

간세포암에 대한 경동맥색전술 치료의 최신 경향

천 호 종

가톨릭대학교 서울성모병원



AT A GLANCE

간세포암 치료에 시행되는 경동맥색전술 치료는 통상적인 경동맥화학색전술 위주로 적용되어 왔으나 최근 새로운 색전물질의 도입으로 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술, 경동맥방사선색전술 등의 치료가 시행되어 간세포암 환자의 생존기간을 연장하고 삶의 질을 개선하는데 도움을 주고 있다.

서론

간세포암은 가장 흔한 원발성 악성 간종양이며 전세계의 암 관련 사망의 주요 원인 중 하나이다. 간절제술 및 간이식 등 수술적 치료가 근치적 치료법이지만 간세포암의 대부분은 수술적 치료가 어려울 정도로 진행된 상태에서 진단이 된다. 따라서 많은 환자들이 수술적 치료 이외에 경피적 색전술로 초치료를 시작하게 된다. 경동맥화학색전술(TACE, transarterial chemoembolization)은 간세포암이 주로 간동맥으로부터 혈류 공급을 받으므로 간동맥에 카테터를 삽입하여 간세포암으로 가는 혈류에 항암제를 주입하고 혈류를 차단하여 종양의 괴사가 이루어지는 원리의 치료법이다. 1980년 초부터 국내에 도입되어 활

발한 연구와 임상 경험이 이루어지고 있는데 전통적으로는 항암제와 리피오돌(Lipiodol)을 혼합하여 주입한 후 젤라틴 입자로 간동맥을 막는 통상적인 경동맥화학색전술(conventional TACE)이 치료의 주를 이루다가 최근 새로운 색전물질의 개발로 다양한 경동맥색전술 치료가 임상에서 적용되고 있다. 항암제가 서서히 방출되어 전신 독성을 줄일 수 있는 약물방출형 미세구(DEB, drug-eluting beads)를 이용한 경동맥화학색전술과 베타선을 방출하는 동위원소를 이용한 경동맥방사선색전술(TARE, transarterial radioembolization)이 대표적이다.

본론

경동맥화학색전술

1. 통상적 경동맥화학색전술

통상적 경동맥화학색전술은 방사선 비투과성이면서 미세색전효과의 특성을 가진 리피오돌이라는 양귀비 추출 오일에 독소루비신 등의 항암제를 혼합하여 에멀전 형태로 간세포암에 혈류를 공급하는 간동맥 영양분지에 미세카테터를 이용하여 주입한 후 젤라틴 입자로 그 분지를 색전하는 시술이다. 리피오돌과 혼합하여 투여된 항암제는 종양 내에서 리피오돌과 분리되어 항암효과를 나타내고 영양분지를 색

전하여 종양의 허혈성 괴사를 유발한다. 이러한 방식의 치료법은 그 효과와 안전성이 입증되어 간세포암의 국소 치료에 가장 많이 적용되어 왔다. 특히 BCLC(Barcelona-Clinic Liver Cancer) 분류의 중간병기에 표준치료로 확립되었고 그 외 병기에도 다양한 적응증으로 적용되고 있다.

최근 도입된 cone-beam CT를 이용하여 영양분지를 정확하게 파악한 후 초선택적 접근(superselective approach)을 적용하면 국소종양 효과를 극대화시킬 수 있다. 그러나 약동학적 연구에 의하면 리피오돌과 항암제는 종양 내에서 쉽게 분리되므로 항암제의 국소종양 효과가 저하되고 혈중농도가 높아져 전신독성을 유발할 수 있는 단점이 있다.

2. 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술

통상적 경동맥화학색전술의 약동학적 단점을 보완하기 위해 항암제를 미세구에 이온결합시킨 후 종

양 내에서 서서히 분리시키는 약물방출 기술을 응용한 새로운 경동맥화학색전술이 최근 도입되었다. 약물방출미세구를 이용한 이 경동맥 치료는 국내에 2010년부터 소개되었고 현재 70 μm 정도의 작은 크기의 미세구까지 도입되어 임상에 적용되고 있다. 이 치료법의 특징은 항암제로 인한 전신독성을 최소화하고 종양 내에서 장시간 항암효과를 발휘할 수 있다는 점이다(그림 1).

