

IMAGE OF THE MONTH

약물 방출성 구슬입자를 사용한 경동맥화학색전술과 간이식으로 순차적으로 치료된 간암

윤현화, 정영걸, 정동해¹, 최승준², 김정호², 김건국³

가천대학교 길병원 소화기내과, 병리과¹, 영상의학과², 외과³

Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Drug-eluting Beads Chemoembolization and Liver Transplantation

Hyun Hwa Yoon, Young Kul Jung, Dong Hae Chung¹, Seung Joon Choi², Jeong Ho Kim² and Keon Kuk Kim³

Departments of Internal Medicine, Pathology¹, Radiology², and General Surgery³, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

증례: 52세 남자 환자가 내원 한 달 전부터 지속된 다뇨 증상 및 공막의 황달, 전신 쇠약 증세로 병원에 내원하였다. 환자는 2년 전 B형간염 바이러스 감염 및 이에 동반된 간경변증을 인근 내과의원에서 진단받았으며, 이후 보존적 치료를 받았다. 최근에 내과의원에서 시행한 혈액검사에서 AST/ALT 351/283 IU/L, 공복혈당 270 mg/dL로 측정되어 이에 대한 추가 검사 및 치료를 위해 의뢰되었다.

방문 당시 환자의 의식은 명료하였고 활력징후는 정상이었으며, 결막 창백은 없었으나 경미한 공막 황달은 관찰되었다. 복부는 부드럽고 약간의 팽창이 있었으며, 간과 비장이 촉진되었으나 압통이나 반발통은 없었다. 이동 탁음은 관찰되지 않았으나 하지 부종은 관찰되었다.

일반 혈액검사에서 백혈구 2,860/mm³, 혈색소 13.7 g/dL, 혈소판 57,000/mm³, 총 단백 5.7 g/dL, 알부민 2.3 g/dL, 총 빌리루빈 2.5 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 121 IU/L, AST/ALT 94/72 IU/L였다. 프로트롬빈 시간은 16.7초(INR 1.45)였으며, 혈청 알파태아단백은 25.6 ng/mL였다. B형간염 표면항원은 양성하였고, e항원은 음성이었으며 혈청 HBV DNA 수치(real time PCR)는 1,386,540 IU/mL (4,728,103 copies/mL)이었다.

역동적 간 전산화단층촬영에서는 간의 제5분엽에서 약 4.0 cm 크기의 하나의 종괴 안에 작은 여러 결절들이 모여있는

형태가 관찰되었으며, 내부 결절은 조영제 투여 후 동맥기에서 조영증강되고 지연기에서는 저음영을 보였다. 이와 더불어 간경변증과 비장종대 및 정맥류가 관찰되었다(Fig. 1). 초음파 유도하 간조직 생검을 시행하였고, 병리소견에서 광범위한 괴사와 함께 간세포암종을 시사하는 간세포성 증식 소견을 보였으며, 이러한 영상 및 조직 소견을 바탕으로 간세포암종으로 진단하였다.

환자의 간기능은 Child-Pugh class B였고, 4 cm 단일 종괴 간세포암종으로 주간문맥 혈전을 동반하지 않은 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A였으나, 간절제술은 수술 위험도가 높다고 판단되어서 경동맥화학색전술을 시행하였다. 후하구 간동맥에 도관을 삽입하여 간암으로 주행하는 혈관을 찾고 미세도관을 유치한 뒤, doxorubicin 75 mg과 혼합한 DC bead[®] (100-300 μm; Biocompatibles, Surrey, UK)를 사용하여 경동맥화학색전술을 2차례 시행받았다(Fig. 2).

