간세포암에 대한 초음파유도하의 고주파열치료술의 새로운 기법

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 영상의학과

이 민 우

New Techniques of Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma

Min Woo Lee

Department of Radiology and Center for Imaging Science, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

In Korea, radiofrequency ablation (RFA) of hepatocellular carcinoma (HCC) is most widely used under ultrasonography (US) guidance. With the technical development, small HCCs in challenging locations can be ablated effectively. Both fusion imaging and contrast-enhanced US is useful for identifying small inconspicuous HCCs on conventional US, thereby enable us to conduct successful RFA. Artificial ascites can enhance ultrasonic window and is helpful in avoiding thermal injury to the surrounding organs. Laparoscopy is also useful for guidance of RFA for subcapsular HCCs which are difficult to approach percutaneously. (*J Liver Cancer* 2014;14:89-96)

Keywords: Radiofrequency ablation; Hepatocellular carcinoma; Artificial ascites; Contrast-enhanced ultrasound; Fusion imaging; Laparoscopy

Received Aug. 1, 2014

Revised Sep. 15, 2014

Accepted Sep. 15, 2014

서 론

근래에 간경화와 그에 따른 간세포암의 발생이 감소하고 있는 추세이나 보건복지부 중앙암등록본부 자료에 의하면 여전히 간세포암은 10만명당 22.8명의 발생률(2011년 현재)을 보이는 국내에서 6번째로 흔한 암종이다. 간세포암은 조기에 발견하여 외과적으로 절제하는 것이 가장 좋은 치료법 중의 하나이다. 그러나 잔존 간 기능 등의 문제로 인하여 조기에 발견된 간암이라 할지라도 외과적으로 모두 제거하는 것은 어렵다. 이러한 경우에 고주파열치료술은 외

과적 절제의 대안으로서 좋은 치료 결과들을 보여 왔다. 최근 개정된 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 가이드라인에 의하면, 간이식을 고려하지 않는 very early stage의 간세포암은 고주파열치료술이 일차치료로 쓰일 수 있게 되었다.¹ 이에 대해서는 아직 논란이 남아 있으나, 크기가 작은 간세포암이 고주파열치료술의 가장 좋은 적응증이라는 것이 일반적인 견해이다.^{2,3}

고주파열치료술은 일반적으로 영상 유도 하에 경피적으로 이루어지고, 국내에서는 초음파가 가장 널리 쓰이는 영상 유도 방법이다. 이는 CT나 MRI에 비하여 초음파가 갖는 여러 가지 장점 때문이다. 대부분의 병원에서 초음파는 이용하기 쉽고, 실시간으로 영상 유도가 가능하며, 방사선 피폭의 위험이 없고, 비용이 저렴하다. 최근 초음파 유도하의 간세포암에 대한 고주파열치료술의 기법들이 발전하고 있는데 이에 대해서 간략히 알아보고자 한다.

Corresponding author : Min Woo Lee

Department of Radiology and Center for Imaging Science, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Ilwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel. +82-2-3410-2548, Fax. +82-2-3410-0049
E-mail; leeminwoo0@gmail.com

본 론

1. 융합 영상(Fusion imaging)

근래에 간세포암에 대한 정기적인 감시 검사와 CT 또는 MR 영상이 발전에 따라 매우 작은 간세포암이 종종 발견되고 있다. 간세포암의 조기발견은 환자나 임상 의사에게 반가운 소식임에 틀림 없으나 치료하는 입장에서는 경우에 따라 꼭 반가운 일만은 아니다. 왜냐하면, 일반적으로 간세포암의 초음파 검출율은 종양의 크기에 영향을 받는데, 크기가 매우 작은 간세포암은 B 모드 초음파에서 확인이 어려운 경우가 있다. 따라서 이 경우 초음파 유도하의 고주파 열치료술에 있어 어려움을 겪고 있다.⁴ 특히 우리나라와 같이 B형 간염에 의한 간경화가 많은 경우에는 종양 주변의

