

간세포암의 간동맥색전술에 의한 치료효과

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실
서 정 수
이화여자대학교 의과대학 내과학교실
문 일 환

=Abstract=

Therapeutic Effect of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma

Jeong Soo Suh

Department of Radiology, College of Medicine, Ewha Womans University

Il Hwan Moon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

With the recent advent of real time ultrasound and computed tomography, the number of hepatocellular carcinoma(HCC) diagnosed clinically is increasing. Recently hepatic transarterial chemoembolization(TAE) is a proven effective means of treating hepatocellular carcinoma whether it is operable or not. The authors analyzed the therapeutic effect of transarterial chemoembolization in 64 cases of hepatocellular carcinoma, who were diagnosed and had undergone TAE in Ewha Womans University Hospital from May 1987 to December 1990. Changes of the tumor volume were analyzed on the base of follow-up CT, arteriogram and ultrasound. Methods of TAE were the infusion of mixture of Lipiodol and Adriamycin, Mitomycin C with or without following administration of Gelfoam. The total tumor response rate for 64 cases were 87%. The tumor response rate was 100% for stage I (n=16), 85.7% for stage II (n=42), 66% for stage III (n=6). The tumor response rate was 90% for noncirrhotic patients (n=20), 86.4% for cirrhotic patients(n=44). The median survival of total cases (n=64) was 7.6 months.

서 론

간세포암은 우리나라에서 성인남자의 암사망율 중 2위를 차지하며 여자에서도 4위를 차지하는¹⁾ 흔한 질환이며, 뚜렷한 자각증상이 없어 조기발견율이 낮고, 조기발견이 되더라도 진행된 간경

변증이나 다발성결절등으로 인하여 수술적요법이 불가능한 경우가 많다^{2,4)} 예후또한 나빠서 치료하지 않았을 경우에 正中生存(median survival)은 3.5주에서 16주정도로 낮게 보고되어있다⁴⁾. 최근에 항암제와 Lipiodol(ethyl ester iodized poppv seed Oil)을 혼합하여 주입하는 간동맥색전술(Transar-

terial Chemoembolization, 이하 TAE라 略함)이 널리 사용되고 있고, 종괴의 감소와 正中生存의 개선에 성공한 것으로 보고되었다²⁻⁸⁾.

저자 역시 간세포암환자에서 간동맥을 통하여 항암제와 Lipiodol, Gelfoam(Gelatin Sponge)을 사용하여 TAE를 실시하고, 그 결과를 추적조사하여 치료후의 종괴의 반응과 반응에 관여하는 요인들을 분석하였다.

대상 및 방법

1987년 5월부터 1990년 12월까지 3년 7개월간 이화여자대학병원 진단방사선과에서 간세포암으로 진단받고 TAE를 시행하였던 환자중 추적가능했던 64명을 대상으로 하였다. 대상의 연령분포는 30세에서 70세였고, 40대에서 가장 높은 분포를 보였다. 성별로는 남자가 56명, 여자가 4명이었다. 또한 64명중 44명에서 심한 간경화를 동반하고 있었다. 간세포암의 진단은 serum α -fetoprotein의 상승, 간초음파 복부전산화단층촬영, 혈관조영술에서 전형적인 소견등으로 하였다. 간경화가 동반되어 있는지의 여부는 간생검의 직접적인 소견과, 간비대증 및 내시경상의 식도 혹은 위저부의 정맥류등 간접적인 소견으로 판정하였다. 모든 환자는 Okuda등¹⁹⁾²²⁾이 제안한 3단계방식(three stage system)에 의하여 후향적으로 분류하였다(Table 1). 약제는 체표면적(m^2)당 Adriamycin 40mg, Mitomycin C 10mg, Lipiodol, 5cc의 Telebrix 혼합용액이었으며, Lipiodol은 종양의 직경에 따라 각각 6, 8, 10cc를 사용하였다. Gelfoam은 1mm×1mm×1mm크기로 자른 입자를 사용하였다. 시술후 추적조사는 4~6주후에 간초음파, 복부전산화단층촬영, 간동맥조영술로 실시되었다. 시술은 간혈관 조영술을 먼저 실시한 후

간종괴에 해당하는 간동맥분지를 超選擇(super selection)하고 약제를 10여분동안 서서히 주입하였다. 치료효과의 판정은 치료전과 후의 간동맥 혈관 조영술상 보인 tumor stain의 면적비의 백분율을 구하거나 복부단층촬영술상 종괴면적비의 백분율을 구하였다. 판정결과의 분류는 50% 이상 감소하였으면 marked response, 25~50%사이의 감소를 보이면 Moderate response, 25%미만의 감소를 보이거나 변화가 없으면 slight response, 더 악화된 경우에는 progressive response로 하였다.

