

Ho-166 로 피복된 자가 팽창성  
식도스텐트 :  
정상개에서의 실험적 연구

연세대학교 대학원  
의학과  
원 제 환

Ho-166 로 피복된 자가 팽창성  
식도스텐트 :  
정상개에서의 실험적 연구

지도 이 종 두 부교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

1999 년 12 월 일

연세대학교 대학원

의학과

원 제 환

# 원제환의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

1999 년 12 월 일

## 감사의 글

전공의 시절부터 현재에 이르기까지 이끌어 주시고, 논문을 완성할 수 있도록 열성으로 지도해 주시고 세심하게 살펴 주신 이종두 선생님께 깊은 감사를 드립니다.

심사위원이 되어 주실 것을 흔쾌히 허락하시고 모자란 부분을 지적해 주셨던 이도연 선생님, 송시영 선생님 감사합니다.

동물실험이 가능케 도와주셨던 아주대 핵의학과 박찬희 선생님, 의과 왕희정 선생님, 마취과 한상건 선생님 그리고 조직표본을 만들고 함께 분석해 주신 해부병리과 임현이 선생님께도 깊은 감사를 드립니다.

실험한 동물을 예정된 기한까지 정성으로 돌봐 주신 동물실험실의 최득수 실장님, 동물실험에 함께 참가해 주었던 의국원들 고맙습니다.

아울러 뒤늦은 석사학위에 여러 가지도 도와준 우리 가족에게도 고마움을 전합니다.

저 자 씀

# 목 차

|             |    |
|-------------|----|
| 국문요약        | 1  |
| I. 서론       | 3  |
| II. 재료 및 방법 | 5  |
| III. 결과     | 8  |
| IV. 고찰      | 15 |
| V. 결론       | 19 |
| 참고문헌        | 20 |
| 영문요약        | 22 |

## 표 목 차

|  |    |
|--|----|
| 표 1. Ho-166 의 방사능양 및 흡수선량에 따른 식도벽 침투범위 ----- | 10 |
| 표 2. Ho-166 방사능양 및 흡수선량에 따른 조직학적 변화 -----    | 11 |

## 그림 목 차

|  |    |
|--|----|
| 그림 1. Self-expandable metallic stent covered with Ho-166<br>( 18mm in diameter, 40mm in length) -----  | 5  |
| 그림 2. Schema of Monte-Carlo EGS simulation for dosimetry -----   | 7  |
| 그림 3. Fluoroscopy demonstrates radioactive metallic stent in<br>mid-esophagus of a dog -----   | 7  |
| 그림 4. Gross and microscopic findings of 12 weeks after radioactive<br>metallic stent with 4.08 mCi of Ho-166 (No. 2 of the group A) -----  | 12 |
| 그림 5. Microscopic findings of 12 weeks after radioactive metallic stent<br>with 5.95 mCi of Ho-166 (No.8 of the group A) -----   | 13 |
| 그림 6. Microscopic findings of 8 weeks after radioactive metallic stent<br>with 1.29 mCi of Ho-166 (No.3 of the group B) -----  | 13 |
| 그림 7. Microscopic findings of 8 weeks after radioactive metallic stent<br>with 0.48 mCi of Ho-166 (No.1 of the group C) and<br>with 0.52 mCi of Ho-166 (No.2 of the group C) ----- | 14 |

## Ho-166 로 피복된 자가 팽창성 식도스텐트 : 정상개에서의

### 실험적 연구

목적: 식도암의 고식적 치료에 있어 자가 팽창성 금속스텐트는 널리 이용되고 있는 치료방법이나 종양의 과도발육(overgrowth) 과 함께 환자의 짧은 생존기간 등의 한계가 있다. 따라서 본 연구의 목적은 Ho-166 이 피복된 자가 팽창성 금속스텐트를 정상개 식도에 설치하여 방사선에 대한 조직변화를 보고자 하였다.

재료 및 방법: 스텐트는 Ho-166 을 polyurethane(두께; 50 $\mu$ ) 과 섞어 녹인 후 자가 팽창성 금속스텐트(18mm 내경, 40mm 길이) 외벽에 피복시켜 제작하였다. 금속스텐트의 방사선량을 4.0-7.8mCi (A 군), 1.0-1.8mCi (B 군), 0.5-0.7mCi (C 군)으로 각각 다르게 하여 A 군 12 마리, B 군 5 마리, C 군 5 마리의 개의 정상식도에 각각 설치하였다. 스텐트는 이동을 방지하기 위해 외과적 결찰로 식도벽에 고정시켰다. 예상되는 방사선 조사량은 A 군이 약 200-392Gy, B 군이 50-90Gy, C 군이 25-35Gy 였다. 방사선 투시하에 적어도 2 일 동안 스텐트가 식도에 고정되어있는 것을 확인하였다. 개들은 8 주에서 12 주후 희생시켜 식도를 적출한 후 조직학적 검사를 시행하였다.

결과: A 군 모두에서 식도중양부에 협착 및 레양이 있었다. 조직학적 소견상 섬유화에 따른 정상조직의 파괴가 3 예에서는 고유근층(muscularis propria)의 상반부 까지 였고 7 예에서는 식도 전층에 나타났으며 2 예에서는 식도주변부 연부조직(periesophageal soft tissue)까지의 섬유화를 보였다. 그러나 고용량에도 불구하고 식도벽의 천공은 한 예도 관찰 되지 않았다. B 군에서는 선위축(glandular atrophy) 과 점막하층의 섬유화가 관찰되었으며 고유근층은 정상이었다. C 군의 3 예에서는 조직학적 변화가 보이지 않았으며 2 예에서는 점막층은 정상인 채 점막하층의 염증과 선위축만 보였다.

결론 : 이상의 결과로 Ho-166 로 피복된 자가 팽창성 금속스텐트는 식도에서 별다른 합병증 없이 비교적 안전하게 사용될 수 있으며 종양성장에 따른

스텐트 폐쇄 방지는 물론 식도암의 새로운 방사선 치료법으로 향후 그 효과가 기대된다.

---

핵심 되는 말: 식도암, 식도스텐트



# Ho-166 로 피복된 자가 팽창성 식도스텐트 : 정상개에서의 실험적 연구

< 지도 이종두 부교수 >

연세대학교 대학원 의학과  
원 제 환

## I. 서론

식도암은 우리나라에서도 드물지 않은 암으로 환자의 약 50%는 근치적 절제가 불가능하여 보존적 수술, 방사선 혹은 항암약물치료, 스텐트 장치술 등의 고식적 치료가 일반적으로 시행되고 있다( Muller 등, 1990; Watkinson 등, 1996).

