

## 다발성 폐전이를 동반한 간세포암종의 자연퇴행 1예

인제대학교 의과대학 상계백병원 내과학교실, 영상의학교실\*

홍진희 · 서동대 · 전태주 · 오태훈 · 신원창 · 최원충 · 조현선\*

### A Case of Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastases

Jin Hee Hong, M.D., Dong Dae Seo, M.D., Tae Joo Jeon, M.D., Tae-Hoon Oh, M.D.,  
Won Chang Shin, M.D., Won-Choong Choi, M.D., and Hyun Sun Cho, M.D.\*

Departments of Internal Medicine and Radiology\*, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma (HCC) is extremely rare. We report a case of 67-year-old man having HBV-associated HCC with multiple lung metastases which regressed spontaneously. The patient had single liver mass and received surgical resection. The mass was confirmed as HCC histopathologically. Nine years after surgical resection, a 3.3 cm sized recurred HCC was detected on the resection margin in CT scan. Transarterial chemoembolization (TACE) was performed 3 times, and lung metastases developed thereafter. The patient received 2 more sessions of TACE, however, metastatic lung nodules were in progress very rapidly. We decided to stop TACE and followed the patient regularly without any anti-cancer treatment. Nine months after development of lung metastasis, the size and number of metastatic lung nodules decreased and were not detected anymore after 14 months. Serum alpha-fetoprotein levels also decreased to normal range and no viable tumor was noted in the liver. The patient is still alive 12 years after the first diagnosis of HCC and 16 months after lung metastasis developed. (*Korean J Gastroenterol* 2010;55:133-138)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Lung metastasis; Spontaneous regression

## 서 론

간세포암종은 악성종양 중 전 세계적으로 다섯 번째로 흔한 종양이며 우리나라를 포함한 아시아가 주요 호발지역이다.<sup>1,2</sup> 간세포암종은 다른 암종에 비해 예후가 나쁜데 그 이유 중 하나는 종양의 특성상 성장 및 침윤이 빠르기 때문이다. 다른 종류의 암종이 자연퇴행하는 경우도 매우 드물지만 종양 생물학적으로 매우 침습적인 특성을 가진 간세포암

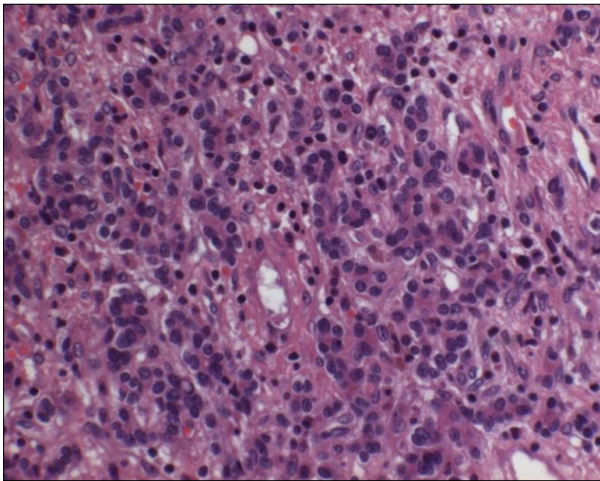
종이 자연퇴행하는 것은 전 세계적으로도 60예 정도 보고되었을 정도로 매우 드문 현상이다.<sup>3</sup> 저자들은 수술적 절제 이후 간내 재발한 간세포암종으로 수차례 간동맥화학색전술을 시행하였으나 다발성 폐전이가 발생하였고 결국 급격히 진행하여 간동맥화학색전술을 포함한 모든 항암치료를 중단하였으나 간내와 폐에 전이된 종양 모두 자연적으로 사라진 환자 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

접수: 2009년 9월 1일, 승인: 2009년 10월 9일  
연락처: 서동대, 139-707, 서울시 노원구 상계7동 761-1번지  
인제대학교 의과대학 상계백병원 내과  
Tel: (02) 950-1990, Fax: (02) 950-1955  
E-mail: seodd@paik.ac.kr

