영남의대학술지 제17권 제1호
Yeungnam Univ. J. of Med.
Vol. 17. No. 1. 66-74. June 2000.

□ 원저 □

간동맥 색전술이 간세포암의 폐 전이에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 내과학교실, 마산 삼성병원 내과*
이헌주 · 은종렬 · 송영두 · 박찬원*

The Effect of Transarterial Chemoembolization(TAE) on Lung Metastasis of Hepatocellular Carcinoma

Heon Ju Lee, Jong Ryul Eun, Young Doo Song

Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

Chan Won Park

Department of Internal Medicine, Masan Samsung Hospital, Masan, Korea

-Abstract-

Background: During the follow up period after transarterial embolization(TAE), cases of pulmonary metastasis were more prevalent in TAE-treated patients than in TAE-untreated patients. Therefore, a study was conducted to evaluate whether TAE increases the incidence of pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma and to clarify the risk factors for pulmonary metastasis.

Methods: From March 1991 to March 1995, 156 patients who had been diagnosed with hepatocellular carcinoma by serology, and radiographic and histologic methods at Yeungnam University hospital were involved in this study. We excluded 12 patients with lung metastasis on initial diagnosis and the others. The remaining 144 patients had been followed up for at least 5 months and, divided into four groups according to lung metastasis and trans-arterial embolization treatment, and evaluated for age, sex, child-pugh score, liver cirrhosis, and level of AFP.

Results: Pulmonary metastasis was found in 18.0% (26/144), of which 92.3%(24/26) and 7.7%(2/26) of the patients with and without transarterial chemoembolization, respectively.

Of the patients, 23.5% (24/102) with TAE had lung metastais during follow-up periods and 4.7% (2/42) without TAE had lung metastasis. There was more likelihood for lung metastasis after TAE, but there was no difference between two groups in age, sex, child-pugh class, the presence of liver cirrhosis, and AFP.

책임저자 : 이헌주, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 내과학교실 TEL.(053) 620-3830 FAX.(053) 654-8386

Conclusions: The incidence of pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma after TAE was higher. Child-pugh class was the only related clinical precipitating factors for pulmonary metastasis in TAE in our study. Our results suggest that regular chest X-ray check-ups may be more frequently needed by patients who had TAE treatment for hepatocellular carcinoma.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Transarterial embolization, Pulmonary metastasis

서 론

간세포암은 기저 질환인 간경변으로 인해 치료에 많은 어려움이 있어 예후가 좋지 않은 악성 종양으로 알려져 있으나, 최근에는 간세포암에 대한 여러 가지 치료법이 도입되어 간세포암 치료 후 생존률이 많이 향상되었다(Kasugai 등, 1989; Vetter 등, 1991). 간세포암은 원래 간외 전이가 흔하지 않은 것으로 알려져 있지만 여러 가지 치료 이후 생존률 및 내원 횟수의 증가와 함께 간외 전이 또한 과거보다는 많이 접하게 되었다. 간세포암의 간외 전이로는 폐 전이가 가장 많은 것으로 보고되고 있으며(Sawabe 등, 1987) 그외 골, 심장, 중추 신경, 부신 등에도 전이가 보고되고 있다(Chlebowski 등, 1984; Inagaki 등, 1993). 최근 간동맥 색전술을 시행하면서 폐전이가 보고되고 있다. 폐전이와 관련된 인자로 종양의 크기가 10cm이상이거나 다발성 종양으로 주종양의 크기가 5cm이상인 경우, 미만성 간세포암, 간내 문맥혈종이 있는 경우, 동정맥 단락이 있는 경우 등이 보고되고 있으며 나이, 성별, 간경변 유무나 심한 정도, 색전술 시 lipiodol이나 항암제의 사용량은 폐전이와 관련없음이 보고되고 있다(Liou 등, 1995). 본 연구에서는 간세포암 진단 이후 수술의 적응증이 되는 환자들 중 수술을 거부하거나 수술이 어려운 상황에서 환자의 임상적 상태와 객관적인 암의 진행 경과에 따라 간동맥 색전술을 시행하였는데 시술 후 환자를 추적관찰 중 다수의 환자에서 폐전이가 동반됨을 발견하였다. 이에 연구자들은 간동맥 색전술이 간세포암의 폐전이에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1991년 3월부터 1995년 3월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원하여 α-fetoprotein, 간 초음파 검사, 복부 컴퓨터 단층 촬영 그리고 간동맥 조영술을 포함한 방사선학적 검사 및 조직학적 검사 방법으로 간세포암으로 진단된 157명의 환자들 중 진단 당시 폐전이를 동반한 13명을 제외한 144명의 환자를 대상으로 하였다. 환자는 여자 25명, 남자 119명이었고, 평균 나이는 남자는 54.9±9.3세, 여자는 55.4±10.6세였다. 이들 144명의 환자들 중에서 102명의 환자들에게 항암제와 혼합된 lipiodol로 간동맥 화학 색전술(Transarterial chemoembolization; 이하 TACE) 또는 간동맥 색전술(Transarterial embolization; 이하 TAE)을 시행하였으며, 나머지 42명의 환자들은 TAE를 거부함에 따라 보존적 치료만을 시행하였다. 간동맥 색전술을 시행한 군은 전원 대퇴 동맥을 통한 Seldinger씨 방법을 이용하였고, 항암제는 adriamycin 30mg을 lipiodol 10cc에 혼합하여 간세포암 병변 부위에 혈관을 통해 주입하였다. 모든 환자들에 있어 TAE 또는 TACE 시작 전 흉부 단순 촬영을 시행하였고, 치료 시행 후 평균 1-2개월 간격으로 적어도 5개월 이상 경과 관찰하여 치료 시작전 촬영한 흉부 단순 촬영과 비교하였다. 흉부 단순 촬영상 간세포암의 폐 전이가 의심될 경우에는 정밀 진단을 위해 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였다. 환자는 경과 관찰 중에 간세포암의 폐전이 발생 유무와 TAE 또는 TACE 시행 유무에 따라 다시 네 군으로 나누었다. TAE 또는 TACE를 시행한 후 폐전이가 발견된 군(Group A)과 치료 후에도 폐전이가 발견되지 않은 군(Group B), TAE 또는 TACE를 시행하지 않고 폐 전이가 발생한 군(Group C)과 폐전이가 발생하지 않은 군(Group D)로 구분하였다. 각 군간의 통계적 유의성을 알아보기 위해서 SPSS 통계 package를 이용하였으며, x^2 test, t-Test를 이용하여 통계처리 하였다. 통계학적

