

## 폐전이를 동반한 간세포암종의 수술치료 경험 1예

정우진<sup>1</sup> · 장재영<sup>1</sup> · 박준석<sup>1</sup> · 이희정<sup>1</sup> · 조영규<sup>1</sup> · 정승원<sup>1</sup> · 이세환<sup>2</sup> · 김상균<sup>3</sup> · 차상우<sup>1</sup> · 김영석<sup>3</sup> · 조영덕<sup>1</sup> · 김홍수<sup>2</sup> · 김부성<sup>1</sup>

<sup>1</sup>순천향대학교 의과대학 서울병원 내과, <sup>2</sup>순천향대학교 의과대학 천안병원 내과, <sup>3</sup>순천향대학교 의과대학 부천병원 내과

## A Case of Surgical Resection in Hepatocellular Carcinoma with Pulmonary Metastasis

Woo Jin Jung<sup>1</sup>, Jae Young Jang<sup>1</sup>, Jun Seok Park<sup>1</sup>, Hee Jeong Lee<sup>1</sup>, Young Kyu Cho<sup>1</sup>, Soung Won Jeong<sup>1</sup>, Sae Hwan Lee<sup>2</sup>, Sang Gyune Kim<sup>3</sup>, Sang Woo Cha<sup>1</sup>, Young Seok Kim<sup>3</sup>, Young Deok Cho<sup>1</sup>, Hong Soo Kim<sup>2</sup>, Boo Sung Kim<sup>1</sup>

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

Hepatocellular carcinoma (HCC) is well known malignancy with poor prognosis, even after resection of the primary tumor. Sorafenib is the first-line treatment in advanced HCC, but the disease control rate of sorafenib is only 43%. Pulmonary metastasectomy in patients with pulmonary metastasis from HCC has been reported to increase long-term survival compared with systemic chemotherapy. Video-assisted thoracic surgery is considered a reliable approach to the diagnosis and treatment of pulmonary diseases with low complication rate. Pulmonary metastasectomy is not universally accepted because of frequent local recurrence, an uncontrollable primary tumor, and frequent multiple pulmonary metastases in HCC, but outcome of pulmonary metastasectomy and adjuvant sorafenib therapy has not been studied. We experienced a patient who had advanced HCC with pulmonary oligometastasis and received surgical resection of the metastatic pulmonary nodule and sorafenib chemotherapy. In advanced HCC with pulmonary oligometastasis, surgical resection of pulmonary metastasis and sorafenib chemotherapy should be considered. (*J Liver Cancer* 2016;16:145-150)

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; Metastasis; Metastasectomy; Sorafenib

**Received** Jun. 15, 2016

**Revised** Aug. 11, 2016

**Accepted** Aug. 11, 2016

### 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

## 서론

간세포암종은 국내 암 발생 중 여섯 번째로 흔하지만, 사망률은 두 번째로 높은, 예후가 불량한 암이다.<sup>1,2</sup> 수술 후에도 재발까지 평균 기간이 34개월, 5년 무병생존율도 39%에 불과하고 암의 재발이 수술 후 사망의 가장 흔한 원인이다.<sup>3</sup> Child-Pugh 등급 A의 간기능과 양호한 전신상태를 가진 간세포암종 환자에서 다른 치료법들에 반응하지 않고 암이 진

