

소라페닙 치료 실패 후 세포독성화학요법으로 완전반응을 보인 폐전이를 동반한 간세포암 1예

박화선¹ · 장재영¹ · 백민영¹ · 김용권¹ · 윤현진¹ · 백수영¹ · 정승원¹ · 이세환² · 김상균³ · 차상우¹ · 김영석³ · 조영덕¹ · 김홍수² · 김부성¹

¹순천향대학교 의과대학 서울병원 내과, ²순천향대학교 의과대학 천안병원 내과, ³순천향대학교 의과대학 부천병원 내과

A Case of Hepatocellular Carcinoma with Pulmonary Metastasis Who Showed Complete Response by Cytotoxic Chemotherapy after Sorafenib Failure

Hwa-Sun Park¹, Jae Young Jang¹, Min Young Baek¹, Yong Kwon Kim¹, Hyun Jin Youn¹, Su Young Back¹, Soung Won Jeong¹, Sae Hwan Lee², Sang Gyune Kim³, Sang Woo Cha¹, Young Seok Kim³, Young Deok Cho¹, Hong Soo Kim², Boo Sung Kim¹

¹Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan; ³Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the 2nd most common cause of cancer related death in Korea and well-known malignancy with poor prognosis. Sorafenib is the first-line molecular targeted agent in patients with extra-hepatic spread of HCC. However, complete response is extremely rare in patients treated with sorafenib and the disease control rate is only 43%. We report a 53-year-old man with advanced HCC with pulmonary metastasis who showed complete response by cytotoxic chemotherapy with doxorubicin and cisplatin with relatively tolerable adverse effects after failure of treatment with sorafenib. (*J Liver Cancer* 2017;17:72-76)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Pulmonary metastasis; Cytotoxic chemotherapy; Sorafenib

Received Nov. 23, 2016

Revised Dec. 30, 2016

Accepted Dec. 31, 2016

서론

간세포암종은 국내에서 여섯 번째로 호발하는 암이지만, 다른 암과 비교하였을 때 사망률은 두 번째로 높은, 예후가

불량한 암종이다.¹ 다른 암에서도 마찬가지로이지만 타 장기 전이를 동반한 간세포암종은 특히 1년 생존이 50%, 생존기간이 4개월 미만으로 예후가 좋지 않다.² Child-Pugh 등급 A의 간기능과 양호한 전신상태를 가진 간세포암종에서 다른 치료법들에 반응하지 않고 암이 진행되는 경우 소라페닙 치료를 시행한다.³ 그러나 소라페닙은 기존의 연구에서 통계적으로 유의한 생존율 향상을 보이고 있으나 완전관해를 보이는 경우는 매우 드물었다.⁴⁻⁸ 또한 아시아-태평양 지역에서 시행된 임상 3상 무작위 대조군 연구의 세부군 분석 결과에 따르면, 간 외 전이가 확인된 경우 소라페닙의 중

Corresponding author : Jae Young Jang

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel. +82-2-709-9114, Fax. +82-2-710-3199
E-mail; jyjang@schmc.ac.kr

양 생존기간은 5.6개월로 대조군의 4.1개월과 1.5개월의 차이밖에 보이지 못하였다.⁵ 소라페닙 치료에 반응하지 않는 진행성 간세포암종의 경우 치료 방침이 불분명하며 생존율을 높이기 위해 끊임없이 많은 치료 방법들이 시도되고 있으나 아직까지 성공적인 관해를 유도하는 치료제는 없는 실정이다. 이에 저자들은 폐전이로 간세포암종이 재발한 환자에서 소라페닙 치료 1년 후 실패한 환자에서 세포독성화학요법으로 완전반응(complete response, CR)을 경험하였기에 소개하고자 한다.

증 례

1. 임상소견

53세 남자 환자가 만성B형간염으로 특이 치료 없이 지내던 중 2013년 11월 순천향대학교 서울병원에서 간세포암종 진단 후 항바이러스 치료 시작 및 경동맥화학색전술을 시행 받았고, 2014년 4월 간우염에 간세포암종이 재발되어 2차 경동맥화학색전술을 시행 받았다. 그러나 2014년 11월 폐전이를 동반한 간세포암종 재발로 3차 경동맥화학색전

술 시행 후 분자표적치료제인 소라페닙 복용을 시작하였고, 2015년 10월 추적 검사에서 간세포암종의 간내 재발은 없었으나 폐전이 악화가 확인되어 내원하였다. 가족력상 특이 소견이 없었고, 소주를 2병씩 30년간 매일 마셨으나 간세포암종 진단 후 금주상태였고 17.5갑년의 흡연력이 있었다. 문진 및 신체검사서 특이 소견은 관찰되지 않았다.

