

대장·직장암의 간전이 병소에 대한 고주파 치료(Radiofrequency Ablation); 초기 경험 보고

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹진단방사선과학교실

민병소·이강영·박재균·김남규·이종태¹·민진식

Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer; Early Experience

Byung So Min, M.D., Kang Young Lee, M.D., Jae Kun Park, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Jong Tae Lee, M.D.¹, and Jin Sik Min, M.D.

Purpose: The aim of this study is to describe the safety and efficacy of radiofrequency ablation (RFA) in the treatment of unresectable liver metastasis from colorectal cancer.

Methods: From January 1999 to December 2000, we undertook 48 RFA procedures in 36 patients with unresectable metastatic liver tumor from colorectal cancer. RFA was performed either via celiotomy (n=23) or using a percutaneous approach (n=25) under ultrasound guidance using a LeVeen needle electrode and a RF 2000 generator. Patients were followed with spiral computed tomographic scans at 1 week after RFA.

Results: RFA was performed in 15 patients with synchronous hepatic metastasis and 21 with metachronous hepatic metastasis. The mean tumor size was 3.1 cm (range; 0.5~7.2 cm). In 2 patients, complete ablation failed due to anatomic tumor location. Nine patients (25%) exhibited post RFA complications (9 cases of fever, 8 of abdominal pain, and 1 of hematoma) which showed spontaneous resolution and there was no treatment-related death. At a mean follow up of 10.1 months, 12 patients (33.3%) had recurred in the liver and 3 (8.6%) at the RFA site, while 16 (44.4%) remained clinically free of disease.

Conclusion: Although RFA is a relatively safe procedure in patients with unresectable hepatic metastasis from colorectal cancer, the possible development of new metastatic disease after RFA is currently a limitation in this form of treatment.

Further study on the efficacy of RFA versus other treatment modalities is needed. (J Korean Surg Soc 2002;62:145-149)

Key Words: Colorectal cancer, Hepatic metastasis, Radiofrequency ablation

중심 단어: 대장암, 간전이, 고주파치료

Departments of Surgery and ¹Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

대장·직장암의 근치적 절제 후 원격 전이는 치료 실패의 중요한 원인 가운데 하나로 간은 가장 흔하게 원격 전이가 발견되는 장기이다.(1) 대장·직장암의 간전이는 완전 절제를 하였을 경우 20~35%에 이르는 장기 생존율을 보여(2-4) 대장·직장암에 있어 간전이는 적극적인 치료의 대상이 되고 있다. 현재까지 간전이에 대한 치료는 수술이 가장 좋은 것으로 알려져 있으나 실제로 간전이 병소가 진단 당시에 절제 가능한 경우는 전체 간전이 환자의 5~15% 정도로 드물다.(5,6) 절제가 불가능한 간전이 병소에 대하여 냉동치료법(cryoablation), 경동맥 화학 색전술, 에탄올 주입법, 고주파 고열 치료(radiofrequency ablation) 등 여러 방법이 시도되고 있으나 이들 요법의 효과나 효능에 관하여 아직까지 논란의 여지가 많다.(7)

고주파 고열 치료의 원리는 고주파 발생기를 통하여 발생된 고주파 교류를 목표 조직 내로 흘러 들임으로 주위 조직의 세포 내 이온들을 불안정하게 함으로써 마찰열을 유발시켜 세포 내의 수분을 손실시키고 단백질의 변성 및 조직 괴사를 시키는 것이다. 1990년대에 들어서 Rossi 등(8)과 McGahan 등(9)이 적극적인 임상 적용을 하여 이루어져 현재 고주파 고열 치료는 간내 종양 치료의 한 방법으로 인정받고 있다. 저자들은 절제 불가능한 대장·직장암의 간전이에 대해 대체 치료의 하나인 고주파 고열 치료의 초기 경험을 통하여 이 치료의 안정성과 효과를 확인하고자 한다.

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5562, Fax: 02-313-8289
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2001년 11월 1일, 게재승인일 : 2002년 1월 21일
본 논문의 요지는 2001년 춘계 암학회에서 구연 발표되었음.

