

간세포암종의 안와 전이 1예

양영주, 배승현, 장일영, 전미정, 정지원, 안지현, 심주현

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

A Case of Metastatic Hepatocellular Carcinoma of the Orbit

Young-Joo Yang, Seung-Hyeon Bae, Il-Young Jang, Mi-Jung Jun,
Ji-Won Jung, Ji-Hyun An, Ju-Hyun Shim*Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Orbital metastasis from hepatocellular carcinoma is very rare, with only 14 biopsy-proven cases from hepatocellular carcinoma cases reported in English literature and three cases reported in Korea. Common symptoms of orbital metastasis are proptosis, visual loss, ocular pain and oculomotor dysfunction. For its precise diagnosis, we can perform fine needle aspiration biopsy, orbit CT or MRI, and ultrasonography. Radiotherapy is the mainstay in the treatment of orbital metastasis. In addition, chemotherapy, hormonal therapy and surgical intervention can play a role in the treatment of orbital metastasis according to the primary cancer and symptoms. However, the prognosis of orbital metastasis is poor. We report herein a rare case of a patient with orbital metastasis from hepatocellular carcinoma, which was treated with various modalities that included resection, and who had good clinical and radiological responses to radiation therapy and sorafenib (Nexavar, Bayer HealthCare).

Key Words: Eye neoplasm, Hepatocellular carcinoma, Metastasis, Radiotherapy, Sorafenib

서론

우리나라에서 간세포암종의 유병률은 남성에서 위암, 폐암에 이어 3번째로, 여성에서 7번째로 높으며, 간세포암종은 40-50대 남자의 주요 사망 원인으로 연간 인구 10만 명당 22.8명이 사망하는 것으로 알려져 있다.¹ 최근에는 진단 방법 및 치료의 발전으로 간세포암종의 간 외 전이의 빈도가 증가하는 추세이며, 주요 전이 부위는 폐, 뼈, 림프절 및 부신으로 알려져 있다. 안와로 전이된 간세포암종은 드물어 현재까지 조직학적으로 확인되어 영어로 발표된 증례는 전 세계적으

로 14예 정도이며,² 우리나라에서는 3예 보고된 바 있다.³⁻⁵ 저자들은 간세포암종으로 치료하던 중 안와로 간세포암종이 전이되어 방사선 및 sorafenib (Nexavar, Bayer HealthCare) 치료를 시행하였고, 이후 임상적, 영상학적으로 호전된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

간세포암종으로 치료받던 49세 남자 환자가 내원 1개월 전부터 시작된 오른쪽 눈썹 위 부종 및 통증, 안구 돌출 및 복시를 주소로 내원하였다. 9년 전 B형 간염 보유자임을 알았으나 치료하지 않고 지내던 중 7년 전 오른쪽 어깨 및 옆구리에 통증 있어 연고지 병원에서 복부 자기공명영상 검사를 시행하였고, 간세포암종이 의심되어 치료를 위해 본원으로 전원되었다. 환자는 본원에서 우측 후 상엽 간 구역 절제술을 받았으나, 수술 2년 후 복부 전산화단층촬영에서 간세포암

Received: June 20, 2013, Revised: July 16, 2013,
Accepted: July 24, 2013

Corresponding Author: Ju-Hyun Shim, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: 82-2-3010-3190, Fax: 82-2-485-5782
E-mail: s5854@amc.seoul.kr

종의 재발이 확인되어 경동맥 화학 색전술을 10회 시행하였고, 좌측 내엽과 우측 후 하엽에 2회 방사선 치료를 받았다. 6개월 전 5번 허리뼈에 간세포암종의 전이가 확인되어 사이버 나이프 방사선 수술을 하였고, 이후 복부 전산화단층촬영에서 간세포암종의 재발 소견은 없는 상태였다. 당뇨병, 폐결핵 및 고혈압은 없었으며, 하루에 반 갑씩, 20년 전부터 현재까지 흡연 중이었고, 매일 소주 1병씩 10년간 마셨으나, 약 13년 전부터는 금주 중이었다. 어머니와 4명의 남자, 여자 형제들 모두 B형 간염 보유자였으며, 여동생은 간세포암종을 진단받았다.

