

비수술적 국소치료의 최신지견



김 연 수
가천의대 길병원

AT A GLANCE

국소치료는 소간암의 비수술적 치료로 널리 이용되고 있다. 현재 가장 활발히 시행되고 있는 고주파열 치료술(radiofrequency ablation; RFA)을 비롯하여 초단파소작술(microwave ablation, MWA), 경피적무수알코올 주입술(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT), 냉동소작술(cryoablation, CA) 등이 이용되고 있다. 각각의 치료법은 장단점이 있어 종양의 크기와 개수, 위치, 간기능 그리고 시술자의 경험과 숙련도 등을 고려하여 어떠한 치료법을 선택할지 결정하여야 한다.

서론

국소치료는 간절제술과 더불어 소간암의 근치적 치료법으로 활발히 시행되고 있다. RFA는 간절제술에 비하여 국소재발률이 높지만, 절제술과 대등한 생존율을 보인다. MWA는 RFA와 유사한 성적을 보이거나 괴사영역이 RFA보다 크고 RFA보다 직경이 큰 간암의 재발률이 낮다고 보고되고 있다. PEIT는 재발률이 높아 최근 국소치료로서 선호도가 낮아지고 있으나 RFA나 MWA의 열치료 합병증이 우려되는 환자에서 비교적 안전하게 시행할 수 있다. CA도 RFA

와 유사한 생존율을 보이며 열손상으로 인한 합병증이 우려되는 상황에서 선호된다.

국소치료의 목표는 합병증 없이 종양을 완전히 괴사시키고 재발위험을 최소화하기 위하여 종양주변의 소작경계(ablative margin)를 충분히 확보하는 것이다. Child-Pugh A나 B 등급의 환자로 장경 5cm 이하의 단일 간암이거나 3cm 이하 간암이 3개 이하 이면서 혈관침범이 없는 경우 적응증이 된다.

고주파열 치료술(radiofrequency ablation; RFA)

RFA는 종양내에 전극을 삽입하여 60도 이상의 마찰열을 발생 시켜 세포막 파괴와 단백질변성을 유발하여 조직을 괴사시킨다. 국소 재발률은 시행기관에 따라 차이를 보여 3년 재발률은 0.9내지 21.4%로 보고되고 있다. 일부의 보고는 RFA보다 간절제술의 생존율이 의미 있게 길다고 보고하나 대부분의 메타분석연구에서 3cm 이하 소간암의 경우 간절제술에 비하여 국소재발률은 높은 반면 장기 생존율은 유사하다고 보고되고 있다. 특히 2cm 이하(BCLC0) 간암에서는 5년 생존율이 80% 내외로 보고되고 있으며 만약 시술에 좋은 위치에 있는 종양이라면 수술과 대등하게 선호되고 있다. 그러나 3내지 4cm 의 간암에서는 간절제술이 우월하다고 보

고되는데 이는 종양의 직경이 클수록 기술적으로 소작경계(ablation margin)를 충분히 확보하기 어렵기 때문이다.

RFA 후 재발에 영향을 미치는 요소는 종양의 크기, 혈청 알파태아단백, MRI 상 문맥 침범을 시사하는 종양주변 저신호 강도(peritumoral hypointensity) 등을 들 수 있으며 재발위험이 높은 경우 RFA보다는 수술을 적극적으로 고려하여야 한다. 종양의 크기가 큰 환자에서는 RFA 단독치료보다는 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, 이하 TACE)의 병합요법이 낮은 재발률을 보인다고 보고되고 있다. 3cm 이하의 간암에서는 RFA 단독치료와 RFA와 TACE 병합치료 성적이 차이를 보이지 않으나 3 내지 5cm의 간암에서는 병합치료 시 유의하게 재발률을 줄일 수 있다고 보고되고 있다. 또한 RFA와 PEIT 병합치료도 RFA 단독 치료보다 큰 괴사영역을 얻을 수 있고 생존율이 유의하게 길었다고 보고되고 있다.

일반적으로 RFA 후 CT나 MR을 시행하여 종양의 완전 괴사유무를 판정하나 최근 영상검사 소견과 병리 소견과는 상당한 괴리가 존재한다고 보고되고 있다. 즉 RFA후 간절제술이나 간이식을 받은 환자에서 절제간을 병리 분석하였을 때 2.7 내지 92%에서 잔여암이 존재하여 보고에 따라 많은 차이를 보이는데 대부분의 보고에서 20% 이상에서 잔여암이 존재하였다고 하였다. 종양의 직경이 클수록 그리고 3mm 이상의 혈관에 인접한 간암 치료 후 잔여암 존재율이 높았다고 보고되고 있다. 이는 RFA후 성공적인 시술 여부를 판단하는데 있어서 영상검사의 민감도가 낮음을 시사한다. 아울러 소작경계를 충분히 확보하지 못하고 종양이 괴사된 경우 잔여암이 존재할 가능성이 높으므로 종양외연으로부터 5 내지 10mm의 소

작경계를 확보하는 것이 중요함을 의미한다.