가성 종양을 종양으로 오인하여 부정확한 치료를 하기도 한다.⁵ 최근 국내에 도입된 융합 영상은 실시간 유도 영상을 제공하는 초음파와 해상도와 대조도가 뛰어난 CT나 MR과 같은 영상을 융합하여 보여주는 기법이다. 환자 몸 가까이 에 위치한 전자기장을 만드는 장치가 위치해있고, 초음파 탐촉자에 부착된 위치 센서는 탐촉자의 위치 변화에 따른 전자기장의 변화를 감지하게 되며, 이 변화된 신호는 실시간으로 계산된다. 따라서, 시술자가 초음파 트랜스듀서를 움직임에 따라 융합된 CT나 MR영상이 연동되어 같은 단면을 보여주는 혁신적인 영상 기법이다. 융합된 CT나 MR 영상을 실시간 초음파와 동시에 비교함으로써 고식적인 초음파에서 잘 보이지 않는 작은 간세포암도 병변의 위치를 확인하는데 도움을 받고 있으며 고주파열치료술을 효과적으로 시행하고 있다(Fig. 1).^{6,7} 그러나 융합 영상이 모든 간

Figure 1. Recurrent subcentimeter-sized hepatocellular carcinoma (HCC) in a patient who previously underwent radiofrequency ablation (RFA) for HCC. (A) Hepatobiliary phase MR image shows a lesion (arrowhead) with low signal intensity in segment 5. (B) The lesion (arrowhead) shows high signal intensity on diffusion weighted image. Since the lesion was a new lesion with arterial hypervascularity (not shown here), the lesion was diagnosed as a recurrent HCC. (C) On planning ultrasonography (US) for RFA, the lesion is not identified. (D) However, after applying fusion imaging, a small low echoic lesion (arrowhead) is seen at the corresponding site (arrowhead) of the fused MR image.

Figure 2. A 0.8 cm-sized recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) in a 54 year old male patient. This patient previously underwent laparoscopic radiofrequency ablation (RFA) for a HCC. (A) Arterial phase MR image shows a small new enhancing nodule in segment 3 of the liver. (B) The lesion (arrowhead) shows low signal intensity on hepatobiliary phase. Although not shown here, the lesion shows washout on delayed phase, high signal intensity on T2- and diffusion-weighted image. Therefore, this new lesion was regarded as a recurrent HCC. (C) On planning US for RFA using fusion imaging, the lesion (arrow) is seen as a low echoic lesion, where the tumor (arrow) is located in the fused MR image. However, the lesion conspicuity was not enough due to small size of the lesion. (D) Therefore, to be certain, contrast-enhanced US (CEUS) was performed. On CEUS, the lesion (arrow) shows arterial enhancement. (E) On delayed phase, the lesion is seen as a defect, indicating that the lesion is a HCC. Thanks to fusion imaging, 2nd injection of Sonazoid was not needed.

세포암을 검출해주지는 못하며, 특히 간세포암의 크기가 작을수록 어려움을 겪는다. 만약, 융합 영상을 이용해도 초음파에서 병변이 전혀 보이지 않는다면 주변의 문맥 분지, 석회화, 낭종과 같은 구조물을 해부학적 이정표로 삼아 전극 삽입을 시도해 볼 수 있다.⁸ 국소치료술 후의 재발된 간암도 융합영상을 이용하면 초음파에서 정확한 위치를 파악하는데 유리해서 성공적인 시술이 가능해진다.⁹

그러나 융합영상이 간세포암의 위치를 확인하는데 완벽한 것은 아니며 특히 간의 변연부에 위치한 작은 간세포암은 고주파열치료술에 있어 어려움을 겪는 경우가 있다. 실제로 최근 연구 결과에 의하면,¹⁰ B형 간염과 관련된 간경화 환자에서 종양의 크기가 1.5 cm보다 작고, 종양이 간의 변연부에 위치한 경우에는 가성 종양을 간세포암으로 오인하여 부정확한 치료가 되는 경우가 있었다. 종양이 간 변연부에 위치해 있으면 간문맥과 같은 해부학적 이정표를 이용하여 초음파에서 종양의 위치를 찾기 어렵다. 또한, 간 변연부는 환자의 호흡에 따른 위치와 모양의 변화가 크기 때문에 이 부위에 위치한 간세포암의 치료에는 주의가 필요하다.

