

절제불가능했던 간모세포종에서 국소 방사선치료와 경간동맥 화학요법 후 절제가 가능했던 1예 보고

연세대학교 의과대학 외과학교실 소아외과

한애리 · 오정탁 · 한석주 · 최승훈 · 황의호

A Case of Successful Hepatic Resection after Local Radiotherapy with Combined Transarterial Chemoinfusion in Hepatoblastoma

Airi Han, M.D., Jung-Tak Oh, M.D., Seok Joo Han, M.D.,
Seung Hoon Choi, M.D., Eui Ho Hwang, M.D.

Department of Pediatric Surgery, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea

It has been widely accepted that complete surgical resection of hepatoblastoma is essential for long-term survival. But unfortunately less than 50 % of hepatic tumors in children can be totally removed at the time of diagnosis. This report is to present the experience of successful resection of hepatoblastoma after concurrent radiotherapy with transarterial chemoinfusion in a child. We believe this modality of treatment enables complete resection of unresectable hepatoblastoma, which is resistant to the systemic chemotherapy. (J Kor Assoc Pediatr Surg 7(1):64~67, 2001)

Index Words : Hepatoblastoma, Radiotherapy, Transarterial chemoinfusion, Complete resection

서 론

소아의 간에서 발생하는 원발성 악성 종양은 크게 간모세포종과 간세포암으로 나뉘어지며 이 두 가지가 90% 이상을 차지하는 것으로 알려져 있다^{1,2,3}. 이 두 질환 모두 수술적 절제가 가능한 경우 생존율도 높다고 알려져 있으나 발견 당시에 수술적 절제가 가능한 경우는 40~50% 정도로 알려져

있다^{2,3}. 따라서 수술적 치료가 불가능한 경우 화학요법이 적용되었는데 특히 화학요법의 발달과 더불어 소아의 간내 악성종양의 치료 및 결과에 많은 변화가 있어 왔다⁴. 간모세포종의 경우 화학요법 후 수술적 치료가 가능해지는 등 그 효과가 인정되고 있지만^{4,5}, 수술 전 화학요법으로 종양의 크기를 효과적으로 줄일 수 없는 경우에는 화학요법이 생존율 향상에 크게 기여하지 못하고 있는 실정이다. 최근 저자들은 소아에서 절제불가능했던 간모세포종을 국소 방사선치료와 경간동맥 항암제 투여 후 절제가 가능하였고 절제한 조직에서 종괴가 완전 괴사되었음을 확인할 수 있었기에 이를 보고하는 바이다.

Correspondence : Eui Ho Hwang, M.D., Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-ku, Seoul 120-752, Korea.

※ 본 논문은 2000년 11월 6-9일 후쿠오카에서 개최된 제 17차 아시아 소아외과 학회에서 구연되었음.

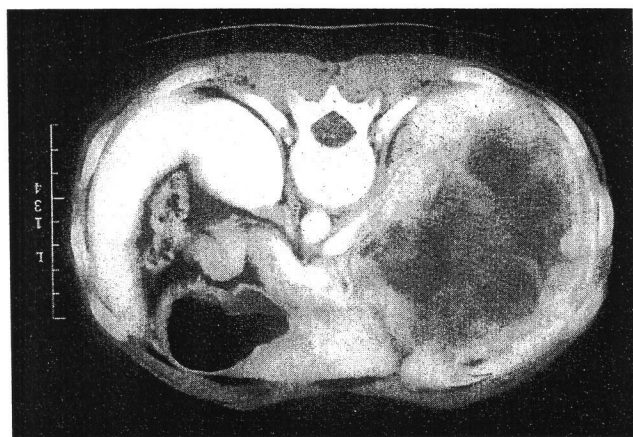


Fig. 1. Abdominal computed tomogram. A large mass occupied right lobe and left medial lobe of the liver.

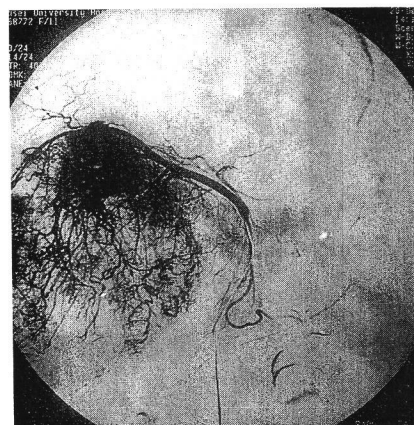


Fig. 3. Hepatic arteriography. Right hepatic artery supplies a hypervascular tumor.

