

간동맥내 항암약물 주입요법으로 부분 반응 이상의 치료 반응을 보인 간세포암종 환자 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실¹, 영상의학과교실²

박창욱¹, 권영란¹, 김용진¹, 김윤정¹, 서혜진¹, 이경인¹, 김은수¹, 장병국¹, 정우진¹,
박경식¹, 조광범¹, 황재석¹, 김영환², 권중혁²

Abstract

A Case of Hepatocellular Carcinoma Exhibited over Partial Response after Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy

Chang Wook Park, M.D.¹, Young Lan Kwon, M.D.¹, Yong Jin Kim, M.D.¹, Yoon Jung Kim, M.D.¹,
Hye Jin Seo, M.D.¹, Kyung In Lee, M.D.¹, Eun Soo Kim, M.D.¹, Byung Kook Jang, M.D.¹,
Woo Jin Jeong, M.D.¹, Kyung Sik Park, M.D.¹, Kwang Bum Jo, M.D.¹, Jae Seok Hwang, M.D.¹,
Young Hwan Kim, M.D.², Jung Hyuk Kwon, M.D.²

Department of Internal Medicine¹ and Radiology², Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the cancers with poor prognosis. Especially portal vein invasion is a grave prognostic indicator in the setting of HCC. There is currently no effective method for treatment of HCC with portal vein invasion. A 61-year-old female patient was diagnosed a massive HCCs in both hepatic lobe with portal vein thrombosis, based on computed tomography (CT) and increased tumor marker, α -fetoprotein. She was treated with intrahepatic arterial CDDP (10 mg on 1~5 day), 5-FU (250mg on 1~5 day) and leukovorin (12mg on 1~5 day) infusion via percutaneously implantable port system (PIPS) every 3 weeks, totally seven times. The patient was still living 6 months after first hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) and follow-up CT showed partial response with necrosis of HCCs. We report here a case of advanced HCC with portal vein thrombosis that was effectively treated with HAIC via PIPS.

Key Words: Hepatocellular carcinoma · Portal vein, thrombosis · Intra-arterial infusion

서론

간세포암종은 국내에서 높은 유병률과 사망률을 보이는 예후가 불량한 암 중 하나로 원발간암의 약 85%를 차지한다. 환자의 대부분이 6개월 이내에 사망하고, 5년 관찰 생존율이 9.6%에 불과한 것으로 알려져 있다. 이렇듯 다른 암에 비해 간세포암종의 예후가 나쁜 것은 간세포암종의 종양생물학적 특성과 함께 간세포암종에 동반된 만성 간염이나 간경변증이 종양의 치료에 걸림돌로 작용하고 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많기 때문이다.

현재 외과적인 절제가 이상적인 치료법이나 진행된 상태에서 발견되거나 간기능이 저하되어 발견되는 경우가 많아

외과적 절제가 불가능할 때가 많다. 외과적 절제가 불가능한 경우 다양한 국소치료 방법이 시도되고 있는데 경피적 에탄올주입술, 경간동맥화학색전술, 초단파 응고치료, 방사선면역치료요법 등이 있으나 국소성 간세포암종에만 적용이 되는 제한점이 있다. 전신 항암화학요법의 경우에도 동반된 만성 간질환이나 간경변증으로 인해 충분한 용량의 항암제를 투여하는 것이 불가능하고 항암제에 의한 독성이 발생할 가능성이 높다는 한계를 가진다. 간동맥 내 항암약물 주입요법은 종양에 도달하는 항암제의 농도를 높게 유지하면서도 투여된 항암제의 총량을 줄일 수 있어 전신적인 독성을 감소시킬 수 있다는 배경에서 시도되어 왔으며, implantable catheter를 이용한 약물 전달 장치가 개발

◆책임저자 : 황재석, 대구광역시 중구 동산동 194, 계명대학교 동산병원 소화기내과(700-310)
Tel: 82-53-250-7088, Fax: 82-53-250-7088, E-mail: gastro@dsmc.or.kr

되면서 지속적 또는 반복적인 항암제의 투여가 가능하게 되었다. Ando 등은 주간문맥 종양 혈전을 동반한 간세포암증 환자 9명에게 Percutaneously implantable port system (PIPS)을 통해 cisplatin (CDDP)과 5-fluorouracil (5-FU)의 복합 화학요법을 시행하여 44.4%에서 완전 관해 혹은 부분 반응을 보였다고 보고한 바 있다. 저자들 역시 이를 배경으로 주문맥혈전을 동반한 진행된 간세포암증을 가진 환자에게 PIPS를 통해 cisplatin, 5-FU, leukovirin을 투여하여 부분 반응 이상의 치료 성적을 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

