



New Transarterial Agents for HCC

고 흥 규

국립암센터

간세포암은 암종으로 인한 사망의 원인 중 국내에서 2위, 전세계에서 3위를 차지하는 예후가 불량한 악성 종양이다. 간암환자의 70% 이상에서 근치적 수술이 불가능하고, 근치절제술을 시행한 경우에도 5년 이내 다른 부위에서 재발할 확률이 50% 이상이다. 진행성 간암에서 전신항암요법에 반응할 가능성은 10% 이내로 낮게 보고되며, 이에 대한 대안으로 간동맥을 통해 간암에 항암제를 국소적으로 주입하고 색전술을 병행하는 TACE (Transcatheter Arterial Chemoembolization)이 널리 사용되고 있다. 현재 많이 사용하는 TACE 방법은 리피오돌과 항암제(adriamycin, mitomycin, cisplatin) 등을 혼합해 이를 종양으로 공급하는 동맥에 주입한 후 젤폼으로 근위부의 혈류를 차단하여 허혈을 일으키는 동시에 동맥화학요법을 병행하는 방법이며, 리피오돌과 함께 사용하는 항암제 종류는 치료효과에 별 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. 진행된 간세포암에 대한 TACE의 효과에 대하여 초기에는 논쟁이 많았으나 최근의 전향적 무작위 연구에서 뚜렷한 생존율의 향상이 증명되었다.^{1,2} 그러나 현재의 TACE 방법 역시 정상 간조직에 손상을 초래하며 종양 변연부의 치료나 혈관 침범, 미만성 종양 치료에 한계를 보여 대부분의 환자에서 결국 종양의 재발과 진행으로 사망하게 되므로, 진행성 간암에 대한 새로운 치료법이 절실하다.³

Drug Eluting Beads

최근 doxorubicin 등의 항암제를 서서히 방출하는 polyvinyl alcohol로 제작한 bead 등을 이용한 화학 색전술의 동물실험과 임상실험이 진행되고 있다.¹¹⁻¹³ 원래 TACE 에서의 embolization의 역할은 arterial flow를 줄이고, 항암제의 washout을 늦추며, 항암제와 종양세포의 접촉시간을 늘이기 위함이다. 이러한 요인들은 주입된 항암제의 전신독성을 줄이는 데에도 상당한 영향을 미친다. 물론 지금까지의 TACE 방법도 어느 정도의 임상적 성공을 보여주었지만, 좀더 효과적인 drug delivery system을 찾기 위한 노력으로 Drug eluting beads에 관한 연구가 진행되고 있다.

약물을 서서히 방출하는 능력을 가진 새로운 type의 microsphere를 이용하여 TACE를 시행한다면, tumor bed에서 좀더 정확하게 조절된 항암제의 방출을 가능하게 할 것이다. 이러한 microsphere 혹은 bead들은 oil/chemotherapy suspension을 만들 필요도 없고, 단지 기존의 TACE와 동일한 방법으로 동맥 내로 주입하기만 하면 되며, 추가로 젤폼 embolization 하는 과정을 없앨 수 있다. 이러한 Drug eluting beads의 장점은 장시간 동안 천천히 약물을 방출하기 때문에 항암효과를 극대화 할 수 있고, bead에 loading되는 항암제 용량을 조절할 수 있기 때문에 좀더 정확한 용량의 항암제를 종양에 전달할 수 있을 것으로 기대된다.

Radioembolization

방사선색전술이란 방사성동위원소를 함유하고 있는 세구(microspheres)를 종양에 공급되는 간동맥을 통해 흘려 보내어 종양을 괴사시키는 방법이다. 기존의 간동맥화학색전술은 종양을 괴사시키기 위해 간동맥에 항암제, 리피오돌 및 젤폼과 같은 색전물질을 사용하나, 방사선색전술은 항암제 및 색전물질 대신에 방사성동위원소를 탑재한세구를 혈류의 흐름에 따라 종양 혈관으로 보내어 방사성동위원소에서 나오는 에너지와 미세한 세구들에 의한 색전효과로 종양을 괴사시킨다. 방사선색전술의 기본 개념은 정상조직에는 거의 영향을 주지 않으면서 종양에 고용량의 방사선을 선택적으로 보내어 종양의 위치, 수, 크기에 상관없이 종양을 치료하는 것이 그 원리이다.

작용기전은 간동맥에 위치시킨 미세카테터(microcatheter)를 이용하여 간동맥 내로 주입된 뒤 세구들은 미세 혈관으로 분포하게 되는데, 이 때 Yttrium-90에서 방출되는 베타선이 국소적인 방사선 치료 효과를 나타내게 된다. 특히 종양과 그 주변 조직 간의 동맥 혈류 공급의 차이로 인하여 종양 조직에 선택적으로 작용하게 되고, 더불어 미세 혈관의 색전을 동반하게 되어 종양에 대한 효과적인 치료를 기대할 수 있다.

