

병발한 진행성 간세포암과 신장암을 절제 후 반복적인 경간동맥화학색전술 및 Sorafenib으로 관해 유도한 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²외과학교실, ³비뇨기과학교실, ⁴병리학교실, ⁵영상의학교실,
⁶세브란스병원 간암전문클리닉

김 번¹ · 민재훈¹ · 김승업^{1,6} · 박준용^{1,6} · 이광훈^{1,5} · 이도연^{1,5} · 최진섭^{1,2,6} · 최영득^{1,4}
조남훈^{1,3} · 박영년^{1,3} · 안상훈^{1,6} · 한광협^{1,6} · 전재윤^{1,6} · 김도영^{1,6}

Abstract

A Case of Advanced Hepatocellular Carcinoma which was Supervening with Renal Cell Cancer Cured by Repeated Transarterial Chemoembolization and Sorafenib after Resection

Bun Kim, M.D.¹, Jae Hoon Min, M.D.¹, Seung Up Kim, M.D.^{1,6}, Jun Yong Park, M.D.^{1,6}, Kwang Hoon Lee, M.D.^{1,5},
Do Youn Lee, M.D.^{1,5}, Jin Sub Choi, M.D.^{1,2,6}, Young Deuk Choi, M.D.^{1,4}, Nam Hoon Cho M.D.^{1,3}, Young Nyun Park, M.D.^{1,3},
Sang Hoon Ahn, M.D.^{1,6}, Kwang Hyub Han, M.D.^{1,6}, Chae Yoon Chon, M.D.^{1,6}, Do Young Kim, M.D.^{1,6}

Departments of ¹Internal Medicine, ²Surgery, ³Urology, ⁴Pathology, ⁵Radiology and ⁶Liver Cancer Special Clinic,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Advanced hepatocellular carcinoma (HCC) is difficult to treat and the survival is poor. Here, we present a patient diagnosed as advanced HCC (stage IIIa) which was supervening with early renal cell cancer (stage I). The patient was treated with pre-operational transarterial chemoembolization (TACE) and surgical resection (right hepatectomy, right nephrectomy, and cholecystectomy). Sorafenib were taken continually after surgery. Multiple recurred HCC nodules in remnant liver were detected 2 months later after surgery. Combined treatment modalities including 4 sessions of TACE, and 12 cycles of 5-fluorouracil (FU)/carboplatin based hepatic arterial infusional chemotherapy (HAIC) induced complete response. After the diagnosis of advanced HCC, the patient survived 36 months and experienced disease-free status for 19 months.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Renal cell carcinoma, Sorafenib, Transarterial chemoembolization, Hepatic artery infusional chemotherapy, Resection

서 론

우리나라 암발생 빈도 3위인 간세포암종은 중년 남성의 주요 사망원인으로 예후가 불량한 암종이다. 간세포

암의 치료로는 수술적 절제술이 가장 효과적이지만, 대부분의 간세포암은 진단 당시에 이미 진행된 상태로 수술의 적응이 되지 못한다. 따라서 진행성 간세포암에서는 보통 완치적 목적의 치료 방법보다는 고식적 목적의

■ 책임저자 : 김도영

서울시 서대문구 성산로 250, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)
Tel: 82-2-2228-1992, Fax: 82-2-393-6884, E-mail: DYK1025@yuhs.ac

치료 방법을 사용하고 관해 유도의 확률은 낮다. Sorafenib은 암세포 및 종양혈관을 표적으로 하는 경구용 multi-kinase 억제제로 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 생존기간의 연장 및 질병진행까지의 기간 연장의 효과를 보였으며 3상 연구에서도 생존기간의 연장 효과가 증명된 약물이다(1,2). 저자들은 진행성 간세포암 환자에서 진단 당시 병발한 조기 신세포암으로 경간동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE) 시행 후 근치적 신세포암 수술과 함께 고식적 간엽절제술을 함께 시행하고 수술 후 sorafenib 복용을 유지하면서 반복적 경간동맥화학색전술, 간동맥항암약물주입(hepatic artery infusional chemotherapy, HAIC) 등의 다학제 치료로 간세포암 진단 후 36개월의 생존기간과 19개월의 관해 기간을 유도한 사례를 경험하여 보고한다.