결 과

64명의 간동맥조영술상 나타난 소견은 新生血管(neovascularity), 腫瘍影像(tumor stain), 文脈靜脈血栓症(portal vein thrombosis), 動靜脈短絡形成(arteriovenous shunting)등의 순이었다. 추적조사된 횡수는 1회가 38명, 2회가 16명 3회가 6명, 4회가 2명 5회가 2명이었다. Gelfoam은 10명에서 사용되었다. Stage별로는 stage I 이 16명, stage II 가 42명, stage III 가 6명이었다(Table 1). 종괴의 크기 감소는 marked response가 18명(28%), moderate response가 18명(25%), slight response가 22명(34%), progressive response가 8명(13%)이었다. stage I(n=16)에서는 marked response가 10명(63%), moderate response가 2명(12%), Slight response가 4명(25%)였다. Stage II(n=42)에서는 marked response가 8명(19%), moderate response가 14명(33%), Slight response가 14명(33%), progressive response가 6명(14%) 이었다. stage III(n=6)에서는 4명(67%)이 slight response, 2명(33%)이 progressive response를 보였다(Table 2). 간경화를 동반하고 있지 않았던 20명중 marked

Table 1. The three stages of hepatocellular carcinoma proposed by Okuda

Stage	Tumor size		Ascites	Albumin		Bilirubin		No. of patients
	>50%	<50%		<3g/dl	>3g/dl	>3mg/dl	<3mg/dl	
	(+)	(-)	(+)(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	
I	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	16
II				1 or 2(+)				42
III				3 or 4(+)				6
Total								64

Table 2. Tumor response after TAE for stages by okuda

Stage	MR	MoR	SR	PR	Total
I	10	2	4		16
II	8	14	14	6	42
III			4	2	6
Total	18	16	22	8	64

Table 3. Tumor response after TAE for cirrhosis and noncirrhosis

Cirrhosis	MR	MoR	SR	PR	Total
(+)	8	12	18	6	44
(-)	10	4	4	4	20
Total	18	16	22	8	64

Note ; MR : Marked Response, Volume decrease > 50 %

MoR : Moderate Response, 25% < Volume decrease < 50 %

SR : Slight Response, Volume decrease < 25 %

PR : Progressive Response, Volume increase

response가 10명(50%), moderate response가 4명(20%), slight response가 4명(20%), progressive response가 2명(10%)이었다. 시술후의 부작용으로는 fever(38°C이상)가 36명(56%)으로 가장 빈번히 나타났다. 우상복부 동통은 32명(50%)에서 나타났고, 2명(3%)에서 시술후 시행한 초음파 검사상 복수(ascites)가 보였다. 8명(12.5%)에서 SGOT의 상승(<200Iu)이 있었고, 4명(6%)에서 total bilirubin치의 상승(<3.0mg/dl above base line level)이 있었으나 15일 이내에 시술 전의 수치로 회복되었다.

빈혈(red blood cell counts < 300 × 1000/mm³)은 4명(6%)에서 있었고, 백혈구 감소증(White blood cell counts < 5 × 1000/mm³)이 2명(3%), 혈소판감소증(thrombocyte counts < 100 × 1000/mm³)이 2명(3%)에서 있었다.

TAE를 실시한 때부터 환자의 正中生存(median survival)을 조사하였는데 64명중 46명이 사망하였고, 18명이 생존하여있다. 사망한 환자의 생존했던 기간은 3개월에서 19개월이고 살아있는 환자의 생존기간은 4개월에서 20개월이었다. 전체 환자의 正中生存(median survival)은 7.6개월이었다. Stage I의 경우에는 8.5개월, stage II의 경

우에는 7.5개월, Stage III의 경우에는 4개월이었다. 간경화를 동반하고 있던 44명의 正中生存은 7개월이었고, 간경화를 동반하고 있지않았던 20명의 경우에는 7.8개월이었다.