현재 전 세계적으로 상품화되어 있는 제품은 SIR Spheres (SIRTeX Medical, Australia)와 Therasphere (MDS Nordion Inc., Canada)이다. 현재 미국 FDA에 의해 승인되어 쓰이고 있는 Yttrium-90은 두 가지 종류가 있는데 이는 glass microsphere인 TheraSphere (MDS Nordion Inc., Kanata, Ontario, Canada)와 resin-based SIR-Spheres (SIRTeX Medical Ltd., Sydney, New South Wales, Australia)이다. TheraSphere는 간세포암의 방사선치료와 수술이나 간이식 전의 neoadjuvant 치료에 승인을 받은 상태이고, SIR-Spheres는 fluoxuridine을 이용한 intraarterial infusion치료의 adjuvant 치료로 대장암의 전이성 간암에 대해 승인을 받은 상태이다. 세구당 방사선량이 SIR-Spheres가 TheraSphere보다 적기 때문에 한 vial당 더 많은 개수의 세구가 필요하고 주입되는 세구의 크기도 SIR-Spheres가 TheraSphere보다 크다. 따라서 SIR-Spheres가 TheraSphere보다 색전효과가 더 크게 나타나고 색전후증후군(postembolization syndrome)이 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 세구당 주입되는 전체 방사선량은 TheraSphere가 SIR-Spheres보다 50배 정도 많다.

적응증으로는 절제불가능한 원발성 및 전이성 간암에 사용하나 환자가 방사선색전술을 받기 위해서는 원칙적으로는 간 외로 전이가 없어야 하고, ECOG가 0, 1, Bilirubin이 2.0 이하, Albumin이 3.0 이상이 되어야 한다. 또한, 환자가 방사선색전술을 받을 수 있는지 알기 위하여 다음과같은 사전검사가 필요하다.

- 간동맥혈관에 선택적으로 카테터를 넣을 수 있는지 확인
- 종양에 공급되는 간동맥혈관 조사
- 간동맥이 위장관계 혹은 다른 복부장기로 가는 측부순환이 있는지, 있다면 교정이 가능한지 여부 확인
- 간으로부터의 lung shunting의 정도와 존재를 평가하기 위한 99mTc-MAA 검사. 만약 lung shunting이 20% 이상일 경우 방사선색전술을 시행하지 못한다.

치료성적은 비교적 많은 문헌이 보고되어 있으나, 모두 single arm study로서 controlled study는 없다. 이전의 연구들의 치료반응을 보면 complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD)를 모두 포함하는 any response rate (AR)는 TheraSphere (glass microsphere)는 29~88%이며 SIR-Sphere (resinbased)는 75~100%이다. 통계학적으로는 SIRSphere가 원래 colorectal liver metastasis용으로, TheraSphere는 간세포암용으로 FDA에 승인되었음에도 불구하고, 실제로는 간세포암치료에 있어 SIR-sphere가 TheraSphere 보다 유의하게 더 높은 response rate를 보였다($p=0.02$). Complete response rate는 두 제제모두 매우 낮아서 SIR-Sphere에서는 0~9%, TheraSphere에서는 0%였다. 이전 연구들에서 보고하는 Yttrium-90 치료의

생존율을 보면 Median survival은 치료 시 기점으로 7.1~21개월, 간암 진단 기준으로 9.4~24개월 정도였다. 현재까지 이루어진 Single arm 연구들의 생존율은 기존의 간동맥화학색전술과 비교하여 뚜렷한 차이를 보이지 않고 있다. 그러나 single arm 연구만의 결과로 간동맥화학색전술 등 기존 치료방법과의 생존율 차이를 포함한 치료효과를 비교하기는 어려운 상태라고 할 수 있으며 추후 다른 치료 방법과의 체계적이고 전향적인 비교연구가 진행되어야 방사선색전술의 정확한 적응증이 확인되어 환자선정에 도움이 될 것이다.

Energy Metabolism Blocker: 3-BrPA

빠르게 증식하는 간세포암에서는 성장에 필요한 에너지와 물질을 얻기 위해 당분해 과정(glycolytic pathway)의 첫 단계 효소인 hexokinase II가 과발현된다.^{4,7} 최근 3-Bromopyruvate (이하 3-BrPA)가 hexokinase II를 선택적으로 억제할 수 있음이 밝혀졌으며, 따라서 hexokinase II 억제제의 간동맥 주입이 간암에 대한 새로운 치료 전략으로서의 가능성으로 제시된다.

