

대장암 간 전이의 치료

원자력병원 외과

황 대 용

Management of Colorectal Cancer Liver Metastasis

Dae-Yong Hwang, M.D.

Department of Surgery, Korea Cancer Center Hospital

The liver is the predominant metastatic site of colorectal cancer. When the patients general condition, the absence of extrahepatic metastases, number and locations of hepatic lesions permit, hepatic resection may be curative and should be considered standard therapy. Regional approaches, such as cryotherapy, alcohol injection, radiation therapy, interstitial laser therapy, and chemoembolization even that may bring about effective palliation suggest experimental approaches to the treatment of hepatic metastases. Regional infusion of chemotherapeutic agent via hepatic artery has shown a great tumor response, but further studies are needed for evaluation of precise benefit of this approach. Manipulation of the gene level was recently possible and addressed for the treatment of unresectable hepatic metastases, but still many problems to overcome are remained for the effective delivery and selective expression of the therapeutic gene or gene product to the target cells. Thus, new approaches to the colorectal cancer liver metastases are clearly warranted.

Key Words: Colorectal cancer, Liver metastasis

서 론

대장암 환자의 약 25% 정도에서는 동시성 간 전이 소견을 보이며 약 50%에서는 이시성 간 전이를 보이는 것으로 알려져 있다. 대장암으로 사망한 환자들의 부검 결과에서도 약 60~70% 정도에서 많게는 90%까지 간 전이가 있는 것으로 보고되었다. 이러한 간 전이를 보이는 대장암 환자에서는 간 절제술만이 아직까지 유일한 근치적 치료법으로 되어 있다.

치료하지 않은 대장암 간 전이 환자의 생존율은 생존을 측정하는 시점의 간 전이 침윤 정도에 달려 있는데 중앙생존기간은 6~12개월이며 만약 전이가 동시성인 경우는 4.5개월로 알려져 있다. 따라서 진단 초기에 최소한의 간 침범이 있었다 할지라도 치료하지

않은 경우에 있어서 진단 5년 후까지 생존해 있는 경우는 매우 드문 것으로 되어 있다. 다른 한편으로 환자가 비교적 양호한 전신 건강상태를 유지하고 충분한 잔여 간 기능을 보유(reserve)하고 있으며 최소한의 간 침범을 가진 환자의 경우는 아무런 치료 없이도 장기간의 생존 가능성이 예견되는데 이러한 기준들이 간 전이 절제의 적절한 대상을 선정하는 데 이용되고 있다.

대장암 간 전이의 절제를 위해서는 일차 병소를 제거하고 전이 병소가 간에만 국한되어 있어야 하며 절제술기가 기술적으로나 생리적으로 가능해야 하는 여러 가지 요소들을 고려해야만 한다. 절제술을 시행한 간 전이 환자와 절제하지 않은 환자 간의 전향적이고도 무작위적인 비교 연구가 현재까지 이루어지지 않았으나 이러한 연구는 윤리적 문제 등을 포함한 여러 문제점으로 인하여 앞으로도 실행되기가 어려울 것으로 보인다. 여기서는 대장암 간 전이의 치료에 대한 외과적 절제와 이에 관련된 인자들, 간 동맥 항암치료를 포함한 국소 치료법, 그리고 새로운 치료법 등에 대해 기술하고자 한다.

책임저자 : 황대용, 서울시 노원구 공릉동 215-4
원자력병원 외과(우편번호: 139-706)
(Tel: 970-1219, Fax: 972-3093)
(E-mail: hwangc@kcchsun.kcch.re.kr)

본 론

1) 외과적 절제

(1) **술전 평가:** 동시성(synchronous) 병변은 일차 대장암종의 수술 전 또는 수술 중에 진단이 내려지게 된다. 컴퓨터 단층 촬영(CT scan)은 일차 종양의 절제 전에 시행하는데 대장암 간 전이를 진단하는데 있어서 약 80%의 민감도(sensitivity)를 보이며 일차종양의 근치적 절제술을 받았다고 생각되는 환자의 약 30%에서는 일차종양의 수술 중 간 전이 유무를 알 수가 없어서 병변을 놓칠 가능성이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해 수술 중 초음파(intraoperative ultrasonography; IIOUS)가 이용되기도 한다. 또한 약 60%의 환자에서 간 기능 검사(특히 alkaline phosphatase, LDH, gamma GT)가 비정상 소견을 보인다.¹

이시성(metachronous) 병변은 혈청의 암태아성 항원(CEA)의 상승이나 추적 촬영 검사에서 진단된다. 재발 환자의 85~90%의 환자에서 혈청 CEA치가 상승되어 있기 때문에 현재까지는 CEA가 재발을 발견하는데 다른 어떤 종양 표지자 보다도 유용하다고 할 수 있다. Kemeny²의 전향적 연구에서 주기적인 혈청 CEA치의 측정이 술후 간 전이를 발견하는 가장 효과적인 선별 검사법이라고 하였는데 대부분의 연구자들은 재발의 임상적 증거가 나타나기 평균 약 4개월 전에 혈청 CEA치가 상승함을 보여 주었다. 그러나 상승된 혈청 CEA치는 상당 수의 환자 군에서 종양의 용적과 비례하기 때문에 CEA와 연관된 재발은 치유의 관점에서 이미 벗어나 있다고도 할 수 있겠다. 그럼에도 불구하고 아무런 증상이 없는 환자 군에서 상승된 혈청 CEA치가 재발 병소 확인을 위한 2차 확인(second-look) 개복술의 적응증이 되어 왔는데 최근에는 이러한 경우 재발 병소 확인에 PET (positron emission tomography)이 유용하다고 한다. 간 전이의 CT scan의 소견에서 감별해야 할 것들은 재생성 결절(regenerative nodules), 간 내 담도의 확장(intrahepatic ductal dilatation)과 국소 지방증(focal steatosis) 등이 있다.

만약 간 절제나 국소 접근치료법(regional approach)을 고려하고 있을 때에는 먼저 전이 병변에 대한 철저한 평가를 하여야 하며 일차 병소나 다른 위치에서의 재발을 배제하기 위해 자세한 병력의 청취, 철저한 이학적 검사, 흉부 X-ray 또는 흉부 CT scan, 대장내시경, 그리고 골반을 포함하는 복부 CT scan 등이 포함된다. 간 문부(porta hepatis)나 종격동(mediastinal) 림프절의 비대 확인시 간 절제술이나 국소 치료를 불가능하게 하는 요인들을 확인하는데 매우 도움이 된다.

간내 병변에 대한 세밀한 술전 검사를 위해서는 전이 병변의 수와 위치를 결정하기 위해 CTAP (Computer Tomography Arterial Portography 또는 CT angiography)와 MR (Magnetic Resonance Imaging)이 이용된다. 이

두 가지 검사는 기존의 CT scan보다 민감도가 더 높은 것으로 되어 있다. CTAP는 조영매체(contrast medium)가 상장간막 동맥의 선택적 도관(catheterization)에 의해 간 문맥으로부터 간으로 직접 운반되는 과정을 포함하는데 간 동맥의 분지가 간 전이 병변들의 주 공급원이기 때문에 CTAP에서 조영매체의 문맥을 통한 유입은 정상 간 조직과 병변 상호 간의 대비를 향상시킨다. CTAP의 민감도가 90% 이상이므로 간 전이의 발견을 위해 종래의 일반적인 CT의 민감도를 개선시켰다고 보고하였으나 가 양성(false-positive)률이 높은 것이 단점으로 되어 있다.