증 례

1. 임상 소견

본 47세 남자 환자는 약 20년 전 군 입대 검사에서 만성 B형 간염 진단받았으나 특별한 검사 및 치료 없이 지내다가 직장 건강검진에서 혈청 알파태아단백(α -fetoprotein, AFP) 상승 소견 있어 외부 병원 내원하여 시행한 복부 전산화 단층촬영상 간 5, 6구역에 약 7 cm 크기의 간세포암 진단받고 본원으로 전원 되었다. 친형 3명이 B형 간염에 의한 간세포암으로 사망한 가족력이 있었으며 음주력은 약 20년간 매주 5회, 소주 2-3병을 마셨다. 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수 76회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 36.6°C였다. 환자는 급, 만성 의 병색을 보이지 않았고, 결막의 빈혈이나 공막의 황달 소

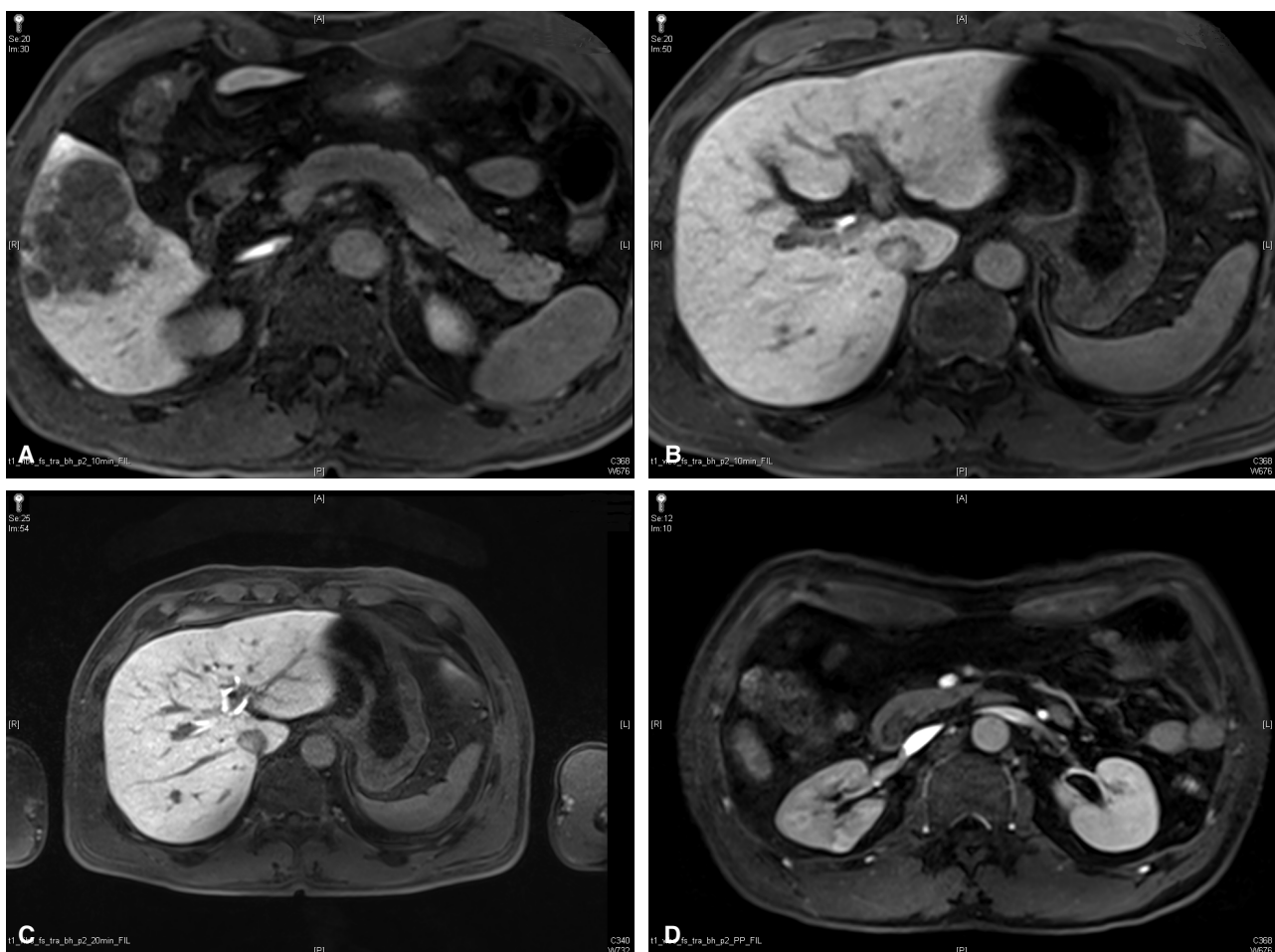


Fig. 1. (A) Liver dynamic MRI shows about 7.4 cm, ill-defined, heterogeneously enhanced mass at segment S6/7 of liver. (B, C) Multiple arterial enhancing nodules in both lobe, suggesting intrahepatic metastases. (D) A 1.4 cm sized hypervascular tumor in the mid pole of right kidney, suggesting renal cell carcinoma.