방 법

1999년 1월부터 2000년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 간전이로 진단받은 대장·직장암 환자 가운데 간전이 병소가 절제 불가능한 것으로 판정되어 고주파 고열 치료를 시행받은 36명의 환자를 대상으로 하였다. 간전이 병소를 절제 불가능한 것으로 판정한 기준은 간내 전이 병소의 수가 3개 이상이거나 3개 미만이라 하더라도 위치가 간의 양 엽에 모두 위치하여 완전한 절제가 불가능한 경우, 병소가 주요 혈관 구조 또는 담관 구조에 인접하여 이들 구조를 손상시키지 않고 절제하기가 불가능한 경우, 환자의 전신상태 또는 동시에 이환된 질환 등으로 인하여 간절제 후 회복이 불가능하다고 판단된 경우, 이전에 간전이로 간절제를 시행받은 환자로 다시 간절제를 시행할 경우 간부전에 빠질 위험이 있다고 생각되는 경우로 하였다. 이러한 환자들 중 간의 장기에 전이가 있는 경우, 초음파로 간내 병소를 확인할 수 없는 경우, 간내 전이 병소가 우측 또는 좌측 주 담도와 인접해 있는 경우 또는 PT (prothrom-

bine time) <80%로 연장되어 있는 경우는 고주파 고열 치료 대상에서 제외하였다.

치료에 사용된 기기는 Radiotherapeutics (Sunnyvale, CA, USA)사에서 제작한 90 watt 용량의 고주파 발생기와 LeVeen 전극이다. LeVeen 전극은 15 G, 길이 15 cm의 절연체 내부에 10개의 갈고리 모양의 전극이 들어 있어 초음파 유도하에 절연체의 끝을 종양 내부에 위치시키고 갈고리 모양의 전극을 펴서 사용하였다. 경피적으로 시행하는 경우는 국소 마취 후 초음파 유도하에 병변의 중앙에 바늘이 위치하게 하였으며 개복 후 시행하는 경우는 수술장에서 초음파로 간내 병소를 확인하면서 시행하였으며(Fig. 1) 양자에서 모두 육안과 초음파로 종양이 괴사되는 것을 확인하였고 모든 환자는 시술 1주 후 전산화단층촬영을 실시하여 종양의 괴사 정도를 판정하였다(Fig. 2).

대상 환자의 평균 추적 관찰 기간은 10.1 개월(범위; 4~20 개월)이었고 대상 기간 중 시술과 관련한 합병증과 사망이 조사되었고 추적 중에 재발이 확인된 예에 대한 조사를 하였다.

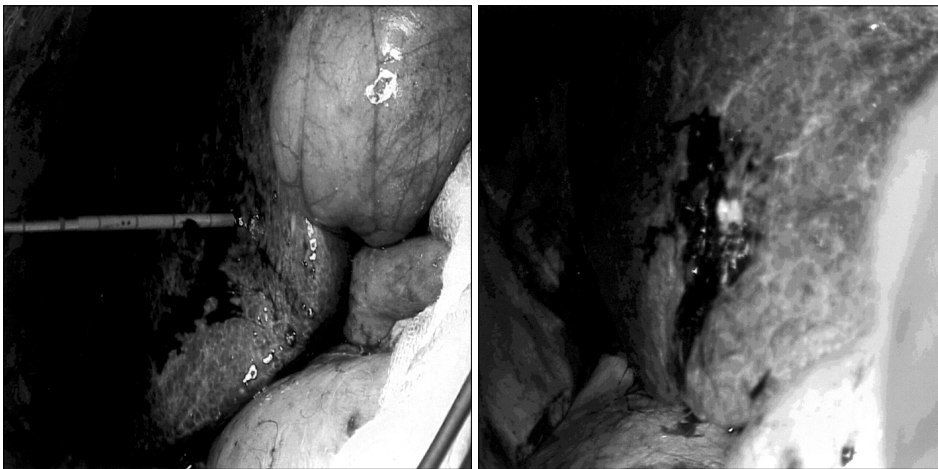


Fig. 1. Intraoperative radiofrequency ablation (pre. vs post.)

