

자궁경부재발암 환자의 국소동맥 주입식 동위원소 검사

— 방사성 동위원소의 치료시도를 위한 평가 —

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실

김은영 · 서진석 · 박창윤 · 이종태 · 유형식

= Abstract =

Intraarterial Scintigraphy in Recurrent Cervix Cancer

— The Evaluation of Radionuclide Therapeutic Trials —

Eun Young Kim, M.D., Jin Suck Suh, M.D., Chang Yun Park, M.D.

Jong Tae Lee, M.D. and Hyung Sik Yoo, M.D.

Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We performed 17 intraarterial scintigraphies in six patients with recurrent cervix cancer. With Seldinger method, the agent (four different radiopharmaceuticals) was perfused at the same speed of infusion of anticancer drugs (25 cc/hour) through internal iliac artery. There were four different radiopharmaceuticals; I-131-Lipiodol, Tc (Technetium)-99m-HSA (Human Serum Albumin), ^{99m}Tc-Sucrafate and ^{99m}Tc-MAA (Macroaggregated Albumin). We evaluate the distribution pattern of radioactivity by the use of ratio of Tumor/Extratumor uptake (T/ET ratio).

Our results reveals that ^{99m}Tc-MAA scan showed the highest T/ET ratio and the other were not ideal agents for intraarterial therapy of recurrent cervix cancer.

In conclusion, an ideal radioisotope and tracer which can block capillary, for example MAA, should be re-evaluated or produced in order to treat the patient with recurrent cervix cancer.

서 론

자궁경부암으로 진단되어 방사선치료와 병행하여 항암화학요법 치료나 자궁절제술을 받은 환자에서 병변이 국소재발 하였을 경우 방사선 재치료를 할 수 없으며 전신항암 화학요법 치료는 그 결과가 좋지 않아서 이 환자들에게 적절한 치료방침이 제시되어 오지 못했다. 근래에 국소치료의 한 방법으로 국소동맥내 주입에 의한 항암 화학요법 치료가 시도 되었으나 결과가 만족치 못하였다¹⁻³⁾.

저자들은 자궁경부재발암 환자 중에서 국소동맥내 항암화학제 주입을 목적으로 입원한 환자를 대상으로 하여 여러가지 방사선 동위원소 소량을 국소동맥내에 주입함으로써 그 분포도를 확인하고, 치료목적으로 사용할 수 있는 가능성을 밝히려는 목적으로 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1987년 11월부터 1988년 8월까지 연세대학교 부속 연세의료원에서 자궁경부 재발암 환자중에서 국소동맥내

주입에 의한 항암화학요법 치료를 주기적으로 시행하였고, 본 연구는 이들 중 6예를 대상으로 17회에 걸쳐 동위원소 주입에 의한 영상을 얻을 수 있었다. 대상환자의 연령은 42세부터 60세까지이며(평균 52세), 이들의 치료전 stage와 치료 방법, 그리고 병리학적 진단은 Table 1과 같다. 6예 모두에서 임상적으로 이학적 검사에 의해 재발이 의심되었으며 5예에서 골반부(pelvic) 전산화 단층촬영, 1예에서는 대장 조영술에 의해 국소재발암으로 확인되었다.

Seldinger 방법으로 대퇴동맥에 삽입관을 넣었으며 복대동맥 분지를 지나 반대편의 내장굴(internal iliac) 동맥의 전분지(anteior division)에 선택적 삽입을 원칙으로 하였다. 삽입관의 크기는 7 French를 사용하였고 측면공이 없는 것을 사용하였다. 본 연구에서는 4가지 동위원소가 사용되었는데 용량은 1 mCi를 기준으로 하였고 ^{99m}Tc-MAA만 각 한 차례씩 0.5 mCi와 2.5 mCi를 시도하였다(Table 2).