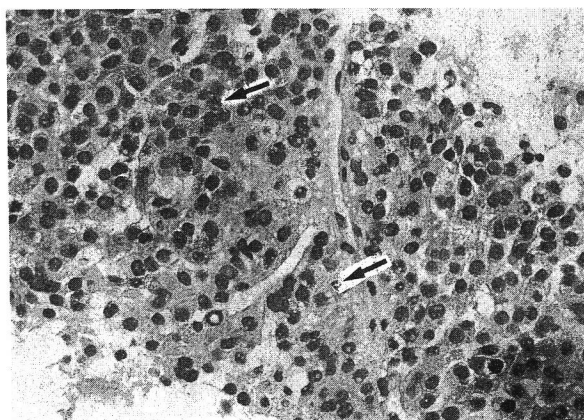


Fig. 2. Microscopic finding of the tumor showing irregular plates of large polygonal cells with round to oval nuclei and granular cytoplasm (arrow), which is consistent with hepatoblastoma, fetal type (H&E, ×100).

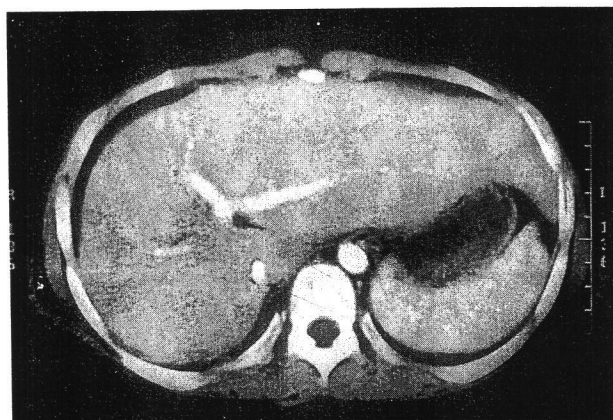


Fig. 4. Abdominal computed tomogram showing marked reduced tumor size and enlarged left lateral lobe.

증 례

12세 된 여자 환자가 약 2 개월간의 복통을 주소로 내원하였다. 가족력 및 과거력에 특이사항은 없었다. 내원 당시 이학적 검사상 우복부에서 간비대가 촉진되었다.

내원 당시 혈청학적 검사상 알파태아단백(alpha fetoprotein)이 50,000 ng/mL 이상으로 증가되어 있었으며 B형 간염표지자는 모두 음성이었다. 컴퓨터 단층 촬영상 간우엽 및 좌엽의 중간엽을 차지하는 종괴가 관찰되었다(그림 1). 이는 하대정맥을 둘러싸고 있었으며 간 우삼엽 제거술에도 절제연이 확보되지 않으리라고 판단되었다. 종양에 대한 세침생검

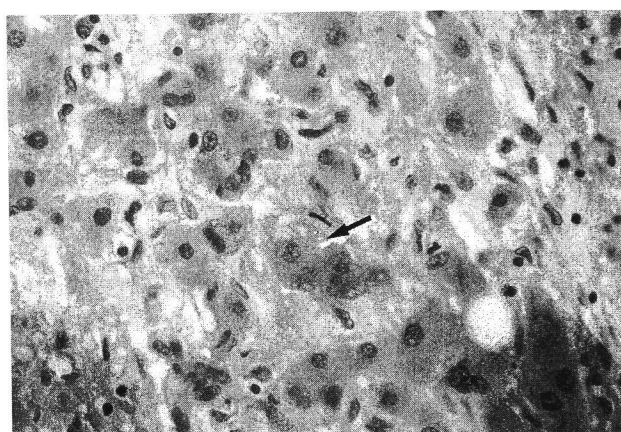


Fig. 5. Microscopic finding of the resected mass with few viable tumor cells (arrow). The tumor showed the changes from previous choemradiotherapy, enlargement of nuclei and vacuolation of cytoplasm, distorted sinusoidal plates (H&E, ×400).

에서 간의 악성종양을 진단하였다(그림 2). 간동맥조영술상 간동맥에 의한 혈류공급이 관찰되었으며 Fr #5 Yashiro catheter®를 대퇴동맥에 삽입하였다(그림 3). 원발병변의 범위가 광범위하여 화학요법보다는 간동맥으로 직접 항암약제를 투여하기로 결정하였고 경간동맥을 통해 cisplatin 100 mg/m², 총 130 mg을 주사하였다. 그리고 6주에 걸쳐 1회 150 cGy, 총 45 Gy의 방사선을 국소주사하였으며 이후 4차례 더 경간동맥항암약제 투여를 시행하였다.