견은 없었으며, 경부나 흉부, 복부 소견은 정상이었다. 혈색소 15 g/dL, 백혈구 8,080/mm³, 혈소판 202,000/mm³이었다. 간기능 검사상 알부민 4.9 g/dL, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, aspartate aminotransferase 27 IU/L, alanine aminotransferase 33 IU/L, alkaline phosphatase 96 IU/L였으며 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간은 80%였다. HBsAg, anti-HBc, HBeAg은 양성이고, anti-HBs, anti-HCV은 음성이었다. 혈청 AFP는 3,731 ng/dL, 혈청 PIVKA-II는 1,481 mAU/mL이었다.

2. 영상 소견

복부 전산화단층촬영 및 간 자기공명영상촬영에서 거저 간경화 소견 및 비장비대 관찰되었으며 간 우엽에 약 7.4 cm 크기의 침윤성 종괴 및 양측엽에 간내전기로 판단되는 다발성 종괴 관찰되었다. 간문맥 내에 종양혈전은 관찰되지 않았다. 이와 함께 우측 신장에 1.4 cm 크기의 신세포암 소견 있었다(Fig. 1).

3. 진단 및 치료 경과

상승된 종양표지자와 영상소견에 의해 간세포암(cT₃ N₀M₀, stage IIIa), B형 간염 바이러스에 의한 간경변증(Child-Pugh class A)으로 2008년 12월에 진단된 후,

경간동맥화학색전술을 시행하였으며(Fig. 2), 한 달 후에 신세포암 및 간세포암에 대하여 5/6구역 절제술, 우신장절제술 및 담낭절제술을 시행 받았다(Fig. 3). 간조직 병리검사상 간세포암과 담관암이 혼합되어 있었으며 간내 전이 및 혈관 침범이 동반되어 있었다. 신조직 검사상 1.5×1.4 cm 크기의 신세포암으로 절제연, 요관 및 혈관에 암세포 침범 소견은 없었다(Fig. 4). 수술 직후부터 Sorafenib 400 mg bid 복용 시작하였으나 수술 2개월 후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 다발성 간세포암 재발이 의심되어 경간동맥화학색전술을 시행하였고 향후 간동맥화학약물주입을 위한 간동맥 port를 삽입하였다(Figs. 5 and 6). 수술 4개월 후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 잔여 간세포암이 보여 경간동맥화학색전술 및 port를 통한 간동맥 cisplatin 항암치료 시행하였고 이후 6차례 간동맥화학약물주입(5-fluorouracil [FU] 500 mg/m² day 1-3/Carboplatin AUC5 day 2) 시행하였고 추적 간 자기공명영상촬영에서 7번 구역의 간세포암 종괴 증가(1.5→2 cm) 소견 및 종양표지자 상승으로 경간동맥화학색전술 시행하였다(Figs. 7 and 8). 이후 임상적 완전 관해 소견을 보였으나 추가적으로 6차례의 간동맥화학약물주입(5FU 500 mg/m² day 1-3/Carboplatin AUC5 day 2)을 시행하였다. 간세포암 진단 이후 2011년 12월 현재까지 복부 전산화단층촬영상 재발 소견 없고 종양표지자 정상범위로 지속



Fig. 2. (A, B) Preoperative TACE show a large conglomerated hypervascular tumor staining at the right posterior inferior hepatic lobe with multiple small daughter nodules in both hepatic lobes, suggesting multinodular HCC.