고 찰

동맥혈 공급을 차단하여 간암을 치료하고자하는 개념은 1952년에 Markowitz에 의하여 처음으로 제안되었다. Gelin⁹⁾¹⁰⁾등의 실험에 의하면 간동맥을 결찰한후 종양의 혈류는 90%가 감소하고 정상 간조직의 혈류는 35~40%정도 감소한다고 하였다. 동맥이 폐쇄되면 종양내부에는 허혈성괴사(ischemic necrosis)가 생기고, 정상 간조직은 간문맥의 폐쇄가 없는한 영향을 받지 않는다. 따라서 간문맥의 폐쇄가 있는 경우 Gelfoam으로 TAE를 시행할 경우는 정상간조직의 혈류를 차단하지 말아야하며, 미단성종양일때에도 TAE시행을 제한하여야한다¹¹⁾.

TAE를 시행한후 수주 혹은 수개월후에 혈관조영술을 해보면 간내 측부혈관(Collateral)이 형성된 것을 발견할 수 있다. Gelfoam만으로 완벽한 종양괴사를 이루지 못하는 이유는 Gelfoam의 흡수(resorption)와 간동맥의 재소통(recanalization)으로 혈관차단이 일시적이기 때문이므로 또한 반복적인 TAE가 필요하기도 하다⁵⁾⁹⁾ 어떤 보고¹²⁾에서는 이런 불충분한 종양괴사를 보완하기 위하여 에타놀(ethanol)을 종양내로 직접 주입하여 완벽한 괴사를 얻었다고 한다.

Lipiodol을 간혈관내에 주입하면 자체점성에 의하여 종양내의 혈관에 선택적으로 존재한다. 또한 정상 간조직은 Kupffer cell이 있어서 Lipiodol을 제거하지만 종양내에는 Kupffer cell이 없어서 Lipiodol이 축적되면 쉽게 제거되지 않는다⁵⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾. 또한 항암제와 Lipiodol을 섞어 혼합한 용액을 간동맥으로 주입하면 항암제를 종양내에 오랜기간 선택적으로 남아있게 되므로 효과적이었다고 보고되었다¹³⁾. 그러나 광범위한 동-정맥단락(arteriovenous shunting)이 있는 경우에는 폐색전증(pulmonary embolism)의 우려가 있으므로 사용에 주의해야 한다⁵⁾.

항암제인 Adriamycin은 혈관내막(intima)에 손

상을 주어 괴사를 일으킨다고 하기도하고⁵⁾ Mitomycin C와 Adriamycin이 저산소증상태에 있는 세포에 좀더 독성(toxicity)을 갖는다고 알려져 있기도하다. Adriamycin의 경우 용량이 지나치면 점막증(mucositis)과 심독성(cardiotoxicity)을 갖는다고 하므로 그 용량에 주의해야한다⁷⁾¹¹⁾.

대상의 연령별 분포는 40대에서 가장 높은 분포를 보였는데 이는 아프리카보다는 높은 연령층이고 일본이나 유럽의 분포와는 비슷하였다¹⁷⁾. 남녀의 비는 7:1이었다.

