

# 各種 消化器癌에서 膠質性 放射性 磷을 利用한 轉移性 肝癌의 放射線 內部治療\*

— 第 1 報：大腸-直腸癌에서 膠質性 磷을 利用한 肝轉移의 豫防—

全南大學校 醫科大學 核醫學教室

金 支 烈·范 熙 承

外科學教室

崔 元·金 永 珍

= Abstract =

## Internal Radiotherapy of Metastatic Hepatic Malignancy Using Colloidal P-32 in Various Gastrointestinal Tumors

— The First Report: Prevention of Liver Metastasis Using  
Colloidal p-32 in Colo-Rectal Cancer—

Ji Yeul Kim, Ph.D. and Hee Seung Bom, M.D.

*Division of Nuclear Medicine, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea*

Won Choi, M.D. and Young Jin Kim, M.D.

*Department of General Surgery*

Metastases to the liver presents a common clinical problem in the management of patients with colo-rectal cancer, and are responsible for a high degree of morbidity and mortality associated with this malignancy. Unfortunately, attempts at preventing the development of liver metastases in "high risk" patients has so far been unsuccessful. Ongoing studies of adjuvant chemotherapy have not yet illustrated a significant increase in survival in patients receiving such therapy.

The purpose of the study is to investigate the value of adjuvant radiotherapy given in the form of colloidal chromic phosphate P-32 suspension administered via portal vein after radical resection of the primary cancer, in preventing the growth of occult metastases in the liver.

Twenty one patients (10 patients of treated group with 11 controls) were followed 18 months after operation. There was no significant change in the CBC and liver functions after administration of P-32 labeled colloidal chromic phosphate.

The number of patients who showed local metastases at 18 months were 2 in the treated group and 3 in the control group. While liver metastases occurred in one patient at 6 months and in three at 12 months in the control group, there was no development of liver metastases by 12 months in the treated group. At 18 month follow-up CT scan one patient in the treated group showed a single nodule in the liver.

In conclusion liver metastasis rate was lower in the patients who received colloidal P-32 chromic phosphate via portal vein after radical resection of the primary colo-rectal cancer.

\*본 연구의 일부는 1990년 4월 27일 제29차 대한핵의학회 춘계학술대회에서 발표 하였음.

\*본 論文은 1988年度 文教部 學術研究造成費에 의한 自由公募科題로 選定되어 研究 되었음.

## 서 론

우리나라에서 암은 점차 가장 많은 사망원인이 되어 가고 있으며, 그 중에서도 소화기암이 차지하는 비율이 가장 높다<sup>1)</sup>. 각종 소화기암 중 대장암과 직장암은 근래 그 빈도가 급증하고 있고<sup>2)</sup> 특히 관심을 집중시키고 있다. 이 대장직장암 환자가 근치절제술을 시술받은 후 10~39%에서 간에 전이를 일으키며<sup>3,4)</sup>, 이 간전이는 환자의 예후에 심대한 영향을 미친다.

근치절제술 후에 간전이 발생 하는 이유는 수술 당시 간세포에 이미 미세전이(micrometastasis)를 일으키고 있기 때문으로 생각된다. 따라서 근치절제술 후 미세전이까지 치료할 수 있다면 대장직장암 환자의 예후를 현저히 호전시킬 수 있으리라 예상할 수 있다. 현재까지 대장직장암의 간전이를 예방하기 위해 많은 연구가 진행되어 왔으나, 이렇다할 낭보를 접하기가 힘들다. 최근 시도되고 있는 보조화학요법 조차도 간전이 환자의 생존율을 늘리지 못하는 것처럼 보인다<sup>5)</sup>. Mantravadi 등은 교질성 방사성 인을 사용하여 근치절제술 후 간전이를 줄일 수 있었다고 보고하였으나<sup>6)</sup>, 대조군의 설정없이 대장암 환자의 근치절제술 후 교질성 방사성 인을 투여한 결과 10%의 환자에서 간전이가 발생하였다고 보고한 것이었다(평균 추적기간 24개월). 저자들은 대장직장암 환자의 간전이를 예방하는데 교질성 방사성 인의 효과를 전향적으로 확인하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

전남대학병원 외과에서 대장직장암에 대한 근치절제술을 시술받은 환자 중 다음 기준에 합당한 환자를 대상으로 하였다(Table 1).

