

## 진행된 원발성 간세포암종에서 간외 측부 영양혈관 유무에 따른 국소적 간동맥 항암제 주입요법의 효과

계명대학교 의과대학 동산의료원 내과, 진단방사선과<sup>1</sup>

장병국 · 정우진 · 박경식 · 조광범 · 황재석 · 안성훈 · 김영환<sup>1</sup> · 최진수<sup>1</sup> · 권중혁<sup>1</sup>

### Abstract

### The Efficacy of Hepatic Arterial Infusion Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma according to Extrahepatic Collateral Feeding Vessels

Byoung Kuk Jang, M.D., Woo Jin Chung, M.D., Kyung Sik Park, M.D., Kwang Bum Cho, M.D.,  
Jae Seok Hwang, M.D., Sung Hoon Ahn, M.D., Young Hwan Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jin Soo Choi, M.D.<sup>1</sup>,  
and Jung Hyek Kwon, M.D.<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine and Diagnostic Radiology<sup>1</sup>, University of Keimyung College of Medicine,  
Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

**Background/Aims:** Despite the poor response rate of 20–30%, hepatic arterial infusion therapy (HAIT) has been often tried for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis or ineffective response to other treatments. The factors that predict treatment response to HAIT remain unclear. This study ascertained the response rate to HAIT based on the existence of extrahepatic collateral feeding vessels or anatomical variants. **Methods:** Forty one patients received repeated HAIT using an implanted drug delivery system. Of the 41 patients, 18 patients were treated with 5-FU, epirubicin and mytomycin-C; 17 patients were treated with 5-FU and cisplatin; and 6 patients were treated with 5-FU, cisplatin and leucovorin. The patients were divided into two groups according to the existence of extrahepatic collateral feeding vessels or anatomical variants. **Results:** Of the 41 patients, 10 patients (24.4%) showed a complete response (CR) or partial response (PR). Of 41 patients, 22 patients (group A) did not have extrahepatic collateral feeding vessel or an anatomical variant, but 19 patients (group B) did. In group A, 10 patients (45.5%) had a treatment response (CR+PR). However, only one patient (5.3%) had a treatment response (CR+PR) in group B. The response rate in group A was significantly higher than that in group B (45.5 vs. 5.3%; P=0.005). The median survival of group A was significantly longer than that of group B (10.8 vs 3.4 months, P=0.031). **Conclusions:** Hepatic arterial infusion therapy may be useful therapeutic option for patients with advanced HCC, especially in those that do not have extrahepatic collateral feeding vessel or anatomical variant. (Korean J Hepatol 2005;11:359–370)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma, Hepatic arterial infusion therapy, Extrahepatic feeding vessel, Anatomical variant

- ◇ 접수 2005년 2월 3일; 수정본 접수 2005년 5월 13일; 승인 2005년 7월 5일
- ◇ Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; CR, complete response; FEM, 5-FU, epirubicin, mytomycin-C; FP, 5-FU, cisplatin; FPL, 5-FU, cisplatin, leucovorin; 5-FU, 5-fluorouracil; HAIT, hepatic arterial infusion therapy; HCC, hepatocellular carcinoma; PD, progressive disease; PR, partial response; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; SD, stable disease; TACE, transcatheter arterial chemoembolization
- ◇ 책임저자 : 황재석, 대구시 중구 동산동 194번지 계명대학교 의과대학 소화기내과 (우) 700-712  
Phone: 053) 250-7734; Fax: 053) 250-7088; E-mail: gastro@dsmc.or.kr

\* 이 논문의 요지는 2004년 대한소화기학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

## 서 론

현재까지 간세포암종의 치료에 수술적 치료와 다양한 종류의 비수술적 치료가 시행되고 있으나, 간문맥 종양혈전이 심하거나 종양의 크기가 너무 큰 경우와 기존의 치료에 반응이 없는 경우에는 시도할 수 있는 효과적인 치료 방법이 없는 실정이다. 이런 경우 지금까지 여러 가지 항암제를 이용한 전신적 항암요법이 시도되었으나 부작용이 심하고 치료에 대한 반응률도 낮아 많이 이용되지 않으며,<sup>1</sup> 간동맥으로 직접 항암제를 반복적으로 주입하는 국소적 항암요법이 비교적 전신적 부작용이 적어 일부에서 시도되고 있다.<sup>2,3</sup> 그러나 대부분 약 20~30%의 낮은 치료반응률을 보고하고 있으며, 같은 항암제를 사용하였더라도 보고자마다 0~40%까지 다양한 치료반응률을 보고하고 있다.<sup>4~6</sup> 이는 치료에 사용된 항암제의 종류뿐만 아니라 대상 환자의 기저 간기능, 각 종양의 병기 차이 등 다양한 인자가 치료반응률에 영향을 미칠 것이라고 짐작할 수 있다. 하지만 어떤 경우에 효과적이며 어떤 경우에 반응을 하지 않는지는 명확히 밝혀져 있지 않다. 그 중 종양에 간외 측부 영양혈관이 존재하거나 해부학적 정상 변이가 있는 경우 약물 주입의 한계로 인해 치료반응률이 감소할 것이라 생각되나 이것에 대한 보고는 없는 실정이다. 이에 저자들은 국소적 간동맥 항암제 주입요법을 시행한 간세포암종 환자에서 간세포암종에 대한 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 변이의 존재 유무에 따른 치료 반응에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

2002년 4월부터 2005년 3월까지 본원 소화기내과를 방문하여 대한간암연구회에서 제시한 간세포암종 진료 가이드라인에 따라<sup>7</sup> 원발성 간세포암종으로 진단받고 국소적 간동맥 항암제 주입요법을 받은 총 48명의 환자 중 치료반응 평가가 가능했던 41명의 환자를 대상으로 하여 후향적으로 평가하

였다. 치료반응을 평가하지 못한 7명(FEM요법 4명, FP요법 3명) 중 5명은 치료 시작 2주 이내에 식도정맥류 출혈로 인한 간기능 부전 혹은 간세포암종의 악화로 인한 간기능 부전으로 인해 사망하였다며, 2명은 치료반응 평가를 위한 추적 검사가 되지 않아 본 연구에서 제외하였다. 국소적 간동맥 항암제 주입요법은 종양이 크고 간문맥이나 하대정맥에 종양 혈전이 있어 다른 치료를 고려하기 힘든 경우, 간동맥화학색전술(TACE), 경피적 에탄올주입술 혹은 이 두 가지 치료법을 모두 시행한 후 잔류 종양이 남아 있으나 종양의 크기, 위치와 형태로 인해 선택적 간동맥화학색전술, 경피적 에탄올주입술 혹은 고주파 열치료를 시행할 수 없는 경우를 대상으로 하여 시행하였다.