내원 당시 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 4,300/μL, 혈색소 14.2 g/dL, 혈소판 118,000/μL였다. 일반화학검사에서 total protein 7.8 g/dL, albumin 4.8 g/dL, aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 44/38 IU/L, total bilirubin 0.5 mg/dL, alkaline phosphatase 119 IU/L, gamma-glutamyl transferase (gamma-GT) 150 IU/L였다. 혈액응고검사에서 prothrombin time (PT) 96%, International Normalized Ratio (INR) 1.03이었으며, 종양표지자 검사에서 alpha-fetoprotein (AFP) 1,804.3 ng/mL, protein-induced by vitamin K antagonist (PIVKA)-II 21 mAU/mL였다. 바이러스 감염표지자 검사에서 HBs Ag (+), anti-HBs (-), HBe-Ag (-), anti-HBe (+), anti-HBc (+), hepatitis B virus (HBV) DNA 5.38×10 IU/mL, anti-hepatitis C virus (anti-HCV) (-)였다.

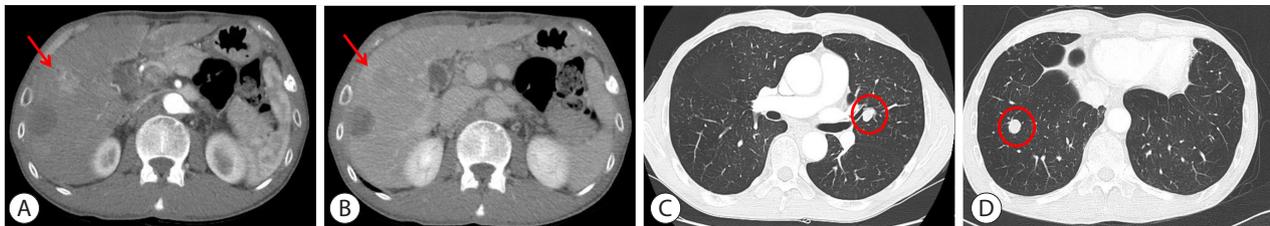


Figure 1. Liver CT (A, B) and Chest CT (C, D). The arterial (A) and delayed (B) phase images of liver CT after 2nd TACE. A 3.2 × 3.0 cm sized hypervascular mass (red arrows) with early wash-out of contrast media was noticed at S5 of the liver. (C, D) Chest CT after 2nd TACE showed multiple nodular lesions (red circles) were noticed at both lungs. CT, computed tomography; TACE, trans-arterial chemoembolization.

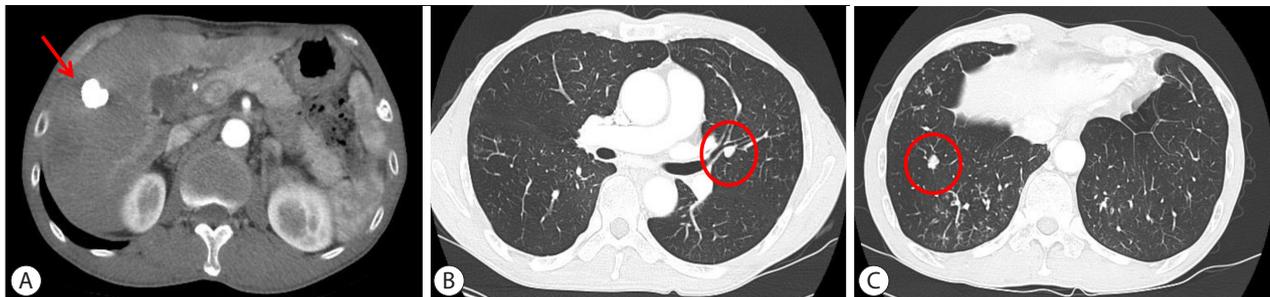


Figure 2. Liver CT and Chest CT images at 10 weeks after sequential 3rd TACE and administration of sorafenib. (A) Lipiodol uptakes in S5 (red arrow) with no evidence of viable or recurrent hepatocellular carcinoma. (B, C) Decreased size of multiple nodules (red circles) in both lungs. CT, computed tomography; TACE, trans-arterial chemoembolization.