- 1) 조직학적으로 확진된 대장 또는 직장의 선암
- 2) 70세 미만
- 3) 수술로 확인된 암전이단계 C<sub>2</sub> 이하
- 4) 간전이가 있는 경우 전이 병소의 완전절제
- 5) 수술시 간기능 검사치(AST, ALT, ALP)가 정상 의 2배 이내

### 2. 환자의 분류

선정기준에 합당한 환자를 순서적으로 대조군과 치료군으로 분류하였는 바, 대조군과 치료군 사이에 암전이 단계, 성별 및 나이 분포의 유의한 차이는 인정할 수 없었다(Table 1).

### 3. 교질성 방사성 인 투여방법

수술장에서 대장직장암의 근치절제가 끝난 후 하장간막정맥에 교질성 방사성 인 을 투여하였다. 방사성 인의 용량은 간에 4500 rad의 선량을 전달할 수 있도록 조정 하였으며, 그 용량을 계산하는 식은 다음과 같다<sup>6,7)</sup>.

Isotope activity ( $\mu\text{Ci}$ )

$$= \frac{\text{liver weight in grams} \times 4500 \text{ rad}}{730}$$

Liver weight in grams

$$= 1.020 \times \text{body surface area in M}^2 \cdot 0.22$$

### 4. 추적검사 방법

수술 후 7일째 <sup>32</sup>P 투여의 영향을 보기 위해 혈액검사를 시행하였으며 그 후의 추적검사 방법은 Table 2에 표시된 바와 같다.

### 5. 통계학적인 검증

대조군과 치료군의 비교는 ANOVA를 사용하였으며, 교질성 방사성 인 투여 전후 간기능 검사의 변화 여부를 paired t-test를 사용하였다. 또 대조군과 치료군

Table 1. Details of the Two Groups of Patients

	Sex		Age (mean)	No. of colon ca			No. of rectal ca		
	M	F		A*	B	C	A	B	C
Control group (n=11)	2	9	53.7	0	0	3	2	3	3
Treated group (n=10)	4	6	45.5	0	3	1	0	2	4

\* modified Dukes' classification

Table 2. Postoperative Follow-up Protocol for Both Groups of the Patients

Item.	1 week	3 months	6 months	12 months	18 months
History and physical	X	X	X	X	X
Height and weight	X	X	X	X	X
CBC / platelets	X	X	X	X	X
AST, ALT, ALP	X	X	X	X	X
CEA	X	X	X	X	X
Chest X-ray	X			X	X
Liver scan	X	X	X	X	X
CT of liver	X		X	X	X

Abbreviations : AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase), ALP (alkaline phosphatase), CEA (carcinoembryonic antigen)

Table 3. Changes of WBC, AST, ALT, and ALP Levels One Week after Administration of Colloidal 32P Chromic Phosphate in 10 Patients with Colorectal Ca

Test	Before 32P	After 32P	No. of abnormal results
WBC	8133.33±682.93@	5344.44±688.01	1 / 10
AST	23.9 ± 2.82	37.67± 7.36	2 / 10
ALT	22.9 ± 3.64	46.67± 11.30	2 / 10
ALP	44.6 ± 5.67	48.89± 5.17	0 / 10

@ mean ± S.D.

간 국소전이 및 간전이율의 차이는 Fisher's exact test를 사용하여 검정하였다. 모든 통계학적인 계산은 SAS를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 교질성 방사성 인 투여 전후 혈액 및 간기능 검사치의 변화

교질성 방사성 인 투여 전후 WBC, AST, ALT, ALP치의 변화는 인정되지 않았다( $p>0.05$ , Table 2).

### 2. 추적검사 결과

국소전이는 대조군에서 3개월째 1예, 6개월째 2예가 발생하였고, 치료군에서는 3개월과 6개월째 각 1예씩 발생하였고, 간전이는 대조군에서 6개월째 1예 12개월째 3예 발생한 반면, 치료군에서는 12개월까지 간전이가 발생하지 않다가 18개월째 1예에서 발생하여 대조군에 비해 낮은 발생율을 보였다(12개월째  $p=0.055$ ; 18개월

Table 4. Results of Follow-up Assessment for Metastases

	3mo	6mo	12mo	18mo
<b>Local Metastases</b>				
Control group (no.=11)	1@	3	3	3
Treated group (no.=10)	1	2	2	2
<b>Liver Metastases</b>				
Control group (no.=11)	0	1	4	4
Treated group (no.=10)	0	0	0	1

@ : Cumulative number of positive cases

째  $p=0.185$ ) (Table 4).