도입 초기에는 이와 같은 특징으로 국소종양효과와 생존기간을 증가시킬 수 있다고 기대하였으나 여러 차례의 무작위 대조연구에서 리피오돌을 이용한 통상적 방법에 비해 종양반응, 재발기간 및 생존기간 등에서 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 다만, 색전술 치료후 발생하는 색전후증후군 특히 복부통증이 통상적 방법에 비해 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술에 적게 발생하였고 시술후 입원기간도 짧았다. 이는 통상적인 방법에 이용되는 액

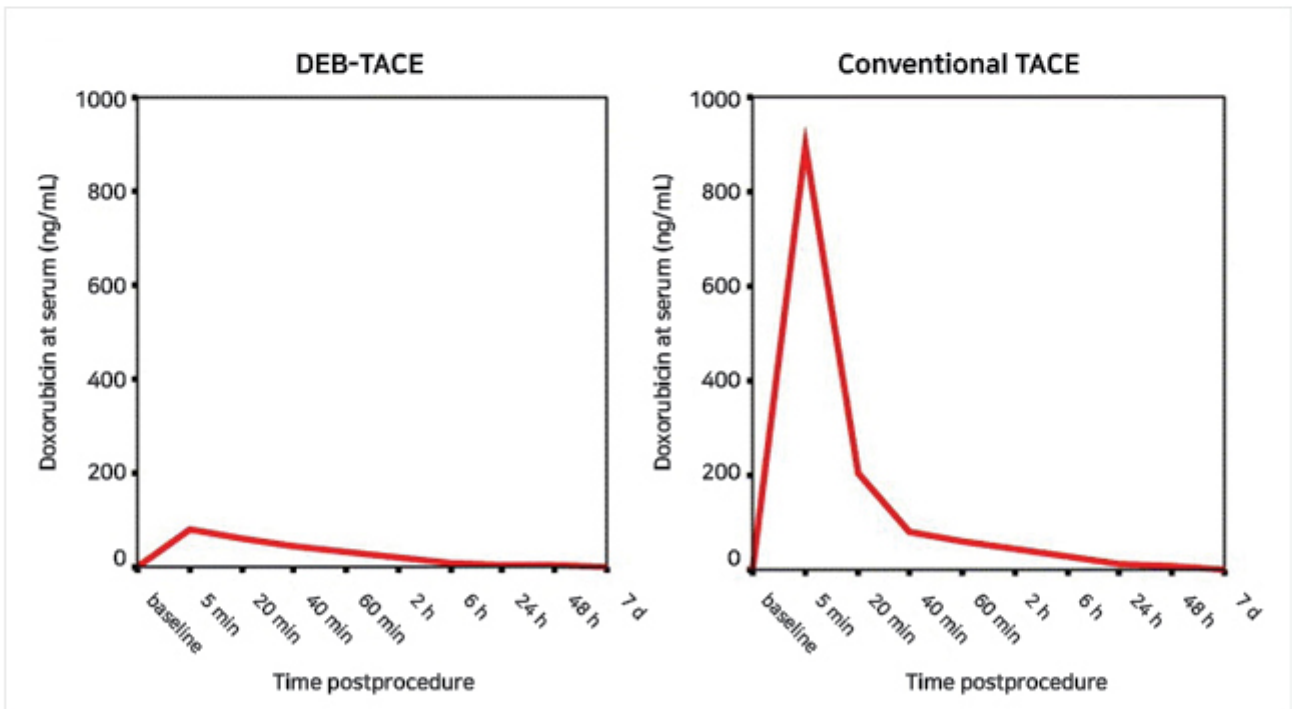


그림 1. Comparison of pharmacokinetics(serum level of doxorubicin over times) between DEB-TACE and conventional TACE

출처 : Varela M, et al. J Hepatol. 2007;46:474-81.

상물질인 리피오돌이 종양이나 정상간의 피막에 침착하여 허혈을 유발되는 통증이 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술에서는 거의 발생하지 않기 때문이라 생각된다.

효과적인 치료 결과를 얻기 위해서는 종양에 혈류 공급하는 간동맥 영양분지에 미세카테터를 wedging 없이 위치시켜 종양으로 가는 혈류를 유지시키면서 미세구를 주입하는 것이 기술적으로 중요한 점이다. 미세구가 혈관에서 응집되지 않고 종양 깊숙이 도달할 수 있도록 천천히 주입해야 하므로 비교적 시간이 오래 걸린다. 약물방출 미세구를 이용한 경동맥화학색전술로 치료한 간세포암은 CT 영상에서 특징적으로 조영이 되지 않는 저음영 종괴로 관찰되는데 이는 통상적 경동맥화학색전술로 치료한 간세포암이 리피오돌 침착으로 인해 강한 고음영 종괴로 관찰되는 것과 비교된다(그림 2). 시술후 합병증으로는 담도 손상이 있을 수 있는데 대부분 경도로 발생하고 초선택적 접근으로 시술하면 거의 문제가 되지 않는다.