식도암 환자의 90%에서 연하곤란을 호소하는데 고식적 수술은 연하곤란을 해결해 주지만 짧은 수명을 고려할 때 적당치 못하며 방사선 치료는 60-80%에서 연하곤란을 호전 시키지만 2-6 주 기다려야 효과를 기대할 수 있고 방사선 치료 후에 약 25%에서 방사선 치료에 의한 식도협착으로 연하곤란이 초래될 수 있다( Ogilvie 등, 1982; Caspers 등, 1988). 이외에 레이저(Nd-YAG Laser)를 이용한 치료방법은 가격이 비싸고, 개통성을 지속적으로 유지하기 위해서는 반복해서 시술을 시행해야 하며, 증상의 재발이 많다는 단점이 있다 (Schaer 등, 1992).

식도암으로 인한 식도협착시 팽창성 금속스텐트 장치술은 수술, 방사선 치료, 플라스틱 튜브 등의 다른 고식적 치료와 비교시 낮은 이병률(morbidity)과 사망률(mortality)을 가지는 시술로 시술이 간단하고 즉각적인 효과를 기대할 수 있다는 점에서 그 사용이 증가되고 있다(Song 등, 1994; Watkinson 등, 1996; Saxon 등, 1997).

이러한 치료 외에도 고용량의 관내방사선치료(Intraluminal brachytherapy)는 국소화된 식도암에 효과적인 것으로 알려져 있다. 특히 외부조사 방사선치료 후 booster로서 병합하여 조기 식도암, 국소진행 식도암 및 진행식도암 치료에서의 유용성이 여러 문헌에서 보고되고 있다( Brian 등, 1989; Ranjan

등, 1998).

체내 방사선 치료는 종양 주위의 정상 조직에는 조사량을 최소화 하고 특정한 종양에 세포 독성용량의 방사선을 집중 조사하여 악성종양을 괴사 시키는 치료법이다. 관내 및 체내 방사선 치료는 방사선 동위원소를 주로 사용하는데 임상에서 사용되고 있는 동위원소로는 I-131, Re-186, P32 등이 있다. 최근 고 에너지의 베타선을 방출하는 Ho-166 이 간암 및 피부암의 치료에 사용되고 있다(Lee 등,1997; 이종 태 등, 1998). Brown 등은 유방암 세포에서 Ho-166 이 DNA 복제를 방해하여 종양의 크기를 감소시키고 주변 0.7mm 까지 암세포 괴사를 관찰하였다고 보고하고 있다(Brown 등, 1991).

Ho-166 은 94%의 베타선(평균 0.61 MeV, 최대 1.766MeV(48%), 1.855MeV(51%))과 6%의 감마선(0.081MeV(6.24%), 1.379MeV(0.93%))을 방출하여, Y-90(평균 0.93MeV, 최대 2 mV)에 상응할 만한 높은 에너지를 가지며, 감마선을 이용하여 감마카메라로 영상을 만들 수 있으므로 체외에서 추적할 수 있다(Mumper 등, 1991). 또한 반감기가 26.8 시간으로 비교적 짧고 베타선의 침투깊이가 평균 2.2mm 로서 주위 정상조직으로의 불필요한 조사 및 시술자가 받는 피폭을 줄일 수 있다(Mumper 등, 1991).

그러므로 방사선 동위원소 Ho-166 를 피복시킨 자가 팽창성스텐트를 식도암환자에서 설치하였을 때 환자의 연하곤란을 즉각적으로 해결해 줄 수 있고 관내방사선치료효과로 환자의 생존 기간 연장 및 스텐트 설치 시 오는 합병증 중의 하나인 종양의 과도성장(overgrowth)을 지연시켜 스텐트의 장기적 개통성을 유지할 수 있을 것으로 예상된다.

따라서 본 연구의 목적은 정상개의 식도에 Ho-166 를 피복시킨 자가 팽창성스텐트를 삽입하여 조직학적 변화를 관찰하고 동위원소의 용량에 따른 정상조직에의 방사선 방출을 관찰함으로써 적절한 치료용량을 결정하여 임상 적용의 가능성에 대한 기초적 자료로 삼고자 한다.

## II. 재료 및 방법

스텐트의 형태는 방사선 동위원소를 쉽게 피복하기 위하여 철사간격이 촘촘한 그물세공(meshwork) 형태로 하였으며 재료는 Nitinol 을 이용하여 자가 팽창성 성질을 갖도록 제작하였다.

스텐트 크기는 팽창된 직경이 18mm, 길이가 4cm 으로 원통형으로 제작하고 스텐트의 외벽에 Ho-165 과 polyurethane 을 녹여서 약 50 $\mu$ 의 두께로 바른 후 건조시켜서 제작하였다(그림 1). 그 후 피복된 스텐트를 원자로에서 중성자로 반응시켜 Ho-165 를 방사성 동위원소인 Ho-166 으로 변환시켰다. 이렇게 제작된 스텐트는 기존에 제작된 14F Teflon sheath 에 장착하였다.

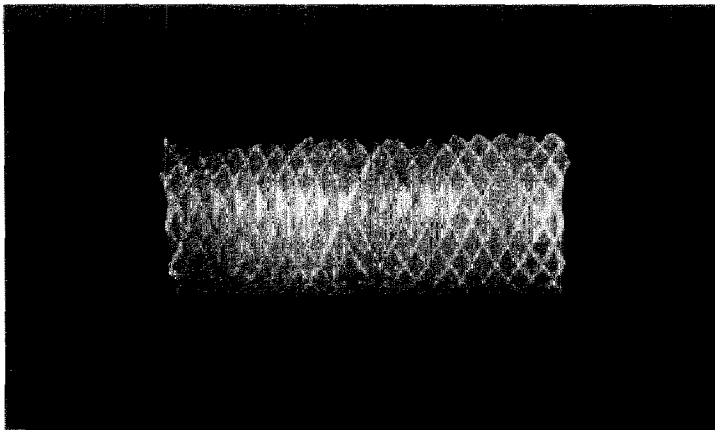


그림 1. Self-expandable metallic stent covered with Ho-166 ( 18mm in diameter, 40mm in length)

실험동물은 체중 15kg 내외의 잡견을 암수 구별 없이 사용하였다. 마취는 ketamine HCl 15mg 을 근육주사한 다음, 기도삽관 후에 halothane 으로 전신마취를 하였다. 마취 후 개의 경부를 절개한 후 중간 식도부를 노출시키면 구강을 통해 스텐트가 장착된 Teflon sheath 를 식도로 넣고 Pusher tube 로 스텐트를 밀어 스텐트가 중간식도부에서 퍼지게 하였다. 퍼진 스텐트는 식도 외

부에서 봉합사로 위,아래 두 곳을 결찰하여 식도벽에 고정시켰다.