종양의 위치는 국소치료 결정에 중요한 요소이다. 종양이 피막하에 있거나 횡격막, 담낭, 심장, 위장관에 인접해 있으면 열치료시 합병증 발생위험이 증가하므로 주의를 요한다. 또한 종양이 직경 3mm 이상의 혈관에 인접해 있으면 혈관내의 혈액 흐름으로 인한 열싱크현상(heat-sink effect)으로 괴사영역의 크기가 감소하고 적절한 종양괴사가 일어나지 않아 고빈도의 재발을 보인다. 아울러 혈관손상으로 인하여 색전(infarction)이 유발되기도 한다. MWA는 RFA보다 열싱크현상의 영향을 덜 받는다고 보고되고 있으며 PEIT와 RFA 병합치료도 열싱크현상 방지에 도움이 될 수 있다.

간암이 횡격막이나 담낭, 위장관등에 인접한 경우 인공복수(5% D/W 주입)를 만들어 장기를 종양으로부터 분리시킨 후 시술하기도 한다. 종양의 크기가 너무 작거나 경계가 불분명하여 초음파로 종양이 잘 보이지 않는 경우 조영증강 초음파를 이용(그림 1A-D)하거나 CT나 MRI 영상을 초음파에 융합하여 병변을 확인하는 항법운항영상유도(virtual navigation-guided)하에 시술할 수 있다(그림 2A-C).

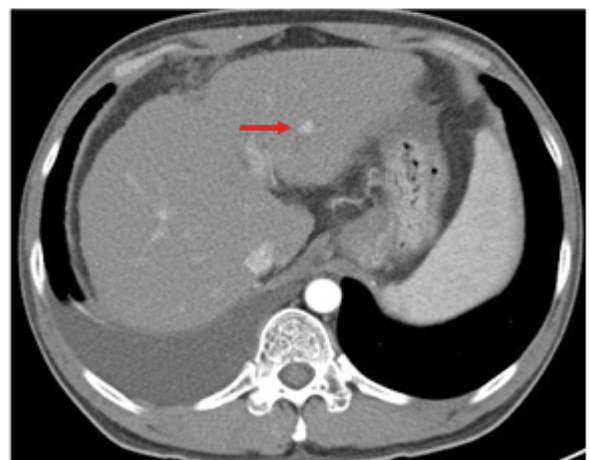


그림 1(A). 치료전 동맥기 CT. S2에 초음파검사상 보이지 않는 조영증강되는 1cm 이하의 간암이 관찰된다(화살표).

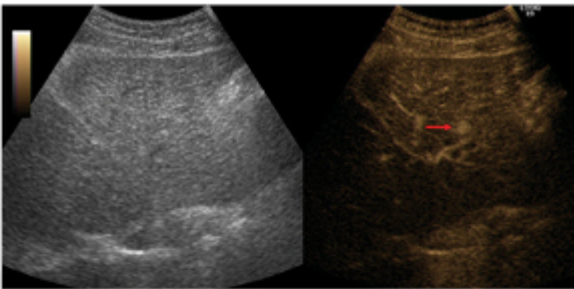


그림 1(B). 조영증강 초음파, B-mode 초음파상 보이지 않았던 간암은 Sonovue 2.4 mL을 주사후 동맥기에 조영증강되는 결절로 확인되었다 (화살표).

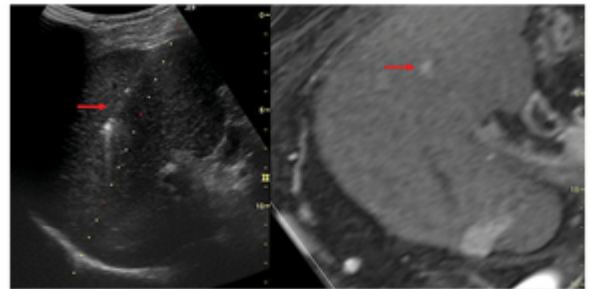


그림 2(B). 항법운항영상 유도하 RFA, 초음파로 보이지 않았던 간암은 MR 영상을 초음파에 융합시켰을때 병변이 확인되어(화살표) 전극을 삽입하였다.