5개월간의 경동맥 항암제 주입 및 국소 방사선 치료 후, 추적검사를 위해 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영에서 종괴는 간우엽에 국한된 소견을 보이고 있었으며 진단당시의 크기에 비하여 3배 이상 커진 간좌엽의 비후가 관찰되었다(그림 4). 간의 우삼엽절제술을 시행하였으며 제거된 간의 우삼엽에는 잔존간모세포종 대부분이 소실된 것이 확인되었다(그림 5).

고 찰

소아에서 간에 악성종양이 발생하는 경우 환자의 생존율은 종양의 절제여부에 달려 있음이 주지의 사실이다. 그러나 소아의 간에서 발생한 악성종양은 진단당시 절제가 가능한 경우가 50% 내외로 알려져 있다. 따라서 최근까지도 간의 악성 종양을 절제하지 못하는 경우, 화학요법에 대한 반응 정도가 생존율에 큰 영향을 미쳐 왔다^{6,7}. 그런데 화학요법에도 병변이 줄어들지 않는다는 점, 약물에 대한 내성을 나타내거나 전신항암 화학요법에 의한 합병증을 나타내는 등 수술적 절제가 불가능한 경우 사실상 장기 생존율을 기대하기 어려웠으며 따라서 전신항암 화학요법을 대체할 수 있는 치료법의 중요성이 제기되어 왔다¹².

경간동맥 화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization)은 종양의 공급혈관을 막아 종양의 허혈성 괴사를 유도하고 주입된 약물을 종양 내에만 농축시켜 종양세포에만 장시간 고농도로 직접 작용하는 이점을 가지고 있다^{8,9}. 또한 절제가 불가능할 정도로 진행된 환자들은 전신상태가 나쁜 경우가 많다는 점을 고려할 때 경간동맥 화학색전술은 항암제의 전신 효과 및 그에 따른 부작용을 줄일 수 있어서 절제가 불가능한 원발성 간암의 치료방법으로 특히 아시아권에서 적극적으로 시도되어 왔다^{10,11}. 그런데 경간동맥 화학색전술이 간에 생긴 악성 종양의 수술적 절제를 및 이로 인한 생존율을 높일 수 있는 중요한 비수술적 치료방법 중의 하나이지만 이 치료법이 계속되면서 여러가지 문제점도 밝혀지고 있다. 즉

경간동맥 화학색전술로 절제가 가능해진 경우에도 절제해 낸 조직의 조직학적 검사에서 종양이 완전히 괴사된 경우는 많지 않으며, 특히 간세포 암의 경우 크기가 3cm 이상인 경우에는 조직학적 괴사율이 44%에 머무르고 있다^{12,13,14}. 또한 이 중 혈류공급(dual blood supply)을 받고 있는 조직이고, 이로 인하여 이차적 혈관 순환로가 생성되거나 막혔던 혈관이 다시 개통되는 것도 치료법의 한계로 생각되었다^{12,13}.

또 다른 치료방법으로서 방사선 치료를 들 수 있으나 이는 간의 방사선 허용량 때문에 임상에 적극적으로 응용되지 못하였다. 간의 방사선 허용량은 35 Gy로서 이는 치료 효과를 유도할 수 있는 정도에 훨씬 못 미치는 정도이며 따라서 방사선 단독 치료로는 간암을 성공적으로 치료하기는 어려웠다^{15,16}. 한편 동맥색전술을 위하여 주입된 cisplatin이 방사선치료의 효과를 증진시킬 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이다¹⁷. Cisplatin은 악성세포를 변이시키거나 살상함으로써 항암효과를 나타내게 된다^{18,19}. 즉 수용성 무기물질인 cisplatin이 세포 내로 확산되어 들어가면서 활성화되고 이 활성화된 cisplatin 복합체는 세포 내 핵산(DNA)과 결합하게 되고 결국 이러한 결합은 정상적인 핵산의 복제와 리보핵산(RNA)의 전사를 저해하여 항암역활을 하게 된다^{18,19}. 방사선 조사와 함께 쓰는 경우 방사선 감작물질로서 작용하게 되는데 그 기전은 정확히 알려져 있지는 않지만 방사선조사로 종양세포의 핵산이 파괴된 것이 cisplatin의 작용으로 다시 복구되지 않기 때문이라고 추정하고 있다¹⁷.