## 고 안

간에 전이된 종양의 혈액 공급은 그 종양이 커지면서 그 양상이 변한다. 즉 충분히 자리잡은 종양은 혈액공급을 거의 간동맥을 통해 받지만, 미세한 전이종양은 간문맥을 통해 영양을 공급받는다<sup>8~10</sup>. 따라서 각종 소화기암의 간전이를 예방하기 위한 목적으로 약제를 투여한다면 간문맥을 통해 투여하는 것이 옳다고 할 수 있다.

투여경로에 따라 교질성 방사성 동위원소의 간내 분포가 달라지는데, 쿼에 교질성 방사성 인을 정맥주사하면 간에 59~81%가 분포하고, 비장에 4.3~14%, 그리고 폐에 0.6~6.6%가 분포한다<sup>11</sup>. 사람에서 카테타를 통해 상장감막동맥으로 교질성 방사성 인을 투여하면 방사성 동위원소는 간문맥을 통해 간에 도달하게 되고, 간을 한번 통과하는 동안 3%만이 간을 빠져 나가고 대부분은 간에 섭취된다<sup>6</sup>. 따라서 전신적인 부작용을 줄이기 위

해서는 간문맥을 통해 방사성 교질을 투여해야 함을 알 수 있다.

저자들은 수술 후 환자에게 다시 혈관 도자술을 시행하는 번거러움을 피하기 위해 수술장에서 근치절제술 후 교질성 방사성 인을 직접 주사하는 방법을 택하였다. 첫 환자에서는 상장간막동맥에 교질성 방사성 인을 주사하였는데, 상당량의 교질성 방사성 인이 소장의 혈관에 남아있어 결국 소장의 일부가 괴사에 빠지는 결과를 초래하였다. 이 환자는 수술 후 3개월째 간전이를 일으켜 5개월째 사망하였다. 따라서 이런 위험을 피하기 위해 저자들은 투여경로를 하장간막정맥으로 바꾸었다. 하장간막정맥은 주사하기도 쉽고, 교질성 방사성인이 장을 거치지 않고 바로 간문맥으로 들어갈 수 있기 때문이다.

방사선을 외부에서 조사할 때 간의 방사선에 대한 내성은 3500 rad를 쪼였을 때 5%에서 간장애가 발생하는 정도로 추산된다. 그러나 방사성 동위원소를 이용하여 내부에서 방사선을 조사한다면 3500 rad보다 높은 용량도 견딜 수 있을 것이다. 이는  $\beta$ 선의 비정이 짧아 방사선간엽의 병리학적 소견인 간소엽의 중심동맥 손상 및 혈전증을 일으킬 가능성이 낮기 때문이다<sup>12)</sup>. <sup>32</sup>P를 간동맥 또는 간문맥을 통하여 개의 간에 투여한 경우 계산된 방사선 섭취량은 6000~314000 rad였지만, 31000 rad를 받았던 1마리에서만 미반성 중심괴사가 일어났을 뿐이었다<sup>13)</sup>. 동물실험에서는 3000 rad의 <sup>32</sup>P를 투여하면 간종양의 빈도를 유의하게 줄일 수 있었다<sup>14)</sup>.

사람의 간의 방사선에 대한 내성은 3~3.5주에 걸쳐 조사하는 경우 3000~3500 rad로 추산된다. 만약 4500 rad dose의 <sup>32</sup>P를 투여한다면, 첫 두번의 반감기(즉 28.6일)동안 간에는 종양의 간전이를 막을 수 있는 최소량인 3375 rad가 섭취되게 된다. 그리고 이는 동물실험에서 간에 방사선 간장애를 일으키지 않는 정도의 양이다. 따라서 저자들은 4500 rad dose를 투여하기로 결정하였다.

교질성 방사성 인 투여 후 1예에서 혈중 WBC 수가 9900/mm<sup>3</sup>으로 감소되었으나, 서서히 정상(4000/mm<sup>3</sup>)으로 회복되었다. 또 2명의 환자에서 교질성 방사성 인 투여 후 AST, ALT치가 정상치의 2배 이상 증가하였으나 이들 역시 곧 정상범위로 회복되었다. 전체적으로 WBC, AST, ALT, ALP치는 교질성 방사성 인 투여 전후에 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 3).