### 2. 방법

약물 주입을 위한 도관은 우측 대퇴동맥을 통해 총간동맥 내에 위치하도록 하였고, 해부학적 변이로 인해 총간동맥에 위치시키지 못한 경우는 양측의 간동맥 중 주병변 쪽의 간동맥에 위치시킨 후 우측 서혜부 또는 우하복부의' 피하에 약물 주입구 부분을 위치시킨 다음 봉합하였다. 41명의 환자 중 18명은 5-FU (330 mg/m<sup>2</sup>/week), epirubicin (30 mg/m<sup>2</sup>/4 weeks), mitomycin-C (2.7 mg/m<sup>2</sup>/2 weeks)를 이용하여 4주 간격으로 반복하여 치료하였으며, 17명은 5-FU (250 mg/day), cisplatin (10 mg/day)을 5일간 3주 간격으로 반복하여 치료하였고, 6명은 5-FU (250 mg/day), cisplatin (10 mg/day), leucovorin (12 mg/day)을 5일간 3주 간격으로 반복하여 치료하였다. 추적 검사는 기본적으로 1~2주마다 AFP (RIAKEY® One Step AFP IRMA Tube, ShinJin Medics, South Korea. 정상범위: <15 ng/mL), PIVKA-II (Haicatch® PIVKA-II Micro Cup-type Enzyme Immunoassay Test Kit, Sanko Junyaku Co., Ltd, Japen. 정상범위: <40 mAU/mL)를 시행하였고, 2주마다 복부컴퓨터단층촬영을 시행하여 치료반응을 평가하였으며, 간기능의 갑작스러운 악화나 복부통 등 환자 상태의 변화가 있는 경우 필요에 따라

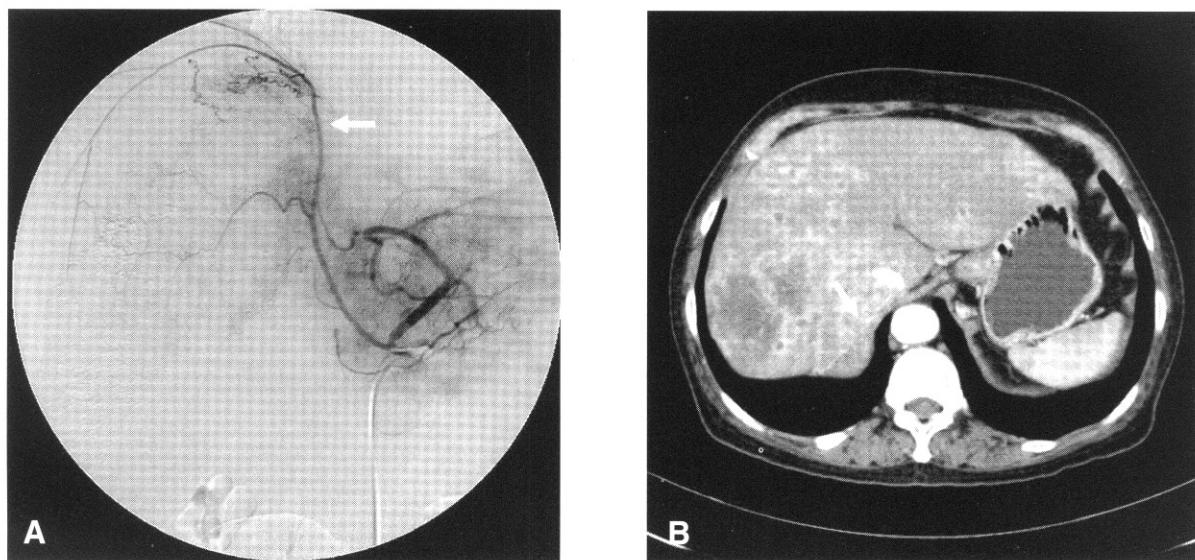


Figure 1. HCC is supplied by inferior phrenic artery (arrow). (A) angiogram (B) contrast enhanced abdominal CT scan.

