

2005년 유럽간학회 토픽

간암 관련 분야

계명대학교 의과대학 내과학교실

정 우 진

Topics Related to Liver Cancer

Woo Jin Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

2005년 제40차 유럽간학회(파리, 프랑스)에서는 간세포암종의 발생에 관여하는 새로운 유전자들에 관한 기능성 연구가 분자생물학적으로 많이 발표되었고, 간세포암종의 자연 경과, 진단적 표지자, 진단 방법, 예후 평가, 및 유전자치료에 관한 발표가 있었다. 이 중 간세포암종의 진단 및 예후 평가와 유전자치료를 중심으로 내용을 요약하고자 한다.

1. EGFR과 IGFR을 동시 목표로 한 간세포암종에 대한 화학예방¹

EGF 수용체 티로신 활성효소 억제제인 gefitinib이 rat 모델에서 diethylnitrosamine에 의한 간경변증에서 간세포암종의 발생을 억제하는 보고가 있었다. EGFR과 1형 IGFR은 상호 작용 관계에 있어, gefitinib 사용에도 불구하고 잔존하는 일부 간세포암종은 약제에 저항성을 가지는 것을 보여 이의 원인을 알기 위해 IGFR의 작용 경로를 조사하였다.

Diethylnitrosamine으로 rat에서 간경변증을 유발한 후 gefitinib을 약제에 저항하는 종괴가 생길 때까지 사용하였다. 이후 이 종괴에서 EGFR, ERKs, Akt, IGF-2 mRNA를 측정하였다. Hep3B 간세포암종 세포에서도 gefitinib을 처리 또는 처리

하지 않은 상태에서 EGF 또는 IGF-2로 활성화시켰다.

Gefitinib을 처리한 상태에서 간경변증 간조직에 비해 암조직에서 IGF-2 mRNA의 표현이 강하게 증가하였고, 또한 EGF에 의해 유도된 ERKs, Akt, IRS-1의 인산화를 강하게 억제시켰으나 IGF-2에 의한 IRS-1 인산화와 Akt 활성화에는 영향이 없었다.

결론: IGFR이 gefitinib에 저항하는 간세포암종 발생에 관여할 것으로 생각되어 IGFR을 억제함으로써 gefitinib에 의한 간세포암종의 예방 효과를 강화할 수 있을 것이다.

2. 조직 미세 환경에 의한 간세포암종의 침습성 조절²

이전 정상 간조직에는 없는 Laminin-5 (Ln-5)란 세포 외 기질단백이 간세포암종에서는 증가되어 있으며 특히 γ -2 chain이 전이의 발생과 연관이 있다는 보고가 있었는데, 간세포암종 세포가 어떻게 주변 조직으로 침습성을 가지게 되는지를 알고자 하였다.

침습성 간암 세포에서는 Ln-5 γ -2 chain이 측정 가능하며 비침습성 간암에서는 측정이 되지 않으며, Ln-5와 함께 배양한 경우, 침습성, 비침습성

세포 모두 E-cadherin의 감소와 SNAIL 또는 SLUG 전사 인자의 증가를 보여 준다. 그리하여 Ln-5와 TGF- β 1 같은 미세 환경적 요인이 epithelial-mesenchymal transition (EMT)을 유도하여 간세포암종을 보다 공격적이고 침습적인 성향을 가지게 한다.

결론: 간세포암종에서는 Ln-5, TGF- β 1 같은 세포외 기질단백의 자극에 의해 EMT이 유도하는 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 치료가 또 하나의 간암 치료 방향이 될 것이다.

3. P53 선택적 종양 용해 아데노바이러스 ADP53DPR은 간세포에서 복제되지 않으며, 시험관 내와 생체에서 P53 변형암을 효과적으로 용해시킨다³

Adp53dpR은 GAL4-KRAB에 의해 효과적으로 억제되는 인공적인 GAL4-affine CMV 촉진제의 통제를 받는 E1A를 가지는 첫 번째 시스트론과 인공적인 p53 민감성 촉진제에 의해 통제되는 GAL4-KRAB을 가지는 두 번째 시스트론을 가진다.