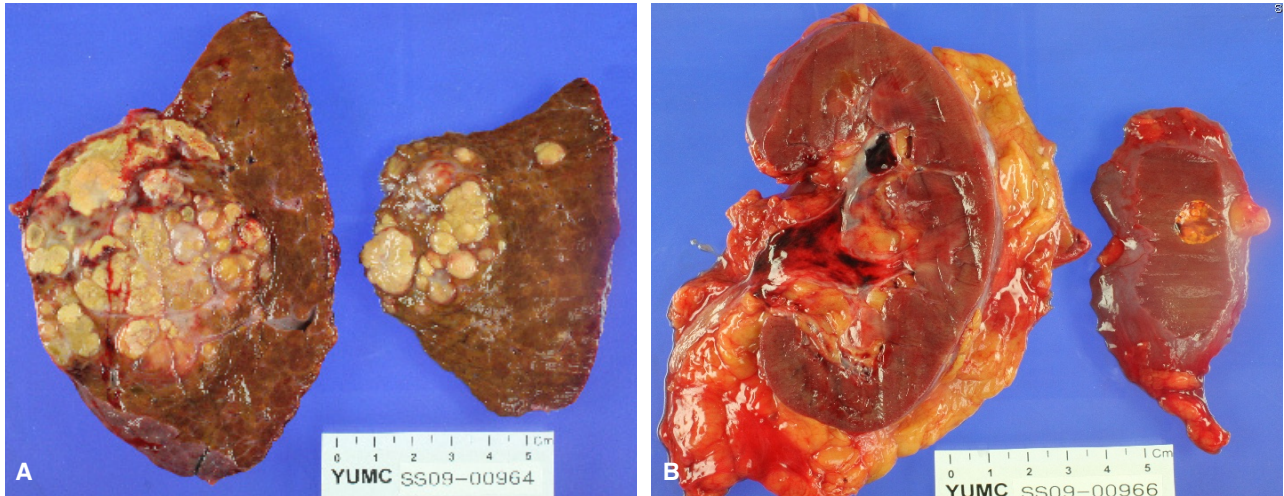


Fig. 3. (A) A gross finding of S5/6 segmentectomy of liver was revealing a yellowish multinodular confluent solid mass (7.5×6.9 cm), having irregular margin. There is a separate nodule, measuring 0.9×0.8 cm. It was confirmed as a combined hepatocellular and cholangiocarcinoma microscopically. (B) A gross finding of right nephrectomy showed a well-demarcated golden yellow colored solid nodule at mid pole, measuring 1.5×1.4 cm. It was confirmed as a renal cell carcinoma.

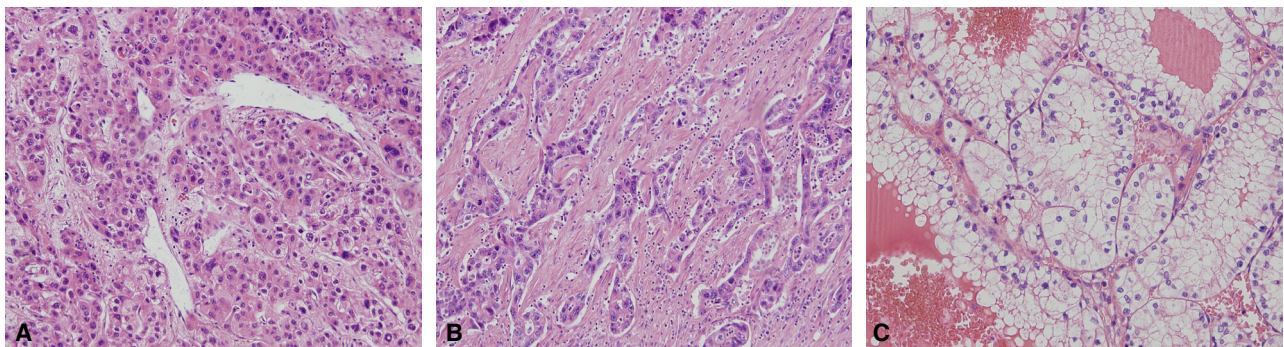


Fig. 4. (A) Photomicrographs show hepatocellular carcinoma (H-E stain, ×100). (B) Cholangiocellular carcinoma (H-E stain, ×100). (C) Renal cell carcinoma (H-E stain, ×200).