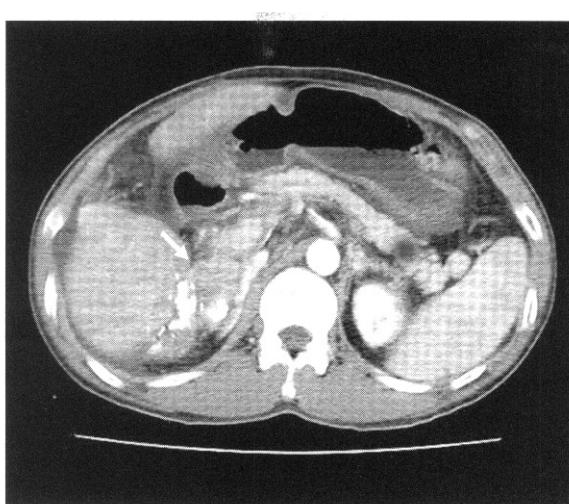
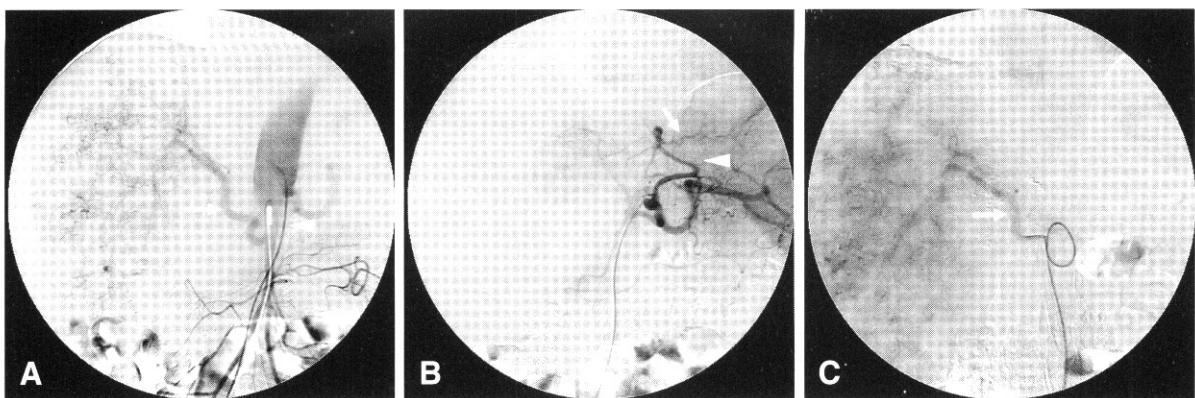


Figure 2. Contrast enhanced abdominal CT scan obtained 3 weeks after TACE demonstrates a defect in the accumulation of a lipiodol at the medial aspect of exophytic mass (arrow), which is probably supplied by extrahepatic vessels collaterally.

시행하였다. 치료반응은 복부컴퓨터단층촬영상의 종양 크기의 변화로 평가하였다. 종양에 대한 간외 측부 영양혈관의 존재 여부는 혈관조영술이나 복부컴퓨터단층촬영상에 간외 측부 영양혈관이 존재하거나(그림 1), 혈관조영술 시 선택 조영이 되지 않고 복부컴퓨터단층촬영상에도 명백하게 관찰되

지는 않지만 종양의 위치로 미루어 간외 측부 영양 혈관의 존재가 강력히 의심될 때로 판정하였으며 (그림 2), 해부학적 변이가 있어 약물 주입을 위한 도관이 총간동맥에 위치하지 못하고 좌측 혹은 우측에만 위치한 경우는 정상 변이로 구분하였다(그림 3). 그리고 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이가 없는 환자군을 A군, 있는 환자군을 B군으로 분류하였다. 치료에 대한 반응은 WHO의 기준에 따라 종양이 완전히 없어진 경우를 완전판해(CR), 종양의 장경과 단경의 합이 50% 이상 감소하고 새로운 병변의 발생이 없는 경우를 부분판해(PR), 종양의 장경과 단경의 합이 25% 이상 증가된 경우 또는 새로운 병변의 발생이 생긴 경우를 진행병변(PD), 부분 반응과 진행 병변 사이의 변화를 안정병변(SD)으로 정의하였다.<sup>8</sup> 통계 분석은 SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) 프로그램을 이용하였으며 연속변수의 비교에는 Kruskal-Wallis 검정, 빈도변수의 비교에는 Fisher's exact 검정, 다변량 분석은 Cox Regression법을 시행하였고 치료 후 생존 분석은 Kaplan-Meier법을 이용하였다.  $P$ 값은 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.



**Figure 3.** Demonstration of normal anatomical variants. (A) Right hepatic artery (arrow) originate from superior mesenteric artery (arrowhead). (B) Left hepatic artery (arrow) originate from left gastric artery (arrowhead). (C) The infusion catheter is located at right hepatic artery (arrow).

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특징

대상 환자의 나이는 5-FU, epirubicin, mytomycin-C (FEM regimen)를 사용한 군과 5-FU, cisplatin (FP regimen)을 사용한 군, 5-FU, cisplatin, leucovorin (FPL regimen)을 사용한 군이 각각  $52.9 \pm 9.9$ 세,  $57.4 \pm 10.9$ 세,  $54.7 \pm 9.0$ 세로 통계학적 차이가 없었다( $P=0.413$ ). 기저 간기능을 Child-Pugh 분류로 나누어 보면 FEM요법을 시행한 군에서는 등급 A가 13명(72.2%), 등급 B가 5명(27.8%), FP요법을 시행한 군에서는 등급 A가 10명(58.8%), 등급 B가 7명(41.5%), FPL요법을 시행한 군에서는 등급 A가 5명(83.3%), 등급 B가 1명(16.7%)으로 각 요법을 시행한 군 사이에 통계학적인 차이는 없었으며( $P=0.542$ ), 각 군에서 등급 C에 해당하는 대상을 없었다. 대한간암연구회 간암규약집의 TNM 분류(Modification of UICC)에 따른<sup>7</sup> 종양의 병기도 FEM요법을 시행한 군에서는 III 병기가 6명(33.3%), IV-A 병기가 9명(50.0%), IV-B 병기가 3명(16.7%)이었으며, FP요법을 시행한 군에서는 III 병기가 3명(17.5%), IV-A 병기가 13명(76.5%), IV-B 병기가 1명(5.9%)이었고, FPL요법을 시행한 군에서는 III 병기가 1명(16.7%), IV-A 병기가 4명(66.7%), VI-B 병기가 1명(16.7%)으로 각 군 사이에 의미 있는 차이는 없었

다( $P=0.558$ ). 그 외 종양의 형태나 간문맥 종양 혈전의 유무, 간외진이의 유무 등을 차이가 없었다. 그러나 각 군 사이에 간외 측부 영양혈관 혹은 해부학적 변이가 없는 군(A군)과 있는 군(B군)으로 분류하면 FEM요법을 시행한 군에서는 A군이 14명(77.8%), B군이 4명(22.2%)이었고, FP 요법을 시행한 군에서는 A군이 8명(47.1%), B군이 9명(52.9%)이었으며, FPL요법을 시행한 군에서는 6명 모두 B군으로 의미 있는 차이가 있었다( $P=0.002$ )(표 1, 2).