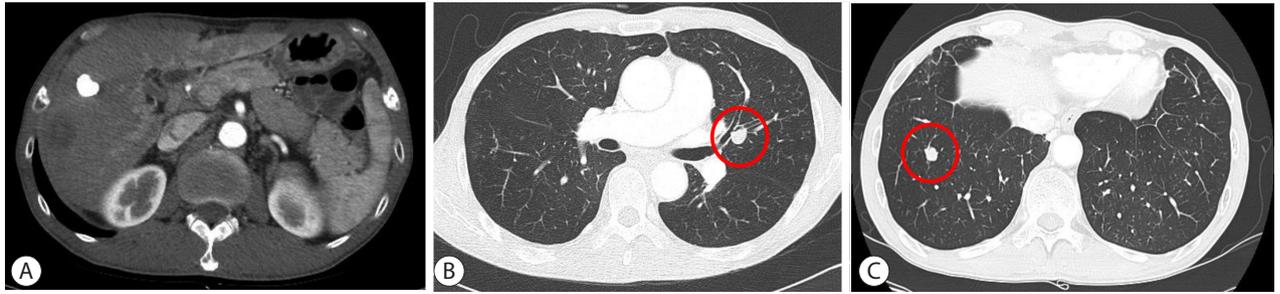


Figure 3. Liver CT and Chest CT images at 11 months after administration of sorafenib. (A) There is no hepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. (B, C) Increased size of multiple nodules (red circle) in both lungs. CT, computed tomography.

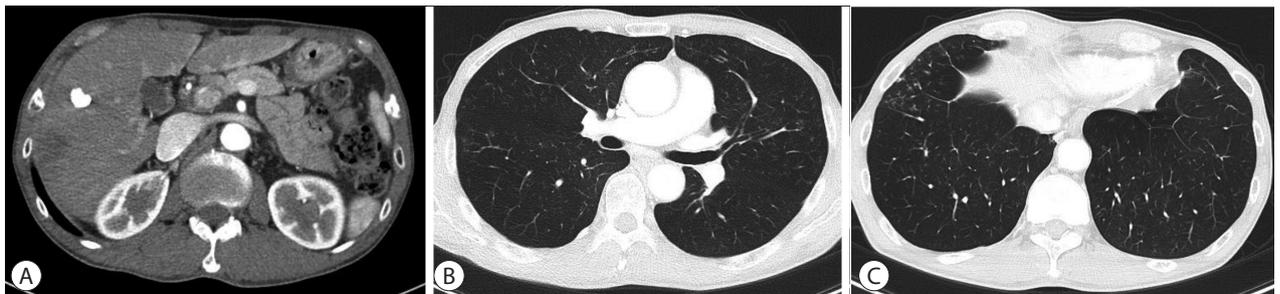


Figure 4. Liver CT and Chest CT images at 10 months after administration of systemic combination chemotherapy. (A) There is no hepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. (B, C) Multiple nodules disappeared in both lungs. CT, computed tomography.

2. 영상소견

2014년 11월 폐전이를 동반한 간세포암종 재발(Fig. 1)로 3차 경동맥화학색전술을 시행하였으며 10주간의 소라페닙 복용 후 2015년 2월 추적검사를 시행하였다. 복부전산화단층촬영에서 간세포암종 재발 소견이 없었으며 흉부전산화단층촬영에서 폐전이는 크기가 줄어드는 양상을 보여 부분 반응(partial response, PR)을 유지하고 있었다(Fig. 2). 그러나 2015년 10월 시행한 추적검사서 복부전산화단층촬영에서 간세포암종의 재발 소견은 없었으나 흉부전산화단층촬영에서 양 폐야에 악화된 다발성 폐전이가 확인되었다(Fig. 3). 림프절 침범이나 폐 이외 타 장기 전이 소견은 없었다.

3. 진단 및 치료경과

영상 소견 및 상승된 종양표지자를 바탕으로 하여 소라페닙의 종합종양반응은 진행질환(progressive disease, PD)으로 치료 실패로 진단하였다. 환자는 Child-Pugh 등급 A, The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score 0 점으로 세포독성화학요법 치료를 계획하였다. 2015년 10

월부터 doxorubicin + cisplatin (AP) 항암치료를 진행하였으며 8번째 주기를 진행 후 2016년 9월 추적검사를 시행하였다. 복부전산화단층촬영에서 간세포암종 재발 소견은 없었으며 흉부전산화단층촬영에서 폐전이는 사라진 것으로 확인되었고 종양표지자 수치 또한 정상화되어 완전반응으로 진단되었다(Fig. 4). 환자는 간기능 child-Pugh 등급 A를 유지하면서 다른 부작용은 없었다.

