간세포암종의 고주파 열치료술

장세영 · 박수영

경북대학교 의학전문대학원 경북대학교병원 소화기내과

Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma

Se Young Jang, Soo Young Park

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Received Aug. 1, 2015

Revised Aug. 21, 2015

Accepted Aug. 29, 2015

Radiofrequency ablation (RFA) takes an important role in management of hepatocellular carcinoma (HCC) as the most popular local therapy in the world. There are many data supporting that RFA is an excellent treatment modality for early-stage HCC with favorable treatment outcomes and minimal invasiveness. Currently, RFA extends treatment indications from unresectable early-stage HCC to intermediate-stage HCC in selected cases. Thus, with technical advances in guidance and ablation as well as devices, RFA widens its territory in the combat field against HCC. (*J Liver Cancer* 2015;15:79-83)

Keywords: Ablation; Hepatocellular carcinoma; Ultrasonography

서 론

간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)은 전 세계적으로 중요한 암의 하나이며, 최근에는 서구에서도 그 발병률이 증가하고 있다.¹ 우리나라의 경우 국가암등록사업 연례 보고서(2012년) 암등록사업 통계에 따르면 간세포암종은 갑상선암, 위암, 대장암, 폐암, 유방암에 이어 암 발생 순위 6위인 암이다.² 간세포암종의 가장 좋은 치료법으로 외과적 절제술과 간이식이 알려져 있지만, 많은 수의 환자에서 진단 당시 이미 종양이 너무 진행되어 있거나, 다발성 병발 및 진행된 기저 간경변증으로 인해 외과적 완치가 불가능한 경우가 많다.³ 간세포암종의 치료는 2000년대 중반 이후 암종의 조기발견을 위한 선별 검사 및 치료법의 발달로 10년 전에 비해 두 배 이상의 생존율의 향상을 보였으나 아직 비

교적 초기에 발견된 경우에도 동반된 간경변증으로 인해 치료에 어려움이 많다.^{1,3,4} 이런 경우 간이식이 환자의 기저 간경변증과 간세포암종 모두 치료할 수 있는 가장 이상적인 치료법이나, 우리나라의 경우 공여간의 부족으로 인해 간이식이 간세포암종의 치료로 널리 시행되지 않고 있다.⁵ 고주파 열치료술은 간이식, 수술적 절제와 마찬가지로 간세포암종의 치료법 중 근치적 치료에 해당하는 치료법으로 간절제가 불가능한 소간세포암 환자에서 시행되기 시작하여, 최근 일부 환자에서는 외과적 절제술과 비슷한 치료 성적을 보여 주고 있다.⁵

고주파 열치료술의 원리

고주파 열치료술의 원리는 초음파 또는 컴퓨터 단층촬영 유도하 간세포종 종괴 내 16 gauge 정도 굵기의 고주파 전극(침)을 삽입한 후, 고주파 발생기에서 발생한 약 460-500 kHz의 고주파 전류를 절연되지 않은 전극의 끝을 통하여 전극 주위의 조직 내 이온들을 진동시켜 마찰열을 유발하여 종괴를 응고괴사(coagulation necrosis)시키는 치료법이

Corresponding author : Soo Young Park

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel. +82-53-420-5505, Fax. +82-53-426-2064
E-mail; psyong0419@gmail.com

다.^{6,7} 대개 종괴는 45-50℃의 온도에서 3분 이상 노출되면 조직변성이 초래되고, 60℃ 이상 고온에서는 즉각적인 응고괴사가 발생한다.⁷

대부분 경피적으로 정맥 마취하 시술을 시행하며 대부분 30분 이내 목표 종괴를 소작할 수 있다. 기기 제조 회사 및 고주파 전극의 종류에 따라 차이가 있으나 12분 소작 시 최대 3-5 cm의 소작 범위를 얻을 수 있다.⁸ 그러나 3 cm 이상의 종양의 경우 국소 재발이 빈번하여, 큰 혈관주위 종양의 경우 열 씹김 현상(heat sink effect)에 의해 고주파 발생열이 씻겨 완전 응고가 되지 않는 경우가 있다.⁹