MR 영상에서 간 전이는 T2-weighted 영상에서 고 농도 병변(hyperdense lesion)으로 나타난다. T2-weighted 영상에서 다양한 강도의 영상 밀도는 종양 괴사, 정상 간 실질 조직의 압축(compression), 점액(mucin)의 축적, sinusoid의 충혈과 염증반응성 간질(desmoplastic stroma) 등으로 인한 이차적 소견일 수 있다. Radiology Diagnostic Oncology Group의 연구³에서는 조영제로 증강된 CT scan과 통상의 body coil을 MR 영상을 이용한 간 전이 병소의 평가 비교에서 그 정확도(accuracy)의 차이가 없다고 하였다.

최근 통상적인 간 혈관 촬영과 하대정맥 촬영은 간 전이가 있는 환자에서 꼭 필요하다고 할 수는 없는데 특히 간 주변부(periphery)에 위치한 종양의 술전 평가로는 그 가치가 없다. 다만 간 중앙 부위에 근접한 큰 종양은 종괴와 주 혈관들과의 관계를 정확하게 구분하기 위해 만기(late phase)의 문맥 촬영술을 포함한 간 동맥과 하대정맥 촬영술이 고려될 수 있다. 그러나 최근 이중 초음파 촬영기기(duplex ultrasonography)와 MR 영상 등의 발달로 이러한 침습적인 검사들의 필요성이 점차 줄어들고 있다.

최근 최소 침습(minimal invasive) 진단과 치료기법의 발달로 진단적 복강경과 복강경 하의 초음파 기법에 대해 많은 연구가 이루어지고 있다. 이러한 술기들은 국소 재발 병변, 자세한 간의 영상, 그리고 림프절 상태를 파악하고 간 외 전이의 평가를 위해 연구가 활발히 이루어지고 있다. Babineau⁴은 절제 가능한 간 종양을 가지고 있다고 생각되던 45%의 환자에서 병기결정을 위한 복강경 검사로 절제 불가로 판정이 나왔으며 이것은 후에 개복을 통하여 확진이 되었다고 하였다. 또한 복강경 하의 초음파(laparoscopic ultrasound; LUS)시술의 추가는 대상환자의 3분의 1에서 복강경 만으로는 발견되지 않았던 간 종양이 발견되었다고 하였다.

단독의 큰 종양의 절제가능성에 대한 평가에서는 간 문부(hilar)의 구조물이나 주요한 정맥을 침범한 병변을 제거하는 능력에 있어서 각 시술자마다 차이가 있다. 큰 종양은 주위 혈관을 누르고 전위(displace)시키며 때로 직접 혈관을 침범하나 종양의 크기 그 자체는 절제의 급기가 될 수 없다. 심지어 주요 혈관들이 종양에 의해 침범되었다 할지라도 간 문맥이나 하대정맥과 같은

Table 1. Prognostic variables in colorectal cancer liver metastasis

Study group	No.	Stage of primary tumor	Grade of primary tumor	Location of primary tumor	Number of metastasis	Size of metastasis	Distribution of metastasis, uilobar vs. bilobar	Presence of clinical manifestation	Disease free interval	Synchronous vs. metachronous	Serum CEA
Multi-institutional (1988) ¹	859	+			+	+	-	+	+		+
Doci (1991) ⁸	100	+		-	-		+		-		-
Scheele (1991) ¹⁰	219	+	+	-	-	-	-		-	+	
Younes (1991) ⁹	133	-		+	+	+			-		+
Cady (1992) ¹¹	129	-		-	+	-	-		-		+
Rosen (1992) ⁷	280	+*	-	-	+	-		+		+ [†]	-

+: significant, -: not significant, *: synchronous lesion only, †: Stage B primary tumor only

주요 혈관들을 다룰 수 있는 혈관 수술 기법의 발달로 인해 절제 수술의 가능성이 높아지게 되었다. 따라서 간 절제에 대한 최종 결정은 술전 검사들에서 절제 가능성이 없다고 보일지라도 수술 때까지는 유보해야만 한다. 또한 CT scan에서 보이는 간 주위 림프절의 존재가 꼭 종양의 침윤이라고 간주되어서는 안되며 간 주위 림프절의 존재가 수술을 불가능하게 하는 요소가 될 수 없다.

(2) 예후인자: 대장암이 간에 전이하여 간 절제를 시행 받은 환자의 거의 대부분이 재발로 인해 사망한다. 간 주위(간 문맥주위, 간 문부, 담도주위, 복강동맥주위, 횡장주위) 림프절 침범과 절제 면의 종양세포의 존재 시 예후는 매우 불량하다. 다기관 공동연구¹에서 담도주위와 복강동맥 주위 림프절을 침범한 간 절제 환자는 누구도 5년을 생존하지 못하였다고 보고하였다. 그러나 일본의 Nakamura⁵은 림프절 전이가 있는 환자에서 간 주위 림프 광청술을 시행하여 생존기간이 연장되었다고 보고하였다. 22명에서 간 문부의 림프 광청술이 시행되었고 이 중 6명이 림프절 전이를 보였는데 이들의 3년, 그리고 4년 생존율이 각각 40%이었다. 향후 더 많은 연구들에서 간 주위 영역 림프절 광청술에 추가하여 간 절제를 한 경우가 광청술을 시행하지 않은 경우보다 더 나은 결과를 보이지 못한다면 간 주위 림프절의 침범은 간 절제의 금기로 간주되어야만 할 것이다.

절단면에 종양세포가 발견되면 외과적 치료는 실패하

였다고 간주되는데 조직학적으로 증명된 암세포가 없는 절단면을 얻기 위해 절단면 거리를 더 확보하거나 절단면에 대한 냉동응고치료(cryoablation) 등이 시행되고 있다. 근접한 절단면을 가지고 절제한 경우에 불량한 예후를 나타냈기 때문에 약 1 cm의 절단 거리가 요구되고 있다. 그러나 아직까지 절단면의 거리와 생존기간 사이의 확실한 관계가 입증되지 않았기 때문에 1 cm의 안전 간격을 확보할 수 없다고 하여 간 절제를 포기하여서는 안 된다.