간암을 포함한 악성 종양의 이러한 당분해 과정의 증가와 hexokinase II의 과발현은 필요한 산소를 충분히 공급 받지 못하더라도 에너지원인 ATP를 만들어내고 종양의 성장에 필요한 물질들을 생산할 수 있게 함으로써, 저산소 상태에도 암 세포가 빠르게 성장하고 증식할 수 있게 하는 중요한 역할을 담당한다. 이러한 hexokinase II는 악성 종양 세포에는 다량으로 존재하는 반면 정상 조직에는 근육과 지방 조직에만 소량 존재하고 있다. 따라서 hexokinase II를 선택적으로 억제할 수 있다면 hexokinase II의 발현이 미미한 정상 조직의 부작용은 최소화하면서 hexokinase II가 과발현되어 있는 악성 종양에서는 세포의 괴사와 사멸, 또는 성장 억제의 유도를 기대할 수 있게 된다. 한편, 항암 물질을 종양까지 전달하는 방법에 있어서 대부분의 암종은 산소와 영양소를 동맥혈로부터 공급 받으므로 종양의 영양동맥(feeding artery)을 통해 항암 물질을 주입하는 것은 항암 효과를 극대화하고 전신 부작용은 최소화할 수 있는 이상적이고 합리적인 접근 방법이다. 특히 간암 조직은 혈액의 90% 이상을 간동맥을 통해 공급 받는 반면, 정상 간조직은 혈액의 70% 이상을 문맥을 통하여 공급 받으므로, 간동맥을 통하여 항암 물질을 주입한다면 정상 간조직에 비해 간암조직에 상대적으로 높은 농도의 항암 물질을 투여할 수 있다. 따라서, hexokinase II가 과발현된 간암에서 hexokinase II 억제제를 간동맥으로 주입한다면, 간암에는 고농도의 억제제가 투여되지만 문맥혈의 공급이 많은 정상 간이나 전신 기관은 상대적으로 낮은 농도의 억제제에 노출이 되므로, 간독성이나 전신 독성은 최소화하면서 간암에 대한 항암 효과는 극대화할 수 있을 것으로 예상되며, 이러한 방법은 앞으로 진행성 간암에 대한 새로운 치료 전략이 될 가능성이 있다. 최근 hexokinase II 억제제인 3-BrPA가 토끼의 VX2 종양을 치료하는데 있어 안전성과 효과가 있음이 알려졌다. Geschwind 등은 토끼의 간동맥을 통해 VX2 간종양에 3-BP를 직접 주입하였을 때 종양 주위 정상 간조직의 손상을 최소화하면서 선택적으로 종양 세포가 사멸되었다고 보고하였다.^{9,10}

기존의 경도관 동맥 화학색전술에 항암제와 함께 사용되는 리피오들은 간암의 신생 혈관에 잘 축적되고 오랫동안 머무르는 성질이 있어 정상 간 조직에서 보다 간암에 더욱 높은 농도의 항암제를 전달할 수 있다. 반면 3-BrPA투여시에는 리피오들 같은 색전 물질을 병용하지 않아 약물이 오랫동안 간동맥 내에 머물러 있지 못하고 짧은 시간 내에 씻겨나가는 단점이 있을 수 있다. 이러한 단점을 극복하기 위해서는 간암의 혈류 역학적 특성에 맞는 3-BrPA의 간동맥 색전술 제형의 개발이 앞으로 필요하며, 이는 간암에 대한 3-BrPA의 선택성을 높여 간암에 더욱 높은 농도로 오랫동안 3-BP를 머무르게 할 수 있어 3-BP의 항암 효과를 더욱더 높일 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734-1739.
2. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
3. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25:259-262.
4. Bustamante E, Morris HP, Pedersen PL. Energy metabolism of tumor cells. Requirement for a form of hexokinase with a propensity for mitochondrial binding. *J Biol Chem* 1981; 256:8699-8704.
5. Dang CV, Semenza GL. Oncogenic alterations of metabolism. *Trends Biochem Sci* 1999;24:68-72.
6. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res* 1978;22: 190-274.
7. Weinhouse S. Glycolysis, respiration, and anomalous gene expression in experimental hepatomas: G.H.A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res* 1972;32:2007-2016.
8. Ko YH, Pedersen PL, Geschwind JF. Glucose catabolism in the rabbit VX2 tumor model for liver cancer: characterization and targeting hexokinase. *Cancer Lett* 2001;173:83-91.
9. Geschwind JF, Artemov D, Abraham S, et al. Chemoembolization of liver tumor in a rabbit model: assessment of tumor cell death with diffusion-weighted MR imaging and histologic analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1245-1255.
10. Geschwind JF, Ko YH, Torbenson MS, Magee C, Pedersen PL. Novel therapy for liver cancer: direct intraarterial injection of a potent inhibitor of ATP production. *Cancer Res* 2002;62:3909-3913.
11. Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:2563-2567.
12. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:1335-1343.
13. Varela M, Real MI, Burrell M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-481.