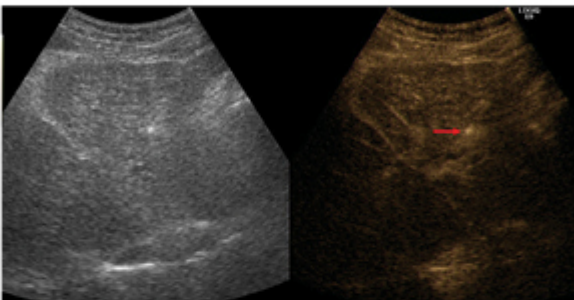


그림 1(C). 조영증강 초음파 유도하 RFA 전극삽입, 조영증강되는 간암을 향하여 전극을 삽입하고 있다 (화살표).

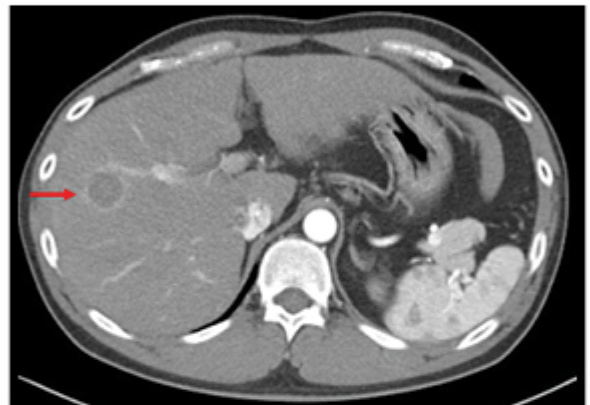


그림 2(C). RFA 후 CT, 종양과 주변조직의 완전괴사가 관찰된다.

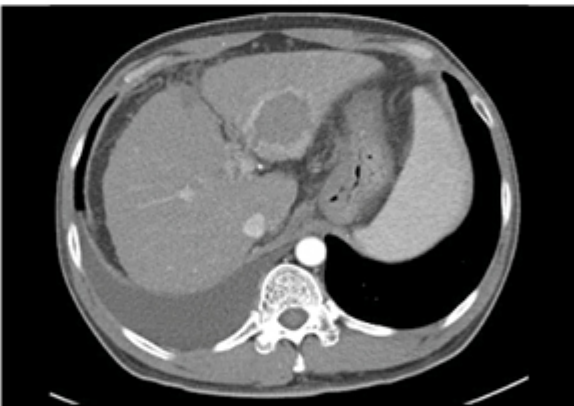


그림 1(D). RFA 후 CT, 종양은 완전괴사되고 소작경계도 충분히 확보되었다.

초단파소작술(microwave ablation, MWA)

RFA는 전자장(electrical field) 내의 조직을 괴사시키는 반면 MWA의 경우 전기자장(electromagnetic field)내에 있는 조직의 물분자를 진동(2450 MHz)시켜 발생한 열에너지로 조직을 괴사시킨다. MWA는 섭씨 100도 이상의 열로 짧은 시간 내에 RFA 보다 크고 균질한 괴사영역을 얻을수 있고 열췌장현상의 영향을 덜 받는다는 장점이 있어 점차 시술 기관이 늘고 있는 추세이다. RFA 후 괴사 영역이 예상보다 작거나 둥글지 않게 형성되는 경우를 종종 경험하는데 이는 전극을 중심으로 조직이 탈수되고 सूँ처럼 변하면서(charred) 열전도가 방해받거나, 열에너지가 주위조직으로 전파되면서 저항(impedance)이 높은 조직을 만나면서 열전도가 파급되지 못하기 때문이다. 반면 MWA의 경우 전극의 안테나를 중



그림 2(A). 치료전 동맥기 MR, S8에 초음파로 잘 보이지 않는 조영증강되는 1cm 이하의 소간암이 관찰된다(화살표).

심으로 형성된 전기자장내의 조직이 비교적 균질하게 열에너지를 받기 때문에 이러한 점에서 RFA보다 잇점이 있다.

3cm 이상의 간암을 대상으로 한 연구에서는 RFA보다 MWA가 국소재발률이 낮다고 보고되고 있다. 그러나 이러한 장점에도 불구하고 전반적인 생존율, 종양괴사효과나 안전성에 있어서 두 치료법은 유사한 결과를 보인다. 405명의 5cm 이하 원발간암 환자를 대상으로 간암의 완전괴사는 MWA 99.6%, RFA 98.8%로 차이를 보이지 않았고 5년 생존율은 각각 67.3%, 72.7%이었으며 5년 무병생존율 역시 36.7%, 24.1% 그리고 주 합병증율도 각각 3.4%, 2.5%로 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 MWA의 장점에도 불구하고 현재로서는 RFA보다 우월하거나 대치할 수 있는 치료법으로 인정받기는 어려울라 생각된다. RFA도 다수의 전극을 이용하거나 큰 직경의 전극, 비절연부위가 긴 전극을 이용하여 과거에 비하여 큰 괴사용적을 만들 수 있기 때문에 MWA에 비해 괴사용적이 작다는 단점을 보완할 수 있다.

