간세포암종의 치료에서 고주파열치료술과 경동맥화학색전술 병행치료의 역할

장병국

계명대학교 의과대학 내과학교실

The Role of Combination of Transarterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma Treatment

Byoung Kuk Jang

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Recently, various combination therapies have been applied to the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Among various treatment modalities, transarterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (RFA) were combined to improve the therapeutic effect of RFA. The decrease of blood flow by TACE can increase the size of the ablation area by reducing heat loss during RFA. Based on these theoretical advantages, TACE and RFA combination therapy have been tried for the treatment of patients with HCC which is not feasible to be removed by surgery. However, TACE and RFA combination therapy has not been standardized by various protocols for each study. This review discusses the implications and role of this treatment, although there are several limitations to clearly demonstrate the indications and efficacy of TACE and RFA combination therapies. (*J Liver Cancer* 2017;17:15-18)

Keywords: Transarterial chemoembolization; Radiofrequency ablation; Hepatocellular carcinoma

Received Jan. 4, 2017

Revised Feb. 1, 2017

Accepted Feb. 1, 2017

서론

간세포암종(Hepatocellular carcinoma)에 대한 치료 방법은 일반적으로 종양의 크기 및 개수, 종양혈전의 유무 등과 같은 종양 자체의 인자와 기저 간기능 등에 따라 결정된다. 우리나라에는 간세포암종의 초치료로는 약 10% 정도에서만 간절제술이 시행되고 있으며,¹ 수술적 절제가 용이하지 않은 경우나 기저 간기능이 상대적으로 나빠 간절제술을 하지 못하는 경우 고주파열치료술(radiofrequency ablation)과 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization)과 같이

비수술적 치료법이 시도된다. 고주파열치료술은 수술적 절제와 마찬가지로 간세포암종의 근치적 치료에 해당하는 치료법으로 간절제가 불가능한 소간세포암 환자에서 주로 시행되고 있으며 일부 환자에서는 간절제술과 비슷한 치료 성적을 보인다고 알려져 있다.² 경동맥화학색전술은 주로 다발성이며 간문맥종양혈전이 동반되지 않은 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기 중 중간 병기의 간세포암종 치료로 권고되고 있다.³ 최근에는 이들 치료를 병합함으로써 각각의 치료법의 장점을 최대화시켜 기존의 치료 한계를 극복하고자 하는 시도들이 있어 왔다. 본고에서는 고주파열치료술과 경동맥화학색전술 병행치료의 효과와 적용에 대해 간략하게 살펴보고자 한다.

Corresponding author : Byoung Kuk Jang

Department of Gastroenterology, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea
Tel. +82-53-250-8024, Fax. +82-53-250-7442
E-mail; jangha106@dsmc.or.kr

본 론

1. 고주파열치료술과 경동맥화학색전술의 적응증 및 병행치료의 이론적 근거

고주파열치료술은 간세포암종 내에 고주파 전극을 삽입한 다음 고주파 교류(460-500 kHz)를 흘려 분자간을 마찰을 유도함으로써 종양과 주변 조직을 가열하여 종괴를 응고괴사(coagulation necrosis)시키는 치료법이다.⁴ 고주파열치료술은 병변의 직경이 3 cm 이하에서는 90% 이상에서 완전괴사를 유도하고,^{5,6} 직경이 3-5 cm의 병변은 50-70%에서 완전괴사시킬 수 있다.⁷ 하지만 직경이 5 cm 이상인 경우는 완전괴사는 30% 이하에서만 얻을 수 있다고 알려져 있다.^{7,8} 따라서 우리나라를 포함한 대부분의 가이드라인에서는 종양의 개수가 3개 이하이고 직경이 3 cm 이하인 경우에 시행할 것을 권고하고 있다.^{3,9} 경동맥화학색전술은 항암제인 독소루비신이나 시스플라틴을 리피오들에 혼합하여 간세포암종의 영양동맥에 주입한 다음 젤폼 등과 같은 색전물질을 이용하여 종양의 영양동맥에 대해 선택적인 동맥색전술을 시행하는 것이다.¹⁰ 경동맥화학색전술은 BCLC 병기에 따르면 다발성결절의 간세포암종을 의미하는 중간 병기의 치료에 권고되고 있으며³ 우리나라의 가이드라인에서는 간절제술, 간이식, 고주파열치료술 및 에탄올주입술을 적용하기 어려운 간세포암종 중 수행 상태가 양호하고 주혈관침범이나 간외전이가 없을 때 추천하고 있다.⁹ 하지만 경동맥화학색전술은 근치적 치료가 아닌 고식적 치료법으로 분류되고 있다. 따라서 앞서 언급한 고주파열치료술의 치료 적응증을 넘는 직경이 3 cm 이상의 병변의 근치적 치료를 위해 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료가 시도되어 왔다. 이런 병행치료의 장점은 먼저 경동맥화학색전술을 시행하여 간세포암종의 혈액공급을 줄임으로써 고주파열치료술 시행 시에 혈관에 의한 열손실을 감소시켜 치료부위의 범위를 증가시킬 수 있을 뿐만 아니라 병변의 경계도 좀 더 명확하게 구별할 수 있고 더불어 위성 병변의 유무를 확인할 수도 있다.^{11,12}