P53 의존적 촉진제가 부족한 대조군 바이러스인 AdR에서는 정상적인 복제가 일어나는 데 반하여 Adp53dpR에 감염된 HepG2세포에 doxorubicin 처리를 한 경우 바이러스 복제와 세포 용해가 억제되며, doxorubicin 처리된 인간 간세포에서는 Adp53dpR가 복제될 수 없어 p53 선택성이 확인되었다.

결론: Adp53dpR은 p53 변형암세포에 대한 특이 바이러스 치료로 효과적인 수단이 되며 다른 건강한 세포에서의 부작용은 감소시킬 수 있을 것이다.

4. 간세포암종과 담관세포암에서의 높은 Agrin의 발현⁴

Agrin은 여러 세포의 기저막과 연관 있는 heparan sulfate proteoglycan으로 최근 들어 여러 정상 조직에서의 발현은 언급이 되고 있으나 암,

특히 간암과의 연관성은 확인되지 않았다. 13개의 간세포암종 조직에서 RT-PCR로 agrin mRNA의 발현을 측정하고 21개의 담관세포암과 14개의 간세포암종, 7개의 정상 간 조직에서 면역조직화학을 시행하였다.

간세포암종에서 정상 조직에 비해 agrin mRNA의 발현이 증가하였으며, 면역조직화학에서 간세포암종의 신생혈관부 기저막을 따라 agrin의 높은 발현이 관찰되었고 고분화 담관세포암에서는 많이 증가된 agrin의 발현이 저분화 담관세포암 또는 침윤된 부위에서는 분절되어 발현, 또는 점차 발현이 감소되었다.

결론: 이 결과로 agrin은 간세포암종에서 신생혈관 생성 과정에 중요한 역할을 하며, 담관세포암에서는 종양의 진행에 관여할 것으로 생각된다.

5. 자연세포독성 임파구의 활성화와 암 증식 억제에 의한 Leptin의 간세포암종 억제는 STAT2, SOCS1, CIS의 변형된 발현과 연관된다⁵

쥐에서의 간세포암종에 대한 leptin의 항종양 효과를 알기 위하여 human HEPA-3B HCC세포에서 leptin 수용체 mRNA 발현과 leptin에 의한 STATs, SOCSs와 CIS의 발현을 평가하고, 종양 성장에 대한 효과 확인을 위하여 T세포 결핍 쥐(nude mice), T&B세포 결핍 쥐(SCID mice), T, B & NK 결핍 쥐(SCID-Beige mice)에게 복강 내 하루 2회 0.5 mg/g을 6주간 투여 또는 투여하지 않은 상태에서 비장 임파구를 이용하여 항종양 효과의 기전을 조사하였다.

Leptin은 용량 의존적으로 간세포암종의 증식을 억제시켰으며, 용량 의존적으로 자연세포독성세포의 증식과 세포독성을 증가시켰다. 생체 내 실험에서 leptin 투여는 nude and SCID mice에서 종양의 성장을 억제시켰으나 SCID-beige mice에서는 종양의 성장을 억제시키지 못하였고, nude and SCID mice에서는 종양 내 염증이 증가하였으나 SCID-beige mice에서는 염증이 관찰되지 않았다. Leptin에 의한 종양 억제는 자연세포독성세포의 팽창과

관련이 된다.

결론: Leptin의 투여는 간세포암종의 억제와 유의하게 관련이 있는데 이는 1) 자연세포독성세포의 활성화와 팽창이 임파구에서 항염증성 CIS 단백질의 발현을 감소함으로써 항종양 면역반응을 가져오게 되며 2) 종양에서의 항증식성 STAT2와 SOCS1 단백질의 표현 증가를 통해 종양 성장을 직접 억제하는 과정을 통하는 것으로 생각된다.

6. HCV-간경변증에서 이형성 결절과 조기 간세포암종 사이의 전사 관여 유전자의 비교⁶

18개의 이형성 결절과 20개의 조기 간세포암종 조직에서 조기 간세포암종의 표지자로 알려진 24개의 유전자에 대하여 RT-PCR을 시행하였다. 10개의 유전자가 유의한 차이를 보였는데 TERT, GPC3, survivin, TOP2A, STK6, angiopoietin2의 발현이 증가되었고, LYVE1, E-cadherin, IGFBP3, HGF이 발현이 감소되었다.