고주파 열치료술의 적응증

간세포암종에 대한 고주파 열치료술의 적응증은 지역마다 차이가 있으나 대개 비슷한 적응증을 가지고 있다. 2014년 발행된 대한간암학회의 진료 가이드라인에서는 3개 이하의 직경 3 cm 이하의 종양에서 적응증으로 제시되어 있다.⁵ 또한 3 cm 이하 단일 결절의 경우 외과적 절제술과 유사한 치료 효과를 기대할 수 있다고 기술되어 있다. 에탄올 주입술(ethanol injection)은 이전에 비해 고주파 열치료술로 많이 대체되었으나 2 cm 이하의 단일결절의 경우 고주파 열치료술을 시행하기 어려운 경우 시행할 수 있다.¹⁰

고주파 열치료술은 영상 유도하 고주파 전극을 목표 종괴에 삽입하므로 종괴와 전극을 잘 관찰할 수 있는 초음파 또는 컴퓨터 단층촬영 기기가 필수적이다. 그러므로 목표 종괴가 영상 소견에 잘 관찰되지 않는 경우에는 시술을 시행하기가 어렵다. 또한 종양이 담낭이나 위장관 등과 닿아 있는 경우 열손상에 의해 합병증이 발생할 수 있다. 그리고 전극을 간 내 직접 삽입하므로 출혈소인이 높은 환자들의 경우에는 각별한 주의가 요구된다.¹¹

목표 종괴가 영상 소견에 잘 관찰되지 않거나 주위 장기와 닿아 있는 경우, 인공복수 등으로 일반적 고주파 열치료술의 한계를 극복할 수 있으나, 경험을 가진 숙련된 시술자가 요구된다. 또한 최근에는 초음파 영상에서 종괴가 잘 관찰되지 않는 경우에도 조영증강 초음파 또는 융합 영상이 도움이 되기도 한다.¹²

고주파 열치료술 시술 과정

현재 대부분 고주파 열치료술은 경피적 초음파 유도하 시술을 하나, 일부 환자의 경우 복강경하 또는 컴퓨터 단층

촬영 유도하 시행하기도 한다. 대부분 시술 당일 금식 상태에서 시행하며, 필요에 따라 담낭 수축이 필요한 경우 소량 지방(계란 노른자) 식이를 하기도 한다. 시술 전 전극 패드를 환자의 근육이 많은 부위에 부착을 한다. 환자의 의존부위(dependent portion)에 전극 패드를 부착할 경우 화상의 위험이 있으며, 뼈, 털이 많은 부위에 전극 패드를 부착할 경우 전류가 제대로 흐르지 않을 수 있다. 시술 전 정맥 마취를 통해 환자를 중등도 또는 깊은 진정을 유도하며, 시술 중과 후 신체 징후를 잘 모니터링해야 한다. 항상 만약의 사태를 대비하여 심폐소생술을 시행할 수 있는 기구와 인력이 가능한 장소에서 시술을 시행하여야 한다. 초음파 유도하 고주파 전극을 간 내 목표 종괴에 삽입한 후 고주파 발생기(generator)를 이용 전극에 고주파 에너지를 흘리면 고주파 전극 주위의 분자가 교류 초음파에 의해 마찰열이 발생, 전극 주위의 온도를 올리게 된다.⁸ 시술자는 초음파를 통해 열에 의해 전극 부위 고에코 소작부위를 모니터링하면서 종양 주변 정상 간 조직을 0.5-1 cm 더 소작하는 것을 목표로 한다. 소작 후 전극을 뺄 때는 전극의 경로(tract)를 소작하여 전극 경로를 통한 종양의 파종 또는 출혈을 예방한다.

보통 시술 직후 컴퓨터 단층촬영을 통해 출혈이나 횡격막, 혹은 위장관 손상 등 급성 합병증의 유무와 안전성을 확보한 성공적인 소작 여부를 확인한다. 이후 완전 소작의 평가는 일반적으로 시술 1개월 후 컴퓨터 단층촬영을 통해 시행하며, 잔류 종양이 관찰될 경우 추가 시술을 시행할 수 있다. 소작된 종괴는 컴퓨터 단층촬영에서 조영증강되지 않은 저음영으로 관찰된다.¹³ 신기능 저하 환자에게는 조영증강 초음파 또는 자기공명영상에 대안이 될 수 있다.

