%)
Systemic chemotherapy only	ADR	4 (7.7%)
	5-FU	2 (3.8%)
	5-FU/ADR	1 (1.9%)
	5-FU/DDP/Etoposide	1 (1.9%)
Best supportive care		8 (15.4%)

DDP, cisplatin; 5-FU, 5-fluorouracil; TACE, transarterial chemoembolization; iA, intra-arterial; ADR, doxorubicin.

**Table 5.** Treatment response in each treatment modality

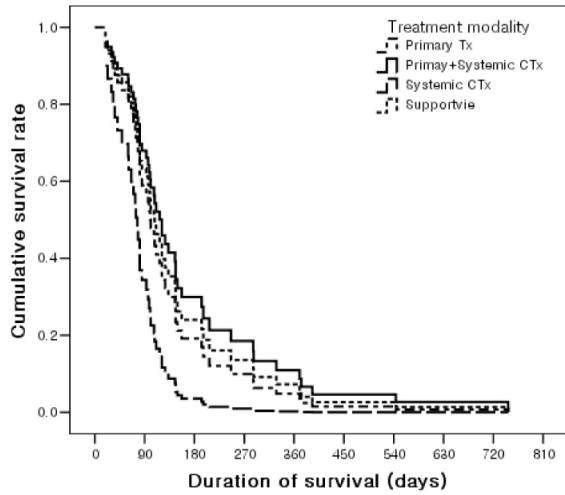
Treatment response	Treatment modality, n (%)			
	Primary+Systemic CTx n=26	Primary Tx n=10	Systemic CTx n=8	Supportive n=8
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SD	8 (30.8)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	15 (57.7)	6 (60.0)	6 (75.0)	5 (62.5)
NA	2 (7.7)	2 (20.0)	2 (25.0)	3 (37.5)

There was no correlation between treatment modality and treatment response ( $P=0.432$ , Fisher's exact test). CTx, chemotherapy; Tx, treatment; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NA, not assessable.

중 치료반응을 평가하기 위한 검사를 시행하지 못하였으며, 평가가 가능하였던 43명의 환자에서 치료방법과 치료반응 사이의 관련성을 분석하였으나 통계적인 유의성은 없었다( $P=0.432$ , Fisher's exact test).

분석 시점에서 간세포암종에 대해 국소치료 및 전신항암화학요법을 동시에 시행받은 환자 중 1명이 생존하였으며, 나머지 51명은 모두 사망하였다. 간세

포암종에 대해 국소치료 및 전신항암화학요법을 동시에 시행받은 군, 원발 간세포암종에 대해 국소치료만을 시행받은 군, 전신항암화학요법만을 시행받은 군과 보존적 요법을 시행받은 군에서 Kaplan-Meyer 생존곡선을 사용하여 분석한 중앙생존기간은 각각 133일, 66일, 74일 및 96일로서 본 연구에서는 각 치료군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 증명하지 못하였다( $P=0.067$ , log-rank test)(그림



**Figure 3.** Cumulative survival curve adjusted for ECOG status, presence of ascites, prothrombin time, and total bilirubin in each treatment modality. The survival rate did not differ with the treatment modality ( $P=0.165$ , multivariate Cox regression analysis).

2). 또한 치료방법에 따른 환자의 기본 임상특성 (표 3) 중에서  $P$ 값이 0.1 미만인 ECOG 활력도, PT, 총 빌리루빈 및 복수 여부를 변수로 포함하여 Cox regression 다변량 생존분석을 시행하였으나 변수 보정 후에도 각 치료군 사이에서는 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 증명하지 못하였다 ( $P=0.165$ ) (그림 3).

### 고 찰

간세포암종 환자에서 간외전이는 13.5~36.7%의 환자에서 보고되어 있으며, 부검 및 임상연구에서 간외전이가 발생하는 위치는 폐(18~55%), 림프절(26.7~53%), 뼈(5.8~38%) 및 부신(8.4~15.4%)의 순서로 나타난다.<sup>2,3,10,11</sup> 간세포암종 환자에서 간외전이가 드물지 않음에도 간외전이가 존재하는 진행성 간세포암종에 대해서 현재까지 효과적인 치료가 확립되어 있지 않다.