동위원소의 주입은 3-way 연결고리를 이용하여 0.5 cc에서 1 cc용량을 주입하여 삽입관내에 동위원소를 감

마카메라로 확인하고 peristaltic pump를 사용하여 항암제 주입과 같은 속도(25 cc/hour)로 주입하면서 감마 카메라(Orbiter 7500 Siemens)로 1, 2, 5, 10, 15, 30분에 스캔하였으며 분석방법으로는 microdelta computer를 이용하여 국소종양을 포함하여 그 인접조직의 흡수(tumor uptake)와 종양에서 떨어진 종양의 동정맥 문합(arteriovenous shunt) 혹은 생리적 문합을 통한 원거리 정상조직의 흡수, 예를 들어 폐나 간, 심장 등의 흡수(extratumor uptake)의 비(ratio)를 구하여 각 제제들을 비교하였다. T/ET 비율(tumor/extratumor ratio)은 30분에 얻은 영상에서 배경흡수보다 육안적으로 명확히 높은 부위의 경계를 임의로 정한 뒤 count하였고, T/ET 비율을 산출해 냈다. 본 연구와 병행한 항암 화학요법치료는 MBP 복합제(Mitomycin-Bleomycin-DDP)를 사용하였고, 삽입관의 유지는 24시간 동안 Heparin 15,000~20,000 units을 생리 식염수에 넣어 항암제 주입속도와 같이하여 주입하였다.

결 과

각 환자에서 얻은 결과는 Table 3과 같아서 I-131-

Table 1. Clinical Data in Six Patients

Case No.	Stage*	Pathology	Previous Treatment
1	II B	Squamous carcinoma	CTX, RTX
2	II B	"	CTX
3	II A	"	RAH, CTX, RTX
4	I B	Adenocarcinoma	RAH, RTX
5	II B	Squamous carcinoma	RTX
6	III B	"	RTX

CTX : Chemotherapy
 RTX : Radiotherapy
 RAH : Radical Abdominal Hysterectomy
 * : Stage at initial diagnosis

Table 2. The Varieties of Radiopharmaceuticals for Intraarterial Scintigraphy

Radiopharmaceutical	Dose (mCi)	Frequency	Cases
Tc-99m-MAA	0.5 - 2.5	9	5
I-131-Lipiodol	1	4	2
Tc-99m-Sucalfate	1	3	2
Tc-99m-HSA	1	1	1

Tc : Technetium
 MAA : Macroaggregated albumin
 HSA : Human Serum Albumin

Table 3. Ratio of Tumor / Extratumor Uptake

Materials	Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Tc-99m-MAA		4.0 (3)	3.0 (2)		3.0 (1)	14.0 (2)	3.0 (1)	6.0
I-131-Lipiodol			0.5 (3)			1.5 (1)		1.0
Tc-99m-Sucalfate		0.12 (2)		0.2 (1)				0.15
Tc-99m-HSA						0.5 (1)		0.5

Tc : Technetium
 MAA : Macroaggregated Albumin
 HSA : Human Serum Albumin
 () : Number of performance

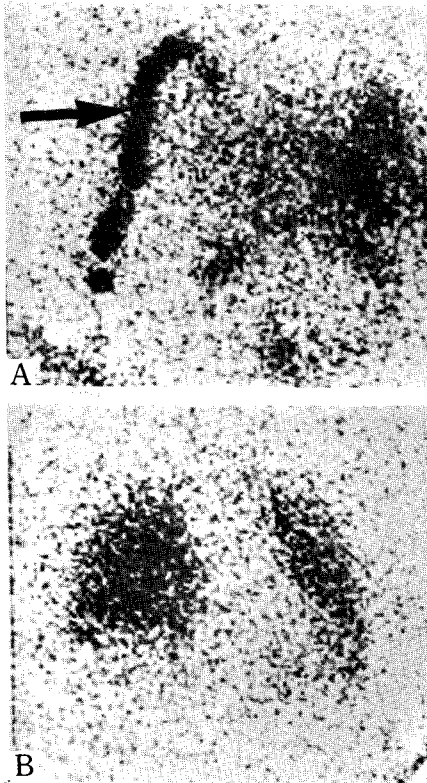


Fig. 1. Image of pelvic area (A) and anterior chest (B) at 30 min after infusion of I-131-Lipiodol in case 5. T/ET ratio was 1.5 but remained 3 trials had lower ratios, thus mean ratio was 1. (Arrow=Catheter).

Lipiodol은 T/ET 비율이 1이었고(Fig. 1), ^{99m}Tc -sucralfate는 tumor uptake는 거의 보이지 않고 대부분이 간과 비장에, 일부 폐에도 흡수되었다(Fig. 2). ^{99m}Tc -HSA의 경우, 일부 tumor uptake이 있었으나 대부분의 심장과 간에 흡수되어 T/ET 비는 0.5였다(Fig. 3). 본 연구에서 시행한 4가지 제제중 가장 tumor uptake가 많은 것이 ^{99m}Tc -MAA로써 T/ET비가 6이었고 소량이 폐에 흡수되었다(Fig. 4).