국소전이는 18개월간 추적하는 동안 대조군에서 3예,

치료군에서 2예 발생하였다. 한편 간전이는 대조군에서 6개월째 1명, 12개월째 3명에서 발생하였으나, 치료군에서는 12개월까지 한명도 발생하지 않았으며, 18개월째 한명에서 CT 스캔상 간에 단일결절을 보였을 뿐으로 대조군에 비해 낮은 간전이율을 보였다(Table 4). Mantravadi등은 교질성 방사성 인을 근치절제술 후 상장간막동맥을 통해 주입하고 평균 24개월 추적한 결과 10%에서 간전이가 발생하였다고 보고하였다<sup>8)</sup>. 본 연구에서도 18개월째 치료군에서 1예가 발생하여 10%의 간전이율을 보여 그들의 보고와 유사하였다. 또 대조군의 36.4%의 간전이율도 그동안 국내문헌에 발표된 수치(10~39%)에 포함된다고 하겠다. 그러나 본 연구는 작은 수에서 짧은 기간동안 추적해본 결과일 뿐으로 결론을 내리기에는 자료가 미흡하다고 할 수 있으며, 향후 더 많은 예에서 더 오랫동안 검토 되어야 할 것으로 사료되었다.

## 결 론

우리나라에서 차츰 증가 추세에 있는 소화기암 특히 대장직장암 환자에서 예후에 가장 심각한 영향을 미치는 간전이를 예방하는데 교질성 방사성 인의 효과를 알아보기 위해 21명의 대장직장암 환자 중 10명을 무작위로 치료군으로, 나머지를 대조군으로 삼아 18개월간 추적하였다.

교질성 방사성 인은 근치절제술이 끝난 후 수술장에서 하장간막정맥을 통하여 주입하였고, 간전이의 여부는 간스캔 및 CT 스캔으로 판단하였다. 교질성 방사성 인 투여 전후 전체적으로 WBC, AST, ALT, ALP치의 유의한 변화는 인정되지 않았으나, WBC는 1예에서, 그리고 AST, ALT치는 2예에서 일과성으로 정상범위를 벗어나는 변화를 보였다. 18개월간 추적한 결과 국소전이는 치료군에서 2예, 대조군에서 3예 발생하였고, 간전이는 대조군에서 6개월째 1예, 12개월째 3예가 발생한 반면, 치료군에서는 12개월까지 간전이가 발생하지 않다가 18개월째 1예에서 발생하여 대조군에 비해 낮은 발생율을 보였다.

## REFERENCES

- 1) Five year's report of cancer registry programme in

- Republic of Korea: (1) July 1, 1982-July 30, 1987. *J Kor Cancer Ass* 21:151, 1989
- 2) 신문섭, 이혁상 백낙환 : 대장 및 직장암의 수술후 예후인자 비교분석. *대한외과학회지* 36:450, 1989
  - 3) 임채용, 정용철, 채권묵 : 대장 및 직장암의 임상적 고찰. *대한외과학회지* 35:569, 1988
  - 4) National Cancer Institute End Results reporting group from Weissman CH: *Clinical Cancer Briefs*, March p 3, 1980
  - 5) Gastrointestinal Tumor Study Group: *Adjuvant therapy of colon cancer. NEJM* 310:737, 1984
  - 6) Mantravadi RVP, Spigos DG, Karesh S, Pavel DG, Grady EG, Capek V: *Intra-arterial P-32 chromic phosphate for prevention of postoperative liver metastases in high risk colorectal cancer patients. Radiology* 48:555, 1983
  - 7) Deland FH, North WA: *Relationship between liver size and body size Radology* 91:1195, 1968
  - 8) Ackerman NB, Line WM, Kondi ES, Silverman NA: *The blood supply of experimental liver metastases. 1. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. Surgery* 66: 1067, 1969
  - 9) Blanchard RJ, Grotenhuis I, Lafave JW, Perry JF Jr: *Blood supply to hepatic V<sub>2</sub> Carcinoma implants as measured by radioactive microspheres. Proc Soc Exp Biol Med* 118:465, 1965
  - 10) Shibata HR, Maclean LD: *Blood flow to tumors. Proc Clin Cancer* 2:33, 1966
  - 11) Jones HB, Wrobel CJ, Lyons WR: *Method of distributing beta-radiation in the reticuloendothelial system and adjacent tissues. J Clin Invest* 23:783, 1944
  - 12) Krau JW, Kaplan HS, Gahshaw MA: *Combined fractionated isotopic and external irradiation of the liver in Hodgkin's disease. A study of 21 patients. Cancer* 30:39, 1972
  - 13) Levin B, Hoffman H, Freedlander SO: *Distribution and effect of colloidal chromic phosphate (<sup>32</sup>P) injected into the hepatic artery and portal vein of dogs and man. Cancer* 10:164, 1957
  - 14) Ackerman NB, Mcfee AS, Loken MK: *Prevention of liver metastases by intravenous radioisotopes. JAMA* 187:826, 1964