간세포암종의 폐전이에 대한 치료방법으로 간내 병변이 수술적 절제 등의 방법으로 조절되었거나 조절될 것으로 판단되는 경우 전이성 폐절제에 대해 적극적으로 수술적 절제를 시행하는 것이 생존

율을 높일 수 있다는 보고들이 있다.<sup>4-6</sup> 그러나 다발성 폐전이가 존재하는 경우에 수술적 절제의 방법은 제한적이고, 고식적 치료법이 시도되지만 현재까지 정립되어 있는 치료법은 없으며 대부분의 경우 간내 병변의 조절을 위해 TACE 또는 간동맥내 항암화학요법을 시행하게 되며, 임상사의 판단에 따라 전신항암화학요법을 병행하게 된다.

진행성 간세포암종에서 원발병소의 조절을 위한 TACE의 무작위 배정 연구들은 만족스럽지 않은 결과들을 보였으며,<sup>12,13</sup> 최근 일부 연구에서 생존율의 향상을 보고하였으나 이는 간외전이가 존재하지 않고 간문맥혈전증이 없으면서 간기능이 보존된 경우로 제한되어 있었다.<sup>14</sup> 본 연구에서는 진단 시점에 다발성 폐전이의 소견을 보였으나 간내 원발병소의 조절을 위해 간내 병변에 대한 국소치료를 병행하였던 환자에서 병행치료를 시행하지 않은 환자와 비교하여 중앙생존기간의 차이가 없었다. Natsuizaka 등은 진단 당시 간외전이가 동반된 경우 간내 원발병소의 T병기가 T3 또는 T4로 진행되어 있는 경우가 73.8%라고 보고하였으며,<sup>2</sup> 본 연구에서도 진단 시 다발성 폐전이를 동반한 경우 대부분의 환자에서(92.6%) 간내 병기가 T3 또는 T4로 진행되어 있었다.

간세포암종에서 전신항암화학요법으로 효과가 뚜렷이 입증된 단일 항암제는 없으며 복합화학요법도 효과가 만족스럽지 않아서 일반적인 치료반응률은 10% 내외로 극히 낮다.<sup>15</sup> 전신항암화학요법에 사용되는 약제는 doxorubicin,<sup>16</sup> epirubicin,<sup>17</sup> mitoxantrone,<sup>18</sup> 5-fluorouracil,<sup>19</sup> cisplatin<sup>20</sup> 등으로 이들 약제에 대한 2상 연구가 있었지만 단독 혹은 병합요법에 대한 치료 결과는 만족스럽지 않았다. 최근 발표된 메타분석에서도 전신항암화학요법의 치료효과는 제한적인 것으로 나타났다.<sup>21,22</sup> 지난 15년간 진행된 병기의 체계암이나 대장암과 같은 소화기계 암의 치료에 몇 가지의 새로운 항암약물이 사용되어 치료성적이 향상되는 것을 볼 수 있었다. 그러나 irrinotecan,<sup>23,24</sup> taxanes,<sup>25</sup> gemcitabine,<sup>26</sup> topotecan,<sup>27</sup> thymidilate synthase inhibitor<sup>28</sup>와 같은 항암약물의 진행성 간세포암종에 대한 임상시



험 결과는 기대에 미치지 못하였다. 간세포암종 환자에서 다발성 폐전이를 가진 환자만을 대상으로 시행한 전신항암화학요법의 결과에 대한 보고는 많지 않으며, 발표된 보고는 소수의 환자만을 대상으로 하고 있다. Maeda 등은 6명의 절제 불가능한 다발성 폐전이를 동반한 간세포암종 환자에서 저용량 cisplatin과 경구 tegafur 및 uracil의 병합치료의 결과를 보고하였는데, CR을 보인 환자는 없었으며 3명의 환자에서 PR, 2명의 환자는 SD, 1명의 환자는 PD로 50%의 치료반응이 있었다.<sup>29</sup> 또한 Nagata 등은 폐전이를 동반한 간세포암종 환자 8명을 대상으로 TS-1을 이용한 항암화학요법을 시행하였을 때 CR 또는 PR을 보인 환자는 없었으며, 2명(25%)의 환자에서 종양표지자의 감소 소견을 보였고, 중앙생존기간은 257일, 진행까지 기간의 중앙값(median time to progression)을 79.5일로 보고하였다.<sup>30</sup> 이번 연구에서 전신항암화학요법을 시행받은 환자는 원발 병소를 병행하여 치료한 환자가 26명, 전신항암화학요법만을 시행받은 환자가 8명이었으며, 5-FU, ADR, DDP가 가장 많이 사용된 약제였다. 두 치료법 모두가 보존적 치료군과 비교하여 통계적으로 유의한 중앙생존기간의 차이를 보이지 않았다.