Correspondence to: Dong Dae Seo, M.D.  
Department of Internal Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, 761-1, Sanggye 7-dong, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea  
Tel: +82-2-950-1990, Fax: +82-2-950-1955  
E-mail: seodd@paik.ac.kr

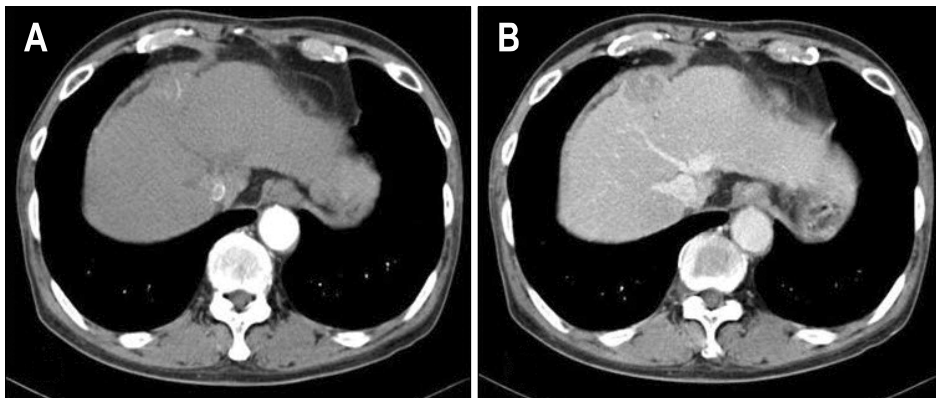
## 증 례

67세 남자 환자가 2008년 3월 4번째 간동맥화학색전술을 시행 받기 위하여 내원하였다. 환자는 B형간염보유자로 1997년 7월 간구역 4, 5번에 걸쳐있는 2 cm 크기의 종양이 발견되어 생검으로 간세포암종으로 진단 받고 한 차례 간동맥화학색전술 후 구역 절제술을 시행 받았다(Fig. 1). 이후 추적 검사를 하던 중 2006년 5월 복부컴퓨터단층촬영술에서 절제부위에 연하여 3.3 cm 크기의 종양이 발견되었다(Fig. 2). 종양은 복부컴퓨터단층촬영술에서 동맥기에 조영증강되고 지연기에 세척되었으며, 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein)도 2,534 ng/mL로 증가되어 재발성 간세포암종으로 진단하였다. 이후 세 차례 더 간동맥화학색전술을 받았으나 간내 조영증강되는 종괴가 남아있어 간동맥화학색전술을 시행 받기 위해 입원하였다. 가족력으로 아버지와 형이 간세포암종으로 사망하였다. 신체 검사에서 두경부에 촉