### 2. 각 요법과 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이 유무에 따른 치료 효과

FEM요법을 시행한 18명 중 A군은 14명(77.8%), B군은 4명(32.2%)이었으며, 이 중 치료에 반응한 경우는 7명으로 38.9%의 치료반응률을 보였고, FP 요법을 시행한 환자 17명 중 A군은 8명(47.1%), B군은 9명(52.9%)이었고 치료에 반응을 보인 환자는 4명으로 치료에 대한 반응률은 23.5%였다. FPL요법을 시행한 6명은 모두 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 변이를 가지는 B군에 속하였고 치료에 반응한 경우도 없었다(표 3). 그리고 각 요법에 따른 치료반응률의 차이는 통계적으로 의미가 없었다( $P=0.193$ ). 그 외 종양의 형태, 기저 간기능, 간문맥내 종양혈전의 유무, TNM stage, 원위부전이 여부에 따른 치료반응률도 통계적으로 의미

**Table 1.** Patient Characteristics according to group

	Group A (n=22)	Group B (n=19)	P value
Sex (M:F)	21:1	16:3	NS
Age (year, Mean)	53.6±9.6	55.9±10.6	NS
Etiology			NS
CHB	18 (81.8%)	13 (68.4%)	
CHC	2 (9.1%)	2 (10.5%)	
Alcohol	1 (4.5%)	3 (15.8%)	
Others	1 (4.5%)	1 (5.3%)	
Child Pugh class			NS
A	14 (63.6%)	14 (73.7%)	
B	8 (36.4%)	5 (26.3%)	
Tumor type			NS
Nodular	9 (40.9%)	4 (22.2%)	
Massive	11 (50.0%)	14 (73.7%)	
Diffuse	2 (9.1%)	1 (5.3%)	
Tumor location			NS
Unilobular	8 (36.4%)	6 (31.6%)	
Multilobular	14 (63.6%)	13 (68.4%)	
PVTT			NS
-	6 (27.3%)	3 (15.8%)	
+	16 (72.7%)	16 (84.2%)	
Metastasis			NS
-	19 (86.4%)	17 (89.5%)	
+	3 (13.6%)	2 (10.5%)	
TNM stage			NS
III	7 (31.8%)	3 (15.8%)	
IV-A	12 (54.5%)	14 (73.7%)	
IV-B	3 (13.6%)	2 (10.5%)	
Regimen			P≈0.002
5-FU, epirubicin, mytomycin C	14 (63.6%)	4 (21.2%)	
5-FU, cisplatin	8 (36.4%)	9 (47.4%)	
5-FU, cisplatin, leucovorin	0 (0%)	6 (31.6%)	
No. of HAIT (Mean)	3.0±1.5	2.4±0.9	NS

\*Fisher's Exact Test

Group A, hepatic artery feeder; Group B, hepatic artery feeder and extrahepatic collateral vessel or anatomical variant

**Table 2.** Patient Characteristics according to regimens

	5-FU, epirubicin, mytomycin-C (n=18)	5-FU, cisplatin (n=17)	5-FU, cisplatin, leucovorin (n=6)	P value
Sex (M:F)	16:2	17:0	4:2	NS
Age (year, Mean)	52.9±9.9	57.4±10.9	54.7±9.0	NS
Etiology				NS
CHB	15 (83.3%)	13 (76.5%)	3 (50.0%)	
CHC	1 (5.6%)	2 (11.8%)	1 (16.7%)	
Alcohol	0 (0%)	2 (11.7%)	2 (33.3%)	
Others	2 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Child-Pugh class				NS
A	13 (72.2%)	10 (58.8%)	5 (83.3%)	
B	5 (27.8%)	7 (41.2%)	1 (16.7%)	
Tumor type				NS
Nodular	6 (33.3%)	6 (35.3%)	1 (16.7%)	
Massive	12 (66.7%)	9 (52.9%)	4 (66.7%)	
Diffuse	0 (0%)	2 (11.8%)	1 (16.7%)	
Tumor location				NS
Unilobular	7 (38.9%)	5 (29.4%)	2 (33.3%)	
Multilobular	11 (61.1%)	12 (70.6%)	4 (66.7%)	
PVTT				NS
-	6 (33.3%)	2 (11.8%)	1 (16.7%)	
+	12 (66.7%)	15 (88.2%)	5 (83.3%)	
Metastasis				NS
-	15 (83.3%)	16 (94.1%)	5 (83.3%)	
+	3 (16.7%)	1 (5.9%)	1 (16.7%)	
TNM stage				NS
III	6 (33.3%)	3 (17.6%)	1 (16.7%)	
IVA	9 (50.0%)	13 (76.5%)	4 (66.7%)	
IVB	3 (16.7%)	1 (5.9%)	1 (16.7%)	
Group				*P=0.002
A	14 (77.8%)	8 (47.1%)	0 (0%)	
B	4 (22.2%)	9 (52.9%)	6 (100%)	
No. of HAIT (Mean)	3.2±1.7	2.4±0.9	2.3±0.5	NS

\*Fisher's Exact Test

Group A, hepatic artery feeder; Group B, hepatic artery feeder and extrahepatic collateral vessel or anatomical variant

**Table 3.** Response Rate according to Regimens and Group

		CR	PR	SD	PD
FEM (n=18)	Group A (n=14, 77.8%)	0 (0%)	7 (50%)	1 (7.1%)	6 (42.9%)
	Group B (n=4, 22.2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
<sup>†</sup> FP (n=17)	Group A (n=8, 47.1%)	1 (12.5%)	2 (25%)	3 (37.5%)	2 (25%)
	Group B (n=9, 52.9%)	0 (0%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)	5 (55.6%)
<sup>†</sup> FPL (n=6)	Group A (n=0, 0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Group B (n=6, 100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease

\*FEM: 5-FU, epirubicin, mytomycin-C

<sup>†</sup>FP: 5-FU, cisplatin

<sup>†</sup>FPL: 5-FU, cisplatin, leucovorin

**Table 4.** Response Rate according to Group

	Group A	Group B
Tumor	+	10 (45.5%)
Response	-	12 (54.5%)
Total	22	19

Fisher's Exact Test  $P=0.005$

Group A, hepatic artery feeder; Group B, hepatic artery feeder and extrahepatic collateral vessel or anatomical variant

가 없었다. 치료에 사용한 항암제의 종류와 관계 없이 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이 유무에 따라 분류하여 치료반응률을 보았을 때 A군은 모두 22명 중 10명(45.5%)에서 치료에 반응을 보였으나, B군은 19명 중 1명(5.3%)에서만 치료에 반응을 보여 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (표 4) ( $P=0.005$ ).

### 3. 치료 전후의 AFP, PIVKA-II의 변화

전체 대상 환자의 AFP의 평균값은 치료 전 12,436 ng/mL, 치료 후 36,214 ng/mL이었으며, PIVKA-II의 평균값은 치료 전 7,225 ng/mL, 치료 후 15,294 ng/mL이었다. 이것을 치료반응군과 비반응군으로 나누어 비교해 보면 치료반응군의 AFP의 평균값은 치료 전 7,328 ng/mL, 치료 후 2,237 ng/mL로 감소하였고, 치료에 반응하지 않은

군은 치료 전 14,309 ng/mL, 치료 후 51,164 ng/mL로 증가하여 유의한 차이가 있었다 ( $P=0.041$ ). PIVKA-II의 평균값은 치료에 반응한 군에서는 치료 전 3,688 ng/mL, 치료 후 1,988 ng/mL로 감소하였으나, 치료에 반응하지 않은 군에서는 치료 전 8,762 ng/mL, 치료 후 23,426 ng/mL로 증가하여 양군 간에 차이를 보였으나 통계적 의의는 없었다. 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이 유무에 따라 분류하여 비교하였을 때에는 양군 간에 치료 전후의 AFP, PIVKA-II의 평균값의 변화는 유의한 차이가 없었다.

### 4. 치료 횟수에 따른 치료 효과

각 치료 요법과 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 변이 유무에 따른 군들 사이에는 치료 횟수의 차이를 보이지 않았다. 하지만 치료에 반응한 군과 반응하지 않은 군으로 나누어 비교하였을 때에는 치료에 반응한 군은 평균 3.6±1.6회, 치료에 반응하지 않은 군은 평균 2.43±1.0회로 유의한 차이가 있었다 ( $P=0.034$ ).

### 5. 간외 측부 영양혈관 유무와 치료반응에 따른 생존율 분석

41명의 대상 환자 중 3명이 평가 시점까지 생존하였으며 생존 여부가 확인되지 않은 환자가 5명

이었고 나머지 33명은 사망하였다. 전체 대상 환자의 생존기간은  $5.5 \pm 2.3$ 개월이었다. 각 항암제요법에 따라 분류하여 생존율을 비교하였을 때 FEM 요법을 시행한 군의 중앙 생존기간은  $10.2 \pm 1.8$ 개월, FP요법을 시행한 군의 중앙 생존기간은  $2.9 \pm 0.9$ 개월, FPL요법을 시행한 군의 중앙 생존기간은  $2.4 \pm 0.7$ 개월로 FEM요법을 시행한 군에서 증가되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다( $P=0.069$ ). 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이 유무에 따라 분류하여 생존율을 비교하였을 때 A군의 중앙 생존기간은  $10.8 \pm 2.0$ 개월이었으며 B군의 중앙 생존기간은  $3.4 \pm 0.6$ 개월로 A군에서 유의하게 증가되었다(그림 4) ( $P=0.031$ ). 그리고 치료반응 여부에 따라 생존율을 비교하였을 때에도 치료에 반응한 군에서는 중앙 생존기간이  $15.4 \pm 3.1$ 개월이었으며 치료에 반응을 하지 않은 군에서는 중앙 생존기간이  $2.9 \pm 0.5$ 개월로 치료에 반응한 군에서 유의하게 증가되었다(그림 5) ( $P<0.001$ ). 생존기간에 영향을 주는 독립 인자를 알기 위해 나변량 분석을 한 결과 치료반응 유무만이 유의한 영향을 주었다( $P=0.001$ ).

## 6. 간동맥 항암제 주입요법의 부작용

FEM요법을 시행한 18명의 대상 환자 중 11명에서 부작용이 일어났으며, ECOG 등급을 기준으로

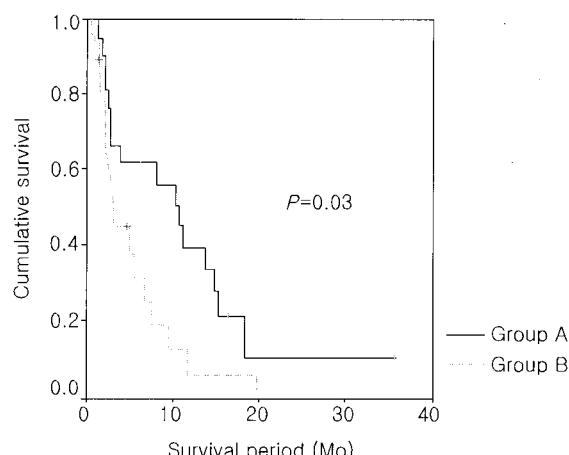


Figure 4. Cumulative survival curves according to Group.