시술후의 종양의 반응에 있어서 Ohnishi등⁶⁾에 의하면 50%이상의 Marked response가 38%, 25~50% 사이의 Moderate response가 18.8%, 0~25%사이의 Slight response가 37.5%, progressive response가 6.3%였다고 하였다. 또한 50% 이상의 response가 Gelfoam을 사용하지 않은 경우에는 29%, Gelfoam을 사용했던 경우에는 45%였다고 보고하기도 하였다¹⁸⁾. 저자들이 실시한 TAE에서 50%이상의 marked response는 28%, moderate response 25%, Slight response는 34%, progressive response는 13%였다. Okuda등¹⁹⁾²²⁾에 의하면 수술적절제에 의한 正中生存(median survival)은 Stage I에서 25.6개월, Stage II에서 12.2개월이고, 정맥내 항암제를 주입했을 경우 正中生存(median survival)은 Stage I에서 9.4개월, Stage II에서 3.5개월, Stage III에서 1.6개월로 보고되었고, TAE을 실시한 성적은 Stage I에서 10.4개월, Stage II에서 9.5개월로 보고되었다. 또 Mitomycin C 10~30mg이나 Adriamycin 40~100mg을 간동맥으로 bolus injection했을 경우 正中生存(median survival)이 5.5개월이었다고 하며, Kinami등은 Mitomycin C 15~40mg을 주입하여 7.1개월, Ohnishi등은 8.4개월이었다고 한다⁶⁾. 저자들의 경우에는 Stage I에서 8.5개월, Stage II에서 7.5개월로 Stage I과 II 사이에는 의미있는 차이가 없는 것으로 생각된다. 수술적절제술의 성적과 비교하여 Stage I의 경우는 수술적절제에 미치지 못하지만 Stage II의 경우에는 성적이 좋은 것으로 생각된다.

간경화가 간세포암의 예후에 영향을 주는가에 대하여 간세포암의 예후와 관계가 없다는 보고가 있다¹⁷⁾. 그러나 TAE결과 간경화가 동반되지 않았던 경우 66%에서 효과가 있었으며 正中生存에

있어서도 의미있는 차이가 있었다는 보고도 있어 간경화가 반응율(response rate)과 生存결정에 중요한 요소가 된다고 하였다⁴⁾. 저자들의 경우에는 64명중 44명(70%)이 간경화를 동반하고 있었으며 TAE결과, 종양의 반응은 간경화를 동반하고 있지 않았던 경우가 간경화를 동반하고 있었던 경우보다 우수한 것으로 나타났지만 正中生存(median Survival)에 의미있는 차이는 보이지 않았다.

TAE로 생긴 부작용으로는 우상복부동통, 고열, 식용감퇴, 복수(ascites), 빈혈등이 있었는데 이는 다른 문헌들과 비교하여 비슷하였으며⁵⁾¹⁰⁾²¹⁾, 신독성(renal toxicity)은 보이지 않았다. 또한 이들 모두 일시적인 것들이었고 대증요법으로 시술전의 상태로 회복이 가능하였다. 64명중 46명이 사망하였는데 그 원인으로는 간부전증(hepatic failure)이 28명(61), 정맥류와 위장관 출혈이 10명(22%)이었으며 기타 폐전이, 뇌전이등이었다.

저자들의 경우 Gelfoam사용이 64명중 10명에 그쳤는데 그 이유는 간문맥폐쇄가 의심되거나 간동맥의 超選擇(super selection)에 실패한 경우, 미만성간세포암의 경우에는 Gelfoam을 사용하지 않았기 때문이다.

간세포암으로 진단당시 미만성(diffuse type)인 경우가 고립성(solitary type)인 경우보다 월등히 많았고, TAE를 반복해야 할 기간(interval)도 4~6주를 권했으나 실제로는 그보다 시일이 지체된 경우가 대부분이었다. 저자들의 성적이 다른 문헌과 비교하여 월등히 우수하지는 못하나 궁극적인 목표인 生存(survival)을 향상시키는데 TAE가 중요한 역할을 하고 있다는 점을 다시한번 확인할 수 있었다.

결 론

저자들은 1987년 5월부터 1990년 12월까지 64명을 대상으로하여 간동맥색전술을 시행하여 그 성적을 보고하는 바이다.

1) TAE를 실시했던 64명의 연령분포는 30~70세, 남녀의 비는 7:1이었다.

2) 50%이상 종괴의 크기가 감소한 marked response는 28%, 25~50% 감소한 moderate respo-

nse는 25%, 25% 미만으로 감소되었거나 반응이 없었던 Slight response는 34.4%, 크기가 증가한 progressive response는 13%였다.

3) 간경화를 동반하고 있던 44명에서는 moderate response이상이 45.5%, Slight response 이상이 86.4%였다. 간경화를 동반하지 않은 20명에서는 moderate response이상이 70%, Slight response이상이 90%로 두 집단간의 유의한 차이는 없었다.

4) 전체환자의 正中生存(median survival)은 7.6개월이었다.