이후 외래에서 추적관찰하였고 간암 진단 및 치료 후 8개월째 간성뇌증으로 인한 성격변화 및 수면장애를 호소하였으며, 이후 간성 혼수를 보여 입원하였다. 혈액검사에서 혈소판 29,000/mm³, 총 단백 5.1 g/dL, 알부민 1.7 g/dL, 총 빌리루빈 4.7 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 137 IU/L, AST/ALT 66/43 IU/L, 크레아티닌 0.7 mg/dL였으며 프로트롬빈 시간

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 정영걸, 405-760, 인천시 남동구 구월동 1198번지, 가천대학교 길병원 소화기내과

Correspondence to: Young Kul Jung, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3426, E-mail: 93cool@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

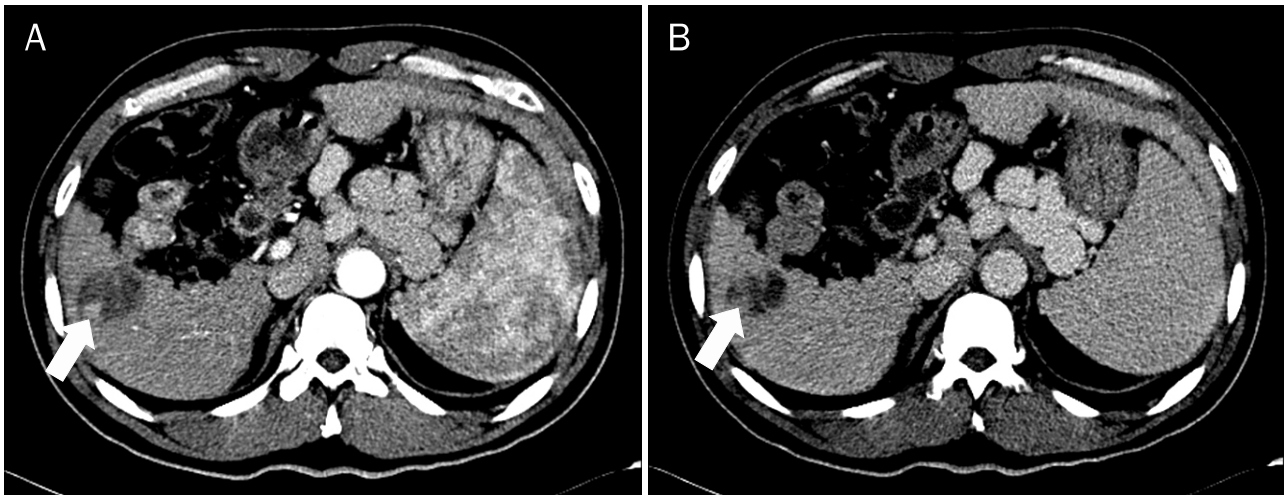


Fig. 1. (A) Transverse arterial phase CT scan showed a 15 mm inner nodule (white arrow) in the lesion that was enhanced and a peripheral one that was not enhanced. (B) Transverse equilibrium phase CT scan showed the enhanced inner portion appears as an area of hypoattenuation (white arrow).

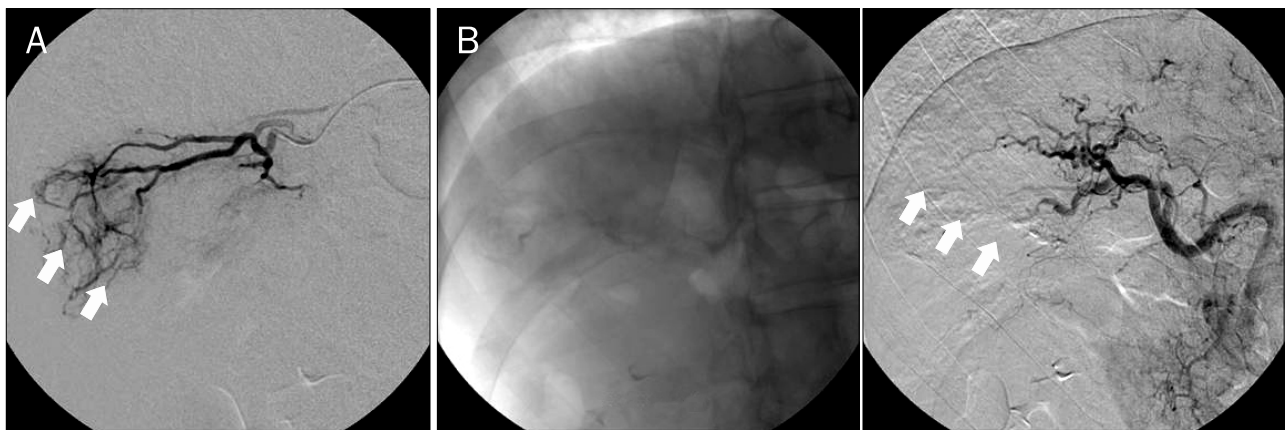


Fig. 2. (A) Hypervascular tumor staining (white arrows) around previous lipiodol uptaken mass in the right hepatic lobe. (B) Completion arteriogram of the right hepatic artery showed near-complete stasis of blood flow (white arrows) through S6 hepatic artery after transarterial chemoembolization with DC bead®.