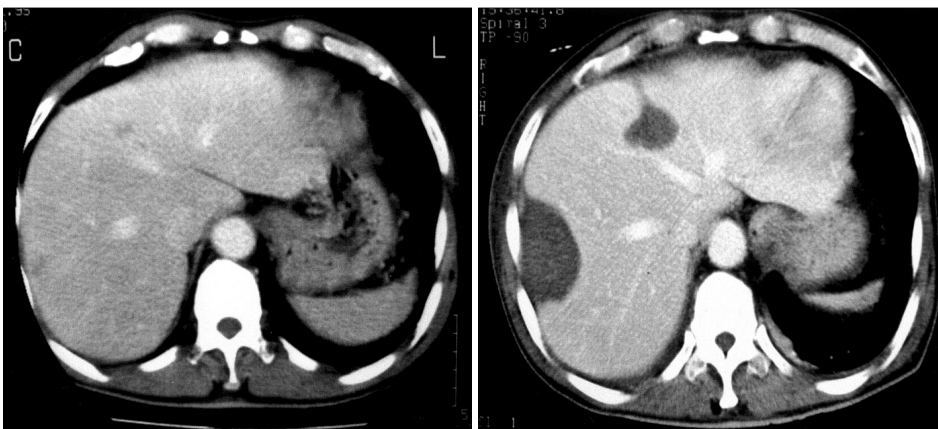


Fig. 2. Abdominopelvic CT scan of Pre and Post-radiofrequency ablation.

결 과

1) 환자의 특성

대상 환자는 모두 36명이었으며 고주파 고열 치료를 1회 받은 경우가 25명, 2회 받은 경우가 10명 그리고 3회 받은 경우가 1명으로 총 시행 횟수는 48회였다.

대상 환자 가운데 남자가 24명, 여자가 12명이었고 남녀 각각의 평균 연령은 60.6세, 55.2세였다. 간전이 가 원발병소와 동시성으로 진단된 경우가 15명, 이시성이 21명이었다. 원발병소의 위치는 직장이 18명으로 가장 많았으며 그 다음으로 S자 결장, 하행결장, 횡행결장 그리고 상행결장의 순이었다(Table 1). 간내 전이병소의 개수가 3개 이하인 경우가 42예, 4개 이상인 경우가 6예였으며 후자의 경우 모두 개복 후 실시하였다. 전이병소의 평균 크기는 3.1 cm (0.5~7.2 cm)이었다. 경피적으로 실시한 경우가 23예, 개복 후 실시한 경우가 25예로 후자는 다른 수술과 동시에 실시한 경우와 고주파 고열 치료 단독만을 위해 실시한 경우 모두를 포함하였다(Table 2).

모든 환자에서 시술 전후의 혈청 CEA 수치를 측정하였는데 시술 전에 비해 시술 후 수치가 감소한 경우가 30예이었다.

2) 합병증

치료 직후 모든 환자에서 SGOT/SGPT의 상승이 관찰되었

으나(평균 171.3/138.5 IU/dl, 표준 편차 191.3/211.2) 모두 1달 이내에 별다른 치료 없이 정상화되었다. 시술 후 9예에서 열이 발생하였고 이들은 모두 38°C 이하로 특별한 처치 없이 시술 3일 이내에 정상으로 회복되었다. 시술 중 복통을 호소한 경우가 4예 있었고 시술 후 복통을 호소한 경우가 4예 있었다. 시술 중 복통을 호소한 4예는 시술 후에는 복통을 호소하지 않았으며 시술 후 복통을 호소한 4예는 시술 당일과 시술 다음 날에만 복통이 있었으며 1~2회의 진통제 투여로 조절되었다. 1예에서 시술 후 간내 혈종이 합병되었으나 간기능 검사결과와 이상 소견은 없었으며 아무런 증상도 호소하지 않았다. 이 혈종은 시술 2달 후 시행한 전산화단층촬영에서는 관찰되지 않았다.

3) 치료결과

추적 기간 중 2명이 사망하였는데 2명 모두 고주파 고열 치료 후 2달 이상 지난 후 사망하였으며 모두 항암화학요법의 독성으로 사망하였다.