여러 연구들에서 간 전이 환자의 예후에 영향을 주는 임상요소들에 관하여 보고되어 왔다(Table 1). 간 외 병변의 존재는 동시성 폐 전이를 가진 경우를 제외하고는 간 절제의 금기로 간주되고 있다. Smith⁶은 간과 폐 전이 동시절제를 받은 10명의 환자에서 2년의 중앙 생존기간(median survival)을 보고하였으나 다른 연구⁷의 보고와는 차이가 있었다. 성별에 관하여는, 비록 다른 연구들에서 이와 같은 관찰을 입증하지는 못했지만 일부에서 여성이 남자보다 보다 나은 예후를 보인다고 하였다.⁸ 일차 종양의 병기, 일차 종양의 분화도, 일차 종양의 위치, 전이의 수와 크기, 전이의 분포, 임상 증상의 존재 유무, 무병 기간과 높은 혈청 CEA치 등과 같은 종양과 연관된 인자들이 예후와 관련되어 있다고 보고되었으나 이와는 상반된 결과의 보고들이 많으며 또한 수술 전후 수혈은 불량한 예후와 연관되어 있다고 알려져 있으나 관련이 없다는 보고⁹도 있다.

① **일차 종양의 병기**; 일차 종양의 병기가 진행될수록 생존율이 감소하며 일차종양에 림프절 전이가 없었던 환자와 림프절 전이가 있었던 경우의 비교에서 5년 생존율이 10% 내지 20% 범위의 차이를 보였다. 비록 일차 종양의 병기와 간 전이 절제 후 예후 사이에 연관성이 있다고 할지라도 이러한 생존율의 실제적인 차이로 인해서 더 진행된 병기의 일차 종양을 가진 환자에서 간 절제를 할 수 없다는 것은 아니다.

② **일차 종양의 분화도와 종양의 위치**; 분화도가 간 절제의 예후인자로는 연관성이 없다고 한다.⁷ 종양의 위치에 관해서는 에스상 결장과 하행 결장에 일차 종양이 있었던 경우 직장암과 다른 위치의 대장암이 있었던 경우에 비해 간 절제 후에 더 나은 예후를 보였다고 하였으나 이러한 소견은 다른 연구들에서 입증되지 못하였다.

③ **전이의 수와 크기**; 한 개의 전이와 다수의 전이를 가진 환자에서 간 절제 후 비교시 생존율의 차이는 없다. 그러나 Rosen등⁷은 한 개의 전이를 가진 경우와 비교하여 두 개 이상의 전이 병소가 있는 경우 더 불량한 예후를 보이는 경향이 있다고 하였다. 다기관 공동연구¹에서 5년 생존율은 3개 이상의 전이 병소를 가진 환자에서 감소되어 있음을 제시하였고 크기의 경우 크기가 8 cm 이상인 경우가 그 이하의 크기를 보인 경우보다 5년 생존율이 더 나쁘다고 하였으나 다른 연구들⁸에서는 이와 상반된 결과를 보여주었다. 따라서 크기의 차이에 따른 환자들 간의 생존율 차이만으로 절제를 해야 할 것인가에 관한 결정에 영향을 미치기에는 충분치 않다고 하겠다.

간 내에서 서로 아주 근접해 있고 간 내로의 종양 전파로 여겨지는 두 개 이상의 병변으로서 정의되는 위성 병변(satellite configuration)이 종종 간 전이에서 보이는데 이러한 위성 병변은 불량한 예후인자로 보고되고 있다.

④ **전이의 분포**; 전이의 분포가 한쪽 엽에 국한된 경우보다 양쪽에 있는 경우가 더 불량한 예후를 보인다고 하나 생존율의 차이를 발견하지 못하였다.

⑤ **임상적 또는 검사의 이상 유무**; 간 전이와 관련된 증상과 증후, 그리고 간 효소치들의 상승을 보이는 환자의 경우, 상승된 혈청 CEA치에 의해 발견되었거나 기초 영상 검사에서 이상소견을 보이거나, 또는 수술시 우연히 발견된 간 전이의 경우에 비해 더 예후가 불량하다고 한다.¹⁷ 따라서 임상 증상이 있는 환자는 비록 근처적 간 절제술이 수행되었다 할지라도 더 불량한 예후를 보인다.

⑥ **무병 기간, 동시성 대 이시성 병변**; 일차 종양의 진단과 전이 사이의 무병 기간이 생존기간과 연관이 있는지는 아직 확실치 않다. 동시성 전이에 비해 이시성 전이가 더 나은 예후를 보인다는 보고도 있으며 일차 종양의 제거와 전이 병변의 발견 사이의 진단기간이 오랜 환자들 사이에서 생존 기간의 차이가 없음을 발견하였으나 최소한 1년 이상의 무병 기간을 가진 환자에서

는 의미 있게 높은 5년 생존율을 보인다는 보고도 있다.

⑦ **혈청 CEA치**; 높은 CEA치와 환자의 생존율 사이에는 역 상관관계가 있으며 Cady등¹¹은 환자의 혈청 CEA치가 200 ng/ml 이상인 환자 중 간 절제 2년 후에 무병 상태인 환자는 없다고 하였다. 따라서 높은 CEA치는 간 전이의 광범위한 형태를 나타낸다고 할 수 있겠으나 높은 CEA치만으로 간 절제의 절대 금기라고 할 수는 없다.

(3) **간 절제의 일반적인 원칙들**: 안전한 간 절제를 위해서는 간의 해부학적 구조를 자세히 이해하는 것이 필수적이다. 간의 재생 능력이나 대사의 잔존 능력을 고려하는 것은 물론 해부학적 기초에 근거한 절제가 수술 유병률 및 사망율을 줄이고 절제 후의 간 기능을 빠르게 회복시킨다. 절제의 범위는 종양의 크기, 위치, 주요 간 혈관과 담도 등과의 관계에 달려있으며 절제로 인해 비가역적인 간 기능의 손상을 입혀서는 안된다. 크기가 크고 깊은 곳에 위치하여 경계가 분명하지 못할 경우에는 해부학적 절제를 고려해야 한다. 전이 종양 절제시 정상 간 조직을 포함한 충분한 경계를 가진 절제가 필요하다. 절단면의 안전성을 위해 정상 간 조직의 1 cm 이상 경계가 요구되지만 안전거리 문제로 인하여 심각한 간 기능 손실을 초래할 수 있는 주요 혈관에 대한 접근으로 수술에 위험을 초래해서는 안 된다. 간 절제 전에 이미 존재하고 있는 양측 엽의 다발성 병변이나 원격 전이는 확실히 배제시켜야 한다. 또한 술중 초음파로 잠재적인 간 전이들을 찾아내어 간의 다른 곳의 전이유무를 가려내야 할 것이다. 담도 폐색에 기인한 담관염이나 황달을 보이는 환자의 경우 감염의 조절과 간 기능의 향상을 위해 담도 감압술도 고려되어야 한다. 간 절제술 그 자체에 있어서는 안전한 수술을 위해 주요 혈관의 통제가 매우 중요한데 간 정맥의 접근은 유입성(afferent) 혈관을 통제 한 후에 수행한다. 만약 종양이 하대정맥과의 연결부에 위치하여 간 정맥 후방에 있는 경우 전체적인 간 혈관 고립술(total hepatic vascular isolation)이 고려될 수도 있다. 동시성 전이의 경우 간 절제가 절단면에 암 세포 없이 수행될 수 있고 일차 종양 수술에 추가하여 간 절제로 인한 유병률의 위험도가 추가되지 않는다면 일차 종양과 간 전이의 동시 절제는 가능하다.