Ho-166의 반감기(26.8 시간)를 고려할 때 적어도 2일동안만 식도에 고정된 상태로 있다면 충분히 방사선에 대한 식도조직의 변화를 볼 수 있을 것으로 생각되어 스텐트를 식도에 외과적으로 결찰하는 방법을 사용하였으므로 식도에의 고정을 위하여 barb를 부착하거나 인위적으로 식도협착을 유발하지는 않았다.

개는 3군으로 나누어서 각각 스텐트에 피복한 Ho-166의 양을 다르게 하였다. A군(n=15)은 스텐트에 피복한 Ho-166의 방사선량이 4.0-7.8mCi가 되게 하여 고용량(중독용량)에서의 정상식도의 변화를 보았으며 B군(n=5)과 C군(n=5)은 각각 1.0-1.8mCi 및 0.5-0.7mCi가 되게 하여 저용량(치료용량)에서의 식도변화를 관찰하였다.

추정되는 흡수선량은 A군이 약 200-392Gy, B군이 50-90 Gy, C군이 25-35 Gy였다. 방사선 흡수선량의 계산은 Monte-Carlo EGS4 simulation을 이용하였다. 즉, 그림 2와 같이 길이 20 mm, diameter 18 mm인 스텐트를 사용하였을 때 Ho-166이 영구히 삽입되어 방사능을 방출한다고 가정하면 스텐트 길이가 4 cm인 경우는 1 mCi당 약 51 Gy로 계산될 수 있다(그림 2에서 83번 위치). 그러므로 2 mCi의 스텐트를 사용하면 표면에서 약 100Gy의 치료선량이 된다.

스텐트를 식도벽에 고정시킨 후 2일이 지난 다음 방사선 투시하에 스텐트의 이동유무를 관찰하고(그림 3) 만약 스텐트가 위장이나 다른 장관 내로 이동한 경우는 실험대상에서 제외시켰다.

A군 15마리의 개에서 12마리가 방사선에 의한 변화를 보는데 충분한 기간으로 생각되는 6주 이상을 생존하였다. 나머지 3마리는 상처감염, 영양실조 등으로 충분히 생존하지 못하였기 때문에 실험결과에서 제외시켰다.

모든 실험동물은 8-12주후 희생시켜서 스텐트를 설치하였던 식도중양부를 중심으로 상하의 정상식도부위까지 적출 후 수직으로 절개하여 포르말린 용액에 담근 후 육안적 소견을 관찰하고 절편으로 박절한 다음 Hematoxylin-Eosin 염색 후 현미경적 검사를 실시하였다.

육안적 검사시에는 식도의 천공,협착,궤양등을 관찰하고 현미경적 검사시에는 정상조직파괴의 범위, 상피세포재형성의 유무, 궤양의 유무, 염증반응의 유무 및 범위 등을 관찰하였다.

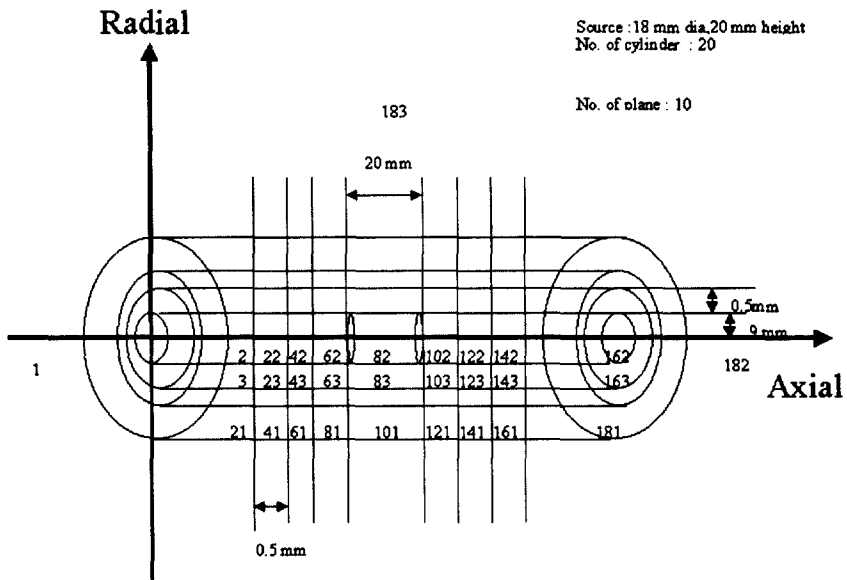


그림 2. Schema of Monte-Carlo EGS simulation for dosimetry.



그림 3. Fluoroscopy demonstrates radioactive metallic stent in mid-esophagus of a dog

### III. 결과

A 군의 개에서는 희생 당시 모두 20-30%의 체중감소를 보였고 스텐트는 모두 빠진 상태였으며 스텐트를 넣었던 식도중양부에 협착이 있었고 근위부는 팽창되어 있었다. 식도벽의 천공이나 기관지와 누공형성은 없었으며 종격동염을 의심할 만한 농양형성이나 삼출액도 보이지 않았다.

육안적 검사상 모두에서 협착과 함께 궤양이 관찰되었다(그림 4-1). 현미경적 소견상 나타난 변화로는 궤양 및 고유근층 이상의 식도벽의 섬유화가 전예에서 관찰되었다. 식도 벽의 침투 깊이는 3 예에서 고유근(muscularis propria)층의 상반부까지 섬유화, 염증반응 등을 보였고(그림 4-2), 7 예에서는 식도 전층의 섬유화를 보였으며(그림 5) 2 예에서는 식도전층 및 식도주변부 연부조직(periesophageal soft tissue)까지 섬유화, 염증반응 등의 조직학적 변화를 보였다. 섬유화 및 염증반응 등의 조직학적 변화를 보인 부분의 표면에 상피세포의 재생(regeneration)은 9 예에서 관찰되었다(그림 4-3). 식도주변부 연부조직까지 섬유화가 진행되었던 2 예에서는 점막조직의 심한 궤양이 동반되었고 2 예 모두 상피세포의 재형성이 나타나지 않았다(표 1,2).