Table 1. Comparison of the characteristics between patients with and without metastasis

Variable	Pts** with lung metastasis (N=26)	Pts without lung metastasis (N=118)
Age(years)*	53.0±9.3	55.5±10.6
Sex(M/F)	23/3	96/22
Liver Cirrhosis(+/-)	22/4	110/8
Child-Pugh score*	6.0±1.5	6.0±1.4
Child-Pugh class(A/B/C)	18/6/3	77/40/1
AFP(ng/dL)*	594.7±300.0	372.6±340.4
Duration of F/U(months)*	9.4±8.7	9.8±10.4
TAE(+/-)+	24/2	78/40

* mean±SD +x^2test, $p<0.05$ ** pts : patients TAE : transarterial embolization

Table 2. Comparison of the characteristics between patients with and without TAE

Variable	Pts with TAE (N=102)	Pts without TAE (N=42)
Age(years)*	55.3±9.3	54.4±12.6
Sex(M/F)	82/20	37/5
Child-Pugh score*§	5.8±1.3	6.5±1.5
Child-Pugh class(A/B/C)+	74/26/2	21/20/1
Tumor gross type (Solitary/multiple/diffuse)	40/51/11	14/22/6
Portal vein thrombosis(+/-)+	28/74	21/21
AFP(ng/dL)*	439.7±341.7	372.9±345.4
Duration until lung metastasis(months)*	7.9±7.6	5.0±2.8
Lung metastasis(+/-)+	24/78	2/40

* mean±SD +x^2test, $p<0.05$ §t-test, $p<0.05$ pts: patients TAE : transarterial embolization

유의성은 p vlalue 0.05 미만으로 처리하였고 생존 곡선은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다.

결 과

치료 경과 관찰 기간 중 간세포암의 폐 전이가 동반된 환자는 총 144명 중 26명으로 남자 23명, 여자 3명이었으며, 평균 나이는 53.0세였으며, 동반되지 않은 환자는 총 144명 중 118명으로 남자 96명, 여자 22명 이였으며, 평균 나이는 55.5세였다. 두 그룹간 나이, 성별, 간경변 동반유무, Child-Pugh score, 혈청 AFP치, 평균 경과 관찰기간에서 임상적 조건의 차이가 없었다. 간세포암의 폐전이가 있는 군에서는 26명 중 24명(92.3%, Group A)에서 TAE 또는 TACE를 시행하였으며, 폐전이가 없는 군에서는 총 118명 중에서 78명(66.1%, Group B) 만이 TAE 또는 TACE를 시행하였으며 이 결과는 TAE 또는 TACE를 시행한 군에서 간세포암의 폐전이가 많이 발생한다는 것을 의미하며 또한 양 군간의 통계학적 유의성도 있었다($p<0.05$, 표 1).