(4) **간 절제의 이론적 근거와 생존율**: 전이성 대장암에서 간 절제를 한 경우의 5년 생존율은 약 25%에서 37%로 보고되고 있다.⁷⁻¹⁰ 현재 간 전이에 대한 외과적 절제가 잘 정립이 된 것처럼 보이나 이 시술의 실제적 효과에 대한 논의는 아직도 계속되고 있다. 대장암 간 전이의 외과적 절제술에 대한 이론적 근거는 치료하지 않은 간 전이의 예후가 매우 불량한 반면에 간 절제 후에 생존율이 연장된다고 하는 데에 있다. 일부 연구자들은 대장암 간 전이의 효과를 알아보기 위해 전향적이고 무작위적 연구를 고안하여 수행할 것을 제안하기도 하였지만 현재 이러한 시도는 통계적으로 의의를 찾지

위해 많은 수의 환자가 필요할 뿐더러 양호한 예후를 가지고 근치 절제가 될 수 있는 환자의 기회를 뺏을 수 있다는 윤리적 문제로 인하여 그 실현이 가능할 것으로 보이지는 않는다.

2) 간 절제 후의 재발 양상과 반복 절제

간 절제 후의 생존한 대부분의 환자들은 결국 간의 재발로 인해 사망하게 되는데 이것은 수술당시 발견되지 않았던 병소로 인해 치료 실패가 되었다는 것을 의미한다. 대부분의 재발 병소는 간(45~75%)이고 다음으로 흔한 곳이 폐(6~22%)이다.¹ 20~40%의 환자에서 재발의 첫 번째 병소는 간이다.⁸ 대장암 전이 절제 후의 가장 흔한 재발 위치가 간이기 때문에 이러한 환자의 일부는 재 절제의 대상이 될 수 있을 것이다. 재발성 간 전이의 절제에 대한 여러 임상 연구들은 반복적인 간 절제가 안전하게 수행될 수 있다고 하였으나 이 연구들의 경우 대부분 대상 환자의 수가 적었고 각각의 기관에서 매우 오랜 기간 동안의 경험을 바탕으로 이루어진 것들이었다. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 보고¹²에서는 6년 이상의 기간 동안에 25명이 간에 단독으로 재발된 경우의 환자들에서 재 절제를 시행하였다고 하였는데 일차 종양과 간 전이 발전 사이의 시간 간격, 첫 번 간 절제 후 무병 기간, 그리고 양측 엽의 전이와 같은 일차 또는 전이 질환의 어떠한 특성도 환자의 결과를 예측하지 못하였다. 따라서 이 보고는 비록 간의 재절제가 안전하게 수행될 수 있으며 생존율을 향상시키는 것으로 보이나 이러한 재절제로 부터 근치의 가능성은 매우 낮을 것으로 결론 지었다. 불행히도 현재까지 보고된 많은 보고들이 거의 모두 후향적 분석을 하였으며 단지 고도로 선택된 일부 환자들만을 포함하여 분석을 하였다는 문제점들이 제시되고 있다.

3) 간 절제 후의 보조 요법

대장암 간 전이의 간 절제 후에 종양 재발의 가장 흔하고 단독으로 재발할 수 있는 위치가 간이기 때문에 간 절제 후의 보조 항암 요법은 필요하나 대장암 간 전이의 간 절제 후 보조 항암 요법의 효능에 대해서는 지금까지 입증되지 못하였다. 따라서 대장암 간 전이의 완벽한 간 절제 후의 통상적인 치료는, 특히 전에 일차 종양을 위해 항암 요법을 받은 환자에 있어서 현재까지는 단지 추적 관찰뿐이라고 할 수 있겠다.

보조요법으로서 항암제의 국소 투여(regional delivery)는 이론적으로 좋은 치료법이다. 최근 대장암 간 전이 환자의 절제 후 항암제의 보조 효과로서의 이득을 알아보기 위해 전향적 무작위성 연구가 진행중인데 ECOG intergroup의 시도는 관찰 군과 보조적인 전신적 그리고 간 동맥 화학요법을 받는 환자 군을 대상으로 연구하고 있으며 또한 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center에서는 전신 항암요법에 간 동맥 주입 항암 요법을 조합하는 군과 그렇지 않은 군의 비교를 위해 연구

중에 있다.

4) 국소적 접근법

수술적 절제가 대장암의 간 전이 환자에서 효과적인 치료법인 반면에 이것은 매우 제한적인 역할을 하고 있을 뿐이다. 일반적으로 간 전이가 있는 환자의 약 10~15%만이 수술적 절제가 가능하고 대다수의 환자들은 대개 병소가 간 양쪽 엽에 위치하거나 개수가 여러 개이고 절제가 어려운 위치 또는 전이의 안전한 절제를 가로 막는 불량한 전신 상태 등으로 대부분이 절제가 불가능한 상태이다. 따라서 절제가 불가능한 대장암 간 전이 환자를 위한 여러 가지 국소적 접근법이 고안되어 왔다. 이러한 것들로는 냉동요법(cryotherapy), 종양 내로 알코올 주입, 방사선 혹은 방사선 동위원소 치료, 간 질성 레이저 요법(interstitial laser therapy), 항암색전술(chemoembolization), 그리고 간 동맥을 통한 항암제의 투여 등이다.

(1) 냉동요법(Cryotherapy): 냉동요법이란 빙점이하의 온도로 그 자리에서 조직을 얼리는 것을 일컫으나 이 용어는 동통을 완화시키기 위해 그리고 조직의 부종을 가라앉히기 위해 찬 온도를 사용한다든가 하는 넓은 범위의 함축된 의미를 가지고 있다. 여러 가지 용어들이 혼용되고 있는데 냉동요법(cryotherapy), 냉동수술(cryosurgery), 그리고 냉동절제(cryoablation) 등이 그것들이다.

암 치료에 있어서 냉동요법의 기전은 급속 냉동에 이은 느린 해동, 그리고 이러한 과정들의 반복이다. 냉동과 해동 과정의 반복은 암 세포의 완전한 파괴 가능성을 높여준다. 대부분의 암 세포들이 내부 응고를 겪게 되고 영하 20도 이하에서 느린 해동 과정 직후 또는 이 과정 동안 암 세포들이 사멸하게 된다.

쥐 실험¹³에서 2번이나 3번의 냉동-해동 반복과정이 100% 효과적이었으나 한 번만으로는 부족하였다. 따라서 임상적으로는 2번 이상의 반복과정이 이용되고 있다. 냉동요법 후의 종양의 사멸과 작은 혈관의 폐색은 미세 순환의 장애와 산소부족에 의한 세포사멸을 일으키게 된다. 그러나 종양조직과 정상조직이 같은 치료범위 내에서 민감도가 다른지 또한 종양 중에 어떤 특이한 형태가 더 민감한지는 아직 확실하지 않다.