최근 저자들은 절제가 불가능하였던 간모세포종에서 경간동맥화학요법 및 방사선 치료를 병용하여 근치적 절제가 가능하게 된 경우를 경험하였으며 이는 앞으로 화학요법에 반응이 좋지 않은 경우 적극적으로 시도할 수 있는 또 하나의 치료법이 되리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. 김민영, 김대연, 안효섭, 김종재, 김인원, 정성은, 이성철, 박귀원, 김우기: *간아세포종 환자의 임상적 특성과 예후*. 소아외과 3: 133-142, 1997
2. Pritchard J, Brown J, Shafford E, Perilongo G, Brock P, Dicks-Merwoux C, Keeling J, Phillips A, Vos A, Plaschkes J: *Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: A successful approach -Results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology*. J Clin Oncol 18(22): 3819-3828, 2000

3. Filler RM, Ehrlich PF, Greenberg ML, Babyn PS: *Preoperative chemotherapy in hepatoblastoma*. Surgery 110:591-597, 1991
4. Reynolds M: *Conversion of unresectable to resectable hepatoblastoma and long-term follow up study*. World J Surg 19, 814-816, 1995
5. Stringer MD, Hennayake S, Howard ER, Spitz L, Shafford EA, Mieli-Vergani G, Saxena R, Malone M, Dicks-Mireaux C, Karani J, Mowat A, Pritchard J : *Improved outcome for children with hepatoblastoma*. Br J Surg 82, 386-391, 1995
6. Giacomantonio M, Mancier SHE, Stephens CA: *Thirty years of experience with pediatric primary malignancy liver tumors*. J Pediatr Surg 19(5):523-526, 1984
7. Gururangan S, O'meara A, Macmahon C, Guiney EJ, O'donnel B, Fitzgerald RJ, Breatnach F: *Primary hepatic tumors in children: A 26 years review*. J Surg Oncol 50:30-36, 1992
8. Han YM, Park HH, Lee JM, Hwang PH, Lee DK, Kim CS, Choi KC: *Effectiveness of preoperative transarterial chemoembolization in presumed inoperable hepatoblastoma*. J Vasc Interv Radiol 10:1275-1280, 1999
9. Yokomori K, Hori T, Asoh S, Tuji A, Takemura T: *Complete disappearance of unresectable hepatoblastoma by continuous infusion therapy through hepatic artery*. J Pediatr Surg 26(7) 844-846, 1991
10. Golladay ES: *Conversion to resectability by intraarterial infusion chemotherapy after failure of systemic chemotherapy*. J Pediatr Surg 20(6): 715 - 717, 1985
11. Yokomori K, Hori T, Asoh S, Tuji A, Takemura T: *Complete disappearance of unresectable hepatoblastoma by continuous infusion therapy through hepatic artery*. J Pediatr Surg 26(7): 844-846, 1991
12. Sakurai M, Okamura J, Kuroda C: *Transcatheter chemoembolization effective for treating hepatocellular carcinoma: A histopathologic study*. Cancer 54:387-392, 1984
13. Yu YQ, Xu DB, Zhou XD: *Experience with liver resection after hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma*. Cancer 71:62-65, 1993
14. Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M: *Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. A histopathologic study of 84 resected cases*. Cancer 73:2259-2263, 1994
15. Ingold JA, Read GB, Kaplan HS: *Radiation hepatitis*. Am J Roentgenol 93:200-208, 1965
16. Wharton JT, Delcos L, Gallager S: *Radiation hepatitis induces by abdominal irradiation with the cobalt 60 moving strip technique*. Am J Roentgenol 117:73-81, 1973
17. Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM, Andrews JC, Walker S, Kessler ML, Duross DJ, Ensminger WD: *Treatment of primary hepatobiliary cancer with conformal radiation therapy and regional chemotherapy*. J Clin Oncol 11(7): 1286-1293, 1993
18. Seong J, Keum KC, Han KH, Lee DY, Lee JT, Chon CY, Moon YM, Suh CO, Kim GE: *Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma*. Int J Radiat Oncol 43(2): 393-397, 1999
19. Serwa G, Kranjc S, Cemazar M: *Improvement of combined modality therapy with cisplatin and radiation using electroporation of tumors*. Int J Radiat Oncol 46(4) 1037-1041, 2000