간세포암 치료로 TAE를 시행한 환자들과 치료 거부로 경과 관찰만 시행한 환자군 간의 비교에서 TAE를 시행한 환자군에서의 간세포암의 폐 전이는 102명 중 24명(23.53%)이었으며, TAE를 시행하지 않고 폐전이가 발견된 환자는 42명 중 2명(4.76%)

Table 3. Risk factors for pulmonary metastasis of hepatocellular carinoma among patients without TAE

Variable	Patients with lung metastasis(N=2)	Patients without lung metastasis(N=42)
Age(years)*	62.5±3.5	54.0±12.8
Sex(M/F)	2/0	35/5
Child-Pugh class(A/B/C)	1/1/0	20/19/1
Tumor gross type (Solitary/multiple/diffuse)	0/2/0	14/20/6
Portal vein thrombosis(+/−)	1/1	20/20
Arteriovenous shunt(+/−)	0/27	7/33

* mean±SD TAE : transarterial embolization

Table 4. Risk factors for pulmonary metastasis of hepatocellular carinoma among patients with TAE

Variable	Patients with lung metastasis(N=24)	Patients without lung metastasis(N=78)
Age(years)*	52.5±9.2	56.3±9.2
Sex(M/F)	21/3	61/17
Child-Pugh Score*	6.0±1.6	5.8±1.2
Child-Pugh class+ (A/B/C)	17/5/2	57/21/0
Tumor gross type (Solitary/multiple/diffuse)	12/8/4	45/26/7
Portal vein thrombosis(+/−)	7/17	21/57
Arteriovenous shunt(+/−)	4/20	13/65
Duration of follow-up(months)	9.8±8.8	11.8±11.6

* mean±SD + x^2 test, $p<0.05$ TAE : transarterial embolization

Table 5. Risk factors for pulmonary metastasis of hepatocellular carinoma according to Child-Pugh classification and portal vein thrombosis

	Patients with lung metastasis				Patients without lung metastasis			
Child-Pugh class	A	B	C	T*	A	B	C	T*
TAE(+)	17	5	2	24	57	21	0	78
TAE(−)	1	1	0	2	20	9	1	40
Portal vein thrombosis(+)								
TAE(+)			7				21	
TAE(−)			1				20	

T* total number TAE : transarterial embolization

으로 두 군간에 통계학적인 유의성이 있었다($p<0.05$, 표 2). TAE 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이에 간세포암의 폐 전이가 발견될 때까지의 시간을 비교하면 TAE 시행군에서는 7.9개월, TAE를 시행하지 않은 군에서는 5.0개월로 두 군간에서 폐 전이가 발견될 때까지의 시간 사이에 통계적 유의성이 없었다(표 2).

TAE를 시행하지 않은 환자 42명에서 경과 관찰

중 간세포암의 폐 전이가 발생한 경우는 2명, 폐전이가 발생하지 않은 경우는 40명이었으며, 폐 전이 발생군과 발생하지 않은 두 군간의 나이, 성별, Child-Pugh class, 간세포암의 형태, 간문맥 혈전증 동반 유무 그리고 동정맥 단락 형성에서는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p>0.05, 표 3).

TAE를 시행하고 간세포암의 폐 전이가 발생한 군과 발생하지 않은 두 군간의 비교에서는 폐전이가 발생한 군은 총 102명 중 24명으로 남자 21명, 여자 3명이었으며, 폐 전이가 발생하지 않은 군은 총 102명 중 78명으로 남자 61명, 여자 17명이었다. 양 군간에 폐전이에 영향을 미치는 인자로서는 TAE 치료 이외에도 Child-Pugh class도 유의성있게 조사되었으나(p<0.05), 간세포암의 형태, 간문맥 혈전증, 동정맥 단락 형성과는 유의한 차이가 없었다(표 4). TAE 치료 후의 간세포암의 폐전이에 영향을 미칠 수 있는 Child-Pugh class와 간문맥 혈전증의 유의성의 알아보기 위해 각 군마다 다시 세분하여 간세포암과 폐전이의 빈도 관찰을 시행하였으나, 특별한 유의성이 없는 것으로 나타났다(표 5).