2. 고주파열치료술과 경동맥화학색전술의 병합치료 성적

앞서 언급한 이론적인 장점들을 바탕으로 3 cm 이상의 병변에 대해 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치

료에 대한 많은 연구가 있었으며 이를 바탕으로 한 메타분석의 결과도 적지 않다.¹³⁻¹⁵ 혈관침범이 없는 7 cm 이하의 단일 병변 혹은 병변이 3개 이하인 경우 각각 크기가 3 cm 이하인 189명의 간세포암종 환자들을 대상으로 한 전향적 연구에서 경동맥화학색전술과 고주파열치료술과 병행치료군에서 고주파열치료술 단독치료군보다 생존기간과 무재발 생존기간(recurrence-free survival)이 유의하게 좋았다고 보고하였다(hazard ratio [HR], 0.525; 95% confidence interval [CI], 0.335 to 0.822; $P=0.002$; HR, 0.575; 95% confidence interval [CI], 0.374 to 0.897; $P=0.009$).¹⁶ 국내에서도 3.1-5.0 cm 크기의 병변을 대상으로 경동맥화학색전술과 고주파열치료술과 병행치료와 고주파열치료술 단독치료의 결과를 비교한 연구에서 1-, 3-, 5-, 7년 국소 병변 재발률은 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료군은 9%, 40%, 55%, 66%로 45%, 76%, 86%, 89%의 고주파열치료술 단독치료군보다 유의하게 낮았다($P<0.001$). 주요 합병증도 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료군에서는 발생하지 않았으나 고주파열치료술 단독치료군에서 3% (2/66)에서 발생하여 통계적으로 두 군 간에 차이는 없었다($P=0.499$).¹¹ 고주파열치료술 단독치료군에서 발생한 합병증은 고주파열치료술 후 복강 내 출혈과 간 내 구역성색으로, 모두 보존적 치료 후 호전되었다고 보고하였다.¹¹ 최근 단일 병변인 경우는 직경이 5 cm 이하, 3개 이하인 경우는 직경이 3 cm인 간세포암종 환자들을 대상으로 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료군과 경동맥화학색전술 단독치료군 및 고주파열치료 단독치료군의 성적을 비교한 후향적 연구에 따르면, 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료군에서 경동맥화학색전술 단독치료군 및 고주파열치료 단독치료군에서 보다 국소 재발률이 유의하게 낮았으며(HR, 0.309; 95% CI, 0.130 -0.736; $P=0.008$; and HR, 0.352; 95% CI, 0.158-0.787; $P=0.011$), 생존기간도 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료군에서 고주파열치료 단독치료군보다 유의하게 연장되었다(HR, 0.422; 95% CI, 0.185-0.964; $P=0.041$).¹⁷ 그 외 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료와 고주파열치료술 단독치료를 비교한 7개의 전향적 연구들을 메타 분석한 연구에서도 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료군은 고주파열치료술 단독치료군에 비해 1, 3년 생존율(odds ratio [OR]_{1 year}=2.39, 95% CI, 1.35-4.21, $P=0.003$; OR_{3 years}=1.85, 95% CI 1.26-2.71, $P=0.002$)과 무재발 생존율(recurrence-free survival rate) (OR_{1 year}=2.00, 95% CI 1.26-3.18,