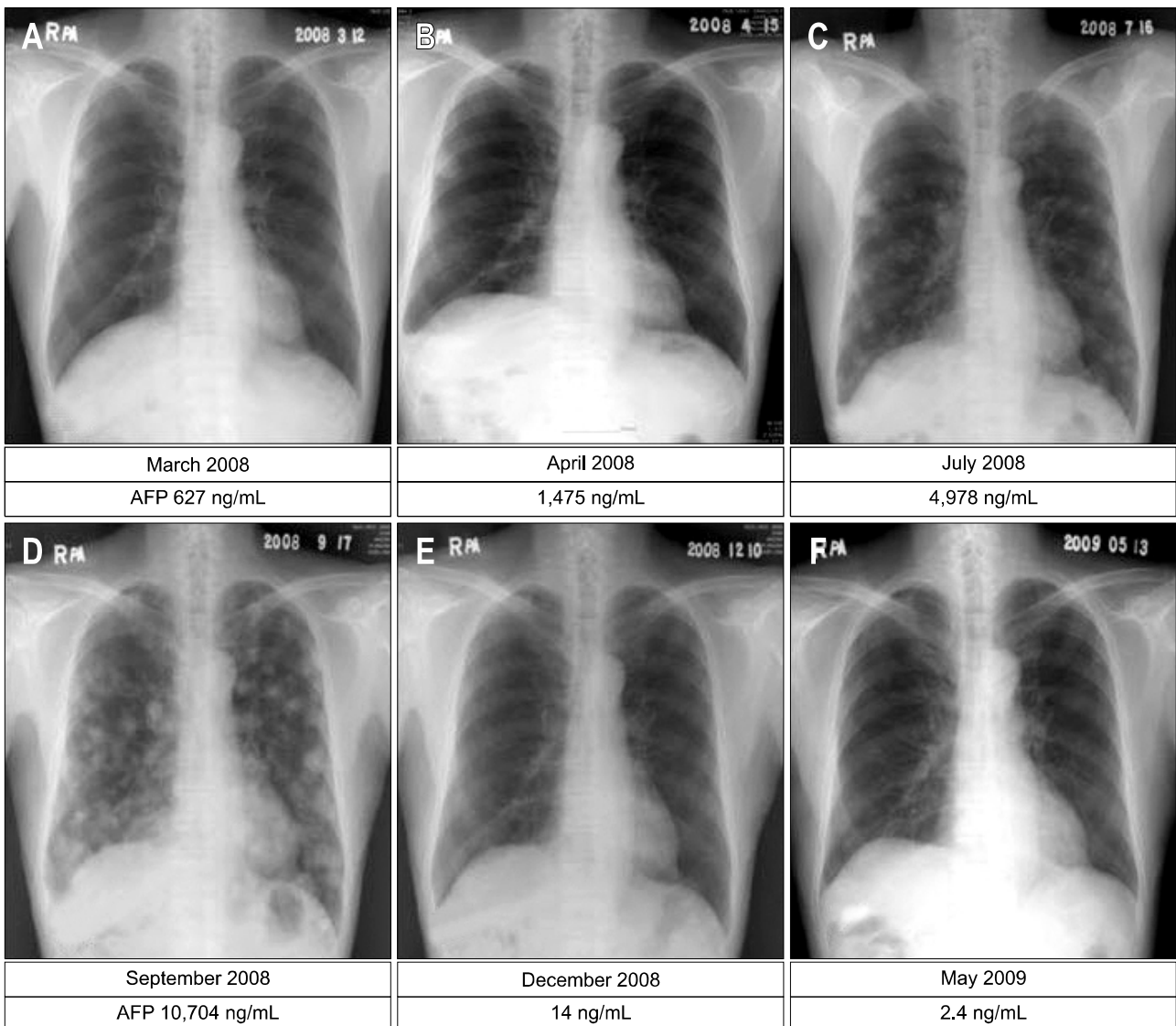


**Fig. 1.** Histological finding of surgically resected tumor. Pleomorphic tumor cells were compatible with hepatocellular carcinoma with trabecular growth pattern and Edmondson-Steiner grade III differentiation (H&E,  $\times 200$ ).