고 찰

간세포암종은 다양한 치료 방법이 발전하여 환자의 생존율은 점차 개선되고 있다.⁹ 그러나 간 외 재발이 있는 진행성 간세포암종 환자는 예후가 좋지 않다.¹⁰ 간세포암종의 간 외 전이로는 폐전이가 가장 흔히 발생한다.¹¹ 분자표적 치료제인 소라페닙은 진행성 간세포암종 환자에서 1차 치료약제로 사용되고 있고, 간 외 전이 여부와 관계없이 진행성 간세포암종 환자의 생존율을 향상시킨다.¹² 그럼에도 불구하고, 질병 조절률(disease control rate)이 대조군 32%에 비해 소라페닙 치료군은 43%에 불과하고, 소라페닙 투여에도 불구하고 새로운 간 외 병변이 발견되는 경우 예후가

나쁘다.^{4,13} 간세포암의 폐전이에서 폐결절에 대한 수술적 절제는 유용한 방법으로 받아들여지고 있지만, 높은 재발률과 원발 종양의 악화, 간세포암종이 폐전이 시 다발성으로 나타나기 때문에 이 의견은 아직까지 광범위하게 받아들여지고 있지는 않다.¹⁴ 단, 여러 연구에서 폐결절에 대한 수술적 절제를 다음과 같은 기준에 따라 선택적으로 시행하고 있는데, i) 원발 종양이 조절되는 경우, ii) 다른 부위에 전이가 없는 경우, iii) 절제 후에도 폐기능이 충분한 경우이다.¹⁴⁻¹⁶

소라페닙 치료 실패나 내성 발생 이후의 2차 치료제로서 효과가 입증된 약제는 아직까지 없다. 이러한 상황에서 세포독성화학요법을 고려할 수 있는데, 세포독성 항암제들은 대부분 치료반응이 충분하지 않고 아직까지 무작위 대조군 연구를 통해 생존연장효과가 증명된 적은 없다. 간세포암종 환자의 대부분이 만성간질환이나 간경변증을 동반하고 있어 충분한 용량의 항암제를 투여하는 것이 불가능한 경우가 많고, 항암제에 의한 부작용 발생 가능성이 높다.¹⁷ 따라서 간세포암종에서 세포독성화학요법은 간기능과 전신상태가 양호한 환자들에게 제한적으로 사용되어야 한다.

본 증례에서는 소라페닙 치료 실패 후 세포독성복합화학요법(doxorubicin + cisplatin)으로 호전된 폐전이를 동반한 간세포암종 증례이다. 이러한 복합화학요법의 목적은 약제들 간의 상승효과를 통한 간세포암의 용적감소이다. 본 증례에서는 간세포암종의 재발이 없고 폐전이 병변이 사라져 완전반응을 보였으며 환자는 간세포암종 진단 후 35개월째 생존 중이다. 총 8번의 세포독성화학요법 주기를 시행하였으며 doxorubicin의 심독성 용량을 초과한 상태로 현재 심장에 문제는 없으나 이후 치료에 대한 논의가 필요하다. 앞으로도 환자의 생존기간을 늘리기 위해 전이를 동반한 간세포암종에서 많은 치료가 시도될 것이며, 생존 연장 효과가 증명되는 합리적인 치료 가이드라인이 제시될 수 있을 것으로 생각한다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Kim DY, Kim HJ, Jeong SE, Kim SG, Kim HJ, Sinn DH, et al. The Korean guideline for hepatocellular carcinoma surveillance. *J Korean Med Assoc* 2015;58:385-397.
- Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014;146:1691-1700.e3.
- Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2015;9:267-317.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, 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.
- Shiba S, Okusaka T, Ikeda M, Saito H, Ichida T. Characteristics of 18 patients with hepatocellular carcinoma who obtained a complete response after treatment with sorafenib. *Hepatol Res* 2014;44:1268-1276.
- Huan HB, Lau WY, Xia F, Ma KS, Bie P. Complete response to sorafenib in a patient with recurrent hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:14505-14509.
- Ahn SY, Lee HS, Kweon YO, Tak WY, Park SY. Sustained remission over 36 months of advanced hepatocellular carcinoma after short-term sorafenib therapy. *Dig Dis Sci* 2013;58:1428-1432.
- 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.
- Ochiai T, Ikoma H, Okamoto K, Kokuba Y, Sonoyama T, Otsuji E. Clinicopathologic features and risk factors for extrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after curative resection. *World J Surg* 2012;36:136-143.
- Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:414-420.
- Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Tajiri N, Satani M, et al. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study. *Cancer Med* 2015;4:1836-1843.
- Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Kanogawa N, Saito T, et al. Post-progression survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma resistant to sorafenib. *Invest New Drugs* 2016;34:255-260.
- Han KN, Kim YT, Yoon JH, Suh KS, Song JY, Kang CH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Lung Cancer* 2010;70:295-300.
- Hau HM, Schmelzle M, Benzing C, Ascherl R, Tautenhahn HM, Gäbelein G, et al. Pulmonary metastasectomy for metastasized hepatocellular carcinoma after liver resection and liver transplantation: a

- single center experience. *Z Gastroenterol* 2016;54:31-39.
16. Kitano K, Murayama T, Sakamoto M, Nagayama K, Ueno K, Murakawa T, et al. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:376-382.
17. Thomas MB. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2008;14:123-127.