초기의 기구는 매우 조악하여 액체 질소를 종양에 직접 갖다 대거나 금속성 수술 기구를 이용하여 액체 질소를 주입하였는데 이러한 부정확한 방법은 깊게 위치한 종양에 적용하기가 쉽지 않았고 불필요하게 많은 정상조직의 손상을 유발하였다. 또한 간 정맥을 통한 질소가스 색전의 합병증이 보고되기도 하였다. 이러한 요소들이 임상 적용범위의 확대를 제한시켰다. 그러나 주입 체계와 고 해상도의 초음파 기구의 발달로 인해 간 종양에서 냉동요법이 다시 흥미를 끌기 시작하였다.

기술적으로는 시술하는 동안 간 주위로부터 장과 횡격막, 그리고 피부와 같은 정상 구조물들이 사고로 냉

동되는 것을 막기 위해 절연시키는 것이 중요하다. 여러 연구들에서 간 내 큰 혈관들의 손상 없이 간의 넓은 부위가 냉동됨을 보여주었는데 이것은 열 에너지가 혈류를 통해 분산되기 때문이다. 그러나 큰 담관은 냉동 손상에 취약하기 때문에 간 문부(hepatic hilum)에서는 주의가 요구된다. 또 다른 시술 중 합병증으로는 탐침 소자(trocar probes) 도입부로 부터의 출혈, 저 체온과 연관된 심장의 부정맥, 그리고 간 실질에 균열이 생기는 손상 등이 그것이다. 또한 시술 후의 문제로는 간 효소들의 일시적인 증가, 백혈구 증대증, 우측 늑막 삼출액과 체온의 상승 등이 있다. 횡격막하 농양, 담도 누공, 술후 수술 상처의 열개(dehiscence), 그리고 간-신장 증후군(hepatorenal syndrome)등의 합병증도 보고되었다.⁸⁰

Ravikumar¹³은 냉동치료를 시행한 대장암 간 전이를 가진 24명의 환자에서 2년의 중앙 관찰기간 동안 7명(29%)의 환자가 무병상태 이었고 8명(33.5%)이 재발된 종양을 가지고 생존하고 있었다고 보고하였다. Onik¹⁴은 간에만 국한된 절제 불가능한 대장암 간 전이를 가진 환자 18명에서 냉동치료를 하였는데 4명(22%)은 완전 관해가 있었다고 보고하였다.

냉동치료는, 비록 그것이 적은 수의 희망이 없는 환자들에서 종양에 강한 반응을 보인다는 것을 보여주었으나 여전히 실험적인 도구로 간주되어지고 있다. 냉동치료 후에 전신적 혹은 국소적 항암요법이 효과적인지는 아직 잘 모르고 있다. 최근 복강경적 시술이 늘고 있는 추세에 따라 간 전이의 치료에서도 복강경 도구를 사용한 냉동치료의 시도가 이루어 질 것으로 보인다.

(2) 알코올 주입 치료: 고 농도의 알코올 주입은 조직의 응고성 괴사를 일으킨다. 경피적 에탄올(ethanol) 주입은 상대적으로 단순하며 비용이 저렴한 방법으로 초음파 유도 하에 무수 에탄올(absolute ethanol)을 주입하게 된다. Salim¹⁵은 다발성 간 전이를 가진 에스상 결장암 환자 6명을 보고하였는데 원발 종양을 절제하고 나서 만져지는 모든 간 전이들을 98% 에탄올 1.0~1.5 cc로 치료하였는데 반복치료를 하였고 평균 생존기간은 20개월이라고 보고하였다. 실제로 이러한 방법은 원발성 간암에서 더 적당하든 왜냐하면 이러한 환자들의 대부분이 간 경화를 가지고 있고 종양의 혈관성이 풍부하기 때문인 것으로 보인다. 대장암의 간 전이 환자에서는 간 경화가 드물기 때문에 이러한 치료법이 수술의 적응이 되지 않는 환자에게 유용할 것으로 보인다. 완전 관해는 크기가 2~3 cm 이하인 경우에 종종 얻어지고 이보다 큰 경우는 단지 부분 관해를 보인다고 한다. 그러나 대부분의 간 전이는 혈관분포가 정상 간에 비하여 상대적으로 적고 단단하여 알코올 주입시 침투의 제한이 사용의 걸림돌이 되고 있다.

(3) 방사선 요법과 방사선 동위원소: 증상이 있는 간 전이를 위한 방사선 치료의 역할은 아주 제한적이다. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)의 연구¹⁶에서 간에 대한 방사선 조사는 증상이 있는 환자의 80%

에서 복부 동통을 경감시키는데 효과적이라고 보고하였고 54%의 환자에서 동통이 완전히 경감되었다고 하였다. 특히 원발 병소가 대장암인 경우의 간 전이에서 보다 효과적이라고 하였는데 방사선 요법에 의한 중앙 생존기간은 5.8개월이었다. 비록 동통은 방사선 치료 후에 개선되었으나 객관적인 종양의 반응과 생존율 향상에 있어서는 매우 비관적인 결과를 나타내었다. 이것은 많은 환자들이 대개 간 외의 병변을 같이 갖고 있기 때문이고 방사선 조사로 다른 장기에 비해 상대적으로 낮은 간 자체의 내성과 충분한 양을 조사하기가 어렵기 때문으로 보인다. 방사선 간염은 주로 30~35 Gy 이상에서 나타나는 것으로 알려져 있다.

간 전이 자체에 방사선 전달을 국한시키기 위한 시도가 행해졌는데 그 중의 하나가 Yttrium 90으로 이것은 반감기가 64.5시간인 순수한 베타선 방출로써 평균 전자의 범위가 2.5 cm로 간 동맥을 통하여 주입하게 된다. Anderson¹⁷은 7명의 대장암 간 전이 환자에서 150 Gy의 총량을 glass yttrium-90 중심체(microsphere)를 사용하여 얻었고 angiotensin II를 이용하여 종양을 표적하였는데 6명의 환자에서 간 전이의 발전이 지연되었다고 하였고 중앙 생존기간은 11개월이라고 하였다. 또한 Herba¹⁸은 glass 중심체의 기질에 삽입된 yttrium-90으로 간 악성종양을 치료하였는데 12명의 대장암 간 전이 환자중 간에서 안정성을 보인 병변은 10명에서 관찰되었다고 하였다. Iridium 192를 이용한 간질성 방사선 치료도 수행되었는데 이 방법의 단점으로는 방사선 용기를 넣기 위해 개복을 하여야 한다는 점과 종양의 크기가 3~5 cm가 넘을 경우 방사선의 고른 전달이 어렵다는 점 등이다.