그 외에도 유리질화(hyalinization), 비특이적 유사분열(atypical mitosis), 고유층(lamina propria)에 혈관증식 거대세포(giant cell) 형성 등이 각각 한 예에서 관찰되었다.

B 군과 C 군에서도 희생 당시 스텐트는 식도로부터 빠져 있었으나 체중감소는 없었으며 식도의 협착이나 천공, 기관지와 누공형성 등은 관찰되지 않았다.

식도중양부를 횡으로 절개한 후 육안적으로 관찰한 결과 스텐트가 들어 가 있었던 부위의 식도벽이 약간 두꺼워져 있었으나 협착이나 궤양은 없었다. B 군(n=5)에서의 현미경적 변화로는 모든 예에서 점막층의 변화 없이 점막하선(submucosal gland)의 위축(atrophy) 및 점막하층에 국한된 섬유화가 나타났으며 고유근층 이하로의 변화는 없었다(그림 6). 기타의 현미경적 변화로는 B 군 2 예에서 섬유모세포(fibroblast)의 증식이, 1 예에서 점막하층에 유리질화 및 형질세포의 침윤이 있었다.

C 군(n=5) 중 3 예에서는 현미경소견 상 조직학적 변화를 보이지 않았으며(그림 7-1), 2 예에서는 점막하층에 국한된 염증반응과 함께 선의 감소가 나타

났으나 점막층은 이상이 없었다(그림 7-2)(표 2).

대체로 방사선량이 증가함에 따라 식도벽의 침투 깊이가 깊어지는 경향을 보였다(표 1).

표 1. Ho-166의 방사능 양 및 흡수선량에 따른 식도벽 침투범위

| No.  | Ho-166<br>방사능 양 (mCi) | 흡수선량<br>(Gy) | 식도벽 침투범위                   |
|------|-----------------------|--------------|----------------------------|
| C-1  | 0.48                  | 24           | no change                  |
| C-2  | 0.52                  | 26           | submucosal layer           |
| C-3  | 0.60                  | 30           | no change                  |
| C-4  | 0.64                  | 32           | no change                  |
| C-5  | 0.66                  | 33           | submucosal layer           |
| B-1  | 0.99                  | 50           | submucosal layer           |
| B-2  | 1.27                  | 64           | submucosal layer           |
| B-3  | 1.29                  | 65           | submucosal layer           |
| B-4  | 1.42                  | 71           | submucosal layer           |
| B-5  | 1.84                  | 92           | submucosal layer           |
| A-1  | 3.97                  | 199          | muscle layer, outer 1/2    |
| A-2  | 4.08                  | 204          | muscle layer, outer 1/2    |
| A-3  | 4.14                  | 207          | whole layer                |
| A-4  | 4.63                  | 232          | whole layer                |
| A-5  | 4.86                  | 243          | whole layer                |
| A-6  | 5.62                  | 281          | whole layer                |
| A-7  | 5.80                  | 290          | muscle layer, outer 1/2    |
| A-8  | 5.95                  | 298          | whole layer                |
| A-9  | 6.24                  | 312          | whole layer                |
| A-10 | 6.43                  | 322          | whole layer                |
| A-11 | 7.24                  | 362          | periesophageal soft tissue |
| A-12 | 7.84                  | 392          | periesophageal soft tissue |



표 2. Ho-166 방사능 양 및 흡수선량에 따른 조직학적 변화

| No   | Ho-166<br>방사능 양(mCi) | 흡수선량<br>(Gy) | 조직학적 변화   |
|------|----------------------|--------------|---|
| C-1  | 0.48                 | 24           | no change   |
| C-2  | 0.52                 | 26           | glandular atrophy, submucosal inflammation  |
| C-3  | 0.60                 | 30           | no change   |
| C-4  | 0.64                 | 32           | no change   |
| C-5  | 0.66                 | 33           | glandular atrophy, submucosal inflammation  |
| B-1  | 0.99                 | 50           | glandular atrophy, hyalinization and fibrosis submucosal layer<br>plasma cell infiltration            |
| B-2  | 1.27                 | 64           | glandular atrophy, fibrosis on submucosal layer   |
| B-3  | 1.29                 | 65           | glandular atrophy, fibrosis on submucosal layer<br>increased fibroblast in submucosal layer           |
| B-4  | 1.42                 | 71           | glandular atrophy, submucosal thickening and fibrosis   |
| B-5  | 1.84                 | 92           | glandular atrophy, fibrosis on submucosal layer<br>increased fibroblast in submucosal layer           |
| A-1  | 3.97                 | 199          | submucosal and muscular fibrosis, increased vascularity<br>on lamina propria, epithelial regeneration |
| A-2  | 4.08                 | 204          | submucosal and muscular fibrosis,<br>submucosal inflammation, epithelial regeneration                 |
| A-3  | 4.14                 | 207          | fibrosis with some inflammation on whole layer<br>atypical mitosis, epithelial regeneration           |
| A-4  | 4.63                 | 232          | fibrosis on whole layer, epithelial regeneration  |
| A-5  | 4.86                 | 243          | fibrosis on whole layer, epithelial regeneration<br>acute inflammation on submucosal layer            |
| A-6  | 5.62                 | 281          | fibrosis on whole layer, epithelial regeneration  |
| A-7  | 5.80                 | 290          | submucosal and muscular fibrosis, giant cell<br>submucosal inflammation, epithelial regeneration      |
| A-8  | 5.95                 | 298          | fibrosis on whole layer, epithelial regeneration  |
| A-9  | 6.24                 | 312          | fibrosis on whole layer, hyalinization  |
| A-10 | 6.43                 | 322          | fibrosis on whole layer, epithelial regeneration  |
| A-11 | 7.24                 | 362          | fibrosis on whole layer and periesophageal soft tissue,<br>severe ulcer, submucosal inflammation      |
| A-12 | 7.84                 | 392          | fibrosis on whole layer and periesophageal soft tissue,<br>severe ulcer, submucosal inflammation      |