융합 영상을 얻는데 걸리는 시간은 시술자의 경험이나 장비의 종류에 따라 달라질 수 있고 특히 경험이 많지 않은 초심자는 수동으로 영상을 융합하는데 어려움을 느낄 수 있다. 최근에는 수동이 아닌, 자동으로 융합영상을 얻는 쪽으로 기술이 진보하고 있으나 아직 기술의 발전이 더욱 필요하다. 또한 환자 호흡에 따른 간의 모양과 위치 변화를 실시간으로 보상해주는 non-rigid registration이 조만간 임상에서 이용될 수 있기를 기대한다.¹¹

2. 조영 증강 초음파 (Contrast-enhanced ultrasound)

간 초음파를 위한 초음파 조영제는 현재 국내에서 SonoVue (Bracco, Milan, Italy)와 Sonazoid (GE healthcare, Oslo, Norway)가 사용되고 있다. 융합 영상과 마찬가지로, 조영 증강 초음파는 고식적 초음파에서 잘 보이지 않는 작은 간세포암을 검출하는데 유용한 것으로 알려져 있다.^{7,12-14} 특히, 최근 국내에 도입된 Sonazoid는 vascular phase와 post-vascular phase를 제공하여 작은 간세포암의 고주파열치료술에 유용하다.¹⁵⁻¹⁷ 특히, Sonazoid는 간 내의 정상 세포인 Kupffer cell에 흡수되므로 조영제 주입 후 약 10분 뒤의 post-vascular phase는 간세포암을 확인하는 데 큰 도움을 준다. 즉, 이 시기에 Kupffer cell이 없는 간세포암은 저 에

코로, 정상 간은 고 에코로 보이게 되며, 이 post-vascular phase는 수십 분 동안 지속되므로 고주파전극을 삽입하는데 충분한 시간적 여유를 준다.

Sonazoid 주입 후 post-vascular phase에서 저 음영 결절이 발견되면 2차 주입을 통해서 결절의 과혈관성 여부를 판단할 수 있다. 이를 defect-reperfusion imaging이라 칭하고 주로 일본에서 간세포암의 진단에 널리 이용되고 있다.¹³ 그러나 일반적으로 post-vascular phase를 위해 조영제 주입 후 10분 정도를 기다려야 하는데, 이는 바쁜 진료 현실을 고려한다면 매우 긴 시간이다.

따라서 만약 MR 영상에서 작은 간암 또는 간암 의심 결절이 발견되면 융합 영상을 미리 적용하는 것이 유리하다. 융합 영상에서 병변의 위치를 먼저 확인하고 조영제를 주입하면 동맥기부터 조영 증강 여부를 확인할 수 있어, 2차 주입을 생략할 수 있다. 따라서 검사 시간이 단축되고 전체 시술시간도 단축된다.⁹ 따라서 융합 영상이 이용 가능하면, 융합 영상 하에서 조영 증강 초음파를 시행하는 것이 유리하다(Fig. 2).

3. 인공 복수(Artificial ascites)

고주파열치료술은 종양의 위치에 따라 제약이 있을 수 있다. 대장, 횡격막과 같은 주요 장기가 간세포암에 연해 있는 경우 주변 장기로의 열손상의 위험이 따른다. 또한 종양의 위치나 환자 상태에 따라 초음파 음창이 나쁜 경우가 있다. 이런 경우 인공복수를 이용하여 열손상을 방지하고 음창을 개선하여 안전하고 효과적인 치료가 가능하다(Fig. 3).^{18,19}

그러나 인공 복수가 모든 환자에서 작용하는 것은 아니다. 만약, 외과적 절제연에 재발한 간암이 있고 이 부위에 대장, 위 등이 유착된 경우는 인공복수를 사용한다 하더라도 장과 간을 효과적으로 분리하기 어렵다.²⁰ 또한 복수에 잠겨있는 간이 전극 삽입에 따라 움직이게 되므로, 전극의 위치를 바꿔가면서 치료가 필요한 큰 종양의 경우는 정확한 시술이 어려울 수 있다.