(4) 간질성 레이저 치료법(Interstitial laser therapy): 간질성 레이저 광응고(Interstitial laser photocoagulation; ILP)는 레이저의 빛 에너지에 의해 생성된 국소 고열로 종양의 괴사를 야기하는 것인데 보통 사용되는 레이저의 광원으로는 Nd-YAG와 diode laser가 사용되고 있다. Amin¹⁹은 22명의 76개의 대장암 간 전이를 간질성 레이저 치료법과 경피적 알코올 주입을 시행하여 상호 비교하였는데 레이저의 경우 종양의 52%에서 완전 괴사가 되었다고 하였으나 알코올의 경우 완전한 종양 괴사를 얻지 못하였다고 하였다. 또한 치료동안의 동통은 알코올 치료에서 더 흔하고 심하여 대장암의 간 전이에서는 알코올 주입 치료보다 레이저 치료가 보다 더 효과적임을 기술하였다. 기술적으로 간질성 레이저 치료의 수행이 보다 쉬워 보이며 능숙한 방사선과 의사가 필요하고 환자 호흡을 조절하기 위해 충분한 진정이 필요한 것으로 되어 있다. 따라서 다른 고식적 치료와의 비교를 위해서는 잘 조절된 무작위성 연구가 필요할 것으로 보인다.

(5) 항암색전술(Chemoembolization): 정상 간 조직과 작은 병변들은 주로 간 문맥을 통하여 혈류가 공급되는 반면 큰 병변은 주로 간 동맥으로부터 공급을 받게 된

다. 간 동맥의 결찰은 선택적인 종양의 괴사를 야기할 수 있지만 이것과 간 문맥을 통한 항암 요법을 병행한다고 하여도 생존율이 증가하지는 않는 것으로 보인다. 또한 시술 후에 혈관 조영술을 하여보면 급속한 측부순환(collateral circulation) 형성을 보여주어 기대 이하의 효과를 나타내었다. 간 동맥 결찰 후에 수 주내에 종양에서 급속한 재 혈관화가 일어난 간 동맥의 차단은 간 전이의 치료에 있어서 단독 요법으로서 효과적인 치료로 간주되지 않는다. 간 종양과 정상 간 조직 사이의 혈액 공급 차이와 상대적으로 간 동맥을 도관하기가 쉽다는 점이 국소 절근을 위해 도관을 기초로 한 기법의 발달로 이어졌다. 간 동맥을 통한 약제의 주입은 종양에 선택적으로 약을 운반할 수 있는 반면에 전신 독성이 최소화된다는 이점이 있다. 종양의 혈관을 차단하기 위해서 혈관 촬영술의 기법이 스테인레스 스틸 코일을 이용한 간 동맥의 근위부 폐색(occlusion)과 gelfoam, Ivalon, 또는 중심체를 이용한 원위부 색전으로 발달되었다. 원발성 간암에서는 색전술로 50~60%의 관해율을 보여 단기 생존율의 증가를 보여주었는데 대장암 간 전이의 경우에서 그 자체로는 생존의 연장을 보여주지 못하였다. 이러한 치료법의 금기로는 일반적인 혈관 촬영술과 항암요법의 금기증을 포함하는데 방사선 조영제에 대한 심한 과민성 반응, 교정되지 않는 응고장애, 심한 신 부전, 동맥의 접근을 막는 심한 원위부 혈관 질환, 심한 혈소판 감소증이나 백혈구 감소증, 그리고 심부전 등이다. 간 동맥 폐색의 내성(tolerance)은 간 문맥의 유입에 달려 있기 때문에 혈관 촬영시 간 문맥은 자세히 평가하여야 한다. 간 문맥 혈류의 절충(compromise)은 항암 색전술의 상대적인 금기증이며 담도 폐쇄 역시 경색 위험도로 인하여 금기증이 된다.

적은 대상 환자의 수, 치료법과 환자 집단의 이질성,

그리고 결과 판정의 차이 등으로 인해 임상 시도의 자료만으로 단정적인 결론을 내리지는 못하지만 객관적인 반응, 향상된 중앙 생존율, 그리고 증상의 완화 등과 같은 증거들은 항암색전술이 다른 가능한 치료법과 비교하여 임상적 의미를 평가하는 데 도움이 되기 위해 앞으로 전향적이고도 무작위성 연구가 필요하다.

(6) 간 동맥을 통한 항암제 투여

① 배경; 간 동맥을 통한 약제주입의 이론적 근거는 간 종양이 주로 간 동맥을 통해 혈액을 공급받고 있는 반면에 정상 간 세포는 간 문맥으로 부터 75%의 혈액 공급을 받는다는 것에 기초하고 있다. 간 동맥을 통한 주입요법의 또 다른 이론적 근거는 간이 대장암의 전이에서 주로 최초의 유일한 전이 장소인데다가 일부 환자에서 간에 국한된 병의 적극적인 치료가 생존 연장의 가능성을 보여 주었기 때문이다.

국소 투여에 가장 효과적인 약제는 처음 통과되는 동안 높은 추출(extraction)을 보이고 전신독성이 적은 것이라 하겠다. 이러한 약제로는 실험을 통해 5-fluorouracil-2-deoxyuridine (5-FUDR)이 전신투여의 경우보다 간 동맥으로 주입하고 난 후의 간 추출이 4배나 높았고 5-FUDR의 94~99%가 첫번 통과에서 추출이 된 반면에 5-FU는 19~55%만이 추출됨을 알게 되었다. 따라서 5-FUDR이 간 동맥을 통한 주입에 이상적인 특성을 갖고 있다고 하겠다. 많은 임상시도에서 5-FUDR의 지속 주입이 항암제의 내성을 보이며 과거에 치료를 하였던 많은 환자들을 포함하고도 62%까지의 관해율을 나타냈다.

간 동맥으로의 주입은 여러 가지 방법으로 투여할 수 있는데 이식할 수 있는 동맥포트(implantable arterial port), 외부 펌프에 연결된 경피적 도관(percutaneously placed catheter connected to an external pump), 또는 외

Table 2. Randomized trial of hepatic arterial infusion (HAI) versus systemic chemotherapy for colorectal liver metastases

Author or group	No. of patient	HAI drug	HAI response (%)	Systemic drug	Systemic response (%)	p-value in response rate	Median survival (months) HAI/systemic
MSKCC (1987) ²²	99	5-FUDR	50	5-FUDR	20	0.001	17/12*
NCI (1987) ²⁰	64	5-FUDR	62	5-FUDR	17	0.003	22/15 [†]
NCOG (1989) ²¹	143	5-FUDR	42	5-FUDR	10	0.0001	42/40*
Mayo (1990) ²³	69	5-FUDR	48	5-FU	21	0.02	12.6/10.5*

HAI: hepatic artery infusion, 5-FUDR: 5-fluorouracil-2-deoxyuridine, 5-FU: 5-fluorouracil, *: not significant, [†]: 2-year survival rate, HAI/systemic (p=0.27)

과적으로 이식할 수 있는 포트(a totally implantable pump) 등이 있다.

간 동맥 주입법과 전신 항암요법의 비교를 위해 여러 전향적 무작위성 연구가 수행되었으나(Table 2) 대부분의 연구에서 관해율은 간 동맥 주입군에서 의미있게 높았으나 생존율에 있어서 유의한 차이를 보여주지는 못하였다.

간 동맥 주입 치료의 생존 결과에 대한 해석은 무척 어려운데 왜냐하면 대부분의 연구가 전신 투여가 실패하였을 때 간 동맥 주입치료를 교차투여 하였고, 어떤 연구에서는 간 동맥 치료 군에 간 문부 림프절 전이가 있는 경우도 포함 시켰으며 또한 연구 대상 환자의 수가 너무 작다는 것 등이 문제가 되기 때문이다.