References

- 1) 보사부 : 한국인 암등록 조사자료 분석 보고서. 대한 암학회지 1986 : 18-63
- 2) 고진석 · 노입환 · 안전경 등 : 원발성 간암 환자에서 간동맥 색전술의 치료 효과. II. 중간 추적 생존율 - 대한내과학회잡지 1988 : 35(3) : 315-382
- 3) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al : *Hepatocellular Carcinoma : Treatment with Intraarterial Iodized Oil with and without Chemotherapeutic Agents*. *Radiology* 1987 : 162 : 345-351
- 4) Doci R, Bignami P, Bozzetti F, et al : *Intrahepatic Chemotherapy for unresectable Hepatocellular Carcinoma*. *Cancer* 1988 : 61 : 1983-1987
- 5) Shimamura Y, Gunven P, Takenaka Y, et al : *Combined Peripheral and Central Chemoembolization of Liver tumors*. *Cancer* 1988 : 61 : 1983-1987
- 6) Ohnishi K, Tsuchiya S, Nakayama T, et al : *Arterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Mitomycin C Microcapsules*. *Radiology* 1984 : 152 : 51-55
- 7) Schiarrino E, Simonetti RG, Moli SL, et al : *Adriamycin Treatment for Hepatocellular Carcinoma*. *Cancer* 1985 : 56 : 2751-2755
- 8) Park CH, Thakur ML, Madsen MT, et al : *Distribution of Iodized oil within the Liver after Hepatic Arterial Injection*. *Radiology* 1987 : 164 : 585
- 9) Chuang VP, Wallace S : *Hepatic Artery Embolization in the treatment of hepatic Neoplasm*. *Radiology* 1981 : 140 : 51-58
- 10) Makuuchi M, Sukigara M, Mori T, et al : *Bile Duct Necrosis : Complication of Transcatheter Hepatic Arterial Embolization*. *Radiology* 1985 : 156 : 331-334
- 11) 한준구 · 박재형 · 김형석 등 : 간세포암의 간동맥 화학 색전 요법.-193명의 1년 생존율을 중심으로.-대한방사선의학회지 1990 : 26(4) : 624-631
- 12) Jin CS, Guan TU, Ding SC, et al : *Small Hepatocellular Carcinoma : Intratumor Ethanol Treatment Using New Needle and Guidance Systems*. *Radiology* 1987 : 162 : 849-852
- 13) Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, et al : *Studies on Anticancer Treatment with an Oily Anticancer Drug Injected into the Ligated Feeding Hepatic Artery for Liver Cancer*. *Cancer* 1984 : 52 : 2193-2200
- 14) Miller DL, O'Leary TJ, Girton M : *Distribution of Iodized Oil within the Liver after Hepatic Arterial Injection*. *Radiology* 1987 : 162 : 849-852
- 15) Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K, et al : *Hepatocellular Carcinoma Detected by Iodized Oil*. *Radiology* 1985 : 154 : 19-24
- 16) Teicher BA, Lazo JS, Sartorelli AC : *Classification of Antineoplastic Agents by their Selective Toxicities toward Oxygenated and Hypoxic Tumor Cells*. *Cancer Research* 1981 : 41 : 73-81
- 17) Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, et al : *The Natural History of Hepatocellular Carcinoma*. *Cancer* 1984 : 54 : 1461-1465
- 18) 임덕 · 변홍식 · 김기환 등 : 간세포암의 간동맥 색전술에 의한 치료 효과. 대한방사선의학회지 1988 : 24 : 1063-1067
- 19) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al : *Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Prognosis in Relation to Treatment. Study of 850 Patients*. *Cancer* 1985 : 56 : 918-928
- 20) Lai CL, Lam CK, Wong KP, et al : *Clinical Features of Hepatocellular Carcinoma : Review of 211 Patients in Hong Kong*. *Cancer* 1981 : 47 : 2746-2755
- 21) Nakao N, Miura K, Takahashi H, et al : *Hepatocellular Carcinoma : Combined Hepatic arterial and Portal Venous Embolization*. *Radiology* 1986 : 161 : 303-307
- 22) Okuda K : *The Liver Cancer Study Group of Japan : Primary Liver Cancer in Japan*. *Cancer* 1984 : 54 : 1747-1755