대부분의 환자에서 인공 복수 생성은 안전하다. 그러나, 몇 가지 합병증이 발생할 수 있다.²¹ 가장 흔한 합병증은 흉수이다. 이는 복수가 횡격막을 통해 음압이 있는 흉강으로 이동되기 때문이다. 흉수가 발생하더라도 대부분 증상이 없고 몸 안에서 수일 내에 흡수되지만, 경우에 따라 호흡 곤란이 발생할 수 있다. 따라서 흉관 삽입 또는 이뇨제 투여가 필요한 경우도 있다.

Figure 3. A 1.2 cm-sized hepatocellular carcinoma (HCC) in a 70 year old male patient. (A) Arterial phase MR image shows a small enhancing nodule in segment 4 of the liver. (B) The lesion (arrowhead) shows low signal intensity on hepatobiliary phase. The lesion is located in the subcapsular area, abutting to the abdominal wall. (C) On planning US for RFA using fusion imaging, the lesion (arrowhead) is seen as a low echoic lesion, where the tumor (arrowhead) is located in the fused MR image. (D) To avoid collateral thermal injury by RFA, about 300 mL of 5% dextrose in water solution was introduced in the abdominal cavity. The tumor (arrowhead) is separated from abdominal wall due to artificial ascites (asterisks). (E) During the percutaneous RFA, echogenic zone (black arrowheads) was made, which was large enough to cover the tumor (white arrowhead). Thanks to artificial ascites, the patient was stable throughout the procedure without complaining severe pain. (F) On immediate post-RFA CT image, the tumor (white arrow) was completely covered by ablation zone (black arrowheads), indicating technical success.

Figure 4. A 1.7 cm-sized hepatocellular carcinoma (HCC) in a 51 year old male patient. (A) Arterial phase MR image shows a small enhancing nodule (arrowhead) in the dome area of segment 8. The liver is surrounded by abundant omental fat due to liver cirrhosis. (B) The lesion (arrowhead) shows low signal intensity on hepatobiliary phase, suggestive of small HCC. (C) On planning US for RFA using fusion imaging, the lesion is totally invisible on US due to poor sonic window. Arrowhead in the fused MR image indicates the tumor. (D) CT image obtained after laparoscopic RFA shows large ablation zone (arrowheads), which is large enough to cover the entire tumor.

4. 복강경 초음파(Laparoscopic ultrasound)

간세포암의 고주파열치료술은 대부분 경피적 방법으로 시행되지만, 모든 종양을 경피적 방법으로 치료할 수는 없다. 특히, 종양이 횡격막 직하방의 간 꼭대기에 있거나, 간 주변으로 대장, 복강 내 지방 등이 위치해 있어 초음파 음창

이 나쁜 경우 경피적 접근이 어렵다. 또한 절제연에 재발한 간암의 경우 종양이 위, 대장 등과 유착이 있으면 열손상의 위험으로 인하여 경피적 고주파열치료술은 어렵다. 이 경우 개복 하에 위험한 구조물을 박리 후 고주파열치료술을 시행해 볼 수 있겠다.

그러나, 만약 종양이 간의 표면에 위치해 있어 육안적으로 주변 정상간과 구분이 잘 된다면 복강경하에 고주파열

치료술을 시행할 수 있다(Fig. 4).²² 복강경 유도하의 고주파 열치료술은 경피적 방법에 비해 가장 이상적인 위치에서 전극을 삽입할 수 있어 간세포암의 직접 천자를 피할 수 있다는 장점이 있다. 또한 시술도중 출혈과 같은 합병증이 발견된다 하더라도 외과적으로 비교적 용이하게 대처할 수 있다. 그러나 종양이 간 피막에 붙어있지 않은 경우, 초음파 유도가 필요한데 복강경하의 초음파 유도는 기술적으로 쉽지 않고 많은 경험이 필요하다. 만약 종양이 간 실질 내에 깊숙이 위치해 있으면 복강경 유도하의 고주파열치료술은 기술적으로 쉽지 않다.