② **간 동맥 항암 치료의 독성;** 간 동맥 치료 후에 보이는 부작용은 전신 항암치료에서 관찰되는 것과 유사하지는 않지만 역시 항암제와 연관된 합병증들이다. 가장 흔한 부작용으로는 간 담도와 위에 대한 독성들로 간 독성은 26~79%의 환자에서 다양하게 보고^{20,21}되었는데 혈청의 간 효소치(bilirubin, alkaline phosphatase, and aspartate aminotransferase)들의 상승으로써 나타났다. AST의 상승은 독성의 초기에 나타나고 bilirubin이나 alkaline phosphatase의 상승은 좀 더 심한 손상이 나타나는데 이러한 독성은 초기에 약을 중단하면 2~4주 뒤에 간 효소들이 정상화되는 것으로 되어 있다. 심한 간 담도 독성으로 약 10%에서 담도 경화(biliary sclerosis)를 초래한다.^{22,23} 심한 간 담도 독성은 잠재적으로 치명적일 수 있는데 1~5%까지 그 보고²⁰가 있기 때문에 담도계 합병증을 피하기 위해서는 간 기능의 주의 깊은 관찰이 필수적이고 만약 정상치의 3배 이상 간 효소치가 증가하면 투약을 중단해야 한다. 위염과 위궤양도 간 동맥 치료에서 8~21%의 환자에서 보고^{20,22,23}되고 있는데 이것은 간 동맥의 측부 혈관을 통하여 위와 십이지장으로 약제가 투입되기 때문인 것으로 보인다. 펌프의 이식시 세심한 술전 혈관조영술과 측부 혈관의 세심한 박리가 이러한 합병증을 감소시킬 수 있겠다. 또한 도관의 전위, 감염, 폐쇄, 그리고 혈전 등의 도관과 관련된 합병증을 생각 할 수 있겠다.

항암제 관련 독성을 줄이기 위한 여러가지 시도가 행해졌는데 5-FUDR의 주입시 dexamethasone을 투여하여 담도 경화를 줄일 수 있었다는 보고와 주입방법의 비교에서 지속 주입과 일주기성(circadian) 주입 중 일주기성 주입이 보다 적은 간 독성을 보인다고 하였다.

③ **간 동맥 항암 치료의 기타 시도와 전망;** 전이성 대장암의 경우 전신투여 약제 중에서 가장 효과적인 것은 5-FU와 leucovorin이며 전신투여시 18~28%의 관해율을 보이고 중앙생존기간은 8~14개월로 알려져 있다. 그러나 아직 5-FU와 leucovorin의 전신투여와 간 동맥 주입 치료의 효과에 대해 비교한 무작위성 연구는 이루어지지 않았다. 간 동맥으로 5-FUDR과 leucovorin을 투여한 연구²⁴에서 완전 또는 부분 관해가 75%에서 보였

고 중앙 생존기간이 28.8개월이었으며 5년 생존율이 7%라고 보고하였다.

전신 항암제 치료 후 종양이 더 진전되는 95명의 대장암 간 전이 환자에서 5-FUDR을 단일약제로 사용한 군과 5-FUDR, mitomycin, 그리고 carmustin (BCNU)의 3가지 약제를 사용한 군의 무작위성 연구²⁵에서 두 군간에 관해율, 중앙 생존기간, 그리고 전체 생존 기간 등의 차이는 보이지 않았고 3가지 약제를 쓴 경우 오히려 독성만 증가한 것으로 나타났다.

간 동맥 치료를 받은 환자의 40~70%가 간 외의 병변이 생기기 때문에 간 외의 전이를 예방하기 위한 또 다른 연구가 수행되었다. Safi등²⁶은 95명의 환자에서 간 외의 전이를 감소시키기 위한 전신 항암제를 동시에 투여하여 그 효과에 대한 연구를 하였는데 환자는 간 동맥으로 단지 5-FUDR을 투여한 군과 간 동맥으로 5-FUDR과 전신 5-FUDR의 동시 투여의 두 군을 나누어서 무작위로 선택하여 연구 한 결과 관해율은 비슷하였고 간 외 전이의 빈도는 동시 투여 군에서 의미있게 낮았으나(동시 대 단독: 51 vs. 79%, $p < 0.01$) 생존율은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

또 다른 방법으로 위에서 언급한 연구들과 비교하여 종양 혈류의 변화에 의한 종양의 약제 흡수를 높여려는 시도가 있어왔다. 종양의 혈관은 정상 혈관에 비하여 상대적으로 신경호르몬 조절의 통제에 예민하게 반응하지 못하고 항암제에 대한 종양 병변의 낮은 관해는 부분적으로 종양의 저관류(hypoperfusion)에 의한 것으로 알려져 왔다. 대장암 간 전이의 5-FU에 대한 상승된 관해율은 종양 조직으로 전달되는 약의 증가된 용량과 직접적으로 관련이 있음이 알려져 왔다. 따라서 정상 간 조직에 비해 상대적으로 간 전이 병소에 보다 많은 용량의 약제가 투여된다면 이론적으로 종양의 약제 섭취와 항암제에 대한 관해를 높이고 반면에 정상조직에서는 독성을 낮출 수 있게 된다. 여러 가지 혈관에 작용하는 약제들이 선택적으로 종양으로의 혈액 관류를 높이는 것으로 알려져 왔는데 Andrew등²⁷은 간 동맥으로의 epinephrine의 투여가 종양 대 정상 간의 관류 비를 상승시킨다고 하였다. 이러한 종양 혈류의 변화는 간 전이 국소치료의 효과를 상승시킬 것으로 기대된다.

5) 대장암 간 전이 치료의 새로운 시도

생명의 공학의 발전과 함께 임상 종양학에서 유전자 치료의 다양하고 광범위한 적응이 구상되고 있는데 암의 유전자 치료에는 Table 3에서 나열하였듯이 여러 가지 기법이 있다. 대장암 간 전이의 경우에 있어서도 몇몇의 시도들이 행해지고 있는데 Mayo Clinic에서는 HLA-B7, MHC class I gene을 사용한 유전자 치료의 제 1상 임상시험을 수행하였으나 효과적이지 못함을 보고하였고 University of California에서는 recombinant adenovirus-mediated p53를 간 동맥으로 투여한 제 1상 임상시험에서 16명의 대장암 간 전이 환자에서 정상 간과

Table 3. Classes of gene therapy in cancer

Type of gene therapy	Mechanism
Anti-sense therapy	Blocking synthesis of proteins encoded by harmful gene
Chemoprotection	Adding protein to normal cells to protect them from chemotherapeutic agents
Pro-drug or suicide gene	Rendering cancer cells sensitive to selected drug
Immunotherapy/Cytokine	Enhancing the body immune defense against cancer
Tumor suppressor	Replacing a lost or mutated tumor suppressor gene
Antibody gene	Interfering with the activity of cancer-related proteins in tumor cells
Oncogene	Down regulation of oncogen expression

종양의 생검에서 모두 유전자의 전달을 확인하였다고 보고하였을 뿐 아직까지 그 효과에 관한 보고가 없다.