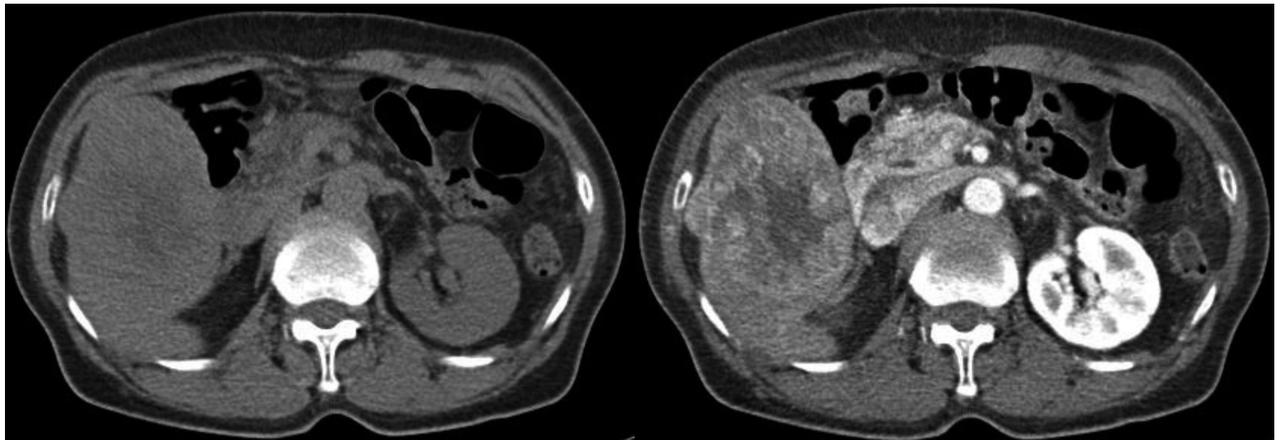
행하는 경우 sorafenib 치료를 시행한다.<sup>4</sup> 하지만 sorafenib 치료에 반응하지 않는 진행성 간세포암종의 경우 치료 방침이 불분명하다. 저자들은 간세포암종이 진단되어 경동맥화학색전술 후 수술적 절제하였으나 조기에 폐전이로 재발한 환자에서 폐절제를 시행하고 sorafenib을 지속적으로 사용하여 치료반응이 좋은 증례를 경험하였기에 보고하고자 한다.

## 증례

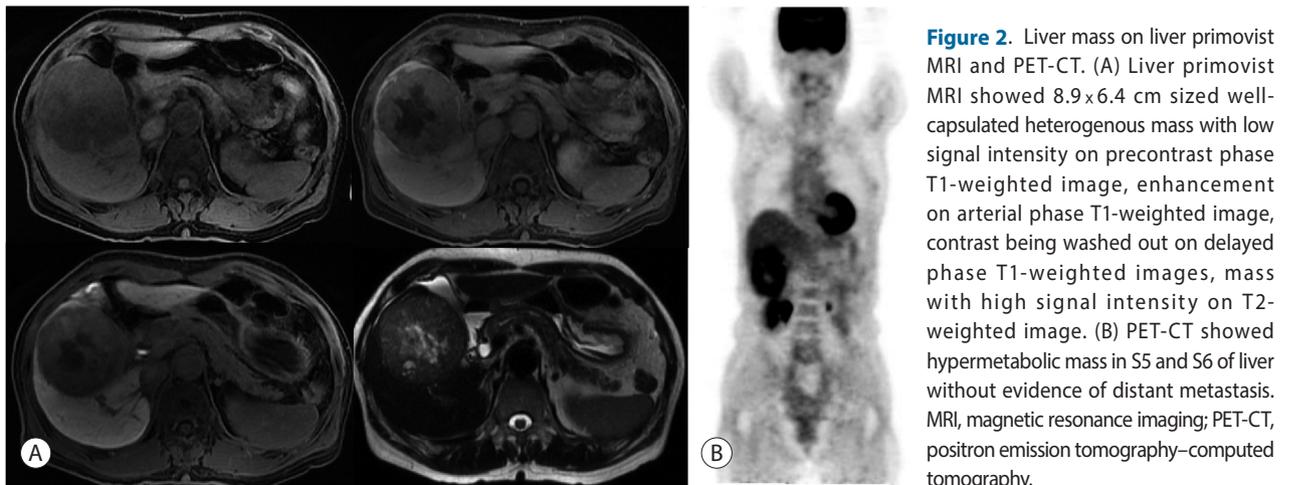
### 1. 임상소견

만성 B형 간염 보균자인 69세 여자 환자가 검진 목적으로 시행한 복부 초음파에서 간종괴가 관찰되어 본원으로 전원되었다. 주 4회 맥주 2병 음주력이 있었고, 흡연력 및 가족력

에서는 특이소견이 없었다. 문진 소견에서는 특이소견 없었고, 이학적 검사에서 공막의 황달 소견이나 복부의 압통이나 반발통은 없었으며, 간과 비장도 촉진되지 않았다. 내원 당시 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 4,300/ $\mu$ L, 혈색소 18.7 g/dL, 혈소판 196,000/ $\mu$ L였다. 일반화학검사서 total protein 7.1 g/dL, albumin 3.6 g/dL, aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 60/38 IU/L, total bilirubin 0.8 mg/dL, alkaline phosphatase 237 IU/L, gamma-glutamyl transferase (gamma-GT) 28 IU/L였다. 혈액응고검사서 PT 100%, INR 0.91이었으며, 종양표지자 검사서 alphafetoprotein (AFP) 16,107 ng/mL, protein-induced by vitamin K antagonist (PIVKA) II 4,850 mAU/mL였다. 바이러스 간염표지자 검사서 HBs Ag (-), anti-HBs (+), HBe-Ag (-), HBe-Ab (+), HBc-Ab (+), hepatitis B virus (HBV) DNA <20 IU/mL, anti-hepatitis C virus (anti-HCV) (-)였다.