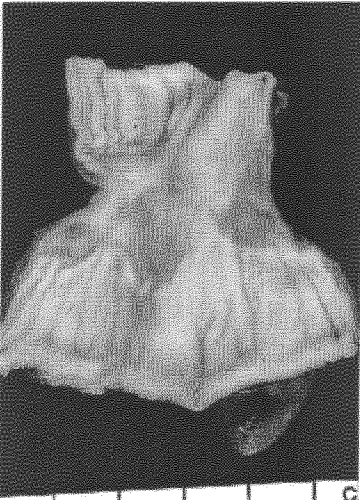


그림 4-1

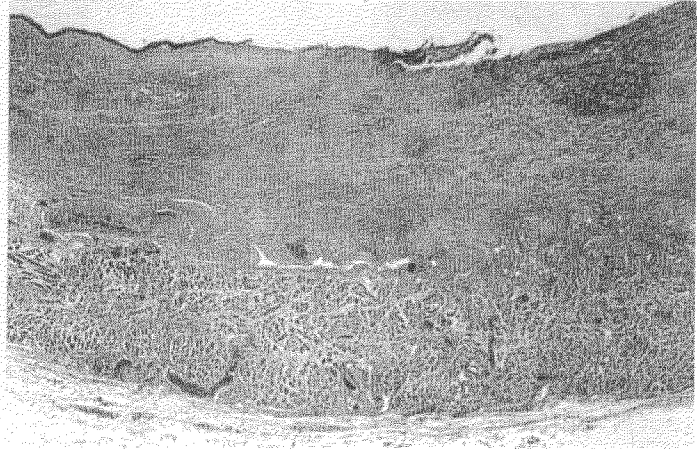


그림 4-2

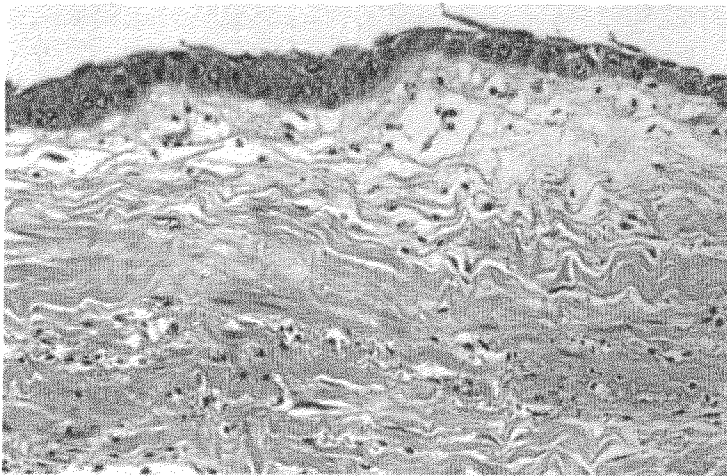


그림 4-3

그림 4 No. 2 of the Group A , 12 weeks after radioactive metallic stent with 4.08 mCi of Ho-166

4-1. Grossly, stricture and ulceration are seen in mid-esophagus.

4-2. Microscopic findings demonstrates that fibrosis infiltrates muscle layer, outer one half (H & E, ×20).

4-3. Epithelial regeneration and extensive fibrosis in submucosal and muscular layer can be seen (H & E, ×100).

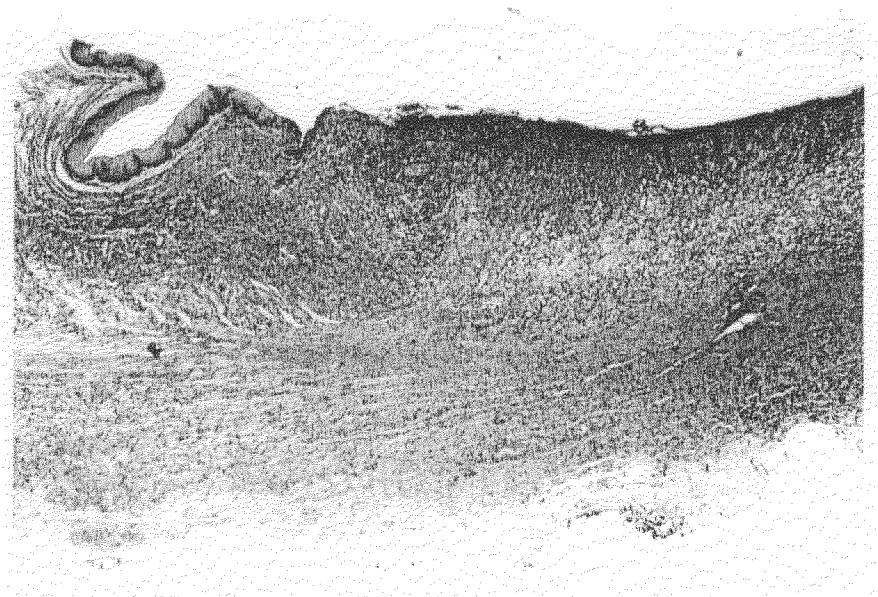


그림 5. Microscopic findings of 12 weeks after radioactive metallic stent with 5.95 mCi of Ho-166 (No.8 of the group A). Complete fibrosis is seen in entire esophageal wall with mucosal ulceration (H & E,  $\times 20$ ).

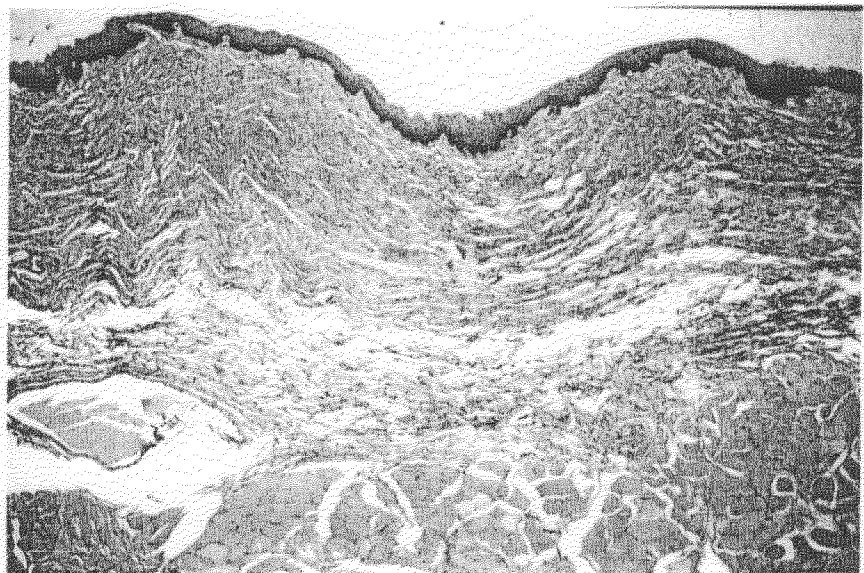


그림 6. Microscopic findings of 8 weeks after radioactive metallic stent with 1.29 mCi of Ho-166 (No.3 of the group B). Submucosal fibrosis and destruction of submucosal gland are demonstrated (H & E,  $\times 100$ ).