각 군간의 누적 생존율은 TAE를 시행하지않고 폐전이가 있었던 군은 다른 군에 비해서 생존률이 낮게 나타났으나 통계학적인 의미는 없었다(그림 1).

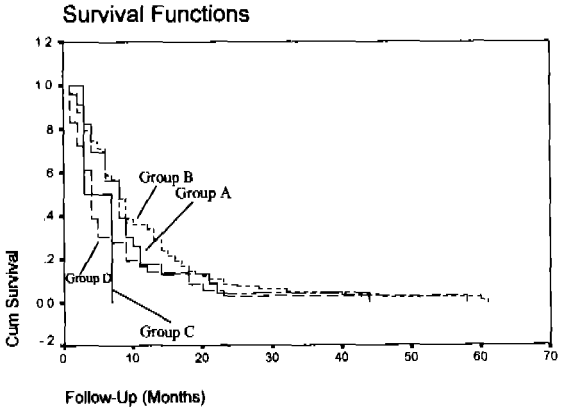

Fig. 1. Survival curves for patients treated with transcather arterial chemoembolization (TAE) and not treated with TAE. Patients were divided into four groups: those with (Group A) or without(Group B) pulmonary metastasis after TAE; and those not treated with TAE, with(Group C) or without(Group D) pulmonary metastasis.

고 찰

간세포암은 원래 간외 전이가 흔하지 않은것으로 알려져 있으나 최근 여러가지 치료법의 도입으로 생존률이 많이 향상되면서 간외전이 또한 과거보다 많이 접하게 되었다.

간세포암의 간외전이는 폐가 가장 많이 침범되는 장기이다(Sawabe 등, 1987). Lee와 Geer(1987)은 1,497명의 간세포암의 전이 장소를 분석한 결과 가장 많은 곳이 폐로 평균 44%였으며, 간문맥이 35%, 문맥 임파선이 27%이었으며, Chlebowski 등(1984)은 135명의 간세포암 환자 중 26%에서 진단시 간외전이가 있었는데 폐가 가장 많았고 그 다음이 뼈 또는 골수였다. 간세포암의 전파 양상은 간경변의 동반유무에 따라 다소 차이가 있었는데 경변이 있는 것이 간문맥을 더 많이 침범하는 경향이 있었고 간경변이 없는 것은 주위 임파선을 더 많이 침범하였다(Lee 등, 1987).

폐전이의 빈도는 보고마다 차이가 있으나 일본의 보고(Miyaji 등, 1960; Mori 등, 1980; Nakashima 등, 1983)에 의하면 43.2%에서 52.6%라고 보고하였고, Sawabe 등(1987)이 98명의 간세포암 환자를 부검한 결과 폐전이율이 62%였다. South Africa의 167건의 간세포암의 환자의 증례(Geddes와 Falkson, 1970)와 Finland의 53명의 간세포암환자의 연구(Appelqvist, 1982)에서 67-78%에서 진단시 간외전이가 없었는데 부검시 32-44%에서 간암의 간외전이가 있었다. Lee 등(1987)은 39명의 간세포암의 환자 중 입원 당시 4명(10.2%)에서 원격전이가 있었는데 3명(7.6%)은 폐, 1명(2.5%)은 골전이가 있었다고 보고하였고, Tsai 등(1982)은 1974년 1월부터 1982년 12월까지의 439명의 간세포암 환자 중 11%인 50명에서 폐전이가 있었다고 보고하였다. 간암의 폐전이가 부검시 약 50%이상에서 발견되지만 자주 보고되지 않고 충분히 기술되어지지도 않았다. 왜냐하면 현미경적 전이가 흔치 않은 것은 아니지만 전이의 크기가 작아서 대개 증상이 없기 때문이다. 그 외에 간세포암의 사인이 선행하는 간경변이나 그로 인한 합병증으로 인한 경우가 많고 간외전이가 보통의 사인이 아니기 때문이다(Sawabe 등, 1987).

폐전이 양상은 Tsai 등(1982)은 다발성 결절과 흉막 유출이 흉부가슴 사진상 주요 소견이라고 하였고, Amene 등(1984)의 조사에서는 50%에서 동전상, 결절상, lymphangitic(림프관상), 폐문맥 임파절 전이의 소견을 보였고 다른 소견으로는 우측 횡격막의 거상, 횡격막의 이중상, 판상 무기폐의 소견을 나타내는 것으로 나타났다. 간세포암의 폐전이는 혈행성 전이가 가장 흔하고 직접 침범에 의하거나 임파계를 통한 전이는 드물며 간내 혈관의 침범과 폐의 혈행성 전이와는 밀접한 관계가 있으며 폐전이 경로로는 간정맥, 하대정맥, 우심방, 폐동맥을 통해서 간암이 폐에 이른다(Sawabe 등, 1987).