**Figure 1.** Liver mass on abdominal CT scan. Abdominal CT scan showed 9.2 x 7.3 cm sized well-capsulated hypervascular mass with central low density in S5-6 during arterial phase. CT, computed tomography.



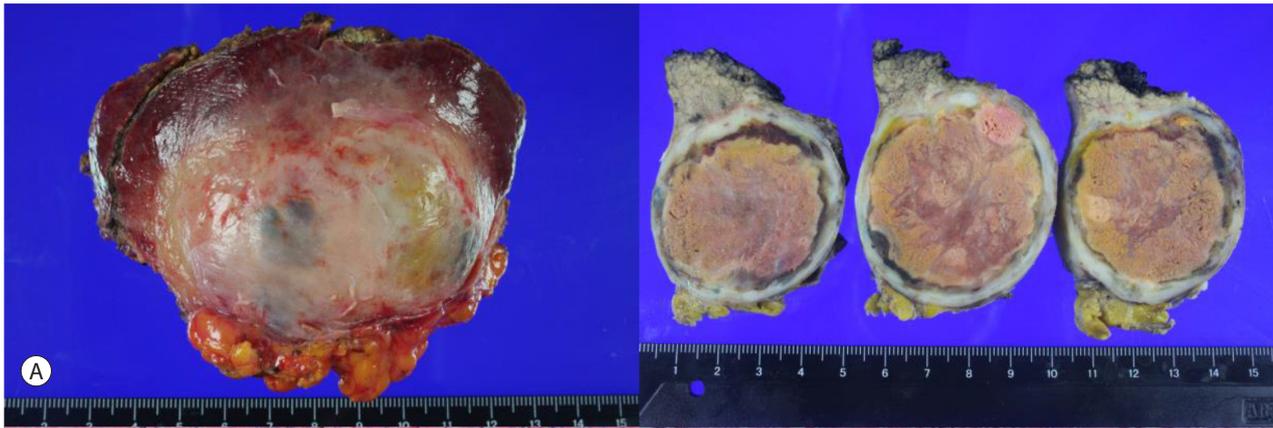
**Figure 2.** Liver mass on liver primovist MRI and PET-CT. (A) Liver primovist MRI showed 8.9x6.4 cm sized well-capsulated heterogenous mass with low signal intensity on precontrast phase T1-weighted image, enhancement on arterial phase T1-weighted image, contrast being washed out on delayed phase T1-weighted images, mass with high signal intensity on T2-weighted image. (B) PET-CT showed hypermetabolic mass in S5 and S6 of liver without evidence of distant metastasis. MRI, magnetic resonance imaging; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography.

## 2. 영상소견

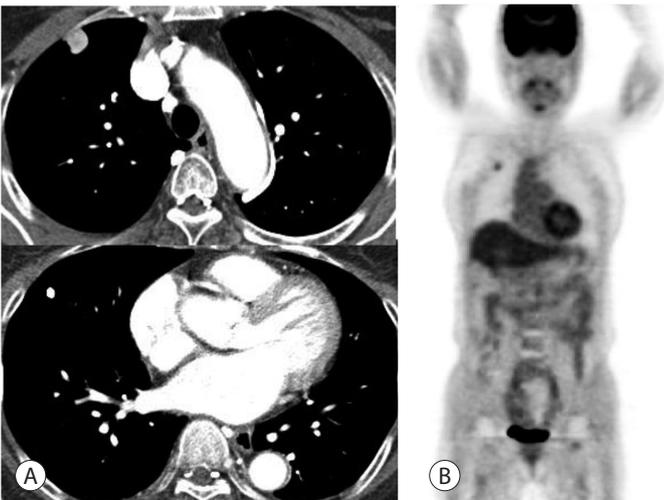
복부 전산화 단층촬영에서 S5/6 경계 부위의  $9.2 \times 7.3$  cm 크기의 경계가 명료한 종괴가 관찰되었고(Fig. 1), 간 자기 공명영상에서 T1에서 저음영, T2에서 고음영을 보이고, 피막에 둘러싸여 있는 조영되는 종괴 소견으로 간세포암종에 합당한 소견이었다(Fig. 2). 양전자방출단층촬영에서는 같은 부위에 신호증강의 소견이 보였고, 그 외 부위에서는 신호증강의 소견이 없었다(Fig. 2).