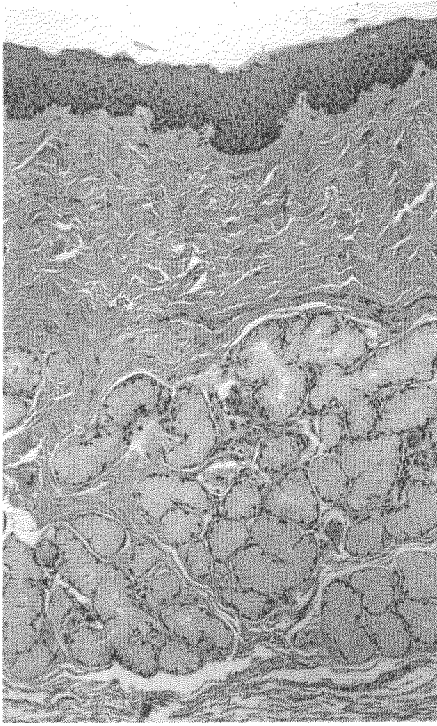


그림 7-1



그림 7-2

그림 7-1. Microscopic findings of 8 weeks after radioactive metallic stent with 0.48 mCi of Ho-166 (No.1 of the groupC). There is abundant gland without histologic change in submucosal layer

그림 7-2. Microscopic findings of 8 weeks after radioactive metallic stent with 0.52 mCi of Ho-166 (No.2 of the groupC). Gladular atrophy and aggregation of inflammatory cells are seen in submucosal layer (H & E,  $\times 100$ ).

## IV. 고찰

식도암은 환자의 대부분이 진단 당시에 진행된 병기를 보이며 수술적 치료는 문헌에 따라 차이가 있지만 5년 생존율이 5%정도에 불과하기 때문에 치료의 목표는 가능한 낮은 이병률(morbidity)을 가지는 고식적 치료에 있다고 할 수 있다(Hancock 등, 1984).

수술적 절제가 불가능한 식도암의 치료방법의 하나인 금속성 자가 팽창성 스텐트는 연하곤란의 즉각적 해결 방법으로 널리 받아들여지고 있다(Song 등, 1994; Watkinson 등, 1996).

플라스틱 스텐트가 팽창과 수축이 되지 않아 내경이 작은 반면 금속성 자가 팽창성 스텐트는 수축된 상태로 삽입이 가능하여 안전하고 더 큰 내경의 스텐트 삽입이 용이할 뿐 만 아니라 종양의 과다성장시 스텐트를 제거하지 않고도 다른 스텐트와 겹쳐서 장치할 수 있다(Song 등, 1994; Saxon 등, 1997). 팽창성 식도스텐트의 시술 성공률은 96-100%에 달하고 환자의 약 90-100%에서 연하곤란의 증상이 호전되는 것으로 보고되고 있다(Watkinson 등, 1996). 금속성 자가 팽창성 스텐트는 피복된 경우와 피복하지 않은 경우로 나뉘는데 피복된 팽창성 스텐트는 피복된 식도-기관지 누공이 형성되어 있는 환자에 효과적으로 사용할 수 있을 뿐 아니라 종양이 스텐트 안으로 자라 들어오는 ingrowth를 막을 수 있는 장점이 있으나 유연성이 부족하고 스텐트 이동이 피복하지 않은 스텐트에 비해 많다는 것이 단점으로 지적되고 있다(Schaer 등, 1992; Han 등, 1996; Song 등, 1997). 피복하지 않은 스텐트는 식도-기관지 누공의 치료에 사용할 수 없을 뿐 아니라 종양의 ingrowth로 인해 스텐트가 폐쇄 될 수 있다는 단점이 있으나 피복된 스텐트에 비해 이동이 적어서 병변이 분문부(cardia) 주변일 경우에는 피복하지 않은 스텐트를 선호하기도 한다(Knyrim 등, 1993; Watkinson 등, 1996). 종양이 스텐트의 위, 아래로 자라는 과다발육(overgrowth)으로 인한 스텐트의 폐쇄는 두 종류의 스텐트 모두에서 올 수 있고 자가 팽창성 금속스텐트에서 그 빈도는 5-10%로 알려져 있다(Watkinson 등, 1996). 스텐트와 관련된 전체 사망률은 0-6%로 주로는 후발성(delayed) 상부위장관 출혈이나 흡인성 폐렴과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.

스텐트의 피복은 silicone, polyethylene, polyurethane 등의 물질을 사용하게

되는데 silicone 피복스텐트는 silicone 막의 파괴가 잘되어 종양의 안으로 자라는 문제점과 장착 후 흉통을 호소하는 문제가 있다(Binmoeller 등, 1992; Song 등, 1994). 이에 반해 polyethylene 은 피복하기가 쉽고 안전하여 악성식도협착과 기관식도누공 환자에서의 사용에 효과적인 것으로 알려져 있다(Saxon 등, 1997). Miyayami 등은 17 명의 악성 식도협착환자에서 polyurethane 으로 피복된 금속스텐트를 사용하였다. polyurethane 막은 0.035mm 두께로 스텐트의 바깥표면에 피복하였고 추적기간 동안 내시경상 막의 파괴는 없었다고 보고하고 있다(Miyayami 등, 1995). Song 등은 polyurethane 을 팽창성 금속스텐트 안과 바깥 표면에 피복한 제거가능한(retrivable) 피복스텐트를 양성 및 악성 식도협착환자에서 사용하였으며 모든 환자에서 증상의 호전을 보았다고 보고하고 있다(Song 등, 1997).