간동맥 색전술은 간세포암에 혈류를 공급하는 간동맥에 도관을 삽입하여 lipiodol과 항암제, 경우에 따라 gelfoam을 혼합하여 주입하는 간세포암의 치료 방법으로 간세포암의 치료에 아주 효과적인 것으로 보고되고 있다(Kasugai 등, 1989). Yamada 등(1983)은 수술적 절제가 불가능한 간세포암 환자 120명에서 간동맥 색전술을 시행하여 1년 생존률이 44%로 보고하였는데 이는 수술 후의 28%보다 우수한 결과를 보여서 간동맥 색전술이 수술이 불가능한 간세포암의 가장 효과적인 치료라고 하였다. Vetter 등(1991)은 수술이 불가능한 환자 30명을 대상으로 간동맥 색전술로 간세포암 환자를 치료한 결과 치료를 하지 않은 군은 1년 생존률이 0%였으나 치료한 군에서는 1년 생존률이 59%, 2년 생존률이 30%라고 보고하였다. 대개 adriamycin 단독 치료보다는 adriamycin과 lipiodol을 혼합하여 사용하는 것이 더욱 효과적이며 이는 아마 lipiodol이 anticancer drug의 carrier로 작용하여(Nakamura 등, 1989) 항암치료제의 작용 활성도를 증가시키기 때문이라 생각된다(Kasugai 등, 1989). 또한 lipiodol은 간세포암 내에만 선택적으로 침착되는 아주 흥미로운 특성을 갖고 있는데 간동맥을 통해 선택적으로 주입시 수개월간 잔류하며 이러한 특성은 간세포암의 진단이나 간내 침범 정도를 확인하는데 아주 도움이 되며 간동맥 주입 후 1주 내지 2주 지난 뒤 전산화 단층촬영을 통해 이루어진다(Vetter 등, 1991). 또한 Lipiodol은 I-131을 이용한 체내 방사선 치료의 전달 매개체로 이용될 수 있고, adriamycin 뿐만 아니라, mitomycin-C, epirubicin, cisplatin 등과 같이 사용될 수 있다(Vetter 등, 1991). Kasugai 등(1989)은 Cisplatin과 lipiodol의 혼합치료는 부분적 반응도(partial response rate)를 증가시켰고(38%), 유의하게 2년 생존률(45%)을 증가시켰다고 보고하였다. 조직학적으로도 이 치료는 딸 종양(daughter tumor)의 심한 괴사를 초래하였고(69%) 주 종양(75%)뿐만 아니라 종양 색전까지도(78%) 괴사를 시켰다고 보고하면서 adriamycin과 lipiodol의 혼합 치료보다 종양 크기의 감소뿐만 아니라 주 종양과 딸 종양 색전의 조직학적 치료 반응에서 더 나은 성적을 얻을 수 있다고 하였다(Kasugai 등, 1989). 사용 약제의 적절한 용량 결정에는 종양의 크기가 중요한 결정 인자 중 하나인데 문맥의 침범 여부 또한 중요하다(Doci 등, 1988). 따라서 사용약제의 용량은 종양의 크기, 문맥 침범의 정도, 간부전의 정도, 시행하려는 색전 부위의 넓이를 충분히 고려해야 한다(Nakamura 등, 1989). 간동맥 색전술은 피막성 간세포암에서는 아주 효과적이나(Kasugai 등, 1989; Okuda 등, 1985), 간동맥 색전술로는 완치할 수 없는데 이는 항암 치료제가 주 종양에는 아주 효과적이나 딸 종양과 종양 색전의 치료에는 효과적이기 못하기 때문이다(Kasugai 등, 1989). 비록 혈관이 성공적으로 색전되었다 하더라도 병변의 최외곽지의 종양세포는 생존할 수가 있는데 이는 간문맥이 동양 혈류(sinusoidal flow)를 유지하기 때문이며 간동맥 색전술의 치료 성적의 향상은 약제의 딸 종양이나 막외 침범, 작은 간내 전이에 대해서 약제가 효과적으로 작용하기 때문이다(Nakamura 등, 1989).