지되는 림프절은 없었고 복부검사에서도 만져지는 종괴는 없었다. 말초혈액검사에서 혈색소 13 g/dL, 백혈구  $3,050/\text{mm}^3$ , 혈소판  $99,000/\text{mm}^3$ 이었고, 혈청생화학검사에서 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 25 IU/L, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 11 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소(ALP) 95 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) 31 IU/L, 젖산탈수소효소(LDH) 328 IU/L, 총 단백 7.6 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 프로트롬빈시간(prothrombin time) 12초(87.5%, INR 1.03)였고, 암표지자 검사에서 혈청 알파태아단백은 627 ng/mL로 상승해 있었다. 입원 중 시행한 흉부X선촬영에서 우측 폐상엽에 결절이 관찰되어(Fig. 3A) 흉부컴퓨터단층촬영술을 시행하였고 우측 폐상엽부뿐 아니라(Fig. 4A) 중엽 및 하엽에도(Fig. 4B) 전이성 종양으로 생각되는 다발성 결절들이 관찰되었다. 환자는 간동맥화학색전술을 시행 받고 퇴원하였다. 한달 후 시행한 흉부X선촬영에서 전이성 종양들은 좌폐엽으로 전이되고 우폐엽의 종양 또한 크기와 개수가 증가하였다(Fig. 3B). 혈청 알파태아단백도 1,475 ng/mL로 이전보다 상승하였다. 복부컴퓨터단층촬영술에서도 간내 조영증강되는 종괴가 남아있어(Fig. 5A) 추가적으로 5차 간동맥화학색전술을 시행하였다. 3달 후 시행한 흉부X선촬영에서 전이성 폐종양의 크기와 개수는 더욱 증가하였고(Fig. 3C) 간내 종양 또한 크기가 커졌다(Fig. 5B). 2008년 9월 흉부X선촬영에서는 전이성 폐종양은 더욱 진행하여 양 폐엽에 걸쳐 수많은 결절들이 관찰되었고(Fig. 3D) 혈청 알파태아단백도 10,704 ng/mL까지 증가하였다. 환자의 전신상태 또한 악화되어 더 이상의 항암치료를 중단하고 보존적인 치료를 하며 경과관찰 하였다. 하지만 폐전이 발생 7개월 후인 2008년 10월부터 혈청 알파태아단백 수치가 4,330 ng/mL로 감소하기 시작하였고 9개월 후인 2008년 12월에는 14 ng/mL까지 감소하였다. 흉부X선촬영에서도 양 폐엽의 전이성 종양들의 크기와 개수가 줄었고(Fig. 3E) 복부컴퓨터단층촬영술에서도 간내 조영증강되는 종양의 크기가 감소하였다(Fig. 5C). 폐전이 발생 14개월 후인 2009년 5월 흉부X선



**Fig. 2.** Abdominal computed tomographic findings of recurrent HCC. Contrast-enhanced abdominal computed tomography showed a 3.3 cm sized tumor in the liver. The tumor was enhanced on arterial phase (A) and washed out on delayed phase (B).



**Fig. 3.** Serial changes of chest X-ray and serum alpha-fetoprotein levels. A round nodule was detected on right upper lobe of lung in March 2008 (A). Lung nodules increased in number on right lobe and spread to left lobe (B, C). Metastatic lung nodules increased in size and number strikingly throughout the whole lung field (D). Lung nodules started to decrease without any anti-cancer treatment since December 2008 (E), and disappeared in May 2009 (F). Serum alpha-fetoprotein levels increased to 10,704 ng/mL as metastatic lung nodules progressed, and decreased to normal range as these regressed.

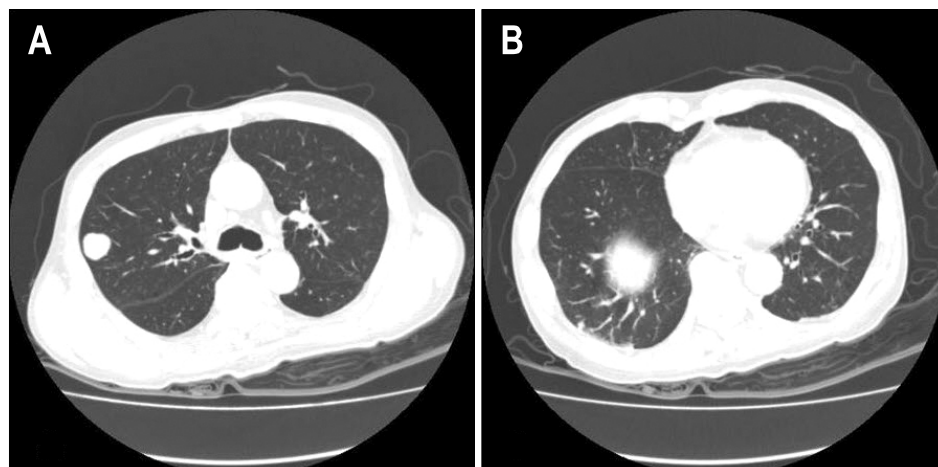
촬영에서는 전이성 폐결절은 관찰되지 않았고(Fig. 3F), 복부컴퓨터단층촬영술에서도 간내 조영증강되는 종괴는 보이지 않았다(Fig. 5D). 환자는 객혈 및 통증과 같은 증상이 사라지고 전신상태가 호전되어 현재 외래에서 추적관찰 중이다.