고주파 고열 치료가 시도된 1주 후 시행한 전산화단층촬영에서 전이 병소 총 113개 중 111개의 병소에서(98.2%) 완전 관해가 이루어졌고 2개의 병소에서 완전한 치료에 실패하였다. 1예는 병소의 위치가 하대정맥과 연결하고 있어 종양의 괴사가 완전히 되지 않은 경우이며 마지막 1예는 종양

Table 1. Patients characteristics (N=36)

Sex	
Male	24 (60.6)
Female	12 (55.2)
Stage of primary tumor	
Synchronous	15
B1	0
B2	0
C1	0
C2	15
Metachronous	21
B1	1
B2	4
C1	0
C2	16
Primary tumor location	
Rectum	18
Sigmoid	8
Descending	5
Transverse	2
Ascending	3

Table 2. Tumor characteristics & RFA*

Number of RFA	
1	25
>1	11
Method	
Percutaneous	23
Intraoperative	25
Number of hepatic metastasis	
1	13
2	14
3	15
≥4	6
Size of tumor	0.5~7.2 cm (mean 3.1 cm)

*RFA = radiofrequency ablation.

Table 3. Recurrence pattern after RFA*

Hepatic	Marginal	3
	Intrahepatic	12
Extrahepatic		2
Combined		2

*RFA = radiofrequency ablation.

이 간 위쪽(dome)에 있어 경피적으로 접근하기가 어려워 실패한 경우로 1주일 뒤 다시 개복하여 성공적으로 고주파 고열 치료를 시행하였다.

모두 19명(52.8%)에서 재발이 발견되었다. 12명에서 간내에 새로운 전이 병소가 발생되었으며 3명에서는 고주파 고열 치료를 받은 부위의 경계(margin)에서 재발하였다(Table 3).

고 찰

대장·직장암 환자에서 간전이하는 가장 흔한 전신 재발의 형태이다. 오랜 동안 간으로의 원격 전이가 있는 대장암 환자의 수술적 치료는 회의적인 의견이 대부분이었으나 검시(autopsy) 결과에 근거한 연구에서 대장암으로 사망한 환자의 1/3에서 다른 부위로의 전이가 없이 간만이 유일한 전이 기관인 경우가 확인되었기 때문에 이에 근거하여 간전이에 대한 적극적인 치료를 시작하였고(10) 그 결과 20~35%에서 장기 생존율이 보고되고 있다.(2-4) 하지만 간전이가 있는 환자에서 수술적 절제가 가능한 환자는 5~15%에 불과하고(5,6) 절제가 불가능한 간전이를 동반한 환자의 치료는 경동맥 화학색전술, 에탄올 주입법, 고주파 고열치료 등이 있다.(7)

고주파 고열 치료의 원리는 고주파 발생기를 통하여 발생된 고주파 교류를 목표 조직 내로 흘러 들임으로 주위 조직의 세포 내 이온들을 불안정하게 함으로써 마찰열을 유발시키게 되며 이는 세포 내의 수분을 손실시키며 단백질의 변성 및 조직을 괴사시키는 것으로 알려져 있다.(11,12) 1990년대에 들어서 Rossi 등(8)과 McGahan 등(9)이 적극적인 임상 적용을 하여 현재 고주파 고열 치료는 간내 종양 치료의 한 방법으로 인정받고 있다. 고주파 치료 후 합병증은 2.4~3.3%로 보고되고 있고 이에 따른 사망률은 거의 보고가 없다.(13-15) 냉동 치료의 경우 합병증이 40.7%로 보고되고 있고 이와 비교하여 고주파 치료는 비교적 안전한 것으로 보고되고 있다.(14) 저자들의 경우 발생한 합병증은 9예(25%)였으나 대개 경미한 미열이 대부분이었고 모두 수술 후 2~3일 이내에 정상화되는 것들이었다. 사망은 2예가 있었으나 모두 고주파 고열 치료와는 무관한 것이었다. 수술 후 간효소 수치의 일시적인 상승이 관찰되었으나 특별한 치료 없이 수주 내에 회복되었다. 1예에서 간내 혈종이 있었다. 이럴 경우 초음파 유도하에 15 G 전극을 간내에 위치시키는데 병소가 간 실질 깊은 곳에 위치할 경우 간내의 혈관 구조를 손상시킬 수 있기 때문이다. 그러나 실제 우려했던 바와는 달리 혈종이 생긴 경우는 1예밖에 없었는데 이는 고주파 고열 치료 시 종양뿐 아니라 주위 조직도 동일하게 열을 가하기 때문에 이것이 지혈효과를 내는 것으로 생각된다. 실제로 개복 후 수술장에서 고주파 고열 치료를 시행하는 경우 전극을 간내에 위치시킨 직후에는 전극을 넣은 주위로 출혈이 되나 치료가 진행되어 조직이 괴사되