MWA후 간절제나 간이식을 받은 환자에서 절제간을 병리 분석하였을 때 5 내지 43%에서 잔여암이 존재하였다고 보고되어 RFA보다 시술후 잔여암 존재율이 낮다고 보고된다. 이는 MWA가 RFA보다 큰 괴사영역을 만들어 완전 병리반응(complete pathological response)율이 높기 때문으로 생각된다.

무수알코올 주입술

(percutaneous ethanol injection; PEIT)

PEIT는 RFA가 시행되기 전 가장 많이 이용되었던 국소치료이다. 2cm 이하의 소간암에서 90% 이상 완전괴사를 유도할 수 있다. 그러나 2cm 이상에서는 50% 정도에서 재발되어 크기에 따라 치료반응

에 차이를 보인다. RFA와 비교한 메타분석상 생존율이 의미 있게 낮고 국소재발률이 높아 현재 2cm 이상 간암의 1차 국소치료로는 선호되지 않는다. 이는 종양의 크기가 클수록 종양 내에서 알코올이 균질하게 확산되지 않을 가능성이 높고 종양내의 격벽(septum)이 알코올의 확산을 방해하며 영상검사상 보이지 않는 인접 미세전이를 해결할 수 없기 때문으로 추측된다. 다만 안전성 면에서는 RFA나 MWA보다 유리하므로 열손상으로 합병증 위험이 큰 부위, 즉 담낭, 횡격막이나 위장관에 인접한 종양 등의 국소치료에 선호된다. 현재 결구멍(side hole)이 있는 알코올 주입용 바늘의 국내수입이 되지 않는 상태여서 시술에 제한이 있는 실정이다.

냉동소작술(cryoablation: CA)

CA는 압축된 알곤가스와 헬륨가스를 cryoprobe 내에 통과시키면서 조직을 급속냉동시켜 조직 괴사를 유도한다. 영하 40도 이하의 얼림과 녹임을 반복하여 세포가 탈수되면서 세포막을 파괴시키고 혈관손상을 유도하여 종양의 허혈을 초래한다.

CA는 RFA 나 MWA에 비하여 통증이 덜하며 혈관손상이나 담낭, 횡격막 손상의 위험성이 낮다는 장점이 있어 열손상으로 인한 합병증 위험이 높은 부위의 간암치료에 유용하다. 또한 소자중 얼음결정체 형성을 초음파화면을 통해 확인할 수 있으므로 시술자가 치료범위를 잘 관찰하면서 시술할 수 있다는 장점이 있다. 4cm 이하의 간암 환자 360명을 대상으로 RFA와 유사한 5년 생존율을 보고하였다. 종양의 완전 소작율이나 국소재발률도 RFA와 유사하며 주 합병증율도 3.9%(RFA: 3%)로 유사하게 보고되고 있다. 냉동소작술은 비교적 안전한 치료이나 드물게 마이오글로빈 혈중, 심한 혈소판 감소, 간부전증이 올 수 있다고 보고되고 있다.

현재 국내에서는 cryoprobe의 수입 문제로 활발히 시행되고 있지는 못하나 향후 간암의 유용한 국소 치료법으로 치료영역을 넓히리라 생각된다.

결론

국소치료는 환자의 상태에 따라 신중히 결정하여야 한다. 시술자의 경험과 시술능력에 영향을 받는 시술이므로 전체적인 성적만을 고려하여 국소치료를 결정하는 것은 바람직하지 않다. 언급한 바와 같이 각각의 치료법과 종양의 특성을 고려하여 가장 적절한 국소치료법을 선택하여야 한다. 🍃

References

1. Korean Liver Cancer Association (KLCA);National Cancer Center(NCC). 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. Korean J Radiol 2019;20:1042-1113
2. European Association for the Study of the Liver. EASL practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69:182-236
3. Habibollahi P, Sheth RA, Cressman ENK. Histological correlation for radiofrequency and microwave ablation in the local control of hepatocellular carcinoma(HCC) before liver transplantation: A comprehensive review. Cancers 2021;13:104
4. Yu J, Yu XL, Han ZY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomized controlled trial. Gut 2017;66:1172-3
5. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systemic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated percutaneous ablation therapies. Hepatology 2009; 49:453-459
6. Wang C, Wang H, Yang W, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2015;61:1579-1590
7. Luo W, Zhang Y, He G, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinoma: systemic review and metaanalysis. World J Surg Oncol 2017;15:126-141
8. Xu XL, Liu XD, Liang M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma : systemic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Radiology 2018;287:461-72