고 찰

자궁경부재발암 환자에 대한 수술적 제거나 방사선 재치료가 불가능하고 전신 항암요법 치료결과가 만족치 못하여 골반동통, 누관(fistula)형성, 신부전증을 동반하는 요관폐쇄 등을 동반하는 경우에 국소치료요법이 필요

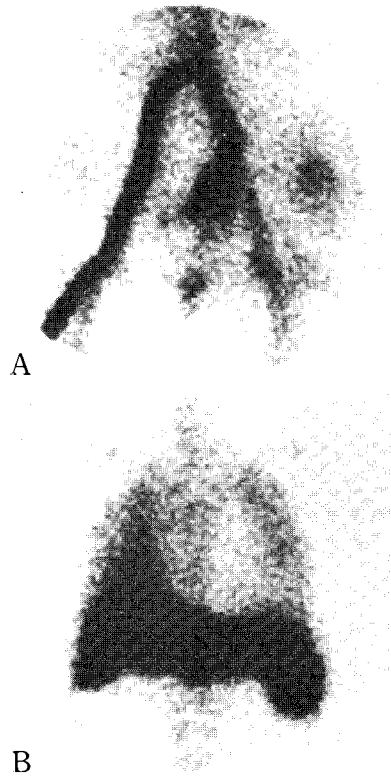
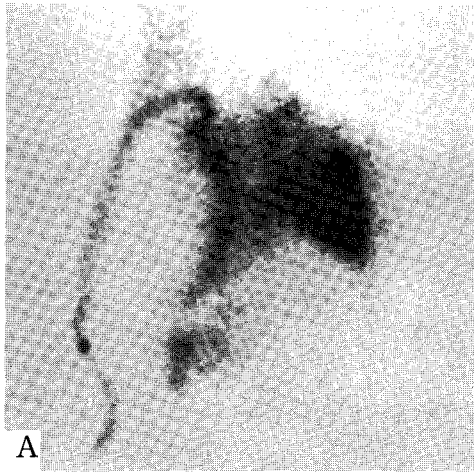
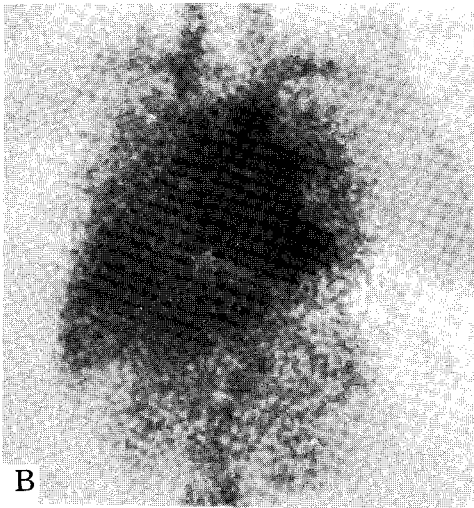


Fig. 2. Image of pelvic area (A) and anterior chest and upper abdomen (B) at 30 min after infusion of ^{99m}Tc -Sucralfate in case 3. T/ET ratio was 0.2.

하다^{1,2)}. 또한 국소중양치료에 실패할 경우 원거리 전이율이 높고 전신항암요법의 반응기간이 짧아서 그 필요성이 더욱 강조되었다³⁾. 이에 radiosensitizer drugs, new implantation techniques, 국소동맥내 주입에 의한 항암화학요법 치료 등이 시도되어 왔다. 국소동맥내 주입에 의한 항암 화학요법 치료는 종양내에 고농도의 항암제가 축적되고 first pass effect에 의해 정상조직으로 가는 항암제를 줄일 수 있고 연속적인 항암제 주입으로 장시간 종양세포가 항암제에 노출된다는 기본 원리하에 1950년대 이래, 진행된 부인과 암에서 시행되었으나 치료반응 기간이 짧아 약 30여주 후에는 재발하며 폐 섬유증, 패혈증, 골수부전 등 합병증을 동반하며 좋은 결과를 보지 못했다¹⁾. 그러나 국소화학요법시 삽입관 위치 확인과 종양의 관류(perfusion)상태 혹은 동정맥 문합을 통한 폐흡수 등을 확인하기 위해 동위원소를 사용하였고, 전술한 국소 화학요법 치료의 기본원리와 함께 혈