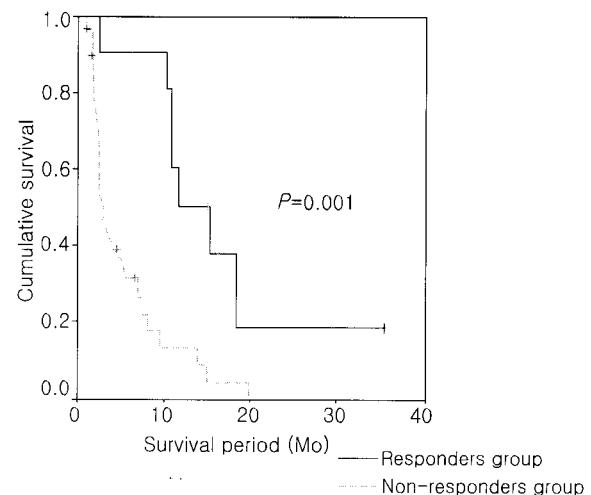


Figure 5. Cumulative survival curves according to treatment response.

1도의 오심이 2예, 2도의 오심이 2예, 3도의 오심이 2예였으며, 2도의 구토가 2예에서 있었다. 탈모가 2예에서 있었고, 위궤양이 1예에서 나타났다. 주입장치의 문제로 1예에서는 주입장치 부위의 출혈이었고, 1예는 주입장치와 도관이 분리된 경우였다. FP요법을 시행한 17명의 환자에서는 1도의 오심과 2도의 오심 및 구토가 각각 1예에서 발생하였고, 발열과 피부발진이 각 1예에서 발생하였다. 약물주입장치의 위치가 옮겨짐으로 인해 약물이 주입되지 않아 재교정을 한 경우가 2예에서 있었다. FPL요법을 시행한 6명의 대상 환자에서는 1예에서 2도의 오심과 1도의 구토가 있었다. 그러나 전체 대상 환자에서 이러한 부작용으로 인해 치료를 중단한 경우는 없었다.

## 고찰

간동맥 항암제 주입요법은 간세포암종이 대부분 간동맥으로부터 혈액을 공급받으므로 간동맥으로 직접 항암제를 주입하면 주위의 간조직에 비해 5-20배 정도의 고농도로 종양에 농축되므로,<sup>9</sup> 전신적 항암요법에 비해 적은 용량을 사용하여 효과를 증대시키고 부작용을 감소시킬 수 있다는 생각을 배경으로 하고 있다. 하지만 일부에서는 간동맥 외에

간외 측부 영양혈관으로부터도 혈액을 공급받는 경우가 있으며, 또 선천적인 해부학적 변이로 인해 좌 혹은 우간동맥이 총간동맥으로부터 기시하지 않아 항암제를 병변 전체에 충분히 주입할 수 없는 경우가 있다. 주로 간세포암종에 혈액을 공급하는 간외 측부 영양혈관으로는 위샘창자동맥(gastroduodenal artery), 좌 혹은 우 아래가로막동맥(inferior phrenic artery), 좌 혹은 우 위동맥(gastric artery), 좌 혹은 우 속가슴동맥(internal mammary artery), 칼룩창자동맥(colic artery), 그물막가지(omental branch) 등이 있다.<sup>10</sup> 간외 측부 영양혈관이 발생하는 기전으로는 첫째, 반복적인 간동맥화학색전술 혹은 항암제 주입, 도관 삽입에 의한 혈관의 박리, 수술적 결찰 및 항암제 주입구 삽입 등으로 인한 원래의 간동맥의 상실이며 둘째, 간세포암종이 피막하에 위치하거나 바깥쪽으로 성장을 할 때 원래의 간동맥의 손상 없이 발생할 수 있다.<sup>10</sup> 이런 간외 측부 영양혈관의 존재는 간동맥화학색전술 시 반드시 확인하여 간동맥과 함께 반드시 화학 색전을 하여야 효과적인 치료가 가능하다고 알려져 있다.<sup>11</sup> 간동맥에 비교적 흔하게 관찰되는 해부학적 변이는 좌간동맥이 좌위동맥에서 기시하는 경우, 우간동맥이 상장간막동맥에서 기시하는 경우, 우간동맥이 복강동맥에서 직접 기시하는 경우가 있다.<sup>10,11</sup> 해부학적 변이는 간동맥화학색전술 시에는 문제가 되지 않으나 간동맥 항암제 주입요법에서는 주입 도관을 삽입하여 위치시키는데 문제가 있다. 일반적으로 간동맥 항암제 주입요법을 하는 경우 대부분 간의 좌, 우엽 모두에 간세포암종이 존재하여 주입 도관을 총간동맥에 위치시켜 좌우 간동맥 모두에 항암제를 주입하여야 하나 해부학적 변이가 있을 경우에는 좌측이나 우측 중 어느 한쪽에만 주입 도관을 위치시킬 수밖에 없으므로 모든 병변에 항암제를 주입할 수가 없다. 따라서 간외 측부 영양혈관과 해부학적 변이 모두 간동맥 항암제 주입요법 시에 병변으로 충분한 항암제를 주입하지 못하므로 본 연구에서는 같은 군으로 분류하였다.