I) 임상 소견

상기 61세 여자는 내원 2주 전 전심부종을 주소로 지역 병원을 방문하여 시행한 복부 전산화단층촬영에서 간세포암증이 발견되고, 혈액검사상 만성 B형간염 소견 보여 본원으로 전원되었다. 과거병력상 13년 전 고혈압과 당뇨병을 진단받았고, 음주력, 흡연력 및 가족력에는 특이소견이 없었다. 이학적 검사상 공막의 황달 소견이 관찰되었고, 복부는 부드러웠으나 중등도의 팽만 소견을 보였다. 복부에 압통과 반발통은 없었고, 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 하지에 중등도의 말초부종 소견을 보였다. 내원 당시 시행한 일반혈액검사상 백혈구 4,680/mm³, 혈색소 11.3g/dL, 혈소판 50,000/mm³이었다. 일반화학검사상 total protein 6.7 g/dL, albumin 3.2g/dL, AST/ALT 129/33 IU/L, total bilirubin 4.8 mg/dL, alkaline phosphatase 91 IU/L, gamma-GT 47.3 IU/L이었다. 혈액응고검사상 PT 17.0 (INR 1.48)였다. 혈청 알파태아단백이 3,815 ng/mL, PIVKA 2,000 mAU/mL이었고, 바이러스간염표지자 검사상 HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), HBV DNA<2,000 copies/mL, anti-HCV (-)였다.

II) 영상 및 병리 소견

복부 전산화단층촬영에서 S5-8에 46 mm, S7-8에 48 mm 크기의 결절형 종괴가 관찰되었고, 간좌엽에 경계가 불분명한 종괴가 관찰되었는데, 이들은 간세포암증에 합당한 동맥기에 조영증강 및 문맥기에 조기배출을 보였다. 그리고 좌측 간문맥과 우측 전방분절 간문맥에 혈전이 관찰되었다(Fig. 1). 양전자방출단층촬영에서는 간좌엽의 내측 부위에 신호증상 소견이 보였고 다른 부위에서는 신호증상의 소견이 보이지 않았다(Fig. 2).



Fig. 1. CT scan shows two large nodular HCCs in the right lobe and infiltrating HCC in the left hepatic lobe with left portal vein thrombosis.



Fig. 2. Radionuclide PET scan shows two, irregular shaped, mild hypermetabolic space occupied lesions at lateral segment of left hepatic lobe.

III) 진단 및 치료 경과

복부 전산화단층촬영 및 영상 소견에 의해 Child-Pugh B 등급의 간세포암증으로 진단하였다. 영상 소견상 병변이 간좌엽과 우엽 모두를 침범하고, 간문맥혈전을 동반하고 있어 근치적 절제술, 경동맥화학색전술 및 경피적 에탄올 주입술을 시행하지 못했다. 간동맥내 항암화학요법을 시행하기 위해 국소마취하에 대퇴동맥을 통해 간동맥 조영술을

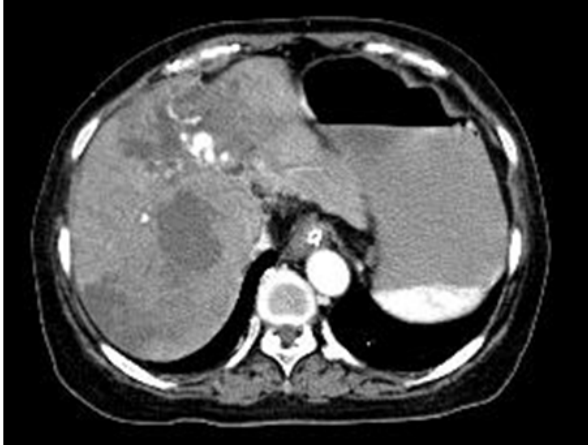


Fig. 3. CT scan shows necrotic change and decreased size in multiple HCCs.

시행하여 종양의 위치와 주 공급 간동맥을 확인하였고 고유 간동맥에 도관 말단을 위치하였다. 효과적인 항암제 유입, 혈류 유지를 위하여 위십이지장동맥과 췌십이지장동맥에 코일색전을 시행하였고 chemoport를 서혜부 피하에 위치시켰다. 환자는 5일간 매일 5-FU 250 mg, CDDP 10 mg, leukovorin 12 mg을 chemoport를 통해 투여하였다. 환자는 3주 간격으로 같은 방법으로 총 7차례 PIPS를 통한 간동맥내 항암약물 주입요법을 시행받았고 치료 6개월 후 시행한 추적 전산화단층촬영에서 새로운 병변의 발생 없이 간세포암종 내부의 괴사 소견을 관찰할 수 있었다.