한편, 종양의 관내측 (luminal aspect)으로 고용량의 근접방사선치료 (brachytherapy)는 국소화된 식도암의 좋은 고식적 치료로 보고되고 있다(Yoshiho 등, 1987; Brewster 등, 1995). Yoshio 등은 50-60Gy 의 외부방사선치료 (external irradiation) 후에 Co-60 을 이용하여 시행한 6-12Gy 의 관내 근접방사선치료가 조기식도암의 치료에 효과적이었다고 보고하고 있다. 이에 따른 합병증으로는 식도궤양이 발생하였는데 쉽게 치료되었다고 보고하고 있으며 근접치료의 용량이 20 Gy 가 넘을 경우 누공의 형성과 같은 심각한 합병증이 초래 될 수 있을 것으로 예측하고 있다(Yoshiho emd, 1985). Sur 등은 진행된 식도암 환자에서 관내측의 종양의 제어목적으로 Ir-192 를 이용 관내로 분할조사(fractionated irradiation)한 결과 평균생존기간이 6.2 개월로 우회로 형성술(bypass surgery), 화학요법, 삽관술(intubation), 외부방사선치료 등 다른 치료방법과 비교하였을 때 가장 좋은 결과를 가져왔으며 적당한 치료용량으로는 16Gy(2 회 분할)와 18Gy(3 회분할) 사이라고 보고하고 있다(Sur 등, 1998). 관내방사선치료에 의해 종양의 관내측의 수축으로 연하곤란이 호전되는 변화를 보이거나 합병증으로 약 19%에서 기관식도누공 형성(Hishikawa 등, 1986), 30%에서는 방사선조사에 따른 식도협착이 발생하며 특히 용량이 높을수록 그 빈도는 증가하는 것으로 알려졌다(Ranjan 등, 1998). 일반적으로 외부방사선치료의 용량이 50-80Gy 범위이고 근접치료용량이 20Gy 이하이므로 본 연구에서 A 군(200-392Gy)은 고용량, B(50-90Gy) 및 C 군(25-35Gy)은 치료용량으로 볼 수 있으나 방사선치료에 쓰이는 다른 동위원소와는 달리 Ho-166 은 침투깊이가 작아 흡수선량만으로는 정확한 비교가 어려울 것으로

생각된다.

방사선 치료에 대한 조직학적인 변화로는 6주안에 식도전층에서 괴사, 다량의 케라틴 형성, 중양세포내에 거대세포 반응이 일어나는 것으로 알려져 왔다(Sur 등, 1996). 본 연구에서는 정상식도에서의 반응을 보았으나 방사선에 의한 조직변화가 일어나는 충분한 시간으로서 위의 연구와 같이 6주로 설정하였으며 주로 나타난 조직학적인 변화는 섬유화와 염증반응, 선위축, 괴양 등이었다.

본 연구에서는 동물식도에 인위적으로 식도암을 만들지 않았기 때문에 정상식도에서의 변화만을 보았으므로 실제 식도암에서의 조직학적인 변화를 예측하기 힘든 한계점이 있다.

고용량의 Ho-166 을 피복시킨 A 군에서 고유근육층의 파괴 및 고유근층 밖의 식도층에 섬유화를 보였음에도 식도파열이 보이지 않아 기존의 근접치료보다 안전하며 정상식도의 일부가 스텐트와 밀착되더라도 비교적 안전할 것으로 사료된다. 그 이유는 Ho-166 이 베타선을 방출하고 투과력이 2mm 정도이기 때문이다. 그러나 Ho-166 이 침투 깊이가 작아 실제 암의 침윤으로 두꺼워진 식도암이나 종괴를 형성한 경우의 근치적 치료는 불충분할 것으로 생각되며 이때는 침투 깊이가 큰 다른 동위원소의 이용도 고려해야 할 것으로 사료된다

연구자들은 스텐트를 식도에 고정하는 방법에 있어서 인위적으로 식도협착을 유발하거나 barb 를 부착하지 않고 식도에 스텐트를 봉합사로 결찰하는 방법으로 고정시켰다. 본 연구에서는 스텐트가 최소 2일까지는 고정된 상태로 있었으나 일주일에서 3주사이에 모두 대변과 함께 배설되었다. 따라서 스텐트에 의한 식도벽의 압력효과(pressure effect)로 발생하는 섬유화 등의 조직학적 변화는 미미할 것으로 보인다.

스텐트가 오랫동안 식도내에서 머물러 있지 못했던 것의 한계점으로는 polyurethane 과 Ho-166 을 섞어 피복시킨 스텐트의 막에 대한 내구성을 알 수 없었다는 것이다. Polyurethane 으로 피복시킨 식도 스텐트에서 막의 내구성은 Song 등과 Miyayami 등에 의해 검증된 바 있으나 Polyurethane 과 Ho-166 을 함께 녹여 제작하였을 때의 내구성이 검증되지 않았기 때문에 다른 방법을 통해 식도에 고정하여 장기간 추적을 통하여 막의 내구성을 보는 연구가 더 필요하다고 하겠다(Miyayami 등, 1995; Song 등, 1997).

방사선조사에 의한 식도협착이 A 군 모두에서 관찰되었으나 실제로 임상

에서 사용되었을 시에는 식도에 고정하는 다양한 디자인과 안전장치가 있으므로 스텐트의 이동을 막아 방사선조사에 따른 식도협착을 예방할 수 있으리라 생각된다.

A 군에서 흡수선량이 312Gy 였던 1 예와 360Gy 가 넘는 2 예에서는 심한 궤양과 상피세포의 재형성이 나타나지 않았다(표 2). 이를 볼 때 Ho-166 을 사용했을 때 300Gy 가 넘으면 궤양에 따른 합병증이 심해 이를 넘어서지는 않아야 할 것으로 보인다.

치료용량으로 생각되는 B 군(50-90Gy)에서는 궤양이나 식도협착이 없이 점막하층까지 조직학적 변화를 보였으며 C 군(25-35Gy)에서는 그 변화가 미약했으므로 실제 식도암에서의 치료용량은 A 군(200-392Gy) 과 B 군(50-90Gy) 사이가 적당할 것으로 생각되고 식도암의 진행정도 및 침투 두께에 따라 달라지리라고 본다.



## V. 결론

치료용량(B 군)에서 Ho-166 으로 피복한 방사성 금속스텐트는 부작용 없이 식도벽에 방사선에 의한 조직학적 변화를 보였으며 고선량군(A 군) 에서도 식도파열과 같은 심각한 합병증은 없었다.

따라서 방사성 피복 금속 스텐트는 환자의 연하곤란을 즉각적으로 해결하면서도 방사선치료를 통해 환자의 생존기간의 연장을 기대 할 수 있으며 스텐트에 피복된 Ho-166 에 의한 근접치료 후에 올 수 있는 이차적인 식도협착도 예방해 줄 수 있어 식도암의 고식적 치료에 유용한 방법으로 생각된다.