## 고 찰

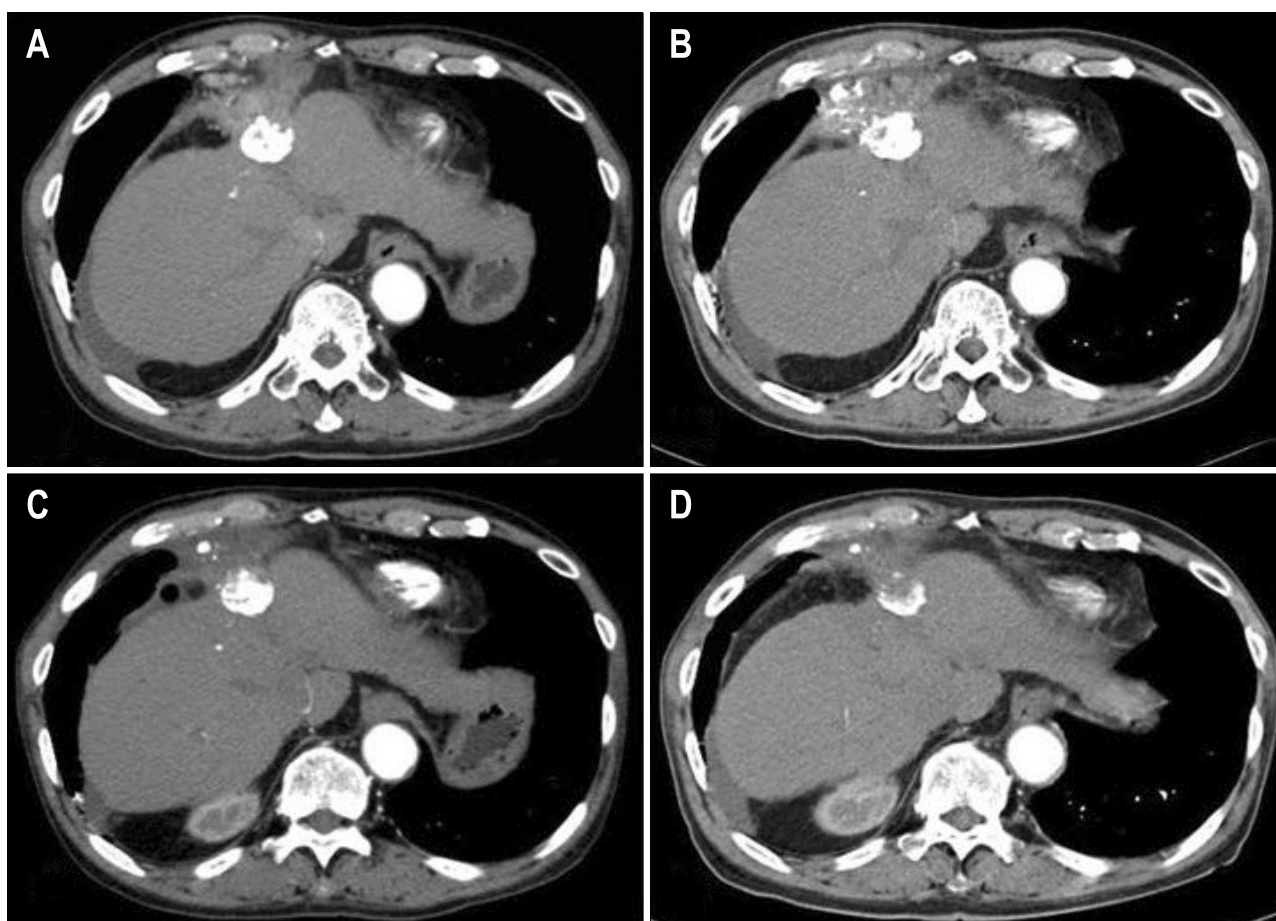
악성종양의 자연퇴행은 암에 대한 특정한 치료 없이 악성종양이 소실 혹은 위축되는 것으로 정의된다.<sup>3</sup> 악성종양이 항암치료 없이 자연적으로 퇴행하는 것은 60,000-100,000명