은 22.5초(INR 2.05)로, Child-Pugh class C 및 MELD score 20으로 잔여 간기능이 떨어져 있었다. 역동적 간 전산화단층촬영에서 명확하게 잔존암을 의심할 만한 병변은 없었으나, 역동적 간 자기공명 영상에서는 잔존암을 의심할 만한 병변이 관찰되었다. 입원 이후로도 지속적으로 의식이 회복되지 않아 뇌사자 간이식 수술을 시행하였다.

수술 후 시행한 간조직의 병리학적 소견에서 주종양은 완전괴사 소견을 보였으나 위성 결절은 대부분 남아있었고, DC bead®는 주종양 안과 그 주변에서 잘 관찰되었다. 주변에서의 DC bead®는 섬유화 조직 내, 담즙종 내, 그리고 담관 내에 세 가지의 형태로 존재하였으며 위성 결절 주변에도 존재했지만 위성 결절 내에는 존재하지 않았다(Fig. 3).

환자는 간이식 후 의식이 회복되고 간기능도 호전되었으며

수술 후 급성 간이식 거부반응 등의 합병증은 보이지 않아, 면역억제제 등을 복용하면서 퇴원하였다.

퇴원 당시 혈청 알파태아단백은 1.70 ng/mL로 감소하였고 이후 3개월 간격으로 역동적 간 전산화단층촬영 및 혈청 알파태아단백을 측정하며 추적관찰 중이며, 환자의 간기능은 Child-Pugh class A로, 혈청 알파태아단백은 1.30 ng/mL로 간이식 이후 12개월째 재발없이 잘 유지되고 있다.

진단: Hepatocellular carcinoma (HCC)

최근 경동맥화학색전술에 대한 쟁점은 환자 선택기준 및 화학색전술의 기술이다. 환자 선택에 대한 권고안은 최근까지 수정되어 왔으나, 시술 방법 및 색전 물질 등에 대한 구체적인 합의는 명확치 않다.¹ 최근 연구에서 DC bead® loaded with doxorubicin (DEBDOX; Biocompatibles)가 절제 불가능한