간동맥 색전술 시행후 치료 반응 여부는 AFP의 혈중치를 추적 관찰함으로 가능한데, AFP치의 변화가 생존과 잘 부합된다고 보고하였다(Vetter 등, 1991). 또한 전산화 단층 촬영을 이용하여 종양 크기의 감소등 변화를 잘 관찰할 수 있으나 새로 형성된 종양은 일반 전산화 단층촬영으로는 명백히 들어나지 않는 경우가 많다. 따라서 추적 관찰을 lipiodol 주입 후에 전산화 단층 촬영을 시행하면 더 효과적으로 할 수 있다(Vetter 등, 1991). Vetter 등(1991)은 대부분에서 종양 크기의 감소가 중요한 지표로 간주되지 않고 치료 효과 반응의 가장 뚜렷한 지표는 생존률이라 하였는데 치료 이후 확실히 증가 하였다고 보고하였다. Sugano 등(1994)은 99m-Tc-MAA를 사

용하여 간내 동정맥 단락정도를 측정하여 효과적인 간동맥 색전술 이후 단락이 감소함을 확인하였고, 이는 간동맥 촬영보다 더 예민하다고 보고하였다.

간동맥 색전술의 부작용으로는 통증, 발열등이 흔히 발생하는데 통증은 일시적인 간의 부종과 복막의 자극으로 인한 것으로 생각되고, 발열은 종양이 사멸하면서 괴사조직의 흡수로 인한 것으로 생각된다(Yamada 등, 1983). 그 이외의 부작용으로는 구역, 구토, 식욕 부진, 간기능 이상, 간부전 등이 있다(Yamada 등, 1983). Yamada 등은 간세포암이 간문맥을 침범했을 때 색전술 시행후 간부전으로 인한 사망등의 경우가 발생할 수 있으므로 색전술을 시행하지 말도록 권유하였고(Yamada 등, 1983), Child-Pugh C군의 환자에서 간동맥 색전술 시행이후에 사망하는 예가 종종 보고되어 이 환자군에서는 간동맥 색전술이 대개 금기로 여겨지고 있다(Yamada 등, 1983; Nakamura 등, 1989). 대개 현미경적 동정맥단락이 간세포암내에 존재하는데(Sugano 등, 1994) 간동맥 단락이 20%가 되면 약제독성이 있을 수 있으며(Ziessman 등, 1984) 이러한 상황에서 adriamycin의 치명적 합병증이 보고된 예도 있으므로(Lai 등, 1988) 간내 동정맥 단락이 심하면 화학 치료약제의 용량조절이 요구된다(Sugano 등, 1994).

간동맥 색전술이 간외전이에 미치는 영향은 Vetter 등(1991)은 간세포암의 간외전이는 역설적으로 간동맥 색전술로 인해 생존 기간이 증가함에 따라 발생하는 효과의 하나의 증거로 간주하였고 간외 전이에 직접적인 영향을 주지않는다고 주장하였고, Liou 등(1995)은 간세포암 환자 230명을 대상으로 간동맥 색전술후 흉부 가슴 사진으로 추적 관찰하였는데 간동맥 색전술을 시행한 156명의 환자 중 40명(25.6%), 간동맥 색전술을 시행하지 않은 74명 중 6명(8.1%)에서 폐전이가 발생하여 두 군간에 유의한 차이를 발견하고 간동맥 색전술후 간세포암의 폐전이가 많이 발생하고 생존율에도 영향을 미친다고 보고하였다.

간동맥 색전술이 폐전이를 유발시키는 기전은 Kawaguchi 등(1992)은 간동맥 색전술이 종양세포의 성질을 adherent subline에서 floating subline으로 변화시켜 전이를 증가시킨다고 보고하였고, Hashimoto 등(1988)은 간세포암에서 serum type IV collagendegrading enzyme의 활성도가 증가됨을 보고하였다. Isoai 등(1992)은 mice를 이용한 연구에서 tumor invasioninhibiting factor 2(TIF-2)가 암세포의 전이에 관여한다고 가정하였고, 또한 화학치료제에 의해 혈관 내피 세포의 손상으로 circulating tumor cell의 landing을 촉진한 결과가 아닌가 추측하였다(Orr 등, 1986). 악성세포의 혈관내 이송(intravascular transit)은 원격 전이의 발현에 대단히 중요한 단계이다. 혈관외 조직에 종양이 성장하기 위해서는 종양 세포가 혈행으로부터 혈관 내피세포, 기저막을 가로질러 탈출하여 체외조직에 도달되어야 한다(Orr 등, 1986). Vitro연구에서 bleomycin 등 cytotoxic drug을 투여하면 혈관 내피 세포가 위축되어 내피하 기질(subendothelial matrix)이 노출되고 이로 인해서 종양세포가 결합하는데 기여하게 된다(Nicolson과 Custead, 1985). Orr 등(1986)은 mice를 이용한 실험에서 bleomycin을 투여한 결과 내피세포의 손상과 위축된 자리에서 종양 세포가 세포외 물질과 섬유소에 부착됨을 확인 하였고, 비록 혈관 내피 세포의 손상이 모든 크기의 혈관에서 일어나지만 종양세포의 부착은 단지 모세 혈관에서만 일어났으며 이는 아마 종양 세포의 크기와 관계가 있거나 특별한 내피세포면의 인자가 관계되지 않을까 하고 보고하였다.