본 연구에서는 세 종류의 항암요법을 사용하였

으며 그 각각의 대상 환자의 평균 나이, 기저 간기능, 간세포암종의 TNM 병기, 간문맥의 종양혈전유무 등 현재까지 예후에 영향을 주는 것으로 알려진 인자들은 큰 차이가 없었으나 본 연구에서 보고한 간외 측부 영양혈관과 해부학적 정상 변이 유무는 각 항암제요법 사용군 사이에 의미 있는 차이가 있었다. 이는 이 연구가 후향적 연구이므로 대상 선택이 무작위 추출이 되지 않아 선택편견이 생긴 것으로 생각된다. 치료반응률은 5-FU, epirubicin, mytomycin-C (FEM regimen)를 사용한 군은 38.9%, 5-FU, cisplatin (FP regimen)을 사용한 군은 23.5%, 5-FU, cisplatin, leucovorin (FPL regimen)을 사용한 군은 0%이었다. FEM 요법과 FP요법의 치료반응률은 기존의 보고와 비슷하나<sup>12,13</sup> FPL요법의 치료반응률은 0%로 나타나 각 요법에 따른 성적의 차이로 생각할 수도 있다. 하지만 각 요법을 시행한 환자를 간외 측부 영양혈관 혹은 해부학적 정상 변이를 가지지 않은 군(A군)과 가진 군(B군)으로 분류하면 FEM요법을 시행한 18명 중 14명(77.8%)이 A군이었으며 이 중 7명(50.0%)에서 반응을 보였고, FP요법을 시행한 군에서는 17명 중 8명(47.1%)이 A군이었고 이 중 3명(37.5%)에서 반응을 보였으며 B군인 9명 중 1명(11.1%)에서 반응을 보였다. FPL요법을 시행한 6명은 모두 B군으로 치료에 반응을 보이지 않았다. 이는 앞서 언급한 바와 같이 선택편견으로 인한 영향으로 생각되며, 결과적으로 A군이 많이 포함된 군은 치료반응률이 상대적으로 높았다. 따라서 같은 종류의 항암요법을 사용하였고, 대상 환자의 특성도 비슷하였더라도 보고자마다 다양한 반응률을 보고하고 있어 항암제 종류에 따른 반응률의 차이뿐만 아니라 간외 측부 영양혈관 혹은 해부학적 변이의 존재도 치료반응률에 영향을 미친다고 생각된다. 항암요법의 종류와 관계없이 전체 대상 환자 41명을 A군과 B군으로 분류하면 A군이 22명(52.7%), B군이 19명(46.7%)이었고 A군에서는 22명 중 10명(45.5%)에서 완전판해 및 부분판해를 보였으나 B군에서는 18명 중 1명(5.3%)만이 부분판해를 보여 A군에서 치료반응률이 유의하게 높았

다( $P=0.005$ ). 따라서 간외 측부 영양혈관 혹은 해부학적 정상 변이가 있는 경우는 간동맥 항암제 주입요법 시 치료반응률이 낮으므로 치료 대상을 선정할 때 고려를 하여야 하며, 만약 간외 측부 영양혈관이 존재한다면 간동맥 항암제 주입요법 치료 전에 확인하여 색전을 시도하는 것도 하나의 방법이 될 것으로 기대되나 앞으로 좀더 연구가 필요하다. 그 외에 문맥내 종양혈전, 간세포암종의 위치, 형태 등은 다른 보고와 같이 치료반응에 특별한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.<sup>6,14</sup> 지금까지의 여러 보고에서 간동맥 항암제 주입요법에 있어서 중요한 예후 인자가 기저 간기능이라고 하였으나<sup>6,14,15</sup> 본 연구에서는 대상 환자 모두가 Child-Pugh A 등급(28명) 혹은 B 등급(13명)으로 비교적 간기능이 양호한 환자만을 대상으로 시행하였으므로 비교를 할 수 없었다.

치료 전후의 혈청 AFP과 PIVKA-II는 다른 보고와 같이 치료에 반응한 군에서 AFP와 PIVKA-II의 평균값이 감소하였고,<sup>16</sup> 특히 AFP의 변화는 통계적 의미가 있었다. 따라서 경제적이고 간편한 이런 혈청검사가 복부CT와 함께 반응 유무를 판단하여 치료 여부를 결정하는 데 도움을 주리라 생각된다. 또한 치료에 반응한 군에서 치료 횟수가 치료에 반응하지 않은 군보다 통계적으로는 유의하게 많은 것으로 나타났으나, 이는 치료 후 평가에서 반응이 없을 경우는 치료를 중단하였고 치료에 반응이 있는 경우만 계속 치료를 하였기 때문으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 치료 횟수 자체가 반응에 영향을 주었다기보다는 치료 반응 여부에 따라 치료의 횟수가 결정되었다고 생각된다.

진행된 간세포암종에서 간동맥 항암제 주입요법을 시행하였을 때 생존기간이 증가하는가에 대해서는 서로 상반된 보고들이 있다.<sup>15,17</sup> 본 연구에서는 전체 대상 환자의 중앙 생존 기간은 5.5개월이었으며, 각 항암제요법에 따라 분류하여 중앙 생존 기간을 비교하였을 때 FEM요법은 10.2개월, FP요법은 2.99개월, FPL요법은 2.4개월로 FEM요법을 시행한 군에서 증가되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 이는 FPL요법

을 시행한 군이 6명으로 다른 요법을 시행한 군에 비하여 적어 통계적 유의성이 나오지 않았을 수 있으므로 향후 좀더 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각된다. 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 변이 유무에 따라 분류하여 생존율을 비교하였을 때 A군의 중앙 생존기간은 10.8개월로 B군의 중앙 생존기간인 3.4개월보다 유의하게 증가되는 것을 보였다. 그리고 치료반응 여부에 따라 생존율을 비교하였을 때 치료에 반응한 군에서는 중앙 생존기간이 15.4개월로 치료에 반응을 하지 않은 군의 중앙 생존기간 2.9개월보다 유의하게 증가되었다. 하지만 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 변이 유무는 다변량 분석의 결과와 같이 생존기간에 독립적으로 영향을 미치는 것이 아니라 치료 반응에 영향을 줌으로 인해 생존기간을 증가시키는 것으로 생각된다. 수술을 시행하지 못하는 간세포암종에서 치료를 시행하지 않았을 때 중앙 생존기간이 간문맥 종양혈전이 있는 경우는 2.7개월, 원위부 전이가 있는 경우는 3.3개월이었다는 보고로<sup>18</sup> 미루어 양호한 결과를 보였다고 생각할 수 있으나 본 연구에서는 대조군이 없고 대상 환자 수가 적으며 대상 환자의 차이로 인해 직접적인 효과를 비교하기는 어렵다.