## 3. 진단 및 치료경과

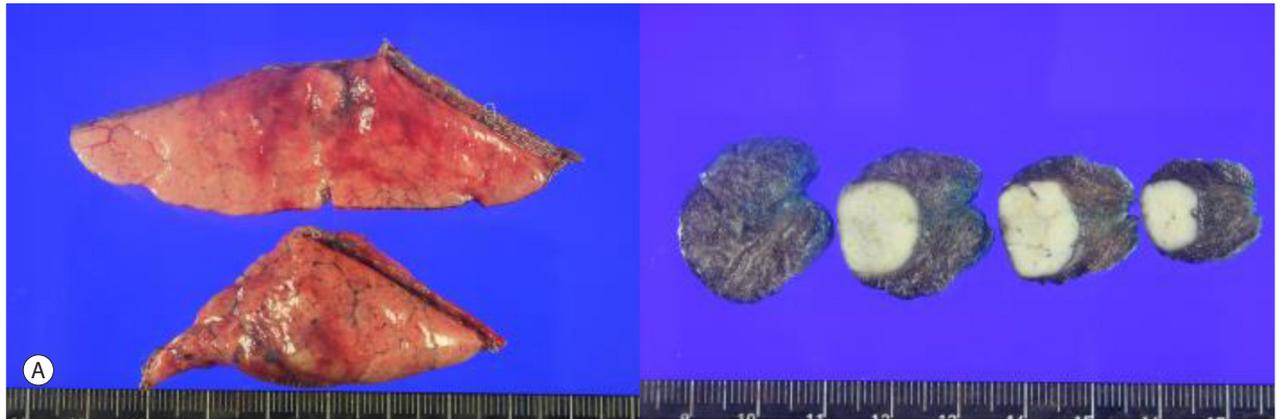
영상 소견 및 상승된 종양 표지자를 바탕으로 하여 Child pugh A 등급, The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score 0점, 간세포암종 modified Union for International Cancer Control (mUICC) stage, cT2N0M0, Stage II)으로 진단하고 두 차례 경동맥화학색전술 및 1년 후 S5의 부분 간절제술 시행하였다. 절제된 조직의 육안 소견에서 경계가 잘 지워진  $7 \times 4$  cm 크기의 종괴가 관찰되었고, 종괴 내 괴사



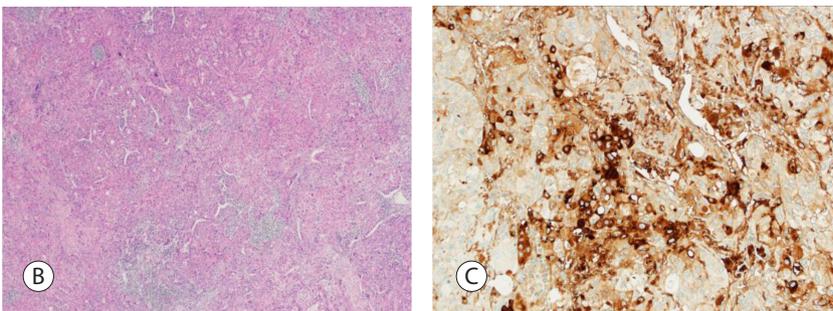
**Figure 3.** Gross specimen and pathologic finding. (A) Gross pathology revealed  $7 \times 4$  cm sized well-circumscribed and encapsulated mass. (B) Microscopic examination revealed compatible with HCC, and showed no evidence of portal vein or bile duct invasion. (H&E stain,  $\times 40$ ) (C) Trichrome stain,  $\times 200$ . HCC, hepatocellular carcinoma.