## 참고문헌

- 이종태, 이도연, 유형식, 이종두, 유내춘, 한광협, 박경배: Holmium-166 chitosan complex(CHICO)의 간동맥주입에 의한 진행성 간세포암 치료에 대한 예비보고. 대한방사선의학회 제 54 차 학술대회초록집, 1998, p197
- Binmoeller KF, Maeda M, Lieberman D, Katon RM, Ivancev K, Rosch J: Silicon-covered expandable metallic stents in the esophagus: an experimental study. *Endoscopy* 24:416-420, 1992
- Brian B, Roberta RM, Andrew L, Bill N, John H, Albino DF: Pathologic findings in total esophagectomy specimens after intracavitary and external-beam radiotherapy. *Cancer* 64:1833-1837, 1989
- Brown RF, Lindesith LC, Day DE: Holmium-166-containing glass for internal radiotherapy of tumors. *International Journal of Radiation Applications & Instrumentation-Part B. Nucl Med Biol* 18:783-790, 1991
- Caspers R, Welvaart K, Verkes R, Hermans J, Leer J: The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 12:15-23, 1998
- Han YM, Song HY, Lee JM, Cho SI, Chung GH, Kim CS, Sohn MH, Choi KC: Esophagorespiratory fistulae due to esophageal carcinoma: palliation with a covered Gianturco stent. *Radiology* 199:65-70, 1996
- Hancock SL, Glatstein E: Radiation therapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 11:144-158, 1984
- Hishikawa Y, Tanaka S, Miura T: Esophageal fistula associated with intracavitary irradiation for esophageal carcinoma. *Radiology* 159:549-551, 1986
- Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N: A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 329:1302-1307, 1993
- Lee JD, Park KK, Lee MG, Kim EH, Rhim KJ, Lee JT, Yoo HS, Kim YM, Park KB, Kim JR: Radionuclide therapy of skin cancers and Bowen's disease using a specially designed skin patch. *J Nucl Med* 38:697-702, 1997
- Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H: Surgical therapy of

oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 77:845-857, 1990

Mumper RJ, Ryo UY, Jay M: Neutron-activated Holmium-166-poly(L-lactic acid) microspheres : a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. *J Nucl Med* 32: 2139-2143, 1991

Ogilvie AL, Dronfield MW, Percuson R, Atkinson M: Palliative intubation of oesophagogastric neoplasm at fiberoptic endoscopy. *Gut* 23:1060-1067, 1982

Ranjan KS, Bernard DM, Victor CL, Aylwyn M: Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 447-453, 1998

Saxon RR, Morrison KE, Lakin PC, Petersen BD, Barton RE, Katon RM, Keller FS: Malignant esophageal obstruction and esophagorespiratory fistula: Palliation with a polyethylene-covered Z-stent. *Radiology* 202:349-354, 1997

Schaer J, Katon RM, Ivancev K, Uchida B, Rosch J, Binmoeller K: Treatment of malignant esophageal obstruction with silicone-coated metallic self-expanding stents. *Gastrointest Endosc* 38:7-11, 1992

Song HY, Do YS, Han YM, Sung KB, Choi EK, Sohn KH, Kim HR, Kim SH, Min YI: Covered expandable esophageal metallic stent tubes: experiences in 119 patients. *Radiology* 193:689-695, 1994

Song HY, Park SI, Jung HY, Kim SB, Kim JH, Huh SJ, Kim TH, Kim YK, Park S, Yoon HK, Sung KB, Min YI: Benign and malignant esophageal strictures: treatment with a polyurethane-covered retrievable expandable metallic stent. *Radiology* 203:747-752, 1997

Sur M, Sur RK, Cooper K, Levin CV, Bizos D, Dubazana N: Morphologic alterations in esophageal squamous cell carcinoma after preoperative high dose rate intraluminal brachytherapy. *Cancer* 77: 2200-2220, 1996

Watkinson AF, Mason RC, Adam A: The role of self-expanding metallic endoprostheses in esophageal strictures. *Semin Intervent Rad* 13: 17-26, 1996

Yoshio H, Norihiro K, Shinichi T, Takashi M: Radiotherapy of esophageal carcinoma: role of high-dose-rate intracavitary irradiation. *Radiother Oncol* 9:13-20, 1987

## **Abstract**

# **Self-Expandable Esophageal Stent Covered with Ho-166 : An Experimental Study in Canine Model**

**Je Hwan Won**

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

( Directed by Associate Professor **Jong Doo Lee**)

### **PURPOSE:**

Self-expandable metallic stents are widely used for palliative treatment of esophageal cancer, however, tumor overgrowth and short survival limit its long-term effect. The purpose of this study is to evaluate tissue response of self-expandable metallic stent covered H0-166 in normal canine esophagus

### **MATERIALS/ METHOD:**

Ho-166 was incorporated within polyurethan ( 50 $\mu$  thickness) and covered over the outer surface of self-expandable metallic stents(diameter; 18mm, length;40mm). Metallic stents with radioactivity of 4.0-7.8mCi (Group A), 1.0-1.8mCi (Group B) and 0.5-0.7mCi (Group C) were placed in normal mid-esophagus in twelve dogs (Group A), five ( Group B) and another five dogs(Group C) respectively, and the stents were tightly anchored by surgery to prevent migration.Estimated radiation dose was 200-392Gy in Group A, 50-90Gy in Group B, and 25-35 Gy in Group C. Fluoroscopy confirmed stents in esophagus without migration for at least two days. The dogs were sacrificed at two or three months later and histopathologic examinations were performed.

### **RESULTS:**

In group A, mid-esophagus stricture, mucosal ulceration were found in all specimens. Severe fibrosis and degeneration of muscular propria ,outer one half were found in three and complete fibrosis of esophageal wall in seven and fibrosis of esophageal wall and periesophageal soft tissue in two. However, esophageal perforation was not found despite extremely high radiation dose. In group B, glandular atrophy and submucosal

fibrosis were found but muscular layer was intact. In group C, no histological change was demonstrated in three but submucosal inflammation and glandular atrophy with intact mucosa in two.

**CONCLUSIONS:**

Self-expandable metallic stent covered with Ho-166 may be used safely in esophagus without complication. It is expected to prevent the stent from being obstructed by the tumor overgrowth and may be a new brachytherapy method in the future.

---

Key Words: esophageal cancer, esophageal stent