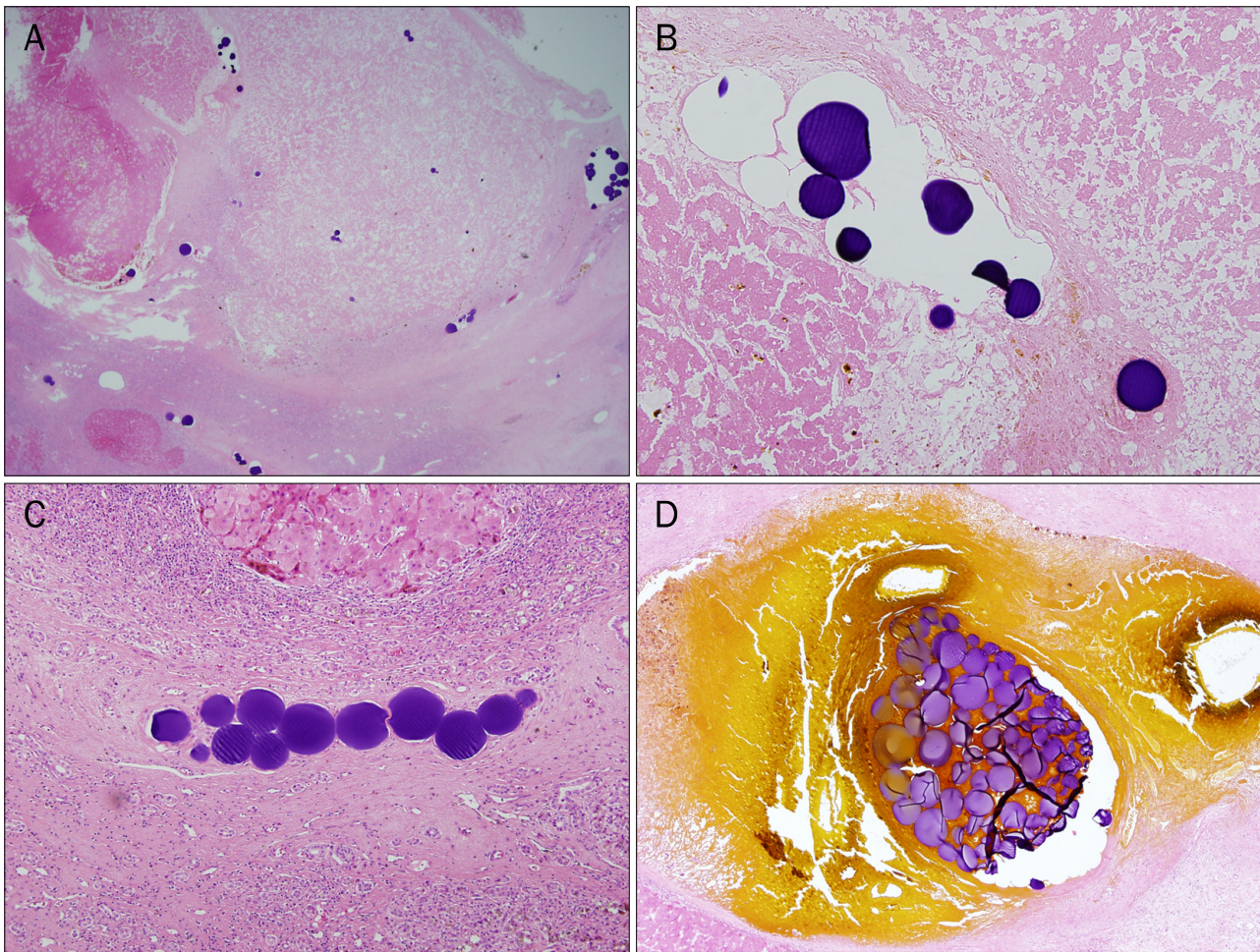


Fig. 3. (A) Main tumor showing complete necrosis. DC bead[®] was seen within and around the tumor (H&E, ×10). (B) DC bead[®] within the tumor which was in coagulation necrosis (H&E, ×100). (C) DC bead[®] buried in fibrous tissue around the tumor. Satellite nodule of hepatocellular carcinoma showing focal necrosis. No foreign body reaction was seen (H&E, ×100). (D) Intrahepatic biloma containing DC bead[®] (H&E, ×40).

간세포암종에 대한 안정성과 효능을 얻었고,²⁻⁴ PRECISION V study에서는 DEBDOX가 기존의 경동맥화학색전술에 비해 종양에 대한 반응이 증가하고 내약성이 개선되며 간독성을 감소시키고 통계학적으로 유의하게 전신적 독성 감소가 있다고 보고하였다.⁵ 또 다른 연구에서는 DEBDOX가 기존의 경동맥화학색전술에 비해 통계학적으로 유의하게 치료에 대한 반응이 좋고 병의 진행까지의 시간이 짧았으나 간독성에서는 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.⁶

DC bead[®]는 간기능이 떨어진 환자에게 시도해 볼 수 있는 항암화학색전술이며, 아직까지 간이식 전 가교적 치료로서 DC bead[®]의 진정한 효능에 대해서는 증명되지 않았으나, Nicolini 등⁷의 보고에 의하면 간이식 대기 환자에 대해 수술 전 가교적 치료로 경동맥화학색전술을 시행하였고 기존의 경동맥화학색전술에 비해 약물 방출성 구슬입자를 이용한 화학색전술이 완전 조직반응이 더 높은 비율로 나타났다고 보고하고 있다. 이번 증례에서는 간기능이 떨어져있는 간암 환자에

서 간암의 치료목적으로 약물 방출성 구슬입자를 사용하였다. 일반적인 리피오돌을 사용한 항암화학색전술에서 나타나는 간기능 감소 등의 부작용을 줄여보고자 시행하였으나, 시술 후 점차 잔여 간기능의 감소가 나타났고 결국 간성뇌증 등이 발생하여 사체간이식을 시행받았다.