경동맥방사선색전술

경동맥화학색전술과 유사한 방식을 통해 간동맥에 고에너지의 베타선을 방출하는 동위원소를 주입하는 치료를 경동맥방사선색전술이라고 한다. 이 치료법은 간세포암 이외의 간전이암, 간내담도암 등

의 간에서 발생하는 모든 악성종양에 적용이 가능하다. 이 치료에 이용되는 동위원소는 이트륨(Yttrium⁹⁰)으로 64.2시간의 반감기를 가지고 있으며 고에너지의 베타선을 방출하는 반면 주위 조직 10 mm 이상을 투과하지 못하므로 정상간실질의 손상을 최소화하면서 간종양에 국한하여 고에너지의 방사선을 전달할 수 있다.

이 시술의 최대 단점은 고에너지의 동위원소가 간-폐단락(hepatopulmonary shunt)를 통해 폐실질에 도달하여 폐손상으로 인한 방사선 폐렴이 발생할 수 있다는 것이다. 따라서 반드시 Tc^{99m}-MAA를 이용한 사전 핵의학 영상검사를 통하여 단락양을 계산하여야 한다. 이 검사에서 20% 이상의 단락양이 측정되면 방사선 폐렴 발생 가능성이 높으므로 신중하게 시술을 결정하고 진행해야 한다. 또한 이 핵의학 영상검사는 치료부위에 투여할 방사선량을 계산하는데 있어서 반드시 필요하다.

이트륨을 운반하는 미세구는 그 크기가 20-60 μm 정도의 레진이나 유리미세구를 이용하는데 시술 후 이 미세구로 인한 색전효과는 거의 없다. 이러한 특징으로 색전후중후군(post-embolization syndrome)이 거의 발생하지 않으므로 고령의 환자나 종양의 크기가 큰 환자에서도 비교적 안전하게