내원 당시, 만성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 우안이 돌출되어 있었고, 오른쪽 눈썹부위가 부어있었으며, 사물이 2개로 겹쳐 보인다고 하였다. 안구 돌출계 검사에서 우안 23 mm, 좌안 17 mm였으며, 우안 외전과 내상전의 안구 운동 장애가 있었다. 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았다. 심음과 호흡음은 정상이었고, 복부 진찰에서 간과 비장은 만져지지 않았으며, 복수 소견도 보이지 않았다. 말초혈액 검사에서 혈색소치 16.2 g/dL, 백혈구 6,800/ μ L, 혈소판 134,000/ μ L였고, 혈청 생화학 검사에서 calcium 8.6 mg/dL, creatinine 0.96 mg/dL, uric acid 5.2 mg/dL, cholesterol 199 mg/dL, protein 7.4 g/dL, albumin 4.4 g/dL, bilirubin 1.0 mg/dL, alkaline phosphatase 90 IU/L, AST 29 IU/L, ALT 35 IU/L였다. 혈액 응고 검사는 prothrombin time 12.8 sec, INR 1.08로 정상 범위였고, 혈청 B형 간염 표면 항원은 양성, HBV DNA는 검출되지 않았으며(<15 IU/mL), alpha fetoprotein (AFP)은 263.5 ng/mL로 증가되어 있었다. 뼈 스캔에서 오른쪽 안와 위쪽 벽에 흡수 증가가 관찰되어, 간세포암종의 안와 전이가 의심되었다(Fig. 1). 안면 전산화단층촬영상, 오른쪽 안와 외측 면에 중심을 둔 불분명한 경계를 가지는 조영증강 되는 종괴가 보였으며, 이 종괴는 오른쪽 측두근과 안와의 외측 extraconal space를 침범하였고, 오른쪽 눈물샘 및 외직근과 경계가 불분명하여 이곳 또한 침범이 의심되었다. 일부 오른쪽 이마뼈와 표면 연부 조직으로 종괴의 침범이 의심되었으나, 두개강 내 침범 소견은 보이지 않았다(Fig. 2).

환자의 경우, 7년 전 간세포암종을 진단받고 6개월 전까지 경동맥 화학 색전술 및 방사선 치료를 받은 병력이 있고, 흉부 및 복부 전산화단층촬영에서 전이성 안와 종양의 흔한 원발 종양인 유방암, 폐암, 갑상선암 및 신장암이 의심되는 소견은 보이지 않았다. 또한, 간세포암종의 종양 표지자인 AFP이 안와 종괴 발생 전 18.7 ng/mL에서 안와 종괴 발견 당시 263.5 ng/mL로 증가한 상태였다. 따라서 안와 종괴는 간세포암종의 안와 전이일 가능성이 높을 것으로 판단하여

조직검사는 시행하지 않았고, 증상 완화 목적으로 18일간 총 45 Gy의 방사선 치료를 시행하였다. 2개월 후 다시 시행한 뇌 전산화단층촬영에서 안와 종괴의 크기가 감소하였고, 안구 통증, 복시 등의 증상은 호전되었으며, AFP이 18.4 ng/mL로 감소하였다(Fig. 3). 환자는 방사선 치료 이후 눈물흘림 증상이 심해져 안과 진료를 보았고, 방사선 치료에 의한 기능적 비루관 폐쇄가 확인되어 비루관 부지술 및 실리콘관 삽입술

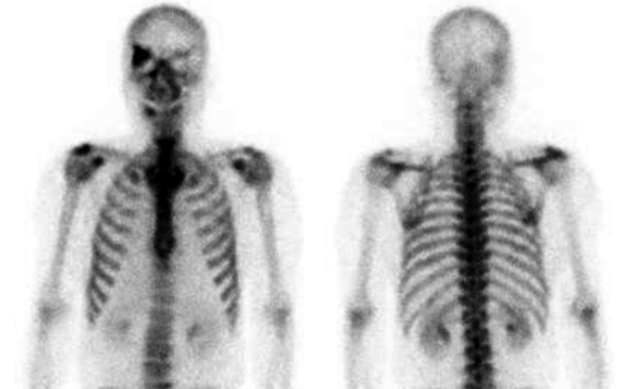


Fig. 1. Bone scan shows increased uptake in upper wall of right orbit.

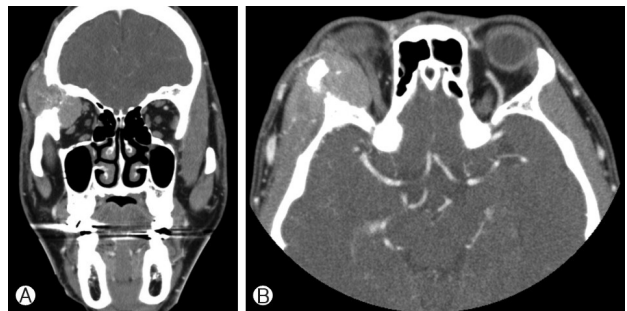


Fig. 2. Initial face 3D-CT shows bone metastasis in right lateral orbital rim involving right orbit, temporalis muscles, frontal skull and periorbital soft tissue. (A) coronal view, (B) axial view.



Fig. 3. After radiation therapy, brain CT with enhance shows decreased size of metastatic lesion in right sphenoid bone with orbital and scalp.