간이식 후 시행한 병리학적 소견에 대한 문헌검색을 보면 기존의 경동맥화학색전술을 시행한 환자에서는 응고괴사가 간세포암의 결절 내에 국한되어 섬유 캡슐 및 이물반응에 둘러싸여 경계지어져 있는데 반해, DC bead[®]를 이용하여 항암화학색전술을 시행한 환자에서는 괴사가 간세포암의 결절 뿐만 아니라 그 주변에서도 발견되었다는 점을 보고하고 있다. 이는 역시 이번 증례의 간이식 후 조직검사소견에서도 확인할 수 있었고, 이를 통해 약물 방출형 구슬의 치료효과 차이를 병리적으로도 확인할 수 있었다.⁷

DC bead[®]는 기존의 경동맥화학색전술에 비해 주위 정상 조직에 대한 손상이 상대적으로 적지만 여러가지 합병증이 나

타날 수 있다. 간독성과 같은 간손상(3%), 췌장 및 담낭 손상(6%), 위장관 출혈(2%), 간농양 및 감염(1%), 위장관 궤양(1%), 복수(1%), 경경정맥 간내문맥 정맥단락술로 인한 입원(1%), 종양 내 출혈로 인한 입원(1%) 등이 있다. 이외에도 항암제로 인한 합병증으로 탈모(1%), 점막염(3%), 골수 억제(5%), 그리고 피부 변색(2%) 등이 있다.⁸ 특히 담즙종이 기존의 경동맥화학색전술에서 보다 높은 빈도로 보고되는데 원인은 간내 담관 분지를 공급하는 담관주위충 손상에 의한 허혈성 변화로 간내 담관 괴사에 의한 것으로 알려져 있다. 경동맥화학색전술 후 생기는 담즙종의 발생은 간동맥손상 등에 의한 담관주위충의 혈류감소, 항암제의 직접적인 담도 손상, 그리고 이물질에 의한 염증세포 침윤 등의 복합적인 원인이 작용할 것으로 생각된다.^{9,10} 이번 증례도 조직검사 결과를 보면, 혈관은 사라지면서 섬유화되고, 남은 DC bead[®] 등은 혈관이 아닌 인근 담관 안에서 발견되면서 주변에 담즙종을 형성함을 알 수 있었다. 혈관색전술 이후에 혈관은 섬유화되고 혈관 주변으로 주행하는 담관들로 DC bead[®]가 새어 들어가서 DC bead[®]가 담관 파괴 및 담즙종 형성에 관여하는 것으로 생각된다.

이번 증례는 만성 B형간염 및 간경변증에서 간암이 발생하여 2차례의 DC bead[®]를 사용한 경동맥화학색전술 및 간이식을 순차적으로 받아서 치료된 경우이며, 이를 통해 DC bead[®]의 병리적학적 소견을 확인함으로써 치료의 기전과 합병증 발생의 원인을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

1. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524.

2. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-481.
3. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:269-280.
4. Martin R, Geller D, Espat J, et al. Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *Hepatogastroenterology* 2012;59:255-260.
5. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al.; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
6. Song MJ, Chun HJ, Song DS, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012. [Epub ahead of print]
7. Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:327-332.
8. Naumann M, Bonsall R, Gupta R. Chemoembolization with drug-eluting beads complicated by intrahepatic biloma. *Semin Intervent Radiol* 2011;28:212-217.
9. Park WK, Chang JC, Lee HZ, Kim HJ, Choi JH, Gu MJ. A case of resection of biloma with hepatocellular carcinoma after embolization. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002;8:331-335.
10. Kobayashi S, Nakanuma Y, Terada T, Matsui O. Postmortem survey of bile duct necrosis and biloma in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization therapy: relevance to microvascular damages of peribiliary capillary plexus. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1410-1415.