어 감에 따라 출혈이 점점 멈추는 것을 볼 수 있었다. 따라서 저자들의 경우 발생한 합병증은 경미한 것이었고 주요 합병증의 발생은 간내 혈종이 발생한 1예에서만 있었다.

고주파 고열 치료는 경피적으로 초음파 유도하에 비교적 간단히 시술할 수 있는 방법이나 실제로 경피적인 방법은 몇 가지 제약이 따른다. 저자들은 경피적 초음파 유도하에서 시술을 시행하였기 때문에 초음파로 볼 수 없는 병변 즉, 크기가 너무 작거나 위치가 횡경막에 가까운 경우에는 시행하기가 어려웠다. 또한 병소의 위치가 간내 주요 구조물 즉, 간문맥, 간정맥 또는 하대정맥 등에 가까운 경우는 숙련된 시술자가 아니라면 쉽게 시술할 수 없었다. 또 여러 번 시술해야 하는 경우엔 환자에게 심한 고통을 주어 실제로 병소의 개수가 3개 이상이거나 크기가 3 cm 이상인 경우에는 경피적으로 시행하기가 거의 불가능하였다. 수술 중 시행하는 초음파는 경피적으로 시행하는 것보다 더 작은 병소까지 찾아 낼 수 있으며 간 주위의 인대를 절제하여 간을 가동화(mobilization)시키면 간내의 어느 곳에 위치한 병소라도 시술이 가능해진다. 또한 크기가 3 cm 이상인 경우나 병소가 여러 개인 경우에도 손쉽게 시술할 수 있다. 개복 후 시행하는 방법의 문제점으로는 전신마취를 시행해야 한다는 것과 개복을 해야 하기 때문에 입원기간이 경피적 방법에 비해서 길어지고 수술 후 통증이 따른다는 것 등이 있다. 따라서 이러한 점들을 고려하여 치료 방법을 선택해야 할 것이고 더 나아가 경험의 축적과 함께 각 방법에 대한 적응증이 제시되어야 할 것으로 생각한다.

저자들의 경우 재발률은 52.8%로 다른 보고에 비교하여 높은 재발률을 보였다. 이 이유 가운데 하나는 대상 환자군이 다르기 때문이라고 생각한다. 고주파 고열 치료 후 2.2~60%의 재발률이 보고되고 있으나(14-17) 대개의 보고는 간의 원발암을 대상으로 한 경우이고 전이암만을 대상으로 한 보고는 드물다. Gillams 등은 대장암으로부터의 간전이암만을 대상으로 고주파 고열 치료 결과 보고에서 추적 기간 중에 간에 새로운 병소가 발견되는 확률을 58%로 보고하였다.(16) 다른 보고에서도 전이암을 대상으로 한 경우 재발률이 높게 보고되고 재발률이 낮은 경우는 대개 간의 원발암을 대상으로 한 경우였다.(18,19) 저자들의 경우 다발성 병소가 있는 경우에도 시술을 하였고 크기가 최고 7.2 cm인 경우에 시술된 예가 있었다. 또한 대상 환자들 중 13명은 이미 원발암의 간전이로 간절제를 1회 이상 시행 받은 적이 있는 환자였다. 이러한 요인들이 다른 보고에 비하여 높은 재발률을 보이게 하는 원인이 되었을 것으로 생각한다. 가장 흔한 재발 양상은 간내에 새로운 전이 병소가 발생하는 것인데 12예 중 2예에서는 시술 2달 후 간 전체에 파종(dissemination)되는 양상으로 나타나는 경우도 있었다. Curley 등(13)은 고주파 고열 치료 부위에서의 재발은 1.8%인 반면에 원발 병소가 아닌 다른 부위에 재발하는 경우가 27.6%라 하였다. 간 이외의 새로운 전이가 생기는 것까지 합쳐서 고