최근에는 종양의 혈관신생에 대하여 많은 관심이 집중되어 있다. 여러 가지 형태의 종양들이 성장하는 데에 새로운 혈관의 생성이 필요하고 종양의 성장을 위해서는 계속적인 새로운 혈관의 생성이 필요하여 수년간 혈관 신생이 정상조직과 종양 조직의 성장에 결정적임이 알려져 왔다. 이러한 혈관신생을 억제한다는 전략은 이론적으로 숙주세포에 대한 적은 독성과 기존 항암 치료제에 대한 내성을 우회(bypass)한다는 장점이 있다.

레이저를 이용한 또 다른 종류의 실험적 치료는 광역학 치료법(photodynamic therapy)인데 이것은 방광암, 폐암과 피부 그리고 상부 위 장관의 악성 종양과 같은 표재성 암에 주로 이용되고 있다. 이것의 주요 단점으로는 가시 범위 내에서 물리적인 빛을 이용하기 때문에 투과 깊이가 제한되어 있다는 것이다.

최근에 MD Anderson Cancer Center에서 발표한²⁸ 61명의 대장암 간 전이를 포함하여 절제 불가능한 간의 일차종양과 전이를 포함한 간 종양 환자 123명에서 고주파 온열 치료법의 효과를 발표하였는데 전이성 병변에서는 27.6%에서 간을 포함한 다른 위치에서 재발하였다고 보고하여 아직까지 전이성 병변에서 그 효과를 판정하기는 이른 것으로 보인다.

결 론

간은 대장암의 가장 흔한 전이 장소이다. 환자의 전신상태가 양호하고 간 외의 전이가 없으며 간 병변의 숫자와 위치가 절제가 가능한 곳이라면 간 절제가 근치적 치료가 될 수 있고 또한 표준 치료로 간주되어야 할 것이다. 냉동치료는 새로운 기법으로 간 종양을 효과적으로 파괴하는 것처럼 보이나 이것의 역할은 좀 더 확인이 필요할 것으로 보인다. 알코올 주입, 방사선 치료, 간질성 레이저 치료, 그리고 항암색전술과 같은 다른 국소 치료법들은 비록 효과적인 고식치료라 하더라도 간 전이의 치료에서 아직까지는 실험적인 접근만을 제시하고 있다. 간 동맥을 통한 항암 치료제의 국소 투여

는 높은 종양 관해를 보여 주었으나 이러한 치료의 정확한 이득을 평가하기 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. 생명 의공학의 발달로 유전자 수준의 조작이 최근 가능해지고 이것이 절제 불가능한 간 전이의 치료에 도입이 되었다. 그러나 여전히 효과적인 운반체와 목표 세포에서 치료 유전자나 유전자 산물의 선택적인 발현이 아직 해결되어야 할 문제이다. 향후 대장암 간 전이에 대해 좀더 새로운 생물학적 또는 물리화학적 접근법이 시도되어야 할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. Surgery 1988; 103(3):278-88.
2. Kemeny MM, Sugarbaker PH, Smith TJ, Edwards BK, Shawker T, Vermess M, et al. A prospective analysis of laboratory tests and imaging studies to detect hepatic lesions. Ann Surg 1982;195(2):163-7.
3. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, Balfe DM, Megibow AJ, Francis IR, et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. Radiology 1996;200(2): 443-51.
4. Babineau TJ, Lewis WD, Jenkins RL, Bleday R, Steele GD Jr, Forse RA. Role of staging laparoscopy in the treatment of hepatic malignancy. Am J Surg 1994;167(1): 151-5.
5. Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, Baba S, Muro H. Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. Brit J Surg 1992;79(1):35-8.
6. Smith JW, Fortner JG, Burt M. Resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. Surg Oncol 1992;1(6):399-404.
7. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver re-

- section for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216(4):493-505.
8. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Brit J Surg* 1991;78(7):797-801.
 9. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991; 214(2):107-13.
 10. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991;110(1):13-29.
 11. Cady B, Stone MD, McDermott WV Jr, Jenkins RL, Bothe A Jr, Lavin PT, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 1992;127(5): 561-9.
 12. Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, Fortner J, Brennan MF. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1994;220(5):657-62.
 13. Ravikumar TS, Steele G Jr, Kane R, King V. Experimental and clinical observations on hepatic cryosurgery for colorectal metastases. *Cancer Res* 1991;51:6323-7.
 14. Onik G, Rubinsky B, Zemel R, Weaver L, Diamond D, Cobb C, et al. Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma. Preliminary results. *Cancer* 1991;67(4):901-7.
 15. Salim AS. Chemonecrosis for localized dynamic destruction of hepatic metastases of colonic cancer. A new approach. *Oncology* 1993;50(1):18-21.
 16. Leibel SA, Pajak TF, Massullo V, Order SE, Komaki RU, Chang CH, et al. A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: Results of a Radiation Therapy Oncology Group randomized prospective trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987;13(7):1057-64.
 17. Anderson JH, Goldberg JA, Bessent RG, Kerr DJ, McKillop JH, Stewart I, et al. Glass yttrium-90 microspheres for patients with colorectal liver metastases. *Radiother Oncol* 1992;25(2):137-9.
 18. Herba MJ, Illescas FF, Thirlwell MP, Boos GJ, Rosenthal L, Atri M, et al. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90. *Radiology* 1988;169(2): 311-4.
 19. Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). *Clin Radiol* 1993;48(3):166-71.
 20. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Culnane M, Steinberg SM. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987;206(6):685-93.
 21. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, Hannigan JF Jr, Rayner A, Ignoffo RJ, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1646-54.
 22. Kemeny N, Daly J, Reichman B, Geller N, Botet J, Oderman P. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;107(4):459-65.
 23. Martin JK Jr, O'Connell MJ, Wieand HS, Fitzgibbons RJ Jr, Mailliard JA, Rubin J, et al. Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 1990; 125(8):1022-7.
 24. Kemeny N, Seiter K, Conti JA, Cohen A, Bertino JR, Sigurdson ER, et al. Hepatic arterial floxuridine and leucovorin for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. New dose schedules and survival update. *Cancer* 1994;73(4):1134-42.
 25. Kemeny N, Cohen A, Seiter K, Conti JA, Sigurdson ER, Tao Y, et al. Randomized trial of hepatic arterial floxuridine, mitomycin, and carmustine versus floxuridine alone in previously treated patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11(2):330-5.
 26. Safi F. Continuous simultaneous intraarterial and intravenous therapy of liver metastases of colorectal carcinoma: Results of prospective randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:169.
 27. Andrews JC, Walker-Andrews SC, Juni JE, Warber S, Ensminger WD. Modulation of liver tumor blood flow with hepatic arterial epinephrine: a SPECT study. *Radiology* 1989;173:645-7.
 28. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230(1):1-8.