을 시행하였다. 방사선 치료 종료 후 환자의 전신상태 및 간 기능은 양호하여 sorafenib 복용을 시작하였고, 5개월이 지난 현재까지 다른 부위에 전이는 없는 상태로 경과 관찰 중이다.

고 찰

전이성 안와 종양은 매우 드물어 안와에 발생하는 종양의 1-13% 정도로 알려져 있으나, 최근 종양 치료의 발전으로 인한 생존율의 증가, 세침 흡인 세포 검사 등 전이성 안와 종양에 관한 진단 기술의 발달 및 전이성 안와 종양에 대한 보고들이 늘면서 이에 대한 인식 확대 등의 영향으로 그 빈도가 증가하는 추세이다.⁶ 안와에는 림프관이 없으므로 전이는 주로 혈류를 통해 일어나는 것으로 생각되며, 원발 종양은 서양에서 유방암, 폐암, 갑상선암 및 신장암 등의 순서로 보고되고 있다.⁷ 그러나 일본에서 95년간 128건의 전이성 안와 종양을 조사한 결과에 따르면 원발 종양의 빈도는 폐암, 유방암에 이어 간세포암종에서 세 번째로 높았는데, 이는 동양에서 간세포암종의 유병률이 높기 때문인 것으로 생각된다.⁸

우리나라를 비롯한 동아시아 지역은 B형 간염 및 C형 간염의 유병률이 높아 간세포암종의 빈도가 서양에 비해 높은 것으로 알려져 있다. 일본에서 발표한 간세포암종의 간 외 전이에 대한 보고에 따르면 2,386명 중 342명인 14%에서 간 외 전이가 확인되었으며, 이중 첫 진단에서 전이가 확인된 경우는 8% (28명)였고, 가장 흔한 전이 부위로는 폐, 림프절, 뼈 및 부신 순서였으며, 뼈로의 전이는 척추, 늑골 및 장골의 순으로 많았다.⁸ 간세포암종에서 간 외 전이가 확인된 경우, 간 외 전이 진단 이후 1년 누적 생존율은 39.3%였으며, 평균 생존기간은 8.1개월로 불량한 예후를 보였다.⁹ 간세포암종의 전이는 주로 혈류를 통해 이루어지며 폐에서 여과되므로 폐 전이가 가장 많으며, 드물게 폐 전이 없이 다른 장기로 전이가 확인되기도 하는데, 이는 척추정맥총(vertebral venous plexus of Baston)을 통한 것으로 알려져 있다. 척추정맥총은 경막의 공간에 있으며 판막 없이 골반 정맥, 흉강 정맥 및 기정맥과 연결되어 있다. 흉강과 복강 내 압력이 상승하면 혈액이 역행하여 척추 정맥총을 지나 두개정맥동을 통하여 두개골, 부비동 및 안와로 암이 전이되는 것으로 알려져 있다.^{3,5,10} 환자는 폐 전이는 없었으며, 안구 증상이 발생하기 6개월 전 5번 허리뼈의 전이가 확인되어 사이버 나이프 방사선 수술을 받은 병력이 있어, 척추 정맥총을 통해 간세포암종이 안와로 전이했을 가능성이 높을 것으로 생각하였다.

간세포암종, 신경아세포암 및 위암 등에서 전이성 안와 종양이 발생한 경우 안구 증상이 원발 종양의 증상보다 일찍 나타났으며, 그 증상으로는 안구 돌출이 가장 많았고(88.9%), 그 외 시력저하(50%), 안구 통증(44.4%) 및 안구 운동 장애(44.4%)의 순이었다.⁸ 국내에서 보고된 간세포암종의 안와 전이 3예 중 2예에서도 이전에 간세포암종이 진단되지 않은 상태에서 안구 돌출, 안구 운동 장애의 증상을 보여 조직검사를 추가로 시행한 결과 간세포암종을 확인할 수 있었다. 이처럼 원발 종양이 알려지지 않은 경우에 정확한 진단을 위하여 조직 검사와 면역학적 검사를 시행할 수 있으며, 이 외에도 전산화단층촬영, 자기공명 검사 및 안초음파 검사 등이 진단에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.³ 그러나 본 증례와 같이 이미 진단된 원발 종양이 있고, 안와 전이를 일으킬만한 다른 원발 종양의 발생 가능성이 적은 경우, 조직검사를 하지 않고 임상 증상 및 영상학적 검사를 통해 전이성 안와 종양을 진단하고 치료할 수 있을 것으로 생각된다.