려한다면 결국 고주파 고열 치료 후 대부분의 재발은 간내 또는 간 이외의 장기에서 새롭게 발생된 것으로 이는 고주파 고열 치료에 의하여 국소 조절에는 성공하였으나 전신적인 압 조절에 실패한 것으로 추가적인 치료의 필요성과 처음에 치료를 시작할 대상 환자의 적응증의 중요성을 시사하는 것으로 생각된다. 간전이에 대한 치료 후 예후 인자는 원발 병소의 병기, 간 이외의 재발 병소의 유무, 완전한 절제연 등이 많이 언급되고 있고 Gillams 등(16)은 고주파 고열 치료 후 간전이 병소의 수, 치료 횟수 등이 독립적인 예후 인자라고 하였다. 저자들의 경우 대상 환자의 원발 병소의 병기와 예후와의 관계를 보고자 했으나 동시성 간전이 있는 경우는 모든 환자가 원발 병소의 병기가 MAC (Modified Astler-Coller) C2에 해당하고 이시성 간전이가 있는 경우에도 21명 중 16명이 MAC C2에 해당하는 환자여서 비교에 어려움이 있었다.

저자들의 경험은 고주파 고열 치료가 비교적 안전하게 시술할 수 있는 치료 방법임을 보여준다. 하지만 치료 효과에 대하여는 결론을 도출하기는 아직 무리가 있고 이를 위하여 경험의 축적이 필요하고 이를 통한 적절한 적응증이 필요할 것으로 생각된다. 또한 이 치료 방법과 기존의 다른 치료 방법을 비교하는 다른 연구가 필요할 것이고 각각의 치료 방법이 보완적으로 쓰일 수 있는 가능성에 대한 조사도 추가되어야 할 것이다.

결 론

고주파 고열 치료는 절제가 불가능한 대장·직장암의 간전이에 대한 치료법의 하나로, 합병증의 발생률이 높지 않으며 그 정도가 경미하여 안전한 술식이라 할 수 있다. 또한 비교적 손쉽게 실시할 수 있으며 개복 후 수술장에서 시행하는 방법까지 고려한다면 병소의 위치 등에 의한 제한을 받지 않게 된다. 효능 및 다른 치료법과의 비교에 대하여는 전향적 무작위 연구법 등을 통한 고찰이 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986;150: 195-203.
- 2) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastasis: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1988;103:278-84.
- 3) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastasis. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.

- 4) Park JK, Kim NK, Lee KY, Lee WJ, Kim BR, Sohn SK, et al. Prognostic factors affecting survival rate following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2001;61:583-7.
- 5) Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984;119:647-51.
- 6) Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1989;210:127-38.
- 7) Scudamore CH, Patterson EJ, Shapiro AMJ, Buczkowski AK. Liver tumor ablation techniques. *J Invest Surg* 1997;10:157-64.
- 8) Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990;76:54-7.
- 9) McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency lesion making. *Invest Radiol* 1990;25:267-70.
- 10) Gilbert HA, Kagan AR. Metastases: incidence, detection, and evaluation without histologic confirmation. In: Weiss L, ed. *Fundamental aspects of metastasis*. Amsterdam: North-Holland Publishing, 1976. p.385-405.
- 11) dArsonval A. Action physiologique des courants alternatifs. *Comp Rend Soc Biol* 1891;43:283.
- 12) King AJ, Williams DI, Nichol CS. Hyperthermia in the treatment of resistant gonococcal and non-specific urethritis. *Br J Ven Dis* 1943;19:96-100.
- 13) Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8.
- 14) Pearson AS, Izzo F, Fleming RYD, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178:592-9.
- 15) Rose DM, Allegra DP, Bostick PJ, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation: A novel primary and adjunctive ablative technique for hepatic malignancies. *Am Surg* 1999;65: 1009-14.
- 16) Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:656-61.
- 17) Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, Mitry RR, Pignatelli M, Habib N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 1999;177: 303-6.
- 18) Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001;220:145-9.
- 19) Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, Livraghi T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205:367-73.