고주파 열치료술의 치료 성적

고주파 열치료술의 치료 성적은 간세포암종의 크기와 수에 따라 발표자 간 다소 차이가 있다. 비교적 많은 환자를 대상으로 고주파 열치료술의 장기 생존율과 안정성에 대한 성적을 보고한 Tateishi 등¹⁴의 연구에서 종괴의 평균 직경이 2.6 cm (0.8-9.7 cm)였으며, 초 치료 환자에서 1, 2, 3, 4 및 5년 누적 생존율이 94.7%, 86.1%, 77.7%, 67.4% 및 54.3%이며, 치료력이 있는 환자에서는 91.8%, 75.6%, 62.4%, 53.7% 및 38.2%였다. 특히 Child-Pugh 등급이 A이면서 직경이 2 cm 이하의 종양은 3년 생존율이 90.8%였고, 직경이 2-5 cm의 종양은 3년 생존율이 74.3%였으며, 직경이 5 cm 이상을 초과한 종양은 3년 생존율이 58.7%였다. 고

고주파 열치료술 후 3년 생존율에 영향을 미치는 인자로는 Child-Pugh 등급 A, 2 cm 이하의 종양 크기, 100 ng/mL 이하 alpha-fetoprotein (AFP) 수치, 40 mAU/mL 이하 prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) 수치였다. 고주파 열치료술과 관련된 주요 합병증은 4.0%에서 발생하였고 수혈을 필요로 하는 복강 내 출혈, 배액을 필요로 하는 흉수, 기흉 및 혈흉, 담관손상으로 인한 복막염, 배액을 필요로 하는 간농양, 위, 십이지장 및 대장 천공, 종양 파급 등이 있었다. 또한 고주파 열치료술과 관련된 사망은 발생하지 않았다고 보고하였다.

Choi 등¹⁵이 보고한 우리나라 간세포암종 환자를 대상으로 한 국내의 고주파 열치료술의 치료 성적은 종괴의 평균 직경은 2.59 cm (0.8-5.0 cm)였으며, 1년, 2년 및 3년 국소 종양 진행은 각각 8.1%, 10.9% 및 11.8%였고, 1, 2, 3, 4 및 5년 누적 생존율은 각각 95.2%, 82.9%, 69.5%, 60.8% 및 58.0%였다. 같은 센터에서 발표한 10년 장기 결과¹⁶에서는 종괴의 평균 직경이 2.2 cm (0.5-4.9 cm)였고, 10년 생존율, 간 내 재발과 간 외 재발률은 각각 32.3%, 88.5%, 38.2%였다. 생존율과 관계되는 인자로는 나이, Child-Pugh 등급, 항바이

러스 치료, 간 외 재발이었다. 국소적 종양 진행은 5년과 10년에 각각 27.0%, 36.9%였고 종양의 크기가 유의한 위험인자였다.

현재 외과적 절제술과 비교하여 고주파 열치료술의 치료 성적을 발표한 연구들이 있으나 대부분 후향적 연구이며 연구 결과들이 일관성이 없다. 고주파 열치료술 및 외과적 절제술은 환자의 병변, 간경변증의 정도, 종양의 수, 크기, 위치 등에 따라 유리, 불리함이 달라지므로 무작위 연구가 매우 어려우며, 또한 시술자의 경험, 시술 능력의 차이가 존재하므로 두 치료법의 우위를 일반적으로 논하기는 적당하지 않다. 두 가지 치료법은 서로 경쟁하는 관계가 아닌, 상호 보완적으로 발전해 가야 할 것으로 이해해야 하겠다.¹⁷ 현재 전체적인 치료 성적은 2 cm 이하 단일 간세포암종의 경우 재발률은 외과적 절제술이 우수하나, 환자의 수명은 두 치료법 사이에 유의한 차이가 없다는 연구들이 일반적이다.

고주파 열치료술의 최근 발전과 향후 전망

고주파 열치료술 시 복강이나 흉강 내 수액을 주입하여

Figure 1. (A) Invisible target tumor is located in liver dome (arrow). (B) A 2.2 cm sized hypoechoic ovoid target tumor is identified after creation of artificial ascites (left, arrow). Tumor shows early enhancement pattern on contrast-enhanced ultrasonography (right, arrow). (C) Fusion of magnetic resonance imaging with real-time ultrasound can easily define the target lesion (arrows).