에 1명 꼴로 발생하는 매우 드문 현상이다.<sup>4</sup> 여러 악성종양들 중에서도 매우 침습적인 특징을 가진 간세포암종이 자연퇴행하는 현상은 더욱 드물어 현재까지 60여 정도의 사례보고가 있을 뿐이다.<sup>3,5-7</sup>

간세포암종이 자연퇴행하는 기전은 잘 알려져 있지 않은데 이전 보고들을 살펴보면 위장관 출혈,<sup>8</sup> 빠른 종양의 성장,<sup>9</sup> 수혈, 수술에 의한 손상,<sup>10</sup> 병발 감염, 발열,<sup>11</sup> 안드로겐 사용 중단,<sup>12</sup> 알코올 섭취의 중단,<sup>13</sup> 한약재의 복용,<sup>14</sup> 혈관조영술,<sup>15</sup> 문맥 및 간동맥 혈전,<sup>16,17</sup> 면역기전의 활성화 등<sup>18</sup>의 경우가 있었다. 이 사례의 경우 환자는 옥수수 수염차 및 헛개나무와 밤껍질을 달인 물을 장기간 복용하였으나 이것들은



**Fig. 4.** Chest computed tomographic findings of metastatic lung nodules. Metastatic lung nodules were noted on right upper lobe (A) and right lower lobe (B).



**Fig. 5.** Serial changes of abdominal computed tomography. After 4th session of TACE, viable tumor still remained in liver in April 2008 (A). After one more session of TACE, viable tumor around lipiodol laden mass increased further in size and invaded into diaphragm in July 2008 (B). However, without any anti-cancer treatment, viable tumor decreased spontaneously in December 2008 (C) and was no longer observed on abdominal CT in May 2009 (D).

폐전이 발생한 이후가 아니라 폐전이 발생 이전부터 복용 하였던 것이며, 객관적으로도 항암효과가 입증되어 있지 않아 이러한 민간요법이 이 사례의 경우와 같이 광범위하고 급속히 진행되는 폐의 다발성 전이성 암종을 모두 소멸시켰다고 보기는 어렵다고 생각한다. 고려해 볼 수 있는 다른 기전으로 종양이 빠르게 성장하는 경우 종양 내부가 허혈 상태가 되면서 종양의 크기가 줄어드는 경우가 있다. 하지만 이 사례에서는 단일 종양이 아닌 다양한 크기의 폐결절로 크기가 큰 종양뿐 아니라 작은 종양도 모두 함께 작아졌기 때문에 빠른 종양의 성장에 따른 허혈 기전으로 설명하기에도 무리가 있다고 생각한다. 면역기전으로 interleukin-18이나 TNF-alpha와 같은 사이토카인의 증가가 종양의 자연퇴행과 연관된다는 보고도 있다.<sup>19</sup> 하지만 이 사례에서는 실제로 증가했는지 확인하지 못했으며 실제로 이런 사이토카인이 종양의 소멸에 어떤 기전으로 작용하는지 알려져 있지 않을 뿐 아니라, 오히려 다른 면역학적 기전이 관여하는지도 정확히 알려져 있지 않아 설령 이 사례에서 이러한 사이토카인의 증가가 있었다 하더라도 종양의 자연퇴행을 사이토카인이 관련된 면역학적 기전으로만 설명하기는 어렵다고 생각한다.