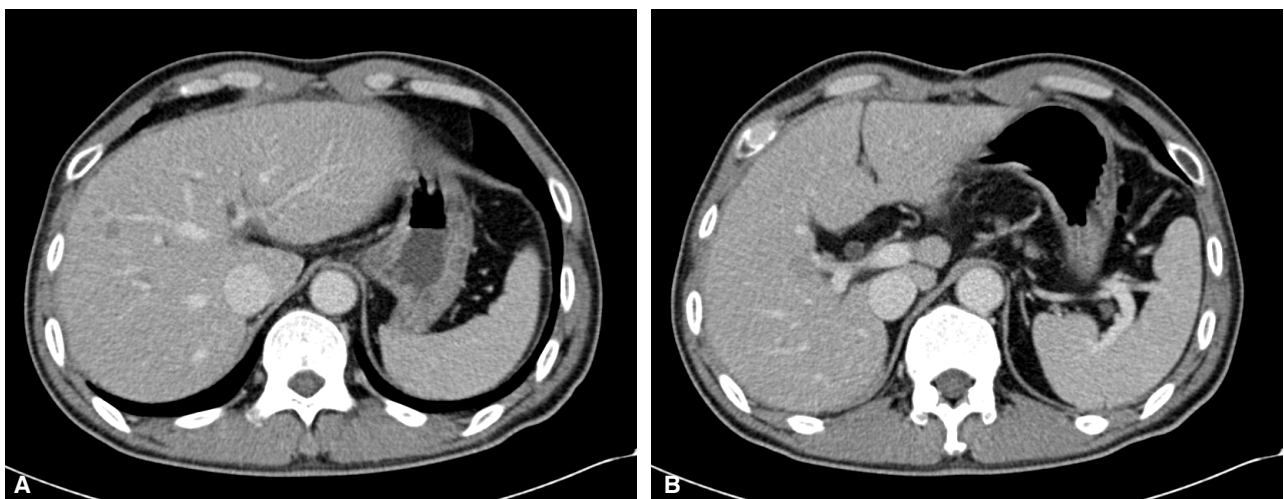


Fig. 5. (A, B) Follow-up CT scan, multiple low attenuating nodules at S5 and 8, suggesting recurrence of HCCs.

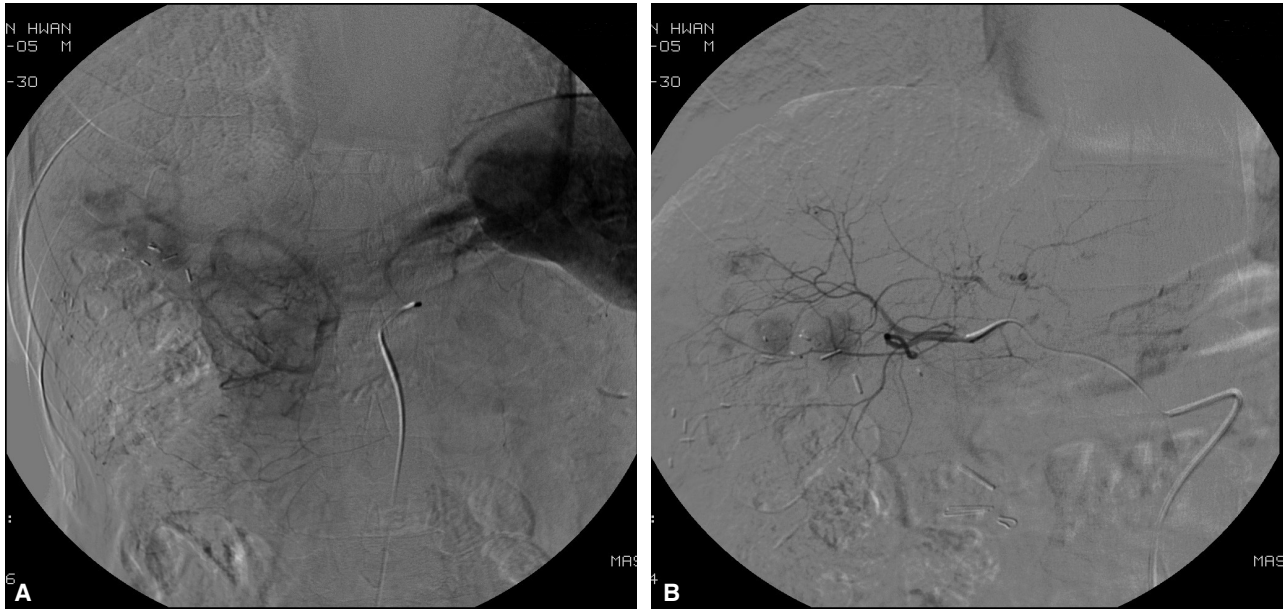


Fig. 6. (A, B) Transarterial chemoembolization was done through right and left hepatic artery.