통계학적으로 LYVE1(간세포암종에서 8배 발현 감소), E-cadherin(간세포암종에서 2.5배 발현 감소), survivin(간세포암종에서 2.3배 발현 증가)이 암과 전암 조직을 구분하는 데 가장 도움이 되었으며 이 유전자들을 병합하였을 때 예측 정확도는 94% 정도로 평가되었다.

결론: 이 세 유전자에 대한 양적 발현 평가는 전암 병변과 조기 간세포암종의 진단에 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

7. 만성 간염과 간경변증 환자에서 간세포암종 위험 평가를 위한 ALP-L3의 임상적 유용성⁷

알파태아단백은 조기 간세포암종에 대한 효과적인 종양표지자가 아니어서, 3년 동안 371명을 대상으로 ALP-L3의 임상적 유용성을 조사하였다.

ALP-L3 양성일 경우 간세포암종의 위험도는 51.3%였고 음성일 경우 위험도는 5.7%였으며, 총 ALP보다 ALP-L3가 10% 이상 증가하는 경우 다음 12개월 동안 간세포암종 발생의 상대적 위험도

는 9.0이었다. AFP>10 ng/mL인 환자의 간세포암종 발생의 상대적 위험도는 7.1이었다.

결론: ALP-L3는 간세포암종 발생의 고위험 환자에게 발생 위험을 평가할 수 있는 유용한 방법이다.

8. 간경변증에서 MRI에 관찰되는 동맥기 조영증강 결절(AENs)의 운명⁸

간경변증에서 20 mm 이하의 동맥기 조영증강 결절(arterial enhancing nodules: AENs)의 자연 경과를 알고자 하였다. 50명 환자에서의 165 결절에 대하여 MRI를 확인하고 3개월 추적관찰하였다.

38명의 132 AENs가 평균 17개월 추적관찰에서 간세포암종으로 진행하지 않았는데 58%는 사라졌으며, 26%는 크기의 변화 없이 안정화되어 있었으며, 16%는 그 크기가 감소하였다. AENs의 크기는 비간세포암군에 비해 간세포암군에서 크기가 더 컸다(평균 14 mm와 7 mm, $P<0.001$).

25%의 간경변증 환자에서 AENs은 간세포암종으로 발전하였으며, 10 mm 이상 크기의 테 부위 조영증강되는 경우 강하게 간세포암종을 시사할 수 있었다.

결론: 10 mm 이하 크기의 결절은 6개월마다, 10 mm 이상 크기의 결절은 3개월마다 MRI 확인이 권해질 수 있으며 추적관찰에서 없어지는 AENs은 동정맥 단락에 의한 것으로 생각된다.

9. 간세포암종 환자의 예후 평가를 위한 BCLC와 CLIP의 비교⁹

6개월 간격으로 복부 초음파검사와 혈중 알파태아단백으로 추적관찰하여 BCLC와 CLIP의 기준에 의하여 간세포암종을 진단하였다.

198명의 간경변증 환자(male: 72%, 평균 나이 65세)에서 172명이 Child-Pugh class A, 23명이 B, 3명이 C에 해당하였으며, 127명이 BCLC stage A, 37명이 B, 33명이 C, 1명이 D였고, 94명이 CLIP score 0, 85명이 1, 14명이 2, 3명이 3, 2명이 4에 해당하였고, 평균 29개월을 추적관찰하였다. 128

(64%)명이 단발성의 간세포암종이 발생하였다.

단변량 분석에서 Child-Pugh class와 CLIP, BCLC, AFP >400 ng/mL이 간세포암종 환자에서 생존과 유의한 관계가 있었으며, 다변량 분석에서는 BCLC, Child-Pugh class가 생존의 예측 인자였다.

결론: CLIP이 아닌 BCLC가 추적관찰 중 발견된 간세포암종을 가진 간경변증 환자에서 생존 예측에 독립적인 인자이었다.