A

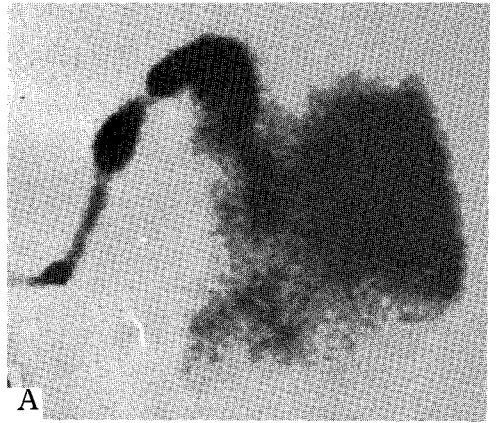


B

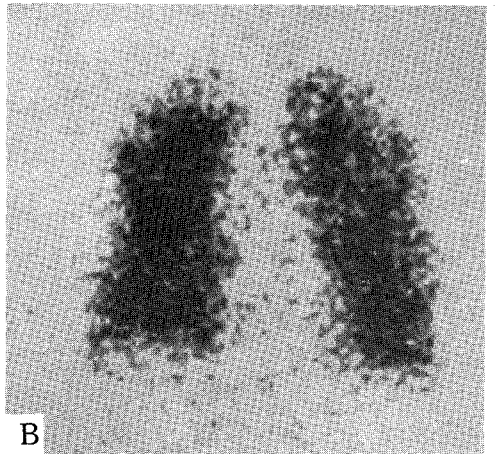
Fig. 3. The same image of Fig. 2 at 30 min after infusion of ^{99m}Tc -HSA in case 5. T/ET ratio was 0.5

관 색전술과 방사능치료를 겸한 국소동맥내 주입에 의한 동위원소 치료를 시도하였다⁴⁾.

동위원소 주입에 의한 암치료는 1950년대 Muller 등이 직경 40~50 μm 의 Zn-65와 Au-198로 표지된 탄소입자를 정맥주사하여 폐에 흡수되는 기전을 이용하여 폐암 치료에 시도함으로써 시작되었다^{5,6)}. 그러나 Au-198의 제한점이 일어나 Y-90표지입자로 대체되어 1962년 Kim 등이 여러종류의 진행된 암에서 Y-90 ceramic microsphere로 치료 시도하여 좋은 성과를 얻었으며 이후 분해나 침출(leaching)이 없는 polystyrene으로 만들어진 resin microsphere가 개발되었다^{7,8)}.



A



B

Fig. 4. In the case of ^{99m}Tc -MAA, it showed the highest T/ET ratio.

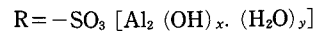
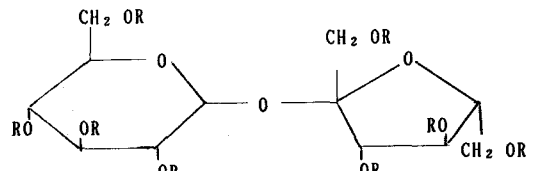


Fig. 5. The molecular structure of Sucralfate.

1963년 Grady 등은 Y-90 resin microsphere를 간암 치료에 사용하였고, 최근까지 이를 이용한 보고들이 계속되고 있다. 또한 Y-90은 β -방사능만을 방출하고 연조직 투과거리가 1~2 cm 이어서 다루는 의사나 환자에게 안전하고 반감기가 2.5일로서 적절하며 resin microsphere가 본 치료법에 가장 안정된 제재로 평가받고

있다⁹⁾.