인공 복수나 인공 흉수를 만들면 초음파 창이 넓어져서 횡경막 직하부나 늑골 직하방부를 관찰할 수 있고 고주파 전극을 삽입할 수 있는 공간을 확보할 수 있다(Fig. 1A, 1B). 또한 인공 복수가 종괴와 주위 장기 사이 완충 역할을 하여 주변 장기의 열손상을 예방할 수 있다.¹⁸ 조영증강 초음파는 간 내 국소 병변을 B-mode 초음파 영상보다 명확하게 파악할 수 있어, 고주파 열치료술 전 치료 대상 종괴의 모양, 크기를 더욱 정확하게 결정할 수 있다. 최근 거의 모든 초음파 기기 제조회사가 초음파 내비게이션 시스템(navigation system)을 개발해서, 컴퓨터 단층촬영 또는 자기공명영상을 초음파 영상과 융합(fusion)하여 찾기 어려운 병소를 찾는 데 도움이 된다(Fig. 1C).¹² 고주파 열치료술 시, 열에 약한 리포솜 내에 독소루비신이 들어 있는 써모독스(Thermodox®, Celsion, Lawrenceville, NJ, USA)를 정맥주사하는 병합치료는 현재 임상 시험 중이다. 이 치료 방법은 고주파 열치료술 시 열에 의한 응고괴사뿐만 아니라 독소루비신에 의한 국소 고농도 화학요법의 효과를 동시에 기대할 수 있어 향후 3 cm 이상의 비교적 큰 종괴에 대한 결과가 기대되고 있다.

결 론

고주파 열치료술은 초기 간세포암종에 대한 치료 성적이 우수하고 시술에 대한 위험은 적어 수술적 절제가 불가능한 초기 간세포암종의 근치적 치료로 널리 이용되고 있다. 현재 다른 국소치료요법보다 성적이 우수하며, 3 cm 이상의 간세포암종과 수술적 절제가 가능한 일부 2 cm 이하의 단일 종괴의 간세포암종에서도 우수한 치료 효과를 보여 적응증을 넓혀가고 있다. 최근 조영증강 초음파, 융합영상을 이용한 내비게이션 시스템, 병합치료 등 치료 효과를 높이기 위해 많은 기술의 진보를 이루어 향후 고주파 열치료술의 유용성 및 적응증도 확대될 것으로 기대된다.

중심 단어: 절제; 간세포암종; 초음파

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*

2012;379:1245-1255.

- Wellfare MoH; Korea Central Cancer Registry. Annual report of cancer statistics in Korea in 2010 [Internet]. Goyang: National Cancer Center; c2013 [cited 2013 Mar 28]. Available from: <http://ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=230&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>.
- Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524.
- Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center, Korea. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009. *Korean J Hepatol* 2009;15:391-423.
- Lee JM, Park JW, Choi BI. 2014 KLCSCG-NCC Korea Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: HCC diagnostic algorithm. *Dig Dis* 2014;32:764-777.
- Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000;217:633-646.
- Nativ O, Moskovitz B, Sabo E, Shalhav A, Kaftori J, Barbara Y, et al. Percutaneous ablation of malignant liver tumor in rabbits using low radio frequency energy. *J Exp Ther Oncol* 1996;1:312-316.
- Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics* 2001;21 Spec No:S17-S35; discussion S36-S39.
- Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005;234:954-960.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.
- Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, et al. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: an analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. *Hepatol Res* 2012;42:1058-1064.
- Park HJ, Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kang TW, Lim S, et al. Percutaneous ultrasonography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas: usefulness of image fusion with three-dimensional ultrasonography. *Clin Radiol* 2015;70:387-394.
- Ricci P, Cantisani V, Drudi F, Pagliara E, Bezzi M, Meloni F, et al. Is contrast-enhanced US alternative to spiral CT in the assessment of treatment outcome of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma? *Ultraschall Med* 2009;30:252-258.
- Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103:1201-1209.
- Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, et al. Percuta-

- neous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-692.
16. 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.
17. Tateishi R, Shiina S, Ohki T, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Treatment strategy for hepatocellular carcinoma: expanding the indications for radiofrequency ablation. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:142-146.
18. Park SY, Tak WY, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, Kim SK, et al. The efficacy of intraperitoneal saline infusion for percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2010;74:536-540.