**Figure 4.** Pulmonary nodule on chest CT scan and PET-CT. (A) Chest CT showed 1.4 cm sized lobulated, well enhancing nodule in right upper lobe and 0.5 cm sized calcified nodule in right middle lobe. (B) PET-CT showed hypermetabolic lesion in right upper lobe. CT, computed tomography; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography.



**Figure 5.** Gross specimen and pathologic finding. (A) Gross pathology revealed 1.5 × 1.3 cm sized tan gray solid nodule in right upper lobe and 0.7 × 0.6 cm sized blackish calcific nodule in right middle lobe. (B) Microscopic examination revealed compatible with poorly differentiated metastatic HCC in right upper lobe (H&E stain, ×40), (C) with positive staining with anti-AFP (×200). HCC, hepatocellular carcinoma; AFP, alpha-fetoprotein.



**Figure 6.** Follow up Chest CT and liver dynamic CT scan after surgical resection of pulmonary metastasis. Chest CT and liver dynamic CT scan showed no evidence of tumor recurrence after surgical resection of pulmonary metastasis. CT, computed tomography.

소견은 있었으나, 간문맥 침범이나 담관 침범 소견은 없었다 (Fig. 3). 상기 소견으로 간세포암종 T2N0M0, stage II로 진단하고 3개월마다 전산화단층촬영 및 종양표지자 검사로 추적 관찰하였다. 수술 후 6개월 뒤 AFP 63.4 ng/mL, PIVKA 69 mAU/mL로 상승된 소견이 있어 간 자기공명영상을 시행하였고 간내 재발 증거는 없었으나, 흉부 전산화단층 촬영에서 우상엽 및 우중엽에 각각 1.4 cm, 0.5 cm 크기의 결절이 새로

관찰되었다(Fig. 4). 간세포암종 폐전이 의심하에 sorafenib 하루 800 mg으로 시작하였다. Sorafenib 치료 시작 7개월 후 AFP 172.2 ng/mL, PIVKA 511 mAU/mL로 상승되고 흉부전산화단층촬영에서 우상엽 폐결절은 1.54 cm로 크기가 증가되어 전이성 폐결절에 대해 비디오 흉강경 이용한 썬키절제술 시행하였다. 조직 검사에서 우상엽결절은 저분화 전이성 간세포암종에 합당한 소견이었고, 우중엽 결절은 석회화 결절이었다(Fig. 5). 폐 절제술 후 9개월째 sorafenib 치료 유지중이고, AFP 1.3ng/mL, PIVKA 32 mAU/mL이며, 재발 없이 현재까지 생존해 있다(Fig. 6).

## 고 찰

간세포암종은 다양한 치료 방법(수술적 절제, 간이식, 국소 소작술, 경동맥화색전술 등)이 발전됨에 따라 간세포암종 환자의 생존율은 점차 개선되고 있다.<sup>5</sup> 그러나 대다수가 치료적 수술절제에도 불구하고 재발하고, 그중 90%는 간내에서 재발한다.<sup>6</sup> 간 외 재발이 있는 간세포암종 환자는 진행성 간세포암종으로 예후도 좋지 않다.<sup>7</sup> 간세포암종의 간 외 전이로는 폐전이가 가장 흔한 원인이다.<sup>8</sup> Sorafenib 치료는 진행성 간세포암종 환자에서 1차 치료약제로 사용되고 있고, 간 외 전이 여부와 관계없이 진행성 간세포암종 환

자의 생존율을 향상시킨다.<sup>9</sup> 그럼에도 불구하고, 질병 조절률(disease control rate)이 대조군 32%에 비해 sorafenib 치료군은 43%에 불과하고, sorafenib 투여에도 불구하고 새로운 간 외 병변이 발견되는 경우 예후가 나쁘다.<sup>10,11</sup> 간 내 또는 간 외 전이 환자에서 전신적 항암 치료를 시행하였는데 모두 간세포암종 진행으로 12개월 내에 사망하였다.<sup>12</sup>

대장암 폐전이 환자에서 폐전이가 수술 가능한 병변이면 수술적 절제를 시행하는 것이 원칙이다.<sup>13</sup> 비디오 흉강경 수술 도입으로 흉부 수술 후 합병증이 의미 있게 감소하였고, 현재 폐 절절의 진단적 목적뿐만 아니라 치료적 목적으로 광범위하게 사용되고 있다.<sup>14</sup> Yoon 등<sup>15</sup>은 간세포 암종의 폐전이 시 전신적 항암 치료했을 때 1년 생존율이 20-30%에 불과하지만 폐절제술을 시행하였을 때 평균 생존기간은 40.7개월, 5년 생존율은 37%로 의미 있는 개선을 보여주었다고 보고하였다. 폐절제에 대한 수술적 절제는 치료적 목적뿐만 아니라 원발성 폐암과의 감별에 대한 이점도 제공한다.<sup>16</sup> 이처럼 간세포암종 폐전이에서 폐절제에 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.<sup>17</sup>