고 찰

최근 간세포암종에 대한 조기검진, 영상진단 및 치료법 발달로 간세포암종 환자 생존율이 향상되었다고 발표되고 있다. Capocaccia 등은 유럽과 미국 지역에서 지난 12년간(1982~1994)의 간세포암종 환자의 5년 생존율이 5~8%라고 보고하였으나 Kung 등은 영국에서 5년간(1998~2003) 간세포암종 환자의 5년 생존율을 조사하여 35.3%로 보고하였다. Toyoda 등이 일본에서 시행한 25년간의 간세포 암종 환자의 생존율 역시 1992년 이후 크게 향상되었다고 보고하였다. 그러나 간이식, 간절제술 및 국소치료를 포함한 근치적 치료는 아직도 간세포암종으로 진단받은 환자의 30% 미만에서 가능하며, 여전히 대부분의 환자들은 근치적 치료가 불가능한 진행형 병기에서 진단되는 것이 사실이다.

간세포암종의 치료에는 암의 병기뿐 아니라 간기능의 보존 여부 역시 중요하기 때문에 여러 가지 치료방법 중 최선의 방법을 선택해야 한다. 현재까지의 보고들에서 간세포

암종의 병기, 환자의 간기능의 정도, 전신 활력상태 등을 고려하여 국소종양으로 잔존 간기능이 적정하면 즉, 절제가 가능하다고 판단되면 절제 수술을 시행하여야 한다. 그러나 간세포암종이 광범위하거나 양엽에 다발성이라 절제가 불가능한 경우와 주혈관 중앙혈전증, 간의 전이 등으로 절제가 불가능한 경우에는 경동맥화학색전술, 국소치료술, 방사선치료, 전신적 항암화학요법들 중 한 가지 또는 복합적 선택을 시도할 수 있다.

경동맥화학색전술은 절제가 불가능한 간세포암종에서 생존율을 증가시킨다는 무작위 대조 연구가 발표되었고, 절제술을 시행하지 못하는 환자에게 많이 시행되고 있다. 그러나 경동맥화학색전술의 경우 간문맥혈전이 동반된 경우에는 치료 후에 간부전의 위험이 높아 금기시되어 왔으며, 말단 부위 암세포가 괴사되지 않거나, 결순환 혈관 또는 간문맥으로 혈액 공급을 받는 경우에는 반복적인 경동맥화학색전술을 시행하여도 결과가 좋지 않은 경우가 많았다.

최근 절제가 불가능하고 간문맥혈전 등이 동반되어 경동맥화학색전술을 시행하기 어려운 환자에서 간동맥내 항암약물 주입요법이 소개되어 비교적 안전하게 행해지고 있으며, PIPS가 도입되면서 반복적인 치료가 가능해졌다. Kajanti 등이 간동맥 내 CDDP 단독 주입치료를 보고한 이후 doxorubicin, epirubicin, mitomycin-C 및 5-FU 등의 약물이 간동맥내 항암약물 주입요법에 이용되었다. CDDP는 5-FU의 생화학적 조절자로서 작용하기 때문에 이 두 가지 약제의 병합치료가 단독치료보다 우수한 효과를 보일 것으로 기대되었고, Toyoda 등은 PIPS를 이용한 CDDP와 5-FU 간동맥내 항암약물 주입요법을 시행하여 21예의 진행된 간세포암종 환자에서 반응률이 14.3%, 1년 생존율 61.1% 보고하였고, Ando 등도 동일한 방법의 간동맥내 항암화학요법을 시행하여 44.4%라는 놀라운 반응률을 보였음을 보고하였다.

본 사례에서 환자는 간의 우엽과 좌엽 모두 간세포암종의 침윤이 있는 진행형 간세포암종으로 근치적 간절제술을 시행하지 못했고, 간문맥 내에 중앙혈전으로 인해 경동맥화학색전술 역시 시행할 수 없었다. 환자는 PIPS를 통하여 CDDP, 5-FU 그리고 leukovorin을 이용한 간동맥내 항암약물 주입요법을 7차례 시행하였다. 치료 시작 5개월째 특별한 부작용 발생 없이 추적 전산화단층촬영을 시행하였고, 간암세포종 내의 괴사소견을 동반한 부분반응 이상의 치료 효과를 확인하였다. 이에 저자들은 간문맥 혈전을 동반한 진행형 간세포암종의 치료에 있어 간동맥내 항암화학요법이 좋은 선택이 될 수 있음을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524
2. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002;95:588-595
3. Kim JS, Han KH, Lee DY, et al. Concurrent chemo-radiation therapy for advanced with portal vein thrombosis. *Korean J Hepatol* 2002;8:71-79
4. Myung SJ, Yoon JH, Gwak GY, et al. A case of infiltrative hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis successfully treated by transarterial chemoembolization. *Korean J Hepatol* 2006;12:107-11
5. Sakurai M, Okamura J, Kuroda C. Transcatheter chemoembolization effective for treating hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer* 1984;54:387-392