본 치료법에 이상적인 microsphere나 입자(particle)는 ① 모세혈관을 통과하거나 모세혈관에서 분해되지 않는 역학적으로 안정된 것이어야 하고, ② 방사성 표지물질이 유리되지 않도록 화학적 안정성을 가져야 하며, ③ 크기가 일정하고, ④ 표지과정(labeling)이 쉬워야 하며, ⑤ 고 에너지 β -방사능 입자로서, 낮은 광분설(photofraction)과 수일 정도의 반감기를 갖는 것이라 할 수 있다¹⁰⁾. 본 저자들은 항암화학요법 제제의 국소동맥내 주입환자를 대상으로 임의적으로 4가지의 방사성 동위원소 표지 화합물을 주입하였다. 근래에 I-131-Lipiodol을 간암의 국소 동맥내 치료물질로 사용하여 왔으며 물질의 특성은 자체에 함유되어 있는 불활성 I-127 성분을 I-131로 치환시킨 것으로 반감기는 6일 정도이며, 이 제제가 간암에 선택적으로 정체되는 기전은 확실히 밝혀지고 있지는 않지만 근층(muscular layer)과 탄력막(elastic membrane)이 적고 신경조직이 없기 때문이라고 추정하고 있다¹¹⁾. 간동맥을 통하여 I-131-Lipiodol을 주입하였을 때 1주일 후 폐에 흡수되는 율은 간 흡수의 1/100 정도로 보고되어 있으며¹²⁾, 간 이외의 조직에 주입하였을 경우와 그 분포도가 다르다고 한다. 그 이유는 생리적 동정맥 문합이 존재하기 때문이다. 본 연구에서 2명에게 I-131 Lipiodol을 국소동맥내 주입하였을 때 T/ET 비율이 1보다 적었기 때문에 간암의 경우와 달리 재발성 자궁경부암에는 부적절한 제재로 생각되었다.

^{99m}Tc-HSA를 사용하여 T/ET 비율 0.5를 얻었는데 이 제제는 혈류내에 주입하였을 때 혈관내에 분포하기 때문에 종양의 혈관분포도(vascularity)가 많으면 병변 부위의 섭취율이 높다하더라도, 전체적인 혈관분포가 많은 흉곽(폐와 심혈관계 포함)의 섭취율이 높기 때문에 T/ET 비율은 낮았다. 따라서 이와 유사한 혈류체제적인 표지화합물은 국소적 혈류분포의 평가에는 도움이 될 수 있으나, 항암 화학 치료제의 분포나 동위원소 치료법에는 이상적인 물질이 아니다. ^{99m}Tc-Sucralfate를 이용하여 정맥주사 후 폐혈관의 폐쇄에 의한 폐의 perfusion scan을 시행하는 경우가 있었는데(Personal communication (박경배/한국 원자핵 연구소))이 제제는 입자의 직경이 40~60 μ 로서 ^{99m}Tc-MAA와 유사하며 Fig. 5와 같은 분자식을 가지는 다당류 황산 에스테르이다. 저자들도 이를 이용하여 종양에 분포하는 동맥

에 ^{99m}Tc-Sucralfate를 주입하였는데 기대와는 달리 ^{99m}Tc-HSA보다도 더욱 낮은 T/ET 비율을 보였으며 폐보다도 간에 주로 분포되는 것으로 보아서는 폐에서도 모세혈관 폐쇄를 나타내지 못했다. 정맥내 주입과 동맥내 주입사이의 정확한 기전 차이는 알려져 있지 않으나 동맥내 주입에 의한 표지화합물의 기계적 유리(mechanical seperation)의 가능성이 있다 하겠다. 또한 저자들은 ^{99m}Tc-MAA를 이용하여 T/ET 비율을 측정하였는데 이 표지화합물은 입자의 크기가 90%에서 20~50 μ 의 직경을 가지고 있어서 종양으로 분포하는 모세혈관에 폐쇄상태로 있게되고 이것이 스캔에 "tumor uptake"로 나타날 수 있기 때문이다. 그러나 생리적 혹은 비정상적인 종양의 동정맥 문합이 있는 경우, 폐의 섭취율이 높기 때문에, T/ET 비율이 높고 아무리 입자가 큰 동위원소 물질이더라도 치료적 목적으로는 사용할 수 없다는 결론을 내릴 수 있다.

본 연구에서 4가지 종류의 표지화합물을 이용하여 17회에 걸쳐 검색을 하였던 결과, 입자의 크기는 모세혈관을 막을 수 있는 크기의 물질 이어야 하며 동위원소는 감마선 보다는 베타선을 도출시키는 물질이 이상적으로 생각된다. 저자들의 경우 Y-90 microsphere 등의 물질은 사용하지 않았으나 이론적으로는 비교적 이상적인 물질이라 생각된다. 환자 대상의 선택에서 주의를 요하는 것은 ^{99m}Tc-MAA를 사용하여도 대상환자에 따라서 T/ET의 비율이 3~14까지 변화가 많기 때문에 어떤 제재를 사용하는 경우에도 치료적 방법을 시행하기 이전에 T/ET 비율을 구한 다음에 치료를 결정하여야 하겠다. 또한 T/ET의 비율이 어느 정도가 이상적이고 다른 장기에 미치는 위험성이 없는가는 앞으로 검증되어야 할 과제이다.