최근에는 기존 항암제와 달리 표적항암제에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 표적항암제는 종양 성장과 침윤에 관련된 성장인자 또는 성장인자 수용체와 결합하는 단일클론항체 혹은 신호전달억제제로 작용하는 작은 분자로서 종양의 성장과 전이를 방해한다. 현재 간세포암종을 대상으로 하는 표적치료제는 vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody, VEGF receptor inhibitor, epidermal growth factor (EGF) receptor inhibitor, platelet derived growth factor (PDGF) receptor inhibitor들인 sorafenib, gefitinib, sunitinib, bevacizumab, cetuximab 등이 임상시험 중에 있다. 이 중 sorafenib은 무작위 대조군 임상시험에서 생존기간 연장 효과가 입증되어,<sup>31</sup> 미국 식약청에서 승인한 최초의 간세포암종의 치료제이다. 그러나 sorafenib은 치료군이 대조군에 비해 12주 정도의

생존기간 개선만을 보여 단독치료로서는 한계가 있을 것으로 생각되며, 향후 다른 치료제 또는 치료법과의 병행 등 더 효과적인 치료방법에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

다발성 폐전이를 동반한 간세포암종의 치료법이 정립되지 않은 상태에서 임상사의 선택에 따라 다양하게 치료가 시도되고 있다. 이번 연구에서도 52명의 환자를 대상으로 16가지의 다른 치료방법이 선택되어 사용되었다. 하지만 아직까지 간세포암종에 뚜렷한 효과를 나타내는 항암제는 없으며 본 연구에서도 다양한 방법의 적극적 치료군과 보존적 치료군 사이에 중앙생존기간 및 생존율의 차이를 증명하지 못하였다. 본 연구의 결과에서 *P*값으로 미루어 적은 환자 수로 인한 beta error의 가능성이 존재하고 있으며, 후향적 연구로 환자군 간의 예후인자의 차이가 존재하는 등 연구의 제한점이 많이 있으므로 추후 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 간세포암종의 간외전이가 가장 많은 곳이 폐이며, 폐전이에 대한 치료에 있어 원발병소가 조절되고 폐전이 병변의 수술적 절제가 가능한 경우에는 생존율의 향상을 기대할 수 있다. 그러나 다발성 폐전이로 수술이 불가능한 경우에는 뚜렷한 치료방법이 없다. 이에 저자들은 다발성 폐전이를 동반한 진행성 간세포암종 환자에서 시행되었던 치료방법들을 확인하고 치료 결과를 알아보고자 하였다. **대상과 방법:** 간세포암종 진단 당시 다발성 폐전이 이외의 간외전이 소견이 없는 진행성 간세포암종 환자 68명의 의무기록 및 영상 소견을 후향적으로 분석하였다. Child-Pugh class C군 또는 ECOG 활력도가 3 이상인 16명을 제외하고 52명에 대하여 치료방법과 사용된 약제의 종류를 조사하였다. 치료방법에 따른 치료반응을 평가하고, 중앙생존기간 및 차이를 Kaplan-Meier curve와 log-rank test법을 이용하여 비교 분석하였다. **결과:** 분석 대상 환자 52명의 평균 연령은 52.4세였으며, 남

성이 45명, 동반된 기저 간질환은 만성 B형간염이 44명(84.6%)으로 가장 많았다. 원발 간세포암종에 대한 국소치료 및 전신항암화학요법을 동시에 시행한 군이 26명(50.0%), 원발 간세포암종에 대한 치료만을 시행한 군이 10명(19.2%), 전신항암화학요법만을 시행한 군이 8명(15.4%), 보존적 요법을 시행한 군이 8명(15.4%)이었다. 치료반응은 원발 간세포암종에 대한 국소치료 및 전신항암화학요법을 시행받은 26명 중 8명이 안정성 병변(stable disease, SD), 1명이 부분반응(partial response, PR)이었고, 원발 간세포암종에 대한 치료만을 시행받은 10명 중 2명이 SD였으며 이외 환자들은 모두 진행성 병변(progressive disease, PD)이었다. 치료방법과 치료반응 사이의 관련성을 분석하였으나 통계적인 유의성은 없었다( $P=0.432$ , Fisher's exact test). 원발 간세포암종에 대한 국소치료 및 전신항암화학요법을 동시에 시행받은 군, 원발 간세포암종에 대한 치료만을 시행받은 군, 전신항암화학요법만을 시행받은 군과 보존적 요법을 시행받은 군에서 Kaplan-Meier 생존곡선을 사용하여 분석한 중앙생존기간은 각각 133일, 66일, 74일 및 96일이었으며 각 치료군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.067$ , log-rank test). **결론:** 진단 시 다발성 폐전이를 동반한 진행성 간세포암종 환자에서 전신항암화학요법을 포함한 기존의 다양한 치료방법은 보존적 치료와 비교하여 생존율의 차이를 증명하지 못하였다.