10. 간세포암종이 동반된 간경변증 환자에서의 사망률 예측에 MELD score가 CTP score보다 나은가?¹⁰

465 간세포암종 환자를 대상으로 12개월 동안 추적하며 MELD-O, MELD-U, CTP score를 비교하였다.

단변량 분석에서 MELD score와 CTP score는 사망률과 유의하였으며 다변량 분석에서 모든 score가 사망률과 독립적으로 연관이 있었으며, CTP score의 교차비(odds ratio)는 모든 항목에서 MELD score보다 높았다.

결론: 바이러스성 간경변증과 간세포암종이 있는 경우 CTP와 MELD score는 6개월과 장기 사망률 예측에 만족스럽지 않았으며, 단지 다발의 간세포암종일 경우 CTP와 MELD score는 6개월 예후 평가에 좋았다. 간세포암종 평가에서 MELD score는 CTP score보다 우월하지 않았다.

11. 진행된 간세포암종 환자에서 Seocalcitol (Vit. D analogue)의 치료: Internationalized randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients¹¹

Seocalcitol은 다양한 간세포암종 세포주와 동물 모델에서 강한 항증식성과 분화 효과를 보여주었는데, phase II 실험에서는 인간의 간세포암종을 안정화시켜 종양의 진행을 늦추고 환자의 생존

을 개선시킬 것으로 제안되었다.

말기 환자를 제외하고 환자들은 BCLC분류에 따라 무작위로 BCLC stage B와 C로 분류되었고 위약 또는 Seocalcitol 15 µg/day를 사망할 때까지 투여하였다. 총 747명이 조직검사로 간세포암종이 진단되었고 370명이 stage B, 377명이 stage C에 속하였다. 치료군과 위약 투여군에서 통계적으로 유의한 생존의 차이는 보이지 않았다.

결론: 실험에서의 성적과는 달리 Seocalcitol은 진행된 간세포암종 환자에서 특이한 임상적 효과를 보이지 않았으며 생존을 개선시키지 못했다.

12. 간세포암종 치료에 대한 고주파 열치료와 경동맥 화학색전술 병합 치료의 장기간 효과¹²

크기가 크고 다발성 종괴 형태의 간세포암종에 대한 최선의 치료에는 아직 논란이 많은데 이 연구에서는 RFA와 TACE의 병합 치료 후 장기간 생존에 관해 조사하였다.

47명의 간세포암종 환자를 대상으로 하여 20명의 early HCC와 27명의 intermediate HCC로 분류를 하였다. 17/20 (early)명과 11/20명(intermediate)에서는 RFA가 첫 치료로 고려되었으며, 이 중 7/17명과 11/11명에서는 RFA와 여러 차례에 걸쳐 PEIT를 시행하였다. 3/20명(early)과 7/27명(intermediate)에서는 TACE가 첫 치료로 고려되었고, 다른 모든 환자에서는 TACE와 RFA (and PEIT)가 시행되었다.

Early HCCs의 1,2,3년 생존률은 94.7%, 92.3%, 77.7%이었고, intermediate HCCs는 95.8%, 79.2%, 52.9%였다.

결론: 병합 그리고 순차적인 RFA와 TACE는 단일 결절 형태의 early HCCs뿐만 아니라 다발 결절 형태의 intermediate HCCs에서도 효과적일 것으로 생각된다.

13. 간세포암종 환자에서 고주파 열치료 후 유의하게 증가된 T 임파구의 세포 용해 활동¹³

고주파 열치료에 면역학적 효과가 있다는 보고가 최근 많아서 VX2 토끼 간암 모델과 간세포암종 환자, 대장암의 간전이 환자를 대상으로 종양 특이성 T 임파구의 활성을 관찰하였다. T 임파구의 활성화는 동물실험에서는 유의하게 생존을 연장시켰었다.

6명의 간세포암종 환자와 6명의 대장암의 간전이 환자를 대상으로 혈액 채취 후 4, 8주에 고주파 열치료를 시행하였다. 각 환자들의 말초 단핵구를 HepG2와 CaCo세포와 같이 배양하였고, 세포 용해가 이루어지면 adenylate kinase (AK)의 유출을 측정하였다.