결 론

본 연구는 뚜렷한 치료원칙이 결정되어 있지 않은 자궁경부재발암 환자에서 방사성 동위원소 표지화합물의 국소동맥내 주입법에 의한 동위원소 치료의 가능성 여부와 이에 사용할 수 있는 제재를 찾아보기 위해 시도되었다. 자궁경부재발암 환자 6예를 대상으로 17회에 걸쳐서 국소동맥내 항암화학치료 제재를 주입하기 직전에 방사성 동위원소 표지화합물을 주입하여 그 동위원소의 분포를 검증하였다. 동위원소 표지 화합물을 4가지 종류를

사용하였는데 모세혈관 폐쇄(blockage)를 유발시키는 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ 가 가장 많은 중앙 분포를 보였고 본 연구에서는 검증하지 않았으나 이러한 제제가 비교적 오래 중앙에 남아 있어야 이상적 물질이라 할 수 있겠다. 또한 병변 부위 이외의 정상조직에 방사선 피해를 적게 하려면 베타선을 도출시키는 동위원소가 이상적이라 하겠다. 본 연구에서 간암에서 사용하였던 I-131-Lipiodol은 T/ET의 비율이 낮기 때문에 사용할 수 없는 물질로 밝혀졌다. 앞으로 이상적인 방사성 동위원소 표지화합물이 고안되고 연구되어야 한다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Swenerton KD, Evers JA, White GW, Bayes DA: *Intermittent pelvic infusion with vincristine, bleomycin, and mitomycin C for advanced recurrent carcinoma of cervix. Cancer Treatment Reports* 63: 1379, 1972
- 2) Vifshitz S, Linda F, Rerilback, Buchsbaum HJ: *Intraarterial pelvid infusion chemotherapy in advanced gynecologic cancer. Chemotherapy in Cancer* 52:476, 1978
- 3) Scarabelli C, Tumolo S, Paoli AD: *Intermittent pelvic arterial infusion with peptichemio, doxorubicin and cisplatin for locally advanced and recurrent carcinoma of the uterine cervix. Cancer* 60:25, 1987
- 4) Zeissman HA, Thrall JH, Yang PJ: *Hepatic arterial perfusion scintigraphy with Tc-99m-MAA. Radiology* 152:156, 1984
- 5) Muller JH, Rossier PH: *New method for treatment of cancer of the lungs by means of artificial radioactivity. Acta Radiol* 35:449, 1951
- 6) Pochin EE, Cook GB, Cunningham RM, Hollman A: *Localization of colloidal radiogold in the lungs. Radioisotopes conference, 1954, London. Sponsored by the Atomic Research Establishment, Harwell, p30.*
- 7) Grady ED, Sale WT, Rollins LC: *Localization of colloidal radiogold in the lungs. Radioisotopes conference, 1954, London. Sponsored by the Atomic Research Establishment, Harwell, p30.*
- 8) Kim YS, Lafare JW, Maclean LD: *The use of radiating microspheres in the treatment of experimental and human malignancy. Skurgery* 52:220, 1962
- 9) Grady ED: *Internal radiation therapy of the hepatic tumor. Dis Col Rect* 22:371, 1979
- 10) Grotenhuis IM: *Properties and uses of radiating microspheres. In Andrews GA, et al: Radioactive pharmaceuticals. U.S. Atomic Energy Commission Symposium Series 6 Washington, DC, April 1966, p205*
- 11) 유형식, 이종태, 김기황 등: I-131-Lipiodol의 간동맥 주입에 의한 원발성 간암치료의 기초 및 임상적 연구. 대한방사선의학회지 24:288, 1988
- 12) 김동익, 서정호, 유형식 등: 간동맥으로 주입한 I-131-Lipiodol의 간조직에 미치는 영향 및 체내 분포. 대한방사선의학회지 25:548, 1989