악성 종양이 자연퇴행하는 것은 매우 드문 현상이기 때문에 자연적으로 소실된 종괴가 정말 악성종양인지 아니면 양성종양이었는지를 감별하는 것은 매우 중요하다. 이 사례의 경우도 다발성 폐결절이 전이성 종양인지 교원성 혈관질환이나 염증성 육아종성 질환인지 감별하는 것이 필요하겠다. 이 사례의 경우 수술 후 재발한 간 내 종괴가 간세포암종인지 조직학적으로 확인되진 않았지만, 만성B형간염에 의한 간경변증 환자로 종양의 크기가 2 cm 이상이고 복부컴퓨터단층촬영술에서 동맥기에 조영증강되고 지연기에 세척이 되는 간세포암종의 전형적인 영상학적 패턴을 보였으며 혈청 알파태아단백도 400 ng/mL 이상으로 증가되어 있어 미국간학회, 유럽간학회 및 대한간학회의 간세포암종 진단 가이드라인 모두에서 조직검사 없이 간세포암종으로 진단할 수 있는 기준을 만족하였다. 다발성 폐결절도 간내 간세포암종이 재발한 상황에서 발생하였고, 흉부컴퓨터단층촬영술에서 전이성 종양에 합당한 소견을 보였으며, 폐결절의 크기와 개수의 증감에 따라 비례하여 혈청 알파태아단백이 증감한 점을 미루어 보아 양성종양보다는 간세포암종의 다발성 폐전이로 보는 것이 타당할 것으로 생각한다.

이 사례의 경우도 마찬가지로지만 간세포암종이 자연 소멸하는 정확한 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 이런 연구의 가장 큰 어려움은 악성종양이 자연퇴행하는 사례의 회소성에 기인할 것으로 생각한다. 앞으로 이러한 사례가 축적됨에 따라 간세포암종의 자연퇴행에 관한 기전을 밝히는 연구가 더욱 활발해져야 할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

1. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:S72-78.
2. Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the asia pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:346-353.
3. Oquiénena S, Iñarrairaegui M, Vila JJ, Alegre F, Zozaya JM, Sangro B. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: three case reports and a categorized review of the literature. *Dig Dis Sci* 2009;54:1147-1153.
4. Cole WH. Efforts to explain spontaneous regression of cancer. *J Surg Oncol* 1981;17:201-209.
5. Ikeda M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Kuriyama H. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:454-458.
6. Kondo S, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Morizane C. Spontaneous regression of a hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2006;11:407-411.
7. Gomez Sanz R, Moreno Gonzalez E, Colina Ruiz-Delgado F, Garcia-Munoz H, Ochando Cerdan F, Gonzalez-Pinto I. Spontaneous regression of a recurrent hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1998;43:323-328.
8. Tocci G, Conte A, Guarascio P, Visco G. Spontaneous remission of hepatocellular carcinoma after massive gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 1990;300:641-642.
9. Suzuki M, Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T. Spontaneous regression of a hepatocellular carcinoma-a case report. *Hepato-gastroenterology* 1989;36:160-163.
10. Sato Y, Fujiwara K, Nakagawa S, et al. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with bone metastasis. *Cancer* 1985;56:667-671.
11. Markovic S, Ferlan-Marolt V, Hlebanja Z. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1996;91:392-393.
12. McCaughan GW, Bilous MJ, Gallagher ND. Long-term survival with tumor regression in androgen induced liver tumors. *Cancer* 1985;56:2622-2626.
13. Gottfried EB, Steller R, Paronetto F, Lieber CS. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:770-774.
14. Takeda Y, Togashi H, Shinzawa H, et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma and review of literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1079-1086.
15. Heianna J, Miyauchi T, Suzuki T, Ishida H, Hashimoto M, Watarai J. Spontaneous regression of multiple lung metastases

- following regression of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization. A case report. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1560-1562.
16. Iiai T, Sato Y, Nabatame N, Yamamoto S, Makino S, Hatakeyama K. Spontaneous complete regression of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1628-1630.
17. Uenishi T, Hirohashi K, Tanaka H, Ikebe T, Kinoshita H. Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombi: report of a case. *Surg Today* 2000;30:82-85.
18. Abiru S, Kato Y, Hamasaki K, et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma associated with elevated levels of interleukin 18. *Am J Gastroenterol* 2002;97:774-775.
19. O'Beirne JP, Harrison PM. The role of the immune system in the control of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1257-1260.
-