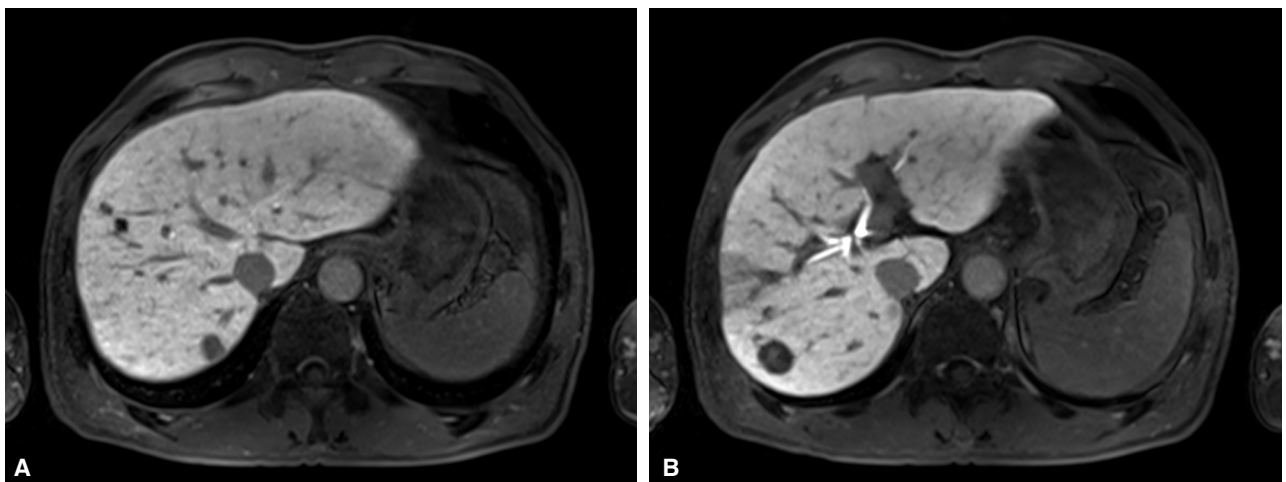


Fig. 7. (A, B) Follow up liver MRI shows that multiple nodules are arterial enhancing, delayed washout at S6/7 and the size are also increased.

되고 있으며 진단 후 36개월의 생존기간과 19개월의 관해기간을 보이고 있다. 현재까지 Sorafenib 400 mg bid 로 복용 유지하며 외래에서 추적관찰 중이다(Fig. 9).

고 찰

최근 분자생물학적 연구 기법의 발전으로 신호 전달 체계를 조절하는 소위 ‘targeted therapy’가 각광을 받고 있다. 그 중 Sorafenib은 경구용 multi-kinase 억제제로 Raf-1 및 vascular endothelial growth Factor (VEGF),

platelet derived growth factor receptor (PDGF) 수용체를 억제하여 암의 성장을 막는 것으로 알려져 있으며 진행성 간세포암종 환자에서 사용 시 생존율 증가가 입증되어 있다(3-5). 이는 그동안의 고전적 전신항암화학요법에 대하여 진행성 간세포암의 반응률이 10% 내외로 극히 불량하고 생존율 향상 등의 효과가 뚜렷이 입증되지 못하였던 것에 비하여 고무적인 결과이다(6,7). 그러나 치료 반응 기간(생존율 및 질병진행까지의 기간 연장)이 대조군에 비해 약 3개월 정도 밖에 차이가 나지 않고 부작용으로 피로감, 설사, 손발 피부 병변(hand-foot



Fig. 8. (A, B) TACE was done via right inferior phrenic artery.