$P=0.003$; $OR_{3\text{ years}}=2.13$, 95% CI 1.41–3.20, $P<0.001$)이 유의하게 높았다.¹³

3. 향후 해결되어야 할 문제점

앞서 살펴본 바와 같이 지금까지 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료에 대한 많은 연구가 있었지만 실제 임상에 널리 사용하기 위해서는 몇 가지 해결해야 할 문제점들이 있다. 우선 각 연구마다 상대적으로 이질적인 환자들이 포함되어 있어 기저 간기능뿐만 아니라 종양의 크기, 숫자 및 위치 등과 같은 요인들이 매우 다양하여 그 결과를 판단하는 데 어려움이 있다. 두 번째로는 경동맥화학색전술 후 고주파열치료술을 시행한 시점이 각 연구마다 1-30일로 매우 다양하다. 일반적으로 경동맥화학색전술과 고주파열치료술을 가능한 짧은 기간 내에 시행하는 것이 좀 더 동반 상승효과가 있을 것으로 생각되나 상대적으로 간기능의 악화와 같은 부작용의 위험이 증가된다.¹⁸ 따라서 최대한 효과를 높이고 부작용의 위험을 줄일 수 있는 최적의 기간을 찾아 표준화하는 과정이 필요할 것으로 생각된다. 또한 상당수의 후향적 연구에서는 경동맥화학색전술을 시행하기 전에 병합치료의 계획을 가지고 시행했다기보다는 경동맥화학색전술을 시행할 때 치료의 효과가 미흡할 것으로 예측되는 경우 고주파열치료술을 추가적으로 시행했을 가능성이 있다. 따라서 이로 인한 바이어스가 있을 수 있으므로 결과를 해석하는 데 주의를 요한다.

결 론

현재까지의 여러 연구 결과들을 종합해보면 수술적 절제가 용이하지 않은 직경이 3-5 cm의 간세포암종의 치료로 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료는 고주파열치료술 단독치료보다 우월한 결과를 보였다. 이런 결과들을 바탕으로 간세포암종 진료가이드라인에서도 이런 경우 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행치료를 권고하고 있다. 하지만 좀 더 임상에서 적극적으로 사용되기 위해서는 향후에 앞서 언급한 해결되지 않은 의문점에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Lim YS, Sinn DH, Kim SH, Korean Central Cancer Registry, Hwang

- JS, Han KH. Characteristics and survival of Korean patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide random sample study. *J Liver Cancer* 2014;14:97-107.
2. Lee JM, Park JW, Choi BI. 2014 KLCSC-NCC Korea Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: HCC diagnostic algorithm. *Dig Dis* 2014;32:764-777.
3. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
4. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000;217:633-646.
5. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661.
6. McGhana JP, Dodd GD 3rd. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:3-16.
7. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214:761-768.
8. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2003;10:338-347.
9. The Korean Liver Cancer Study Group; National Cancer Center. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2014, 1st ed. Seoul: Jin Printing and Communication, 2014:33-35.
10. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993;188:79-83.
11. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim SH, Yoon HK, Sung KB, et al. Medium-sized (3.1–5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1624-1629.
12. Iezzi R, Pompili M, Posa A, Coppola G, Gasbarrini A, Bonomo L. Combined locoregional treatment of patients with hepatocellular carcinoma: State of the art. *World J Gastroenterol* 2016;22:1935-1942.
13. Liu Z, Gao F, Yang G, Singh S, Lu M, Zhang T, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumor Biol* 2014;35:7407-7413.
14. Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:3872-3882.
15. Wang Y, Deng T, Zeng L, Chen W. Efficacy and safety of radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2016;46:58-71.
16. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, et al. Radio-

- frequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426-432.
17. Song MJ, Bae SH, Lee JS, Lee SW, Song do S, You CR, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 2016;31:242-252.
18. Choe WH, Kim YJ, Park HS, Park SW, Kim JH, Kwon SY. Short-term interval combined chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:12588-12594.