전이성 안와 종양의 치료는 환자의 삶의 질을 높이고 시각 기능을 보전하기 위한 완화 목적의 치료로 주로 방사선 치료를 시행하게 된다. 20-40 Gy를 1-2주 동안 나누어 조사하며, 약 80%에서 증상의 호전과 시력의 회복을 보이는 것으로 알려져 있으나, 백내장, 방사선 망막증 등의 부작용이 발생할 수 있다. 그 외에도 소세포성폐암, 신경아세포종 및 유방암 등 원발 종양이 항암 치료 또는 호르몬 치료에 잘 반응하는 암일 경우, 각각 전신 항암치료, 호르몬 치료를 시행할 수 있다. 일반적으로 수술로 전이성 안와 종양을 제거하는 것은 완치할 수 없고, 다른 합병증을 일으킬 수 있어 추천되지 않지만, 시신경을 압박하여 시력저하가 발생하는 경우, 증상의 호전을 위해 수술을 시행할 수 있다. 하지만, 원발 종양이 과혈관성 종양인 간세포암종일 경우, 수술 시 출혈의 위험성을 추가로 고려해야 하겠다. 전이성 안와 종양의 평균 생존율은 안와 전이 진단 후 1.3년으로 알려져 있다. 한 보고에 따르면 유방암이 원발 종양일 경우 평균 생존율이 2.4년이었으나, 통계적 유의성은 보이지 않아 원발 종양의 종류에 따른 생존율 차이는 입증되지 않았다.^{6,7}

외국에서 보고된 14건의 간세포암종의 안와 전이 중 수술을 시행한 증례는 4건, 방사선 치료를 시행한 증례는 4건, 항암치료를 시행한 증례는 2건이었으며, 평균 생존기간은 10개월이었다. 국내에서 보고된 간세포암종의 안와 전이 3예 중 1예에서는 방사선 치료 및 항암 치료를 시작하였으나, 척추로 간세포암종이 전이되면서 전신상태가 악화되어 자의 퇴원하였고, 1예에서는 치료 없이 진단 2개월 후 사망하는

등 예후가 좋지 않았다. 증례 환자는 방사선 치료 후 시행한 뇌 전산화단층촬영에서 안와 종괴의 크기가 감소하였고, 안구 통증 및 복시 증상이 호전되었으며, 안와 전이 진단 이후 약 5개월이 지난 현재까지 다른 부위에 전이는 없는 상태로 앞서 국내에 보고된 2예에 비해 좋은 예후를 보이고 있다.

국내에서 보고된 마지막 1예의 경우 방사선 치료로 안검 하수 및 안와 돌출 증상이 호전된 이후 보존적 치료를 시행한 반면, 증례의 환자는 방사선 치료 이후 sorafenib 복용을 시작하였다. sorafenib은 수술 또는 국소 치료가 불가능한 진행성 간세포암종 환자에서 사용 시 생존기간의 연장이 증명되어 2008년 국내에서 사용 승인된 표적 치료제로 앞서 국내에서 간세포암종의 안와 전이 3예가 보고되었을 당시에는 사용이 승인되지 않은 약제였다. 증례 환자의 경우 간 기능 및 전신 활동상태가 양호하여 sorafenib을 사용할 수 있었으며, 현재까지 부작용 없이 유지되고 있어 앞으로 지속적인 경과 관찰을 통해 장기 예후를 확인하는 것이 필요하겠다.

간세포암종의 안와 전이는 매우 드문 질환으로 방사선 치료를 시행할 수 있으나, 예후는 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 저자들은 간세포암종으로 치료받던 환자에서 안와 전이를 진단하고 방사선 치료 및 sorafenib 치료를 하여 호전된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Park JW. Hepatocellular carcinoma in Korea: introduction and overview. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:217-26. Korean.
2. Hirunwiwatkul P, Tirakunwichcha S, Meesuaypong P, Shuangshoti S. Orbital metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Neuroophthalmol* 2008;28:47-50.
3. Park JY, Kim YM, Shim KY, You NC, Roh JK. A case of metastatic hepatocellular carcinoma to orbit with superior orbital fissure syndrome. *Korean J Med* 2001;60:179-82. Korean.
4. Kim IT, Na SC, Jung BY. Hepatocellular carcinoma metastatic to the orbit. *Korean J Ophthalmol* 2000;14:97-102.
5. Byon D, Kim EY. Orbital metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 1998;39:1594-7. Korean.
6. Ahmad SM, Esmali B. Metastatic tumors of the orbit and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:405-13.
7. Char DH, Miller T, Kroll S. Orbital metastases: diagnosis and course. *Br J Ophthalmol* 1997;81:386-90.
8. Amemiya T, Hayashida H, Dake Y. Metastatic orbital tumors in Japan: a review of the literature. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9:35-47.
9. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117:4475-83.
10. Oida Y, Ohtani Y, Dowaki S, Tobita K, Mukai M, Abe Y, et al. Hepatocellular carcinoma metastatic to the orbit: a case report. *Tokai J Exp Clin Med* 2006;31:7-10.