맺음말

국내에서 간세포암의 고주파열치료술은 초음파 유도하에 가장 널리 시행된다. 여러 기술의 발전에 따라 작고 치료하기 어려운 위치에 있던 간세포암들도 점차 효과적인 치료가 가능해 지고 있다. 융합 영상과 조영 증강 초음파는 크기가 작아 확인이 어려운 작은 간세포암을 찾아내는데 유용하며 성공적인 고주파열치료술이 가능하도록 도와준다. 인공 복수는 음향을 개선하고 주변장기로의 열손상은 방지하여 안전하고 성공적인 시술을 가능하게 만든다. 복강경은 경피적으로 접근이 어려운 간 표면에 위치한 간세포암에 대해 효과적인 고주파열치료술을 용이하게 만든다.

중심 단어: 간세포암; 초음파; 융합 영상; 조영 증강 초음파; 인공 복수; 복강경

Conflicts of Interest

The author is a consultant for Samsung Medison.

REFERENCES

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
2. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013;58:89-97.
3. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, et al. Radio-

frequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012;262:1022-1033.

4. Lee MW, Kim YJ, Park HS, Yu NC, Jung SI, Ko SY, et al. Targeted sonography for small hepatocellular carcinoma discovered by CT or MRI: factors affecting sonographic detection. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:W396-400.
5. Lee MW, Lim HK, Kim YJ, Choi D, Kim YS, Lee WJ, et al. Percutaneous sonographically guided radio frequency ablation of hepatocellular carcinoma: causes of mistargeting and factors affecting the feasibility of a second ablation session. *J Ultrasound Med* 2011;30:607-615.
6. Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kim YJ, Choi D, Kim YS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: fusion imaging guidance for management of lesions with poor conspicuity at conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1438-1444.
7. Jang JY, Kim MY, Jeong SW, Kim TY, Kim SU, Lee SH, et al. Current consensus and guidelines of contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:1-16.
8. Song KD, Lee MW, Rhim H, Cha DI, Chong Y, Lim HK. Fusion imaging-guided radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas not visible on conventional ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:1141-1147.
9. Min JH, Lee MW, Rhim H, Cha DI, Lim S, Choi SY, et al. Local tumour progression after loco-regional therapy of hepatocellular carcinomas: value of fusion imaging-guided radiofrequency ablation. *Clin Radiol* 2014;69:286-293.
10. Lim S, Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kang TW, Min JH, et al. Mistargeting after fusion imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:307-314.
11. Lee D, Nam WH, Lee JY, Ra JB. Non-rigid registration between 3D ultrasound and CT images of the liver based on intensity and gradient information. *Phys Med Biol* 2011;56:117-137.
12. Kim AY, Lee MW, Rhim H, Cha DI, Choi D, Kim YS, et al. Pretreatment evaluation with contrast-enhanced ultrasonography for percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas with poor conspicuity on conventional ultrasonography. *Korean J Radiol* 2013;14:754-763.
13. Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Defect reperfusion imaging, a newly developed novel technology using Sonazoid in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Medical Ultrasound* 2008;16:169-176.
14. Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Okugawa H, Okabe S, Yoshikawa M, et al. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography. *Liver Int* 2009;29:708-714.

15. Minami Y, Kudo M. Review of dynamic contrast-enhanced ultrasound guidance in ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011;17:4952-4959.
16. Miyamoto N, Hiramatsu K, Tsuchiya K, Sato Y, Terae S, Shirato H. Sonazoid-enhanced sonography for guiding radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: better tumor visualization by Kupffer-phase imaging and vascular-phase imaging after reinjection. *Jpn J Radiol* 2009;27:185-193.
17. Minami Y, Kudo M. Contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging in ablation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *World J Radiol* 2009;1:86-91.
18. Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D. Percutaneous radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:91-98.
19. Song I, Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm and gastrointestinal tracts with the use of artificial ascites: safety and technical efficacy in 143 patients. *Eur Radiol* 2009;19:2630-2640.
20. Kang TW, Lee MW, Hye MJ, Song KD, Lim S, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumours: Factors affecting technical failure of artificial ascites formation using an angiosheath. *Clin Radiol* 2014.
21. McWilliams JP, Plotnik AN, Sako EY, Raman SS, Tan N, Siripongsakun S, et al. Safety of hydroinfusion in percutaneous thermal ablation of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1118-1124.
22. Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N. Laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Dig Endosc* 2009;21:67-72.