RFA 4주 후 HepG2와 CaCo세포에 대한 T세포의 세포 용해는 시술 전에 비해 200-400배 이상 증가되었고 8주 후에는 4주 때보다 더욱 증가하였다.

결론: 고주파 열치료는 기계적인 종괴의 파괴뿐 아니라 아울러 면역학적인 효과도 가지며, 종양 특이적 T세포를 증가시킬 뿐 아니라 그들의 세포독성 활동도 증가시키는 것으로 생각된다.

맺음말

이번 제 40차 유럽간학회에서도 간세포암종의 유전자 변이 및 발생에 관한 분자생물학적 기전을 규명하려는 많은 노력이 시도되고 있음을 알 수 있었으며, 또한 유전자치료에 관한 많은 시도들이 이루어지고 있음을 알 수 있었다. 이외에도 간세포암종이나 문맥혈전 등을 진단하기 위한 조영제를 사용한 초음파검사에 관한 많은 보고가 있었으며, 간세포암종의 치료를 위한 여러 보고들이 있었다. 간암의 발생 빈도가 높은 우리나라에서도 기전과 치료 등에 관한 많은 연구가 체계적으로 이루어져 많은 환자분들에게 도움이 되었으면 하는 기대를 또한 번하며 이 글을 마치는 바이다.

참 고 문 헌

1. Cacheux W, Schiffer E, Barbu V, et al. Hepatocellular carcinoma chemoprevention: Towards combined EGFR and IGFR targeting? [Abstract] J Hepatol 2005;42:17A.
2. Giannelli G, Bergamini C, Fransvea E, et al. The tissue microenvironment modulates HCC cells invasive phenotype. [Abstract] J Hepatol 2005;42:19A.
3. Kuehnle F, Zender L, Wirth TC, et al. The P53-selective oncolytic adenovirus ADP53DPR does not replicate in primary human hepatocytes but efficiently lyses P53-altered tumors *in vitro* and *in vivo*. [Abstract] J Hepatol 2005;42:19A.
4. Batmunkh E, Lodi CS, Holczbauer A, et al. High expression of agrin in hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. [Abstract] J Hepatol 2005;42:88A.
5. Elinav E, Nabi AE, Pappo O, et al. Leptin's suppression of hepatocellular carcinoma by activation of NK lymphocytes and inhibition of tumor proliferation is associated with altered expression of STAT2, SOCS1, & CIS. [Abstract] J Hepatol 2005;42:93A.
6. Llovet JM, Chen Y, Wurmbech E, et al. Comparison of gene transcriptional profiles in dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma in HCV-cirrhosis: Identification of molecular markers. [Abstract] J Hepatol 2005;42:20A.
7. Küper R, Satomura S, Kanke F, et al. Clinical utility of AFP-L3 glycoforms in risk assessment for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. [Abstract] J Hepatol 2005;42:96A.
8. Byrnes VM, Shi H, Kiryu S, et al. The fate of arterial enhancing nodules on MRI in the cirrhotic liver. [Abstract] J Hepatol 2005;42:90A.
9. Sangiovanni A, Molteni E, Romeo R, et al. Barcelona clinic liver cancer (BCLC) stage is a better survival predictor than cancer of the liver italian program (CLIP) in patients with hepatocellular carcinoma. [Abstract] J Hepatol 2005; 42:18A.
10. Di Costanzo GG, De Luca M, Picciotto FP, et al. Is MELD score better than Child-Turcotte-Pugh score in predicting mortality of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? [Abstract] J Hepatol 2005;42:92A.
11. Beaugrand M, Sala M, Degos F, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) by Seocalcitol (a Vit D analogue): An international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. [Abstract] J Hepatol 2005;42:17A.
12. Fornari F, Michieletti E, Di Stasi M, et al. Hepatocellular carcinoma: Long-term results of combined treatment with percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization. [Abstract] J Hepatol 2005;42: 94A.
13. Wissniowski TT, Hänslér J, Bernatik T, et al. Radiofrequency ablation in patients with liver cancer causes a dramatically increased cytolytic activity of T-lymphocytes. [Abstract] J Hepatol 2005;42:102A.