이번 연구에서 치료의 부작용은 3가지 요법 모두에서 오심과 구토가 대부분이었고 대증치료 후에 회복되었다. 우려하였던 골수 억제 부작용은 관찰되지 않았으며 이는 전신 항암요법에 비해 상대적으로 소량의 항암제를 주입하였기 때문으로 생각된다.

결론적으로 간외 측부 영양혈관 혹은 해부학적 변이가 존재한다면 간동맥 항암제 주입요법을 시행하는 데 있어 신중한 고려를 해야 하며, 반대로 존재하지 않는다면 적극적으로 시도해 볼 수 있다고 생각되나 향후 더 많은 수를 대상으로 하여 전향적 무작위 대조 연구가 필요하리라 생각한다.

## 요 약

**목적:** 기존의 치료가 어렵거나, 치료에 반응이

없는 진행된 간세포암종에 대한 치료로 국소적 간동맥 항암제 주입요법이 시도되고 있다. 그러나 대부분 약 20-30%의 낮은 치료반응률을 보고하고 있으며 아직 치료반응을 예측할 수 있는 인자는 알려져 있지 않다. 또한 간외 측부 영양혈관이 존재하거나 해부학적 정상 변이로 인해 항암제를 충분히 종양에 주입할 수 없는 경우가 관찰되어 저자들은 국소적 간동맥 항암제 주입요법을 시행한 간세포암종 환자에서 간세포암종에 대한 간외 측부 영양혈관 유무에 따라 치료반응률의 차이가 있는지 알아보고자 하였다. **대상과 방법:** 2002년 4월부터 2005년 3월까지 국소적 간동맥 항암제 주입요법을 받은 후 치료반응 평가가 가능했던 41명의 환자를 대상으로 후향적으로 평가하였다. 41명의 환자 중 18명은 5-FU, epirubicin, mitomycin-C를, 17명은 5-FU, cisplatin을, 6명은 5-FU, cisplatin, leucovorin을 이용하여 치료하였다. 종양에 대한 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이를 가지지 않는 경우를 A군, 가지는 경우를 B군으로 분류하였다. **결과:** 대상 환자 41명 중 10명(24.4%)에서 반응(완전반응 또는 부분반응)을 보였다. 41명의 환자 중 22명(53.7%)이 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이가 관찰되지 않는 A군이었으며, 19명(46.3%)은 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이를 가지는 B군이었다. A군 22명 중 10명(45.5%)에서 치료에 반응하였고, B군인 19명에서는 1명(5.3%)에서만 반응하여 통계적 의의가 있었다( $P=0.005$ ). A군의 중앙 생존기간은 10.8개월이었으며 B군의 중앙 생존기간은 3.4개월로 A군의 중앙 생존기간이 유의하게 증가되었다 ( $P=0.031$ ). **결론:** 국소적 간동맥 항암제 주입요법은 다른 치료가 어렵거나 반응이 없는 진행된 원발성 간암 환자 중 간외 측부 영양혈관이나 해부학적 정상 변이가 없는 환자에는 적극적으로 시도해 볼 수 있는 효과적인 치료법으로 생각된다.

**색인단어:** 간세포암종, 국소적 간동맥 항암제 주입요법, 간외 측부 영양혈관

## 참 고 문 헌

- Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 2004;40:1474-1484.
- Cho KJ, Andrew JC, Williams DM, Doenz F, Guy GE. Hepatic arterial chemotherapy: role of angiography. *Radiology* 1989;173:783-791.
- Kajanti M, Pyrhonen S, Mantyla M, Rissanen P. Intraarterial and intravenous use of 4'-epidoxorubicin combined with 5-fluorouracil in primary hepatocellular carcinoma. A randomized comparison. *Am J Clin Oncol* 1992;15:37-40.
- Song HG, Lee HC, Song BC, et al. Efficacy of repeated arterial infusion of cisplatin and 5-fluorouracil via a percutaneously implantable port system in advanced hepatocellular carcinoma. *Kor J Hepatol* 2001;7:61-67.
- Jang BK, Kwon KM, Chung WJ, et al. Efficacy of hepatic arterial infusion therapy for advanced hepatocellular carcinoma using 5-fluorouracil and cisplatin. *Kor J Hepatol* 2004;4:217-228.
- Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: analysis of 160 patients. [Abstract]. *J Hepatol* 2003;38(suppl):88-89.
- Korean liver cancer study group. The general rules for the study of primary liver cancer. 2nd ed. 2004.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
- Charles M. Haskell. Cancer treatment. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:767-786.
- Lee KH, Sung KB, Lee DY, Park SJ, Kim KW, Yu JS. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: anatomic and hemodynamic considerations in the hepatic artery and portal vein. *Radiographics* 2002;22:1077-1090.
- Han MC, Park JH. Interventional radiology. Seoul: Ilchokak, 1999:133-145.
- Iwamiya T, Sawada S, Ohta Y. Repeated arterial infusion chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma using an implantable drug delivery system. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33(suppl):134-138.
- Itamoto T, Nakahara H, Tashiro H, et al. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma with tumor thrombus of the portal vein. *J Surg Oncol* 2002;80:143-148.
- Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002;95:588-595.
- Cheong JY, Lee KM, Cho SW, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Korean J Intern Med* 2004;67:40-48.
- Hwang JY, Jang BK, Kwon KM, et al. Efficacy of hepatic

- arterial infusion therapy for advanced hepatocellular carcinoma using 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C. Korean J Gastroenterol 2005;45:118-124.
17. Kim SR, Lee BC, Chung JM, Choi HJ, Juhn JR. A clinical experience of chemotherapy with 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C via hepatic artery on 13 cases of primary hepatoma. Korean J Med 1985;28:109-116.
18. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. Hepatology 1999;29:62-67.