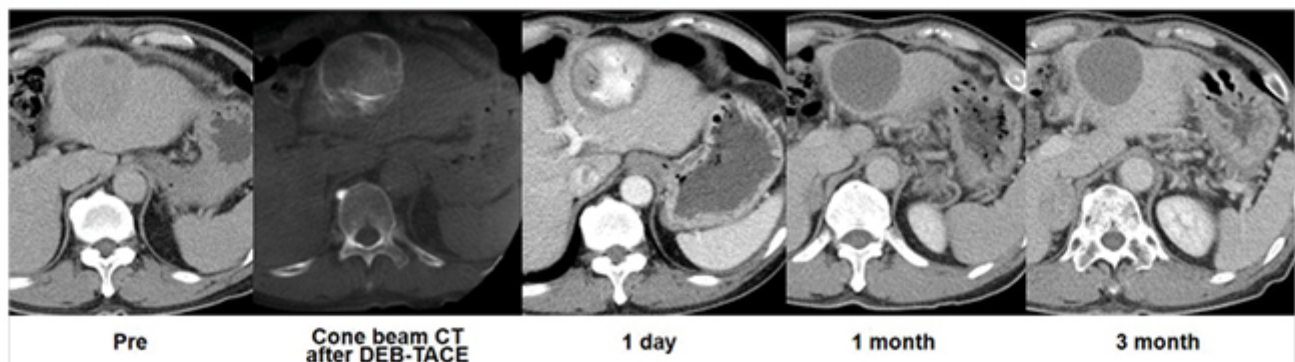


그림 2. Typical tumor change after DEB-TAE on CT

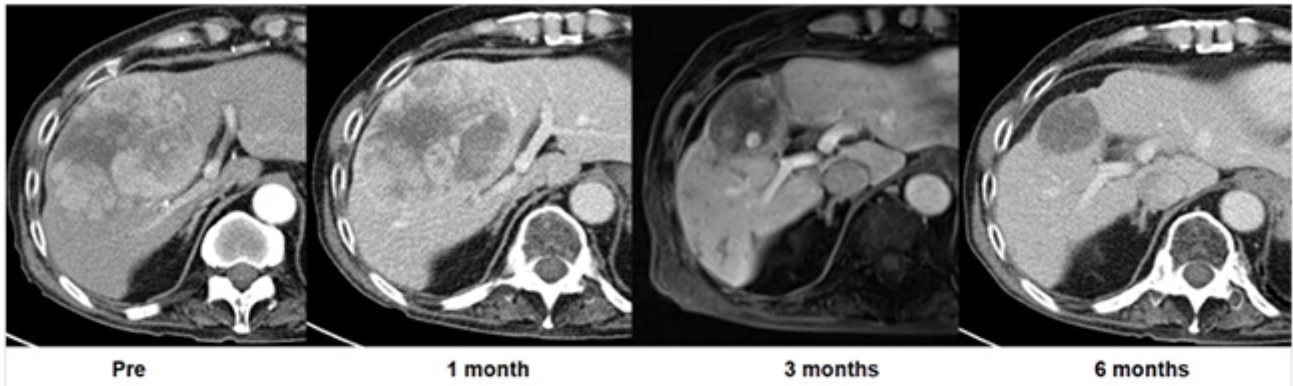


그림 3. Typical tumor change after TARE on CT and MR.

시술이 가능하다(그림 3). 또한 문맥침습이 있는 진행성 간암에서는 경동맥화학색전술이 간경색 등의 합병증을 유발할 수 있어 적용이 제한적이지만 색전 효과가 거의 없는 경동맥방사선색전술은 비교적 안전하게 적용이 가능하다.

경동맥방사선색전술은 혈관침습이 있는 진행성 간암환자에서 표준치료로 인정되고 있는 소라페닙과의 무작위 대조연구에서 생존기간은 큰 차이가 없었으나 종양반응물이나 진행까지의 기간 등에서는 우수하였다. 이러한 장점과 색전후중후군이 거의 발생하지 않는다는 점을 고려한다면 고령, 6 cm 이상 크기의 종양, 분절 이하의 문맥 침습 등의 간세포암 환자에서 선별적으로 적용이 가능하다.

일반적으로 종양에 150-200 Gy 이상의 방사선량이 도달하도록 선량을 계산해서 미세구를 주입한다. 이때 정상 간조직과 폐에 도달하는 방사선량이 이들 장기에 손상을 주지 않을 정도의 선량을 결정한다. 종양을 포함하는 분절 또는 엽 전체에 간실질 위축이 발생할 정도의 고선량을 주입하면 수술적으로 절제하는 효과를 나타내는데 이를 방사선분절제술, 방사선엽절제술(radiation segmentectomy, radiation lobectomy) 이라고 한다. 방사선 분절절

제술은 종양이 두 세분절에 걸쳐 있을 경우 이 분절들로 가는 영양분지에 종양뿐 아니라 해당 분절 간실질까지 위축시킬 정도의 고용량의 동위원소를 주입하여 국소항종양효과를 극대화시키는 치료법이다. 방사선엽절제술은 유사한 방법으로 한쪽 엽 전체를 치료하는 방법으로 주로 수술전에 종양이 있는 엽을 위축시키고 수술 후 남길 정상엽은 상대적으로 비대시켜 수술후 간부전의 위험성 없이 안전하게 수술이 가능하게 된다.

이 시술의 합병증은 앞서 언급한 방사선 폐렴과 방사선색전술-유발 간질환(radioembolization-induced



그림 4. Radiation pneumonitis on plan radiography two months after TARE.

liver disease, REILD)이다. 두 합병증 모두 치명적인 결과를 초래하여 생존기간을 단축시킬 수 있으므로 정확하게 간-폐단락양을 측정하고 신중하게 방사선 선량을 결정하는 것이 중요하다(그림 4).

결론

통상적 경동맥화학색전술 외에 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술과 경동맥방사선색전술 등의 최신 치료는 간세포암에 대한 치료에 다양한 선택을 제공한다, 각 치료법의 장단점을 고려하여 환자의 상황에 맞는 경동맥 치료법을 선택하여 적용하면 국소종양효과와 생존기간을 증가시킬 수 있을 뿐 아니라 환자의 삶의 질 역시 개선시킬 수 있다. 🍃

References

1. Pung L, Ahmad M, Mueller K, et al. The role of cone-beam CT in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:334-341.
2. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007;46:474-81.
3. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111:255-64.
4. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:1913-1921.
5. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1624-1636.
6. Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:163-71.
7. Gabr A, Polineni P, Mouli SK, et al. Neoadjuvant radiation lobectomy as an alternative to portal vein embolization in hepatocellular carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2019;49:197-203.