간세포암종 폐전이 환자에서 폐절제 수술 후 보조항암화학요법이 생존율에 미치는 영향은 아직까지 불분명하다. Poon 등<sup>18</sup>은 간세포암종 간 외 전이 환자에서 간 외 전이에 대한 수술적 절제술 후 epirubicin 보조항암화학요법이 재발율에 미치는 영향에 대해 비교하였는데, 두 군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다( $P=0.543$ ). Wang 등<sup>19</sup>은 간세포암종 환자에서 간절제술 후 보조항암화학요법으로 sorafenib 치료했을 때 대조군에 비해 재발률을 의미 있게 낮추는 것으로 보고하였다(29.4% vs. 70.7%,  $P=0.032$ ). 간세포암종 폐전이 시 폐절제술 시행 후 sorafenib 치료의 예후에 대한 보고는 없다. Sorafenib은 진행성 신세포암 환자에서 치료 초기에는 안정성 병변(stable disease, SD)이지만, 치료 9.2-18.3개월 이후부터 부분 반응(partial response, PR)을 보여주는 사례가 보고되고 있는데, 기전은 분명하지 않다.<sup>20</sup>

본 증례에서는 간세포암종으로 진단되어 간절제 수술 후 6개월만에 폐전이가 발견되어 sorafenib 치료를 하였으나 치료에 반응하지 않아서 폐절제 수술을 시행하고 sorafenib 치료 유지 중인 증례로 sorafenib 사용 초기에는 반응하지 않았으나 사용 기간이 증가하면서 반응하는 양상을 보였다. 이는 sorafenib의 초기반응에 따라서 약제 사용 중단을

결정하는 현재 보험기준과는 맞지 않는 부분으로 이에 대한 논의 및 보험기준의 재검토가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 저자들은 폐전이를 동반한 진행성 간세포암종 환자에서는 전신적 항암요법을 시행하는 것이 원칙이나, 본 증례와 같이 폐병변이 그 수가 적을 경우 조기에 폐절제술과 함께 sorafenib 등과 같은 전신 항암치료를 반드시 고려해야 할 것으로 생각된다.

## Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

## REFERENCES

1. National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea, 2013 [Internet]. Goyang (KR): National Cancer Center; [cited 2013]. Available from: <http://www.ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=358&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>.
2. Shin HY, Lee JY, Song J, Lee S, Lee J, Lim B, et al. Cause-of-death statistics in the Republic of Korea, 2014. *J Korean Med Assoc* 2016;59:221-232.
3. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007;141:330-339.
4. 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.
5. 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.
6. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-117.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Aramaki M, Kawano K, Kai T, Yokoyama H, Morii Y, Sasaki A, et al. Treatment for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following successful hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2931-2934.
13. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer Version 2. 2016 [Internet]. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; [cited 2016 Feb]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
14. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, di Francesco F, Solaini L, Poddie DB. Video-assisted thoracic surgery (VATS) of the lung: analysis of intraoperative and postoperative complications over 15 years and review of the literature. *Surg Endosc* 2008;22:298-310.
15. Yoon YS, Kim HK, Kim J, Choi YS, Shim YM, Paik SW, et al. Long-term survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2795-2801.
16. Sakamoto M, Murakawa T, Kitano K, Murayama T, Tsuchiya T, Nakajima J. Resection of solitary pulmonary lesion is beneficial to patients with a history of malignancy. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1766-1771.
17. 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.
18. Poon RT, Fan ST, O'Suilleabhain CB, Wong J. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg* 2002;195:311-318.
19. Wang SN, Chuang SC, Lee KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: a pilot study. *Hepatol Res* 2014;44:523-531.
20. Naito S, Tsukamoto T, Murai M, Fukino K, Akaza H. Overall survival and good tolerability of long-term use of sorafenib after cytokine treatment: final results of a phase II trial of sorafenib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011;108:1813-1819.