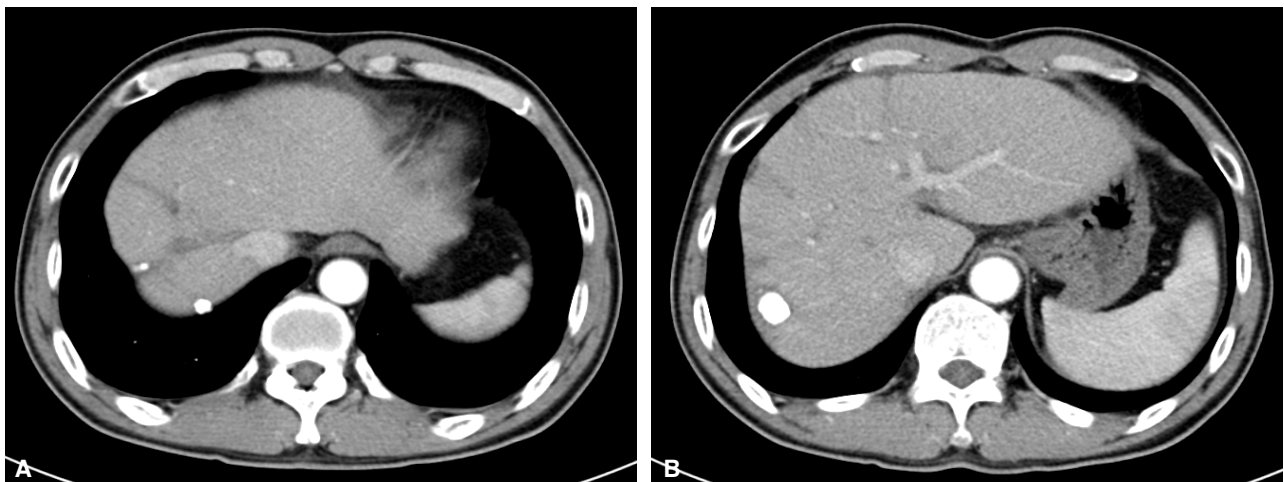


Fig. 9. (A, B) Follow up CT scan, post-TACE status without progressed HCC. No evidence of recurrence at right renal fossa. No newly appearing lesion was identified.

skin reaction) 등이 보고되었다(1). 따라서 sorafenib이 근래 진행성 간세포암에서 표준치료로 인정받고 있지만 그 역할은 제한적이었다. 하지만 진행성 간세포암 환자에서 단독으로 sorafenib 사용하여 1년 이상의 완전 관해 유도한 사례가 유럽에서 보고된 바 있으며 폐 및 부신 등 원격장기에 전이를 동반한 진행성 간세포암 환자에서 수술과 sorafenib 유지 요법을 통하여 1년 이상의 생존율을 달성한 증례가 국내에도 보고된 바 있다(8,9). 이를 바탕으로 본 증례에서는 조기 신세포암이 동반된 진행성 간세포암에 대하여 고식적 간엽 절제술을 시행

하고 생존율 향상을 목적으로 sorafenib을 유지하면서 반복적 경간동맥화학색전술, 간동맥항암약물주입 등으로 36개월의 생존 기간 및 19개월간의 관해를 유도하였고 현재까지 지속적으로 추적 관찰 중에 있다. 이를 통하여 보았을 때 진행성 간세포암 환자에서도 근치적 치료와 표적 치료와 같은 고식적 치료를 병합하였을 경우 예후의 향상을 기대하여 볼 수 있음을 시사하고 진행성 간세포암의 생존율을 더욱 향상시키는 표준 치료 방법으로서의 새로운 가능성을 보여주었다 하겠다. 더불어 현재까지 주로 sorafenib이 고령의 원격전이 동반 간세

포암 환자에서 생존기간 향상을 위하여 고식적 목적으로 사용되었으나 향후 국소 진행성 환자에서 관해 유도를 위하여 sorafenib 사용을 유지하면서 국소 치료(절제수술, 경간동맥화학색전술 등)를 병합하는 것을 고려하여 볼 수 있음을 시사한다 하겠다. 최근 sorafenib 이외에도 진행성 간세포암 환자에서 효과를 보이는 다른 표적 치료제에 대한 연구가 있으며 epidermal growth factor receptor (EGFR) 억제제(erlotinib), VEGF에 대한 단클론항체(bevacizumab) 등의 약물이 2상 시험을 마쳤거나 진행 중이다. 결과적으로 표적 치료제는 앞으로 지속적으로 개발, 발전될 가능성이 높기에 꾸준히 약제들의 개발 동향과 임상 연구에 관심을 가져야 할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300.
2. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:739-745.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
4. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
5. Adnane L, Trail PA, Taylor I, et al. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol* 2006;407:597-612.
6. Okada S, Okazaki N, Nose H, et al. A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1993;50:22-26.
7. Yang TS, Lin YC, Chen JS, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89:750-756.
8. Sacco R, Bargellini I, Gianluigi G, et al. Complete response for advanced liver cancer during sorafenib therapy: case report. *BMC Gastroenterol* 2011;11:4.
9. Lee JM, Park KM, Choi J, et al. Palliative Hepatectomy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple metastases: a case report. *Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 2009;13:295-300.