간세포암 전이의 치료는 epirubicin의 전신 요법으로 3례에서 골전이로 인한 통증과 촉진 가능한 경부 임파선 전이의 감퇴의 반응이 있었다(Shiu 등, 1986). Epirubicin은 환자의 내성이 좋아서 간동맥 색전술등 국소적인 치료의 보조 치료제로 유용하고, 생존률의 증가에도 기여할 수 있다고 하였다(Vetter 등, 1991). Recombinant α-interferon도 아주 큰 종양에서는 매우 효과적이진 않지만, 전이를 줄이는데는 어느 정도 기여할 수 있다고 보고하였으며(Creagan 등, 1988; Lai 등, 1989), Onishi 등(1989)은 lymphokine-activated killer cell을 recombinant interleukin-2와 사용하여 전이 간세포암을 치료한 결과 좋은 성적을 보였다고 보고하였다. 그러나 전신적인 보조 화학 요법 혹은 면역 요법을 간동맥 화학 색전술과 병용하여 전이의 예방적, 완치적 치료의 일환으로 사용해야 하는가엔 의문이 있다(Vetter 등, 1991).

요 약

1991년 3월부터 1995년 3월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원해서 혈청학적, 방사선학적 및 조직학적으로 간세포암으로 진단받은 156명의 환자 중 진단당시부터 폐전이를 동반한 12명(7.7%)을 제외한 144명의 환자를 대상으로 최소한 5개월 이상을 추적관찰하여 폐전이를 동반한 경우와 동반하지 않은 경우로 나누어 나이, 성별, Child-Pugh 점수, 간경변증 동반유무, AFP치 및 간동맥 색전술여부 등을 조사하여 그 차이점을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

추적관찰중 폐전이를 동반한 경우가 26례(18.0%)였는데 간동맥 색전술을 시행한 경우가 26례 중 24례(92.3%), 시행하지않은 경우가 26례 중 2례(7.7%)였다. 폐전이를 동반하지 않은 118례 가운데 간동맥 색전술을 시행한 경우가 78례, 시행하지않은 경우가 40례였다. 따라서 간동맥 색전술 시행후 폐전이를 동반한 경우가 102례 중 24례(23.5%), 간동맥 색전술을 시행하지 않고 폐전이를 동반한 경우가 42례 중 2례(4.7%)로 나타나서 간동맥 색전술 이후 폐전이가 더 빈번함을 알 수 있었다($p<0.01$). 그러나, 나이, 성별, Child-Pugh 점수, 간경변증 동반유무 및 AFP치는 차이를 보이지 않았다.

결론적으로 간세포암에서 간동맥 색전술 이후 폐전이가 보다 많이 동반됨을 알 수 있었고 이에 관련되는 근본적인 설명과 그외 관련인자들에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

Amene PC, Mbonu OO, Umerah BC: Pulmonary radiological findings in hepatoma. Clin Radiol 35(1): 79-80, 1984.

Appelqvist P: Primary carcinoma of the liver: clinical course and therapeutic results. J Surg 21:87-93, 1982.

Chlebowski RT, Tong M, Weissman J, Block JB, Ramming KP, Weiner JM, Bateman JR: Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and prognostic features in North American patients. Cancer 53: 2701-2706, 1984.

Creagan ET, Long HJ, Frytak S, Moertel CG: Recombinant leukocyte A interferon with doxorubicin: a phase 18 study in advanced solid neoplasms and implications for hepatocellular caricnoma. Cancer 61: 19-22, 1988.