**색인단어:** 간세포암종, 폐전이, 치료결과

### 참고문헌

1. Korea National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics of 2003. Seoul: Korea National Statistical Office, 2004.
2. Natsuzaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1781-1787.
3. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703.
4. Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1198-1200.
5. Gwak GY, Jung JO, Sung SW, Lee HS. Long-term survival after pulmonary metastatectomy of hepatocellular carcinoma: treatment outcome or natural history? *Hepato-gastroenterology* 2004;51:1428-1433.
6. Kim KK, Kim JK, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Moon YM, et al. Clinical outcome of pulmonary resections in patients with pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2005;11:350-358.
7. Park JW. Practice guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2004;10:88-98.
8. The Korean Liver Cancer Study Group. The general rules for the study of primary liver cancer. 2nd ed. Seoul: The Korean Liver Cancer Study Group. 2004:1-56.
9. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization. 1979.
10. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, Jimi A, Yamaguchi R, Sakamoto K, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 1983;51:863-877.
11. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, Kanai T, Shimosato Y. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990;66:2174-2179.
12. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578-1583.
13. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998;29:129-134.
14. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
15. Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 2004;40:1474-1484.
16. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479-483.
17. Pohl J, Zuna I, Stremmel W, Rudi J. Systemic chemotherapy with epirubicin for treatment of advanced or multifocal hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy* 2001;47:359-365.
18. Dunk AA, Scott SC, Johnson PJ, Melia W, Lok AS, Murray-Lyon I, et al. Mitozantrone as single agent therapy in hepatocellular carcinoma. A phase II study. *J Hepatol* 1985;1:395-404.
19. Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil

- and d,l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995;52:487-491.
20. Okada S, Okazaki N, Nose H, Shimada Y, Yoshimori M, Aoki K. A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1993;50:22-26.
  21. Malaguamera M, Trovato G, Restuccia S, Giugno I, Franze CM, Receptuto G, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma: review of the literature and meta-analysis. *Adv Ther* 1994;11:303-319.
  22. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997;8:117-136.
  23. O'Reilly EM, Stuart KE, Sanz-Altamira PM, Schwartz GK, Steger CM, Raeburn L, et al. A phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:101-105.
  24. Boige V, Taieb J, Hebbar M, Malka D, Debaere T, Hannoun L, et al. Irinotecan as first-line chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multi-center phase II study with dose adjustment according to baseline serum bilirubin level. *Eur J Cancer* 2006;42:456-459.
  25. Hebbar M, Ernst O, Cattan S, Dominguez S, Oprea C, Mathurin P, et al. Phase II trial of docetaxel therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2006;70:154-158.
  26. Fuchs CS, Clark JW, Ryan DP, Kulke MH, Kim H, Earle CC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:3186-3191.
  27. Alexandre J, Tigaud JM, Gross-Goupil M, Gornet JM, Romain D, Azoulay D, et al. Combination of topotecan and oxaliplatin in inoperable hepatocellular cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2002;25:198-203.
  28. Stuart K, Tessitore J, Rudy J, Clendennin N, Johnston A. A Phase II trial of nolatrexed dihydrochloride in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1999;86:410-414.
  29. Maeda T, Itasaka H, Takenaka K, Matsumata T, Shimada M, Ikeda T, et al. Low-dose cisplatin plus oral tegafur and uracil for the treatment of lung metastases of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1583-1586.
  30. Nagata H, Hatano E, Asechi H, Narita M, Yanagida A, Yasuchika K, et al. Retrospective analysis of clinical results in eight patients with advanced hepatocellular carcinoma with lung metastases treated by TS-1. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007;34:233-235.
  31. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25:LBA00001.