Doci R, Bignami P, Bozzetti F, Bonfani G, Andisio R, Colombo H, Gennari L: Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 61: 1983-1987, 1988.

Geddes EW, Falkson G: Malignant hepatoma in the Bantu. Cancer 54: 1271-1278, 1970.

Hashimoto N, Kobayashi M, Tsuji T: Serum type IV collagendegrading enzyme in hepatocellular carcinoma with metastasis. Acta Med Okayama 42: 1-6, 1988.

Inagaki Y, Unoura M, Urabe T, Ogino H, Terasaki S, Matsushita E, Kaneko S, et al.: Distant metastasis of hepatocellular carcinoma after successful treatment of the primary lesion. Hepatogastroenterology 40(4): 316-319, 1993.

Isoai A, Giga-Hama Y, Shinkai K, Kukai M, Akedo H, Kumagai H: Tumor invasion-inhibiting factor 2: Primary structure and inhibitory effect on invasion in vitro and pulmonary metastasis of tumor cells. Cancer Res 52: 1422-1426, 1992.

Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, Okuda S, Sasaki Y, Imaoka S, Fujita M, et al.: Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. Gastroenterology 97: 965-971, 1989.

Kawaguchi T, Igarashi S, Wakabayashi H, Yokoya S, Fukui K: Substrate adhesiveness and experimental metastatic potential of rat ascites hepatoma AH7974-derived variant sublines. Clin Exp Metastasis 10: 225-238, 1992.

Lai C, Wu P, Chan GC, Lok AS, Lin HJ: Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. Cancer 62: 479-83, 1988.

Lai CL, Wu PC, Lok AS, Lin HJ, Ngan H, Lan JY, Chung HT, et al.: Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. Br J Cancer 60: 928-933, 1989.

Lee YM, Geer DA: Primary liver cancer: Pattern of metastasis. J Surg Oncol 36: 26-31, 1987.

Liou TC, Shih SC, Kao CR, Chou SY, Lin SH, Wang HY: Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma associated with transarterial chemoembolization. J Hepatol 23: 563-568, 1995.

Miyaji T, Yu K, Oda T, Nagatomo T, Sawada K: Pathological study of the primary carcinoma of the liver in Japan during recent 10 years. Acta Hepatol Jpn, 1: 17-36, 1960.

Mori W, Machinami R, Tanaka K: Pathology of hepatocellular carcinoma. Pathol Res Pract 169(1): 4-20, 1980.

Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S: Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 170: 783-786, 1989.

Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, Jimi A, Yamaguchi R, Sakamoto K, Ikari T: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer 51: 863-877, 1983.

Nicolson GL, Custead SE: Effect of chemotherapeutic drugs on platelet and metastatic tumor cell-endothelial cell interactions as a model for assessing vascular endothelial integrity. Cancer Res 45: 331-336, 1985.

Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, et al.: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer 56: 918-928, 1985.

Onishi S, Saibara T, Fujikawa M, Sakaeda H, Matsuura Y, Matsumaga Y, Yamamoto Y, et al.: Adoptive immunotherapy with lymphokine-activated killer cells plus recombinant interleukin 2 in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 10: 349-353, 1989.

Orr FW, Adamson IYR, Young L: Promotion of Pulmonary metastasis in mice by bleomycin-induced endothelial injury. Cancer Res 46: 891-897, 1986.

Sawabe M, Nakamura T, Kanno J, Kasuga T: Analysis of morphological factors of hepatocellular carcinoma in 98 autopsy cases with respect to pulmonary metastasis. Acta Pathol Jpn 37(9): 1389-1404, 1987.

Shiu W, Mok SD, O SK, Tsao SY, Woo KS, Li A, Leung N, et al.: Phase II trial of epirubicin in hepatoma. Cancer Treat Rev 70: 1035-1036, 1986.

Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M: Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. Am J Gastroenterol 89: 184-188, 1994.

Tsai GL, Liu JD, Siauw CR, Chen PH: Thoracic roentgenologic manifestations in primary carcinoma of the liver. Chest 186(3): 430-434, 1982.

Vetter D, Wenger JJ, Bergier JM, Doffoel M, Bockel R: Transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Results of a western comparative study in 60 patients. Hepatology 13: 427-433, 1991.

Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 148: 397-401, 1983.

Ziessman HA, Thrall JH, Yang PJ, Walker SC, Cozzi EA, Niederhuber JE, Gyvus JW: Hepatic arterial perfusion scintigraphy with Tc-99m-MAA. Use of a totally implanted drug delivery system. Radiology 152: 167-71, 1984.